



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ŞİZOFRENİ VE BİPOLAR DUYGUDURUM BOZUKLUĞU TANILI
OLGULARIN BİLİŞSEL FONKSİYONLARI İLE TRİPTOFAN
METABOLİTLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Ahmet Furkan TOSUN

UZMANLIK TEZİ

BURSA- 2025



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
UH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ŞİZOFRENİ VE BİPOLAR DUYGUDURUM BOZUKLUĞU TANILI
OLGULARIN BİLİŞSEL FONKSİYONLARI İLE TRİPTOFAN
METABOLİTLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Dr. Ahmet Furkan TOSUN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Aslı SARANDÖL

BURSA- 2025

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	iii
TABLolar.....	v
ÖZET.....	vii
İNGİLİZCE ÖZET	ix
1. GİRİŞ	1
1.1. Şizofreni.....	1
1.1.1.Epidemiyoloji	1
1.1.2. Klinik Seyir	2
1.1.3. Etiyoloji.....	2
1.2. Bipolar Duygudurum Bozukluğu	5
1.2.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	5
1.2.2. Etiyoloji.....	6
1.3. Şizofreni ve BDB.....	7
1.3.1. Genetik.....	7
1.3.2. Nörogörüntüleme Bulguları	8
1.3.3. Şizofreni ve BDB'de Triptofan Metabolitleri.....	9
1.3.3.1. Kinürenin Yolağı.....	9
1.3.4. Şizofreni Ve BDB'de İnflamasyon	13
1.3.5. Şizofreni ve BDB'de Bilişsel Fonksiyonlar.....	17
1.4. Çalışmanın Amacı ve Bilimsel Dayanağı	20
2. GEREÇ VE YÖNTEM	22
2.1. Yöntem	22
2.1.1. Çalışmanın Evreni.....	22
2.1.2. Örneklem Seçimi.....	22
2.1.3. İşlem.....	23
2.2. Gereçler	24
2.2.1. Sosyodemografik Veri Formu.....	24
2.2.2. YMDÖ	24
2.2.3. HDÖ	25
2.2.4. PANSS	25
2.2.5. ŞKKDÖ.....	26
2.2.6. CŞDÖ.....	26
2.2.7. Stroop testi	26

2.2.8. Sözel Bellek Süreçleri Testi.....	27
2.2.9. Sözel Akıcılık Testi.....	27
2.2.10. İz Sürme Testi.....	27
2.2.11. Sayı Menzili Testi.....	28
2.2.12. İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi Ölçeği.....	28
2.3. İstatiksel Analiz.....	29
2.4. Etik.....	29
3. BULGULAR.....	30
3.1. Sosyodemografik veriler.....	30
3.2. Klinik Veriler.....	31
3.2.1. İlaç Kullanımı Verileri.....	33
3.3. Triptofan Metabolitleri Ve İnflamasyon Verileri.....	34
3.4. Bilişsel Testlere İlişkin Veriler.....	37
3.4.1. Sayı Menzili.....	37
3.4.2. Stroop.....	38
3.4.3. Sözel Akıcılık.....	39
3.4.4. İz Sürme.....	41
3.4.5. Sözel Bellek.....	42
3.5. Triptofan Metabolitleri ile Bilişsel Testler Arasındaki Korelasyonlar.....	44
3.6. Klinik Veriler ile Bilişsel Testler Arasındaki Korelasyon.....	47
3.7. IL-6 ile triptofan metabolitleri arasındaki korelasyonlar.....	50
3.8. Triptofan Metabolitleri ile Bilişsel Testlerin Regresyon Analizi.....	51
4. TARTIŞMA.....	56
KAYNAKLAR.....	66
EKLER.....	83
TEŞEKKÜR.....	99
ÖZGEÇMİŞ.....	101

KISALTMALAR

3-HK: 3-hidroksikinürenin

a7nACh: alfa7 nikotinik

BDB: Bipolar Duygudurum Bozukluğu

CŞDÖ: Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği

DDD: Duygudurum düzenleyici

HDÖ: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

IDO1 ve IDO2: İndolamin-2,3-dioksijenaz 1 ve 2

İGD: İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi Ölçeği

İS-A: İz Sürme Testi A

İS-B: İz Sürme Testi B

IL: İnterlökin

KAT: Kinürenin aminotransferaz

KMO: Kinürenin 3-monooksijenaz

KİNA: Kinürenik asit

KİN: Künirenin

MCCB: MATRICS Bilişsel Konsensus Bataryası

MDB: Majör depresif bozukluk

NMDA: N-metil-D-aspartat

PANSS: Pozitif ve negatif sendrom ölçeği

KA: Kinolinik asit

SAKP: Sözel Akıcılık Kategori Puanı

SAT: Sözel Akıcılık Toplam

SASF: Sözel Akıcılık Süre Farkı

SBAB: Sözel Bellek Anlık Bellek

SBEYÖ: Sözel Bellek En Yüksek Öğrenme

SBKH: Sözel Bellek Kendi Hatırladığı

SBTD: Sözel Bellek Tamamladığı Deneme

SCH-İ: Şizofreni iyileşme sağlanan

SCH-İS: Şizofreni iyileşme sağlanamayan

SMİ: Sayı Menzili İleri

SMG: Sayı Menzili Geri

SMT: Sayı Menzili Toplam

SSF: Stroop Süre Farkı

SHS: Stroop Hata Sayısı

SK: Sağlıklı kontrol

TDO: Triptofan-2,3-dioksijenaz

TRP: Triptofan

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

YMDÖ: Young Mani Derecelendirme Ölçeği

TABLÖLAR

Tablo 1. Hasta grupları ve sağlıklı kontrol grubunun sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 2. Sosyodemografik verilerde saptanan anlamlı veriler için gruplar arası posthoc analiz sonuçları

Tablo 3. Hasta gruplarının klinik özellikler açısından karşılaştırılması

Tablo 4. Hasta gruplarının klinik semptom ölçekleri açısından karşılaştırılması

Tablo 5. İGD skorları için posthoc analiz sonuçları

Tablo 6. Hasta gruplarının kullandıkları antipsikotik ilaçlar açısından karşılaştırılması

Tablo 7. Hasta gruplarının kullandıkları diğer psikotrop ilaçlar açısından karşılaştırılması

Tablo 8. Diğer psikotrop ilaçlar açısından gruplar arası anlamlı olanlar için posthoc analiz sonuçları

Tablo 9. Hasta grupları ve sağlıklı kontrol grubunun triptofan metabolitleri ve inflamasyon belirteçleri açısından karşılaştırılması

Tablo 10. Triptofan metabolitleri ve inflamasyon için gruplar arası anlamlı olanlar için posthoc analiz sonuçları

Tablo 11. Grupların Sayı Menzili testleri açısından karşılaştırılması

Tablo 12. Sayı Menzili testleri için Posthoc Analiz Sonuçları

Tablo 13. Grupların STROOP testleri açısından karşılaştırılması

Tablo 14. STROOP testleri için Posthoc Analiz Sonuçları

Tablo 15. Grupların Sözel Akıcılık testleri açısından karşılaştırılması

Tablo 16. Sözel Akıcılık testleri için Posthoc Analiz Sonuçları

Tablo 17. Grupların İz Sürme testleri açısından karşılaştırılması

Tablo 18. İz Sürme testleri için Posthoc Analiz Sonuçları

Tablo 19. Grupların Sözel Bellek testleri açısından karşılaştırılması

Tablo 20. Sözel Bellek testleri için Posthoc Analiz Sonuçları

Tablo 21. Bilişsel testler ile triptofan metabolitleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Tablo 22. Bilişsel testler ile sosyodemografik veri ve klinik veriler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Tablo 23. IL-6 ile triptofan metabolitleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Tablo 24. SMT için regresyon modelleri

Tablo 25 . SMT için regresyon analizi

Tablo 26. SAT için regresyon modelleri

Tablo 27. SAT için regresyon analizi sonucu

Tablo 28. SSF için regresyon modelleri

Tablo 29. SSF için regresyon analizi sonucu

Tablo 30. SBAB için regresyon modelleri

Tablo 31. SBAB için regresyon analizi sonucu

Tablo 32. SBKH için regresyon modelleri

Tablo 33. SBKH için regresyon analizi sonucu

ÖZET

Şizofreni ve Bipolar Duygudurum Bozukluğu (BDB), varsanılar, sanrılar ve duygudurum belirtileri gibi benzer semptomlarla seyreden iki farklı psikiyatrik hastalıktır. Her iki hastalık da kronik seyir gösterir ve işlevsellikte bozulma ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, bilişsel işlev bozuklukları bu hastalıklara sıklıkla eşlik eder. Bu çalışmanın amacı, Şizofreni ve BDB hastalarında bilişsel etkilenmeyi değerlendirmek ve bu etkilenmenin triptofan metabolitleriyle olan ilişkisini incelemektir.

Araştırmaya Şizofreni tanısı almış ve iyileşme sağlanmış 35 birey, iyileşme sağlanamamış 35 birey, BDB tanısı almış 35 birey ve kontrol grubu olarak sağlıklı 35 birey dahil edilmiştir. Katılımcıların bilişsel işlevlerini değerlendirmek amacıyla İz Sürme Testi, Stroop Testi, Sözel Bellek Süreçleri Testi, Sözel Akıcılık Testi ve Sayı Menzili Testi uygulanmıştır. Ayrıca, tüm katılımcıların kan seviyelerinde Kinürenin (KİN), Kinolinik Asit (KA), Kinürenin 3-monooksijenaz (KMO) ve Interlökin-6 (IL-6) düzeyleri ölçülmüş; gruplar arası karşılaştırmalar yapılmıştır.

Sonuçlar, bellek, işlem hızı ve yürütücü işlevlerin tüm hasta gruplarında sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğunu göstermiştir. Bilişsel etkilenme düzeyi en fazla Şizofreni iyileşme sağlanamamış grupta, ardından Şizofreni iyileşme sağlanmış grupta ve son olarak BDB grubunda gözlenmiştir. Şizofreni iyileşme sağlanmış grubu ile BDB grubunun bilişsel test performanslarının büyük ölçüde benzer olduğu belirlenmiştir. KİN düzeyleri, hasta gruplarında kontrol grubuna kıyasla yüksek bulunurken, KA düzeyleri hasta gruplarında düşük bulunmuştur. Özellikle KA olmak üzere, KİN ve KMO düzeylerinin bilişsel etkilenmeyle anlamlı ilişkili olduğu belirlenmiştir.

Şizofreni ve BDB hastalarında yaygın olarak görülen bilişsel bozukluklar için halen etkili bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Bu çalışmanın, triptofan metabolitlerinin Şizofreni ve BDB hastalıklarında remisyon dönemlerine göre nasıl farklılık gösterdiğine dair bulgular sunarak literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, Bipolar Bozukluk, Kinürenin, Kinolinik Asit



SUMMARY

Investigation of the Relationship Between Cognitive Functions and Tryptophan Metabolites in Patients Diagnosed with Schizophrenia and Bipolar Mood Disorder

Schizophrenia and Bipolar Mood Disorder (BMD) are two distinct psychiatric disorders that present with similar symptoms such as hallucinations, delusions, and mood disturbances. Both disorders are chronic and associated with functional impairment. Additionally, cognitive dysfunctions frequently accompany these conditions. This study aims to evaluate cognitive impairment in patients with Schizophrenia and BMD and investigate its relationship with tryptophan metabolites.

The study included 35 patients diagnosed with Schizophrenia in remission, 35 patients with non-remission Schizophrenia, 35 patients diagnosed with BMD, and 35 healthy controls. The Trail Making Test, Stroop Test, Verbal Memory Processes Test, Verbal Fluency Test, and Digit Span Test were administered to assess the participants' cognitive functions. Additionally, blood levels of Kynurenine (KIN), Quinolinic Acid (KA), and Kynurenine 3-Monooxygenase (KMO) were measured, and intergroup comparisons were conducted. The results showed that memory, processing speed, and executive functions were lower in all patient groups compared to healthy controls. The highest level of cognitive impairment was observed in the non-remission Schizophrenia group, followed by the remission Schizophrenia group and the BMD group.

The cognitive test performances of the remission Schizophrenia group were largely similar to those of the BMD group. KIN levels were found to be higher in the patient groups compared to the control group, while KA levels were lower. KA, KIN, and KMO levels,

particularly KA, were significantly associated with cognitive impairment. Currently, there is no effective treatment option for the cognitive impairments commonly observed in Schizophrenia and BMD patients. This study provides findings on the differences in tryptophan metabolites in Schizophrenia and BMD patients during remission periods, contributing to the literature.

Keywords: Schizophrenia, Bipolar Disorder, Kynurenine, Quinolinic Acid



1. GİRİŞ

1.1. Şizofreni

Şizofreni, bireyin düşüncesinde, algısında ve davranışlarında bozulmalara yol açan, kronik seyirli bir psikiyatrik bozukluktur. Şizofreni sanrılar, varsanılar, dezorganize davranışlar, gerçeği değerlendirme yetisinde ve bilişsel işlevlerde bozulma gibi semptomlarla kendini gösterir (1). Şizofreni dünya genelinde milyonlarca insanı etkileyen bir bozukluktur. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. baskıya (DSM-5) göre Şizofreni tanısı sanrı, varsanı, negatif belirtiler, darmadağın konuşma, ileri derecede dağınık davranış ya da katatoni davranışı semptomlarından en az ikisinin bir aylık süre içerisinde gözlemlenmesi ile konur. Tanı için bu belirtilerin bireyin sosyal ve mesleki işlevselliğinde en az altı ay süren bir düşüşe neden olması gerekir (4). Hastalığın farklı semptomlarla gitmesi nedeniyle; normalde bulunmayan, hastalıkla eklenen belirtileri ifade etmesi nedeniyle pozitif semptomlar ve normal işlevlerin azalması veya kaybını göstermesi sebebiyle de negatif semptomlar olarak iki farklı semptom tanımı yapılmıştır. Pozitif semptomlar; varsanılar, sanrılar, dağınık konuşma ve anormal hareketler olarak adlandırılırken; negatif semptomlar ise duygusal donukluk, sosyal çekilme, anhedoni (haz alamama), apati ve duygusal yoksunluğunu içerir. Hastalığın şiddetini ölçmek için kullanılan ölçeklerde pozitif ve negatif semptomların skorlaması farklı olmaktadır (3).

1.1.1.Epidemiyoloji

2008 yılında yayınlanan, şizofreninin prevalansı, insidans ve mortalitesi ile ilgili bir derlemeye göre insidans ve prevalansın yapılan çalışmalardaki örneklemeler arasında farklı olduğunu, bunun sebebinin şehir hayatı, göç durumu, sosyoekonomik durum gibi etkenlerle değiştiğini belirtmişlerdir. Bu derlemeye göre Şizofreninin medyan insidansı, 100.000

kişide 15,2 olarak belirlenmiş ve erkeklerin kadınlara oranı 1,4:1 olarak bulunmuştur. Şizofreni için yaşam boyu morbidite riskinin medyanı 1.000 kişide 7,2 olarak belirlenmiştir. Yine bu derlemeye göre; standartlaştırılmış mortalite oranına (SMR) göre, şizofreni tanısı olan bireylerin ölüm riski iki ile üç kat artmaktadır, bu artış son yıllarda daha da belirginleşmiştir (5).

Şizofreni genellikle erken yetişkinlik döneminde başlar. 2019 yılında yayınlanan meta-analizde, erkeklerde insidansın yirmili yaşların başında zirve yaptığını ve sonrasında sürekli olarak azaldığını gösterirken; kadınlarda ise zirve daha az keskin olup azalma daha yavaş gerçekleşir. Geç başlangıçlı (45 yaşından sonra) olgularda kadınların insidansının erkeklerle kıyasla daha fazla olduğunu belirten çalışmalar da vardır (6). Şizofreni ergenlikte de ilk kez ortaya çıkabilir. Şizofreninin çocukluk çağında (13 yaşından önce) başladığını belirten çalışmalar da vardır ancak nadirdir. Dünyanın en büyük çocukluk başlangıçlı vaka serisinden elde edilen kanıtlar, yaklaşık olarak 40.000'de 1 bir nüfus sıklığını göstermektedir (7). Ülkemizde yaklaşık 4000 kişi ile yapılan bir prevalans çalışmasında Şizofreni prevalansı %0,74 olarak bulunmuştur (8).

1.1.2. Klinik Seyir

Şizofreni kronik bir rahatsızlık olmasının yanı sıra bazı dönemlerde hastalar psikotik alevlenme yaşayabilir. Kullanılan antipsikotik ilaçlar ile hastaların semptomlarında gerileme görülebilir. Andreasen ve ark tarafından 2005 yılında Şizofreni için iyileşme ölçütleri geliştirilmiştir, bu ölçütlere göre Pozitif ve Negatif Semptom Ölçeği (PANNS) ile ölçülen sanrılar için P1; düşünce dezorganizasyonu için P2; varsanılar için P3; duygusal küntlük için N1; sosyal çekilme için N4; motivasyon eksikliği için N6; düşünce içeriği anormallikleri için G5; anormal düşünce içeriği için G9 skorlamalarından her biri için en fazla 3 veya daha düşük puan alması gerektiği bildirilmiştir (9).

1.1.3. Etiyoloji

1.1.3.1. Nörodejeneratif Hipotez

Şizofreni Emil Kraepelin tarafından “dementia preacox” (erken bunama) olarak adlandırılmış ve hastalığın bir beyin patolojisi olmasına dikkat

çekilmiştir. Bununla birlikte halen Şizofreni hastalığının etiyolojisi hakkında kesinleşmiş bir neden belirtilememiştir (10). Güncel alanyazından elde ettiğimiz veriler hastalığa bağlı beyinde geri dönüşümsüz harabiyet meydana geldiğidir. Bilgisayarlı tomografiler (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüler ile Şizofreni tanılı bireylerde yapısal değişiklikler gösterilmeye başlanmıştır. 18 bin kişiden fazla Şizofreni hastasının değerlendirildiği bir meta-analizde hastaların beyin görüntülemelerinde anlamlı derecede beyin volümünde azalma olduğu, bu azalmanın öncelikli olarak gri cevherde olduğu, erkeklerde azalmanın daha belirgin olduğu; antipsikotik kullanımından bağımsız, daha önce antipsikotik ilaç kullanımı olmayan bireylerin de beyin hacimlerinde anlamlı derecede azalma olduğu gösterilmiştir (11). Bir başka meta-analiz çalışmasında volüm kaybının yanı sıra Şizofreni hastalarının fonksiyonel beyin görüntülemelerinde özellikle dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC), anterior singulat korteks ve talamus gibi bölgelerde azalmış aktivitenin olduğu gösterilmiştir (12). Beyin hacmindeki azalmanın; tedavi edilmemiş hastalık süresi ve psikotik alevlenmelerin sayısı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (25,26). Psikotik alevlenmeler ve tedavi edilmemiş aktif psikozun beyin dokusunda yarattığı harabiyetin; mikrogliaların aktivasyonu ve makrofajların beyne girişi gibi inflamatuvar süreçler tarafından aracılık edildiği düşünülmektedir (27).

1.1.3.2. Genetik ve Risk Faktörleri

İnsan genomunda yaklaşık 270 gen lokusu şizofreni ve diğer psikotik bozukluklarla ilişkilendirilmiş, bunlar arasında 108 risk geni tek nükleotid polimorfizmi olarak tanımlanmıştır (13). Önemli bir şekilde, şizofreni ile ilişkili genlerin ve gen lokuslarının birçoğu, hücre farklılaşması, hücre düzenlemesi, hücre olgunlaşması, hücre göçü, hücrelerin yönlendirilmesi, hücre reseptörlerinin yapısı, hücre yapışması ve nöronlar söz konusu olduğunda, sinir ağlarının gelişimi gibi alanlarla ilişkilidir (14-16). Ayrıca, doku uyumluluğu kompleksinin bir parçası olan gen odakları, bağışıklık kimliği ve inflamatuvar süreçlerin kontrolünde kritik roller oynamaktadır (17,18).

Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklarda belirlenen genetik yatkınlığın yanı sıra, belirgin hastalık riskinin yaklaşık %20'sinin gebelik sırasında annenin

yaşadığı stres, anne karnında enfeksiyona maruz kalma, çocukluk hastalıkları, çocuklukta yaşanan zorluklar ve ergenlikte ya da çocuklukta metamfetamin veya kanabis gibi uyuşturuculara maruz kalma gibi çevresel faktörler tarafından belirlendiği düşünülmektedir (19). Bu çevresel risk faktörlerinin birçoğunun, küçük peptitler veya kısa ribonükleik asit (RNA) dizileri kullanarak diğer genlerin aktive edilmesi ya da baskılanması, deoksiribonükleik asit (DNA) metilasyonu ya da histonların (DNA sarmallarının kopyalanması için sarılması ve çözülmesi sürecine dahil olan proteinler) asetilasyonunun modülasyonu gibi epigenetik süreçler aracılığıyla şizofreninin ortaya çıkışı ve fenotipik gelişimini etkileyebileceği düşünülmektedir (20,21).

1.1.3.3. Nörogelişimsel Hipotez

Şizofreni ve diğer psikotik bozuluklarda beyin gelişiminin ve olgunlaşmasının patolojik seyrettiğini belirten çalışmalar vardır. Gebeliğin ikinci trimesterinde üretilen birçok nöroblast pozisyonlarına olması gerektiği gibi ulaşamaz ve bunun yerine beyaz maddenin derinliklerinde izole halde bulunur (22,23). Şizofreninin prodromal evresindeki bireylerde çocukluk ve ergenlik dönemleri boyunca nöron ve sinaptik bağlantı kaybı gösterilmiştir. Bu durum, prodromal evreyle tanı alma aşamasındaki bireylerin yaklaşık üçte biri ile yarısında beyinde atrofi değişiklikleri ve lateral ventriküllerin genişlemesi olduğu gösterilmiştir (24,25).

1.1.3.4. Nörotransmitter

Pozitif belirti ve semptomların, mezolimbik yolaktaki aşırı dopamin stimülasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir (28). Bu limbik dopamin 2 (D2) reseptörlerinin aşırı stimülasyonu ise, frontal kortekste gamma aminobütirik asit (GABA) internöronları tarafından inhibisyonun başarısızlığından ve ilgili mezostriatal dopamin nöronlarının hücre gövdelerindeki muskarinik-4 (M4) asetilkolin reseptörlerinin işlev bozukluğundan kaynaklanıyor gibi görünmektedir (28,29). Şizofrenide pozitif psikotik belirti ve semptomlara, özellikle görsel varsanılara, 5-hidroksitriptamin-2A (5HT2A) reseptörlerinin aşırı serotonin stimülasyonunun katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (28,30). Daha önce tanımlanan

gelişimsel patolojiler ve atrofi değişikliklerine ek olarak, frontal lobdaki D1 ve D3 dopamin reseptörlerinin yetersiz uyarımının, anosognozi (hastalığın farkında olmama) dahil olmak üzere şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların negatif semptomlarına ve bilişsel bozukluklarına katkıda bulunduğu görülmektedir (28,31). Önemli bir şekilde, tüm antipsikotik ilaçlar psikotik semptomları hafifletebilme kapasitesine sahip görünmektedir ve en büyük etkiler pozitif belirti ve semptomlar üzerinde gözlenmektedir (32). Özellikle, uzun etkili antipsikotikler nüksleri önlemede ve dolayısıyla hastalığın ilerlemesini ve ölüm oranını azaltmada üstün görünmektedir (33).

1.2. Bipolar Duygudurum Bozukluğu

Bipolar Duygudurum Bozukluğu (BDB); tekrarlayan duygudurum (hipomani, mani, çökkün ya da karma) dönemleri ile giden, erken erişkinlik yaşlarında başlayan, işlev kaybının görülebildiği, dönemler arasında tam ya da tama yakın düzelme (iyileşme) ile kalıntı belirtilerin olabildiği kronik bir ruhsal hastalıktır (35). DSM-V'e göre BDB 1 tanı ölçütleri; en az bir mani döneminin olması ve mani veya depresif dönemlerinin ortaya çıkışının başka bir hastalık (şizoaffektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk ya da tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğer bipolar ve ilişkili bozukluk) ile açıklanamaması olarak belirtilirken, BDB 2 tanı ölçütleri; en az bir hipomani dönemi ve en az bir majör depresif dönemin olması hiçbir zaman mani dönemi geçirilmemesi, ve bu duygudurum dönemlerinin başka bir hastalık ile daha iyi açıklanamaması olarak belirtilmiştir (4).

1.2.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

2011'de yayınlanan bir çalışmada 11 ülkeden toplam 61.392 yetişkinden oluşan bir birleşik örnekleme, BDB tip-I'in toplam yaşam boyu prevalansı %0,6, BDB 2'nin %0,4 ve alt eşik BDB'nin %1,4 olduğu bulunmuştur; bu da dünya genelinde toplam BDB prevalans tahminini %2,4 olarak vermektedir (36). 2017 yılında, BDB'nin küresel insidans oranı 4,53 milyon olarak hesaplanmıştır (39). BDB'nin ortalama başlangıç yaşı,

çoğunlukla erken yetişkinliktir. 2013 yılında yapılan bir kohort araştırmasında BDB'da hastalığın iki pik dönemine dikkat çekerek başlangıç yaşı olarak 15-24 ve 45-54 yaşları olmak üzere bimodal bir dağılım öne sürülmüştür. Ortalama başlangıç yaşı erken erişkinlik dönemi olan BDB, daha nadir de olsa çocukluk ve yaşlılık döneminde de ortaya çıkabilmektedir (37). Giménez-Palomo ve arkadaşlarının 2024 yılında yayınladığı derlemede BDB için; erken başlangıç yaşı, daha önceki atakların şiddetli olması, hızlı döngülü olması, düşük sosyal uyum, düşük eğitim düzeyi ve madde kullanımı hastalığın tekrarlaması için risk faktörü olarak belirtilmişken; işsizlik, düşük sosyoekonomik durum ve sosyal destek eksikliği gibi faktörlerin, epizod sıklığını artırdığı gösterilmiştir. Psikoterapötik yaklaşımların ve düzenli farmakolojik tedavi kullanımının relapsların önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (38).

1.2.2. Etiyoloji

1.2.2.1. Genetik

Klasik çalışmalar, BDB tanısında birinci derece akrabalarda/dizigotik ikizlerde (%5-10) monozigotik ikizlere (%40-70) kadar artan konkordans oranlarını göstermiştir (40). 41.917 BDB vakasının değerlendirildiği genom çapında ilişkilendirme çalışmasında (GWAS) BDB geliştirme riskini artıran 64 bağımsız genomik lokus tanımlanmıştır (41). BDB, majör depresif bozukluk (MDB) ve şizofreni arasında geniş bir genetik örtüşme gözlenmiştir (42,43).

1.2.2.2. Çevresel risk

Doğum öncesi ve perinatal olaylar, BDB riskiyle ilişkilendirilmiştir. 2023 yılında yayınlanan yaklaşık 18 bin BDB hastasının değerlendirildiği bir çalışmada; mevsimsellik (örneğin, Kasım ve Aralık aylarında doğumlar), perinatal solunum sıkıntısı, ile diğer perinatal faktörlerin BDB geliştirme riskiyle ilişkili olduğunu göstermiştir (44). Özellikle duygusal istismar ve ihmal gibi çocukluk dönemi travmaları, BDB geliştirme riskini artırmakta ve daha erken başlangıç, duygudurum ataklarının daha şiddetli seyretmesi, artmış intihar riski ve madde kötüye kullanımı ile ilişkilendirilmektedir (45).

1.3. Şizofreni ve BDB

Şizofreni ve BDB, klinik özelliklere dayalı farklı tanımlarla ele alınmıştır; bununla birlikte semptomları, risk genleri, verilen tedavi, tedavi yanıtı açısından önemli ölçüde birbiriyle örtüşmektedir (46,47). Kraepelin, klinik seyir temelinde şizofreni ve BDB'yi iki farklı psikoz türü olarak ayırmıştır, her iki bozukluğun varsanılar, sanrılar ve duygudurum semptomları gibi bazı ortak belirtileri paylaştığını belirtmiştir (48). Şizofreni ve BDB'nin örtüşmesini açıklamak için Kasanin, her iki hastalığın klinik özelliklerini barındıran şizoaffektif bozukluk kavramını ortaya atmıştır (49). Bununla birlikte, yalnızca fenomenolojik özellikler temelinde şizofreni, şizoaffektif bozukluk ve BDB net bir şekilde ayırt etmek bazen zor olabilir (1). Bu nedenle, biyolojik göstergelere dayalı geçerli bir tanı sistemine olan ihtiyaç artmıştır. DSM ve ICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) tanı ölçütleri, semptom temelli tanıların güvenilirliğini artırmak amacıyla geliştirilmiştir. Ancak bu tanı ölçütleri, nörobilim ve genetik bilgilerini dahil etmediği için ve bir arada bulunma ve heterojenlik sorunlarını çözmediği için yeterince geçerli olmayabilir (50,51). Bu bağlamda, Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü (NIMH), zihinsel hastalıkları incelemek için yeni bir değerlendirme sistemi olan Araştırma Alanı Kriterleri (RDoC) sistemini önermiştir (51). RDoC, kategorik tanıları dışlayan ve genetik, nöral ve davranışsal göstergelere dayalı boyutsal değerlendirmeyi benimseyen bir çerçeve sunmaktadır. Sistem, altı araştırma alanı ve sekiz analiz biriminden oluşmaktadır (52).

1.3.1. Genetik

Şizofreni ve BDB üzerine yapılan genetik araştırmalar, bu bozukluklar arasında dikkate değer benzerlikler olduğunu göstermektedir (53). İkiz çalışmaları, şizofreni, BDB ve şizoaffektif bozukluk için tek yumurta ikizlerinde %40-45, çift yumurta ikizlerinde ise %0-10 oranında konkordans göstermektedir (54-56). Bir meta-analizde, şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarının, diğer akrabalara kıyasla BDB geliştirme riskinin daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (57). Bu bulgular, şizofreni ve BDB arasında genetik

bir bağlantı olduğunu desteklemektedir. GWAS, her kromozomda bulunan bir milyondan fazla genetik işaretçiyi ele alır. Şizofreni ve BDB üzerine büyük ölçekli GWAS bulgularını özetleyen derlemede, her iki hastalığın benzer bir genetik duyarlılığı paylaştığını göstermektedir (58-60).

1.3.2. Nörogörüntüleme Bulguları

Şizofreni ve BDB, ventriküler genişleme ve genel beyin hacmi azalması gibi morfolojik beyin değişiklikleri açısından dikkate değer bir örtüşme sergilemektedir (61). Örneğin, bütün beyni kapsayan voksel tabanlı morfometri (VBM) çalışmaları, her iki bozuklukta da gri madde hacimlerinde, özellikle bilateral insula ve anterior singulat kortekste azalma olduğunu göstermektedir (62). Bununla birlikte, şizofrenide genel gri madde eksiklikleri BDB'den daha büyüktür. Şizofreni hastaları, BDB hastalarına göre fronto-temporal korteks, talamus, hipokampus ve amigdala gibi bölgelerde daha küçük gri madde hacimleri sergilemektedir. Bu durum, BDB'de morfolojik değişikliklerin daha hafif olduğunu düşündürmektedir (63). Ek olarak, bilişsel işlevlerle ilişkili beyin bölgeleri olan hipokampus, amigdala ve talamusun atrofi seviyesi Şizofrenide BDB'ye kıyasla daha belirgindir (64,65). Ayrıca, hipokampus ve prefrontal korteks, şizofreni ve duygudurum bozuklukları için özgüllük ve sürekliliği temsil eden klinik bir gösterge olan bilişsel bozulmalardan sorumlu temel nöral devreleri oluşturur (65). Nörogörüntüleme alanındaki ilerlemeler, şizofreni ve BDB'de bir dizi işlevsel bağlantısında ortak değişiklikler olduğunu desteklemektedir. Örneğin, her iki bozuklukta da beyaz madde değişiklikleri için kanıtlar bulunurken, gri madde eksiklikleri arasında farklılıklar gözlenmiştir (66,67). Difüzyon tensör görüntüleme ile tespit edilen beyaz madde mikro yapılarındaki anormallikler, meta-analizlerde ortaya konmuş ve beyaz madde bağlantılarındaki değişiklikler her iki bozukluk için ortak bir özellik olarak tanımlanmıştır (67). Her iki psikiyatrik bozuklukta da prefrontal, kortiko-talamik ve korpus kallozum liflerini içeren beyaz madde değişikliklerini gösterilmiştir (68-70).

1.3.3. Şizofreni ve BDB’de Triptofan Metabolitleri

1.3.3.1. Kinürenin Yolağı

Triptofan (TRP) ilk olarak kazein proteininden Hopkins ve Cole tarafından 1900’lü yılların başlarında izole edilerek keşfedilmiş, bundan kısa bir süre sonra Ellinger ve Flammed tarafından moleküler yapısı aydınlatılmıştır. Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği (IUPAC) sistemine göre 2- amino-3-(1H-indol-3-il) propiyonik asit olarak adlandırılan TRP, apolar yan zincire sahip esansiyel bir amino asittir (71). İnsan vücudunda TRP, protein sentezine katılmanın yanı sıra kinürenin (KİN) bileşiklerinin veya serotoninin sentezlendiği iki önemli yolağın öncül bileşiği olarak görev yapmaktadır. TRP absorbe edildikten sonra % 90 oranında albümine bağlı olarak veya serbest formda periferel dolaşımda yer almaktadır. L-amino asit taşıyıcılarıyla serbest formda kan-beyin bariyerini geçmektedir. Hem periferel hem de santral sinir sisteminde TRP metabolizmasının majör yolağı KİN yolağıdır (72).

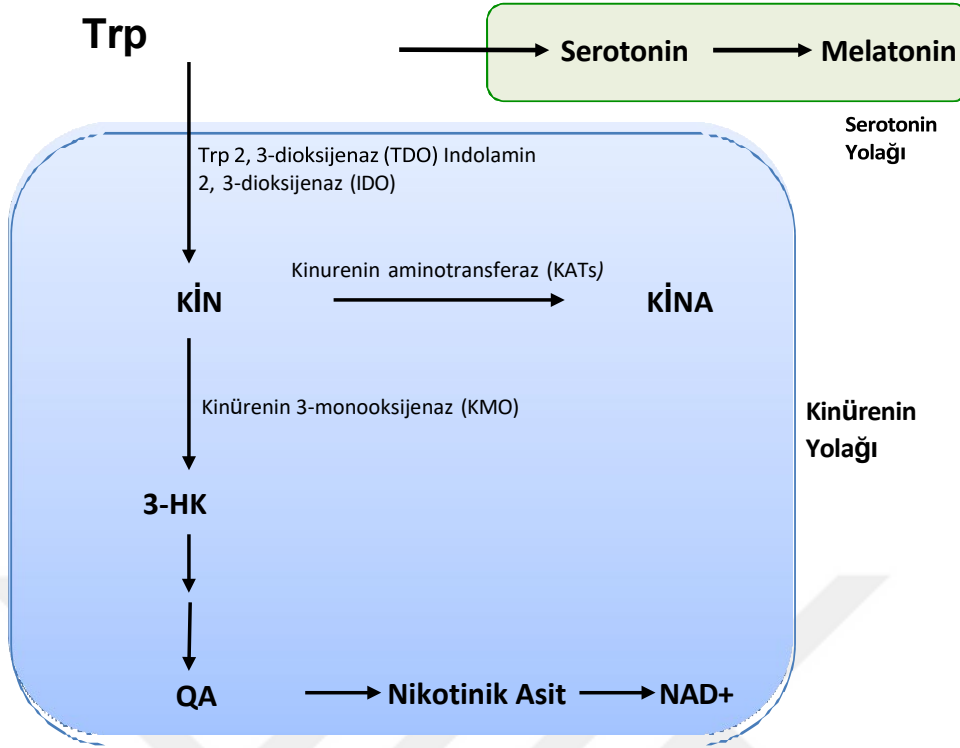
TRP’nin yaklaşık %3’ü vücutta serotonin sentezi için kullanılmakta, beyinde ise diyetel TRP’nin %1’i serotoninin sentezlendiği hidroksilasyon yolağına katılmaktadır. TRP, TRP 5- hidroksilaz enzimi aracılığı ile 5-OH-TRP’ye hidroksillenmekte, L-amino asit dekarboksilaz enzimiyle dekarboksilasyona uğrayarak serotonin’e dönüşmektedir (71). KİN yolağı olarak da adlandırılan TRP’nin oksidasyon yolağı, TRP metabolizmasının %90’ından sorumludur. KİN yolağına giren TRP, doku ve hücre lokalizasyonları, substrat spesifiteleri bakımından farklılık gösteren TRP 2,3-dioksijenaz ve indolamin 2,3-dioksijenaz olarak adlandırılan enzimler tarafından KİN’e dönüştürülmektedir. KİN yolağının bu basamağı, yolağın ilk ve hız sınırlayıcı basamağıdır.

Fizyolojik koşullarda, TRP, KİN yolu üzerinden nikotinik asit üretmek üzere katabolize edilir. Nikotinik asit, nicotinamide adenine dinucleotide (NAD+) sentezi için bir öncül olup, çeşitli metabolik yolları düzenleyen temel bir koenzimdir (73,74). TRP metabolizması kadın cinsiyet hormonlarından güçlü bir şekilde etkilenmektedir. Östrojenin triptofan metabolizmasındaki

regüle edici etkisinin menapoz dönemi sonrasında azaldığı gösterilmiştir (75,76). Bu durum, triptofan metabolitlerinin değerlendirilirken olası cinsiyet farklılıklarını dikkate almanın gerekliliğini vurgulamaktadır.

İnflamatuar koşullar altında, TRP'nin KİN yolu boyunca katabolize edilmesiyle oluşan birkaç biyoaktif metabolit meydana gelir. Bunların bazıları nörotoksik veya nöroprotektif özelliklere sahiptir ve kolinerjik ve glutamaterjik iletimlerle etkileşime girebilir (74). İlginç bir şekilde, KİN yolağının aktivasyonu, bağışıklık düzenleyici sistemin Kronik İnflamatuar Yanıt Sendromu (CIRS) bir parçası olarak, inflammatuar yanıt sisteminin (IRS) artışını önleyen bir bağışıklık dengesi mekanizması sağlayabilir (77, 78). Gerçekten de, pro-inflamatuar sitokinler ve anti-inflamatuar sitokinler arasındaki dengesizlikler, şizofreni araştırmalarında umut vaat eden bir alan olarak değerlendirilmektedir (78).

TRP, triptofan-2,3-dioksijenaz (TDO) ve/veya indolamin-2,3-dioksijenaz 1 ve 2 (IDO1 ve IDO2) enzimleri tarafından N-formil-kinürenine katabolize edilir. Bu molekül hızla KİN yolağının ana metaboliti olan KİN'e dönüştürülür (Şekil-1). KİN, kinürenin aminotransferaz (KATs) enzimlerinin etkisiyle kinürenik asit (KİNA) veya kinürenin 3-monooksijenaz (KMO) enzimi aracılığıyla 3-hidroksikinürenine (3-HK) metabolize edilir. 3-HK, KATs tarafından ksanturidik asit (XA) veya kinüreninaz enzimi aracılığıyla 3-hidroksiantranilik asite (3-HANA) dönüştürülebilir. 3-HANA, birkaç enzimatik ve enzimatik olmayan adımdan sonra ya pikolinik aside ya da nikotinik aside dönüşür. Nikotinik asit, NAD⁺ sentezinde bir ara madde olarak işlev görür (73,74).



Şekil 1: Trp'nin serotonin ve KİN yolları aracılığıyla metabolizmasının şematik gösterimi (73).

1.3.3.2. Etiyolojideki Yeri

Şizofreninin patofizyolojisiyle ilgili teorilerde dopamin hipotezi baskın bir rol oynamaktadır ve hastalıkla ilişkili birçok semptomun mezolimbik ve mezokortikal dopamin sistemleri aracılığıyla ortaya çıktığı genel olarak kabul edilmektedir. Ancak, son dönemde dopaminin patofizyolojiyi açıklamada yalnız başına yeterli olmadığı anlaşılmıştır (79). Bu bağlamda, glutamaterjik disfonksiyon modeli giderek artan bir ilgi çekmiştir ve bu teorinin kökeni, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistleri, örneğin fensiklidin (PCP) ve NMDA reseptörünün glisin bağlama bölgesindeki antagonistlerin, hem pozitif hem de negatif semptomlar ile bilişsel bozukluklara yol açtığının keşfine dayanmaktadır (80, 81).

Şizofreninin KİNA hipotezi, KİNA'nın astrositlerden oluşan, beyindeki NMDA ve alfa7 nikotinik (α7nACh) reseptörlerine karşı oluşan antagonist özelliğine dayanmaktadır (81-84). Bu hipotez, şizofreni hastalarının beyin omurilik sıvısında (BOS) ve post-mortem prefrontal kortekslerinde yükselmiş

KİNA seviyeleri sergilediğini gösteren çalışmalarla desteklenmektedir (56,86).

KİNA, TRP metabolizmasının KİN yolunun nöroprotektif dalında bir metabolittir. Artmış KİNA konsantrasyonunun glutamaterjik ve kolinerjik sinyalleşmede ve dolaylı olarak dopaminerjik sinyalleşmede değişikliklere neden olduğu ve bunun şizofreni semptomlarına yol açtığı öne sürülmektedir. Yolun diğer, nörotoksik dalında, kinolinik asit (KA) üretilir. Mikroglialar tarafından büyük ölçüde sentezlenen KİNA, bir NMDA reseptör agonistidir (83).

KİNA düzeyleri ile ilgili, hem post-mortem hem de BOS çalışmalarıyla doğrulanmış ve ilaç tedavisi gören ve ilaç kullanmamış şizofreni hastalarında yükselmiş KİNA seviyeleri gösterilmiştir (82,87,88). Dahası, KİNA'nın öncülü olan KİN'in de hem BOS'ta hem de kortikal beyin bölgelerinde artış gösterdiği gözlemlenmiştir (88, 89). KİN yolunun nörotoksik dalı etkilenmemiş görünmektedir, çünkü KA'nın BOS'taki düzeyleri normal bulunmuş (90) ve 3-HK düzeyleri post-mortem beyinde değişiklik göstermemiştir (86,87). Periferik 3-HK düzeylerini araştıran çalışmalar, ilk atak psikotrop kullanmamış hastalar ve kontroller arasında serum düzeylerinde bir fark tespit edememiştir (91). Ancak, diğer çalışmalar antipsikotik tedavi sonrası serum 3-HK düzeylerinin azaldığını (92,93) ve bu düzeylerin, şizofreninin ilk atağı sırasında psikotrop kullanmamış hastalarda klinik semptomların şiddetini öngörebileceğini önermektedir (94). Başka bir çalışmada ise, insan dermal fibroblastlarında bazal 3-HK düzeylerinin, artmış KİNA seviyeleriyle birlikte, şizofreni veya BDB tanısı almış bireylerde yükseldiği gösterilmiştir (95). Buna ek olarak, KİN yolunun başka bir metaboliti olan antranilik asidin, şizofreni hastalarının serumunda belirgin şekilde arttığı bildirilmiştir (93).

2006 yılında yapılan bir çalışmada BDB hastalarında KİN yolağındaki gen ekspresyonunda artış olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada, Miller ve arkadaşları, psikoz öyküsü olan BDB hastalarının post-mortem anterior singulat kortekslerinde hem KİN hem de KİNA seviyelerinde artış bildirmişlerdir (89). Bir başka çalışmada, BDB olan hastaların BOS'larında KİNA artışı bildirmişlerdir (96,97). İlginç bir şekilde, İnsan immün yetmezlik virüsü tip 1 (HIV-1) enfekte hastalarda psikoz belirtileri olanların, psikiyatrik semptomları

olmayan HIV-1 hastalarına göre daha yüksek BOS KİNA konsantrasyonuna sahip olduğu gösterilmiştir (98-100).

Psikotik bozukluklarda KİNA'nın periferik düzeylerini araştıran birkaç çalışma yapılmıştır. BOS ve post-mortem çalışmalardan elde edilen verilerle uyumlu olarak, BDB veya şizofreni hastalarından alınan kültüre edilmiş insan dermal fibroblastlarının, kontrol gruplarından elde edilen hücrelere kıyasla anlamlı ölçüde daha fazla KİNA salgıladığı gösterilmiştir (95). Başka bir çalışmada, şizofreni hastalarında plazma KİNA seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (101). Bununla birlikte, iki çalışmada KİNA'nın şizofreni veya BDB olan hastalarda plazma seviyelerinin azaldığı belirtilmiştir (92,102). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, şizofreni hastalarının tükürüklerinde KİNA incelenmiştir (103). Bu çalışmada bazal KİNA seviyelerinde bir fark bulunamamıştır. İnflamasyonu tetikleyecek bir stresör etkisi ile tükürükteki KİNA seviyelerinde artış olduğu bildirilmiştir ve bu artışın şizofreni grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla olduğu belirtilmiştir. KİNA normal koşullarda kan-beyin bariyerini geçemez ve alanyazında plazma, BOS, tükürük veya diğer dokulardaki KİNA konsantrasyonları arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. (82,104).

1.3.4. Şizofreni Ve BDB'de İnflamasyon

Son dönemde psikiyatrik rahatsızlıkların etyopatogenezi için nöroinflamasyonun önemi çok fazla çalışmada gösterilmiştir (105-107).

Nöroinflamasyon, merkezi sinir sisteminde (MSS) glial hücrelerin (ör., mikroglia ve astrositler) çoğalması ve aktivasyonu ile karakterize edilen bir inflamatuvar tepkidir (108,109). Mikroglialar, beyindeki doğuştan gelen ve edinilmiş bağışıklık tepkilerini düzenleyen MSS makrofajlarıdır (110). Beyin enfeksiyonu, yaralanma veya hastalık gibi anormal durumlarda mikroglialar, dinlenme durumundan "aktif" bir duruma geçerek interleukin (IL)-1 β , IL-6, tümör nekroz faktörü (TNF)- α , interferon (IFN)- γ veya çeşitli kemokinler gibi proinflamatuvar sitokinler salgılar (111). Mikroglialardan salınan proinflamatuvar sitokinler, genellikle artmış glial fibriller asidik protein (GFAP) ekspresyonuyla kendini gösteren astrositleri aktive edebilir (106).

Son 20 yıl içinde inflamasyon ve psikiyatrik bozukluğu inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır. 2016 yayınlanan bir meta-analizde inflamasyon ile psikiyatrik bozukluklar arasındaki bağlantıyı açıklamaya çalışmıştır. İmmün sistemini düzenleyen genlerin şizofreni ve BDB riski ile yüksek derecede ilişkili olduğunu göstermiştir (112). Şizofreni ve BDB, hastalarında, IL-1 β ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin serum ve plazma düzeylerinin yükseldiği bulunmuştur (113,114). Ayrıca, yakın zamanda yapılan bir meta-analizde şizofreni, BDB ve MDB hastalarındaki BOS sitokinlerine odaklanmış ve bu hastalarda IL-6 ve IL-8 BOS düzeylerinin benzer şekilde yükseldiğini göstermiştir (115).

2023 yılında şizofreni ve BDB tanılı hastaların postmortem beyin bölgelerinde inflamasyonun değerlendirildiği bir derlemede hem şizofreni hem BDB hastalarında DLPFC, prefrontal korteks (PFC), serebellum, hipokampus, temporal lobi kortikal gri madde gibi beyin bölgelerinde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), Western blot (WB), enzim bağlı immünosorbent test (ELISA) ve immünohistokimyasal (IHC) gibi farklı yöntemlerle TNF- α , IL-1 β , IL-4 ve IL-10 seviyelerinin kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulunduğu gösterilmiştir (105).

1.3.4.1. Bilişsel Fonksiyonlarla İlişkisi

2022'de psikotik bozukluklar ve duygudurum bozuklarında immün sistem değişiklikleri ile bilişsel fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi değerlendiren derlemede duygudurum ve psikotik bozukluklarda kan bazlı immün belirteçler ile bilişsel fonksiyonlar arasında yalnızca zayıf bir ilişki olduğu görülmüştür (116).

Anti inflamatuvar ajanların ek tedavi olarak kullanımının depresif, negatif (örneğin, ilgisizlik, düzleşmiş etki, düşünce ya da konuşma yoksulluğu) ve psikotik semptomlar üzerinde sınırlı faydalı etkileri gösterilmiş olsa da (117-119) anti inflamatuvar ajanların bilişsel etkilenme için iyileşme sağlayıp sağlamadığı belirsizdir (120,121).

1.3.4.2. Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları

Şizofreni ve immün yanıt ilişkisini destekleyen bir diğer bulgu, genetik

Çalışmalardan elde edilen sonuçlardır. Kohort çalışmalarına göre şizofreniye yatkınlık ile ilişkili olan pek çok gen kromozom 6p22 üzerinde bulunmaktadır ve immünite ile ilişkili birçok gen de bu kromozom üzerinde yerleşmiştir (122, 123). İmmün yanıtta aracılık eden İnsan Lökosit Antijeni (HLA) kompleks geni, antimikrobial yanıtta rol oynayan ve DNA onarımı ve metilasyonunda görevli histon proteinlerini kodlayan histon protein geni bu bölgede yerleşen immün sistem genlerine örnek olarak verilebilir (124,125).

2014 yılında yapılan bir GWAS çalışmasında, şizofreni ile ilişkili 108 gen lokusu bulunmuştur ve bu genlerin bir kısmının adaptif immünitede rol oynayan CD19 ve CD20B lenfositlerinde eksprese edilen genler olduğu grlmektedir. Antijen işlenmesi ve hücre adezyonu gibi T hücre fonksiyonlarında görevli belirli genlerin de şizofreniye yatkınlık ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (126). T hücre aktivitesini düzenleyen T lenfosit antijen-4 geni (CTLA-4) ve CD28 geni şizofreni riski ile ilişkili bulunmuştur (127). Ayrıca epigenetik çalışmalarda da T hücre aktivitesini düzenleyen genlerin şizofreni hastalarında farklı olarak metilasyona uğradığı saptanmıştır (128). Yine ilişkilendirme çalışmalarında, TNF- polimorfizmlerinin de şizofreni gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (129).

1.3.4.3. Nörotransmitter sistemi üzerine etkisi

İnsanlarda immün mediyatörlerin nörotransmitter sistemleri üzerine etki ile ilgili yapılan çalışmalarda kesin olmayan bulgular vardır. Sıçanlarda IL-6 verilmesi ile gezici keşif, kazıma davranışı, artmış lokomotor aktivite gibi şizofreni benzeri hiperdopaminerjik psikotik tablolarla gözlenen davranışsal semptomlara benzeyen davranışlar gözlemlemişlerdir (130). Tekrarlayan IL-6 uygulaması ile ratların amfetaminin stimüle edici etkisine duyarlılıklarının arttığı ortaya çıkmıştır (131). Bu durum mezolimbik dopaminerjik sistem ile IL-6 arasında yakın bir etkileşim olduğunu ortaya çıkarmaktadır. Ayrıca astrositik hücre serilerinde metamfetamine hem akut hem de kronik maruziyet IL-6 mRNA ve protein düzeylerini yükseltmektedir (132).

Sitokinler koroid pleksustaki özgül yolaklar aracılığıyla veya kan beyin bariyerinin inflamasyon veya akut strese bağlı kısmi olarak daha geçirgen

olduğu bölgelerden beyne ulaşabilir. MSS içerisinde, sitokin sinyali abartılır ve bu da mikrogliaları aktive ederek beyinde proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve proteazların salınımına yol açar. Bu araçlar IDO adlı KİN yolağında rol oynayan ve TRP'yi metabolize eden enzimi aktifleyerek, insanların MSS'nde bulunan tek doğal NMDA reseptör antagonisti olan KİNA ve metaboliti KA konsantrasyonlarında artışa yol açar (133). NMDA reseptör hipofonksiyonu hipotezinin şizofreni etiopatogenezinde üzerinde durulan en kuvvetli varsayım olması sitokinlerin bu etkilerinin şizofreni gelişimine katkı sağlayan mekanizma olabileceğini akla getirmektedir.

KİNA'nın psikotik tabloların ortaya çıkmasında olası rolünü destekleyen diğer kanıtlar siklooksijenaz inhibitörleri (COX) ile ilgili bulgulardır. COX-1 inhibisyonu KİNA düzeylerini artırırken, COX-2 inhibisyonu azaltır (134,135). COX-1 inhibitörleri ile bireylerde psikotik semptomların, bilişsel bozulmanın ortaya çıkabildiği bilinmektedir (136). Ayrıca bir selektif COX-2 inhibitörü olan selekoksibin şizofreni hastalarında klinik semptomlarda düzelmeye yol açtığı gösterilmiştir (137).

KİN yolağı ürünleri arasında NMDA reseptör agonistleri ve antagonistleri, serbest radikaller bulunmaktadır (Şekil- 2). Bu bileşenlerin nörotoksik etkileri nörodejeneratif hastalıklarda bilişsel bozulma gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. Ratlarda striatal KA enjeksiyonunun iNOS (inducible nitric oxid synthase) aktivitesini stimüle ettiği bildirilmiştir. iNOS, nitrik oksit (NO) sentezinde rol oynar. Düşük konsantrasyonlarda NO kan damarlarının normal fizyolojik işlevlerinin sürdürülmesinde önemli iken, inflamasyona sekonder ortaya çıkan iNOS aktivitesi yüksek NO konsantrasyonlarına yol açarak hücre ölümüne neden olabilir (138).

şizofreninin iyi bilinen ve kalıcı bir özelliğidir (141,142). Bilişsel bozulma ve işlevsel bozukluklar şizofreniye özgü değildir. BDB'deki bilişsel etkilenme şizofreniye göre daha hafiftir (143,144). Bu bilişsel bozukluklar, ruhsal hastalıkların başlamasından önce ortaya çıkabilir genellikle hastalığın seyri boyunca devam eder ve kötü klinik ve işlevsel sonuçları öngörebilir (145–151).

Son otuz yılda yapılan çalışmalar, BDB'de ötimik hastalarda da bilişsel etkilenmenin var olduğunu ve işlevsel bozukluklarla da ilişkili olduğunu açıkça göstermiştir (152, 153). BDB'de bilişsel bozuklukların şiddeti şizofreniye göre daha az şiddetli olsa da, kanıtlar her iki bozuklukta da bilişsel bozuklukların profilinin benzer olduğunu göstermektedir (152).

1.3.5.1. Şizofrenide Bilişsel işlev bozukluklarının hastalık evresi ve hastalık süresi ile ilişkisi

Şizofreni hastalarında gözlenen bilişsel bozulma hastalık evresinden bağımsızdır ve prodromal dönem, alevlenme dönemi ve iyileşme dönemi dahil hastalığın tüm evrelerinde gözlenmektedir. Kronik şizofreni hastalarında yapılan uzunlamasına çalışmalarda semptom değişikliklerinin bilişsel işlevler üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (154, 155). Avrupa İlk epizod şizofreni örnekleme çalışmasında 498 şizofreni ve şizofreniform bozukluk tanısı almış hasta çalışmaya dahil edilmiş ve bilişsel bozulma ile semptom şiddeti arasında zayıf bir ilişki olduğu bildirilmiştir (156). Ayrıca, antipsikotik tedavinin bilişsel işlevler üzerine kısmi olumlu bir etkisi olduğunu bildiren çalışmalar olsa da çalışmaların çoğunda hastalık süresince bilişsel bozulmanın değişmeden süreklilik gösterdiği gözlenmektedir (157). Şizofreni hastalarında ilk psikotik epizod öncesinde de premorbid bilişsel bozulma olduğu bilinmektedir ancak bu bilişsel bozulmanın tam olarak ne zaman ortaya çıktığı bilinmemektedir. Şizofreni hastalarında bilişsel bozulma gelişimi için eşik yaş aralığının 13-16 yaş olduğu düşünülmektedir. Bu durum şizofreninin nöropatogenezinde üzerinde durulan sinaptik budanma hipotezi ile tutarlılık göstermektedir. Ergenlik dönemi ile başlayan anormal sinaptik budanma hastalarda gözlenen bilişsel işlev bozukluklarından sorumlu görünmektedir (158,159). Çalışmalarda prodromal dönemde hastaların bilişsel işlevlerinin

kontrollerin 0,4-0,5 Standart Sapma (SD) altında olduğu, bu farkın ilk atak sonrası ve kronik dönemdeki hastalarda 0,9-1,4 SD'a yükseldiği bildirilmiştir (160,161).

Şizofrenide görülen bilişsel işlev bozukluklarının hastalık süresince seyri ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. Hastalık süresince bilişsel işlevlerde progresif bir bozulma bildiren çalışmalar yanında, bazı çalışmalarda da hastalık seyrinde bilişsel bozulmanın stabil seyrettiği hatta bilişsel işlevlerde bir miktar olumlu gelişme olduğu bildirilmiştir (162). Pek çok meta-analiz ve sistematik gözden geçirmede, ilk psikotik atak sonrası bilişsel işlevlerin stabil seyrettiği sonucuna varılmıştır (163, 164).

65 yaşına kadar bilişsel işlevlerin stabil seyrettiği, 65 yaş sonrasında bilişsel işlevlerde belirgin bir bozulma olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca kronik olarak yataklı servislerde tedavi gören hastalar ile ayaktan tedavi gören hastaların da bilişsel işlevler ve bu işlevlerin zaman içindeki seyri bakımından farklılık gösterdiği bildirilmiştir (165).

1.3.5.2. BDB'de Bilişsel İşlev Bozukluklarının hastalık evresi ve hastalık süresi ile ilişkisi

Duygudurum bozukluklarında özellikle dikkat, yürütücü işlev ve bellek alanlarında bilişsel kayıplar görölmektedir. BDB'de bilişsel işlevlerdeki kayıp; belirtilerin şiddeti, afektif dönemlerin sayısı ve hastalık süresi ile ilişkilendirilmiştir. Bellek ve yürütücü işlevlerdeki kayıplar ise, hastalık dönemleri ile daha çok ilişkili bulunmuştur. BDB'de düzelme döneminde bile bilişsel bozukluk olduğu bildirilmektedir (166, 167). BDB alttıpleri ile bilişsel etkilenenin değerlendirildiği meta-analizde, BDB Tip I ve BDB Tip 2'de bilişsel bozuklukların olduğu, ancak BDB Tip I'de daha şiddetli olduğu bildirilmiştir. Ayrıca tipler arasındaki en önemli bilişsel fark, BDB Tip I'de daha düşük bellek performansı olmasıdır (168).

BDB'de duygudurum dönemi sayısı (169,170) özellikle de manik dönem sayısı (169, 171-173), kronik gidiş, hastalık süresi bilişsel işlevleri etkileyen önemli faktörlerdendir. Ötimik dönemde bilişsel işlev bozuklukları tekrarlayan duygudurum dönemleri, yatış sayısı, hastalık süresi, dönemlerin

hızlı döngülü, karma özellikli ya da psikotik özellik göstermesi ve eşik altı depresif belirtilerin varlığı ile ilişkili bulunmuştur (174). Bir sistematik derleme çalışmasında, depresyon ve mani dönemlerinin dikkat, sözel bellek, yürütücü işlevler, görsel bellek ve psikomotor hız alanlarında bozulma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (175). Bir diğer meta-analiz çalışmasında, manik, karma, depresif ve ötimik dönemdeki hastaların nörobilişsel işlevleri karşılaştırılmıştır. Kontrol grubuna göre manik ve karma dönemdeki hastaların sözel öğrenme alanında, depresif dönemdeki hastaların ise sözel öğrenme ve fonemik akıcılık alanında daha düşük performans saptanmıştır (176).

1.4. Çalışmanın Amacı ve Bilimsel Dayanağı

Şizofreni ve BDB, ortak genetik risk faktörleri ve nörobiyolojik mekanizmalara sahip iki farklı klinik tablodur. Bilişsel etkilenme her iki hastalığın da DSM tanı ölçütlerinde yer almamaktadır (1). Bununla birlikte her iki hastalıkta da bilişsel etkilenme görülür ve bu durum daha kötü işlevsellikle ilişkilendirilmiştir. Bilişsel bozulma hem şizofrenide hem de BDB’de sözel öğrenme, hafıza, görsel hafıza, işleme hızı, dikkat, yürütme işlevi gibi birden çok alanı etkiler (177). BDB ataklar halinde seyreden bir hastalıktır ve ara dönemleri tama yakın iyileşme dönemleriyle seyreder. Bununla birlikte şizofrenide, psikotik alevlenmelerin olmasının yanı sıra pozitif ve negatif semptomlar süregelen özellik gösterir. Ancak verilen antipsikotik tedavi ile bazı hastalarda iyileşme sağlanmaktadır. Bu nedenle her iki grup hastalığın bilişsel etkilenmelerini değerlendirirken şizofreni hastaları için iyileşme döneminde olan ve olmayan hasta gruplarının ayrı olarak belirtilmesi daha sağlıklı olacaktır (46,47,50). Son dönemde psikiyatrik hastalıkların etiyolojisinde immün sistemin majör rolü olduğunu belirten çalışmalar vardır (105,106). Periferik immün sistem aktivasyonu ile merkezi nörotransmitter anormalliklerini birbirine bağlayan yollardan birisi de TRP ve metabolitleridir (133).

Çalışmamızda şizofreni ve BDB hastalarında TRP metabolitleri ve inflamatuvar belirteçler bir arada değerlendirilerek bu belirteçlerin bilişsel

fonksiyonlar ile korelasyonlarının değerlendirilmesi, iyileşme sağlanan şizofreni hastaları ile iyileşme sağlanamayan şizofreni hastaları ve iyileşme sağlanan şizofreni hastaları ile iyileşme sağlanan BDB hastaları arasında kandan ölçülen TRP metabolitlerinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Çalışmanın amacı kapsamında sıralı hedefler řu şekildedir:

İyileşme sağlanamayan şizofreni tanılı hasta grubun iyileşme sağlanan şizofreni grubuna göre bilişsel etkilenmenin daha fazla olması,

Şizofreni iyileşme sağlanan grubunun BDB iyileşme sağlanan hasta grubuna göre bilişsel etkilenmenin daha fazla olması,

Hasta gruplarının sağlıklı kontrol grubuna göre bilişsel etkilenmenin daha fazla olması,

İyileşme sağlanamayan şizofreni hasta grubunun iyileşme sağlanan şizofreni hasta grubuna göre inflamasyon belirteçlerinin fazla bulunması,

İnflamatuvar belirteçler ile TRP metabolitlerinin bilişsel etkilenmeyle korelasyon göstermesi,

TRP metabolitlerinin tüm hasta gruplarında sağlıklı gruba göre daha fazla olması,

Hasta gruplarında hastaneye yatış sayısı, hastalığın başlangıç yaşı, kullanılan ilaçlar ile bilişsel etkilenmenin arasındaki ilişkinin gösterilmesi.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Yöntem

2.1.1. Çalışmanın Evreni

Araştırmamızın hasta grubunu Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran şizofreni ve BDB tanısı olan 18-60 yaş aralığındaki bireyler; sağlık grubu olarak Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde çalışan ve yapılan muayenesinde DSM-5 tanı ölçütlerini karşılayan herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmadığı saptanan 18-60 yaş arası bireyler oluşturmaktadır.

2.1.2. Örneklem Seçimi

2023-Ekim ve 2024-Aralık tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran 18-60 yaş arasındaki şizofreni ve BDB tanılı bireylerin araştırmaya alınması planlanmış olup vaka grupları ile kontrol grubunun yaş ve cinsiyetleri eşleştirilmiştir. Çalışmaya 4 grup dahil edilmiştir. Hasta grubu olarak şizofreni tanılı olup iyileşme sağlanan bireyler (grup 1); şizofreni tanılı olup iyileşme sağlanamayan bireyler (grup 2); BDB tanılı olup iyileşme sağlanan bireyler (grup 3) dahil edilmiştir. Sağlıklı kontrol grubu olarak herhangi bir psikiyatrik tanısı olmayan sağlıklı bireyler (grup 4) dahil edilmiştir.

Hasta grupları için dahil edilme ölçütleri:

1. DSM-5'e göre şizofreni veya BDB tanı ölçütlerini karşılıyor olması
2. 18-60 yaş arasında olması
3. Daha önce mental retardasyon tanısı almamış olması
4. Çalışmanın yönergesini izleyecek yetide olması

Hasta grupları için dışlama ölçütleri:

1. 18 yaşından küçük veya 60 yaşından büyük olması
2. Çalışmanın yönergelerini izleyemeyecek derecede psikiyatrik

semptomlarının olması (ajitasyon, katatoni, mutizm v.b)

3. Daha önce mental retardasyon tanısı almış olması
4. Son 1 hafta içerisinde Cox1 inhibitörü kullanmamış olması
5. Son 2 hafta içerisinde enfektif hastalık geçirmemiş olması
6. Son 6 ay içerisinde elektrokonvülsif tedavi (EKT) almamış olması
7. Bilişsel durumunu etkileyebilecek ek hastalığının olmaması
8. Nikotin harici madde kötüye kullanım veya bağımlılığının olmaması
9. Kronik/otoimmün inflamatuvar hastalığının olmaması
10. Çalışmaya gönüllü olarak katılmak için yazılı onam vermemesi

Sağlıklı kontrol grubu için dahil edilme ölçütleri:

1. 18-60 yaş arasında olması
2. Psikiyatrik hastalık tanısının olmaması
3. Kişinin/yasal vasilerinin çalışmaya gönüllü olarak katılmak için yazılı onam vermesi
4. Çalışmanın yönergesini izleyecek yetide olması

Sağlıklı kontrol grubu için dışlama ölçütleri:

1. 18 yaşından küçük veya 60 yaşından büyük olması
2. Psikiyatrik hastalık tanısının olması
3. Son 1 hafta içerisinde Cox1 inhibitörü kullanmamış olması
4. Son 2 hafta içerisinde enfektif hastalık geçirmemiş olması
5. Bilişsel durumu etkileyebilecek ek hastalığının olmaması
6. Nikotin harici madde kötüye kullanım veya bağımlılığının olmaması
7. Kronik/otoimmün inflamatuvar hastalığının olmaması
8. Çalışmaya gönüllü olarak katılmak için yazılı onam vermemesi

2.1.3. İşlem

Dahil olma ölçütlerine uyanlar ile görüşülmüştür, çalışma hakkında bilgi verilmiştir ve katılmak isteyenlerden yazılı onam alınmıştır. Gerekli sosyodemografik bilgiler alınıp çalışmacılar tarafından oluşturulmuş Sosyodemografik Veri Formu'na her gönüllü için ayrı olarak kaydedilmiştir. Çalışma kapsamında poliklinik muayenesi ile DSM-5 ölçütlerine göre tanısal

açısından değerlendirilmiştir. Şizofreni tanısı olanlarda pozitif ve negatif belirtiler ile genel psikopatolojiyi anlamak ve iyileşme düzeyini ölçmek amacıyla Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS); depresyon semptomlarını sorgulamak için Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CŞDÖ); semptom sorgulaması için Şizofrenide Kısa Klinik Değerlendirme Ölçeği (ŞKKDÖ) uygulanmıştır. BDB tanısına sahip olanlarda depresif semptomları ölçmek için Hamilton Depresyon Ölçeği (HDÖ); manik bulguları ölçmek için Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ), her iki hastalık grubu için de işlevselliği değerlendirmek için İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi Ölçeği uygulanmıştır.

Bilişsel işlevler için iz sürme testi, stroop testi, sözel bellek süreçler testi, sözel akıcılık testi, sayı menzili testi uygulanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hasta ve sağlıklı gönüllülerden 1 kez koldan yaklaşık 10 cc venöz kan alınmıştır. Hastalara uygulanan ölçekler ve kan alma işlemi yaklaşık 60 dakika sürmüştür.

2.1.3.1. Klinik Biyokimya Testleri

KA, KİN, KMO ve IL- 6; Elk Biotechnology (Çin) ELISA kitleri ile çalışılmıştır.

2.2. Gereçler

2.2.1. Sosyodemografik Veri Formu

Hastaların yaş, cinsiyet, eğitim durumu, hastalığı ile ilgili tedavi süreleri, almakta olduğu tedaviler, bilinen tıbbi hastalıklar, ailede tıbbi ve psikiyatrik hastalık öyküsü olup olmadığı, sigara, alkol ve madde kullanımının olup olmadığının sorgulandığı klinisyen tarafından doldurulan bir veri formudur (EK-1).

2.2.2. YMDÖ

Manik durumun şiddetini ölçmeye yönelik olan bu ölçek Young ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Duygudurum şiddetini ölçmeye yönelik birçok ölçek bulunmasına karşın, günümüzde halen klinik araştırmalarda

manik durumun şiddetini ölçmeye yönelik en yaygın olarak kullanılan ölçek Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)'dir. Young Mani Derecelendirme Ölçeği 11 maddeden oluşmakta ve her biri beş şiddet derecesi ölçen bir derecelendirme ölçeğidir (178). Young Mani Derecelendirme Ölçeği'nin ülkemiz için güvenilirlik ve geçerliliği Karadağ ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (179, EK-2).

2.2.3. HDÖ

Hastalardaki depresyonun şiddetini ölçmek için kullanabilecekleri 17 soruluk bir ölçektir. Max Hamilton tarafından 1960'ta yayımlanmıştır ve hala depresyonun derecesini ölçmek için en yaygın olarak kullanılan yöntemdir (180). Son bir hafta içerisinde yaşanan depresyon semptomlarını sorgulayan 17 maddeden oluşur. HDÖ ilk kez hastanede yatan hastalar için geliştirilmiş olduğu için daha çok depresyonun melankolik ve fiziksel semptomları üzerinde durur. Ölçeğin uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik semptomlar, genital semptomlar, zayıflama ve içgörü ile ilgili maddeleri 0-2, diğer maddeleri 0-4 arasında derecelendirilmiştir. En yüksek 53 puan alınır. 0-7 puan depresyon olmadığını, 8-15 puan arası hafif derecede depresyonu, 16-28 arası orta derecede depresyonu, 29 ve üzeri ağır derecede depresyonu göstermektedir. Ölçeğin geçerlilik ve güvenilirliği Akdemir ve arkadaşları tarafından da test edilmiştir (181, EK-3).

2.2.4. PANSS

Şizofrenide pozitif belirtileri (PANSS-P), negatif belirtileri (PANSS-N), genel psikopatolojiyi (PANSS-G) değerlendirmek üzere 3 bölümden oluşan ve bu belirtilerin şiddetini ölçmek amacıyla geliştirilen, sırasıyla 7, 7 ve 16 madde olarak toplam 30 maddelik yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir (182). Her alt ölçeğin puanları toplanarak alt ölçek puanları ve alt ölçek puanları da toplanarak toplam puan elde edilmektedir. Her madde için yedi puanlı şiddet değerlendirmesi (1: hiç yok- 7: çok ağır) içeren ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Kostakoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (183, EK-4).

2.2.5. ŞKKDÖ

Yıldız ve arkadaşları tarafından PANSS'dan geliştirilen, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılan ŞKKDÖ, takıntılar ve bellek zorluğu maddelerinin de eklendiği 14 maddeden oluşan, belirtilerin işlevselliğe yansımaları dördü şiddet derecelendirmesi ile inceleyen bir ölçektir. Çıldırı (sanrılar, varsanılar, coşkunluk, düşmanca tutum, içgörüsüzlük), eksiklik/bilişsel bozulma, duygusal sıkıntı, dağınıklık alt boyutları mevcuttur. Belirtiler son 1-2 hafta için şiddet derecelerine göre işaretlenir. Puan artışı belirtinin şiddetli olduğunu göstermektedir (184, EK-5).

2.2.6. CŞDÖ

Şizofrenide depresyonun değerlendirilmesi, depresif semptomlar pozitif, negatif ve ekstrapiramidal belirtiler karışabileceği için güçtür. CŞDÖ 1990 yılında Addington ve arkadaşları tarafından, şizofreni hastalarında depresyonun varlığı ve şiddetini ekstrapiramidal ve psikotik belirtilerden ayrı olarak ölçmek üzere geliştirilmiş, yarı yapılandırılmış görüşme formunda bir ölçektir (185). Bu ölçeği Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışmasını Aydemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (186, EK-6).

2.2.7. Stroop testi

Stroop testi 1935'de Stroop tarafından geliştirilmiştir. Testin başlıca bozucu etki altında algısal kurulum ve tepki inhibisyonu ve tepkiyi değiştirebilme becerisini bunun yanında bilgi işleme hızı ve dikkati ölçtüğü bildirilmiştir. 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 değerlendirebilmek için sözcük okumaya karşı renk adlandırmayı kullanır. Test uygulanan kişiden görsel uyaranlardan sadece birini seçebilmesi ve diğerini engelleyebilmesi beklenir. Kelimenin yazılışında kullanılan renk ile kelimenin anlamsal olarak ifade ettiği renk farklıdır. Bu durum, "Stroop'un bozucu etkisi" olarak adlandırılır. Enterferans ve bozucu etki, renk isimlerini söylemenin renkleri ifade eden kelimeleri okumaktan daha

uzun zaman almasından kaynaklanır. Bu nedenle, alışılmış bir davranışı bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini, odaklanmış dikkati ve bilgi işleme hızını ölçer. Süre, hata ve hatayı spontan düzeltme puanları değerlendirilir (187). Stroop testinin Türkiye’de standardizasyon, geçerlik güvenirlik çalışması yapılmıştır (188, EK-7).

2.2.8. Sözel Bellek Süreçleri Testi

Sözel bellek süreçleri testi sözel öğrenme ve belleğin çok faktörlü araştırılması için geliştirilmiş bir testtir. On beş kelimeden oluşan liste, toplam on kez, her bir kelime bir saniye hızında olmak üzere yüksek sesle okunur. Hastadan her deneme sonunda olabildiğince çok kelimeyi hatırlayıp söylemesi istenir. Aradan yarım saat geçtikten sonra, bu kez kelimeler okunmadan, hasta listedeki kelimelerden hatırladıklarını söylemesi istenir. Hatırlayamadığı kelimeler için her bir kelimeye karşılık üç kelimenin yer aldığı tanıma listesinden hastanın kelimeleri tanınması istenir. Bu veriler üzerinden Öğrenme Süreçleri Bölümü boyutları ve Uzun Süreli Bellek Bölümü boyutları değerlendirilerek puanlamalar yapılır (189,190, EK-8).

2.2.9. Sözel Akıcılık Testi

Sözel akıcılık testi konuşma akıcılığı, zihinsel geri getirme, dikkati sürdürüebilme gibi karmaşık dikkat işlevlerinin değerlendirilmesinde kullanılan bir testtir. Sözel akıcılık testinin semantik akıcılığın değerlendirildiği (ardışık kategori adlandırma testi) ve fonemik akıcılığın değerlendirildiği (kontrollü kelime çağrışım testi) iki alt türü vardır. Semantik akıcılıkta katılımcıdan bir dakika boyunca belli bir kategoriden (hayvan isimleri) kelimeler söylemesi beklenir. Fonemik akıcılığın değerlendirilmesinde ise birer dakikalık süreler içerisinde katılımcıdan Türkçe standardizasyon çalışmasında kullanılan K, A, S harfleri ile başlayan özel isim haricinde kelimeler üretmesi istenir. Değerlendirmede kelime sayısı ve perseverasyonlar dikkate alınır (191, EK-9).

2.2.10. İz Sürme Testi

İz Sürme testi dikkat hızını, mental esnekliği, yanıt inhibisyonunu, görsel tarama ve motor hızı değerlendirir (192). Test A ve B bölümlerini içerir.

A bölümünde katılımcıdan 1-25 arası numaralandırılmış daireleri sırası ile kalemi kaldırmadan birleştirmesi istenir (EK-10). B bölümünde ise daireler içinde olan sayılar gibi ayrı daireler içinde harfler de yer almaktadır (EK-11). Katılımcıdan B bölümünde sayılar ile harfleri sırası ile (1-A, 2-B gibi) birleştirmesi istenir. B bölümü yürütücü işlevlerin değerlendirilmesinde de kullanılır. Süreler, süre farkı ve hata puanları değerlendirilmeye alınır. Türkiye’de yetişkin ve yaşlı örneklemeleri üzerine standardizasyon çalışmaları yapılmıştır (193, 194).

2.2.11. Sayı Menzili Testi

Sayı Menzili Testi 1945 yılında Wechsler tarafından geliştirilmiş olan Wechsler Bellek Ölçeği’nin 1987 yılında yeniden düzenlenmiş formu olan Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu WMS-R’nin 13 alt testinden birini oluşturmaktadır (195). Sayı menzili, ileri ve geri sayı menzili olarak iki bölümden oluşur. Testte katılımcıya giderek artan uzunlukta sayı dizileri okunmakta ve her uzunluktaki dizi için iki ayrı deneme yapılmaktadır. İleri sayı menzilinde, katılımcıdan kendisine söylenen sayıları aynı sırayla tekrar etmesi istenir. Geri sayı menzilinde ise katılımcıdan kendisine söylenen sayıları sondan başa doğru tekrarlaması istenir. Her iki bölüm için de katılımcının iki kere arka arkaya başarısız olduğu diziden bir öncekinin rakam sayısı menzili oluşturur. Testin normatif verileri BİLNOT bataryası kapsamında toplanmıştır (187, EK-12).

2.2.12. İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi Ölçeği

İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi (İGD), kişinin fiziksel ya da çevresel faktörlerin neden olduğu bozulma dışındaki psikolojik, toplumsal ve mesleki işlevselliğini değerlendiren bir ölçüm aracıdır. Puanlama eğitilmiş bir uzman tarafından, 0-100 arasında tek bir rakamın seçilmesiyle yapılır. Ölçek on işlevsellik aralığına bölünmüş olmakla birlikte, değerlendirmeyi yapan uzman gerekli durumlarda ara değerler de kullanabilir. Ölçekten alınan yüksek puanlar işlevselliğin yüksek olduğuna işaret eder (196,197, EK-13).

2.3. İstatiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile yapılmıştır. Verilerin normal dağılım göstermemesi nedeniyle non-parametrik testler uygulanmış ve betimleyici istatistikler medyan(min-max) değer olarak verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalar iki grup için Mann-Whitney testi ile yapılmıştır. İki'den fazla grup için karşılaştırmalar Kruskal Wallis testi ile yapılmış ve anlamlılık bulunması durumunda ikili karşılaştırmalar Dunn-Bonferroni posthoc testi ile yapılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırması ki-kare testi, Fisher's exact test ve Fisher-Freeman-Halton exact testleri ile yapılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman rank korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Değişkenler arasındaki bağıntı stepwise backward doğrusal regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizlerde $\alpha=0,05$ alınmıştır. Verilerin analizinde SPSS v25 paket programı kullanılmıştır.

2.4. Etik

Çalışmanın etik kurul onayı Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 24.10.2023 tarihinde 2023-21/4 karar numarası ile alınmıştır (EK-14).

3. BULGULAR

3.1. Sosyodemografik veriler

Gruplar arasında yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, vücut kitle indeksi (VKİ) ve sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 1).

Gruplar arasında medeni durum açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Posthoc analiz sonuçlarına göre anlamlı farklılık Şizofreni-İ- SK ($p<0,001$), Şizofreni-İ- BDB ($p=0,029$), Şizofreni-İS- SK ($p<0,001$), Şizofreni-İS- BDB ($p=0,029$) ve BDB- SK ($p=0,017$) grupları arasındadır (Tablo 2). Gruplar arasında soygeçmiş açısından anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,026$). Posthoc analizlere göre anlamlı farklılık Şizofreni-İS- SK ($p=0,023$) ve BDB- SK ($p=0,003$) grupları arasındadır. Gruplar arasında çalışma durumu açısından anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Posthoc analizlere göre anlamlı farklılık Şizofreni-İ- Şizofreni-İS ($p=0,016$), Şizofreni-İ- SK ($p<0,001$), Şizofreni-İS- BDB ($p<0,001$), Şizofreni-İS- SK ($p<0,001$) ve BDB- SK ($p<0,001$) grupları arasındadır.

Tablo 1. Hasta grupları ve SK grubunun sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Şizofreni-İ	Şizofreni-İS	BDB	SK	p değeri
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
Yaş median(min-max)	35 (23-59)	36 (19-55)	42 (18-59)	38 (24-51)	0,555
Cinsiyet (erkek/toplam)	24/35(68,6)	12/35(65,7)	13/35(62,9)	12/35(65,7)	0,969
Eğitim Düzeyi (yıl), median(min-max)	12 (4-16)	12 (4-16)	12 (8-16)	12 (8-16)	0,06
VKİ median (min-max)	27 (19-47)	28 (16-57)	27 (20-41)	26 (20-38)	0,885
Medeni Durum (evli)	5(14,3)	5(14,3)	13(37,1)	23(65,7)	<0,001

Soygeçmiş (var)	12 (34,3)	9 (25,7)	15 (42,9)	4 (11,5)	0,026*
Meslek (çalışıyor)	14 (40)	5 (14,3)	20 (57,1)	35 (100)	<0,001*
Sigara (kullanan)	18 (51,4)	16 (45,7)	18 (51,4)	17 (48,6)	0,957

Tablo 2. Sosyodemografik verilerde saptanan anlamlı veriler için gruplar arası posthoc analiz sonuçları

	Medeni Durum (evli)	Soygeçmiş (var)	Meslek (çalışıyor)
Gruplar	p değeri		
Şizofreni-İ - Şizofreni-İS	1	0,434	0,016*
Şizofreni-İ - BDB	0,029*	0,461	0,151
Şizofreni-İ - SK	<0,001*	0,023*	<0,001*
Şizofreni-İ - BDB	0,029*	0,131	<0,001*
Şizofreni-İ - SK	<0,001*	0,124	<0,001*
BDB- SK	0,017*	0,003*	<0,001*

3.2. Klinik Veriler

Gruplar arasında klinik yatış öyküsü, yatış sayısı, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi ve EKT öyküsü açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Hasta gruplarının klinik özellikler açısından karşılaştırılması

	Şizofreni-İ	Şizofreni-İS	BDB	p değeri
Klinik Yatış öyküsü (var), n(%)	22 (62,9)	29 (82,9)	27 (77,1)	0,143
Yatış Sayısı ortalama (min-max)	1 (0-6)	2 (0-5)	1 (0-5)	0,057

Hastalık Başlangıç Yaşı ortalama (min-max)	20 (10-37)	20 (10-36)	23 (13-45)	0,12
Hastalık Süresi ortalama (min-max)	14 (1-28)	16 (5-35)	14 (2-34)	0,764
EKT (geçmişte uygulanmış), n(%)	2 (5,7)	9 (25,7)	6 (17,1)	0,075

PANSS, PANSS-P, PANSS-N, PANSS-G ve ŞKKDÖ skorları için her iki grup (Şizofreni-İ ve Şizofreni-İS) arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır (Tablo 4). Şizofreni-İ ve Şizofreni-İS grupları arasında CŞDÖ skorları için istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır (p=0,598).

Gruplar arasında İGD skorları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (p<0,001). Posthoc analiz sonuçlarına göre anlamlı farklılık Şizofreni-İ – Şizofreni-İS (p<0,001), Şizofreni-İ - BDB (p=0,002), ve Şizofreni-İS - BDB (p=0,002) grupları arasındadır (Tablo 5).

Tablo 4. Hasta gruplarının klinik semptom ölçekleri açısından karşılaştırılması

	Şizofreni-İ	Şizofreni-İS	BDB	p değeri
	Median (min-max)	Median (min-max)	Median (min-max)	Median (min-max)
İGD	80 (60-90)	40 (20-60)	90 (90-100)	<0,001*
PANSS	45 (37-54)	70 (51-92)		<0,001*
PANSS P	10 (7-13)	19 (12-29)		<0,001*
PANSS N	13 (10-19)	22 (14-34)		<0,001*
PANSS G	21 (17-32)	28 (18-45)		<0,001*
CŞDÖ	2 (0-18)	3 (0-15)		0,598
ŞKKDÖ	18 (15-22)	27 (19-37)		<0,001*
YMDÖ			1 (0-4)	
HDÖ			2 (0-6)	

Tablo 5. İGD skorları için posthoc analiz sonuçları

	Şizofreni-İ - Şizofreni-İS	Şizofreni-İ - BDB	Şizofreni-İS - BDB
p değeri	<0,001*	0,002*	0,002*

3.2.1. İlaç Kullanımı Verileri

Gruplar arasında antipsikotik kullanımları açısından anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$, Tablo 6).

Gruplar arasında antikolinerjik ilaç kullanımı açısından anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$, Tablo 7). Posthoc analizlere göre anlamlı farklılık Şizofreni-İ - BDB ($p=0,012$) ve Şizofreni-İS - BDB ($p<0,001$) grupları arasındadır (Tablo 8)

Gruplar arasında uzun etkili antipsikotik kullanımı açısından anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Posthoc analizlere göre anlamlı farklılık Şizofreni-İ - Şizofreni-İS ($p=0,017$), Şizofreni-İ - BDB ($p=0,023$) ve Şizofreni-İS - BDB ($p<0,001$) grupları arasındadır.

Gruplar arasında antidepresan kullanımı açısından anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,007$). Posthoc analizlere göre anlamlı farklılık Şizofreni-İ - BDB ($p=0,002$) ve Şizofreni-İS - BDB ($p=0,006$) grupları arasındadır.

Gruplar arasında Duygudurum düzenleyici (DDD) kullanımı açısından anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Posthoc analizlere göre anlamlı farklılık Şizofreni-İ- BDB ($p<0,001$) ve Şizofreni-İS- BDB ($p<0,001$) grupları arasındadır.

Tablo 6. Hasta gruplarının kullandıkları antipsikotik ilaçlar açısından karşılaştırılması

	Şizofreni-İ n (%)	Şizofreni-İS n (%)	BDB n (%)	p değeri <0,001*
Tipik Antipsikotik	2 (5,7)	2 (5,7)	3 (8,6)	
Atipik Antipsikotik	21 (60)	12 (34,3)	19 (54,3)	

Tipik + Atipik	3 (8,6)	2 (5,7)	3 (8,6)
Klozapin Kombinasyonu	9 (25,7)	19 (54,3)	0 (0)
Kullanmıyor	0 (0)	0 (0)	10 (28,6)

Tablo 7. Hasta gruplarının kullandıkları diğer psikotrop ilaçlar açısından karşılaştırılması

	Şizofreni-İ	Şizofreni-İS	BDB	p değeri
	n (%)	n (%)	n (%)	<0,001*
Antikolinerjik ajan (kullanan)	17 (48,6)	22 (62,9)	7 (20)	<0,001*
Uzun Etkili Antipsikotik (kullanan)	12 (34,3)	22 (62,9)	4 (11,4)	<0,001*
Antidepresan (kullanan)	11 (31,4)	9 (25,7)	1 (2,9)	0,007*
DDD (kullanan)	2 (5,7)	3 (8,6)	29 (82,9)	<0,001*

Tablo 8. Diğer psikotrop ilaçlar açısından gruplar arası anlamlı olanlar için posthoc analiz sonuçları

	Grup	Şizofreni-İ	- Şizofreni-İ	- Şizofreni-İS
		Şizofreni-İS	BDB	BDB
Antikolinerjik ajan (kullanan)	p değeri	0,229	0,012*	<0,001*
Uzun Etkili Antipsikotik (kullanan)	i	0,017*	0,023*	<0,001*
Antidepresan (kullanan)		0,597	0,002*	0,006*
DDD (kullanan)		1	<0,001*	<0,001*

3.3. Triptofan Metabolitleri Ve İnflamasyon Verileri

Gruplar arasında triptofan metabolitleri ve ilgili oranlar açısından yapılan analizler aşağıdaki gibidir:

IL-6: Gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,282, Tablo 9).

KİN; Gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır (p<0,001). Posthoc

analiz sonuçlarına göre: **Şizofreni-İ- BDB:** Şizofreni-İ grubunda değerler BDB grubundan anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$). **Şizofreni-İ- SK:** Şizofreni-İ grubunda değerler SK grubundan anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$, Tablo 10). **Şizofreni-İS- BDB:** Şizofreni-İS grubunda değerler BDB grubundan anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$). **Şizofreni-İS- SK:** Şizofreni-İS grubunda değerler SK grubundan anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$).

KA; Gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Posthoc analiz sonuçlarına göre anlamlı farklılık Şizofreni-İ- BDB ($p=0,043$), Şizofreni-İ- SK ($p<0,001$), Şizofreni-İS- BDB ($p=0,009$) ve Şizofreni-İS - SK ($p<0,001$) grupları arasındadır. **Şizofreni-İ- BDB:** Şizofreni-İ grubunda değerler BDB grubundan anlamlı olarak daha düşüktür ($p=0,043$). **Şizofreni-İ- SK:** Şizofreni-İ grubunda değerler SK grubundan anlamlı olarak daha düşüktür ($p<0,001$). **Şizofreni-İS- BDB:** Şizofreni-İS grubunda değerler BDB grubundan anlamlı olarak daha düşüktür ($p=0,009$). **Şizofreni-İS- SK:** Şizofreni-İS grubunda değerler SK grubundan anlamlı olarak daha düşüktür ($p<0,001$).

KMO; Gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Posthoc analiz sonuçlarına göre anlamlı farklılık Şizofreni-İ- Şizofreni-İS ($p=0,003$), Şizofreni-İ - SK ($p<0,001$), Şizofreni-İS - SK ($p<0,001$) ve BDB- SK ($p<0,001$) grupları arasındadır. **Şizofreni-İ- Şizofreni-İS:** Şizofreni-İ grubunda değerler Şizofreni-İS grubundan anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,003$). **Şizofreni-İ- SK:** Şizofreni-İ grubunda değerler SK grubundan anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$). **Şizofreni-İS- SK:** Şizofreni-İS grubunda değerler SK grubundan anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$). **BDB- SK:** BDB grubunda değerler SK grubundan anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$).

KİN / KA Oranı; Gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$).

Posthoc analizlere göre anlamlı farklılık Şizofreni-İ - BDB ($p<0,001$), Şizofreni-İ - SK ($p<0,001$), Şizofreni-İS - BDB ($p<0,001$) ve Şizofreni-İS- SK ($p<0,001$) grupları arasındadır. **Şizofreni-İ- BDB:** Şizofreni -İ grubunda değerler BDB grubundan anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$). **Şizofreni-İ- SK:** Şizofreni-İ grubunda değerler SK grubundan anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$). **Şizofreni-İS- BDB:** Şizofreni-İS grubunda değerler BDB grubundan anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$). **Şizofreni-İS- SK:**

Şizofreni-İS grubunda değerler SK grubundan anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$).

KİN / KMO Oranı; Gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Posthoc analizlere göre anlamlı farklılık Şizofreni-İ- Şizofreni-İS ($p=0,024$), Şizofreni-İ - BDB ($p<0,001$), Şizofreni-İS - BDB ($p<0,001$), Şizofreni-İS - SK ($p=0,001$) ve BDB - SK ($p=0,004$) grupları arasındadır.

Şizofreni-İ- Şizofreni

İS: Şizofreni-İ grubunda değerler Şizofreni-İS grubundan anlamlı olarak daha düşüktür ($p=0,024$). **Şizofreni-İ- BDB:** Şizofreni-İ grubunda değerler BDB grubundan anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$). **Şizofreni-İS- BDB:** Şizofreni-İS grubunda değerler BDB grubundan anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$). **Şizofreni-İS- SK:** Şizofreni-İS grubunda değerler SK grubundan anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,001$). **BDB- SK:** BDB grubunda değerler SK grubundan anlamlı olarak daha düşüktür ($p=0,004$).

KMO / KA Oranı: Gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Posthoc analizlere göre anlamlı farklılık Şizofreni-İ - SK ($p<0,001$), Şizofreni-İS - SK ($p<0,001$) ve BDB- SK ($p<0,001$) grupları arasındadır. **Şizofreni-İ- SK:** Şizofreni-İ grubunda değerler SK grubundan anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$). **Şizofreni-İS- SK:** Şizofreni-İS grubunda değerler SK grubundan anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$). **BDB- SK:** BDB grubunda değerler SK grubundan anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$).

Tablo 9. Hasta grupları ve sağlıklı kontrol grubunun triptofan metabolitleri ve inflamasyon belirteçleri açısından karşılaştırılması

	Şizofreni-İ	Şizofreni-İS	BDB	SK	p değeri
	median(min-max)	median(min-max)	median(min-max)	median(min-max)	
IL-6 ortalama (min-max)	13 (2-75)	17 (6-61)	17 (2-56)	18 (3-76)	0,282
KİN ortalama (min-max)	788 (263-1566)	599 (357-1689)	251 (67-921)	191 (63-618)	<0,001*
KA ortalama (min-max)	77 (27-121)	83 (10-107)	98 (37-158)	109 (6-171)	<0,001*

KMO ortalama (min-max)	88 (33-221)	50 (28-173)	66 (19-220)	25 (14-77)	<0,001*
KİN / KA ortalama (min-max)	9 (2-29)	7 (4-112)	2 (0-18)	1	<0,001*
KİN / KMO ortalama (min-max)	8 (3-23)	12 (6-20)	3 (0-16)	7 (0-17)	<0,001*
KMO / KA ortalama (min-max)	1,19 (0,3-3,2)	0,6 (0,4-16,9)	0,8 (0,1-2,4)	0,2 (0,1-9,4)	<0,001*

Tablo 10. Triptofan metabolitleri ve inflamasyon için gruplar arası anlamlı olanlar için posthoc analiz sonuçları

	Grup	Şizofreni-İ-Şizofreni-İS	Şizofreni-İ - BDB	Şizofreni-İ - SK	Şizofreni-İS - BDB	Şizofreni-İ - SK	BDB - SK
KİN	p değeri	1	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,378
KA		1	0,043*	<0,001*	0,009*	<0,001*	0,522
KMO		0,003*	0,79	<0,001*	0,406	<0,001*	<0,001*
KİN / KA		1	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,524
KİN / KMO		0,024*	<0,001*	1	<0,001*	0,001*	0,004*
KMO / KA		0,066	0,252	<0,001*	1	<0,001*	<0,001*

3.4.Bilişsel Testlere İlişkin Veriler

3.4.1. Sayı Menzili

Gruplar arasında **sayı menzili ileri (SMİ)**, **sayı menzili geri (SMG)** ve **sayı menzili toplamı (SMT)** açısından yapılan analizler aşağıdaki gibidir:

SMİ; Gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0,001, Tablo 11). Posthoc analiz sonuçlarına göre: **Şizofreni-İ- Şizofreni-İS:** Şizofreni-İ grubunda değerler Şizofreni-İS grubundan anlamlı olarak daha yüksektir (p=0,021). **Şizofreni-İS- SK:** Şizofreni-İS grubunda değerler SK grubundan anlamlı olarak daha düşüktür (p=0,001, Tablo 12).

SMG; Gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır (p<0,001). Posthoc

analiz sonuçlarına göre: **Şizofreni-İ- SK:** Şizofreni-İ grubunda değerler SK grubundan anlamlı olarak daha düşüktür ($p=0,023$). **Şizofreni-İS- SK:** Şizofreni-İS grubunda değerler SK grubundan anlamlı olarak daha düşüktür ($p<0,001$).

SMT; Gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Posthoc analiz sonuçlarına göre: **Şizofreni-İS- SK:** Şizofreni-İS grubunda değerler SK grubundan anlamlı olarak daha düşüktür ($p<0,001$).

Tablo 11. Grupların Sayı Menzili testleri açısından karşılaştırılması

	Şizofreni-İ	Şizofreni-İS	BDB	SK	p değeri
SMİ ortalama (min-max)	5 (4-7)	4 (3-6)	5 (4-7)	5 (3-8)	0,001*
SMG ortalama (min-max)	3 (1-5)	2 (1-4)	3 (1-5)	3 (1-7)	<0,001*
SMT ortalama (min-max)	8 (6-12)	7 (4-9)	8 (5-11)	8 (5-15)	<0,001*

Tablo 12. Sayı Menzili testleri için Posthoc Analiz Sonuçları

		Şizofreni-İ- Şizofreni-İS	Şizofreni-İ - BDB	Şizofreni-İ - SK	Şizofreni-İS - BDB	Şizofreni-İS - SK	BDB- SK
SMİ	p	0,021*	1	1	0,651	0,001*	1
SMG		1	1	0,023*	0,58	<0,001*	0,782
SMT		0,159	1	0,175	0,093	<0,001*	0,287

3.4.2. Stroop

Gruplar arasında **Stroop Süre Farkı (SSF)** ve **Stroop Hata Sayısı (SHS)** açısından yapılan analizler aşağıdaki gibidir:

SSF: Gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$, Tablo 13). Posthoc analiz sonuçlarına göre: **Şizofreni-İ - BDB:** Şizofreni-İ grubunda değerler BDB grubundan anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,011$, Tablo 14). **Şizofreni-İ - SK:** Şizofreni-İ grubunda değerler SK grubundan anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$). **Şizofreni-İS- BDB:** Şizofreni-İS grubunda değerler BDB grubundan anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$). **Şizofreni-İS - SK:** Şizofreni-İS grubunda değerler SK grubundan anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$).

SHS: Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

bulunmamıştır (p=0,06).

Tablo 13. Grupların STROOP testleri açısından karşılaştırılması

			Şizofreni-İ		Şizofreni-İS		BDB		SK		p değeri
SSF max)	ortalama	(min-	51 (30-210)		57 (26-83)		41 (24-69)		38 (21-70)		<0,001*
SHS max)	ortalama	(min-	1 (0-12)		2 (0-15)		2 (0-12)		1 (0-8)		0,06

Tablo 14. STROOP testleri için Posthoc Analiz Sonuçları

	SSF
Grup	p değeri
Şizofreni-İ - Şizofreni-İS	1
Şizofreni-İ - BDB	0,011*
Şizofreni-İ - SK	<0,001*
Şizofreni-İS - BDB	<0,001*
Şizofreni-İS - SK	<0,001*
BDB- SK	1

3.4.3. Sözel Akıcılık

Gruplar arasında **Sözel Akıcılık Kategori Puanı (SAKP)**, **Sözel Akıcılık Toplam (SAT)** ve **Sözel Akıcılık Süre Farkı (SASF)** açısından yapılan analizler aşağıdaki gibidir:

SAKP: Gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır (p<0,001, Tablo 15). Posthoc analiz sonuçlarına göre: **Şizofreni-İ- Şizofreni-İS:** Şizofreni-İ grubunda değerler Şizofreni-İS grubundan anlamlı olarak daha yüksektir (p=0,001, Tablo 16). **Şizofreni-İS - BDB:** Şizofreni-İS grubunda değerler BDB grubundan anlamlı olarak daha düşüktür (p<0,001). **Şizofreni-İS- SK:**

Şizofreni-İS grubunda değerler SK grubundan anlamlı olarak daha düşüktür ($p<0,001$).

SAT: Gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Posthoc analiz sonuçlarına göre: **Şizofreni-İ- Şizofreni-İS:** Şizofreni-İ grubunda değerler Şizofreni-İS grubundan anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,006$). **Şizofreni-İ - SK:** Şizofreni-İ grubunda değerler SK grubundan anlamlı olarak daha düşüktür ($p=0,008$). **Şizofreni-İS- BDB:** Şizofreni-İS grubunda değerler BDB grubundan anlamlı olarak daha düşüktür ($p<0,001$). **Şizofreni-İS- SK:** Şizofreni-İS grubunda değerler SK grubundan anlamlı olarak daha düşüktür ($p<0,001$).

SASF: Gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Posthoc analiz sonuçlarına göre: **Şizofreni-İ- Şizofreni-İS:** Şizofreni-İ grubunda değerler Şizofreni-İS grubundan anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,04$). **Şizofreni-İS- BDB:** Şizofreni-İS grubunda değerler BDB grubundan anlamlı olarak daha düşüktür ($p=0,005$). **Şizofreni-İS- SK:** Şizofreni-İS grubunda değerler SK grubundan anlamlı olarak daha düşüktür ($p<0,001$).

Tablo 15. Grupların Sözel Akıcılık testleri açısından karşılaştırılması

		Şizofreni-İ	Şizofreni-İS	BDB	SK	p değeri
SAKP	ortalama	24 (12-33)	14 (5-39)	26 (12-54)	30 (10-50)	<0,001*
	(min-max)					
SAT	ortalama	41 (24-57)	29 (9-60)	45 (22-80)	53 (24-82)	<0,001*
	(min-max)					
SASF	ortalama	15 (4-24)	9 (4-21)	15 (4-34)	18 (8-30)	<0,001*
	(min-max)					

Tablo 16. Sözel Akıcılık testleri için Posthoc Analiz Sonuçları

	SAKP	SAT	SASF
Grup	p değeri		
Şizofreni-İ - Şizofreni-İS	0,001*	0,006*	0,04*
Şizofreni-İ - BDB	0,853	0,234	1

Şizofreni-İ - SK	0,55	0,008*	0,095
Şizofreni-İS - BDB	<0,001*	<0,001*	0,005*
Şizofreni-İS - SK	<0,001*	<0,001*	<0,001*
BDB- SK	1	1	0,443

3.4.4 İz Sürme

Gruplar arasında **İz Sürme Testi A (İS-A)** ve **İz Sürme Testi B (İS-B)** açısından yapılan analizler aşağıdaki gibidir:

İS-A: Gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$, Tablo 17). Posthoc analiz sonuçlarına göre: **Şizofreni-İ- SK:** Şizofreni-İ grubunda değerler SK grubundan anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,001$, Tablo 18). **Şizofreni-İS- BDB:** Şizofreni-İS grubunda değerler SK grubundan anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,006$). **Şizofreni-İS- SK:** Şizofreni-İS grubunda değerler SK grubundan anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$).

İS-B: Gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Posthoc analiz sonuçlarına göre: **Şizofreni-İ- Şizofreni-İS:** Şizofreni-İ grubunda değerler Şizofreni-İS grubundan anlamlı olarak daha düşüktür ($p=0,006$). **Şizofreni-İ- SK:** Şizofreni-İ grubunda değerler SK grubundan anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,021$). **Şizofreni-İS- BDB:** Şizofreni-İS grubunda değerler BDB grubundan anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$). **Şizofreni-İS- SK:** Şizofreni-İS grubunda değerler SK grubundan anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$).

Tablo 17. Grupların İz Sürme testleri açısından karşılaştırılması

	Şizofreni-İ	Şizofreni-İS	BDB	SK	p değeri
İS-A ortalama (min-max)	53 (30-122)	64 (28-97)	48 (21-110)	38 (21-67)	<0,001*
İS-B ortalama (min-max)	88 (58-248)	129 (68-297)	86 (56-196)	72 (42-134)	<0,001*

Tablo 18. İz Sürme testleri için Posthoc Analiz Sonuçları

Grup	İS-A p değeri	İS-B
Şizofreni-İ -Şizofreni-İS	0,532	0,006*
Şizofreni-İ - BDB	0,705	1
Şizofreni-İ – SK	0,001*	0,021*
Şizofreni-İS - BDB	0,006*	<0,001*
Şizofreni-İS - SK	<0,001*	<0,001*
BDB- SK	0,186	0,332

3.4.5 Sözel Bellek

Gruplar arasında **Sözel Bellek Anlık Bellek (SBAB)**, **Sözel Bellek En Yüksek Öğrenme (SBEYÖ)**, **Sözel Bellek Tamamladığı Deneme (SBTD)** ve **Sözel Bellek Kendi Hatırladığı (SBKH)** açısından yapılan analizler aşağıdaki gibidir:

SBAB: Gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$, Tablo 19). Posthoc analiz sonuçlarına göre: **Şizofreni-İ- Şizofreni-İS:** Şizofreni-İ grubunda değerler Şizofreni-İS grubundan anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$, Tablo 20). **Şizofreni-İ- SK:** Şizofreni-İ grubunda değerler SK grubundan anlamlı olarak daha düşüktür ($p=0,044$). **Şizofreni-İS- BDB:** Şizofreni-İS grubunda değerler BDB grubundan anlamlı olarak daha düşüktür ($p<0,001$). **Şizofreni-İS- SK:** Şizofreni-İS grubunda değerler SK grubundan anlamlı olarak daha düşüktür ($p<0,001$).

SBÖY: Gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,121$).

SBEYÖ: Gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Posthoc analiz sonuçlarına göre: **Şizofreni-İ- Şizofreni-İS:** Şizofreni-İ grubunda değerler Şizofreni-İS grubundan anlamlı olarak daha yüksektir

($p=0,002$). **Şizofreni-İ- SK:** Şizofreni-İ grubunda değerler SK grubundan anlamlı olarak daha düşüktür ($p<0,001$). **Şizofreni-İS- BDB:** Şizofreni-İS grubunda değerler BDB grubundan anlamlı olarak daha düşüktür ($p<0,001$). **Şizofreni-İS- SK:** Şizofreni-İS grubunda değerler SK grubundan anlamlı olarak daha düşüktür ($p<0,001$).

SBTD: Gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Posthoc analiz sonuçlarına göre: **Şizofreni-İ- SK:** Şizofreni-İ grubunda değerler SK grubundan anlamlı olarak daha düşüktür ($p<0,001$). **Şizofreni-İS- SK:** Şizofreni-İS grubunda değerler SK grubundan anlamlı olarak daha düşüktür ($p<0,001$). **BDB- SK:** BDB grubu ile SK grubu arasında değerler BDB grubunda anlamlı olarak daha düşüktür ($p<0,001$).

SBKH: Gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Posthoc analiz sonuçlarına göre: **Şizofreni-İ- SK:** Şizofreni-İ grubunda değerler SK grubundan anlamlı olarak daha düşüktür ($p<0,001$). **Şizofreni-İS- BDB:** Şizofreni-İS grubunda değerler BDB grubundan anlamlı olarak daha düşüktür ($p<0,001$). **Şizofreni-İS- SK:** Şizofreni-İS grubunda değerler SK grubundan anlamlı olarak daha düşüktür ($p<0,001$). **BDB- SK:** BDB grubunda değerler SK grubundan anlamlı olarak daha düşüktür ($p=0,019$).

Tablo 19. Grupların Sözel Bellek testleri açısından karşılaştırılması

	Şizofreni-İ	Şizofreni-İS	BDB	SK	p değeri
SBAB ortalama (min-max)	5 (2-7)	3 (1-6)	5 (3-8)	6 (4-10)	<0,001*
SBÖY ortalama (min-max)	0 (0-5)	0 (0-5)	0 (0-8)	0 (0-8)	0,121
SBEYÖ ortalama (min-max)	9 (6-15)	7 (3-14)	11 (6-15)	13 (8-15)	<0,001*
SBTD ortalama (min-max)	0 (0-6)	0 (0)	0 (0-10)	0 (0-10)	<0,001*
SBKH ortalama (min-max)	65 (35-114)	53 (20-115)	76 (30-114)	104 (45-140)	<0,001*

Tablo 20. Sözel Bellek testleri için Posthoc Analiz Sonuçları

	SBAB	SBEYÖ	SBTD	SBKH
	p değeri			
Şizofreni-İ - Şizofreni-İS	<0,001*	0,002*	1	0,075
Şizofreni-İ – BDB	1	0,437	1	0,382
Şizofreni-İ - SK	0,044*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Şizofreni-İS- BDB	<0,001*	<0,001*	1	<0,001*
Şizofreni-İS- SK	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
BDB- SK	0,049*	0,1	<0,001*	0,019*

3.5. Triptofan Metabolitleri ile Bilişsel Testler Arasındaki Korelasyonlar

KİN'nin bilişsel testler ile arasındaki korelasyonlar incelendiğinde; Şizofreni-İ grubunda KİN ile SBH-KH arasında orta düzeyde pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p=0,01$, $r=0,41$, Tablo 21). KİN arttıkça hatırlama puanları artmaktadır. Diğer gruplar için istatistiksel anlamlılık bulunmamaktadır.

KMO'nun bilişsel testler ile arasındaki korelasyonlar incelendiğinde; BDB grubunda SSF puanı ile arasında düşük-orta düzeyde pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p=0,04$, $r=0,35$). KMO arttıkça süre farkı artmaktadır. Diğer gruplar için istatistiksel anlamlılık bulunmamaktadır.

KA'in bilişsel testler ile arasındaki korelasyonlar incelendiğinde; SK grubunda SSF ile arasında düşük-orta düzeyde pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p=0,03$, $r=0,37$). SAT puanı ile arasında düşük-orta düzeyde pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. KA arttıkça SSF ve SAT puanı artmaktadır. Diğer gruplar için istatistiksel anlamlılık bulunmamaktadır.

IL-6'nın bilişsel testler ile arasındaki korelasyonlar incelendiğinde; SK

grubunda SBAB puanı ile arasında düşük düzeyde pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p=0,04$, $r=0,33$). IL-6 arttıkça SBAB puanı artmaktadır. Diğer gruplar için istatistiksel anlamlılık bulunmamaktadır.

KİN/KA oranı bilişsel testler ile arasındaki korelasyonlar incelendiğinde; Şizofreni-I grubunda SBHKB puanı ile arasında orta düzeyde pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p=0,004$, $r=0,48$). SK grubunda SMT puanı ile arasında düşük-orta düzeyde pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. SK grubunda SAT puanı ile arasında orta düzeyde pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p=0,01$, $r=0,42$). Diğer gruplar için istatistiksel anlamlılık bulunmamaktadır.

KİN/KMO oranı bilişsel testler ile arasındaki korelasyonlar incelendiğinde; BDB grubunda SMT puanı ile arasında hafif-orta düzeyde pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p=0,03$, $r=0,39$). BDB grubunda SHS puanı ile aralarında orta büyüklükte negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. SK grubunda SAT puanı ile arasında düşük-orta düzeyde pozitif yönlü anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p=0,03$, $r=0,36$). Diğer gruplar için istatistiksel anlamlılık bulunmamaktadır.

KMO/KA oranının bilişsel testler ile arasındaki korelasyonlar incelendiğinde; BDB grubunda İS-B puanı ile arasında hafif-orta düzeyde pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p=0,04$, $r=0,37$). Diğer gruplar için istatistiksel anlamlılık bulunmamaktadır.

Tablo 21. Bilişsel testler ile triptofan metabolitleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

			SMT	SSF	SHS	SAT	İSA	İSB	SBAB	SBKH
KİN	Şizofreni-I	p	0,31;	0,93; -	0,38;	0,68;	0,66;	0,45; -	0,29;	0,002;
		r	0,17	0,01	0,15	0,07	-0,07	0,13	0,18	0,50
	Şizofreni-IS		0,54;	0,67; -	0,26; -	0,94;	0,68;	0,82;	0,77;	0,87;
			-0,10	0,07	0,2	-0,01	0,07	0,04	0,05	0,02
	BDB		0,75;	0,4; -	0,16; -	0,79;	0,14;	0,24;	0,94;	0,57;
			-0,05	0,14	0,24	-0,04	0,25	0,20	0,01	0,10
SK			0,2; -	0,34; -	0,35; -	0,07;	0,41;	0,21;	0,15; -	0,36; -
			0,22	0,17	0,16	-0,31	0,14	0,22	0,25	0,16

KMO	Şizofr	p	0,13;	0,45; -	0,45;	0,93;	0,43;	0,33; -	0,64;	0,15;
	eni-l	;r	0,25	0,13	0,11	-0,01	-0,13	0,16	0,08	0,24
	Şizofr		0,80;	0,848;	0,42; -	0,17;	0,89;	0,69; -	0,29; -	0,82;
	eni-lS		0,04	0,03	0,13	0,23	0,02	0,07	0,18	0,03
	BDB		0,04;	0,81;	0,27;	0,66;	0,15;	0,014;	0,21;	0,49;
KA			0,35	0,04	0,20	0,08	0,26	0,43	0,22	0,12
	SK		0,67;	0,45; -	0,89;	0,66;	0,16;	0,61; -	0,65; -	0,71;
			0,07	0,13	0,02	0,07	-0,24	0,09	0,08	0,06
	Şizofr	p	0,74;	0,96; -	0,52;	0,61;	0,87;	0,47;	0,44; -	0,14; -
	eni-l	;r	0,05	0,00	0,111	0,08	-0,02	0,12	0,13	0,24
IL-6	Şizofr		0,31;	0,63;	0,612;	0,44;	0,9; -	0,97;	0,913;	0,476;
	eni-lS		-0,17	0,08	0,08	-0,13	0,02	0,00	-0,01	-0,12
	BDB		0,23;	0,14;	0,68;	0,4; -	0,88;	0,41; -	0,72; -	0,76; -
			0,20	0,24	0,07	0,14	0,02	0,14	0,06	0,05
	SK		0,11;	0,03; -	0,18; -	0,02;	0,82;	0,52; -	0,38;	0,14;
KİN/			0,27	0,37	0,23	0,38	0,04	0,11	0,15	0,25
	Şizofr	p	0,16;	0,32; -	0,88;	0,27;	0,58;	0,71; -	0,38; -	0,86;
	eni-l	;r	-0,24	0,17	0,02	-0,19	0,09	0,06	0,15	0,02
	Şizofr		0,31;	0,43; -	0,61;	0,86;	0,31;	0,39;	0,88; -	0,98;
	eni-lS		-0,17	0,13	0,08	0,3	0,17	0,14	0,02	0,00
KA	BDB		0,91;	0,54;	0,1;	0,8; -	0,65;	0,65;	0,17; -	0,14; -
			-0,01	0,10	0,28	0,40	-0,07	0,07	0,23	0,25
	SK		0,28;	0,68;	0,7;	0,21;	0,26;	0,31;	0,04; -	0,1; -
			-0,18	0,07	0,06	-0,21	0,19	0,17	0,33	0,27
	Şizofr	p	0,72;	0,94; -	0,60;	0,86;	1; 0	0,6; -	0,42;	0,004;
KİN/	eni-l	;r	0,63	0,01	0,09	0,03		0,09	0,14	0,48
	Şizofr		0,78;	0,54; -	0,194;	0,83;	0,48;	0,65;	0,49;	0,61;
	eni-lS		0,04	0,11	-0,23	0,03	0,12	0,08	0,12	0,09
	BDB		0,3; -	0,2; -	0,14; -	0,71;	0,45;	0,43;	0,5;	0,48;
			0,18	0,22	0,25	0,06	0,13	0,14	0,118	0,12
KMO	SK		0,02;	0,51;	0,57;	0,01;	0,82;	0,26;	0,11; -	0,11; -
			-0,37	0,11	0,09	-0,42	0,04	0,19	0,27	0,27
	Şizofr	p	0,81;	0,81;	0,28;	0,13;	0,91;	0,97; -	0,76;	0,178;
	eni-l	;r	-0,04	0,04	0,18	0,26	0,01	0,05	0,05	0,23
	Şizofr		0,83;	0,59; -	0,51; -	0,50;	0,65;	0,82;	0,34;	0,65; -
KİN/	eni-lS		0,03	0,09	0,11	-0,11	-0,08	0,04	0,17	0,08
	BDB		0,03;	0,6; -	0,02; -	0,39;	0,85;	0,11; -	0,41; -	1; 0,00

			-0,39	0,09	0,40	-0,15	-0,03	0,29	0,15	
	SK		0,16;	0,78;	0,56; -	0,03;	0,05;	0,1;	0,29; -	0,19; -
			-0,24	0,04	0,10	-0,36	0,33	0,28	0,18	0,22
KMO	Şizofr	p	0,57;	0,34; -	0,27; -	0,65;	0,73;	0,392;	0,62;	0,15;
/KA	eni-İ	;r	0,09	0,16	0,18	-0,79	-0,05	-0,14	0,08	0,24
	Şizofr		0,48;	0,837;	0,31; -	0,13;	0,66;	0,827;	0,53; -	0,45;
	eni-İS		0,12	0,03	0,17	0,25	0,07	-0,03	0,10	0,13
	BDB		0,53;	0,77; -	0,52;	0,79;	0,22;	0,04;	0,34;	0,56;
			0,11	0,05	0,12	0,04	0,22	0,371	0,17	0,10
	SK		0,33;	0,33;	0,42;	0,14;	0,47;	0,76;	0,3; -	0,32; -
			-0,17	0,17	0,14	-0,25	-0,12	0,05	0,15	0,17

3.6. Klinik Veriler ile Bilişsel Testler Arasındaki Korelasyon

Yaşın, bilişsel testler ile arasındaki korelasyonlar incelendiğinde; Şizofreni-İ grubunda yaş ile SMT arasında hafif-orta düzeyde negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p=0,02$, $r=-0,38$, Tablo 22). Şizofreni-İ grubunda yaş ile SSF süresi ile arasında orta düzeyde pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p=0,001$, $r=0,58$). SK grubunda yaş ile SMT arasında orta düzeyde negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,001$, $r=0,38$). SK grubunda yaş ile SAT puanı arasında hafif-orta düzeyde negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p=0,02$, $r=-0,38$). SK grubunda yaş ile İS-A süresi arasında orta düzeyde negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,001$, $r=-0,64$). SK grubunda yaş ile SBKH puanı arasında orta düzeyde negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,001$, $r=-0,54$). Diğer gruplar için istatistiksel anlamlılık bulunmamaktadır.

Yatış Sayısının, bilişsel testler ile arasındaki korelasyonlar incelendiğinde; BDB grubunda yatış sayısı ile İS-B süresi arasında hafif-orta düzeyde negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p=0,02$, $r=-0,37$). Diğer gruplar için istatistiksel anlamlılık bulunmamaktadır.

Hastalık Süresinin, bilişsel testler ile arasındaki korelasyonlar incelendiğinde; Şizofreni-İ grubunda hastalık süresi ile SSF arasında orta düzeyde pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,001$, $r=0,43$). Diğer

gruplar için istatistiksel anlamlılık bulunmamaktadır.

Hastalık başlangıç yaşının, bilişsel testler ile arasındaki korelasyonlar incelendiğinde; Şizofreni-İ grubunda hastalık başlangıç yaşı ile SMT puanı ile arasında hafif düzeyde negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p=0,03$, $r=0,-35$). Diğer gruplar için istatistiksel anlamlılık bulunmamaktadır.

PANSS'ın, bilişsel testler ile arasındaki korelasyonlar incelendiğinde; Şizofreni-İS grubunda PANSS skoru ile SA-Toplam puanı arasında orta düzeyde negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p=0,001$, $r=-0,52$). Şizofreni-İS grubunda PANSS skoru ile SBKH puanı arasında hafif düzeyde negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p=0,03$, $r=-0,36$). Diğer grup için istatistiksel anlamlılık bulunmamaktadır.

PANSS P'nin, bilişsel testler ile arasındaki korelasyonlar incelendiğinde; Şizofreni-İS grubunda PANSS P skoru ile SAT puanı arasında orta düzeyde negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p=0,004$, $r=-0,47$). Diğer grup için istatistiksel anlamlılık bulunmamaktadır.

PANSS N'nin, bilişsel testler ile arasındaki korelasyonlar incelendiğinde; Şizofreni-İS grubunda PANSS N skoru ile SAT puanı arasında orta düzeyde negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p=0,004$, $r=-0,46$). Diğer grup için istatistiksel anlamlılık bulunmamaktadır.

PANSS G'nin, bilişsel testler ile arasındaki korelasyonlar incelendiğinde; Şizofreni-İ grubunda PANSS G skoru ile SHS puanı arasında hafif-orta düzeyde pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p=0,02$ $r=0,38$). Diğer grup için istatistiksel anlamlılık bulunmamaktadır.

CŞDÖ'nün, bilişsel testler ile arasındaki korelasyonlar incelendiğinde; Şizofreni-İ grubunda CŞDÖ skoru ile SAT puanı arasında hafif düzeyde negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p=0,03$ $r=-0,35$). Şizofren-İS grubunda CŞDÖ skoru ile SMT puanı arasında hafif düzeyde pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p=0,018$ $r=0,39$).

ŞKKDÖ'nün, bilişsel testler ile arasındaki korelasyonlar incelendiğinde; Şizofreni-İS grubunda ŞKKDÖ skoru ile SAT puanı arasında orta düzeyde negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p=0,017$ $r=-0,40$).

Şizofreni-İS grubunda ŞKKDÖ skoru ile SBKH puanı arasında hafif düzeyde negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p=0,045$ $r=-0,34$). Diğer grup için istatistiksel anlamlılık bulunmamaktadır.

YMDÖ'nün ve HDÖ'nün bilişsel testler ile arasındaki korelasyonlar incelendiğinde istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır.

Tablo 22. Bilişsel testler ile sosyodemografik veri ve klinik veriler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

n=35			SMT	SSF	SHS	SAT	İSA	İSB	SBKH
yaş	p ; r	Şizofr eni-İ	0,02; - 0,38	<0,00 1; 0,58	0,19; 0,22	0,34; - 0,16	0,057; 0,32	0,12; 0,26	0,078; -0,30
		Şizofr eni-İS	0,07; - 0,30	0,07; 0,30	0,16; 0,24	0,58; - 0,09	0,12; 0,26	0,10; 0,28	0,66; - 0,07
		BDB	0,99; - 0,00	0,3; 0,18	0,14; 0,25	0,83; - 0,03	0,1; 0,28	0,22; 0,21	0,38; - 0,15
		SK	<0,001 ; -0,56	0,2; 0,21	0,67; - 0,07	0,02; - 0,38	<0,001 ; -0,64	0,057 ; 0,28	<0,001 ; -0,54
Yatış Sayısı	p ; r	Şizofr eni-İ	0,83; 0,03	0,61; 0,09	0,11; 0,26	0,9; 0,02	0,84; - 0,03	0,93; 0,01	0,89; - 0,02
		Şizofr eni-İS	0,63; - 0,08	0,68; 0,07	0,95; - 0,00	0,75; 0,05	0,06; - 0,32	0,17; 10,23	0,41; 0,14
		BDB	0,55; 0,10	0,74; - 0,05	0,07; - 0,30	0,20; 0,18	0,22; - 0,22	0,02; -0,37	0,19; 0,22
Hastalık Süresi	p ; r	Şizofr eni-İ	0,82; - 0,03	<0,00 1; 0,43	0,33; 0,16	0,36; - 0,15	0,38; 0,15	0,32; 0,17	0,33; - 0,16
		Şizofr eni-İS	0,14; - 0,24	0,36; 0,15	0,85; - 0,03	0,14; - 0,25	0,35; - 0,25	0,22; 0,21	0,5; - 0,11
		BDB	0,56; - 0,10	0,25; 0,19	0,59; 0,09	0,23; - 0,20	0,18; 0,23	0,92; 0,01	0,34; - 0,16
Hastalık başlangıç yaşı	p ; r	Şizofr eni-İ	0,03; - 0,35	0,33; 0,16	0,98; - 0,00	0,02; - 0,03	0,25; 0,19	0,72; 0,06	0,2; - 0,21
		Şizofr eni-İS	0,36; - 0,15	0,17; 0,23	0,19; 0,22	0,42; 0,13	0,32; 0,17	0,3; 0,17	0,81; 0,04
		BDB	0,59; 0,09	0,65; - 0,07	0,23; 0,20	0,37; 0,15	0,47; 0,12	0,12; 0,26	0,47; 0,06
PANSS	p ; r	Şizofr eni-İ	0,33; - 0,16	0,29; 0,18	0,1; 0,27	0,43; - 0,13	0,2; 0,22	0,26; 0,19	0,97; 0,00
		Şizofr eni-İS	0,67; - 0,07	0,7; - 0,06	0,53; 0,10	0,001; -0,52	0,69; - 0,06	0,13; 0,25	0,03; - 0,36
PANSSP	p ; r	Şizofr eni-İ	0,82; 0,04	0,51; 0,11	0,66; - 0,07	0,26; 0,19	0,51; 0,11	0,89; -0,02	0,98; - 0,00
		Şizofr eni-İS	0,08; - 0,29	0,77; - 0,05	0,25; 0,19	0,004; -0,47	0,42; - 0,14	0,6; - 0,14	0,45; - 0,13
PANSSN	p ; r	Şizofr eni-İ	0,41; - 0,14	0,75; 0,05	0,92; 0,01	0,35; - 0,16	0,17; 0,23	0,13; 0,26	0,75; - 0,05
		Şizofr eni-İS	0,28; - 0,18	0,89; - 0,02	0,81; - 0,04	0,004; -0,46	0,2; 0,21	0,24; 0,20	0,02; - 0,38

PANSSG	p	Şizofr	0,6;	-	0,5;	0,02;	0,71; -	0,89;	0,721	0,66;
	;	eni-İ	0,09		0,11	0,38	0,06	0,024	;	0,06
	r	Şizofr	0,54;		0,91;	0,85;	0,09; -	0,61;	0,2;	0,22; -
CŞDÖ		eni-İS	0,10		0,01	0,03	0,28	0,09	0,22	0,21
	p	Şizofr	0,66; -		0,6;	0,68; -	0,03; -	0,71;	0,79;	0,3;
	;	eni-İ	0,76		0,09	0,07	0,35	0,06	0,04	0,17
ŞKKDÖ	r	Şizofr	0,018;		0,91;	0,051;	0,15;	0,28; -	0,44;	0,04;
		eni-İS	0,39		0,02	0,020	0,24	0,18	-0,13	0,34
	p	Şizofr	0,84; -		0,93; -	0,29;	0,19; -	0,93;	0,82;	0,24; -
YMDÖ	;	eni-İ	0,03		0,01	0,18	0,23	0,004	0,04	0,19
	r	Şizofr	0,81; -		0,55;	0,67;	0,017;	0,95;	0,23;	0,045;
		eni-İS	0,04		0,10	0,10	-0,40	0,01	0,20	-0,34
HDÖ	p	BDB	0,95;		0,89; -	0,83;	0,52; -	0,48; -	0,39;	0,76; -
	;		0,01		0,02	0,03	0,11	0,12	-0,14	0,05
	r									
YMDÖ	p	BDB	0,6;		0,57;	0,85; -	0,82; -	0,17;	0,22;	0,81;
	;		0,09		0,09	0,32	0,03	0,23	0,20	0,02
	r									

3.7. IL-6 ile triptofan metabolitleri arasındaki korelasyonlar

IL-6'nın, triptofan metabolitleri ile arasındaki korelasyonlar incelendiğinde; Şizofreni-İ grubunda KA değeri ile arasında orta düzeyde negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p=0,002, r=-0,51, Tablo 23).

Şizofreni-İS grubunda KA değeri ile arasında orta düzeyde negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p=0,002, r=-0,50).

SK grubunda KİN değeri ile arasında orta düzeyde pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p=0,011, r=0,43).

Tablo 23. IL-6 ile triptofan metabolitleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

			KİN	KMO	KA
Şizofreni-İ	IL6	r	,006	,195	-,514**
		p	,973	,262	,002
		n	34	35	35
Şizofreni-İS		r	,336	,312	-,504**
		p	,056	,068	,002
		n	33	35	35
BDB		r	-,226	,126	,143
		p	,199	,499	,413
		n	34	31	35
SK		r	,439*	,093	,078

p	,011	,599	,659
n	33	34	34

3.8. Triptofan Metabolitleri ile Bilişsel Testlerin Regresyon Analizi

SMT ile, KİN, KMO, KA ve IL-6 arasındaki bağıntı stepwise backward doğrusal regresyon modeli ile incelendiğinde SMT ile KİN, KMO, KA arasında aşağıdaki model anlamlı bulundu (Tablo 24). Model olayın %92,5'ini açıklamaktaydı ($R^2_{adj}=0,925$ model: $p<0,001$).

$$SMT=0,002(KİN)+0,015(KMO)+0,060(KA) \text{ (Tablo 25)}$$

Tablo 24. SMT için regresyon modelleri

Model		Katsayılar ^{a,b}			t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	KİN	,001	,001	,104	2,227	,028
	KMO	,014	,005	,135	2,794	,006
	KA	,057	,004	,712	16,158	,000
	IL-6	,016	,014	,046	1,155	,250
2	KİN	,001	,001	,109	2,341	,021
	KMO	,015	,005	,146	3,060	,003
	KA	,059	,003	,738	19,306	,000
3	KİN	,002	,001	,126	2,848	,005
	KMO	,015	,005	,148	3,106	,002
	KA	,060	,003	,748	20,202	,000

a. Bağımlı Değişken: SMT

b. Orijinden Geçen Doğrusal Regresyon

Tablo 25 . SMT için regresyon analizi

				p-değeri
		β	Standart Hata	
	KİN	,002	,001	,005
	KMO	,015	,005	,002
	KA	,060	,003	,000

Model $p < 0,001$ $R^2_{adj} = 0,925$

SAT ile, KİN, KMO, KA ve IL-6 arasındaki bağıntı stepwise backward doğrusal regresyon modeli ile incelendiğinde SAT ile KMO, KA arasında aşağıdaki model anlamlı bulundu (Tablo 26). Model olayın %88,6'sını açıklamaktaydı ($R^2_{adj} = 0,886$ model: $p < 0,001$).

$$SAT = 0,091(KMO) + 0,374(KA) \text{ (Tablo 27)}$$

Tablo 26. SAT için regresyon modelleri**Katsayılar^{a,b}**

		B	Std. Error	Beta		
1	KİN	,002	,004	,025	,450	,653
	KMO	,078	,035	,132	2,198	,030
	KA	,367	,024	,805	15,072	,000
	IL6	,037	,096	,019	,381	,704
2	KİN	,002	,004	,027	,486	,628
	KMO	,080	,035	,137	2,317	,022
	KA	,372	,021	,815	17,753	,000
3	KMO	,091	,026	,155	3,466	,001
	KA	,374	,020	,820	18,319	,000

a. Bağımlı Değişken: SAT

b. b. Orijinden Geçen Doğrusal Regresyon

Tablo 27. SAT için regresyon analizi sonucu

				p-değeri
		β	Standart Hata	
1	KMO	,091	,026	,001
	KA	,374	,020	,000

Model $p < 0,001$ $R^2_{adj} = 0,886$

SSF ile, KİN, KMO, KA ve IL-6 arasındaki bağıntı stepwise backward doğrusal regresyon modeli ile incelendiğinde SMT ile KİN, KA arasında aşağıdaki model anlamlı bulundu (Tablo 28). Model olayın %83,2'sini açıklamaktaydı ($R^2_{adj}=0,832$ model: $p<0,001$).

$$SSF=0,042(KİN_{Nurenine})+0,288(KA) \text{ (Tablo 29).}$$

Tablo 28. SSF için regresyon modelleri

		Katsayılar ^{a,b}				
		B	Std. Error	Beta		
1	KİN	,036	,006	,393	5,935	,000
	KMO	,087	,051	,124	1,711	,090
	KA	,275	,035	,506	7,880	,000
	IL6	-,066	,137	-,029	-,480	,632
2	KİN	,036	,006	,390	5,933	,000
	KMO	,082	,050	,117	1,655	,100
	KA	,267	,030	,490	8,879	,000
3	KİN	,042	,005	,460	9,139	,000
	KA	,288	,027	,529	10,503	,000

a. Bağımlı Değişken: SSF

b. Orijindene Geçen Doğrusal Regresyon

Tablo 29. SSF için regresyon analizi sonucu

				p-değeri
		β	Standart Hata	
	KİN	,042	,005	,000
	KA	,288	,027	,000

Model $p<0,001$ $R^2_{adj}=0,832$

SBAB ile, KİN, KMO, KA ve IL-6 arasındaki bağıntı stepwise backward doğrusal regresyon modeli ile incelendiğinde SBAB ile KMO, KA arasında aşağıdaki model anlamlı bulundu (Tablo 30). Model olayın %86,6'sını açıklamaktaydı ($R^2_{adj}=0,866$ model: $p<0,001$).

$$SBAB=0,012(KMO)+0,040(KA) \text{ (Tablo 31).}$$

Tablo 30. SBAB için regresyon modelleri**Katsayılar^{a,b}**

		β	Standart Hata	Beta		
1	KİN	,000	,001	,056	,931	,353
	KMO	,009	,004	,143	2,187	,031
	KA	,040	,003	,776	13,407	,000
	IL6	,000	,012	,002	0,041	,968
2	KİN	,000	,001	,056	,942	,348
	KMO	,009	,004	,143	2,242	,027
	KA	,040	,003	,777	15,625	,000
3	KMO	,012	,003	,182	3,747	,000
	KA	,040	,002	,787	16,194	,000

a. Bağımlı Değişken: SBAB

b. b. Orijinden Geçen Doğrusal Regresyon

Tablo 31. SBAB için regresyon analizi sonucu

		β		Standart Hata	p-değeri
		β	Standart Hata		
	KMO	,012	,003		,000
	KA	,040	,002		,000

Model $p < 0,001$ $R^2_{adj} = 0,866$

SBKH ile, KİN, KMO, KA ve IL-6 arasındaki bağıntı stepwise backward doğrusal regresyon modeli ile incelendiğinde SBKH ile KMO, KA arasında aşağıdaki model anlamlı bulundu (Tablo 32). Model olayın %86,9'unu açıklamaktaydı ($R^2_{adj} = 0,869$ model: $p < 0,001$).

SBKH = $0,141(KMO) + 0,670(KA)$ (Tablo 33).

Tablo 32. SBKH için regresyon modelleri**Katsayılar^{a,b}**

		B	Standart Hata	Beta		
1	KİN	,007	,008	,050	,856	,394
	KMO	,081	,066	,077	1,214	,227
	KA	,627	,046	,775	13,687	,000

	IL-6	,267	,180	,078	1,482	,141
2	KMO	,116	,052	,111	2,222	,028
	KA	,633	,045	,782	13,954	,000
	IL-6	,280	,180	,082	1,561	,121
3	KMO	,141	,050	,135	2,814	,006
	KA	,670	,039	,828	17,251	,000

- a. Bağımlı Değişken: SBKH
b. b. Orijinden Geçen Doğrusal Regresyon

Tablo 33. SBKH için regresyon analizi sonucu

				p-değeri
		β	Standart Hata	
	KMO	0,141	0,05	,006
	KA	0,670	,039	,000

Model $p < 0,001$ $R^2_{adj} = 0,869$

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada, şizofreni ve BDB hastalarında nörobilişsel etkilenmeyi ve bu etkilenenin TRP metabolitleri ile ilişkisini incelemeyi amaçladık. Hastalıkların klinik semptomlarının bilişsel testlere etki edebileceğinden katılımcıların iyileşme ölçütlerini sağlayıp sağlamamalarına göre gruplara ayırdık. Bu kapsamda, Şizofreni-İ, Şizofreni-İS, iyileşme sağlanan BDB hastaları ve sağlıklı kontrollerde (SK) oluşan dört grup belirlenmiş ve her grupta 35 kişi olmak üzere toplamda 140 kişi çalışmaya dahil edilmiştir.

Yapılan bu çalışmada, yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, VKİ ve sigara kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Nörobilişsel performansın değişkenliği; eğitim düzeyi, hastalık öncesi bilişsel kapasite ve genetik faktörler gibi birçok etkenle ilişkilendirilmiştir (199-201).

Bilişsel test sonuçlarına baktığımızda, neredeyse tüm testlerde hasta gruplarında SK'ya kıyasla bilişsel etkilenenin daha fazla olduğu görülmüştür. En fazla etkilene sırasıyla Şizofreni-İS, Şizofreni-İ ve BDB gruplarında gözlenmiştir. Bu çalışmada, saptanan yaygın bilişsel etkilene, alanyazın ile uyumlu bir şekilde Şizofreni hastalarında sıkça görülen bellek, işlem hızı ve yürütücü işlevlerdeki yaygın nörobilişsel bozuklukları desteklemektedir (202).

Yapılan bu çalışmada Şizofreni-İ ve BDB grupları arasında sadece SSF testinde Şizofreni-İ grubunda daha fazla etkilene gözlenmiştir. Diğer testlerde iki grup arasında niceliksel fark olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır. Şizofreni-İ SSF testinde daha kötü performans göstermesi, şizofreni hastalarında yürütücü işlevler ve bilişsel kontrol mekanizmalarının BDB'ye daha fazla etkilendiğini düşündürmektedir.

Bununla birlikte, işlevsellik ölçeklerine bakıldığında BDB grubunun daha yüksek işlevsellik skorlarına ve evlilik oranlarına sahip olduğu görülmüştür. Bu çalışmayla uyumlu olarak, Estela ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptığı bir çalışmada iyileşme sağlanan ve sağlanamayan şizofreni hastaları; BDB hastaları ile karşılaştırılmıştır. İyileşme sağlanan şizofreni

hastaları ile ötimik BDB hastaları arasında bilişsel etkilenme açısından anlamlı bir fark bulunmamışken BDB grubunun işlevsellik skorlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (203). Alanyazında ötimik BDB hastaları ile Şizofreni-İ hastaları arasında yapılan karşılaştırmalar sınırlı sayıdadır ve genellikle çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. BDB hastalarının şizofreni hastalarına kıyasla daha az bilişsel etkilenmeye sahip olduğunu (177, 204) belirten çalışmaların yanı sıra, iki grup arasında yalnızca niceliksel farklılıklar olduğunu ve bilişsel profillerin benzer olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (203).

Bu çalışmada, Şizofreni-İ ve Şizofreni-İS grupları arasında bilişsel etkilenme açısından farklar gözlenmiştir. Bazı testlerde Şizofreni-İ grubunda Şizofreni-İS grubuna kıyasla daha fazla bilişsel etkilenme tespit edilirken (SMİ, SAKP, SAT, İS-B, SBAB, SBEYÖ), bazı testlerde ise gruplar arasında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır (SMG, SMT, SSF, SHS, İS-A, SBTD, SBÖY, SBKH). Şizofrenide semptom şiddeti ile bilişsel etkilenme arasındaki ilişki hakkında alanyazında çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bazı çalışmalar, iyileşme sağlanamayan şizofreni hastalarının daha kötü nörobilişsel performans sergilediğini ortaya koymuştur (205, 206). Diğer bazı çalışmalar ise bu iki grup arasında yalnızca belirli alanlarda fark olduğunu (207, 208) veya fark olmadığını göstermiştir (209, 210).

Bu çalışmada BDB ve SK karşılaştırıldığında; SMİ, SMG, SMT, SSF, SHS, SAKP, SASF, SAT, İS-A, İS-B ve SBEYÖ testlerinde niceliksel olarak BDB grubunda bilişsel etkilenme SK'ya göre daha fazla olsa da istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Ancak SBTD, SBAB ve SBKH testlerinde BDB grubundaki bilişsel etkilenme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sözel bellek testlerinde (SBTD, SBAB, SBKH) BDB grubunun belirgin şekilde daha düşük performans göstermesi, BDB'de epizodik bellek ve anlık bellek süreçlerinin özellikle etkilendiğini düşündürmektedir. 2022'de yapılan bir çalışmada SK grubu ile BDB grubu arasındaki bilişsel etkilenmenin bu çalışmayla uyumlu şekilde sözel bellek testlerinde olduğu saptanmıştır (203). Alanyazına baktığımızda, 2022 yılında yayımlanan bir meta-analizde, BDB hastaları ile sağlıklı bireylerin uzun vadeli bilişsel değişimlerini karşılaştıran 15 çalışmanın (540 BDB hastası ve 644 sağlıklı birey) ele alındığı ve ortalama 8,9

yıl takip süresine sahip olduğu görülmektedir. Bu meta-analiz, BDB hastalarında ilerleyici bilişsel etkilenme olmadığını göstermiştir (148).

Bu çalışmada alanyazınla uyumlu olarak, yaş ile bilişsel testler arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (211). Ancak, hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı ve yatış sayısı ile bilişsel testler arasında genellikle bir korelasyon saptanmamıştır. Bununla birlikte bu çalışmada, semptom şiddetinin bilişsel etkilenme ile güçlü bir korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. PANSS, PANSS-P, PANSS-N, PANSS-G ve ŞKKDÖ gibi klinik semptomları değerlendiren ölçeklerde farklı hasta gruplarında anlamlı korelasyonlar tespit edilmiştir.

Alanyazında şizofrenide hastalık süresi ile bilişsel fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar genellikle kronik şizofreni (KŞ); ilk atak psikoz (İAP); ve psikoz gelişimi için yüksek risk taşıyanlar olarak üç grupta incelenmiştir. Her üç grupta da farklı şiddet seviyelerinde bilişsel bozukluklar görülmektedir (212,213). Gruplar arası karşılaştırmalar, bu bozuklukların şiddetinin hastalık süreci boyunca değişip değişmediğini anlamaya çalışmıştır. Ancak, alanyazında şizofreni ve diğer psikotik bozukluklarda hastalığın farklı aşamalarındaki bilişsel işlev bozukluklarının ilerlemesi ile ilgili veriler tutarsızdır. Bazı çalışmalar, bilişsel işlevlerin hastalığın hem ilk evresinde hem de kronik evrelerinde benzer seviyelerde bozulduğunu göstermektedir (212,214,215). Bu bulgular, bilişsel etkilenmenin hastalığın başlangıcından itibaren, hatta hastalık öncesinde var olabileceğini ve nörogelişimsel modelin önemini vurgulamaktadır.

Bu çalışmada, PANSS toplam skoru, PANSS-P, PANSS-N ve PANSS-G skorları ile bilişsel etkilenme arasında anlamlı korelasyonlar saptanmıştır. Şizofreni gruplarında PANSS skorları arttıkça bilişsel etkilenmenin şiddetinin arttığı saptanmıştır. Şizofrenide semptomlar ve bilişsel bozukluklar arasındaki ilişkinin yönünü anlamak için çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Psikozlarda bilişsel bozukluklar ve psikopatoloji semptomları arasındaki ilişkiye dair bilgiler, tanı ve tedavi yöntemlerinin belirlenmesinde önemli bir role sahiptir. Araştırmalar, şizofrenide bilişsel işlevlerdeki bozuklukların klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (202,216).

Bozिकास ve arkadaşları (217), negatif semptomların şiddeti ile anlamsal hafıza, sözel hafıza ve işitsel dikkat gibi bilişsel işlevlerdeki bozukluklar arasında bir ilişki olduğunu belirtmiştir. Alanyazın üzerine yapılan sistematik bir derleme, negatif ve dezorganize semptomlar ile bilişsel bozukluklar arasında bir bağlantı bulunduğunu ortaya koymuştur (218). Bununla birlikte, pozitif semptomlar ile bu tür bir bağlantı bulunmamıştır (216).

Bilişsel bozuklular ve PANSS skorlarının karşılaştırıldığı üç çalışma, Çin'de gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalar, İAP ve KŞ hastalarının SK grupları ile karşılaştırıldığında bilişsel performanslarında kötüleşme olduğunu ve psikopatoloji semptomları ile bilişsel performans arasında farklı korelasyonlar bulunduğunu göstermiştir (214,219,220). Liu ve arkadaşları (214), negatif semptomlar ile dikkat, görsel öğrenme ve muhakeme arasında ve PANSS toplam skoru ile görsel öğrenme arasında negatif bir korelasyon saptamıştır. Wu ve arkadaşları (219), bilişsel test skorları ile PANSS toplam skoru, negatif semptomlar ve genel psikopatoloji semptomları arasında negatif korelasyonlar bulmuştur. Yang ve arkadaşları (220), pozitif semptomlar ile sözel öğrenme; negatif semptomlar ile işleme hızı, sözel öğrenme ve muhakeme; PANSS toplam skoru ile sözel öğrenme ve görsel öğrenme arasında negatif korelasyonlar olduğunu belirtmiştir.

Bu çalışmada KİN düzeyleri, şizofreni gruplarında BDB ve SK kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Şizofreni-İ ve Şizofreni-İS arasında fark bulunmazken, BDB ve SK arasında da anlamlı bir fark saptanmamıştır. Alanyazında, KİN yolu metabolitleriyle ilgili çalışmalar genellikle şizofreni hastalarına odaklanmış olup BDB hastalarına yönelik çalışmalar sınırlıdır. Miller ve arkadaşlarının 2006 tarihli çalışmasında, BDB hastalarında KİN yolunda artış olduğu, özellikle psikoz geçmişi olan BDB hastalarının anterior singulat bölgesinde KİN ve KİNA düzeylerinin arttığı gözlemlenmiştir (89). Şizofreni hastalarında TRP metabolizmasının KİN yoluna kaydığı ve bu süreçte nöroinflamatuvar aktivasyon ile KİN ve diğer metabolitlerin arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (221,222). Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, şizofreni hastalarında merkezi sinir sisteminde KİN yolu aktivasyonunun etkili olduğunu ve beyin omurilik sıvısındaki KİN/TRP oranında artış olduğunu güçlü

bir şekilde ortaya koymuştur (223).

Bu alışmada KA düzeyleri, şizofreni gruplarında BDB ve sağlıklı gruplara göre daha düşük bulunmuştur. şizofreni-İ ile şizofreni-İS arasında ve BDB ile sağlıklı gruplar arasında fark saptanmamıştır. KİN yolu iki farklı kola ayrılmaktadır: KİNA ve KA retimi. KİNA, NMDA reseptör aktivitesini antagonize ederken KA, NMDA reseptörünün güçlü bir agonistidir. KİNA, ketamin ve PCP gibi antagonist etkiler gösteren bileşiklerle ilişkilendirilmiş ve şizofreninin pozitif ve negatif semptomlarıyla bağlantılı bilişsel etkilenmeyi arttırdığı belirtilmiştir (224). Ayrıca KİNA, $\alpha 7nAChR$ nikotinik kolinerjik reseptörlerini bloke ederken, KA bu reseptörleri aktive etmektedir (84). Kolinerjik sistemin bilişi modüle etmedeki kilit rolü önemle vurgulanmaktadır (198,223). KİN yoluyla ilgili çalışmalarda çelişkili bulgular mevcuttur. şizofrenide azalmış serum KİNA düzeyleri, yeni çalışmalarda sıkça tekrarlanmışken (225,226), bu bulgular nceki KİNA artışı raporlarıyla çelişmektedir (101,227). Noyan ve arkadaşları (228), şizofreni hastaları, sağlıklı bireyler ve hastaların etkilenmemiş kardeşlerini içeren bir çalışmada, 148 şizofreni hastası, 139 etkilenmemiş kardeş ve 210 sağlıklı bireyin serum TRP, KİN ve KİNA düzeylerini değerlendirmiştir. Çalışma, şizofreni hastalarında ve etkilenmemiş kardeşlerde TRP düzeylerinin azaldığını, KİNA düzeylerinin ise arttığını göstermiştir. Ayrıca, etkilenmemiş kardeşlerde KİN veya KİN/TRP oranı ile bilişsel etkilenme arasında anlamlı pozitif korelasyonlar bulunmuştur (228). Huang ve arkadaşları ise şizofreni hastalarının serumunda KA düzeylerinin düştüğünü raporlamıştır. Metabolit oranları açısından, şizofreni gruplarında SK grubuna kıyasla KA/KİNA oranının arttığı saptanmıştır (229). Bununla birlikte, Kindler ve arkadaşlarının çalışmalarında şizofreni hastalarında KİNA/KA oranının arttığı belirtilmiştir (230). Azalmış serum KİNA düzeyleri, yeni raporlarda da sıkça tekrarlanmıştır (231,232). KA retimi KMO aktivitesine bağlıdır, KİN yolağındaki aktivasyon artışının gösterilmesine rağmen KMO tarafından üretilen KİN yolağı metabolitlerinin değişmemiş ya da azalmış olabileceğine dair alanyazındaki tutarsızlıklar devam etmektedir (233). Bir alışmada BDB hatalarında KA seviyelerinin kontrol grubuna göre azaldığı gözlemlenmiştir (234).

Bu çalışmada KMO düzeyleri, tüm hasta gruplarında SK'ya kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Şizofreni-I ile BDB grubu arasında fark bulunmazken, Şizofreni-I grubunda Şizofreni-İS grubuna kıyasla daha yüksek düzeyler saptanmıştır.

KİNA oluşumu dolaylı olarak KMO aktivitesine bağlıdır. Bu enzim, KİN'i 3-HK'ye dönüştürür ve bu yolağın sonunda KA oluşur. KMO enzimini kodlayan gendeki polimorfizmlerin şizofreni hastalarında artmış KİNA seviyelerine katkıda bulunup bulunmadığını araştıran birçok çalışma yapılmıştır. KMO geni, kromozom 1q42 üzerinde yer almakta olup, şizofreni ve şizoaffektif bozukluktan yoğun şekilde etkilenen ailelerin genetik analizlerinde bu bölgeyle ilişkilendirilmiştir. İki çalışmada, KMO geni ile şizofreni arasındaki ilişkinin bulunduğu belirtilmiştir (235,236).

KİN yolağını incelemek için yapılan hayvan modellerinde, beyin seviyelerindeki endojen KİNA'yı artırmak için farmakolojik yollar keşfedilmiştir. Dışarıdan KİN uygulanması veya KMO enzim inhibisyonu, beyin KİNA seviyelerini artırmak için yaygın kullanılan yöntemlerdir. Dahası, KİN'in KA dönüşümünü engelleyerek sentezi KİNA'ya yönlendiren KMO enzim inhibitörlerinin önemine vurgu yapılmıştır (237,238). Ayrıca, COX-1'in inhibisyonunun (örneğin indometasin veya diklofenak gibi ilaçlarla) beyin KİNA seviyelerini artırdığı belirtilmiştir (239). Ancak bu etkinin kesin mekanizması bilinmemektedir. Dikkat çekici bir şekilde, COX-1 inhibisyonunun, özellikle indometasin ile, psikoz, hezeyanlar ve bilişsel işlev bozuklukları gibi psikiyatrik yan etkilere yol açabileceği bildirilmiştir (240). De Picker ve arkadaşları (241), akut psikotik hastalarda KMO kaynaklı metabolitlerin (3-HK ve KA) plazma konsantrasyonlarının azaldığını ve tedavi sonrası semptomatik iyileşme ile birlikte normalleştiğini göstermiştir. Bu çalışmada, hasta gruplarında KMO düzeylerinin SK'ya kıyasla yüksek olmasına rağmen, KA düzeylerinin düşük olması, bu enzimin işlevini tam olarak yerine getiremediğini gösterebilir. Aynı zamanda hasta gruplarında KİN seviyelerinin yüksek olduğu göz önünde bulundurulduğunda KİN yolağının KİNA üretimine kaydığı düşünülebilir. Bu çalışmada KMO/KA oranının tüm hasta gruplarında SK'dan yüksek olması bu görüşü desteklemektedir.

Bu çalışmada, IL-6 ile TRP metabolitleri arasındaki ilişkilere baktığımızda, Şizofreni-I ve Şizofreni-IS gruplarında KA ile orta büyüklükte negatif bir korelasyon gözlenmiştir. SK'da ise KİN ile orta büyüklükte pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Alanyazında, IFN- γ ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin yanı sıra oksidatif belirteçler ile lipopolisakkarit (LPS) gibi faktörlerinIDO enzimini indüklediği ve TRP'nin KİN'ye artan bir şekilde katabolize edilmesine neden olduğu belirtilmiştir. Birçok çalışma, şizofreni hastalarında, bu farklı IDO indükleyicilerinin artan seviyelerini tekrar tekrar göstermiştir (82,221,222). Bu çalışmada, IL-6'nın KİN ile pozitif korelasyon göstermesi ve KA ile negatif korelasyon göstermesi, inflamatuvar sürecin IDO enzimlerini indüklerken KMO üzerine etkisinin olmadığını düşündürmektedir.

Bu çalışmada KİN ve KA düzeyleri açısından şizofreni ile BDB arasında anlamlı fark bulunmuş, ancak KMO seviyelerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. BDB ve şizofreni hastalarının TRP metabolitleri açısından birlikte değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu konuda, Skorobogatov ve arkadaşlarının 2023 yılında yayımladığı bir çalışmada, şizofreni ve BDB grupları akut (yatan) ve stabil (ayaktan) hastalar şeklinde sınıflandırılmış ve KİN metabolitleri incelenmiştir. Çalışmada, hasta gruplarında TRP, KİN, KİNA ve KA düzeyleri daha düşük bulunmuş ve şizofreni ile BDB arasında belirgin bir fark saptanmamıştır (198).

Daha önce vurgulanan çelişkili bulgulara rağmen, KİN/TRP ve KİNA/KA oranlarındaki dengesizlikler, alanyazında en sık tekrarlanan sonuçlar arasında yer almıştır (73). İki çalışmada, biliş, KİN yolu metabolitleri ve beyin yapısı arasındaki ilişkiyi incelemiş ve KİN yolu aktivasyonu ile frontal kortikal hacimlerin azalması arasında bir bağlantı olduğunu rapor etmiştir (229,230).

Bu çalışmada TRP metabolitleri ile bilişsel testler arasındaki ilişkilere baktığımızda:

KİN: Şizofreni-I grubunda SBKH testi ile pozitif korelasyon göstermiştir.

KMO: BDB grubunda SMT testi ile pozitif korelasyon göstermiştir.

KA: SK'da SSF testi ile negatif, SAT testi ile pozitif korelasyon göstermiştir.

Alanyazında, KİNA'nın nöroprotektif, KA'nın ise nörotoksik olduğu ve

KA seviyelerinin artan bilişsel bozukluklarla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (242). Bununla birlikte Huang ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınladığı çalışmalarında KİNA seviyelerindeki artış ile bilişsel etkilenenin şiddeti arasında pozitif korelasyon gösterirken ve KA seviyelerinin bilişsel etkilene ile korelasyon göstermediği saptanmıştır (229).

Bu çalışmada, SMT, SAT, SSF, SDTD ve SBKH testleri için yapılan regresyon modelleri, KİN, KMO ve KA seviyelerinin bilişsel etkilene öngörmek için kullanılabileceğini göstermektedir. Tüm modellerin yüksek R^2 adj değerlerine sahip olması, bu metabolitlerin bilişsel performansı açıklamada güçlü bir biyolojik temel sunduğunu göstermektedir. Bu bağlamda, KA'nın diğer metabolitlere kıyasla en önemli bileşen olduğu görülmüştür. Çalışmamızda daha yüksek KA seviyelerinin tüm testler için daha iyi bilişsel performansla ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu bulgu hasta gruplarında bilişsel etkilenenin düzeyini tahmin etmek için KA düzeyine bakılmasının önemli olabileceğini düşündürmektedir.

SBKH testiyle bellek puanları arasında gözlemlenen güçlü ilişki ve SSF testi üzerindeki etkisi, KA'nın bilişsel kontrol, yanıt baskılama ve bellek üzerinde önemli bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Bunun yanında, Stroop testi gibi daha kompleks yürütücü işlevlerde KİN'in olası pozitif etkisi, KİN'in yürütücü işlevler üzerindeki koruyucu etkisini düşündürmektedir. Bununla birlikte, IL-6'nın tüm modellerde anlamlı bir etki göstermemesi, inflamasyon belirteçlerinin bilişsel test sonuçları üzerindeki doğrudan etkisinin sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. Alanyazında, periferik inflamatuvar belirteçlerin şizofrenide bilişsel etkilene ile olan ilişkisinin değerlendirildiği bir meta-analizde, IL-6 için yeterli veri olmadığı ve mevcut verilerin bilişsel etkilene ile zayıf bir ilişki gösterdiği belirtilmiştir.

Şizofreni ve BDB'de bilişsel etkilenenin altında yatan biyolojik faktörlere odaklanan araştırmalar, mevcut antipsikotik ilaçlarla yeterince hedef alınamayan bilişsel işlevleri ve işlevsel sonuçları iyileştirmek için yeni farmakolojik hedeflerin belirlenmesi açısından gereklidir (5). Bu çalışma ve alanyazın, klinik semptomların iyileşmesi ile bilişsel etkilenenin iyileşmesi arasındaki ilişkiyi ortaya koyarak bu konunun önemini vurgulamaktadır (229).

Bu bağlamda, son bulgular KİN yolunun umut verici bir hedef olabileceğini göstermektedir. Hem bu çalışmanın hem de alanyazının verileri, KİN yolunun aktivasyonunun şizofreni hastalarında daha büyük bilişsel etkilenme ile ilişkili olduğunu tutarlı bir şekilde desteklemektedir (230). Şizofreni-I grubu ile BDB grubundaki bilişsel etkilenmenin benzer olması; şizofreni hastalarındaki semptomların bilişsel etkilenmeyi de etkilediğini ve verilen tedavilerin tam semptomatik iyileşmeyi hedeflemesi gerektiğini vurgulamaktadır. KA'nın bilişsel fonksiyonlar üzerinde olumsuz etki gösterdiğini veya herhangi bir etki göstermediğini gösteren çalışmaların yanısıra bu çalışmada KA bilişsel testler üzerine olumlu etki gösterdiği saptanmıştır (229,242).

Daha geniş örneklem grupları ile uzunlamasına takip çalışmaları yapılması ve hastalıkların iyileşme dönemlerinin göz önünde bulundurulması gerekmektedir. İyileşme ölçütleri, hafif düzeyde belirtilerin varlığını mümkün kılmaktadır. Bu nedenle, iyileşme dönemindeki hastaların tamamen asemptomatik olmadıkları unutulmamalıdır. Ayrıca, etkilenmemiş hasta yakınlarının da dahil olduğu daha geniş ölçekli çalışmalara ve çelişkili sonuçlar nedeniyle meta-analiz çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın kesitsel bir tasarıma sahip olması, gruplar arasındaki farklılıkların zaman içinde devam edip etmediğini belirleyemememize neden olmuştur. Çalışmanın tek merkezde yürütülmesi ve TRP metabolitlerinin periferik kan örneklerinden analiz edilmesi de diğer kısıtlılıklardır. Ayrıca, hasta gruplarının tamamında psikotrop ilaç kullanımı bilişsel işlevleri etkilemiş olabilir.

Çalışmanın Güçlü Yönleri

Bu çalışmada iyileşme kriterlerinin standartlaştırılmış ölçütlere dayandırılması ve yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, sigara kullanımı, antikolinergik ajan kullanımı gibi bilişsel işlevleri etkileyebilecek faktörler açısından gruplar

arasında anlamlı farklılık olmaması güçlü yönlerimizdendir. Ayrıca, TRP metabolitlerini etkileyebileceği bilinen COX-1 inhibitörü kullananlar, kronik inflamatuvar hastalığı olanlar ve yakın zamanda enfeksiyon geçiren bireyler çalışmaya dahil edilmemesi de bu çalışmanın güçlü yönlerindendir.

Alanyazında, şizofreni ve BDB hastalarının iyileşme dönemlerini göz önünde bulundurarak nörobilişsel fonksiyonlar ile TRP metabolitleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle bulgularımızın bu alana önemli bir katkı sağlayacağı düşünülmektedir.



KAYNAKLAR

1. van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet* 2009;374:635-45. doi:10.1016/S0140-6736(09)60995-8
2. Luvsannyam E, Jain M, Pormento M, et al. Neurobiology of schizophrenia: a comprehensive review. *Cureus* 2022;14:e23959. doi:10.7759/cureus.23959
3. Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *BMJ* 1980;280:66-8. doi:10.1136/bmj.280.6207.66
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
5. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 2008;30:67-76.
6. Jongsma HE, Turner C, Kirkbride JB, Jones PB. International incidence of psychotic disorders, 2002-17: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2019;4:e229-44.
7. Binbay T, Alptekin K, Elbi H, et al. İzmir kent merkezinde şizofreni ve psikotik belirtili bozuklukların yaşamoyu yaygınlığı ve ilişkili oldukları sosyodemografik özellikler. *Turk Psikiyatri Derg* 2012;23:149-60.
8. Driver DI, Gogtay N, Rapoport JL. Childhood onset schizophrenia and early onset schizophrenia spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2013;22:539-55.
9. Andreasen NC, Carpenter WT, Kane JM, et al. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 2005;162:441-9. doi:10.1176/appi.ajp.162.3.441
10. Jauhar S, Johnstone M, McKenna P. Schizophrenia. *Lancet* 2022;399:473-86. doi:10.1016/S0140-6736(21)01730-X
11. Haijma SV, Haren NV, Cahn W, et al. Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophr Bull* 2013;39:1129-38. doi:10.1093/schbul/sbs118
12. Minzenberg MJ, Laird AR, Thelen S, Carter CS, Glahn DC. Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:811-22. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.91
13. Legge SE, Santoro ML, Periyasamy S, et al. Genetic architecture of schizophrenia: a review of major advancements. *Psychol Med* 2021;51:2168-77.
14. Rujescu D. Search for risk genes in schizophrenia. *Der Nervenarzt* 2017;88:751-4.
15. Stauffer EM, Bethlehem RAI, Dorfschmidt L, et al. The genetic relationships between brain structure and schizophrenia. *Nat Commun* 2023;14:7820.
16. Owen MJ, Legge SE, Rees E, Walters JTR, O'Donovan MC. Genomic findings in schizophrenia and their implications. *Mol Psychiatry* 2023;28:3638-47.

17. Debnath M, Cannon DM, Venkatasubramanian G. Variation in the major histocompatibility complex [MHC] gene family in schizophrenia: associations and functional implications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013;42:49-62.
18. Khandaker GM, Cousins L, Deakin J, et al. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *Lancet Psychiatry* 2015;2:258-70.
19. Stilo SA, Murray RM. Non-genetic factors in schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep* 2019;21:100.
20. Richetto J, Meyer U. Epigenetic modifications in schizophrenia and related disorders: molecular scars of environmental exposures and source of phenotypic variability. *Biol Psychiatry* 2021;89:215-26.
21. Srivastava A, Dada O, Qian J, et al. Epigenetics of schizophrenia. *Psychiatry Res* 2021;305:114218.
22. Connor CM, Crawford BC, Akbarian S. White matter neuron alterations in schizophrenia and related disorders. *Int J Dev Neurosci* 2011;29:325-34.
23. Wu Q, Liu J, Fang A, et al. The dynamics of neuronal migration. *Adv Exp Med Biol* 2014;800:25-36.
24. Chung Y, Cannon TD. Brain imaging during the transition from psychosis prodrome to schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 2015;203:336-41.
25. Haukvik UK, Hartberg CB, Agartz I. Schizophrenia—what does structural MRI show? *Tid Nor Laegeforen* 2013;133:850-3.
26. Kubota M, van Haren NE, Haijma SV, et al. Association of IQ changes and progressive brain changes in patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2015;72:803-12.
27. Cai HQ, Catts VS, Webster MJ, et al. Increased macrophages and changed brain endothelial cell gene expression in the frontal cortex of people with schizophrenia displaying inflammation. *Mol Psychiatry* 2020;25:761-75.
28. Stahl SM. Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS Spectr* 2018;23:187-91.
29. Foster DJ, Bryant ZK, Conn PJ. Targeting muscarinic receptors to treat schizophrenia. *Behav Brain Res* 2021;405:113201.
30. Preller KH, Burt JB, Ji JL, et al. Changes in global and thalamic brain connectivity in LSD-induced altered states of consciousness are attributable to the 5-HT_{2A} receptor. *eLife* 2018;7:e35082.
31. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III—the final common pathway. *Schizophr Bull* 2009;35:549-62.
32. Sabe M, Pillinger T, Kaiser S, et al. Half a century of research on antipsychotics and schizophrenia: a scientometric study of hotspots, nodes, bursts, and trends. *Neurosci Biobehav Rev* 2022;136:104608.
33. Taipale H, Mittendorfer-Rutz E, Alexanderson K, et al. Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2018;197:274-80.
34. Cummings MA, Arias A-LW, Stahl SM. What is the neurobiology of schizophrenia? *CNS Spectr* 2024:1-6. doi:10.1017/S1092852924000518

35. Carvalho AF, Firth J, Vieta E. Bipolar disorder. *N Engl J Med* 2020;383:58-66.
36. Merikangas KR, Jin R, He JP, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:241-51. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.12
37. Kroon JS, Wohlfarth TD, Dieleman J, et al. Incidence rates and risk factors of bipolar disorder in the general population: a population-based cohort study. *Bipolar Disord* 2013;15:306-13.
38. Giménez-Palomo A, Andreu H, Olivier L, et al. Clinical, sociodemographic and environmental predicting factors for relapse in bipolar disorder: a systematic review. *J Affect Disord* 2024;360:276-96. doi:10.1016/j.jad.2024.05.064
39. He H, Hu C, Ren Z, et al. Trends in the incidence and DALYs of bipolar disorder at global, regional, and national levels: results from the Global Burden of Disease Study 2017. *J Psychiatr Res* 2020;125:96-105.
40. Hara T, Owada Y, Takata A. Genetics of bipolar disorder: insights into its complex architecture and biology from common and rare variants. *J Hum Genet* 2023;68:183-91.
41. Mullins N, Forstner AJ, O'Connell KS, et al. Genome-wide association study of more than 40,000 bipolar disorder cases provides new insights into the underlying biology. *Nat Genet* 2021;53:817-29.
42. Hindley G, Frei O, Shadrin AA, et al. Charting the landscape of genetic overlap between mental disorders and related traits beyond genetic correlation. *Am J Psychiatry* 2022;179:833-43.
43. Als TD, Kurki MI, Grove J, et al. Depression pathophysiology, risk prediction of recurrence and comorbid psychiatric disorders using genome-wide analyses. *Nat Med* 2023;29:1832-44.
44. Robinson N, Ploner A, Leone M, et al. Impact of early-life factors on risk for schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Bull* 2023;49:768-77.
45. Rowland TA, Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Ther Adv Psychopharmacol* 2018;8:251-69.
46. Yamada Y, Matsumoto M, Jijima K, Sumiyoshi T. Specificity and continuity of schizophrenia and bipolar disorder: relation to biomarkers. *Curr Pharm Des* 2020;26:191-200. doi:10.2174/1381612825666191216153508
47. Pearlson GD, Clementz B, Sweeney JA, Keshavan MS, Tamminga CA. Does biology transcend the symptom-based boundaries of psychosis? *Psychiatr Clin North Am* 2016;39:165-74. doi:10.1016/j.psc.2016.01.001
48. Ebert A, Bär KJ. Emil Kraepelin: a pioneer of scientific understanding of psychiatry and psychopharmacology. *Indian J Psychiatry* 2010;52:191-2. doi:10.4103/0019-5545.64591
49. Kasanin J. The acute schizoaffective psychoses. 1933. *Am J Psychiatry* 1994;151:144-54. doi:10.1176/ajp.151.6.144
50. Insel TR, Cuthbert BN. Endophenotypes: bridging genomic complexity and disorder heterogeneity. *Biol Psychiatry* 2009;66:988-9. doi:10.1016/j.biopsych.2009.10.008
51. Insel T, Cuthbert BN, et al. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry* 2010;167:748-51. doi:10.1176/appi.ajp.2010.09091379

52. Clark LA, Cuthbert B, Lewis-Fernández R, Narrow WE, Reed GM. Three approaches to understanding and classifying mental disorder: ICD-11, DSM-5, and the National Institute of Mental Health's Research Domain Criteria (RDoC). *Psychol Sci Public Interest* 2017;18:72-145. doi:10.1177/1529100617727266
53. Cardno AG, Owen MJ. Genetic relationships between schizophrenia, bipolar disorder, and schizoaffective disorder. *Schizophr Bull* 2014;40:504-15. doi:10.1093/schbul/sbu016
54. Tsuang MT, Winokur G, Crowe RR. Morbidity risks of schizophrenia and affective disorders among first degree relatives of patients with schizophrenia, mania, depression and surgical conditions. *Br J Psychiatry* 1980;137:497-504. doi:10.1192/bjp.137.6.497
55. Maier W, Lichtermann D, Minges J, et al. Continuity and discontinuity of affective disorders and schizophrenia. Results of a controlled family study. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:871-83. doi:10.1001/archpsyc.1993.01820230041004
56. Bertelsen A, Gottesman II. Schizoaffective psychoses: genetical clues to classification. *Am J Med Genet* 1995;60:7-11. doi:10.1002/ajmg.1320600103
57. Cardno AG, Gottesman II. Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *Am J Med Genet* 2000;97:12-7.
58. Sullivan PF, Dalu MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet* 2012;13:537-51. doi:10.1038/nrg3240
59. Ripke S, O'Dushlaine C, Chambert K, et al. Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia. *Nat Genet* 2013;45:1150-9. doi:10.1038/ng.2742
60. Psychiatric GWAS Consortium Bipolar Disorder Working Group. Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. *Nat Genet* 2011;43:977-83. doi:10.1038/ng.943
61. Arnone D, Cavanagh J, Gerber D, et al. Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2009;195:194-201. doi:10.1192/bjp.bp.108.059717
62. Lee D-K, Lee H, Park K, et al. Common gray and white matter abnormalities in schizophrenia and bipolar disorder. *PLoS One* 2020;15:e0232826.
63. Maggioni E, et al. Neuroanatomical voxel-based profile of schizophrenia and bipolar disorder. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2016;25:312-6. doi:10.1017/S2045796016000275
64. Nenadic I, Maitra R, Langbein K, et al. Brain structure in schizophrenia vs. psychotic bipolar I disorder: a VBM study. *Schizophr Res* 2015;165:212-9. doi:10.1016/j.schres.2015.04.007
65. Brambilla P, Perlini C, Rajagopalan P, et al. Schizophrenia severity, social functioning and hippocampal neuroanatomy: three-dimensional mapping study. *Br J Psychiatry* 2013;202:50-5. doi:10.1192/bjp.bp.111.105700

66. Altamura AC, Bertoldo A, Marotta G, et al. White matter metabolism differentiates schizophrenia and bipolar disorder: a preliminary PET study. *Psychiatry Res* 2013;214:410-4. doi:10.1016/j.psychresns.2013.08.011
67. O'Donoghue S, Holleran L, Cannon DM, McDonald C. Anatomical dysconnectivity in bipolar disorder compared with schizophrenia: a selective review of structural network analyses using diffusion MRI. *J Affect Disord* 2017;209:217-28. doi:10.1016/j.jad.2016.11.015
68. Stephan KE, Friston KJ, Frith CD. Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. *Schizophr Bull* 2009;35:509-27. doi:10.1093/schbul/sbn176
69. Baker JT, Jolmes AJ, Masters GA, et al. Disruption of cortical association networks in schizophrenia and psychotic bipolar disorder. *JAMA Psychiatry* 2014;71:109-18. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.3469
70. De Peri L, Crescini A, Deste G, et al. Brain structural abnormalities at the onset of schizophrenia and bipolar disorder: a meta-analysis of controlled magnetic resonance imaging studies. *Curr Pharm Des* 2012;18:486-94. doi:10.2174/138161212799316253
71. Richard DM, Dawes MA, Mathias CW, et al. L-Tryptophan: basic metabolic functions, behavioral research and therapeutic indications. *Int J Tryptophan Res* 2009;2:45-60. doi:10.4137/ijtr.s2129
72. Chen Y, Guillemin GJ. Kynurenine pathway metabolites in humans: disease and healthy states. *Int J Tryptophan Res* 2009;2:1-19. doi:10.4137/ijtr.s2097
73. Sapienza J, Spongaro M, Guillemin GJ, Comai S, Bosia M. Importance of the dysregulation of the kynurenine pathway on cognition in schizophrenia: a systematic review of clinical studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2023;273:1317-28. doi:10.1007/s00406-022-01519-0
74. Comai S, Bertazzo A, Brughera M, Crotti S. Tryptophan in health and disease. *Adv Clin Chem* 2020;95:165-218. doi:10.1016/bs.acc.2019.08.005
75. de Bie J, Guest J, Guillemin GJ, Grant R. Central kynurenine pathway shift with age in women. *J Neurochem* 2016;136:995-1003. doi:10.1111/jnc.13496
76. Carretti N, Florio P, Reis FM, et al. Menopause alters the metabolism of serum serotonin precursors and their correlation with gonadotropins and estradiol. *Climacteric* 2007;10:393-9. doi:10.1080/13697130701378198
77. Noto MN, Maes M, Nunes SOV, et al. Activation of the immune-inflammatory response system and the compensatory immune-regulatory system in antipsychotic naive first episode psychosis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2019;29:416-31. doi:10.1016/j.euroneuro.2018.12.008
78. Roomruangwong C, Noto C, Kanchanatawan B, et al. The role of aberrations in the immune-inflammatory response system (IRS) and the compensatory immune-regulatory reflex system (CIRS) in different phenotypes of schizophrenia: the IRS-CIRS theory of schizophrenia. *Mol Neurobiol* 2020;57:778-97. doi:10.1007/s12035-019-01737-z
79. Grace AA. Regulation of spontaneous activity and oscillatory spike firing in rat midbrain dopamine neurons recorded in vitro. *Synapse* 1991;7:221-34. doi:10.1002/syn.890070307

80. Albers GW, Clark WM, Atkinson RP, et al. Dose escalation study of the NMDA glycine-site antagonist licostinel in acute ischemic stroke. *Stroke* 1999;30:508-13. doi:10.1161/01.str.30.3.508
81. Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1991;148:1301-8. doi:10.1176/ajp.148.10.1301
82. Erhardt S, Schweiler L, Imbeault S, Engberg G. The kynurenine pathway in schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropharmacology* 2017;112(Pt B):297-306. doi:10.1016/j.neuropharm.2016.05.020
83. Stone TW. Neuropharmacology of quinolinic and kynurenic acids. *Pharmacol Rev* 1993;45:309-79.
84. Hilmas C, Pereira EF, Alkondon M, et al. The brain metabolite kynurenic acid inhibits $\alpha 7$ nicotinic receptor activity and increases non- $\alpha 7$ nicotinic receptor expression: physiopathological implications. *J Neurosci* 2001;21:7463-73. doi:10.1523/JNEUROSCI.21-19-07463.2001
85. Erhardt S, Blennow K, Nordin C, et al. Kynurenic acid levels are elevated in the cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia. *Neurosci Lett* 2001;313:96-8. doi:10.1016/s0304-3940(01)02242-x
86. Schwarcz R, Rassoulpour A, Wu HQ, et al. Increased cortical kynurenate content in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001;50:521-30. doi:10.1016/s0006-3223(01)01078-2
87. Sathyaikumar KV, Stachowski EK, Wonodi I, et al. Impaired kynurenine pathway metabolism in the prefrontal cortex of individuals with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2011;37:1147-56. doi:10.1093/schbul/sbq112
88. Linderholm KR, Skogh E, Olsson SK, et al. Increased levels of kynurenine and kynurenic acid in the CSF of patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012;38:426-32. doi:10.1093/schbul/sbq086
89. Miller CL, Llenos IC, Dulay JR, Weis S. Upregulation of the initiating step of the kynurenine pathway in postmortem anterior cingulate cortex from individuals with schizophrenia and bipolar disorder. *Brain Res* 2006;1073-1074:25-37. doi:10.1016/j.brainres.2005.12.056
90. Kegel ME, Bhat M, Skogh E, et al. Imbalanced kynurenine pathway in schizophrenia. *Int J Tryptophan Res* 2014;7:15-22. doi:10.4137/IJTR.S16800
91. Yao JK, Dougherty Jr GG, Reddy RD, et al. Altered interactions of tryptophan metabolites in first-episode neuroleptic-naïve patients with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2010;15:938-53. doi:10.1038/mp.2009.33
92. Myint AM, Schawarz MJ, Verkerk R, et al. Reversal of imbalance between kynurenic acid and 3-hydroxykynurenine by antipsychotics in medication-naïve and medication-free schizophrenic patients. *Brain Behav Immun* 2011;25:1576-81. doi:10.1016/j.bbi.2011.05.005
93. Oxenkrug G, Hart M, Roeser J, Summergrad P. Anthranilic acid: a potential biomarker and treatment target for schizophrenia. *Ann Psychiatry Ment Health* 2016;4:1059
94. Condray R, Dougherty Jr GG, Keshavan MS, et al. 3-Hydroxykynurenine and clinical symptoms in first-episode neuroleptic-naïve patients with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011;14:756-67. doi:10.1017/S1461145710001689

95. Johansson AS, Owe-Larsson B, Asp L, et al. Activation of kynurenine pathway in ex vivo fibroblasts from patients with bipolar disorder or schizophrenia: cytokine challenge increases production of 3-hydroxykynurenine. *J Psychiatr Res* 2013;47:1815-23. doi:10.1016/j.jpsychires.2013.08.008
96. Olsson SK, Samuelsson M, Saetre P, et al. Elevated levels of kynurenic acid in the cerebrospinal fluid of patients with bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2010;35:195-9. doi:10.1503/jpn.090180
97. Olsson SK, Larsson MK, Erhardt S. Subchronic elevation of brain kynurenic acid augments amphetamine-induced locomotor response in mice. *J Neural Transm* 2012;119:155-63. doi:10.1007/s00702-011-0706-6
98. Lavebratt C, Olsson S, Backlund L, et al. The KMO allele encoding Arg452 is associated with psychotic features in bipolar disorder type 1, and with increased CSF KYNA level and reduced KMO expression. *Mol Psychiatry* 2014;19:334-41. doi:10.1038/mp.2013.11
99. Sellgren CM, Kegel ME, Bergen SE, et al. A genome-wide association study of kynurenic acid in cerebrospinal fluid: implications for psychosis and cognitive impairment in bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2016;21:1342-50. doi:10.1038/mp.2015.186
100. Atlas A, Gisslen M, Nordin C, Lindström L, Schwieler L. Acute psychotic symptoms in HIV-1 infected patients are associated with increased levels of kynurenic acid in cerebrospinal fluid. *Brain Behav Immun* 2007;21:86-91. doi:10.1016/j.bbi.2006.02.005
101. Ravikumar A, Deepadevi KV, Arun P, Manojkumar V, Kurup PA. Tryptophan and tyrosine catabolic pattern in neuropsychiatric disorders. *Neurol India* 2000;48:231-8.
102. Myint AM, Kim YK, Verkerk R, et al. Tryptophan breakdown pathway in bipolar mania. *J Affect Disord* 2007;102:65-72. doi:10.1016/j.jad.2006.12.008
103. Chiappelli J, Pocivavsek A, Nugent KL, et al. Stress-induced increase in kynurenic acid as a potential biomarker for patients with schizophrenia and distress intolerance. *JAMA Psychiatry* 2014;71:761-8. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.243
104. Fukui S, Schwarcz, Rapoport SI, Takada Y, Smith QR. Blood-brain barrier transport of kynurenines: implications for brain synthesis and metabolism. *J Neurochem* 1991;56:2007-17. doi:10.1111/j.1471-4159.1991.tb03460.x
105. Ai YW, Du Y, Chen L, et al. Brain inflammatory marker abnormalities in major psychiatric diseases: a systematic review of postmortem brain studies. *Mol Neurobiol* 2023;60:2116-34. doi:10.1007/s12035-022-03199-2
106. Trépanier MO, Hopperton KE, Mizrahi R, Mechawar N, Bazinet RP. Postmortem evidence of cerebral inflammation in schizophrenia: a systematic review. *Mol Psychiatry* 2016;21:1009-26. doi:10.1038/mp.2016.90
107. Giridharan VV, Sayana P, Pinjari OF, et al. Postmortem evidence of brain inflammatory markers in bipolar disorder: a systematic review. *Mol Psychiatry* 2020;25:94-113. doi:10.1038/s41380-019-0448-7
108. Narayanaswami V, Dahl K, Bernard-Gauthier V, et al. Emerging PET radiotracers and targets for imaging of neuroinflammation in neurodegenerative diseases: outlook beyond TSPO. *Mol Imaging* 2018;17:1536012118792317. doi:10.1177/1536012118792317

109. Carriba P, Comella JX. Neurodegeneration and neuroinflammation: two processes, one target. *Neural Regen Res* 2015;10:1581-3. doi:10.4103/1673-5374.165269
110. Wong M. The role of glia in epilepsy, intellectual disability, and other neurodevelopmental disorders in tuberous sclerosis complex. *J Neurodev Disord* 2019;11:30. doi:10.1186/s11689-019-9289-6
111. Cherry JD, Olschowka JA, O'Banion MK. Neuroinflammation and M2 microglia: the good, the bad, and the inflamed. *J Neuroinflammation* 2014;11:98. doi:10.1186/1742-2094-11-98
112. 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* 2016;21:1696-709. doi:10.1038/mp.2016.3
113. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry* 2011;70:663-71. doi:10.1016/j.biopsych.2011.04.013
114. Sayana P, Colpo GD, Simoes LR, et al. A systematic review of evidence for the role of inflammatory biomarkers in bipolar patients. *J Psychiatr Res* 2017;92:160-82. doi:10.1016/j.jpsychires.2017.03.018
115. 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* 2018;44:75-83. doi:10.1093/schbul/sbx035
116. Morrens M, Overloop C, Coppens V, et al. The relationship between immune and cognitive dysfunction in mood and psychotic disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2022;27:3237-46. doi:10.1038/s41380-022-01582-y
117. Çakici N, Beveren NJM, Judge-Hundal G, Koola MM, Sommer IEC. An update on the efficacy of anti-inflammatory agents for patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med* 2019;49:2307-19. doi:10.1017/S0033291719001995
118. Köhler-Forsberg O, Lydholm CN, Hjorthøj C, et al. Efficacy of anti-inflammatory treatment on major depressive disorder or depressive symptoms: meta-analysis of clinical trials. *Acta Psychiatr Scand* 2019;139:404-19. doi:10.1111/acps.13016
119. Rosenblat JD, Kakar R, Berk M, et al. Anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord* 2016;18:89-101. doi:10.1111/bdi.12373
120. Khandaker GM, Dantzer R. Is there a role for immune-to-brain communication in schizophrenia? *Psychopharmacology* 2016;233:1559-73. doi:10.1007/s00213-015-3975-1
121. Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol Ther* 2011;130:226-38. doi:10.1016/j.pharmthera.2011.01.014
122. International Schizophrenia Consortium, et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 2009;460:748-52. doi:10.1038/nature08185

123. Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, et al. Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature* 2009;460:744-7. doi:10.1038/nature08186
124. Costa E, Chen Y, Dong E, et al. GABAergic promoter hypermethylation as a model to study the neurochemistry of schizophrenia vulnerability. *Expert Rev Neurother* 2009;9:87-98. doi:10.1586/14737175.9.1.87
125. Kawasaki H, Iwamuro S. Potential roles of histones in host defense as antimicrobial agents. *Infect Dis Drug Targets* 2008;8:195-205. doi:10.2174/1871526510808030195
126. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014;511:421-7. doi:10.1038/nature13595
127. Liu J, Li J, Li T, et al. CTLA-4 confers a risk of recurrent schizophrenia, major depressive disorder and bipolar disorder in the Chinese Han population. *Brain Behav Immun* 2011;25:429-33. doi:10.1016/j.bbi.2010.10.024
128. Liu J, Chen J, Ehrlich S, et al. Methylation patterns in whole blood correlate with symptoms in schizophrenia patients. *Schizophr Bull* 2014;40:769-76. doi:10.1093/schbul/sbt080
129. Saetre P, Emilsson L, Axelsson E, et al. Inflammation-related genes up-regulated in schizophrenia brains. *BMC Psychiatry* 2007;7:46. doi:10.1186/1471-244X-7-46
130. Zalcman S. Interleukin-2 and -6 induce behavioral-activating effects in mice. *Brain Res* 1998;811:111-21. doi:10.1016/s0006-8993(98)00904-4
131. Zalcman S, Savina I, Wise RA. Interleukin-6 increases sensitivity to the locomotor-stimulating effects of amphetamine in rats. *Brain Res* 1999;847:276-83. doi:10.1016/s0006-8993(99)02063-6
132. Shah A, Silverstein PS, Singh DP, Kumar A. Involvement of metabotropic glutamate receptor 5, AKT/PI3K signaling and NF- κ B pathway in methamphetamine-mediated increase in IL-6 and IL-8 expression in astrocytes. *J Neuroinflammation* 2012;9:52. doi:10.1186/1742-2094-9-52
133. Walker AK, Budac DP, Bisulco S, et al. NMDA receptor blockade by ketamine abrogates lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in C57BL/6J mice. *Neuropsychopharmacology* 2013;38:1609-16. doi:10.1038/npp.2013.71
134. Müller N, Schwarz MJ. Immune system and schizophrenia. *Curr Immunol Rev* 2010;6:213-20. doi:10.2174/157339510791823673
135. Schwieler L, Larsson MK, Skogh E, et al. Increased levels of IL-6 in the cerebrospinal fluid of patients with chronic schizophrenia—significance for activation of the kynurenine pathway. *J Psychiatry Neurosci* 2015;40:126-33. doi:10.1503/jpn.140126
136. Tharumaratnam D, Bashford S, Khan SA. Indomethacin induced psychosis. *Postgrad Med J* 2000;76:736-7. doi:10.1136/pmj.76.901.736
137. Müller N, Krause D, Dehning S, et al. Celecoxib treatment in an early stage of schizophrenia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of celecoxib augmentation of amisulpride treatment. *Schizophr Res* 2010;121:118-24. doi:10.1016/j.schres.2010.04.015

138. Pérez-Severiano F, Escalante B, Rios C. Nitric oxide synthase inhibition prevents acute quinolinate-induced striatal neurotoxicity. *Neurochem Res* 1998;23:1297-302. doi:10.1023/a:1020700401678
139. Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter Jr WT, Marder SR. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull* 2006;32:214-9. doi:10.1093/schbul/sbj053
140. Kraepelin E. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. 6th ed. Leipzig: Barth; 1899.
141. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998;12:426-45. doi:10.1037//0894-4105.12.3.426
142. İmre O, Caglayan C, Muştu M. The relationship of cognitive dysfunction with inflammatory markers and carotid intima media thickness in schizophrenia. *J Pers Med* 2023;13:1342. doi:10.3390/jpm13091342
143. Van Rheenen TE, Lewandowski KE, Tan EJ, et al. Characterizing cognitive heterogeneity on the schizophrenia-bipolar disorder spectrum. *Psychol Med* 2017;47:1848-64. doi:10.1017/S0033291717000307
144. Vaskinn A, Haatveit B, Melle I, et al. Cognitive heterogeneity across schizophrenia and bipolar disorder: a cluster analysis of intellectual trajectories. *J Int Neuropsychol Soc* 2020;26:860-72. doi:10.1017/S1355617720000442
145. Dickson H, Laurens KR, Cullen AE, Hodgins S. Meta-analyses of cognitive and motor function in youth aged 16 years and younger who subsequently develop schizophrenia. *Psychol Med* 2012;42:743-55. doi:10.1017/S0033291711001693
146. Aas M, Dazzan P, Mondelli V, et al. A systematic review of cognitive function in first-episode psychosis, including a discussion on childhood trauma, stress, and inflammation. *Front Psychiatry* 2014;4:182. doi:10.3389/fpsyt.2013.00182
147. Flaaten CB, Melle I, Bjella T, et al. Domain-specific cognitive course in schizophrenia: group- and individual-level changes over 10 years. *Schizophr Res Cogn* 2022;30:100263. doi:10.1016/j.scog.2022.100263
148. Samamé C, Cattaneo BL, Richaud MC, et al. The long-term course of cognition in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of patient-control differences in test-score changes. *Psychol Med* 2022;52:217-28. doi:10.1017/S0033291721004517
149. Bowie CR, Harvey PD. Cognitive deficits and functional outcome in schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2006;2:531-6. doi:10.2147/nedt.2006.2.4.531
150. Gitlin MJ, Miklowitz DJ. The difficult lives of individuals with bipolar disorder: a review of functional outcomes and their implications for treatment. *J Affect Disord* 2017;209:147-54. doi:10.1016/j.jad.2016.11.021
151. Zhang TH, Wei YY, Cui HR, et al. Associations between age and neurocognition in individuals at clinical high risk and first-episode psychosis. *Psychiatry Res* 2023;327:115385. doi:10.1016/j.psychres.2023.115385
152. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their

- first-degree relatives. *J Affect Disord* 2009;113:1-20. doi:10.1016/j.jad.2008.06.009
153. Bonnín CDM, Reinares M, Martinez-Aran A, et al. Improving functioning, quality of life, and well-being in patients with bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2019;22:467-477. doi:10.1093/ijnp/pyz018
 154. Harvey PD, Cocherty NM, Serper MR, Rasmussen M. Cognitive deficits and thought disorder: II. An 8-month follow-up study. *Schizophr Bull* 1990;16:147-156. doi:10.1093/schbul/16.1.147
 155. Hughes C, Kumari V, Soni W, et al. Longitudinal study of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2003;59:137-146. doi:10.1016/s0920-9964(01)00393-0
 156. Szöke A, Trandafir A, Dupont ME, et al. Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2008;192:248-257. doi:10.1192/bjp.bp.106.029009
 157. Keefe RSE, Mohs RC, Bilder RM, et al. Neurocognitive assessment in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial: development, methodology, and rationale. *Schizophr Bull* 2003;29:45-55. doi:10.1093/oxfordjournals.schbul.a006990
 158. Jones P, Rodgers B, Marmot M. Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet* 1994;344:1398-1402. doi:10.1016/s0140-6736(94)90569-x
 159. Fuller R, Nopoulos P, Arndt S, et al. Longitudinal assessment of premorbid cognitive functioning in patients with schizophrenia through examination of standardized scholastic test performance. *Am J Psychiatry* 2002;159:1183-1189. doi:10.1176/appi.ajp.159.7.1183
 160. Khandaker GM, Barnette JH, White IR, Jones PB. A quantitative meta-analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia. *Schizophr Res* 2011;132:220-227. doi:10.1016/j.schres.2011.06.017
 161. Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone SV, Seidman LJ. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology* 2009;23:315-336. doi:10.1037/a0014708
 162. Shmukler AB, Gurovich IY, Agius M, Zaytseva Y. Long-term trajectories of cognitive deficits in schizophrenia: a critical overview. *Eur Psychiatry* 2015;30:1002-1010. doi:10.1016/j.eurpsy.2015.08.005
 163. Bozikas VP, Andreou C. Longitudinal studies of cognition in first-episode psychosis: a systematic review of the literature. *Aust N Z J Psychiatry* 2011;45:93-108. doi:10.3109/00048674.2010.541418
 164. Irani F, Klkstein S, Moberg EA, Moberg PJ. Neuropsychological performance in older patients with schizophrenia: a meta-analysis of cross-sectional and longitudinal studies. *Schizophr Bull* 2011;37:1318-1326. doi:10.1093/schbul/sbq057
 165. Rajji TK, Mulsant BH. Nature and course of cognitive function in late-life schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res* 2008;102:122-140. doi:10.1016/j.schres.2008.03.015
 166. Trivedi JK. Cognitive deficits in psychiatric disorders: current status. *Indian J Psychiatry* 2006;48:10-20. doi:10.4103/0019-5545.31613

167. Ferrier IN, Stanton BR, Kelly TP, Scott J. Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 1999;175:246-251. doi:10.1192/bjp.175.3.246
168. Bora E, Yücel M, Pantelis C, Berk M. Meta-analytic review of neurocognition in bipolar II disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2011;123:165-174. doi:10.1111/j.1600-0447.2010.01638.x
169. van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Wilkins J, Dixon W. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence: a preliminary study. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:41-46. doi:10.1001/archpsyc.55.1.41
170. Ferrier IN, Thompson JM. Cognitive impairment in bipolar affective disorder: implications for the bipolar diathesis. *Br J Psychiatry* 2002;180:293-295. doi:10.1192/bjp.180.4.293
171. Zubietta JK, Huguelet P, Lajiness-O'Neill R, Giordani BJ. Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Res* 2001;102:9-20. doi:10.1016/s0165-1781(01)00242-6
172. Altshuler LL. Bipolar disorder: are repeated episodes associated with neuroanatomic and cognitive changes? *Biol Psychiatry* 1993;33:563-565. doi:10.1016/0006-3223(93)90093-s
173. Morice R. Cognitive inflexibility and pre-frontal dysfunction in schizophrenia and mania. *Br J Psychiatry* 1990;157:50-54. doi:10.1192/bjp.157.1.50
174. Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:262-270. doi:10.1176/appi.ajp.161.2.262
175. Cardoso T, Bauer IE, Meyer TD, Kapczinski F, Soares JC. Neuropsychological and cognitive functioning in bipolar disorder: a systematic review. *Curr Psychiatry Rep* 2015;17:75. doi:10.1007/s11920-015-0605-x
176. Kurtz MM, Gerraty RT. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology* 2009;23:551-562. doi:10.1037/a0016277
177. Esan O, Oladele O, Adediran KI, Abiona TO. Neurocognitive impairments in bipolar disorder: comparison with schizophrenia and healthy controls. *J Affect Disord* 2020;277:175-181. doi:10.1016/j.jad.2020.08.015
178. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978;133:429-435. doi:10.1192/bjp.133.5.429
179. Karadağ F, Oral ET, Yalçın FA, Erten E. Young mani derecelendirme ölçeğinin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Derg* 2001;13:107-114.
180. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62. doi:10.1136/jnnp.23.1.56
181. Akdemir A, Örsel DS, Dağ İ, et al. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Derg* 1996;4:251-259.
182. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-276. doi:10.1093/schbul/13.2.261

183. Kostakoğlu E, Batur S, Tiryaki A, Göğüş A. Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikoloji Derg* 1999;14:23-32.
184. Yıldız M, İncedere A, Gürcan MB, Osman E. Brief Clinical Assessment Scale for Schizophrenia (BCASS): development, validity, and reliability study. *Noro Psikiyatri Ars* 2021;59:14-20. doi:10.29399/npa.27592
185. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Specificity of the Calgary Depression Scale for schizophrenics. *Schizophr Res* 1994;11:239-244. doi:10.1016/0920-9964(94)90017-5
186. Aydemir Ö, Danacı AE, Deveci A, İçelli İ. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği'nin Türkçe versiyonunun duyarlılığı ve özgüllüğü. *Nöropsikiyatri Ars* 2000;37:210-213.
187. Karakaş S. BİLNOT Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler İçin Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları. Ankara: Dizayn Ofset; 2004.
188. Karakaş S, Erdoğan E, Soysal Ş. Stroop Testi TBAG Formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenirlik ve geçerlik. *Klinik Psikiyatri* 1999;2:75-88.
189. Öktem Ö. Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST). *Nöropsikiyatri Ars* 1992;29:196-206.
190. Öktem Ö. Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) El Kitabı. Ankara: Türk Psikologlar Derneği Yayınları; 2011.
191. Umacı A. Normal deneklerde frontal hasarlara duyarlı bazı testlerde performansla yaş ve eğitimin etkisi [Yüksek lisans tezi]. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Psikoloji Bölümü; 1997.
192. Spreen O, Strauss E. A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1998.
193. Cangöz B, Karakoç E, Selekler K. İz Sürme Testi'nin Türk yetişkin ve yaşlı örneklemi üzerindeki standardizasyon çalışması. *Türk Geriatri Dergisi* 2007; 10(2): 73-82
194. Turkes N, Can H, Kurt M, Dikeç BE. Do age, sex and education affect Trail Making Test scores? A standardization study in 20-49 age group in Turkey. *Türk J Psychiatry* 2014.
195. Wechsler D. WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised. New York: Psychological Corporation; 1987.
196. Endicott J, Siptzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33:766-771. doi:10.1001/archpsyc.1976.01770060086012
197. Köhler O, Horsdal HT, Baandrup L, Mors O, Gasse C. Association between Global Assessment of Functioning scores and indicators of functioning, severity, and prognosis in first-time schizophrenia. *Clin Epidemiol* 2016;8:323-332. doi:10.2147/CLEP.S109036
198. Skorobogatov K, Autier V, Foiselle M, et al. Kynurenine pathway abnormalities are state-specific but not diagnosis-specific in schizophrenia and bipolar disorder. *Brain Behav Immun Health* 2023;27:100584. doi:10.1016/j.bbih.2022.100584

199. Weinberg D, Lenroot R, Jacomb I, et al. Cognitive subtypes of schizophrenia characterized by differential brain volumetric reductions and cognitive decline. *JAMA Psychiatry* 2016;73:1251-1259. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.2925
200. Tsapekos D, Strawbridge R, Mantingh T, et al. Role of cognitive reserve in cognitive variability in euthymic individuals with bipolar disorder: cross-sectional cluster analysis. *BJPsych Open* 2020;6:e133. doi:10.1192/bjo.2020.111
201. Jones MT, Harvey PD. Major neuropsychological impairments in schizophrenia patients: clinical implications. *Curr Psychiatry Rep* 2020;22:59. doi:10.1007/s11920-020-01181-0
202. Mohamed S, Rosenheck R, Swartz M, et al. "Relationship of cognition and psychopathology to functional impairment in schizophrenia." *Am J Psychiatry* 2008;165:978–87. doi:10.1176/appi.ajp.2008.07111713
203. Jiménez-López E, Villanueva-Romero CM, Sanchez-Morla EM, et al. Neurocognition, functional outcome, and quality of life in remitted and non-remitted schizophrenia: A comparison with euthymic bipolar I disorder and a control group. *Schizophr Res* 2022;240:81–91. doi:10.1016/j.schres.2021.12.038
204. Li W, Zhou FC, Zhang L, et al. Comparison of cognitive dysfunction between schizophrenia and bipolar disorder patients: A meta-analysis of comparative studies. *J Affect Disord* 2020;274:652–661. doi:10.1016/j.jad.2020.04.051
205. Bodnar M, Malla A, Joober R, Lepage M. Cognitive markers of short-term clinical outcome in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry* 2008;193:297–304. doi:10.1192/bjp.bp.107.040410
206. Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M, Mendelowitz A, Bilder RM. Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:473–9. doi:10.1176/appi.ajp.161.3.473
207. Bodnar M, Harvey PO, Malla AK, Joober R, Lepage M. The parahippocampal gyrus as a neural marker of early remission in first-episode psychosis: a voxel-based morphometry study." *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2011;4:217–28. doi:10.3371/CSRP.4.4.2
208. Lepage M, Bodnar M, Bowie CR. Neurocognition: clinical and functional outcomes in schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2014;59:5–12. doi:10.1177/070674371405900103
209. Meesters PD, Comijs HC, Jaan L, et al. Symptomatic remission and associated factors in a catchment area based population of older patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2011;126:237–44. doi:10.1016/j.schres.2010.09.003
210. Eberhard, J, Levander S, Lindström E. Remission in schizophrenia: analysis in a naturalistic setting. *Compr Psychiatry* 2009;50:200–8. doi:10.1016/j.comppsy.2008.08.010
211. Weinberg D, Lenroot R, Jacomb I, et al. Cognitive subtypes of schizophrenia characterized by differential brain volumetric reductions and cognitive decline. *JAMA Psychiatry* 2016;73:1251–1259. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.2925

212. Bora E, Murray RM. Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis: do the cognitive deficits progress over, or after, the onset of psychosis? *Schizophr Bull* 2014;40:744–55. doi:10.1093/schbul/sbt085
213. Fioravanti M, Bianchi V, Cinti ME. Cognitive deficits in schizophrenia: an updated meta-analysis of the scientific evidence. *BMC Psychiatry* 2012;12:64. doi:10.1186/1471-244X-12-64
214. Liu Y, Wang G, Jin H, et al. Cognitive deficits in subjects at risk for psychosis, first-episode and chronic schizophrenia patients. *Psychiatry Res* 2019;274:235–242. doi:10.1016/j.psychres.2019.01.089
215. Xiong YB, Bo QJ, Wang CM, et al. Differential of frequency and duration mismatch negativity and theta power deficits in first-episode and chronic schizophrenia. *Front Behav Neurosci* 2019;13:37. doi:10.3389/fnbeh.2019.00037
216. Green MF, Nuechterlein KH, Gold JM, et al. Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol Psychiatry* 2004;56:301–7. doi:10.1016/j.biopsych.2004.06.023
217. Bozikas VP, Kosmidis MH, Kioperlidou K, Karavatos A. Relationship between psychopathology and cognitive functioning in schizophrenia. *Compr Psychiatry* 2004;45:392–400. doi:10.1016/j.comppsy.2004.03.006
218. Dominguez MG, Viechtbauer W, Simons CJP, Os J, Krabbendam L. Are psychotic psychopathology and neurocognition orthogonal? A systematic review of their associations. *Psychol Bull* 2009;135:157–171. doi:10.1037/a0014415
219. Wu JQ, Chen DC, Tan YL, et al. Cognitive impairments in first-episode drug-naïve and chronic medicated schizophrenia: MATRICS consensus cognitive battery in a Chinese Han population. *Psychiatry Res* 2016;238:196–202. doi:10.1016/j.psychres.2016.02.042
220. Yang E, Liu Y, Wang G, et al. Brain-derived neurotrophic factor is associated with cognitive impairments in first-episode and chronic schizophrenia. *Psychiatry Res* 2019;273:528–536. doi:10.1016/j.psychres.2019.01.051
221. Anderson G, Maes M. Schizophrenia: linking prenatal infection to cytokines, the tryptophan catabolite (TRYCAT) pathway, NMDA receptor hypofunction, neurodevelopment and neuroprogression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013;42:5–19. doi:10.1016/j.pnpbp.2012.06.014
222. Uptegrove R, Khandaker GM. Cytokines, oxidative stress and cellular markers of inflammation in schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci* 2020;44:49–66. doi:10.1007/7854_2018_88
223. Almulla af, Vasupanrajit A, Tunvirachaisakul C, et al. The tryptophan catabolite or kynurenine pathway in schizophrenia: meta-analysis reveals dissociations between central, serum, and plasma compartments. *Mol Psychiatry* 2022;27:3679–3691. doi:10.1038/s41380-022-01552-4
224. Fujigaki H, Mouri A, Yamamoto Y, Nabeshima T, Saito K. Linking phencyclidine intoxication to the tryptophan-kynurenine pathway: therapeutic implications for schizophrenia. *Neurochem Int* 2019;125:1–6. doi:10.1016/j.neuint.2019.02.001

225. Szymona K, Zdisinska B, Karakula-Juchnowicz H, et al. Correlations of kynurenic acid, 3-hydroxykynurenine, sIL-2R, IFN- α , and IL-4 with clinical symptoms during acute relapse of schizophrenia. *Neurotox Res* 2017;32:17–26. doi:10.1007/s12640-017-9714-0
226. Wurfel BE, Drevets WC, Bliss SA, et al. Serum kynurenic acid is reduced in affective psychosis. *Transl Psychiatry* 2017;7:e1115. doi:10.1038/tp.2017.88
227. Barry S, Clarke G, Scully P, Dinan TG. Kynurenine pathway in psychosis: evidence of increased tryptophan degradation. *J Psychopharmacol* 2009;23:287–294. doi:10.1177/0269881108089583
228. Noyan H, Erdağ E, Tüzün E, et al. Association of the kynurenine pathway metabolites with clinical, cognitive features and IL-1 β levels in patients with schizophrenia spectrum disorder and their siblings. *Schizophr Res* 2021;229:27–37. doi:10.1016/j.schres.2021.01.014
229. Huang J, Tong J, Zhang P, et al. Effects of neuroactive metabolites of the tryptophan pathway on working memory and cortical thickness in schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2021;11:198. doi:10.1038/s41398-021-01311-z
230. Kindler j Lim CK, Weickert CS, al. Dysregulation of kynurenine metabolism is related to proinflammatory cytokines, attention, and prefrontal cortex volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2020;25:2860–2872. doi:10.1038/s41380-019-0401-9
231. Wurfel BE, Dreverts WC, Bliss SA, et al. Serum kynurenic acid is reduced in affective psychosis.” *Transl Psychiatry* 2017;7:e1115. doi:10.1038/tp.2017.88
232. Hebbrecht K, Skorobogatov K, Giltay E, et al. Tryptophan catabolites in bipolar disorder: a meta-analysis.” *Front Immunol* 2021;12:667179. doi:10.3389/fimmu.2021.667179
233. Skorobogatov K, Picker LD, Verkek R, et al. Brain versus blood: a systematic review on the concordance between peripheral and central kynurenine pathway measures in psychiatric disorders. *Front Immunol* 2021;12:716980. doi:10.3389/fimmu.2021.716980
234. Ameele S, Nuijs AL, Lai FY, et al. A mood state-specific interaction between kynurenine metabolism and inflammation is present in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2020;22:59–69. doi:10.1111/bdi.12814
235. Aoyama N, Takahashi N, Saito S, et al. Association study between kynurenine 3-monooxygenase gene and schizophrenia in the Japanese population. *Genes, Brain Behav* 2006;5:364–8. doi:10.1111/j.1601-183X.2006.00231.x
236. Ekelund J, Hennah W, Hiekkalinna T, et al. Replication of 1q42 linkage in Finnish schizophrenia pedigrees. *Mol Psychiatry* 2004;9:1037–1041. doi:10.1038/sj.mp.4001536
237. Russi P, Alesiani M, Lombardi G, et al. Nicotinyllalanine increases the formation of kynurenic acid in the brain and antagonizes convulsions. *J Neurochem* 1992;59:2076–2080. doi:10.1111/j.1471-4159.1992.tb10097.x
238. Phillips RS, Iradukunda EC, Hughes T, Bowen JP. Modulation of enzyme activity in the kynurenine pathway by kynurenine monooxygenase inhibition. *Front Mol Biosci* 2019;6:3. doi:10.3389/fmolb.2019.00003
239. Schwieler I, Erhardt S, Nilsson L, Linderholm K, Engberg G. Effects of COX-1 and COX-2 inhibitors on the firing of rat midbrain dopaminergic neurons—

- possible involvement of endogenous kynurenic acid. *Synapse* 2006;59:290–298. doi:10.1002/syn.20241
240. Clunie M, Crone LA, Klassen L, Yip R. Psychiatric side effects of indomethacin in parturients. *Can J Anaesth* 2003;50:586–588. doi:10.1007/BF03018645
241. DePicker L, Fransen E, Coppens V, et al. Immune and neuroendocrine trait and state markers in psychotic illness: decreased kynurenines marking psychotic exacerbations. *Front Immunol* 2020;10:2971. doi:10.3389/fimmu.2019.02971
242. Cathomas F, Guetter K, Seifritz E, Klaus F, Kaiser S. Quinolinic acid is associated with cognitive deficits in schizophrenia but not major depressive disorder. *Sci Rep* 2021;11:. doi:10.1038/s41598-021-89335-9



EKLER

- EK-1:** Sosyodemografik Veri Formu
- EK-2:** Young Mani Değerlendirme Ölçeği
- EK-3:** Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
- EK-4:** Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği
- EK-5:** Şizofrenide Kısa Klinik Değerlendirme Ölçeği
- EK-6:** Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği
- EK-7:** Stroop Testi
- EK-8:** Sözel Bellek Süreçleri Testi
- EK-9:** Sözel Akıcılık Testi
- EK-10:** İz Sürme Testi A
- EK-11:** İz Sürme Testi B
- EK-12:** Sayı Menzili Testi
- EK-13:** İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Testi
- EK-14:** Etik Kurul Karar Formu

EK-1: Sosyodemografik Veri Formu

EK-1: Sosyodemografik Veri Formu

Tarih: yaşı: kilo: boy: BMI:

1.Ad-soyad:

2.Cinsiyeti:

(1) Erkek (2) Kadın

3.Medeni Durum:

(1) Bekar (2) Eylü (3) Boşanmış/ayrı

4.Eğitim Düzeyiniz:

(1) Okuma yazma var (2) İlkokul (3) Ortaokul (4) Lise (5) Üniversite

5.Meslek:

(1) Çalışmıyor (2) Çalışıyor. (belirtiniz...)

6.Hastalık süresi (klinik belirtiler başladığı tarihten bugüne kadar yıl olarak geçen süre):
.....

7.Şuanda tedavi görüyor musunuz?

8.Hastane (Psikiyatri klinik) yatış öyküsü:

(1) Evet (sayısı...) (2) Hayır

10.EKT (elektrokonvülsif terapi) tedavisi aldınız mı?

(1) Evet (sayısı...) (2) Hayır

11.En son EKT yapıldığı tarih?

12.Birinci veya ikinci derece akrabalarınızda psikiyatrik tanısı almış olan var mı?

(1) Evet (tanısı...) (2) Hayır

13.Sigara kullanıyor musunuz?

(1) Evet (sayısı...) (2) Hayır

14.Düzenli olarak kullandığınız ilaç var mı?

(1) Evet (belirtiniz...) (2) Hayır

EK-2: Young Mani Değerlendirme Ölçeği

1) Yükselmis duygudurum

0. Yok

1. Hafifçe yüksek veya görüşme sırasında yükselebilen
2. Belirgin yükselme hissi; iyimserlik, kendine güven, neşelilik hali
3. Yükselmis; yersiz şakacılık
4. Öforik; yersiz kahkahalar, şaka söyleme

2) Hareket ve enerji artışı

0. Yok

1. Kendini enerjik hissetme
2. Çabukluk; jestlerde artış
3. Artmış enerji; zaman zaman hiperaktivite, yatıştırılabilen huzursuzluk
4. Ekstremasyon; sürekli ve yatıştırılamayan hiperaktivite

3) Cinsel ilgi

0. Artma yok

1. Hafif ya da olası artış
2. Sonruluğunda kişinin belirgin artış tanımlanması
3. Cinsel içerikli konuşma, cinsel konular üzerinde ayrıntılı durma, kişinin artmış cinselliğini kendiliğinden belirtmesi
4. Hastalara tedavi ekibine ya da görüşmeciyeye yönelik alevi cinsel eylem

4) Uyku

0. Uyku da azalma tanımlanmıyor

1. Normal uyku süresi 1 saatten daha az kısalmıştır
2. Normal uyku süresi 1 saatten daha fazla kısalmıştır
3. Uyku ihtiyacının azaldığını belirtiyor
4. Uyku ihtiyacı olduğunu inkar ediyor

5) İritabilite

0. Yok

2. Kendisi arttığını belirtiyor
4. Görüşme sırasında zaman zaman ortaya çıkan iritabilite, son zamanlarda gittikçe artan öfke veya kızgınlık atakları
6. Görüşme sırasında sıklıkla iritabl, kısa ve tırna yanlar veriyor
8. Düşmanca, işbirliğine girmiyor, görüşme yapmak olanaksız

6) Konuşma hızı ve miktarı

0. Artma yok

2. Kendini konuşkan hissediyor
4. Ara ara konuşma miktarı ve hızında artma, gereksiz sözler ve laf kalabalığı
6. Baskılı, durdurulması güç, miktarı ve hızı artmış konuşma
8. Basıncı, durdurulamayan, sürekli konuşma

7) Düşünce yapı bozukluğu

0. Yok

1. Çevresel; hafif çelinebilir; düşünce üretimi artmış
2. Çelinebilir; amaca yönelmeme; sık sık konu değiştirme; düşüncelerin yarıması
3. Fikir uçuşması; teğetsellik; takibinde zorluk; uykulu konuşma; ekolali
4. Dikkizsizlik; iletişim olanaksız

8) Düşünce içeriği

0. Normal

2. Kesin olmayan yeni ilgi alanları, planlar
4. Özel projeler; aşırı dini uğraşlar
6. Büyüklük veya paranoid fikirler; alımla fikirler
8. Sanılar; varsayımlar

9) Yıkıcı-Saldırgan Davranış

0. Yok, işbirliğine yatkın

2. Alaycı, küğümseyici; savunmacı tutum içinde, zaman zaman sesini yükseltiyor
4. Tehdide varacak derecede talepler
6. Görüşmeciyi tehdit ediyor; bağırıyor; görüşmeyi sürdürmek güç
8. Saldırgan; yıkıcı; görüşme olanaksız

10) Dış görünüm

0. Durum ve koşullara uygun giyim ve kendine bakım

1. Hafif derecede dağınıklık
2. Özensiz giyim, saç bakımı ve giyimde orta derecede dağınıklık, gereğinden fazla giysilerin olması
3. Dağınıklık; açık saçık giyim, gösterişli malzeme
4. Damıldağınıklık; süslü, tuhaf giysiler

11) İçgörü

0. İçgörüsü var; hasta olduğunu ve tedavi gerektiğini kabul ediyor

1. Hastalığı olabileceğini düşünmüyor
2. Davranışlarındaki değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı olduğunu reddediyor
3. Davranışlarında olasılıkla değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı reddediyor
4. Herhangi bir davranış değişikliği olduğunu inkar ediyor

EK-3: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

		Puan
1. DEPRESİF (ÇÖKKÜN) RUH HALİ	(1-5)	☐
2. ÇALIŞMA VE ETKİNLİKLER	(1-5)	☐
3. GENİTAL SEMPTOMLAR	(1-3)	☐
4. SOMATİK SEMPTOMLAR –GASTROİNTESTİNAL	(1-3)	☐
5. KİLO KAYBI		
A. ÖZGEÇMİŞİNİ DEĞERLENDİRİRKEN	(1-4)	☐
B. GERÇEK KİLO DEĞİŞİMİ	(1-4)	☐
6. UYKUSUZLUK (BAŞLARKEN)	(1-3)	☐
7. UYKUSUZLUK (ORTA)	(1-3)	☐
8. UYKUSUZLUK (GEÇ)	(1-3)	☐
9. SOMATİK BELİRTİLER (GENEL)	(1-3)	☐
10. SUÇLULUK DUYGULARI	(1-5)	☐
11. İNTİHAR	(1-5)	☐
12. PSİŞİK KAYGI	(1-5)	☐
13. SOMATİK KAYGI	(1-5)	☐
14. HİPOKONDİRİ	(1-5)	☐
15. İÇGÖRÜ	(1-3)	☐
16. YAVAŞLAMA	(1-5)	☐
17. AJİTASYON	(1-5)	☐
TOPLAM		*****

EK-4: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)

(Şiddet: 1: Yok, 2: Çok hafif, 3: Hafif, 4: Orta, 5: Orta/ağır, 6: Ağır, 7: Çok ağır)								
P1	Sanrılar	1	2	3	4	5	6	7
P2	Düşünce dağınıklığı	1	2	3	4	5	6	7
P3	Varsanılar	1	2	3	4	5	6	7
P4	Taşkınlık	1	2	3	4	5	6	7
P5	Büyüklik duyguları	1	2	3	4	5	6	7
P6	Şüphecilik / kötülük görme	1	2	3	4	5	6	7
P7	Düşmanca tutum	1	2	3	4	5	6	7
N1	Duygulanımda küntleşme	1	2	3	4	5	6	7
N2	Duygusal içe çekilme	1	2	3	4	5	6	7
N3	İlişki kurmada güçlük	1	2	3	4	5	6	7
N4	Pasif / kayıtsız biçimde kendini toplumdan çekme	1	2	3	4	5	6	7
N5	Soyut düşünme güçlüğü	1	2	3	4	5	6	7
N6	Konuşmanın kendiliğinden ve akıcı olmasının kaybı	1	2	3	4	5	6	7
N7	Stereotipik düşünme	1	2	3	4	5	6	7
G1	Bedensel kaygı	1	2	3	4	5	6	7
G2	Anksiyete	1	2	3	4	5	6	7
G3	Suçluluk duyguları	1	2	3	4	5	6	7
G4	Gerginlik	1	2	3	4	5	6	7
G5	Manyerizm ve vücut duruşu	1	2	3	4	5	6	7
G6	Depresyon	1	2	3	4	5	6	7
G7	Motor yavaşlama	1	2	3	4	5	6	7
G8	İş birliği kuramama	1	2	3	4	5	6	7
G9	Olağandışı düşünce içeriği	1	2	3	4	5	6	7
G10	Yönelim bozukluğu	1	2	3	4	5	6	7
G11	Dikkat azalması	1	2	3	4	5	6	7
G12	Yargılama ve içgörü eksikliği	1	2	3	4	5	6	7
G13	İrade bozukluğu	1	2	3	4	5	6	7
G14	Dürtü kontrolsüzlüğü	1	2	3	4	5	6	7
G15	Zihinsel aşırı uğraşı	1	2	3	4	5	6	7
G16	Aktif biçimde sosyal kaçınma	1	2	3	4	5	6	7
TOPLAM PUAN								

EK-5: Şizofrenide Kısa Klinik Değerlendirme Ölçeği

Yıldız ve ark. Şizofrenide Kısa Klinik Değerlendirme Ölçeği

Arch Neuropsychiatry 2021

EK 1. ŞİZOFRENİDE KISA KLİNİK DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (S-KKDÖ)					
Adı soyadı:					
Tarih:/...../.....					
Her belirtiyi son 1-2 hafta için aşağıdaki şiddet derecelerine uygunluğu ölçüsünde işaretleyiniz.					
1. Sorun yok					
2. Günlük yaşamını bozmayacak düzeyde hafif sorun var					
3. Günlük yaşamı bozacak düzeyde orta derecede sorun var					
4. Günlük yaşamı engelleyecek düzeyde ağır derecede sorun var					
1.	Sanılar	(1)	(2)	(3)	(4)
2.	Varsanılar	(1)	(2)	(3)	(4)
3.	Çokkültür	(1)	(2)	(3)	(4)
4.	Düşmanca tutum	(1)	(2)	(3)	(4)
5.	İçgörüsüzlük	(1)	(2)	(3)	(4)
6.	Düşünce yoksulluğu	(1)	(2)	(3)	(4)
7.	Duygulanım donukluğu	(1)	(2)	(3)	(4)
8.	Bellek zorlukları	(1)	(2)	(3)	(4)
9.	Dikkat azalması	(1)	(2)	(3)	(4)
10.	Çökkünlük	(1)	(2)	(3)	(4)
11.	Kayıp	(1)	(2)	(3)	(4)
12.	Takıntılar	(1)	(2)	(3)	(4)
13.	Düşünce dağınıklığı	(1)	(2)	(3)	(4)
14.	Davranış dağınıklığı/katılaşım	(1)	(2)	(3)	(4)

EK-6: Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CDRS)

	0 (Yok)	1 (Hafif)	2 (Orta)	3 (Şiddetli)
1)Depresyon				
2)Umutsuzluk				
3)Değersizlik Duygusu				
4)Suçlulukla İlgili Alınma Düşünceleri				
5)Patolojik Suçluluk				
6)Sabah Depresyonu				
7)Erken Uyanma				
8)Özkıyım				
9)Gözlenen Depresyon				

EK-7: Stroop Testi

SİYAH / BEYAZ OKUMA

YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI
KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	MAVİ
KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL
KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	MAVİ
MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL
YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	MAVİ

Süre :

DÖRTGEN RENGİ SÖYLEME

KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL
KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	YEŞİL	MAVİ	MAVİ
KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI
KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL
YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	MAVİ	KIRMIZI
KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL

Süre :

RENKLİ KELİMELERİ OKUMA

KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL
KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	YEŞİL	MAVİ	MAVİ
KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI
KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL
YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	MAVİ	KIRMIZI
KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL

Süre :

RENKLİ KELİMELERİN RENGİNİ SÖYLEME

MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI
MAVİ	YEŞİL	MAVİ	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI
YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL
MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI
MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ
MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	MAVİ

Süre :

Yanlış :

Spontan Düzeltme :

Süre Farkı :

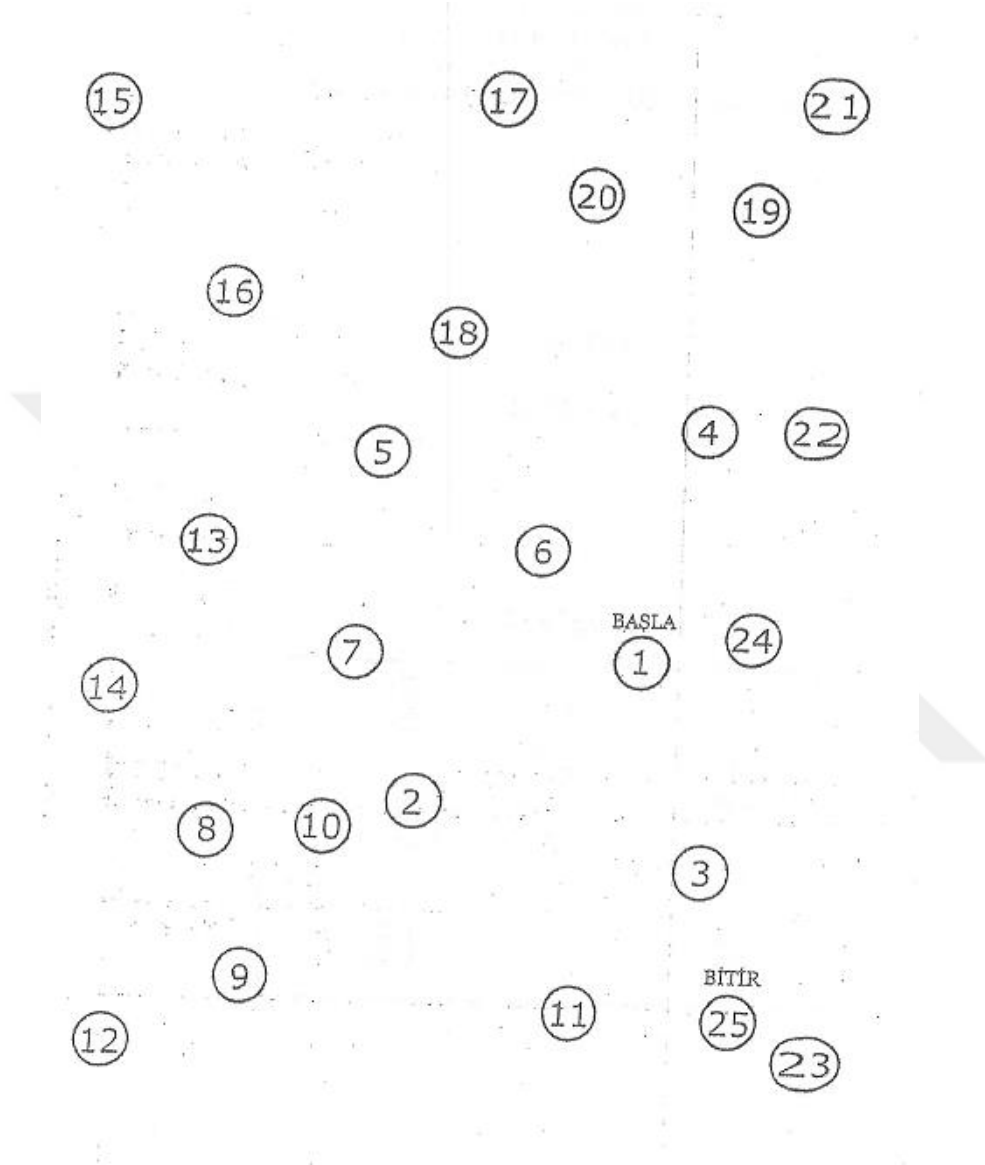
EK-8: Sözel Bellek Süreçleri Testi

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	SKOR
	Devut	Perde	Zil	Kahve	Okul	Anne	Bahçe	Sapka	Ay	Çiçek	Burun	Hindisi	Renk	Ev	Rehir	
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
U																
S																
9																
Y																
Top.Hab:																
Y.T:																

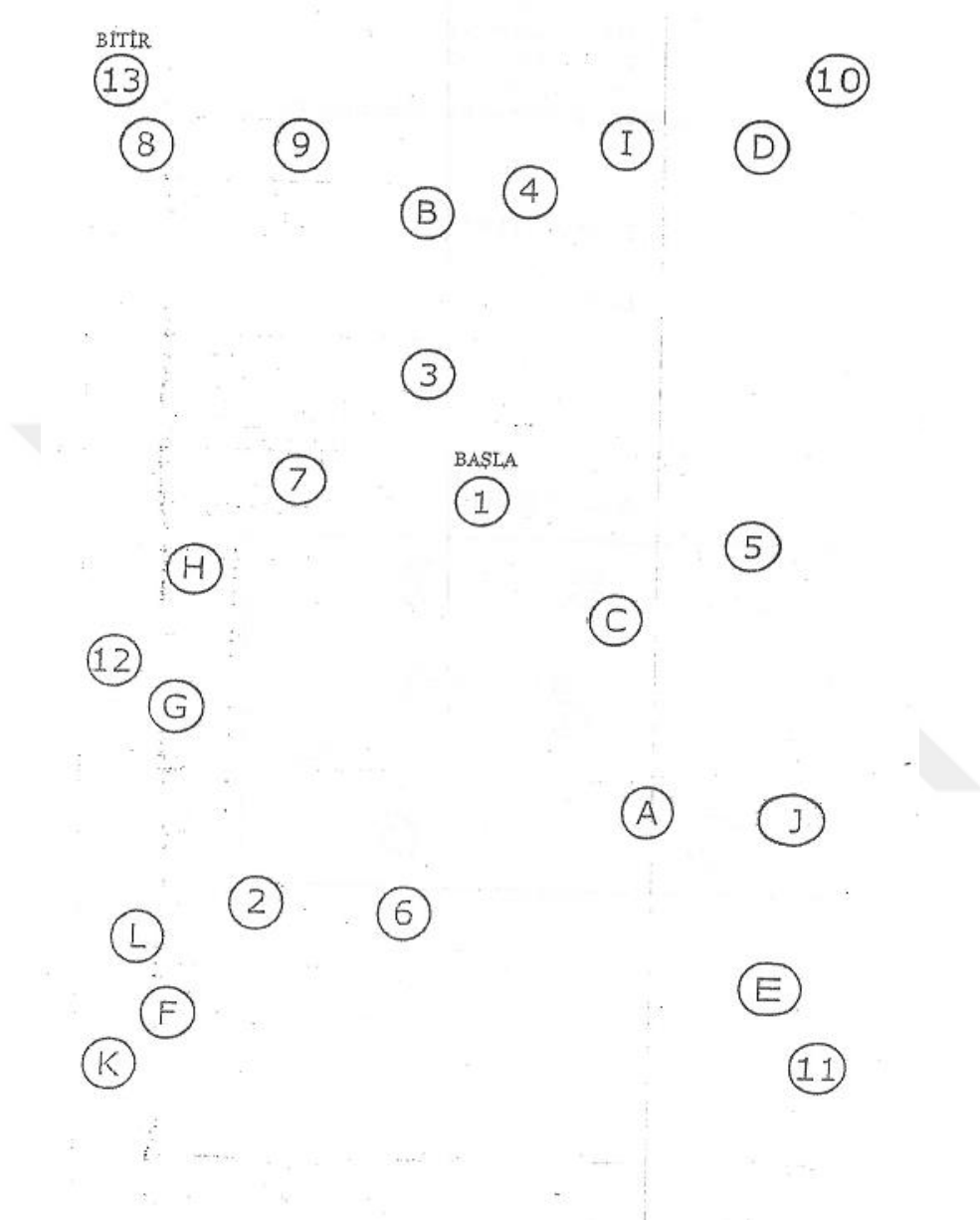
EK-9: Sözel Akıcılık Testi

	HAYVAN	K HARFI	A HARFI	S HARFI
0-15 dakika				
16-30 dakika				
31-45 dakika				
46-60 dakika				
	Puan: Perseverasyon: Kategori Dışı:	Puan: Perseverasyon: Kategori Dışı: Özel İsim:	Puan: Perseverasyon: Kategori Dışı: Özel İsim:	Puan: Perseverasyon: Kategori Dışı: Özel İsim:
KAS TOPLAM PUAN: _____ Pers: _____ Kategori Dışı: _____ Özel İsim: _____				

EK-10: İz Sürme Testi A



EK-11: İz Sürme Testi B



EK-12: Sayı Menzili Testi

WMS K SAYI MENZİLİ

Düz Sayı Dizisi

Puan 1. Deneme

3 629

4 5417

5 36925

6 918427

7 1285346

8 38295174

2. Deneme

375

8396

69471

635482

2814975

59182647

Ter's Sayı Dizisi

Puan 1. Deneme

2 51

3 493

4 3814

5 62973

6 715286

7 4739128

2. Deneme

38

526

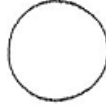
1795

48527

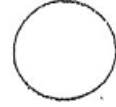
831964

8129365

İleri Sayı Menzili



Geri Sayı Menzili



EK-13: İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Testi

Ruhsal sağlık-hastalığın varsayımsal sürekliliği üzerinde psikolojik, toplumsal ve mesleki işlevselliği göz önünde bulundurmuz. Fiziksel (ya da çevresel) kısıtlamalara bağlı işlevsellik bozulmalarını bu kapsam içinde değerlendirmeyiniz.

Kod	(Not: Uygun düştüğünde ara kodları da kullanınız, örn. 45, 66, 72.)
91-100	Çok çeşitli etkinlik alanlarında üst düzeyde işlevsellik, yaşam sorunları hiçbir zaman denetim dışı kalmıyor gibi görünmektedir, birçok olumlu niteliği olduğu için başkalarına aranan biridir. Herhangi bir semptom yoktur.
81-90	Hiç belirti olmaması ya da çok az belirti olması (örn. sınavdan önce hafif bir anksiyete duyma), tüm alanlarda işlevselliğin iyi olması, çok çeşitli etkinliklerle ilgilenme ve bunlara katılma, toplumsal yaşamdan yünden etkendir, genellikle yaşamadığı sorunları ya da kaygılardan ötesine geçme ya da kaygıların olmaması (örn. aile birliğiyle ara sıra olan tartışmalar).
71-80	Semptomlar varsa bile bunlar gelip geçicidir ve psikososyal stres kaynaklarına verilen beklemler tepkileridir (örn. aile tartışmasından sonra düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırmada zorluk çıkma); toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevselliğe hafif bir bozulma olmasından dahası bir durum yoktur (örn. geçici olarak okulda geri kalma).
61-70	Birtakım hafif semptomlar (örn. depresif duygudurum ve hafif insomnia) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevselliğe birtakım zorlukların olması (örn. ara sıra okuldan kaçmalar ya da ev içinde huzursuzluk yapma), ancak genelde oldukça iyi bir biçimde işlevselliğini sürdürür, anlamlı kişiler arası ilişkileri vardır.
51-60	Orta derecede semptomlar (örn. domuk duygulanım ve çevresel konuşma, ara sıra gelen panik atakları) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevselliğe orta derecede bir zorluğu vardır (örn. az sayıda arkadaş vardır, çalışma arkadaşları ile çatışmaları vardır).
41-50	Ağır semptomlar (örn. intihar düşünceleri, ağır obsesyonel törensel davranışlar, sık sık mağazalardan mal çalma) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevselliğe ciddi bir bozukluk vardır (örn. hiç arkadaş yoktur, iğini koruyamaz).
31-40	Gerçekçi değerlendirmede ya da iletişimde bazı bozukluklar vardır (örn. konuşması kimi zaman mantıksız, çapraşık ya da konuşulan konuyla ilgisizdir) YA DA iş/okul, aile ilişkileri, yargılama, düşünme ya da duygudurum gibi birçok alanda temel birtakım bozukluklar vardır (örn. depresif bir kişi arkadaşlarından kaçır, ailesini ihmal eder ve çalışmaz; çocuk yaşta olan bir kişi kendinden daha küçükleri döver, evde hep karşı gelir ve okulda başarısızdır).
21-30	Davranışları hezeyanlar ve varsamlardan oldukça etkilenir YA DA iletişim ya da yargıda ciddi bir bozukluk vardır (örn. bazen enkoherandır, ileri derecede uygunsuz bir biçimde davranır, intihar düşünceleriyle uğraşır) YA DA hemen tüm alanlarda işlevselliği kötüdür (örn. bütün gün yataktan çıkmaz; işi, evi ya da arkadaşları yoktur).
20-11	Kendisini ya da başkalarını yaralayacak olma tehlikesi zaman zaman vardır (örn. açıkça ölüme beklentisi olmadan intihar girişimleri; sıklıkla şiddete başvurur; manik ekzistasyon) YA DA ailesi kişisel bakımın en temel gereksinimlerini yerine getiremez (örn. dışarı sürer) YA DA iletişimde ileri derecede bir bozukluk vardır (örn. ileri derecede enkoherandır ya da mutizm içindedir).
1-10	Kendisini ya da başkalarını ağır bir biçimde yaralayacak olma tehlikesi sürekli vardır (örn. yinelenen şiddet gösterileri) YA DA kişisel bakımın en temel gereksinimlerini sürekli olarak yerine getiremez YA DA açıkça ölüme beklentisi içinde ciddi intihar eylemi.
0	Bilgi yetersiz

EK-14: Etik Kurul Karar Formu**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Şizofreni ve Bipolar Duygudurum Bozukluğu Tanılı Olguların Bilişsel Fonksiyonları ile Triptofan Metabolitleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi
-----------------------	--

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2011-KAEK-26
	AÇIK ADRESİ	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Rektörlük Binası Kat. I Görükle Kampüsü Nilüfer/ Bursa
	TELEFON	0.224. 295 00 20
	FAKS	0.224. 295 00 29
	E-POSTA	uukaek@uludag.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Aslı Sarandöl
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıklar Anabilim Dalı
	YARDIMCI ARAŞTIRMACININ UNVANI/ADI/SOYADI	-Araş.Gör.Dr.Ahmet Furkan Tosun -Prof.Dr.Emre Sarandöl
	YARDIMCI ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	-Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı -Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
	DESTEKLEYİCİ	Bursa Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Prospektif araştırma
	ARAŞTIRMANIN YAPILIŞ AMACI	Uzmanlık tez çalışması
	ARAŞTIRMANIN BAŞLAMA TARİHİ/ SÜRESİ	20.11.2023 / 15 ay
	GÖNÜLLÜ/DOSYA SAYISI	140
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐ ULUSAL ☒ ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Dili
	GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR İÇİN BAŞVURU FORMU	10.10.2023	Türkçe
	Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Hasta grubu-Şizofreni tanılı hastalar için)	10.10.2023	Türkçe
	Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Hasta grubu-Bipolar duygudurum bozukluğu tanılı hastalar için)	10.10.2023	Türkçe
	Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Sağlık kontrol grubu için)	10.10.2023	Türkçe
	Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS), Calgary şizofrenide Depresyon Ölçeği (CDRS), Şizofrenide Kısa Klinik Değerlendirme Ölçeği, Young Mani Değerlendirme Ölçeği, Sayı Menzili Testi, Sözel Akıcılık Testi, İz Sürse Testi A, İz Sürme Testi B, Sözel Bellek Süreçleri Testi Stroop Testi, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Testi	-	Türkçe

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇE FORMU	☒ Tarih: 10.10.2023
	ARAŞTIRICILAR İÇİN TAAHHÜTNAME FORMU	☒ Tarih: 10.10.2023
	PROSPEKTİF ÖZELLİKLİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMA TAAHHÜTNAMESİ	☒ Tarih: 10.10.2023
	IKU klavuzunun okunduğuna dair taahhütname	☒ Tarih: 10.10.2023
	SONUÇ ÖZET RAPORU	☐
	DİĞER:	☒ Araştırma ilk başvuru ön yazısı (Tarih: 06.10.2023), sorumlu araştırmacı özgeçmişi, tüm araştırmacılar tarafından imzalanmış Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi, literatür

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Şizofreni ve Bipolar Duygudurum Bozukluğu Tanılı Olguların Bilişsel Fonksiyonları ile Triptofan Metabolitleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi
------------------------------	---

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2023-21 / 4 Tarih: 24 Ekim 2023 Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelendi. 1-Araştırmanın başvurusu dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna, 2- Araştırmanın yürütülmesi sırasında Etik kurul kaşesi bulunan "Onam" formlarının kullanılması ve bu formun çalışmaya katılan gönüllülere çalışma hakkında sözlü bilgi verilmesi sonrasında eksiksiz bir şekilde doldurulmasına, 3-Araştırmanın başlama tarihinin bildirilmesi ve araştırma tamamlandığında özet bir sonuç raporunun hazırlanarak kurulumuza iletilmesine, 4-Araştırma protokolünde ve başvuru formunda yapılacak tüm değişiklikler için Etik Kuruldan izin alınması gerektiğinin sorumlu araştırmacılara iletilmesine toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.
------------------------	--

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI/ADI SOYADI	Prof.Dr.Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU
ÜYELER	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof.Dr.Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Bursa UÜ.Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.EHİ BAŞAĞAN MOĞOL Başkan Yardımcısı	Anesteziyoloji	Bursa UÜ.Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.M.Senaç YILMAZ Üye	Farmakoloji	Bursa UÜ.Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Hilal ÖZKAN Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Bursa UÜ.Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Yenidoğan BD	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☒	
Prof.Dr.Hasan ARI Üye	Kardiyoloji	Bursa Yüksek İhtisas EAH Kardiyoloji Kliniği	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Alpaslan TÜRKKAN Üye	Halk Sağlığı	Bursa UÜ. Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Özen ÖZ GÜL Üye	İç Hastalıkları Endokr.ve Metab.	BUÜ.Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Endokrinoloji ve Metabolizma BD	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Kağan HUYSAL Üye	Biyokimya	Bursa Yüksek İhtisas EAH Biyokimya	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Doç.Dr. Engin SAĞDİLEK Üye	Biyofizik	Bursa UÜ.Tıp Fakültesi Biyofizik AD	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doktor Öğretim Üyesi Sezer ERER Kafa Üye	Tıp Tarihi ve Etik	Bursa UÜ.Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik AD.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Av. Ahmet BAYRAM	Hukuk	Bursa UÜ.Rectorluğu Hukuk Bürosu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Ayşe ŞEN Üye	Sağlık mesleği mensubu olmayan üye	Serbest Meslek	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ilgisini, desteğini ve yol göstericiliğini her zaman hissettiğim, akademik gelişimime olduğu kadar mesleki kimliğimin şekillenmesine de büyük katkıları olan, meslek hayatım boyunca öğrettiklerini daima rehber edineceğim, tez sürecimde emeğini esirgemeyen kıymetli danışmanım Prof. Dr. Aslı SARANDÖL'e

Eğitim sürecimde deneyimlerinden faydalanma ayrıcalığını yaşadığım, birlikte çalışmaktan büyük onur duyduğum Prof. Dr. Selçuk KIRLI'ya, bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşarak yolumuzu aydınlatan değerli hocalarım Prof. Dr. Saygın EKER, Prof. Dr. Cengiz AKKAYA ve Doç. Dr. Yusuf SİVRİOĞLU'na,

Rotasyonlarım süresince eğitimime katkıda bulunan tüm kıymetli öğretim üyelerine ve meslektaşlarıma, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları rotasyonum sürecinde hekimlik anlayışımı ve akademik duruşumu şekillendirmemde büyük katkıları olan, ilham veren bir mentor olan Prof. Dr. Caner MUTLU'ya,

Tez proje sürecinde birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, desteği ve emeğiyle her aşamada yanımda olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Emre SARANDÖL'e ve tezime büyük emek harcayan biyokimya asistanı arkadaşım Dr. Ayşenur YENTUR DUMAN'a,

Birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım, dayanışma ve dostluklarıyla bu süreci daha anlamlı kılan tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, özellikle Dr. Davut EYÜPOĞLU'na, klinik ve poliklinikte birlikte görev yaptığımız tüm hemşirelere, sekreterlere ve hastane personeline, Uludağ Psikiyatri Ailesi'nin tüm değerli üyelerine,

Hayatım boyunca yanımda olan, sevgileri ve destekleriyle bugünlere gelmemi sağlayan, başarılarımın gerçek mimarları sevgili aileme; canım annem Şengül TOSUN, kıymetli babam Erol TOSUN, her zaman yanımda olan

sevgili ablam Elif ŞAHİN ve abim Edip Rıza TOSUN'a,

Ve her zaman yanımda olan, sevgisiyle, anlayışıyla bana güç veren,
hayat yolculuğumu güzelleştiren, ışığım olan değerli eşim Dr. Ece AYYILDIZ
TOSUN'a

Tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Bu çalışma, Bursa Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinasyon Birimi (BUÜ, BAP, Proje No: TTU-2024-1756) tarafından
desteklenmiştir. Projeye maddi destek veren BAP birimine de ayrıca teşekkür
ederim.



ÖZGEÇMİŞ

yılında doğdum. İlkokul ve ortaokul eğitimimi Trabzon Prof. İhsan Koz İlköğretim Okulu'nda, lise eğitimimi ise Trabzon Lisesi'nde tamamladım. 2013 yılında başladığım Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2019 yılında mezun oldum. Eylül 2019-Haziran 2020 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Rize Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Acil Birimi'nde pratisyen hekim olarak zorunlu hizmet görevimi yaptım. Aralık 2020'de Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimine başladım. 2022 yılında başladığım İzmir Psikanalitik Psikoterapiler Derneği tarafından verilen Psikodinamik Psikoterapi Eğitimi'ne devam etmekteyim.