



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

**TEDAVİYE DİRENÇLİ ŞİZOFRENİDE
NÖRODEJENERASYONUN ROLÜNÜN GFAP VE
S100B İLE İNCELENMESİ**

Dr. Pelin ÖZKARA MENEKŞEOğLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2022



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

**TEDAVİYE DİRENÇLİ şİZOFRENİDE
NÖRODEJENERASYONUN ROLÜNÜN GFAP VE
S100B İLE İNCELENMESİ**

Dr. Pelin ÖZKARA MENEKşEOğLU

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nesrin KARAMUSTAFALIOğLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgisini, tecrübesini ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen; iyi ve donanımlı bir hekim olma yolunda bana daima örnek olan, her zaman yanımda olacağını bildiğim, çok değerli klinik şefim ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU'na,

Birlikte çalışmaktan gurur ve mutluluk duyduğum, eğitim hayatımda çok önemli yerleri bulunan, bana çok şey katmış olan kıymetli eski klinik şeflerim Doç. Dr. Armağan ÖZDEMİR, Prof. Dr. Evrim ERTEN'e,

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım eğitim sorumlularım; Prof. Dr. Ejder Akgün YILDIRIM, Prof. Dr. Ekrem Cüneyt EVREN, Prof. Dr. Fatih ÖNCÜ, Uz. Dr. Ahmet TÜRKCAN, Doç. Dr. Aysun SOYSAL'a ve Doç. Dr. Gül KARAÇETİN'e,

Tez süreci boyunca bana her adımda yol gösteren, asistanlık sürecim boyunca da desteğini esirgemeyen arkadaşım ve tez danışmanım Uz. Dr. Ümit Haluk YEŞİLKAYA'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime çok değerli katkıları olan, azmiyle ilham veren Doç. Dr. Özge ŞAHMELİKOĞLU ONUR'a,

Birçok şeyi ilk olarak kendilerinden öğrendiğim ve birlikte çalışma şansına sahip olduğum Uz. Dr. İbrahim Enis KAYRAN, Uz. Dr. Ömer AKAY ve Doç. Dr. Sevda BAĞ'a,

Asistanlığım süresince beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, gülümseten anılar biriktirdiğimiz, paylaştığımız, başta yerleri her zaman ayrı olan Nur ve Barış olmak üzere, 3. Psikiyatri Kliniği'nden yolu geçmiş her biri çok kıymetli Ender, Gülşen, Cihad, Berkay, Suat, Merve, Emre, Büşra, Elçin, Ayşe, Zeynep, Gülfem ve Altan'a, yolumuzun kesiştiği tüm asistan arkadaşlarıma,

Başta H3 ve H16 servisimizin olmak üzere, her birinin özenle çalıştığını bildiğim, hastanemiz tüm hemşirelerine, sağlık memurlarına, tıbbi sekreterlere, yardımcı personellerine, güvenlik personellerine, psikologlara,

Çok şey öğrendiğim, öğrenmeye devam ettiğim, gelişmemde katkısı olan tüm hastalarım,

Benim için ellerinden gelenin en iyisini yapan, hayatım boyunca desteklerini hiç esirgemeyen ve kendi yolumda güvenle yürüyebilmeyi öğreten sevgili annem ve babama; en yakın dostum, kıymetli kardeşim Cansu'ya,

Varlığı en büyük mutluluk olan biricik oğlum Ege'ye,

Her geçen günde, her yeni anıda, yan yana olmaya devam etmeyi dilediğim, sevgisinin ve desteğinin hissetmenin şans olduğu çok sevgili eşim Kıvanç'a,

En içten şekilde teşekkür ederim.

*Dr. Pelin ÖZKARA MENEKŞEOĞLU
İstanbul, 2022*

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
TABLO VE GRAFİK LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ŞİZOFRENİ.....	3
2.1.1. Tanı	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Etiyoloji.....	5
2.2. GLİAL HÜCRELER	10
2.2.1. Oligodentrosit.....	10
2.2.2. Astrosit	11
2.2.3. Mikroglia.....	12
2.3. GLİAL BELİRTEÇLER	13
2.3.1 S100B.....	13
2.3.2. Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP)	16
2.4. ŞİZOFRENİDE REMİSYON KAVRAMI	18
2.5. TEDAVİYE DİRENÇLİ ŞİZOFRENİ.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. ÇALIŞMA EVRENİ	21
3.2. ÖRNEKLEM SEÇİMİ	21
3.2.1 Hastalar İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	22
3.2.2. Sağlıklı Kontrollerİçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	23
3.2.3. Tüm Gruplar İçin Dışlama Kriterleri	23
3.3. VERİ TOPLAMA VE DEĞERLENDİRME ÖLÇEKLERİ.....	24
3.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu:.....	24
3.3.2. Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ).....	24
3.3.3. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS):	25
3.3.4. Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI):.....	25
3.3.5. İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi (GAS):.....	25

3.3.6. Standardize Mini Mental Test veya Eğitimsizler İçin Modifiye Edilmiş Olan Mini Mental Test (MMSE-E):	26
2.4. İŞLEM	26
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	27
4. BULGULAR	28
4.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	28
4.2.SOSYODEMOGRAFİK VERİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI	29
4.3. HASTA GRUPLARININ ÖLÇEK PUANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	30
4.4. REMİSYONDAKİ ŞİZOFRENİ VE TEDAVİYE DİRENÇLİ ŞİZOFRENİ GRUBUNDA HASTALIK VE TEDAVİ SÜRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	31
4.5. REMİSYONDAKİ ŞİZOFRENİ HASTA GRUBU VE TEDAVİYE DİRENÇLİ ŞİZOFRENİ HASTA GRUBUNUN TEDAVİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI	32
4.6. GRUPLARIN BİYOKİMYASAL DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	33
4.7. ŞİZOFRENİ HASTALARINDA EKT ÖYKÜSÜ VE KULLANILAN İLAÇLARLA MOLEKÜLLERİN KARŞILAŞTIRMASI	34
4.8. ÖLÇEK SKORLARI VE BİYOKİMYASAL DEĞERLERİ ARASI İLİŞKİNİN İNCELENMESİ.....	35
4.9. ŞİZOFRENİ TANILI HASTALARDA TEDAVİYE DİRENCİN YORDANMASINDA SOSYODEMOGRAFİK, BİYOKİMYASAL VE KLİNİK ETKENLERİN İNCELENMESİ	37
4.10. S100B VE GFAP'IN ROC EĞRİSİ İLE İNCELENMESİ	37
5.TARTIŞMA	39
6. ÇALIŞMANIN GÜÇLÜ YANLARI VE KISITLILIKLARI	51
7. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	52
8. KAYNAKLAR	53
9.ÖZGEÇMİŞ.....	61
10.EKLER.....	62
EK-1: BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU	62
EK-2: SOSYODEMOGRAFİK ve KLİNİK VERİ FORMU (HASTALAR İÇİN)	64
EK-3: KISA PSİKİYATRİK DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ	67
EK-4: POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ (PANSS):	68
EK-5: KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (KGİ)	69

EK-6: GLOBAL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (GAS).....	70
EK-7: STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST (SMMT)	72
EK-8: ETİK KURUL ONAYI	75



SİMGELER VE KISALTMALAR

GFAP	: Glial Fibriler Asidik Protein
DSM-5	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
Rh	: Rhesus
PDE4B	: Fosfodiesteraz 4 B
DRD2	: Dopamin Reseptör D2
NGR-1	: Nöroregulin 1
NRXN1	: Neurexin 1
DISC1	: Disrupted in schizophrenia 1
VMAT2	: Veziküler Monoamin Taşıyıcı 2
GABRB2	: Gaba A Reseptor Alpha
RGS4	: G-Protein Sinyalleme Düzenleyicisi 4
COMT	: Katekol-O- Metil Transferaz
DTNBP1	: Distrobrevin Bağlayıcı Protein 1
CMYA5	: Kardiyomiyopati ile ilişkili 5
GRM3	: Glutamat Metabolik Reseptör 3
GRIN2A	: Glutamat İyonotropik Reseptor NMDA Tip Subunit 2A
SRR	: Serine Racemase
GRIA1	: Glutamate İyonotropik Reseptor AMPA Tip Subunit 1
DRD2	: Dopamin D2 Reseptör Geni
GABA	: Gama-Aminobütirik Asit
NMDA	: N-Metil-D-Aspartat
LSD	: Lysergic Acid Diethylamide

PCP	: Fensiklidin
IL-1β	: İnterlölin 1 beta
IL-12	: İnterlökin 12
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
IL-6	: İnterlökin 6
IL-10	: İnterlökin 10
TGF-β	: Transforming growth factor beta (Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta)
BDNF	: Brain-derived neurotrophic factor
MHC-II	: Major histocompatibility complex II
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
RAGE	: The Receptor for Advanced Glycation Endproducts
TLR-4	: Toll-like receptor 4 i
NF-κB	: Nuclear factor- κ B
AP-1	: Activator protein 1
STAT3	: Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3
MS	: Multipl skleroz
GDNF	: Glial Hücre Kaynaklı Nörotrofik Faktörler
IFN-γ	: Interferon gamma
CCL-11	: Kemokin Liğandı 11
KGIÖ	: Klinik Global İzlenim Ölçeği
KGIÖ-HŞ	: Klinik Global İzlenim Ölçeği-Hastalık Şiddeti
KPDÖ	: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği
VKI	: Vücut Kitle İndeksi

KGİ-İ : Klinik Global İzlenim Ölçeği- İyileşme Alt Ölçeği

EAAT2 : Uyarıcı mino asit taşıyıcı 2



TABLO VE GRAFİK LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: DSM-5'e Göre Şizofreninin Tanı Kriterleri	4
Tablo-2: Klinik Pratikte Tedaviye Dirençli Şizofreni Tanısı.....	20
Tablo-3: Remisyonadaki Şizofreni Hasta Grubu, Tedaviye Dirençli ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Sosyodemografik Verilerinin Karşılaştırılması	29
Tablo 4: Remisyonadaki Şizofreni Hasta Grubu ve Tedaviye Dirençli Şizofreni Hasta Grubu Arasında Ölçek Skorlarının Karşılaştırılması	31
Tablo 5: Remisyonadaki Şizofreni Hasta Grubu ile Tedaviye Dirençli Şizofreni Hasta Grubunun Hastalık ve Tedavi Sürelerinin Karşılaştırılması	32
Tablo 6: Remisyonadaki Şizofreni Hasta Grubu ve Tedaviye Dirençli Şizofreni Hasta Grubunda Uygulanan Tedavilerin Karşılaştırılması	33
Tablo-7: Remisyonadaki Şizofreni Hasta Grubu, Tedaviye Dirençli Şizofreni Hasta Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Biyokimyasal Değerlerinin Karşılaştırılması.	34
Tablo 8: Şizofreni Hasta Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubu Arasındaki Biyokimyasal Değerlerin Karşılaştırılması	34
Tablo 9: Şizofreni Hastalarında EKT Öyküsü ve Kullanılan İlaçlarla Moleküllerin İlişkisi.....	35
Tablo 10: Şizofreni Hastalarında Klinik Ölçekler ve Biyokimyasal Markerlar Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....	36
Tablo 11: Şizofreni Hastalarında Hastalık İlişkili Değerlerle ve Biyokimyasal Markerlar Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....	37
Tablo-12: Moleküllerin Roc Eğrisi ile İncelenmesi.....	37
Grafik-1: S100B Roc Eğrisi.....	38
Grafik-2: GFAP Roc Eğrisi	38

ÖZET
TEDAVİYE DİRENÇLİ ŞİZOFRENİDE
NÖRODEJENERASYONUN ROLÜNÜN GFAP VE S100B İLE
İNCELENMESİ

Dr. Pelin ÖZKARA MENEKŞEOĞLU

AMAÇ: Şizofreni hastalarında glial hücrelerin hastalığın patogenezi ve prognozundaki yerinin serum Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP) ve S100B düzeyleri aracılığıyla incelenmesi ve tedaviye yanıtı öngörebilecek biyobelirteç geliştirilebilmesinde öneminin saptanması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Toplum Ruh Sağlığı Merkezleri (TRSM) ve polikliniklerince takipli, 59 remisyonda, 58 tedaviye dirençli şizofreni tanılı hasta, 56 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Sosyodemografik ve klinik veri formu doldurulmuştur. Hastalara KPDÖ, PANSS, KGI, GAS, SMMT ölçekleri uygulanmış, tüm katılımcıların vücut kitle indeksi (VKİ) ölçümleri yapılmıştır. Tüm gönüllülerden venöz kan örnekleri alınmıştır.

BULGULAR: Başlangıç değerlendirmesinde gruplar sosyodemografik veriler açısından homojendi. Tedaviye dirençli hasta grubunda, remisyondaki gruba göre hastalık başlangıç yaşının anlamlı derecede ($p=0.014$) erken olduğu, tedaviye başlangıca kadar geçen sürenin ($p=0.039$) ve hastalık süresinin anlamlı derecede uzun olduğu ($p=0.047$), hastaneye yatış sayısının anlamlı derecede yüksek olduğu ($p=0.005$), klorpromazin eşdeğer dozun anlamlı derecede daha yüksek ($p<0.001$) olduğu saptandı. S100B, sağlıklı kontrol grubunda hem remisyondaki şizofreni grubuna göre ($p=0.002$), hem de tedaviye dirençli şizofreni grubuna göre ($p=0.048$) anlamlı derecede yüksek olarak saptandı. GFAP, sağlıklı kontrol grubunda hem remisyondaki şizofreni grubuna göre ($p<0.001$), hem de tedaviye dirençli şizofreni grubuna göre ($p<0.001$) anlamlı derecede yüksek olarak bulundu. Tedaviye dirençli şizofreni grubunda PANNS global alt ölçeği skoruyla S100B değeri arasında negatif yönde korelasyon ($p=0.015$), SMMT değeri ile GFAP değeri arasında negatif yönde korelasyon bulundu ($p=0.022$). Tüm şizofreni hastaları olarak değerlendirildiğinde hastalık süresi ile S100B değeri arasında pozitif yönde korelasyon ($p=0.036$), tedaviye başlangıç ile GFAP değeri arasında pozitif yönde korelasyon ($p=0.036$) bulundu. S100B ve GFAP değerleri Roc eğrisiyle incelendiğinde S100B kesim (cut-off) değeri 0.755, GFAP kesim (cut-off) değeri 0.495 olarak bulundu.

SONUÇ: S100B ve GFAP sağlıklı bireylerde hem tedaviye dirençli hem remisyondaki şizofreni grubuna göre daha yüksek olarak saptanmış olup, bu bulgular şizofreni patogenezinde glial hücre disfonksiyonunun yer aldığını desteklemektedir. Şizofreni patogenezinin aydınlatılması için bu alanda yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Şizofreni, Biyobelirteç, GFAP, S100B, Glial Hücre

ABSTRACT
EVALUATION OF THE ROLE OF NEURODEGENERATION IN
TREATMENT-RESISTANT SCHIZOPHRENIA WITH GFAP
AND S100B

Dr. Pelin ÖZKARA MENEKŞEOĞLU

AIM: It was aimed to examine the role of glial cells and to determine their importance in the pathogenesis and prognosis of the disease in patients with schizophrenia with serum Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) and S100B levels in terms of developing biomarkers to predict response to treatment in patients with schizophrenia.

METHOD: 59 patients with remission schizophrenia, 58 patients with treatment-resistant schizophrenia who applied and were followed up at Bakırkoy Prof. Dr. Mazhar Osman Mental Health and Neurological Diseases Training and Research Hospital Community Mental Health Centers (TRSM) and the outpatient unit, and 56 healthy volunteers were recruited. A sociodemographic and clinical data form was filled. BPRS, PANSS, CGI, GAS, MMSE scales were applied to the patients, and body mass index (BMI) measurements of all participants were made. Venous blood samples were taken from all volunteers.

RESULTS: In the initial evaluation, the groups were homogeneous in terms of sociodemographic data. In the treatment-resistant schizophrenia group, the age of onset was significantly earlier ($p=0.014$), the time to the start of treatment ($p=0.039$) and the duration of the disease were significantly longer ($p=0.047$), the number of hospitalizations was significantly higher ($p=0.005$) and chlorpromazine equivalent dose was found to be significantly higher ($p<0.001$) than the schizophrenia group in remission. S100B was found to be significantly higher in the healthy control group than in both the remission schizophrenia group ($p=0.002$) and the treatment-resistant schizophrenia group ($p=0.048$). GFAP was found to be significantly higher in the healthy control group compared to both the remission schizophrenia group ($p<0.001$) and the treatment-resistant schizophrenia group ($p<0.001$). In the treatment-resistant schizophrenia group, there was a negative correlation between the PANNS global subscale score and the S100B value ($p=0.015$), and a negative correlation between the MMSE value and the GFAP value ($p=0.022$).

When all schizophrenia patients were evaluated, a positive correlation was found between the duration of the disease and the S100B value ($p=0.036$), and a positive correlation was found between the start of treatment and the GFAP value ($p=0.036$). When S100B and GFAP values were analyzed with the Roc curve, the S100B cut-off value was found to be 0.755, and the GFAP cut-off value was 0.495.

CONCLUSION: S100B and GFAP were found to be higher in healthy individuals than in both treatment-resistant and remission schizophrenia groups, and these findings support the involvement of glial cell dysfunction in the pathogenesis of schizophrenia. Further studies in this area are needed to elucidate the pathogenesis of schizophrenia.

Keywords: schizophrenia, biomarker, GFAP, S100B, glial cell

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni, yaşam boyu prevalansı %1 olan, genellikle 20-25 yaşları arasında tanı alan, etiyojisi kesin olarak anlaşılamamış, relapslarla seyreden ilerleyici ve karmaşık bir psikiyatrik bozukluktur. Sanrı, varsanı, dezorganize konuşma ve davranış gibi pozitif semptomlar ve affektif küntleşme, anhedoni, avölasyon gibi negatif semptomların yanı sıra sosyal ve mesleki işlevsellikte bozulma ve bilişsel bozulma görülebilmektedir (1).

Şizofreni tanılı bireyin akrabalarında şizofreni insidansı genel popölasyona göre daha yüksektir. Şizofreni etiyojisinde kalıtsallık güçlü bir bileşen olsa da maternal immün enfeksiyon, obstetrik komplikasyonlar, çocukluk çağı travması ve esrar maruziyeti gibi çevresel maruziyetler ve stresörler de hastalık gelişimi ile nöropatolojisinde rol oynamaktadır. Kalıtsal risk ve bu maruziyetlerin genomik dizi ile etkileşimleri şizofreninin nörogelişimsel hipotezinin temelini oluşturur (2).

Nörodejeneratif hipotez ise, şizofrenideki biyokimyasal değişikliklerin farklı klinik sendromlara, nörolojik fonksiyon kaybı ve davranış bozukluklarına yol açan, sinir sisteminin kronik ve ilerleyici bozukluğu ile karakterize olmasına odaklanmaktadır. Çeşitli çalışmalarda şizofreni hastalarının beyin morfolojisinde değişikliklerin varlığının gösterilmesinin dejenerasyona işaret ettiği düşünülmektedir (3). Son zamanlarda yapılan çalışmalar ile immünolojik ve immünopatolojik mekanizmaların da şizofreninin etiopatogeneğinde önemli bir rol oynayabileceği gösterilmiştir (4). Ayrıca şizofreninin nörobiyolojik temellerinin araştırılmasında glial hücrelerdeki yapısal, moleküler ve fonksiyonel değişiklikler de önemli bir ilgi odağı haline gelmiş ve sinir hücresi gövdeleri arasındaki bağlantı elemanları olan sinapslar, dendritler ve aksonlarda ve ayrıca glial hücrelerde çeşitli anormallikler gösterilmiştir (5).

Şizofreninin klinik başlangıcını takiben, hastaların hastalık seyrinde önemli ölçüde farklılık görülmektedir (1). Remisyon hali; en az 6 aylık bir süre boyunca hastanın günlük işlevselliğinin ve iyilik halinin korunup, semptomların hafif veya daha az şiddetli olması olarak tanımlanmıştır (6). İleride daha ayrıntılı anlatılacağı

üzere tedaviye direnç ise, hastanın semptomlarının yeterli sayıda ve uygun tedaviye rağmen sürmesidir (7).

Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP), astrosit hasarı sonucu kan dolaşımına geçerek hasarın derecesiyle orantılı olarak serumda ölçülebilmektedir (8). Hücre iskeleti bileşenlerinden olan GFAP, Alzheimer Hastalığı ve amiotrofik lateral skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur ve şizofreni etiyojisinde de rol oynadığı, şizofrenideki nörodejenerasyonu ve progresyonu gösterebilecek potansiyel belirteçlerden biri olduğu düşünülmektedir (9).

S100B proteini de kalsiyum bağlayıcı protein grubunun bir üyesi olup, uyarılmış veya hasar görmüş astrositlerden beyin omurilik sıvısına salınmakta ve kan-beyin bariyerini aşarak periferik dolaşıma geçmekte, nörodejenerasyon ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir (10).

Son yıllarda şizofreni ile ilgili hastalığın tanısı, tanı sonrası uygun tedaviler, verilen tedaviye yanıt, hastalığın klinik seyri gibi farklı alanlarda birçok biyobelirteç çalışması yapılmış olmasına rağmen henüz istenen sonuçları işaret eden kesin bir biyobelirteç bulunamamıştır. Çalışmamızda, S100B ve GFAP serum düzeyi aracılığıyla glial işlevlerin tedaviye dirençli şizofreni, remisyonunda şizofreni hastalarında ve sağlıklı kontrollerde ölçülmesi; tedaviye yanıt ile ilişkisinin değerlendirilmesi, böylece şizofreni patogenezindeki bu noktaların aydınlatılması ve tedaviye yanıtı öngörebilmede biyobelirteçler olarak kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ŞİZOFRENİ

Şizofreni; pozitif, negatif ve bilişsel semptomlarla seyreden karmaşık bir zihinsel bozukluktur. Pozitif belirtiler, şizofreni hastalarında ortaya çıkan ancak sağlıklı kişilerde görülmeyen belirtiler olup; negatif belirtiler, motivasyon eksikliği, spontan konuşmada azalma ve sosyal geri çekilme gibi işlevsellik ile ilişkili belirtilerdir. Bilişsel belirtiler ise hafıza, dikkat ve yürütücü işlevlerde zorlukları içerir (11).

Şizofreni hastaları ile ilgili yapılan çalışmalar, şizofrenideki klinik gidişin modern tedavilere rağmen ve hastalar arasında farklılık göstermekle birlikte, demans dışında diğer psikiyatrik bozukluklardan önemli ölçüde daha kötü olduğunu göstermektedir. Şizofreni hastalarının çoğu diğer psikotik hastalık tiplerine kıyasla psikoz, dezorganize düşünce, düşünce bozukluğu gibi tekrarlayan pozitif semptomlara; küntleşmiş affekt, konuşmada fakirlik, motor hareketlerde yavaşlama gibi negatif semptomlara, daha kalıcı semptomatik ve fonksiyonel bozulmalara daha eğilimlidirler ve özellikle de mesleki işlevsellikte belirgin bozulma görülmektedir (12).

Hastaların yalnızca %20 ila %30'unun bağımsız olarak yaşayabildiği ve/veya bir işi sürdürebildiği tahmin edilirken, %20-30'u orta dereceli semptomlar göstermekte, yarısından çoğunda ise yetişkinlikleri boyunca ciddi bir bozukluk görülmektedir (1). Relaps, şizofreni hastalarında ve ailelerinde önemli psikolojik ve sosyal sıkıntıların yanı sıra artan ekonomik yük ile ilişkilidir. İlk atak şizofreni hastalarında antipsikotik ilaca yanıtın iyi ve optimal antipsikotik dozunun düşük olması; relapsın ilaca yanıtı azalttığını, ayrıca atak sayısındaki artışın şizofrenide tedaviye dirençle ilişkili olduğu düşünülmektedir (13).

2.1.1. Tanı

Şizofrenide tanı koyarken, Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından 2013 yılında yayımlanan DSM-5 kullanılmaktadır.

Tablo 1: DSM-5'e Göre Şizofreninin Tanı Kriterleri
A. Aşağıdaki belirtilerden ikisinden (ya da daha çoğu) her biri, bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir sürenin belirgin bir kısmında bulunur. (1), (2) ya da (3) 'den en az birinin olması gerekir.
1) Sanrılar
2) Varsanılar
3) Dezorganize konuşma
4) Dezorganize davranış ya da katatoni
5) Negatif belirtiler
B. Bozukluğun başlangıcından beri geçen zamanın önemli bir kısmında iş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi bir ya da birden çok ana alanda işlevsellik düzeyi bozulmuştur.
C. Bu bozukluğun bulguları en az altı ay sürmekte ve bu altı aylık dönemde bulgular en az bir ay A tanı kriterlerini kapsamaktadır.
D. Şizoaffektif bozukluk ya da psikoz özellikleri gösteren depresyon ve bipolar bozukluk tanıları dışlanmaktadır.
E. Bu bozukluk, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamamaktadır.
F. Otizm kapsamında bir bozukluk ya da çocuklukta bir iletişim bozukluğu öyküsü varsa şizofreni tanısı konulabilmesi için gerekli diğer belirtilerin yanı sıra, belirgin sanrılar ya da varsanılar en az bir aylık bir süreyle varsa, ayrıca şizofreni tanısı da konulmaktadır (14).

2.1.2. Epidemiyoloji

Çalışmalardaki bulgular şizofreni prevalansının %0.2 ile %0.8 arasında, yıllık insidansının ise %0.11 ile %0.7 arasında değiştiğini göstermektedir (15). Yaşam boyu şizofreniye yakalanma riski ise %0.7'dir (16). Psikoz epidemiyolojisini araştıran sistematik bir gözden geçirmede, Türkiye'de şizofreninin genel popülasyonda prevalansı %0.89 olarak tespit edilmiştir (17).

Şizofreni hastalık yükünü global ölçekte değerlendiren bir çalışmada ise, çoğunluğu düşük ve orta gelirli ülkelerde olmak üzere dünya çapında 21 milyon

insanın şizofreni tanısına sahip olduğu belirtilmiştir. Bozukluğun erken başlangıçlı olması, düşük remisyon oranları ve yüksek engellilik oranı, bu bozuklukla ilgili yükü arttıran sebeplerdir (18).

Şizofreni prevelansında cinsiyetler arasında farklılık görülmemektedir (18). Başlangıç yaşı erkekler ve kadınlar farklılık göstermekle beraber, her iki cinsiyet için de pik insidans 15 ila 24 yaş arasındadır. 55 ila 64 yaş arasında kadınlar için ikinci pik görülmektedir (15). Bulgular, erkeklerin yaşam boyu şizofreni riskinin kadınlardan %30 ila %40 daha yüksek olduğunu göstermektedir (15).

Şizofreni tanılı bireyin akrabalarında şizofreni insidansı genel popülasyona göre daha yüksektir. Şizofreni tanılı bir ebeveyni olan çocukların yaşamları boyunca şizofreni geliştirme ihtimali ise %17'dir ve her iki ebeveyn etkilendiğinde bu oran %35'e çıkmaktadır (2). Şizofreni ayrıca mevsimle de ilişkili bulunmuş olup, kış ve ilkbahar mevsiminde doğanlarda sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür (19).

2.1.3. Etiyoloji

2.1.3.1. Çevresel Faktörler

Tanımlayıcı epidemiyolojik çalışmalar, şizofreniyi kış veya erken ilkbaharda doğum, mevsimle ilişkili olarak anne karnında enfeksiyona maruziyet, kentsel yaşam, göç, etnik bir azınlığa bağlılık ve ayrımcılık deneyimi ile ilişkilendirmiştir (20).

Doğum kohort çalışmalarında kızamıkçık, genital veya üreme enfeksiyonları, hamileliğin ilk yarısında grip, toksoplazmoz, solunum yolu enfeksiyonları veya herpes simpleks virüsüne maruz kalmanın şizofreni riskini 1.5 ila 5.3 kat arttığını ortaya koyulmuştur. Ayrıca beslenme yetersizlikleri (örn. kıtlık, folik asit, demir, D vitamini, B12 eksikliği), ileri baba yaşı, fetal ve neonatal hipoksi ve diğer doğumsal komplikasyonlar, annenin stresi, kurşun maruziyeti, Rhesus (Rh) faktör uyumsuzluğu gibi perinatal ve fetal dönemde karşılaşılan diğer çevresel faktörler de şizofreni gelişmesi ile ilişkili bulunmuştur (21).

2.1.3.2. Nörogelişimsel Faktörler

Nörogelişimsel hipotezde, yaşamın erken döneminde beyin gelişiminin bozulmasının semptomların başlangıcından sorumlu olduğunu öne sürülmektedir.

Çalışmalarda beyin gelişimi 3 ana döneme ayrılmıştır: Gebelik döneminde nöronlar ve nöronal bağlantılar oluşurken, 0-6 yaş arası dönemde gri maddenin, 6 yaş ile erken yetişkinlik arasındaki dönemde ise beyaz madde ve bağlantıların gelişimi gerçekleşir. Bu dönemlerin her biri farklı hasarlanmalara karşı hassastır ve bu hasarlanmalar bazı nörolojik ve psikiyatrik durumlarla sonuçlanabilmektedir (22).

Nörogelişimsel hipoteze göre hastalığın biyolojik değişiklikleri ve diğer özellikleri, şizofreninin karakteristik semptomlarının başlangıcından çok önce hastada mevcut olmasına rağmen, bu belirtilerin hastada bazı etkenlerle etkileşime girerek belirli bir gelişim düzeyine ulaşılana kadar ortaya çıkmayacakları öne sürülmektedir (3).

Şizofreninin başlangıç döneminde yapılan görüntüleme bulgularında azalmış kortikal hacim, ventriküler genişleme, değişen girifikasyon modelleri gibi bazı beyin bulgularının saptanabilmesi erken gelişimsel dönemde beyinde bazı değişikliklerin şizofreni başlangıcından bile önce görülebildiği görüşünü desteklemektedir, ancak bu görüşte beyindeki hasarda zamanla kötüleşme beklenmemektedir. Ayrıca nörogelişimsel model, şizofreninin, korteksin kortikal kalınlığının zirvesine ulaşmasından on yıl sonra ve kortikal yeniden yapılanma başladıktan çok sonra görülen genç erişkinlik (18-28 yaş) başlangıç yaşını açıklayamamaktadır. Nörogelişimsel model, bu sebeple kronik şizofreni hastalarında gözlenen ilerleyici beyin hasarını da ele almakta yetersiz kalmaktadır (23).

2.1.3.3. Nörodejenerasyon Hipotezi

Şizofreninin nörodejeneratif hipotezi ise Kraepelin'in şizofreni hastalarında zihinsel gerilemeyi gözlemlemesinden bu yana süren bir araştırma konusu olmuştur. Çalışmalar şizofreni hastalarının %60'ında gittikçe kötüleşen bir klinik gidiş göstermektedir (23).

Beyin görüntülemelerinde temporal lob ve frontal lob hacminde azalma, lateral ventriküllerde ve 3. ventrikülde genişleme, hipokampal atrofi gibi değişiklikler tespit edilmiştir. Beynin bu bölgelerindeki değişiklikler, beyaz ve gri madde kaybını göstermektedir. Bu farklılıkların ilk psikotik ataklarda ve erken başlangıçlı hastalarda da saptanması ise; dejeneratif sürecin, bozukluğun en erken

evrelerinden itibaren başladığını düşündürmektedir (3). Beyindeki değişikliklerin hastalığın başlangıcından sonraki ilk yıllarda ciddi bir hızla ilerlediği gerçeği, devam eden bir dejeneratif süreç hipotezini güçlendirmektedir (24). Ayrıca sağlıklı kontrollerle şizofreni hastalarının beyin görüntülemeleri arasındaki farklılığın yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir (23).

Nöronların hasara tepkisi olan gliosis ise nöron dejenerasyonunun bir başka göstergesi olup nörodejeneratif hastalıklarda görülmektedir (3,22). Şizofrenide nöropatoloji araştırılırken, mikrogliyal ve astrositik reaksiyon incelenmiştir. Antijen sunan hücreler olan mikrogliyal hücreler hasara ve yabancı maddelere, makrofaja dönüşerek hızlı ancak kalıcı olmayan bir yanıt verirken; astrositler hiperplazi, hipertrofi ve GFAP için artmış immünoreaktivite ile karakterize olan daha yavaş ve kalıcı bir yanıt verir. Beyin otopsilerinde orta yaştan itibaren yaygın olarak astrositoz ve mikroglioz rastlanmaktadır. Şizofreni hastalarında yapılan otopsi çalışmaları ise kesin bir sonucu göstermekte yetersiz kalmaktadır (25). Bununla birlikte astrositler, glutamat ve monaminlerin sinaptik metabolizmasında önemli bir rol oynadığından, astrosit işlev bozukluğunun, şizofreninin mevcut teorileriyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (5).

Şizofrenide beyindeki patolojik sürece yanıtla ilgili glia hücrelerinden olan oligodentrositler ele alındığında ise daha kesin veriler bulunmaktadır. Oligodentrositler tarafından, aksonları ve bağlantıları korumak ve güçlendirmek içi gerçekleştirilen miyelinizasyon sürecinde gözlenen değişmiş mekanizmanın prefrontal kortekste beyaz cevher kaybının tetikleyicisi olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca hastalık süresince görülen inhibitör sinapsların oluşumunun azalmasının ve uyarıcı sinapsların aşırı kısılmasının gri madde kaybından sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir (3).

2.1.3.4. Genetik yatkınlık

Şizofreni tanılı bireyin akrabalarında şizofreni insidansı genel popülasyona göre daha yüksektir. Şizofreni tanılı bir ebeveyni olan çocukların yaşamları boyunca şizofreni geliştirme ihtimali %17 olup ve her iki ebeveyn etkilendiğinde bu oran %35'e çıkmaktadır (2). Ayrıca ikiz çalışmalarını içeren metaanalizlerde, şizofrenide kalıtsallığın %79-%81 arasında değiştiği ortaya koyulmuştur (26).

Şizofreni ilişkili olarak PDE4B, ERBB4, DRD2, Nöroregulin 1 (NGR-1), NRXN1, DISC1, Veziküler Monoamin Taşıyıcı 2 (VMAT2), GABRB2, G-Protein Sinyalleme Düzenleyicisi 4 (RGS4), Katekol-O- Metil Transferaz (COMT), Distrobrevin Bağlayıcı Protein 1 (DTNBP1) ve Kardiyomiyopati ile İlişkili 5 (CMYA5) gibi birçok genin rol oynadığı gösterilmiştir (26).

GRM3, GRIN2A, SRR, GRIA1 ve dopamin D2 reseptör geni (DRD2) gibi şizofreni ile ilişkili lokuslardaki bazı genlerin, glutamaterjik nörotransmisyonda nörotransmitterler olarak işlev gördüğü ve sinaptik plastisite derecesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Genomiklerin ayrıca şizofreni tedavisinde kritik bir rol oynayabileceği, ancak bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmektedir (27).

2.1.3.5. Biyokimyasal Araştırmalar

Başlangıçta şizofreni, dopamin yolağındaki bozukluk ile ilişkilendirilmiş ve bu sebeple merkezi sinir sistemindeki dopamin yolağını hedef alan tedaviler geliştirilmiştir. Ancak yapılan araştırmalarda, şizofrenideki temel patofizyolojinin dopaminerjik, glutamaterjik, serotonerjik ve gama-aminobütirik asit (GABA) sinyallerindeki işlev bozukluğunu da içerebileceği ortaya koyulmuştur. Farklı yolakların dahil olması ile ara nöronlarda görülen anormal işleyişin bilişsel, davranışsal ve sosyal işlevlerde bozukluğa sebep olabileceği, ayrıca bu yolaklardan herhangi birindeki dengesizliğin tüm sistemi etkileyebileceği gösterilmiştir (28).

Ventral tegmental alandan ventral striatuma uzanan mezolimbik yoldaki dopamin D2 reseptörlerinde dopamin hiperaktivitesi, prefrontal kortekste GABAerjik internöronlarda NMDA reseptör hipoaktivitesi ve serebral kortekste glutamat nöronlarındaki 5-HT2A reseptörlerinde serotonin hiperaktivitesinin halüsinasyonlar ve sanrılarla bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Kokain ve amfetamin gibi psikostimulanlar D2 agonizması ile, LSD gibi halüsinojenler ise 5-HT2A agonizması ile psikoz benzeri tablo oluşturmaktadırlar (29). Klinik, genetik ve hayvan modeli çalışmalarından elde edilen bulgular, glutamatın N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörlerinin de şizofreni patofizyolojisinde yer aldığını işaret etmektedir. Fensiklidin (PCP) ve ketamin gibi NMDA reseptörünü bloke eden dissosiyatif anesteziklerin sağlıklı deneklerde şizofreni belirtileri ve bilişsel bozuklukların ortaya

çıkmasına sebep olmaktadır. Ayrıca ketaminin şizofreni hastalarında kullanılmasının belirtileri şiddetlendirdiği bilinmektedir (30).

Glutamat, memeli beynindeki ana uyarıcı nörotransmitterdir. Glutamat aracılı nörotransmisyonundaki bozukluklar; şizofreni, madde kötüye kullanımı, duygudurum bozuklukları, Alzheimer Hastalığı ve otizm spektrum bozuklukları dahil olmak üzere birçok nöropsikiyatrik bozuklukla ilgili olarak araştırılmıştır. N-metil-D-aspartat reseptörü (NMDA) antagonistlerinin şizofreni benzeri semptomlar oluşturmaları, ayrıca şizofrenide NMDA reseptörü ile ilişkili gen ekspresyonu ve metabolik yollardaki bozuklukları gösteren çalışmaların bulunması, şizofrenideki glutamaterjik teorilerin temelini oluşturmaktadır. İnhibitör nöronlarda NMDA reseptör aktivitesinin azalması; özellikle prefrontal kortekste bulunan glutamat nöronlarının disinhibisyonuna yol açmakta, böylece glutamatın sinaptik aktivitesini artırmaktadır (31). Şizofreni tanılı hastaların beyin bölgelerinden birçoğunun hacminde azalmaya rastlanmakta ve bu durumun NMDA reseptörü ile ilişkili glutamat nörotoksitesine bağlı olduğuna inanılmaktadır (32).

Lokus seruleus-norepinefrin sisteminin anatomik ve fizyolojik özelliklerini, beyin fonksiyonu ve bilişteki rolünü ortaya koyan çalışmalarda; şizofreni hastalarında beyin omurilik sıvısı, beyin ve serumda norepinefrin seviyelerinin arttığı; norepinefrin sistem hiperaktivitesinin pozitif semptomlara, hipoaktivitesinin ise negatif semptomlara sebep olduğu gösterilmiştir (33).

2.1.3.6. İnflamatuar Hipotez

İnflamasyon enfeksiyona, zararlı kimyasallara ve doku hasarına karşı gelişen gerekli bir yanıttır; ancak vücudu korumanın yanı sıra, otoimmün ve enfeksiyöz hastalıklarda rastlanabildiği gibi zararlı etkileri olabilmektedir. İnflamasyonun birbirine zıt nörotoksik ve nöroprotektif etkileri santral sisteminde görülmekte; bu yanıtın etkisinin olumlu veya olumsuz yönde olmasının, çevresel faktörler, genetik varyasyon ve inflammatuar yanıtın çeşitli bileşenleri arasındaki etkileşimlere bağlı olduğu düşünülmektedir (34). Şizofreni hastalarında ve hastaların hastalıktan etkilenmemiş birinci derece akrabalarında otoimmün durumların prevalansı artmakta ve ayrıca otoimmün hastalık öyküsü olan bireylerde, ciddi enfeksiyon sayısı ile orantılı olarak şizofreni riski artmaktadır. Bu da otoimmün hastalıklar ve şizofreni

arasında ortak bir yolun var olabileceğini düşündürmektedir. İnflamasyonda ayrıca kan-beyin bariyerinin geçirgenliği artmakta ve bu sebeple immün sistem elemanları bu bariyeri daha rahat geçmektedir (35).

Şizofrenide oksidatif stresin serum, plazma ve kırmızı kan hücrelerindeki belirteçlerine rastlanmaktadır. Mikroglial aktivasyon ise, oksidatif stresi artırıp nörotrofik desteği azaltarak nöronal sağkalımı engellemektedir (35). Şizofreni hastalarının beyinlerinde ve BOS'ta değişiklikler gösteren diğer birçok sitokin, mikroglia aktivasyonu ile bağlantılı olabileceği (IL-1 β , IL-12, TNF- α) veya aktive edilmiş astrositler tarafından salgılanabileceği (IL-6, IL-10, TGF- β) düşünülmektedir (36).

BDNF medial temporal lobda plastisite, sinaptogenez ve hafıza oluşumuyla ilişkilidir. Bir meta-analizde BDNF'in düzeylerinin azalmasının ve CRP düzeylerinin artmasının şizofrenide bilişsel bozulma ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (37). İnflamasyon şizofreni hastalarında periferik kanda da tespit edilebilmekte ve hastalık öncesi dönemden itibaren ortaya çıkmaktadır. Şizofrenide inflamasyonun antipsikotik zayıf yanıt, eşlik eden fiziksel hastalık (tip 2 diyabet gibi) ve artmış mortalite ilişkili olduğu gösterilmiştir (38).

2.2. GLİAL HÜCRELER

Oligodendrosit, astrosit ve mikroglia glial hücreleri oluşturmaktadır (39). Şizofreninin hücresel nörobiyolojisi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Bu konuya ilişkin nörogörüntüleme çalışmaları, patolojik bulgular ve glial hücrelerin şizofreni patogenezinde yer alabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır. Mevcut çalışmalar, glial progenitör hücrelerin farklılaşmasındaki anormalliklerin, oligodendrositlerin ve astrositlerin olgunlaşmasında bozukluğa yol açabileceğine işaret etmektedir (40).

2.2.1. Oligodendrosit

Oligodendrositlerin en önemli işlevi, merkezi sinir sistemindeki aksonların miyelinasyonu ve devamlılığıdır. Miyelinasyon beyin içi bilgi iletiminde önemlidir. Miyelinasyonda hasarlanma beyin içi bağlantılarda ve işlevlerde bozulmayla sonuçlanır. Bu durumun da şizofrenide bilişsel bozulmayla ilişkili olabileceği

düşünülmektedir (39). Şizofrenide histolojik olarak miyelin boyanmasında azalma olduğu gösterilmiştir (41).

Şizofrenide oligodentrosit yoğunluğu hem beyaz hem gri cevherde azalmıştır. Bu durum sadece miyelinyasyonda değil diğer oligodentrosit fonksiyonlarında da bozulma olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca şizofrenide oligodentrosit miktarında azalmanın yanı sıra; distrofi, nekroz, apoptoz, periaksonal uçlarda şişme gibi morfolojik olarak anormallikler, miyelinin kimyasal yapısında farklılıklar ve oligodentrosit gen ekspresyonunda değişiklikler de görülebilmektedir (5). Beyaz cevher bütünlüğünün bozulması, beyinde iletimin bozulmasına ve bağlantılarda kopukluk görülmesine katkıda bulunabilmektedir (40).

Şizofrenide görülen dopamin ve glutamat metabolizmasındaki anormallikler de oligodentrositleri etkileyebilmektedir (5). Oligodentrositlerin glutamat toksisitesine karşı hassas olduğu gösterilmiştir (42). Bunun yanı sıra bir çalışmada kullanılan dopamin D2/D3 agonistinin oligodentrosit öncü hücrelerini artırdığı, ancak matür oligodentrosit sayısını azalttığı ortaya koyulmuştur (5).

2.2.2. Astrosit

Astrositler nöronlara ve oligodentrositlere enerji metabolizması için substrat sağlamanın yanı sıra; hücre dışı suyu ve elektrolit homeostazını kontrol etme, nöromodülatör ve nörotransmitter salınımını, bağışıklık yanıtını düzenleme, trofik faktörler üretme, nöronların gelişim sırasında göç etmelerine yardımcı olma ve sinaps oluşumunu kontrol etmede görev alırlar (43).

Şizofrenide inflamatuvar ve/veya nörodejeneratif süreçlerin etkisinin ortaya koyulması şizofreni patogenezinde astrositlerin rolünün araştırılmasının temelini oluşturmuş olup bu hipotezi destekler gliosis bulguları gösterilen çalışmalar ortaya koyulmuştur. Ancak daha yakın tarihli bazı yayınlarda, şizofrenide gliosis yerine bazı kortikal ve subkortikal alanlarda astrosit kaybına rastlanmıştır (5). Astrositlerin progenitör hücrelerden farklılaşma sürecindeki bozukluğu glutamaterjik sistemde, potasyum dengesinde ve nöromodülasyonda düzensizlik oluşmasına yol açmakta olup bu durumun glial ağda ve sinaptik iletim kusurlarına neden olabileceği ileri sürülmüştür (40).

Presinaptik nöron glutamatı veziküllere paketleyip salınmaya hazırlar, glutamat sinaptik aralıktan astrosit tarafından taşıyıcılar aracılığı ile geri alınır ve astrositte bulunan glutamin sentataz tarafından glutamine çevrilir. Astrositler bu şekilde glutamaterjik yolağa katılmakta ve glutamat-glutamin döngüsünün sürmesini sağlamaktadır.. Bu döngü, glutamat eksitotoksitesini önlemek için kritiktir (44). Şizofrenide glutamaterjik disfonksiyon ve NMDA reseptörü ile ilgili anormalliklerin yanı sıra glutamat eksitotoksitesinin de görülmesi hastalığın patogenezinde astrositlerin disfonksiyonu hipotezini desteklemektedir.

2.2.3. Mikroglia

Mikroglial hücre, merkezi sinir sisteminde yerleşik olarak bulunan ve gelişim sırasında sinaptik budamadan sorumlu olan bağışıklık hücresidir (40). Mikroglial hücreler serebral immün mekanizmalarda önemli bir yere sahiptir (5). Embriyogenez sırasındaki kritik pencere dönemlerinde mikroglial aktivasyon görülmesinin glial progenitör hücre proliferasyonu ve farklılaşmasının bozulmasına sebep olabileceğine inanılmaktadır. Bu durumun bir sonucu olarak da gecikmiş oligodendrosit, astrosit farklılaşması ve bu hücrelerin anormal olgunlaşmasının olduğu düşünülmektedir (40).

Son yıllarda şizofreni etyolojisinde yer alan nöroinflamatuvar hipotez ile ilişkili olarak mikroglial hücreleri inceleyen çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Mikroglial hücreler merkezi sinir sistemi savunmasındaki rollerinin yanı sıra NMDA reseptörünün endojen ligandlarını da sentezlemektedir. Şizofreni hastalarının beyin dokusunda MHC-II, CD40, CD68 ve periferik tip benzodiazepin reseptörü dahil olmak üzere çeşitli mikroglial belirteçler incelenmiştir (5). Şizofrenide mikroglial aktivasyonun olduğunu (45,46) ve olmadığını (47) gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır.

2.3. GLİAL BELİRTEÇLER

2.3.1 S100B

S100B proteini, kalsiyum bağlayıcı protein grubunun bir üyesi olup astrositler, oligodendrositler, bazı nöronal hücreler, adipositler veya lenfositler gibi birçok hücreden salgılanmaktadır. Bu protein, uyarılmış veya hasar görmüş astrositlerden beyin omurilik sıvısına (BOS) ve oradan da kan-beyin bariyerini aşarak periferik dolaşıma geçmektedir (10).

S100 proteinleri; RAGE ve TLR-4 reseptörleri aracılığı ile NF-kB, AP-1 ve STAT3 (Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3) gibi çeşitli transkripsiyon faktörleri ve hücre içi sinyal yollarını aktive ederek proinflamatuar sitokinlerin ekspresyonunun ve hücrel adhezyon moleküllerinin artmasına yol açmaktadır (48). S100B, seviyesine bağlı olarak nöronlar, astrositler veya mikroglia hücreleri üzerinde trofik veya toksik bir etkiye sahip olabilmektedir. Düşük konsantrasyonda nöronun hayatta kalmasını sağlamakta, ancak yüksek konsantrasyonlarda nöronal hücre apoptozisine yol açmakta, beyin hasarı veya nörodejenerasyon ile ilişkili olmaktadır (10). S100B konsantrasyonlarındaki artış, nöroinflamatuar yanıtın ve nöronal disfonksiyonun bir bileşeni olarak kabul edilmektedir (49). Hücre dışı S100B ise, hipokampal nöronları eksitotoksik hasardan korumaktadır. Öte yandan nöronlardaki toksik glutamat seviyelerinin, hipokampal astrositlerde ve beyin dilimlerinde S100B salgısını azalttığını gösterilmiştir (50).

S100B proteininin ekspresyonu, beyin dokusunda embriyonik gelişimin 14. gününde tespit edilmiştir. S100B seviyesi erişkinlik dönemine kadar ise sinir sisteminin büyümesi ve gelişmesi ile orantılı olarak artmakta, yetişkinlikte stabilize olmaktadır (51). Bu durum yenidoğan döneminde nöronal aktivitenin ve glial olgunlaşmanın fazlalığı ile açıklanmaktadır (52). S100B seviyesinde yenidoğan döneminde artış görülürken, yetişkinlikte aynı değerde kalması ve sonrasında yaşlanma ile tekrar artmaya başlamasının; iskemi, travma ve zamanla ilişkili enfeksiyonları içeren proinflamatuar nöropatolojik olaylarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (53).

S100B ile ilgili olarak beyin tümörleri, nöroinflamatuar ve nörodejeneratif bozukluklar, psikiyatrik hastalıklar ve hatta majör kardiyak olaylar gibi çeşitli

alanlarla araştırmalar yapılmıştır (10). Alzheimer hastalarının frontotemporal loblarındaki S100B protein seviyeleri, inflamatuvar kaskadı aktifleştirerek oksidatif stresi arttırmakta ve Ca^{+2} dengesini değiştirmektedir. Artan oksidatif stres ise, mitokondriyal DNA hasarını başlatarak nöronların çoğalmasına ve/veya yıkımına yol aarak hastalığın patogenezinde rol oynadığı düşünölmektedir (48). Alzheimer Hastalığı'nda S100B'yi aşırı eksprese eden bu aktif astrositler, A β plaklarının çevresinde bulunduğu tespit edilmiştir (54). Astrositik yanıt derecesi nöronal patolojinin derecesi ile ilişkilidir. Nöronlar üzerinde hem trofik hem toksik etkileri olabilen S100B'nin ekspresyonundaki artışı, A β plaklarındaki nöronal değişikliklerin oluşumunda, yaygın fibriller olmayan amiloid birikintilerinin nöronal formlara ilerlemesinde ve dolayısıyla da hastalığın progresyonunda önemli bir rol oynadığı düşünölmektedir. S100B ekspresyonundaki artışı Alzheimer Hastalığı'nda ilerleyici patolojik değişikliklerine sebep olan, moleküler ve hücrese kaskadlardan oluşan sitokin döngüsünde de önemli bir bileşen olduğu tespit edilmiştir (55).

Multipl skleroz (MS), nöroinflamasyon ve demiyelinizasyon ile karakterize bir patolojidir. S100B'nin astrositler ve mikroglia aktivasyonuyla oluşan astrositoz ve mikrogliozun yanı sıra, proinflamatuvar sitokin ve inflamatuvar gen ekspresyonunun yukarı regölasyonu ile paralel olarak da yüksek oranda eksprese edildiği ve salındığı ex vivo bir demiyelinizan model kullanılarak gösterilmiştir. Bu nedenle de MS hastalarından alınan BOS ve serum örneklerinde S100B düzeylerinin önemli ölçüde arttığı saptanmıştır. S100B ekspresyonunun ağırlıklı olarak reaktif astrositlere lokalize olduğu, aktif ve kronik aktif lezyonlarda çarpıcı bir şekilde arttığı, bu veriler ele alındığında da S100B'nin MS lezyonunun inflamatuvar sürecinde önemli bir unsur ve terapötik hedef olduğu belirtilmiştir (56).

Travmatik beyin hasarında inflamatuvar yanıt astrositleri ve mikroglia'yı aktive etmektedir. Hücre dışı S100B'nin artışı, hücre dışı kalsiyum ve nitrik oksit seviyesinde artışı, hücre ölümlü, nöronal disfonksiyon ile sonuçlanmaktadır (48). Hafif travmatik beyin hasarı olan hastalarda beyin tomografisi tetkikinin gerekliliğini değerlendirmek, orta-şiddetli hasar görölen hastalarda prognozu öngörmek, sekonder yaralanma gelişimini saptamak ve tedavi etkinliğini değerlendirmekte S100B'nin kullanılabileceği düşünölmüştür (57).

2.3.1.1. S100B ve Psikiyatrik Hastalıklar

Depresyon tanılı hastaların serum S100B seviyesini inceleyen bir çalışmada S100B seviyesinin depresyon tanısı alan hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla belirgin biçimde yüksek olduğu, tekrarlayan epizodları olan hastalarda ise tek epizodu olanlara kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Çalışmada S100B seviyesi hastalık şiddetiyle ilişkili bulunmamıştır. Tekrarlayan depresyonu olan hastalarda, tekrarlayan hasar nedeniyle kompensatuar bir mekanizma olarak S100B'nin arttığı ve bunun nöroplastisite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (58).

S100B'nin serum ve beyin omurilik konsantrasyonunun şizofrenide yüksek olarak saptanması astrositlerin aktivasyonu ya da oligodendrositlerin kaybını gösterdiğine inanılmaktadır (59,60). Hücre kültürü ve ligandlarla yapılan deneyleri içeren çalışmalarda S100B'nin dopaminerjik sinir iletimini artırabildiğini gösterilmiştir (51). S100B'nin şizofreni hastalarında değişen konsantrasyonlarda bulunması hastalığın patogeneziyle farkı açılardan ilişkilendirilmiştir. S100B'nin D2 reseptörüne bağlanması, bu şekilde sinyal iletiminin ve astrositlerde glutamat alımının artması sonucunda sinapslardaki glutamat konsantrasyonunda bir azalmaya yol açarak ve ayrıca S100B'nin nöronal apoptozdaki rolü ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (61).

Şizofreni patogenezinde glial disfonksiyonun önemli bir rol oynadığı; bu nedenle S100B'nin, şizofreni ve beyin hasarı olan diğer bozuklukların hem mevcut durumu hem de prognozu için önemli bir belirteç olabileceği düşünülmektedir (62).

Bir çalışmada serum S100B düzeylerinin, tedavi edilmemiş yeni başlangıçlı psikoz hastalarında serum S100B düzeylerinin kronik tedavi görmüş şizofreni hastalarından daha yüksek olduğunu gösterilmiştir (63). Bir diğer çalışmada ise, akut paranoid şizofreni hastalarında başvuru sırasındaki S100B seviyelerinin taburculuktan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu hastalarda S100B konsantrasyonunun gün ortasında gece yarısından daha yüksek olduğu saptanmış, ancak bu durum kontrol grubunda gözlenmemiştir. Bu bulgular da S100B konsantrasyonlardaki artışın hastanın klinik durumu ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (64). Şizofreni hastalarında serum S100B konsantrasyonlarının değerlendirildiği bir diğer çalışmada, şizofreni hastalarında S100B'nin azaldığı

gösterilmiş ve bunun, dopamin aktivitesini inhibe eden sitozolik fosfolipaz A2'nin şizofrenide artışından sorumlu olabileceği öne sürülmüştür. Aynı çalışmada, S100B konsantrasyonunun yaş ile korelasyon göstermediği, ancak beyin gelişimi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (65).

Şizofreni hastalarının erken tanısı, tedaviye yanıt ve relapsların önlenmesi hastalığın klinik seyri açısından büyük önem taşımakta olup; S100B proteini ile ilgili bu çalışmanın şizofreni patogenezini aydınlatmak konusunda yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

2.3.2. Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP)

Glial fibriler asidik protein (GFAP), astrositlerin gelişimi sırasında hücre iskeletinin önemli bir bileşeni ve olgun astrositlerdeki ana ara filament proteinidir. GFAP'ın astrositlerdeki yapısal rolünün yanı sıra; rejenerasyon, sinaptik plastisite ve reaktif gliosis sırasında önemli olan astrosit işlevlerinde yer almaktadır. Ayrıca şaperon aracılı otofajide, glutamat transportu ve glutamin sentezinde, kan beyin bariyeri oluşumunda, santral sinir sisteminin normal miyelinizasyonunun korunmasında da görev aldığı düşünülmektedir (66). İn vivo ve in vitro deneylerde GFAP ekspresyonunun değiştirilmesinin sonuçları, bu proteinin kaybının; sinaptik dallanmanın azalmasına, sinaptik işlevde anormalliklere ve anormal davranışa yol açtığını göstermiştir (44).

GFAP, astrosit hasarı sonucu kan dolaşımına geçerek hasarın derecesiyle orantılı olarak serumda ölçülebilmektedir (8). Astrogliosis, astrositlerde merkezi sinir sistemi hasarına yanıt veren moleküler, hücresel ve fonksiyonel bir değişikliktir. Beynin veya beynin bir bölümünün yeterli oksijen ve besin almaması sonucu beyin hücrelerinin işlev bozukluğu ve ölümüyle sonuçlanan durumlarda astrositler, hemostaz sağlayan ve beyinde iskemik bir süreç meydana geldiğinde yanıt veren ilk hücrelerdir (67). Serebral iskemide azalmış serebral kan akışı, astrosit iyon pompası fonksiyonunun bozulmasına neden olmakta ve hücre içi Ca^{+2} ve hücre dışı K^{+} 'da bir artış ile homeostaziye bozmaktadır. Astrositler, iskemik bölgelerdeki yapısal bozulma ve makrofajlar nedeniyle beyin hasarından birkaç saat sonra çoğalmaktadır. İskemik koşullar astrogliazisi tetiklediğinde, astrositler glial hücre kaynaklı nörotrofik faktörler (GDNF) gibi bazı nörotrofik faktörler aracılığıyla hasar sonrası onarıma

katkı sağlamaktadır. Akut iskemik inmede GFAP serum seviyesi değerlendiren bir çalışmada GFAP konsantrasyonu ne kadar yüksekse, Ulusal Sağlık İnme Ölçeği (NIH Skoru) değeri de o kadar yüksek olduğu ve iskemik inme hastalarında inme şiddeti ve beyin hasarının miktarı ile korelasyon gösterdiği ortaya konulmuştur (67).

Alzheimer Hastalığı'nda amiloid- β metabolizması ve amiloid patolojisi ile etkileşime giren alternatif hastalık yollarının anlaşılmasının klinik bozulmayı durdurmak için önemli olabileceğini düşündüren, özellikle de Alzheimer Hastalığı'nda astroglial aktivasyon ve astrositozun kritik bir role sahip olduğunu destekleyen kanıtlar vardır. Bulgular, plazma GFAP düzeyinin beyin amiloid- β patolojisi ile ilişkili erken bir belirteç olduğunu göstermektedir. Bu da plazma GFAP düzeyinin Alzheimer Hastalığı patogenezinin mevcut varsayımsal modellerine dahil edilmesi ve amiloid- β patolojisine sekonder erken astrositozun saptanması için invaziv olmayan ve erişilebilir bir araç olarak kullanılması gerektiğini düşündürmektedir (68). Alzheimer Hastalığı'nda yapılan bir diğer çalışmada da serum GFAP seviyesinin arttığı ve bilişsel bozulma miktarı ile korele olduğu bulunmuştur (69).

Spor ile ilişkili beyin sarsıntısının incelendiği bir çalışmada GFAP konsantrasyonunun, bilinç kaybı, travma sonrası ve/veya retrograd amnezi gibi zihinsel durumlarda akut belirtilerinin varlığına duyarlı olduğu ve bunun, spor ile ilişkili beyin sarsıntısının klinik yönetimi için bu belirteçlerin erken dönemdeki düzeylerinin potansiyel tanısal ve prognozunu belirlemede olarak faydalı olabileceği vurgulanmıştır (70).

COVID-19 hastalarında beyin hasarını saptamada kullanılabilecek biyobelirteçlere ilişkin bir diğer derlemedeyse; COVID-19 geçiren hastalarda, plazma ve beyin omurilik sıvısında, ayrıca postmortem beyin incelemesinde de GFAP miktarının artmış olarak saptanmıştır. Bunun akut ve kalıcı nörolojik defisitlerin yanı sıra nörodejeneratif hastalıklar için olası artan risk için önemli riskler oluşturmakta olabileceği gösterilmiştir (71).

2.3.2.1. GFAP ve Psikiyatrik Hastalıklar

Unipolar depresyonu olan hastaların beyin omurilik sıvısında GFAP seviyesini ölçen bir çalışmada, GFAP seviyelerinin hastalarda kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olmasının astrositlerde değişen mikroglia aktivitesinin göstergesi olabileceği düşünülmüştür (72).

Şizofreni patogeneğinde yer aldığı düşünülen nöroinflamasyona ilişkin ise; IFN- γ ve TNF- α gibi pro-inflamatuar sinyallere maruz kalmanın ya da hasarın ardından beyinde mikrogliaların aktive olduğu; ayrıca salgılanan bu proinflamatuvar sitokinlerin astrositleri de aktive ettiği söylenmektedir. Aktive edilmiş astrositlerin kendisinin de ayrıca IL-1 β , TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinleri, kemokinleri salgıladığı ve tipik olarak artmış GFAP ekspresyonu gösterdiği belirtilmiştir (73).

Bir çalışmada, şizofreni hastalarını yaklaşık %70'inde reaktif astrogliozis bulunduğu ve astrosit belirteçlerinden olan GFAP seviyelerinin arttığı, ancak bu artışın düzensiz olduğu gösterilmiştir (11). Şizofreni tanılı hastalar ve sağlıklı gönüllülerde serum GFAP miktarını ölçen bir diğer çalışmada, şizofreni grubunda GFAP konsantrasyonu yüksek olarak bulunmuştur. Özellikle de klozapin kullanan hastalarda bu düzeyin daha yüksek olduğu dikkat çekmiştir (9). Ancak bir diğer çalışmada şizofreni tanılı bireylerin ön singulat korteksindeki beyaz maddede önemli ölçüde azalmış ve gri maddede azalma eğiliminde GFAP mRNA seviyeleri tespit edilmiştir. Bu bulguların, şizofrenide GFAP eksprese eden astrosit alt kümesinde bir azalmayı veya halen var olan hücrelerin işlevsel bir bozukluğunu gösterebileceği öne sürülmüştür (5).

Şizofreni patogeneğinde önemli bir rol oynadığı düşünülen hem inflamatuvar hipotez, hem nörodejenerasyon hipotezi, hem de biyokimyasal araştırmalar ve glial hücrelerin şizofrenideki rolü ile ilişkili olan GFAP ile ilgili yapılan bu çalışmanın hastalığın patogeneğine anlamaya yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

2.4. ŞİZOFRENİDE REMİSYON KAVRAMI

Şizofreni hastalığı için tedavi sonuçlarına ilişkin birbirinden farklı tanımlar nedeniyle kesin remisyon tanımına ihtiyaç duyulmuş ve 2003 yılında remisyon tanımını belirlemek amacıyla bir çalışma grubu kurulmuştur. Bu çalışma grubu,

psikopatolojinin üç boyutunu (gerçeği çarpıtma, dezorganizasyon, negatif belirtiler) değerlendirmiş ve semptomatik remisyon için, tüm öğelerde hafif veya daha düşük skorların, işlevselliğin bozulmadığı 6 aylık bir periyotta sürdürülmesi gerektiğini söylemiştir. Bu da Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği'nde madde puanlarının her bir madde ile ilgili 3 ve ya 3'ten az, Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği'nde madde puanlarının her bir madde ile ilgili 3 ve ya 3'ten az, Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği'nde madde puanlarının her bir madde ile ilgili 2 ve ya 2'den az skorlar olmasını ifade etmektedir (6).

2.5. TEDAVİYE DİRENÇLİ ŞİZOFRENİ

Farklı çalışmalardan elde edilen bulgular, şizofreni hastaların beşte biri ile yarısının tedaviye dirençli sahip olduğunu göstermektedir ve bu hastaların yaklaşık %30-60'ı klopazine yanıt vermektedir (74).

Tedaviye yeterli yanıt vermeme durumu tedaviye direnç olarak tanımlanmakta olup, tedaviye Dirençli Şizofreni (TDS) kavramı ile ilgili en kapsamlı tanım Kane tarafından yapılmış ve "Kane Kriterleri" adını almıştır.

Kane Kriterleri

Tedaviye direnç kriteri: Önceki beş yıl içinde, altı haftalık bir süre boyunca 1000 mg/gün klorpromazine eşdeğer veya daha yüksek dozlarda nöroleptik ajanla (en az iki farklı kimyasal sınıftan) en az üç tedavi periyoduna rağmen önemli semptomatik düzelme görülmemesi ve bu süre içinde işlevselliğin iyi olduğu bir dönem olmamasıdır.

Psikopatoloji ağırlığının kriteri; Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ) skorunun 45 ve 45'in üzerinde olup, Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği'nde bulunan dört belirtiden (kuşkuculuk, halüsinatuar davranış, düşünce çözülmesi, olağan dışı düşünceler) en az iki tanesinin 4 puan ve üzerinde olup, buna ek olarak Klinik Genel İzlenim (KGİ) skorunun 4 ve üzerinde olmasıdır.

Tedaviye yanıtızsızlık kriteri; haloperidol tedavisinin 60 mg/gün e kadar olan dozlarına yanıtın olmamasıdır. Tedaviye yanıt ise Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği puanının %20'den fazla düşüşüne ek olarak, Klinik Genel İzlem skorunun 3

ve altına düşmesi veya KPDÖ skorunun 35 puan ve altına düşmesi anlamına gelmektedir (75).

Klinik Pratikte Tedaviye Dirençli Şizofreni Tanısı Tablo-2’de özetlenmiştir (76).

Tablo-2: Klinik Pratikte Tedaviye Dirençli Şizofreni Tanısı
- İki antipsikotik tedavi öyküsü
- Bir antipsikotikte en az 6 hafta ve en az 600 mg Klorpromazin eşdeğer dozunda
- Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ) ≥ 45
- Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANNS) ≥ 75
- Klinik Global İzlenim Ölçeği-Hastalık Şiddeti (KGIÖ-HŞ) ≥ 4
- İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi (GAS) ≤ 50

Tedaviye Dirençli Şizofreni: Psikozda Tedavi Yanıtı ve Direnç (TRRIP) Çalışma Grubu’nun 2017 yılında yayınladığı tanı ve terminoloji kılavuzunda ise; tedaviye dirençli şizofreni, en az 6 hafta 600mg/g klorpromazin eş değer dozunda 2 farklı antipsikotik ve uygun uyum ile 12 hafta izlemesine rağmen semptomlarda %20’den az iyileşme görülerek devam etmesi ve işlevsel bozulma görülmesi olarak tanımlanmıştır (77).

Sonuç olarak; şizofreni tanısının erken konulması, tedavi protokolünde bireyselleştirme, hastanın tedavi protokolü ile uyumu, tedaviye yanıtın öngörülmesi, nükslerin önlenmesi hastalığın klinik seyri açısından ciddi bir öneme sahiptir. Son dönemde şizofreni de dahil olmak üzere birçok hastalık ile ilgili hastalığa özgü belirteç geliştirme çalışmalarına önem verilmekte olmasına rağmen henüz şizofreni için tanı ya da klinik seyre ilişkin kesin bir belirteç bulunmamıştır. Yaptığımız bu çalışmanın şizofrenide tedaviye yanıtın patogenezi aydınlatmaya ve belirteç çalışmalarını desteklemede yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA EVRENİ

Bu araştırma için T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ Hamidiye Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu 19.11.2021 tarihinde 21-667 kayıt no ile onay alınmıştır.

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Kordinatörlüğü tarafından 2022/049 Proje Numarası ile desteklenmiştir.

Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi poliklinikleri ve/veya toplum ruh sağlığı merkezlerinden (TRSM) takipli, araştırma kriterlerini karşılayan, araştırma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmak için yazılı ve sözel onam vermiş, DSM-5 tanı ölçütlerine göre şizofreni spektrum bozukluğu tanısı almış kadın ve erkek hastalar ile sağlıklı kontrollerden oluşmaktadır.

3.2. ÖRNEKLEM SEÇİMİ

Çalışmaya, 28 Mart 2022 ve 1 Ağustos 2022 tarihleri arasında ayaktan takip edilen hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden içerme ölçütlerine uyanlar dahil edilmiş olup, DSM-5 tanı ölçütlerine göre şizofreni spektrum bozukluğu tanısı alan erkek ve kadınlar ile bu hastalarla sosyodemografik, cinsiyet ve VKİ açısından benzer olan sağlıklı gönüllü grubundan oluşmaktadır.

Bilgilendirme metnini okumuş, bilgilendirilmiş onamı alınmış olan ve çalışmaya dahil olmayı kabul eden 120 hasta ve 58 kontrol olmak üzere toplam 178 gönüllü araştırmaya katılmıştır. Gönüllülerden 2 sağlıklı kontrol ve 1 hasta metabolik sendrom kriterlerini karşılamaması sebebiyle ve 2 hasta da 12 haftalık takip sonrası direnç kriterlerini karşılamaması sebebiyle araştırmadan çıkarılmış olup, toplam 173 gönüllü ile çalışma tamamlanmıştır.

Çalışmaya dahil edilmiş olan şizofreni tanılı hastalardan remisyon kriterlerine karşılayan ve 6 aylık süreçte yatışı olmayan ve klinik olarak atak geçirmeyen 59 hasta ‘remisyon şizofreni’ alt tanısı ile gruplandırılmıştır. Yine şizofreni spektrum tanısı olup tedaviye dirençli şizofreni kriterlerini karşılayan 58 hasta ‘tedaviye

dirençli şizofreni' alt tanısı ile gruplandırılmıştır. Direnç kriterleri gereği, hastalar ile ilk görüşme sonrası ve 12 hafta sonra tekrar görüşme yapılmış olup, klinik düzelmeleri %20'nin altında olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. 2 hasta %20 üzerinde bir iyileşme gösterdiği için çalışmadan çıkarılmıştır. Hastalar ve sağlıklı kontroller vücut kitle indeksleri, tansiyon arteriyal, boy, kilo ve bel çevresi ölçümleri başvuru anında yapılmıştır. Uygun olanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Gönüllülerin yaşam boyu madde kullanımı ile ilgili bilgiler, hasta beyanlarından elde edilmiş olup, bilgilerin yetersiz olduğu durumlarda, yakınlarının beyanı ve geçmiş hastane kayıtlarına başvurulmuştur. Covid-19 pandemisi döneminde çalışmaya alınan hastalar ve sağlıklı gönüllülerde ateş ölçümü ve semptom sorgulaması başvuru anında yapılmıştır.

3.2.1 Hastalar İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18-65 yaş arasında olmak
- En az ilkokul mezunu olmak
- Zeka geriliği olmaması
- İletişimi etkileyecek ölçüde görme ve işitme probleminin olmaması
- DSM-5 kriterlerine göre şizofreni tanısı almış olmak
- Komorbid psikiyatrik hastalığının bulunmaması
- Sistemik ve/veya nörolojik (Hipertansiyon, diabetes mellitus, enfeksiyon, demans, epilepsi, parkinson hastalığı, kardiyovasküler, renal, ürolojik, hepatik, pulmoner, genetik, endokrin hastalıklar, nutrisyonel bozukluklar, entoksikasyonlar, operasyonlar ve diğer organik bozukluklar gibi), S100B ve GFAP düzeylerini olumsuz etkilediği bilinen tıbbi durumun bulunmaması
- Kafa travması öyküsünün olmaması
- Alkol ve/veya madde kullanım bozukluğunun olmaması
- Vücut kitle indeksi (VKİ) > 18 kg/m² , BMI < 25 kg/m²
- Metabolik sendrom tanısı almış olmamak
- 1.ve/veya 2. derece akrabalarında şizofreni ve/veya benzeri bir psikiyatrik bozukluğun bulunmaması

- Araştırma hakkında bilgilendirildikten sonra hasta ve/veya vasisinin çalışmaya katılmaya onay vermiş olması

3.2.2. Sağlıklı Kontroller İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18-65 yaş arasında olmak
- En az ilkokul mezunu olmak
- Zeka geriliği olmaması
- İletişimi etkileyecek ölçüde görme ve işitme probleminin olmaması
- Birinci ve/veya ikinci derece yakınları arasında şizofreni ve/veya başka bir psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmaması
- Sistemik ve/veya nörolojik (Hipertansiyon, diabetes mellitus, enfeksiyon, demans, epilepsi, parkinson hastalığı, kardiyovasküler, renal, ürolojik, hepatik, pulmoner, genetik, endokrin hastalıklar, nutrisyonel bozukluklar, entoksikasyonlar, operasyonlar ve diğer organik bozukluklar gibi), S1000B ve GFAP düzeyini olumsuz etkilediği bilinen tıbbi durumun bulunmaması
- Kafa Travması öyküsünün olmaması
- Alkol ve/veya madde kullanım bozukluğu olmaması
- Vücut kitle indeksi (VKİ) > 18 kg/m² , < 25 kg/m² olması
- Metabolik sendrom tanısı almış olmamak
- 1.ve/veya 2. derece akrabalarında şizofreni ve/veya benzeri bir psikiyatrik bozukluğun bulunmaması
- Araştırma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmaya onay vermiş olması

3.2.3. Tüm Gruplar İçin Dışlama Kriterleri

- 18-65 yaş aralığında olmamak
- Mental retardasyon tanısının olması
- İletişimi etkileyecek ölçüde görme ve/veya işitme probleminin bulunması
- Psikiyatrik hastalığının bulunması

- Birinci ve/veya ikinci derece yakınları arasında şizofreni ve/veya başka bir psikiyatrik hastalık tanısı bulunması
- Sistemik ve/veya nörolojik (Hipertansiyon, diabetes mellitus, enfeksiyon, demans, epilepsi, parkinson hastalığı,kardiyovasküler, renal, ürolojik, hepatik, pulmoner, genetik, endokrin hastalıklar, nutrisyonel bozukluklar, entoksikasyonlar, operasyonlar ve diğer organik bozukluklar gibi),S100B ve GFAP düzeylerini olumsuz etkilediği bilinen tıbbi durum varlığı
- Psikiyatri dışı ilaç kullanımının bulunması
- Kafa travması öyküsünün bulunması
- Alkol ve/veya madde kullanım bozukluğunun bulunması
- Vücut kitle indeksi (VKİ) > 25 kg/m2 olması
- Metabolik sendrom tanısı almış olmak
- 1.ve/veya 2. derece akrabalarında şizofreni ve/veya benzeri bir psikiyatrik bozukluğun bulunması
- Araştırma hakkında bilgilendirildikten sonar, hasta ve/veya vasisi veya sağlıklı kontrolün çalışmaya katılmaya onay vermemesi

3.3. VERİ TOPLAMA VE DEĞERLENDİRME ÖLÇEKLERİ

3.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu:

Araştırmacılar tarafından hazırlanmış olan, hastalar ve sağlıklı kontroller için iki farklı veri formu bulunmaktadır. Yaş, eğitim düzeyi, cinsiyet, mesleki durum, medeni durum ve gelir düzeyi gibi sosyodemografik özellikler ile hastalık süresi, tedavi alana kadar geçen süre, hastaneye yatış sayısı, kullanılan ilaçlar, elektrokonvülsif tedavi öyküsü, boy, kilo, ağırlık gibi klinik özellikleri içermektedir.

3.3.2. Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ)

Overall ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olup şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Yarı yapılandırılmış bu ölçek, psikotik ve bazı depresif belirtilerin şiddetini ve değişimini ölçmek için

kullanılmakta ve 18 madde içermektedir. Her bir madde 0 ile 6 puan arasında değerlendirilmektedir ve toplam puan tüm bu değerlerin toplamından oluşmaktadır. Toplam puanın 15 ile 30 arasında olması minör sendrom, 30 ve ya daha üzeri olması ise majör sendromu ifade etmektedir. Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması Soykan tarafından yapılmıştır (78,79).

3.3.3. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS):

Hastaların hastalık şiddeti, remisyon veya dirençli şizofreni kliniğinin tespiti için PANSS uygulandı. PANSS, Kay ve ark.'ı tarafından geliştirilen 30 maddeden oluşan ve her bir madde için şiddetin yedi puanlı değerlendirilmesini içeren yarı yapılandırılmış bir klinik görüşme ölçeğidir. 30 parametreden yedisi pozitif belirtiler ölçeği, yedisi negatif belirtiler ölçeği ve on altı genel psikopatoloji ölçeği olmak üzere 3 ana başlıktan oluşmaktadır. Ölçeğin Türkçe güvenilirlik ve geçerlik çalışması Kostakoğlu ve ark.'ı tarafından yapılmıştır (80,81).

3.3.4. Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI):

Guy ve ark.'ı tarafından, her yaşta tüm psikiyatrik bozuklukların klinik araştırma amaçlı olarak seyrini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Ölçeğin, şiddet, global iyileşme ve yan etki düzeylerinin gösteren 3 alt ölçeği vardır. Klinik çalışmalar sırasında hastaların değerlendirilmesi ve ilerleyen takip sürecindeki tedaviye bağlı oluşan değişiklikleri gözlemek amacıyla geliştirilmiştir. Bu çalışmada, hastanın iyileşme düzeyini ölçmek için, iyileşme alt ölçeği (KGI-İ) kullanılmıştır. Ölçekteki şiddet değerleri: 1. Normal hasta değil, 2. Hastalık sınırında, 3. Hafif düzeyde hasta, 4. Orta düzeyde hasta, 5. Belirgin düzeyde hasta, 6. Ağır hasta, 7. Çok ağır hasta şeklinde ifade edilmiştir (82).

3.3.5. İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi (GAS):

Hastaların klinik gidişini izlemek açısından kullanılmakta olan ve ruhsal, toplumsal ve mesleki işlevselliğin değerlendirildiği bir ölçektir. Genel işlevsellik 0 ile 100 arasında puanlanmaktadır (83,84).

3.3.6. Standardize Mini Mental Test veya Eğitimsizler İçin Modifiye Edilmiş Olan Mini Mental Test (MMSE-E):

Global bilişsel düzeyin saptanmasında kullanılabilecek bu testlerin Türkçe standardize versiyonunun bir tarama testi olarak yeterli geçerlik ve güvenilirliğe sahip olduğunu gösterilmiştir (85,86).

2.4. İŞLEM

Bu çalışmaya Prof. Dr. Mazhar Osman Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Toplum Ruh Sağlığı Merkezleri ve/veya polikliniklerince takipli, dâhil edilme ve dışlama ölçütlerine göre ardışık olarak 59 tedaviyle remisyonda olan şizofreni tanılı hasta, 58 tedaviye dirençli şizofreni tanılı hasta, 56 sağlıklı gönüllü çalışma hakkında bilgi verildikten sonra alınmıştır. Çalışmaya katılan tüm hastalar ve sağlıklı gönüllülerden, çalışmanın amacı hakkında bilgi veren, bilgilendirilmiş onam formu ile onay alınmıştır ve katılımcılara çalışmanın herhangi bir aşamasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilecekleri ifade edilmiştir.

DSM-V tanı ölçütlerine göre şizofreni spektrum bozukluğu tanısı konan hastalara, sosyodemografik ve klinik veri formu doldurulmuştur. Hastalara sırasıyla, KPDÖ, PANSS, KGİ-İ, GAS, SMMT ölçekleri doldurulduktan sonra hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) ölçümleri yapılmıştır. Sağlıklı gönüllülerin sosyodemografik veri formu doldurulduktan sonra VKİ ölçümü yapılmıştır.

Tedaviye dirençli şizofreni alt grubunda belirlenen hastalar tedaviye direnç kriterleri gereğince on iki hafta boyunca takip edilmiş olup, on ikinci haftada tedaviye dirençli şizofreni hasta grubunda ki hastalara ikinci kez KPDÖ, PANSS, KGİ, GAS ölçekleri uygulanmıştır. PANSS skorlarında %20'den fazla düşme izlenen 3 hasta tedaviye dirençli şizofreni tanısını karşılamadığı için çalışmadan çıkarılmıştır Venöz kan örnekleri, bir gece açlık sonrası sabah 08:00 ile 11:00 saatleri arasında (5 µmL) jelli pıhtılaştırıcı tüplere alındı. Kan örnekleri pıhtılaşmayı kolaylaştırmak için 2 saat oda sıcaklığında bırakıldı, ardından serum elde etmek için 3000 rpm'de 20 dakika 4 °C de santrifüjlendi. Serum godelere alınarak (0.5 µmL), tahlile kadar -80°C'de saklandı.

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

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen verilerin analizi için IBM SPSS 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin dağılım uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirildi. Çalışmada veriler ortalama±standart sapma (SD), minimum, maximum ve median,frekans ve yüzde (%)değerleri kullanılarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarında kategorik verilerde Ki kare ve Fisher exact test, normal dağılım gösteren parametrik veriler için Independent t test ve One-way ANOVA, non-parametrik veriler için Mann Whitney U test ve Kruskal wallis testi kullanıldı. Verilerin korelasyonları Pearson ve Spearman testleri ile değerlendirildi. Verilerde cut-off analizi için ROC analizi yapıldı ve spesifite ve sensitivite değerlendirmeleri yapıldı. Anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. SOSYODEMOGRAFIK VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışma katılımcılarının yaş ortalaması remisyonda şizofreni hastalarında 40.7 ± 10.3 , tedaviye dirençli şizofreni hastalarında 42.3 ± 10.3 ve sağlıklı kontrol grubunda 39.4 ± 8.6 olarak hesaplanmıştır. Vücut kitle indeksi remisyondaki şizofreni grubunda 27 ± 4.1 , tedaviye dirençli şizofreni grubunda 26.4 ± 3.5 ve sağlıklı kontrol grubunda 25.9 ± 4.2 olarak hesaplanmıştır. Katılımcıların cinsiyetleri remisyonda şizofreni grubunda kadın %25.4, erkek %74.6, tedaviye dirençli şizofreni grubunda kadın %27.6, erkek %72.6, sağlıklı kontrol grubunda kadın %16.1, erkek %83.9 olarak bulunmuştur. Katılımcıların medeni halleri remisyondaki şizofreni grubunda %27.1 evli, %71.2 bekar ve %1.7 boşanmış/dul olarak saptanırken bu oran, tedaviye dirençli şizofreni grubunda evli %20.7, bekar %69 ve boşanmış/dul %10.3 olarak, sağlıklı kontrol grubunda ise %82.1 evli, %17.9 bekar olarak bulunmuştur. Katılımcıların meslekleri remisyondaki şizofreni grubunda %25.4 çalışıyor, %74.6 çalışmıyor, tedaviye dirençli şizofreni grubunda %19 çalışıyor, %81 çalışmıyor ve sağlıklı kontrol grubunda %98.2 çalışıyor, %1.8 çalışmıyor olarak bulunmuştur. Katılımcıların kiminle yaşadığı değerlendirildiğinde remisyondaki şizofreni grubunun %11.9 yalnız, %20.3 eş-çocukla birlikte, %64.4 anne-baba ile yaşadığı, tedaviye dirençli şizofreni grubunun %17.2 yalnız, %17.2 eş-çocuk ile, %56.9 anne-baba ile, sağlıklı kontrol grubunun ise %19.6 yalnız, %69.6 eş-çocuk ile, %8.9 anne-baba ile yaşadığı görülmüştür. Katılımcılar aile öyküsü açısından değerlendirildiğinde remisyondaki şizofreni grubunun %32.2'sinde aile öyküsü varken, bu oranın tedaviye dirençli şizofreni grubunda %37.9 olduğu hesaplanmıştır. Katılımcıların eğitim aldıkları yıllar değerlendirildiğinde remisyondaki şizofreni grubunda 8.1 ± 3.6 yıl, tedaviye dirençli şizofreni grubunda 8.9 ± 4 ve sağlıklı kontrol grubunda 13.4 ± 3.4 olarak hesaplanmıştır. Katılımcıların sosyodemografik verilerine dair detay bilgiler tablo-3'de verilmiştir.

4.2.SOSYODEMOGRAFİK VERİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Katılımcılar remisyonda şizofreni grubu, tedaviye dirençli şizofreni grubu ve sağlıklı kontrol grubu olmak üzere üç gruba ayrıldığında ve sosyodemografik verilerin homojenitesi açısından değerlendirildiğinde yaş ($p=0.275$), VKİ ($p=0.351$) ve cinsiyet ($p=0.302$) açısından gruplar homojen olarak saptanmıştır. Medeni hal açısından değerlendirildiğinde sağlıklı kontrol grubunda evli olma oranı diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Meslek değerlendirmesinde benzer şekilde sağlıklı kontrol grubunda çalışma oranı diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Katılımcılar birlikte yaşadığı kişilere göre değerlendirildiğinde sağlıklı kontrol grubunda yer alan kişilerin eş-çocuk ile yaşama oranının tedaviye dirençli veya remisyonda şizofreni hastalarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.001$). Aile öyküsü açısından değerlendirildiğinde tedaviye dirençli ve remisyonda şizofreni grubunda yer alan katılımcıların aile öyküsü anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Katılımcıların eğitim durumu değerlendirilmesinde sağlıklı kontrol grubunun eğitim süresi hem tedaviye dirençli şizofreni grubuna göre ($p<0.001$) ve hem de remisyonadaki şizofreni grubuna göre ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptanmıştır. Grupların sosyodemografik verilerine dair karşılaştırma tablo-3’de detaylarıyla verilmiştir.

Tablo-3: Remisyonadaki Şizofreni Hasta Grubu, Tedaviye Dirençli ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Sosyodemografik Verilerinin Karşılaştırılması				
	Remisyonadaki Sch. Grubu (n=59)	Tedaviye Dirençli Sch. Grubu (n=58)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=56)	p
Yaş	40.7 ± 10.3	42.3 ± 10.3	39.4 ± 8.6	0.275 ^a
VKİ	27 ± 4.1	26.4 ± 3.5	25.9 ± 4.2	0.351 ^a
Cinsiyet	K= 15 (%25.4) E= 44 (%74.6)	K= 16 (%27.6) E= 42 (%72.4)	K= 9 (%16.1) E= 47 (%83.9)	0.302 ^b
Medeni Hal	Evli= 16 (%27.1) Bekar= 42 (%71.2) Boşanmış= 1 (%1.7)	Evli= 12 (%20.7) Bekar= 40 (%69) Boşanmış= 6 (%10.3)	Evli= 46 (%82.1) Bekar= 10 (%17.9) Boşanmış= 0	<0.001 ^b

			(%0)	
Meslek	Çalışıyor= 15 (%25.4) Çalışmıyor= 44 (%74.6)	Çalışıyor= 11 (%19) Çalışmıyor= 47 (%81)	Çalışıyor= 55 (%98.2) Çalışmıyor= 1 (%1.8)	<0.001^b
Kimle Yaşar	Yalnız= 7 (%11.9) Eş-Çocuk= 12 (%20.3) Anne-Baba= 38 (%64.4) Diğer= 2 (%3.4)	Yalnız= 10 (%17.2) Eş-Çocuk= 10 (%17.2) Anne-Baba= 33 (%56.9) Diğer= 5 (%8.6)	Yalnız= 11 (%19.6) Eş-Çocuk= 39 (%69.6) Anne-Baba= 5 (%8.9) Diğer= 1 (%1.8)	<0.001^b
Aile Öyküsü	Var= 19 (%32.2) Yok= 40 (%67.8)	Var= 22 (%37.9) Yok= 36 (%62.1)	Var= 0 (%0) Yok= 56 (%100)	<0.001^b
Sigara	Var= 33 (%55.9) Yok= 26 (%44.1)	Var= 33 (%56.9) Yok= 25 (%43.1)	Var= 23 (%41.1) Yok= 33 (%58.9)	0.167 ^b
Eğitim (Yıl)	8.1 ± 3.6	8.9 ± 4	13.4 ± 3.4	<0.001^c
Sch: Şizofreni, VKİ= Vücut Kitle İndeksi, K=Kadın, E=Erkek, a= One-way ANOVA, b= Ki Kare Testi, c=Kruskal-Wallis Testi				

4.3. HASTA GRUPLARININ ÖLÇEK PUANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Remisyonadaki şizofreni hasta grubu ve tedaviye dirençli şizofreni hasta grubundaki katılımcılara Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ), Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS), Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI), GAS ve SMMT ölçekleri uygulanmıştır. Karşılaştırmaya ilişkin verilerin dağılımı Tablo 4’de sunulmuştur.

Tablo 4: Remisyonadaki Şizofreni Hasta Grubu ve Tedaviye Dirençli Şizofreni Hasta Grubu Arasında Ölçek Skorlarının Karşılaştırılması

	Remisyonadaki Sch. Grubu (n=59)	Tedaviye Dirençli Sch. Grubu (n=58)	P*
PANSS Pozitif Alt Ölçeği Skoru (Min-Max)	11.2 ± 4.3 (7-24)	28.3 ± 7 (7-44)	<0.001
PANNS Negatif Alt Ölçeği Skoru (Min-Max)	13.6 ± 4.1 (7-26)	29.5 ± 5.5 (16-40)	<0.001
PANNS Global Ölçek Skoru (Min-Max)	24.1 ± 5.5 (17-38)	52.7 ± 12.1 (27-77)	<0.001
PANSS Toplam Ölçek Skoru (Min-Max)	48.7 ± 11.3 (31-74)	109.6 ± 18.5 (79-148)	<0.001
KGİ (Min-Max)	2.3 ± 0.6 (1-3)	4.1 ± 0.3 (4-5)	<0.001
GAS (Min-Max)	7.8 ± 1.2 (2-10)	4.7 ± 0.5 (3-5)	<0.001
SMMT (Min-Max)	25.9 ± 2.7 (20-30)	19.5 ± 3.3 (11-26)	<0.001
KPDÖ (Min-Max)	16.7 ± 12 (3-41)	58.9 ± 12.5 (38-91)	<0.001

Sch= Şizofreni, Min=Minimum, Max=Maksimum, KPDÖ : Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği PANSS : Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği KGİ: Klinik Global İzlenim Ölçeği GAS: İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi SMMT : Standardize Mini Mental Test, *= Mann-Whitney U Test

4.4. REMİSYONDAKİ ŞİZOFRENİ VE TEDAVİYE DİRENÇLİ ŞİZOFRENİ GRUBUNDA HASTALIK VE TEDAVİ SÜRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Söz konusu veriler karşılaştırıldığında, tedaviye dirençli şizofreni hasta grubunda hastalık başlangıcının remisyonadaki şizofreni hasta grubuna göre anlamlı derecede ($p=0.014$) daha erken olduğu saptanmıştır. Buna ek olarak tedaviye dirençli şizofreni grubunda tedaviye başlangıç süresinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu ($p=0.039$), hastalık süresinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu ($p=0.047$), hastaneye yatış sayısının anlamlı derecede yüksek olduğu ($p=0.005$) ve uygulanan tedavilerde klorpromazin eşdeğer dozun anlamlı derecede daha yüksek

($p<0.001$) olduğu saptanmıştır. Karşılaştırmaya ilişkin veriler Tablo 5'te sunulmuştur.

Tablo 5: Remisyonadaki Şizofreni Hasta Grubu ile Tedaviye Dirençli Şizofreni Hasta Grubunun Hastalık ve Tedavi Sürelerinin Karşılaştırılması			
	Remisyonadaki Sch. Grubu (n=59)	Tedaviye Dirençli Sch. Grubu (n=58)	P*
Hastalık Başlangıç Yaşı (Yıl) (Min-Max)	23.7 ± 7.2 (11-43)	20.7 ± 6.5 (11-37)	0.014
Tedaviye Başlangıç Süresi (Yıl) (Min-Max)	2.7 ± 5.1 (0-31)	3.9 ± 4.9 (0-19)	0.039
Hastalık Süresi (Yıl) (Min-Max)	17.1 ± 10.3 (2-37)	21.6 ± 10.9 (2-53)	0.047
Hastaneye Yatış Sayısı (Min-Max)	3.3 ± 3.7 (0-20)	5.6 ± 6 (0-30)	0.005
Klorpromazin Eşdeğer Doz (Min-Max)	619.5 ± 355.9 (150-1600)	944.8 ± 461.2 (100-2400)	<0.001
Sch: Şizofreni, Min=Minimum, Max=Maksimum, *= Mann-Whitney U Test			

4.5. REMİSYONDAKİ ŞİZOFRENİ HASTA GRUBU VE TEDAVİYE DİRENÇLİ ŞİZOFRENİ HASTA GRUBUNUN TEDAVİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Remisyonadaki ve tedaviye dirençli şizofreni hasta grubu EKT geçmişi, klorapin kullanımı, kullanılan ilaç sayısı, şu an veya geçmişte depo ilaç kullanımı açısından karşılaştırılmıştır. Tedaviye dirençli şizofreni grubunda EKT geçmişinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu ($p=0.013$), kullanılan ilaç sayısında anlamlı derecede daha fazla çoklu ilaç kullanımı olduğu ($p<0.001$) saptanmıştır. Klorapin kullanımı ve depo ilaç kullanımında iki grup arasında fark bulunamamıştır. Karşılaştırmaya ilişkin veriler tablo 6'te sunulmuştur.

Tablo 6: Remisyonadaki Şizofreni Hasta Grubu ve Tedaviye Dirençli Şizofreni Hasta Grubunda Uygulanan Tedavilerin Karşılaştırılması

	Remisyonadaki Sch. Grubu (n=59)	Tedaviye Dirençli Sch. Grubu (n=58)	P*
EKT Geçmişi	Var=23 (%39) Yok=36 (%61)	Var=36 (%62.1) Yok=22 (%37.9)	0.013
Klozapin Kullanımı	Var= 21 (%35.6) Yok= 38 (%64.4)	Var= 26 (%44.8) Yok= 32 (%55.2)	0.308
Kullanılan İlaç Sayısı	Tek= 21 (%35.6) Çoklu= 38 (%64.4)	Tek= 2 (%3.4) Çoklu= 56 (%96.6)	<0.001
Şu an Depo İlaç Kullanımı	Var= 27 (%45.8) Yok= 32 (%54.2)	Var= 25 (%43.1) Yok= 33 (%56.9)	0.772
Geçmişte Depo İlaç Kullanımı	Var= 18 (%30.5) Yok= 41 (%69.5)	Var= 27 (%46.6) Yok= 31 (%53.4)	0.075

Sch: Şizofreni, EKT= Elektrokonvülsif Terapi, *= Ki-Kare Testi

4.6. GRUPLARIN BİYOKİMYASAL DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcıların GFAP ve S100B değerlerine bakılmıştır. Sağlıklı kontrol grubunda S100B ($p=0.026$) ve GFAP ($p=0.005$) değerleri diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede yüksek olarak saptanmıştır. Gruplar biyokimyasal değerler açısından kendi aralarında ikili şekilde posthoc analiz yöntemleri kullanılarak karşılaştırılmıştır. Bunun sonucunda S100B molekülü değerleri sağlıklı kontrol grubunda hem remisyonadaki şizofreni grubuna göre ($p=0.002$), hem de tedaviye dirençli şizofreni grubuna göre ($p=0.048$) anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur. GFAP molekülü değerleri de benzer şekilde sağlıklı kontrol grubunda hem remisyonadaki şizofreni grubuna göre ($p<0.001$), hem de tedaviye dirençli şizofreni grubuna göre ($p<0.001$) anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur. Karşılaştırmaya dair detaylı bilgiler tablo 7’te verilmiştir.

Tablo-7: Remisyonadaki Şizofreni Hasta Grubu, Tedaviye Dirençli Şizofreni Hasta Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Biyokimyasal Değerlerinin Karşılaştırılması

	Remisyonadaki Sch. Grubu (n=59)	Tedaviye Dirençli Sch. Grubu (n=58)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=56)	P*	P**
S100B (Min-Max)	0.67 ± 0.36 (0.19-1.82)	0.84 ± 0.6 (0.18-2.59)	0.89 ± 0.35 (0.22-1.71)	0.026	0.002^a 0.048^b
GFAP (Min-Max)	0.45 ± 0.41 (0.22-3.31)	0.41 ± 0.4 (0.21-2.32)	0.62 ± 0.27 (0.24-1.98)	0.005	<0.001^a <0.001^b

GFAP: Glial Fibriler Asidik Protein, Sch: Şizofreni, Min=Minimum, Max=Maksimum, *One-way Anova testi kullanılmıştır.

**Kruskal-Wallis Test,

a=Sağlıklı kontrol grubu ve remisyonadaki şizofreni Grubu karşılaştırıldığında,

b= Sağlıklı kontrol grubu ve tedaviye dirençli şizofreni Grubu karşılaştırıldığında.

Bonferoni düzeltmesine göre p <0.017 anlamlı kabul edilmiştir.

Remisyonadaki şizofreni ve tedaviye dirençli şizofreni grubu birleştirilip şizofreni grubu olarak tanımlandığında ve sağlıklı kontrol grubuyla S100B ve GFAP değerleri açısından karşılaştırıldığında S100B (p=0.001) ve GFAP (p<0.001) değerleri sağlıklı kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Karşılaştırmaya dair detaylı bilgiler tablo 8’da verilmiştir.

Tablo 8: Şizofreni Hasta Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubu Arasındaki Biyokimyasal Değerlerin Karşılaştırılması

	Sch. Grubu (n=117)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=56)	P*
S100B	0.75 ± 0.5	0.89 ± 0.35	0.001
GFAP	0.43 ± 0.4	0.62 ± 0.27	<0.001

Sch: Şizofreni, GFAP: Glial Fibriler Asidik Protein, *= Mann-Whitney U Test

4.7. ŞİZOFRENİ HASTALARINDA EKT ÖYKÜSÜ VE KULLANILAN İLAÇLARLA MOLEKÜLLERİN KARŞILAŞTIRMASI

Şizofreni grubunda yer alan hastalarda EKT öyküsü, kullanılan ilaç sayısı, halen veya geçmişte depo ilaç kullanımı ve klozapin kullanımıyla S100B ve GFAP

değerleri arasındaki ilişki araştırılmıştır, söz konusu parametreler arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Karşılaştırmaya ilişkin veriler tablo 9’de sunulmuştur.

Tablo 9: Şizofreni Hastalarında EKT Öyküsü ve Kullanılan İlaçlarla Moleküllerin İlişkisi				
			Ort-SS	P*
EKT	S100B	Var (n=59)	0.71 ± 0.41	0.315
		Yok (n=58)	0.8 ± 0.58	
	GFAP	Var (n=59)	0.36 ± 0.15	0.057
		Yok (n=58)	0.5 ± 0.54	
Kullanılan İlaç Sayısı	S100B	Tek (n=23)	0.76 ± 0.47	0.928
		Çift (n=94)	0.75 ± 0.51	
	GFAP	Tek (n=23)	0.37 ± 0.14	0.456
		Çift (n=94)	0.44 ± 0.44	
Halen Depo İlaç Kullanımı	S100B	Var (n=52)	0.66 ± 0.46	0.078
		Yok (n=65)	0.83 ± 0.53	
	GFAP	Var (n=52)	0.45 ± 0.51	0.534
		Yok (n=65)	0.41 ± 0.29	
Geçmişte Depo İlaç Kullanımı	S100B	Var (n=45)	0.77 ± 0.51	0.739
		Yok (n=72)	0.74 ± 0.50	
	GFAP	Var (n=45)	0.41 ± 0.33	0.728
		Yok (n=72)	0.44 ± 0.44	
Klozapin	S100B	Var (n=47)	0.85 ± 0.52	0.082
		Yok (n=70)	0.69 ± 0.48	
	GFAP	Var (n=47)	0.4 ± 0.18	0.512
		Yok (n=70)	0.45 ± 0.5	
GFAP: Glial Fibriler Asidik Protein, EKT= Elektrokonvülsif Tedavi, Ort=Ortalama, SS= Standart Sapma, *= Independent Student T				

4.8. ÖLÇEK SKORLARI VE BİYOKİMYASAL DEĞERLERİ ARASI İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Bakılan biyokimyasal değerler ile remisyonadaki şizofreni hasta grubu, tedaviye dirençli şizofreni hasta grubuna ve toplam şizofreni hasta grubuna uygulanan ölçekler arasındaki ilişki incelendiğinde tedaviye dirençli şizofreni grubunda PANNS global alt ölçeği skoruyla S100B değeri arasında negatif yönde korelasyon bulunmuştur (p=0.015), yine tedaviye dirençli şizofreni grubunda SMMT değeri ile GFAP değeri arasında negatif yönde korelasyon bulunmuştur (p=0.022).

Ölçekler ve molekül düzeyine dair korelasyon analizine ait veriler tablo 10'de sunulmuştur.

Tablo 10: Şizofreni Hastalarında Klinik Ölçekler ve Biyokimyasal Markerlar Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.			
		S100B	GFAP
Tedaviye Dirençli Şizofreni Grubu	PANSS Pozitif Alt Ölçeği Skoru	-0.13	0.08
	PANSS Negatif Alt Ölçeği Skoru	-0.05	-0.1
	PANNS Global Alt Ölçeği Skoru	-0.32*	0.05
	PANNS Toplam Ölçek Skoru	-0.24	0.02
	CGI	0.17	0.24
	GAS	0.21	-0.21
	SMMT	0.07	-0.30*
Remisyonda Şizofreni Grubu	PANSS Pozitif Alt Ölçeği Skoru	-0.04	-0.13
	PANSS Negatif Alt Ölçeği Skoru	-0.11	-0.1
	PANNS Global Alt Ölçeği Skoru	-0.12	-0.14
	PANNS Toplam Ölçek Skoru	-0.02	-0.13
	CGI	0.01	0.01
	GAS	0.01	0.19
	SMMT	-0.12	0.19
Tüm Şizofreni Grubu	PANSS Pozitif Alt Ölçeği Skoru	0.09	-0.04
	PANSS Negatif Alt Ölçeği Skoru	0.11	-0.09
	PANNS Global Alt Ölçeği Skoru	-0.01	-0.04
	PANNS Toplam Ölçek Skoru	0.07	-0.06
	CGI	0.18	-0.01
	GAS	-0.11	0.07
	SMMT	-0.12	-0.01
GFAP: Glial Fibriler Asidik Protein, *p<0.05, Spearmen (rho) korelasyon testi kullanılmıştır.			

4.9. ŞİZOFRENİ TANILI HASTALARDA TEDAVİYE DİRENCİN YORDANMASINDA SOSYODEMOGRAFIK, BİYOKİMYASAL VE KLİNİK ETKENLERİN İNCELENMESİ

Tüm şizofreni hastaları değerlendirildiğinde hastalık süresi ile S100B değeri arasında pozitif yönde korelasyon($p=0.036$), tedaviye başlangıç ile GFAP değeri arasında da pozitif yönde korelasyon ($p=0.036$) bulunmuştur. Hastalık ilişkili değerlerle molekül düzeyine dair korelasyon analizine ait veriler tablo 11’da sunulmuştur.

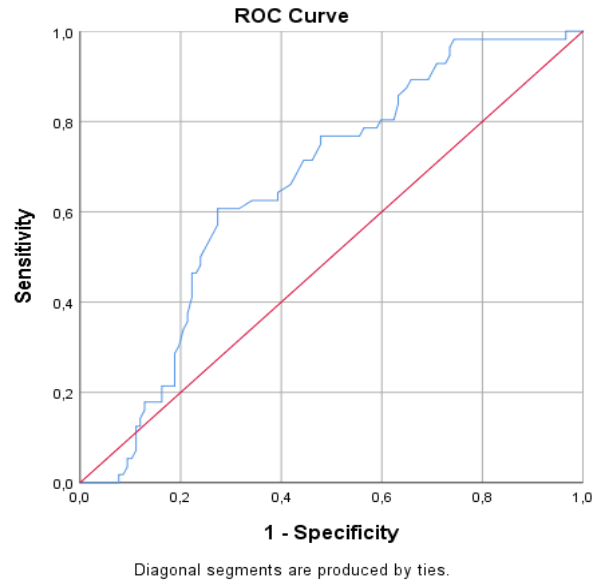
Tablo 11: Şizofreni Hastalarında Hastalık İlişkili Değerlerle ve Biyokimyasal Markerlar Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.		
	S100B	GFAP
Hastalık Başlangıcı	-0.04	0.10
Tedaviye Başlangıç	0.01	0.20*
Hastalık Süresi	0.20*	-0.03
Hastaneye Yatış	-0.10	-0.11
Klorpromazin Eşdeğer Doz	0.04	0.06
GFAP: Glial Fibriler Asidik Protein, * $p<0.05$, Spearmen (ρ) korelasyon testi kullanılmıştır.		

4.10. S100B VE GFAP’IN ROC EĞRİSİ İLE İNCELENMESİ

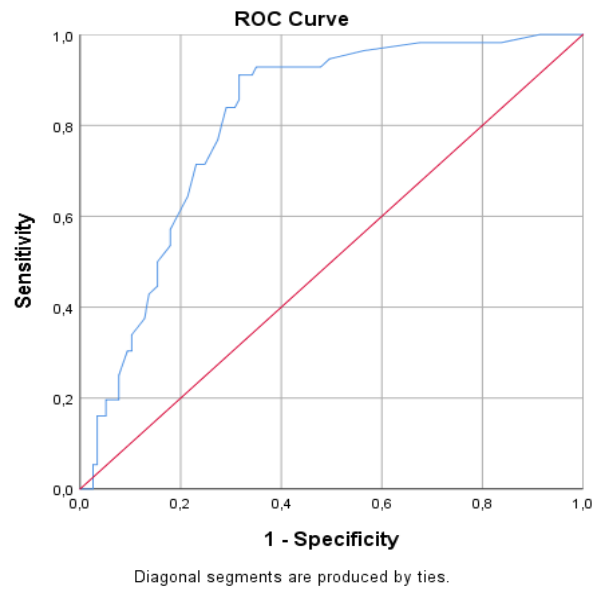
Sağlıklı bireyler ile şizofreni hastalarının S100B ve GFAP değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı çıkmış olup molekül değerleri roc eğrisi ile incelendiğinde S100B kesim (cut-off) değeri 0.755, GFAP kesim (cut-off) değeri 0.495 olarak saptanmıştır. Detaylı bilgiler tablo -12 ve grafik 1-2’de verilmiştir.

Tablo-12: Moleküllerin Roc Eğrisi ile İncelenmesi					
Parametre	Eğri Altında Kalan Alan (95%)	Kesim (Cut-off) Değeri	p	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
S100B	0.659 (0.577-0.742)	0.755	0,001	62.5	65.8
GFAP	0.809 (0.744-0.874)	0.495	<0,001	72.3	74.4

Grafik-1: S100B Roc Eğrisi



Grafik-2: GFAP Roc Eğrisi



5.TARTIŞMA

Bu çalışmaya şizofreni tanılı 117 hasta ve 56 sağlıklı kontrol dahil edilmiş olup; tedaviye yanıt veren, tedaviye dirençli şizofreni hastalarının ve sağlıklı kontrollerin serum GFAP ve S100B düzeyleri, bu parametrelerin hastalık patogenezi, glial fonksiyon, klinik değişkenler ve tedaviye yanıt ile ilişkisi incelenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen bu üç grup sosyodemografik veriler açısından incelenmiş olup, gruplar arasında yaş ortalaması, cinsiyet, boy, kilo beden kitle indeksi ve sigara kullanımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmaya dahil edilmiş olan gruplar arasındaki eğitim düzeylerine bakıldığında tedaviye dirençli şizofreni hasta grubunun da remisyondaki şizofreni hasta grubunun da eğitim düzeyleri, sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak saptanmıştır. Sonradan şizofreni tanısı alan bireyler ile sağlıklı kontrollerin akademik kayıtlarından elde edilen nesnel test puanlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada; daha sonra şizofreni tanısı alacak olan bireylerin test puanlarının, birinci akademik yıldan itibaren sağlıklı akranlarından önemli ölçüde düşük olduğu ve test puanlarındaki bu farklılığın yıllar geçtikçe daha da arttığı gösterilmiştir (87). Ergenlik döneminde nöron büyümesinde bozulma, yetersiz sinaptik plastisite, aşırı artmış sinaptik budama, artmış immün aktivasyon ve yüksek kortizolün, dendritlerde ve beyin bağlantılarında azalmaya yol açtığı düşünülmektedir. Bu mekanizmalarsa psikozun başlangıcında ve bilişsel işlevlerde görülen bozulmada etkili olabilmektedir (88). Çalışmamızdaki veriler de literatür ile uyumlu olup, şizofreni hastalığının erken tanısı ile bilişsel gerilemenin azaltılmasına yönelik müdahalelerde bulunularak, hastaların eğitimlerinin sürdürülmesi olanağı elde etmeleri ileri dönemdeki yaşamları ve toplumdaki yerleri açısından önem kazanmaktadır.

Evlilik oranlarına dair gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, şizofreni hastalarında evlilik oranlarının sağlıklı kişiler veya diğer psikiyatrik bozuklukları olan kişilere göre daha düşük olduğunu ortaya koymaktadır. Daha düşük evlilik oranları ise; hastalık öncesi uyum bozukluğunun heteroseksüel ilişkileri etkilemesi, hastalığın daha genç yaşta başlaması, hastalık ile ilişkili semptomlar,

sosyal ve mesleki engellilikle ilişkilendirilmektedir (89). Çalışmamızdaki evli olma oranına ilişkin elde edilen veriler de bu bulgular ile uyumlu olarak; tüm gruplar arasında sağlıklı kontrol grubunda hem remisyon hem tedaviye dirençli şizofreni grubuna göre evlilik oranı anlamlı derecede yüksek olarak saptanmıştır. Ayrıca çalışmamıza katılan gönüllülerin kimle birlikte yaşadığı incelendiğinde, sağlıklı grubun daha yüksek oranda eş ve çocuklarıyla yaşadığı, şizofreni tanısı olan her iki grubun ise anlamlı derecede yüksek oranda ebeveynleriyle yaşadığı görülmektedir. Şizofreni bir halk sağlığı sorunu olarak ele alınmakta olup, şizofreni hastasının bakım vereni hastalığın uzun vadeli sonuçlarını önemli ölçüde etkilemektedir. Bu nedenle de aileler şizofreni hastalığında önemli bir role sahiptir (90). Şizofreni hastasının bakım vereni olmanın da bazı zorlukları bulunmaktadır. Bu nedenle hastalık ele alınırken bakım vermenin şizofreni hastalarının aileleri üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi, sadece ailenin iyiliği için değil, aynı zamanda hastaların sağlığı için de önem taşıyan bir husustur. Bu nedenle de hastanın tedavi süreci planlanırken aileler ile de doğrudan çalışılması gerekmektedir (91). Çalışmamızda hastaların aileleriyle birlikte yaşama oranlarının yüksek olması sosyal desteklerinin iyi olduğunu düşündürmekle beraber, ailelerin tedavi süreci ve hastalık hakkında bilgilendirilmesine, desteklenmesine ve bunun şizofreni seyrine olan etkisine ilişkin ileri araştırmalar yapılması gerekmektedir.

Çalışma durumları açısından da tüm gönüllülerin değerlendirildiği çalışmamızda hem tedaviye dirençli hem de remisyonadaki şizofreni hasta grubunun her ikisinde de bir işte çalışma oranının sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur. Şizofreni hastalarının tanı almadan önce ve tanı aldıktan sonraki çalışma hayatlarının incelendiği bir diğer çalışmada ise, bireylerin şizofreni tanısı almalarından itibaren çalışma oranlarında tanı öncesi döneme göre bir düşüş olduğu ve şizofreni tanılı bireylerin %80'inin engelli aylığı aldığı ortaya koyulmuştur (92). Şizofrenide psikososyal işlevlerde bozulma görülmektedir. Bu nedenle şizofreni hastalarının işsiz, evsiz, yoksul, ev işlerini ve özbakımını yerine getirmekte zorluk yaşayan hem bakım verenlerinden hem de mevcut ruh sağlığı hizmetlerinden sürekli desteğe ihtiyaç duyan kişiler olma olasılıkları yüksektir. Bireylerin ekonomik olarak üretken olma ihtimalinin en yüksek olduğu 25-54 yaş grubunda hastalıktan etkilenim, şizofrenideki en büyük toplumsal yükü

oluşturmaktadır. Şizofreni hastaları ve ailelerinin üretkenliğindeki kayıplar, tedavi için yapılan masraflar ve sağlık sistemi üzerindeki ciddi yükler önemli ekonomik zorluklara neden olmaktadır (18). Şizofreni, tüm toplumu etkileyen ve bu etkileri göz önünde bulundurulması gereken bir hastalık olup, çalışma hayatına ve sosyal hayata daha fazla katılmalarına yönelik ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamıza dahil edilen remisyonadaki şizofreni hasta grubunda, PANNS alt ölçek skorları ve PANNS toplam skoru, tedaviye dirençli olan şizofreni grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak bulunmuştur. Ayrıca, bu çalışmaya dahil edilen şizofreni hasta grubunun PANNS değerleri, dahil edildikleri gruba göre, tedaviye dirençli ve remisyonadaki şizofreni kriterleri ile uyumludur. KPDÖ skorları ise klinik şiddeti göstermekte olup, bu çalışmaya dahil edilen tedaviye dirençli şizofreni grubunda anlamlı derecede yüksek olarak saptanmıştır. Remisyon açısından bir diğer önemli kriter ise klinik global izlem ölçeklerinde anlamlı değişikliklerin olması olup (6), çalışmamıza dahil edilen remisyonadaki hasta grubunda tedavi dirençli hasta grubuna göre anlamlı derecede düşük olarak saptanmıştır.

Şizofreni ve şizoaffectif bozukluk tanımlı hastalarda sosyodemografi verilerinin SMMT skorları ile ilişkisinin incelendiği bir çalışmada, hastanede kalış süresinin uzunluğu SMMT skorları ile ilişkili bulunmuş ve hastanede kalış uzadıkça SMMT skorlarında azalma görüldüğü saptanmıştır. Hastanede daha uzun süre kalan hastaların daha şiddetli psikotik semptomlara ve daha fazla bilişsel bozukluğa sahip olma eğiliminde oldukları belirtilmiştir (93). Çalışmamızda da tedaviye dirençli şizofreni grubunda SMMT skorları, remisyonadaki şizofreni grubuna göre anlamlı derecede düşük olarak bulunmuştur. Daha şiddetli psikotik belirtiler ve daha kötü prognoza sahip dirençli grupta bilişsel işlevlerde daha çok bozulma görülmesi literatür ile uyumlu olup; bilişsel işlevlerin hastalık boyunca daha iyi seyretmesi için hastalara erken müdahalelerde bulunulması önemlidir.

Şizofrenin başlangıç yaşı, başlangıç yaşının hastalığa etkisi ve şizofreninin beyinde yarattığı değişiklikler ile ilgili birçok araştırma yapılmıştır. Beyin görüntülemesi ile ilgili kohort çalışmaları; çocukluk ve ergenlikte beyinde görülen olgunlaşma süreçlerinde beyinde bazı normal yapısal değişiklikler bulunduğunu ve bu kritik dönemlerde şizofreninin başlamasının, ilgili bölgelerindeki hem gri madde hem de beyaz maddenin normal olgunlaşmasında ve ilgili işlevlerde bozulmadan

kaynaklanabileceğini belirtmiştir (94). Şizofreninin başlangıç yaşı ile bilişsel fonksiyonların ilişkisinin incelendiği bir diğer çalışmada da erken başlangıçlı şizofreni hastalarında ciddi bilişsel bozulmalar görülürken daha geç başlangıçlı şizofreni hastalarında bilişsel işlevlerin nispeten korunmuş olduğu ortaya koyulmuştur. Bu bulgunun, hastalık prognozunun ve şiddetinin farklı başlangıç yaşları ile ilişkili olduğu görüşünü desteklediği; ayrıca geç başlangıçlı şizofreni hastalarının bilişsel işlevleri değerlendirildiğinde de bilişsel işlevlerde görülen bozulmanın yalnızca yaşlanma ve ilgili faktörlerin bir sonucu olmaktan ziyade hastalıkla ilgili olduğunu düşündürdüğü belirtilmiştir (95). Şizofreni hastalarının yaklaşık %20-30'unun tedaviye dirençli olduğu düşünülmekte ve bu hasta grubu hem hastaların kendisi hem de sağlık hizmetleri için ciddi bir yük oluşturmaktadır. Hastalığın seyri sırasında tedavi direncinin erken belirlenmesi ve erken müdahale edilebilmesi önemlidir. Bazı çalışmalar erken başlangıç yaşını, daha çok sayıda hastane yatışı, daha kötü semptomatoloji, daha fazla relaps, daha zayıf sosyal ve mesleki işlevsellik; yani daha kötü prognostik faktörler olarak değerlendirilmekte ve bu faktörlerin çoğu da tedaviye dirençli şizofreni ile ilişkilendirilmektedir(96). Çalışmamızda da bu bulgular ile uyumlu olarak tedaviye dirençli şizofreni grubunun hastalık başlangıç yaşı, remisyonadaki şizofreni grubunun hastalık başlangıç yaşına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak bulunmuştur.

Bir metaanalizde; global psikopatolojinin şiddeti, pozitif semptomlar, negatif semptomlar ve fonksiyonel sonuçlarla ölçülmüş ve tedavi edilmemiş psikoz süresinin daha kısa olması, antipsikotik tedaviye daha fazla yanıt ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca tedavi edilmemiş psikozda tedavi başlayana kadar geçen süre daha çok negatif semptomlar ile ilişkilendirilmiş ve potansiyel olarak değiştirilebilir bir prognostik faktör olarak ele alınmıştır (97). Çalışmamızda da tedaviye dirençli şizofreni grubunda tedavi başlayana kadar geçen süre, remisyonadaki şizofreni grubundan anlamlı derecede uzun olarak bulunmuştur. Bu da tedavisiz geçen sürenin uzunluğunun antipsikotik tedaviye yanıtı etkilemesi sebebiyle hastalığın erken dönemde tanı ve tedavi almasının hastalığın prognozu açısından oldukça önemli olduğunu göstermektedir.

Şizofrenide önemli işlevsel ve prognostik öneme sahip negatif belirtiler ve yürütücü işlevler arasındaki ilişkinin ele alındığı bir çalışmada, bu ilişkide hastalık

süresine göre farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Hastalık evrelemesi yapılırken zamansal bir ilerleme değil, hastalık ilerledikçe gözlemlenen patofizyolojik ve klinik değişiklikler ele alınmaktadır. Ancak hastalığın ilerlemesine ilişkin kesin ölçümler eksik olması sebebiyle, hastalık süresinin de bazı belirtiler açısından önemli olduğu ve hastalığı evrelerken göz önünde bulundurulması gerektiği öne sürülmüştür (98). Şizofrenide hastalık süresinin beyin üzerindeki etkilerini inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır. Kronik şizofreni hastalarında; superior frontal girus, superior temporal girus, superior oksipital girus, talamus ve putameni içeren beyin bölgelerinde gri madde azalmasının daha uzun bir hastalık süresi ile ilişkili olduğunu belirtilmiştir. Ayrıca şizofreni hastalarında artan hastalık süresinin daha zayıf dikkat ile de ilişkili olduğu bulunmuştur (99).

Şizofrenin patofizyolojisinde önemli bir yeri olan hipokampüste ise başta glutamaterjik yollarda olmak üzere bazı değişiklikler görülmektedir. Bu değişikliklerin genetik faktörlere, anormal nörogelişime, anormal nöral plastisiteye bağlı olabileceği; ancak herhangi bir bilinen nörodejeneratif sürece bağlı olmadığı düşünülmektedir. Hipokampüsteki değişikliklerin ise şizofrenide görülen psikotik semptomlardan ziyade, şizofrenideki nöropsikolojik bozukluklar ile ilişkili olmasının muhtemel olduğu belirtilmiştir (100).

Şizofrenide yaygın olarak görülen azalmış hipokampus hacminin hastalık süresi ve tedavi etkileri ile ilişkisini inceleyen bir diğer çalışmada ise; hipokampus hacminin hastalığın şiddetiyle ya da hastanın yaşı ile ilişkili değil, hastalık süresine bağlı olarak daha fazla miktarda azaldığı ortaya konulmuştur (101). Bahsedilen tüm bu değişiklikler hastalığın klinik seyrini etkileyebilmekte ve tedavi yaklaşımı açısından önem kazanmaktadır. Çeşitli çalışmalarda sadece hastalığın şiddeti ile ilişkili değil süresiyle ilişkili olarak da bazı değişikliklerde artış olabileceği gösterilmiştir. Çalışmamızda da tedaviye dirençli şizofreni grubunun hastalık süresi, remisyonadaki şizofreni grubunun hastalık süresine göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde fazla olarak bulunmuştur.

Tedavi dirençli şizofreninin, yaşam kalitesinde azalma, hastalıkla ilişkili ve tedaviyle ilişkili yan etkilerin varlığı, tıbbi maliyetlerde, ciddi komorbidite oranlarında ve intihar riskinde artış ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmaya göre tedavi dirençli şizofreni hastalarının hastaneye yatış maliyetlerinin genel nüfustan 60 kat, tedavi dirençli olmayan şizofreni hastalarından ise 10 kat fazla olduğu belirtilmiştir (102). Şizofreni hastalarının hastane yatış sayısını etkileyebileceği düşünülen birçok faktör bulunmaktadır. Erken başlangıç yaşı ve komorbid durum bu etkenlerden bazıları olup aynı zamanda daha uzun hastanede kalış süresi, daha sık hastaneye yatış, daha kötü prognoz ve daha büyük ekonomik yük için risk faktörleri olarak değerlendirilmektedirler (103). Hastane yatışı gerektiren psikotik atakların, bilişsel ve işlevsel gerilemeler ve beyin yapısındaki değişiklikler için risk oluşturabileceği düşünülmektedir. Hastanede uzun veya kısa süreli yatışın kendisinin bilişsel ve işlevsel değişikliklere yol açtığına dair çok az kanıt olsa da hastaneye yatışların nedeninin bu bilişsel ve işlevsel bozulmaların da sebebi olabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Bu nedenle de nüksün önlenmesi ve dirençli semptomları olan hastalara yardımcı olacak tedavilerin keşfedilmesinin, şizofreni hastalarında yaşam boyu bilişsel ve işlevsel bozulma riskini azaltabileceği düşünülmektedir (104). Çalışmamızda da tedaviye dirençli şizofreni grubunda hastaneye yatış sayısı, remisyondaki şizofreni grubunun hastanede yatış sayısına göre anlamlı derecede fazla olarak bulunmuş olup bu bulgular literatür ile uyumludur.

Her iki hastalık grubunda kullanılan ilaçlar ve dozları klorpromazine eş değer doz olarak da hesaplanmış olup, tedaviye dirençli şizofreni grubunda klorpromazin eş değer dozu remisyondaki şizofreni grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur. Birden çok etkene bağlı, ilerleyici ve hastalar arası farklı semptomatoloji ile seyreden bir hastalık olması sebebiyle, şizofrenide tüm hastalar için geçerli bir tedavi protokolü bulunmamaktadır, ancak hastalar için erken dönemde etkili tedaviyi bulmak oldukça önemlidir. Tedavinin amacı; psikotik alevlenmenin sıklığını ve şiddetini azaltmak, semptomları, fonksiyonel kapasiteyi ve yaşam kalitesini iyileştirmektir. Antipsikotik ilaç seçimi yapılırken; yan etki profili başka olmak üzere, bireysel tercih, önceki tedaviye yanıt, tıbbi öykü, risk faktörleri, uyum öyküsü göz önünde bulundurulmalıdır (105). Tek bir hasta için birden fazla antipsikotik ilacın birlikte reçete edilmesi polifarmasi anlamına gelir. Polifarmasiye, uluslararası psikiyatri servislerinde %50'ye varan bir yaygınlıkta rastlandığı belirtilmiştir. Birden fazla antipsikotik reçetelemenin yaygın bir nedeni, antipsikotik

monoterapisi ile elde edilenden daha fazla veya daha hızlı bir terapötik yanıt elde etmektir, ancak bu stratejinin yararı ve riski oldukça belirsizdir ve kombine antipsikotik kullanımı, özellikle de yan etki yükünün artışına sebep olmaktadır (106). Çalışmamızda da tedaviye dirençli şizofreni grubunda çoklu ilaç kullanımı remisyondaki şizofreni hasta grubuna göre anlamlı derece de yüksek bulunmuştur.

Bir çalışmadaki gözlemsel veriler, tedaviye dirençli hastalarda klozapinin üstün etkinliğine dair sağlam kanıtlara rağmen, klozapin başlanmadan önce ortalama 50 aylık bir gecikme olduğunu işaret etmektedir. Klozapin yerine genelde yüksek doz antipsikotik ya da antipsikotik polifarmasisi ile tedavi verildiğini ve klozapin reçetelenmesini kısıtlayan faktörlerin hastalardan çok klinisyenlere ait olduğunu göstermektedir (107). Çalışmamızda ise polifarmasi dirençli şizofreni grubunda daha yüksek oranda görülse de klozapin kullanımı arasında her iki grup arasında anlamlı fark görülmemektedir. Bu da çalışmaya dahil edilen hasta grubunda klozapinin sadece dirençli grupta ve geç dönemde değil, erken dönemde de başlanmış ve remisyon sağlanmış ve klozapinin hastalar ile klinisyenler tarafından daha erken dönem kullanılıyor olabileceğini göstermektedir.

Çocukluk çağında şizofreni tanısı almış hastalardan elde edilen glial progenitör hücrelerin farelerde kullanılması yoluyla glial disfonksiyonun incelendiği bir çalışmada; bu kimerik farelerde oligodendrosit matürasyonunda, miyelinasyonda, astrositlerin yapısal olgunlaşmasında bozukluk ve daha az sinaptik dallanma olduğu gösterilmiştir. Ayrıca sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek kaygı seviyeleri, anhedoni, sosyal eksiklikler, hiperaktivite, yürütme belleğinde ve uykuda bozulma gözlemlenmiştir. Bu da glial hücrelerde bozukluğun şizofreni benzeri bir tablo oluşturduğunu ortaya koymaktadır (108). Glial farklılaşmadaki bozukluğun şizofreninin başlangıcında görüldüğü, ancak reaktif gliozisin şizofreninin oluşması için bir ön koşul olmadığı ve bu sebeple de çalışmalarda şizofrenide gliozise ilişkin farklı veriler elde edildiği düşünülmektedir. Bu nedenle şizofrenide glial hücrelerin rolü incelenirken reaktif gliaya değil, glial hücrelerin gelişimsel bozukluklarına odaklanmak gerektiği öne sürülmüştür (40).

Şizofreni hastalarında nörogelişimsel bazı farklılıklar görülmektedir. Beyin gelişim sürecinde astrositlerin önemli bir yeri olması sebebiyle şizofrenideki

gelişimsel farklılıkların astrositlerle ilişkili olabileceği ve astrosit ilişkili belirteçlerin bu anlamda yol gösterici olarak kabul edilebileceği düşünülmektedir. Bir çalışmada, şizofreni hastalarında S100B düzeyi düşük olarak bulunmuş ve S100B'nin astrosit kaynaklı pleitrofik bir faktör olduğu, düşük S100B düzeylerinin şizofrenide merkezi sinir sistemi gelişiminde bozukluk ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (65). Çalışmamızdaki sonuçlara göre S100B, hem remisyonadaki hasta grubunda, hem de tedaviye dirençli hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre; hem de tüm şizofreni hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ancak hastalığın klinik şiddeti ve işlevselliği gösteren ölçekler ile bir korelasyon saptanmamıştır. Sonuçlarımız S100B'nin hastalığın şiddeti ve prognozu ile ilgili bir biyokimyasal belirteç olmaktan çok hastalığın patogeneziyle ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

S100B'nin artan serum seviyeleri ise, inme, kafa travması ve nörodejeneratif hastalıklar gibi merkezi sinir sistemi hasarının çeşitli biçimleriyle ve aynı zamanda psikiyatrik bozukluklarla pozitif olarak ilişkilendirilmiştir. Ancak artan serum S100B düzeylerinin nörodejeneratif veya nörodejeneratif bir yanıtı yansıtmadığı şu anda kesin olarak bilinmemektedir (109). Bu konuda net bir sonuca ulaşmak için daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Psikiyatrik bozukluklarda nöronal patolojinin bir kısmı glutamat reseptör aşırı aktivasyonundan (eksitotoksikite) kaynaklanmaktadır. S100B'nin N-metil-D-aspartat (NMDA) kaynaklı nöronal hücre ölümü üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada, çok düşük S100B konsantrasyonlarının hipokampal nöronları NMDA toksisitesine karşı önemli ölçüde koruduğunu gösterilmiştir. Bu da beyin hasarına glial yanıt sırasında salgılanan S100B'nin psikiyatrik bozukluklarda nöroprotektif ve aynı zamanda nörodejeneratif etkiler gösterebileceğini düşündürmektedir (109).

Astrositler, glutamaterjik sistem ve dolayısıyla sinaptik plastisite ve nöron korunması ile yakından ilişkilidir. Hipokampüste bulunan nöronları eksitotoksik hasardan koruduğu düşünülen S100B, glutamat düzeyinden etkilenmektedir. Bir diğer çalışmada, hipokampüsteki nöronlarda serumun eksiltilmesiyle oksidatif stres uyarılmış ve buna bağlı olarak tetiklenen toksik glutamat seviyelerinin, S100B salınmasını azalttığı gösterilmiştir (50,110). Serum eksikliği, bir süre sonra normal

seviyeye dönen cAMP artışına sebep olmakta, ancak glutamat cAMP’de beklenen bu pikin görülmesini engellemektedir. S100B’nin nöron koruyucu olduğu düşünülen rolü göz önüne alındığında, S100B salgılanmasındaki bir azalmanın, glutamat eksitotoksitesinin neden olduğu doğrudan hasarı gösterdiği öne sürülmüştür (50). Çalışmamızda da her iki hasta grubunda S100B konsantrasyonunun sağlıklı kontrollerden düşük olarak saptanması, şizofreninin etiyolojisini açıklamada yer alan glutamat teorisi ile uyumludur ve şizofreni patogenezinde glial hücrelerin önemli bir yeri olduğunu ortaya koymaktadır.

S100B seviyesinin yüksekliği hücre ölümü ile ilişkilendirilmiş olmasına rağmen, S100B aynı zamanda nörotrofik bir sitokin olarak da çalışmaktadır. Bu nedenle, yüksek glutamat seviyeleri sebebiyle azalan S100B sekresyonu, doğrudan eksitotoksik hasar olarak kabul edilse de faydalı bir mekanizma ile ilişkili olabileceğinin de göz önünde bulundurulması gerektiği belirtilmiştir (50). Şizofreni hastalığının seyrinde tedaviye yanıt ve yanıtızlık hem hasta hem toplum açısından oldukça önemli bir unsuru oluşturmaktadır. Çalışmamızda da hem nörodejeneratif hem nörorejeneratif süreçlerle ilişkili olduğu düşünülen S100B’yi tedaviye yanıtla ilişkilendirmek amacıyla hem remisyonda hem de dirençli şizofreni grubunda bu molekül değerlendirilmiştir; ancak elde edilen bulgular ve önceki literatür göz önünde bulundurulduğunda bu molekül ve dolayısıyla glial hücrelerin, hastalığın prognozundan çok hastalığın etiyopatogenezinde belirleyici olduğu düşünülmektedir.

Şizofreniye neden olan temel patolojilere ikincil olarak glutamat ve potasyum dengesinde, uyku düzeninde bozulma, ilaç tedavisi gibi glial hücreleri etkileyebilecek diğer faktörler ortaya çıkmaktadır. Bu etkenlerin çoğu glial farklılaşmadaki temel sorunlarla ilişkili olmadan glial hücrelerde reaktif değişikliklere yol açmaktadır. Bu ikincil etkiler, şizofreni hastalarının beyinlerinde postmortem görülen glial değişikliklerin birbiriyle tutarlı olmamasını açıklayabilmektedir (40). Glial hücreleri etkileyebilecek faktörler her hasta için farklı olabileceği için, patogenezdaki temel patolojileri benzer bile olsa hastalık sürecinde beyindeki görülecek değişikliklerin her hasta için birbirinden farklı olması beklenebilmektedir.

S100B'nin yanı sıra farklı glial hücrelerin farklı fonksiyonlarını yansıtan GFAP değerleri de şizofrenide glial hipotez için ışık tutucu olmaya başlamıştır. Bir çalışmada, şizofreni hastalarından merkezi sinir sisteminde inflamasyon belirtisi olan alt grubunda, inflamasyon belirtisi olmayan gruba göre GFAP ekspresyonu artmış olsa da bu artışın kontrol grubunda gözlenen maksimum seviyeden fazla olmadığı ortaya koyulmuştur. Bu durum, bilinen bir gliosis tetikleyicisinin varlığında bile, şizofrenideki astrositik yanıtın, sağlıklı kontrollere göre beklenenden daha az olabileceğini; astrogliosis ile ilgili değişen veriler olmasının ise farklı astrogliosis türlerinin varlığı, astrosit reaksiyonlarının kısa sürmesi veya astrosit işlevinin engellenmesi ile açıklanabileceği belirtilmiştir (111). Ayrıca astrosit sayısının hipokampüste artmış olmasına rağmen, prefrontal korteks ve nükleus akumbenste azalmış olduğu görülmüş ve bu değişikliklerin şizofreni patogeneğinde glial hücrelerin yer aldığını, mezokortikal ve mezolimbik sistemlerdeki astrosit sayılarındaki farklılıkların şizofrenideki belirtilerin ortaya çıkışını etkileyebileceğini düşündürmüştür (11). Bir diğer çalışmada, şizofreni hastalarının beyin bölgelerinde GFAP mRNA bakılmış olup, ön singulat korteksinin beyaz maddesinde azalmış olarak saptanmış ve bunun şizofrenide astrositlerin GFAP eksprese eden alt kümesinde bir azalmayı gösterebileceği ya da mevcut hücrelerde işlevsel bir bozulma olduğunu gösterebileceği belirtilmiştir (5). GFAP, astrositlerin reaktif gliosis işlevinde yer almasının yanı sıra, rejenerasyon, sinaptik plastisite, reaktif gliosis, şaperon aracılı otofaji, glutamat transportu, kan beyin bariyeri oluşumun, santral sinir sisteminin normal miyelinizasyonunun korunmasında da görev almaktadır(66). Bu nedenle de GFAP'ın artması ve azalmasının sonuçları değerlendirilirken farklı bölgelerde, çok sayıda işlevi olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Sinaptik aktivitede glutamat önemli olduğu kadar, glutamatın sinaptik aralıktan uzaklaştırılması da glutamat eksitotoksitenin önlenmesi açısından kritik bir öneme sahiptir. Glutamatı sinaptik aralıktan uzaklaştırılması astrositler tarafından taşıyıcı aracılığıyla gerçekleştirilmekte olup, bu taşıma işleminde hücre iskeleti ve dolayısıyla da hücre iskeletinde yer alan bir molekül olan GFAP yer almaktadır. Bu veriler, şizofreninin patofizyolojisinde astrositlerle ilgili bir bileşenin de yer aldığını, enzimatik aktiviteye ve hücre iskeleti bütünlüğüne katkı sağlayan astrositlerle ilişkili

moleküllerin hastalıkla ilişkili anormalliklerde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (44).

Bir çalışmada, şizofrenide görülen kortikal incelmanın, kullanılan antipsikotik dozundan ve hastalık şiddetinden bağımsız olarak glutamaterjik metabolit seviyelerindeki değişikliklerle ilişkili olduğunu gösterilmiştir (112). Şizofrenide görülen yapısal değişikliklerin, N-metil-D-aspartat reseptör hipofonksiyonunu takiben glutamaterjik aktivitede paradoksal bir artışın bir sonucu olarak ortaya çıkan eksitotoksik etki sonucu oluşabileceğini düşündüren bulgular mevcuttur (113).

Bu nedenle çalışmalarda astrosit işlevi değerlendirilirken, astrosit hücre morfolojisini belirleme ve değiştirmede rolü olan bir molekül olan GFAP da incelenmiştir. Çalışmamızda da şizofreni tanılı hastalarda glial hücrelerin işlevlerini değerlendirmek amaçlanmış ve sonuçlara göre GFAP, hem remisyondaki hasta grubunda, hem de tedaviye dirençli hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre; hem de tüm şizofreni hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Hipokampus-prefrontal koteks yolu glutamaterjik monosinaptik projeksiyonları içermektedir. Bu nöronlar hem NMDA hem de AMPA reseptör aktivasyonu yoluyla prefrontal kortekste hem piramidal hem de inhibitör ara nöronlar üzerinde uyarıcı bir etkiye sahiptir ve uzun süreli potansiyalizasyon ve uzun süreli depresyon arasındaki dengenin korunmasını sağlamaktadır. Bu dengenin bozulmasının şizofrenideki negatif, bilişsel ve davranışlar semptomlarına yol açtığı ve önemli bir tedavi hedefi olduğu öne sürülmektedir (114). Astrosite özgü bir ara filaman olan GFAP'ın kaybı; iskemik hasara karşı duyarlılıkta artma, hipokampal uzun süreli potansiyalizasyonda artma ve serebellar uzun süreli depresyonda azalma ile sonuçlanmaktadır. Glutamat reseptörünün ise, hücre ölümü ve hücresel plastisite ile ilgili olduğu bilinmektedir. GFAP'ın glutamat taşınmasına olan etkisinin incelendiği bir çalışmada, GFAP kaybının astrositte glutamat taşıyıcılarının azalmasına sebep olduğu, dolayısıyla GFAP'ın astrositik ve nöronal glutamat metabolizması ve işlevini modüle etmede yer aldığı gösterilmiştir (115). Glutamatın hücreye alınmasından çoğunlukla Uyarıcı mino asit taşıyıcı 2 (EAAT2) sorumludur ve bu taşıyıcının blokajı, oligodendrositlerde hücre ölümüne, demiyelinizasyona ve

aksonal hasara yol açmaktadır. Şizofrenide de parahipokampal bölgede ve dorsolateral prefrontal kortekste bu taşıyıcının azalmış olduğu gösterilmiştir (116).

Jurga ve arkadaşlarının yaptığı bir derlemede ise glial hücrelerden astrositlerin aktivasyon fenotiplerine bağlı olarak sitotoksik veya sitoprotektif bir şekilde de hareket edebileceğini hatırlamanın önemli olduğu vurgulanmaktadır. Astrositler tarafından sunulan farklı belirteçlerin doğrudan işlevsel durumla ilişkili olması sebebiyle, durumları tanımak için daha spesifik belirteçlere ihtiyaç duyulmakta olduğu belirtilmiştir (117).

Çalışmamızda da tedaviye dirençli ve remisyonadaki şizofreni hastalarında, glial hücrelerin fonksiyonları GFAP ve S100B aracılığıyla değerlendirilmiştir. Glial hücrelerin hastalığın prognozunda etkin bir rolü olup olmadığı incelenmiş, GFAP ve S100B'nin şizofreni tanılı hastalar için olası bir prognostik biyobelirteç olarak kullanılabilirliği araştırılmış; ancak her iki hasta grubu arasında anlamlı fark bulunamamış olsa da, sağlıklı grupla molekül düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmuş olması glial hücrelerin şizofreni patogenezinde yer aldığını, ancak prognozunu değerlendirmede kullanılamayacağını ortaya koyulmuştur. Tedaviye yanıt ve şizofreni patogenezi birçok farklı değişkene bağlıdır ve şizofreni vakalarının ne kadarında glial hücre disfonksiyonunun hastalıkta ne miktarda etkili olduğu henüz bilinmemektedir, ancak yapılacak çalışmalarda glial patolojiyi araştırmanın şizofreni patogenezinin daha iyi anlamaya ve bu sayede de şizofreni prognozunu daha iyi hale getirmeye yönelik imkan sağlayabileceği düşünülmektedir.

Glial hücrelerin birçok durumla ilgili fizyolojik ve patolojik süreçlere dahil olabileceklerini göz önünde bulundurmak önemlidir. Hastalık süreçlerindeki patogenezi aydınlatmak açısından glial hücreler ve bu hücrelerle ilgili belirteçler ile ilgili ileri, daha geniş hasta gruplarını ve görüntüleme yöntemlerini içerir bilimsel araştırmalara ihtiyaç vardır.

6. ÇALIŞMANIN GÜÇLÜ YANLARI VE KISITLILIKLARI

Çalışmamızın güçlü yanları ve bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmamızdaki grupların kesitsel (cross-sectional) olarak dahil edilmiş olması kısıtlılıklarımız arasında sayılabilmektedir. Çalışmaya dahil edilen bu üç grubun sosyodemografik verilerinde, gruplar arasında yaş ortalaması, cinsiyet, boy, kilo beden kitle indeksi ve sigara kullanımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuyor olması, bu etkenlerin S100B ve GFAP üzerinde olabilecek etkilerini ortadan kaldırmakta ve bu durum çalışmamızın bir diğer güçlü yanı olarak dikkat çekmektedir. Çalışmamızın güçlü yanlarından bir diğeri ise, hasta grubu olarak hem dirençli hem remisyon grubunun hem de kontrol grubunun yer almış olması ve moleküllerin hem hasta grupları arasında hem de sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış olmasıdır.

Çalışmaya dahil edilen remisyon ve tedaviye dirençli her iki gruptaki şizofreni hastalarının tüm tedavi süreci ele alındığında, geçmişte kullanmış olduğu ve günümüzde kullanmakta olduğu ilaç grupları benzer ilaç grupları olmalarına rağmen, birbirleriyle tamamen aynı ilaç doz ve süresinde olmamaları sebebiyle ilaçların araştırılan moleküllere ve hastalık sürecine etkisi tam olarak dışlanamamış olması çalışmamızın kısıtlılığıdır. Ayrıca sağlıklı kontrol grubu çoğunlukla hastane çalışan popülasyonundan oluşmakta olup bu durum grupların homojen dağılımını etkilemiş olabilmesi çalışmamızın bir diğer kısıtlılığıdır. Örneklen sayısı glial hücrelerin şizofreni patogenezindeki etkilerini daha kesin olarak değerlendirebilmek için yeterli olmayabilir.

7. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, şizofreni patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülen hem inflamatuvar hipotez, hem nörodejenerasyon hipotezi, hem de biyokimyasal araştırmalar ile ilgili olarak yer alan glial hücrelerin rolü S100B ve GFAP ile değerlendirilmiştir. Bu moleküllerin her ikisi de hem tedaviye dirençli hem remisyon grubunda sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı ölçüde düşük olarak bulunmuştur. Ancak tedaviye dirençli ve remisyonundaki hasta grubu arasında bu moleküller açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bu da glial hücrelerin, şizofreni patogenezinde yer aldığını göstermektedir. Ancak bu moleküllerin prognostik belirteçler olarak ele alınıp alınamayacağını değerlendirmek için daha ileri klinik araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda glial hücrelerin fonksiyonları sadece GFAP ve S100B ile değerlendirilmiş olup, glial hücrelerden kaynaklanan birçok farklı molekül bulunmaktadır. Glial hücrelerin şizofrenide patogenezi ve prognozundaki etkisini anlamak için gelecekte yapılacak çalışmalara diğer molekülleri de dahil etmeye ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca ileride yapılacak çalışmalarda, ilaç kullanmamış ilk tanı alan ve daha geniş hasta gruplarında da bu moleküllerin etkisinin araştırılması, glial hücrelerin hastalığın patogenezindeki yerini göstermede daha aydınlatıcı olabileceği düşünülmektedir. Şizofreni prognozunda etkilerini görmek için ise uzunlamasına takip çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

8. KAYNAKLAR

1. Walker E, Kestler L, Bollini A, Hochman KM. Schizophrenia: etiology and course. Annual review of psychology. 2004 Feb 4;55(1):401-30.
2. Khavari B, Cairns MJ. Epigenomic dysregulation in schizophrenia: In search of disease etiology and biomarkers. Cells. 2020 Aug 5;9(8):1837.
3. Pino, O., Guilera, G., Gómez-Benito, J., Najas-García, A., Rufián, S., & Rojo, E. (2014). Neurodevelopment or neurodegeneration: review of theories of schizophrenia. Actas espanolas de psiquiatria, 42(4), 185–195.
4. Rothermundt M, Arolt V, Bayer TA. Review of Immunological and Immunopathological Findings in Schizophrenia. Brain Behav Immun. 2001 Dec 1;15(4):319–39.
5. Bernstein HG, Steiner J, Bogerts B. Glial cells in schizophrenia: pathophysiological significance and possible consequences for therapy. Expert review of neurotherapeutics. 2009 Jul 1;9(7):1059-71.
6. Andreasen NC, Carpenter Jr WT, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. American Journal of Psychiatry. 2005 Mar 1;162(3):441-9.
7. Elkis H. Treatment-resistant schizophrenia. Psychiatric Clinics of North America. 2007 Sep 1;30(3):511-33.
8. Cainelli E, Arrigoni F, Vedovelli L. White matter injury and neurodevelopmental disabilities: A cross-disease (dis)connection. Prog Neurobiol. 2020 Oct 1;193:101845.
9. Rodrigues-Amorim D, Rivera-Baltanás T, del Carmen Vallejo-Curto M, Rodriguez-Jamardo C, de Las Heras E, Barreiro-Villar C, Blanco-Formoso M, Fernández-Palleiro P, Álvarez-Ariza M, López M, García-Caballero A. Plasma β -III tubulin, neurofilament light chain and glial fibrillary acidic protein are associated with neurodegeneration and progression in schizophrenia. Scientific reports. 2020 Aug 31;10(1):1-0.
10. Kozłowska E, Brzezińska-Błaszczyk E, Agier J, Wysokiński A, Żelechowska P. Alarmins (IL-33, sST2, HMGB1, and S100B) as potential biomarkers for schizophrenia. Journal of Psychiatric Research. 2021 Jun 1;138:380-7.
11. Tarasov V v., Svistunov AA, Chubarev VN, Sologova SS, Mukhortova P, Levushkin D, et al. Alterations of astrocytes in the context of schizophrenic dementia. Front Pharmacol. 2020;10.
12. Jobe TH, Harrow M. Schizophrenia course, long-term outcome, recovery, and prognosis. Current Directions in Psychological Science. 2010 Aug;19(4):220-5.
13. Takeuchi H, Siu C, Remington G, Fervaha G, Zipursky RB, Foussias G, Agid O. Does relapse contribute to treatment resistance? Antipsychotic response in first-vs. second-episode schizophrenia. Neuropsychopharmacology. 2019 May;44(6):1036-42.
14. DSM and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition
15. Messias EL, Chen CY, Eaton WW. Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths. Psychiatric Clinics of North America. 2007 Sep 1;30(3):323-38.
16. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, “just the facts” what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. Schizophrenia research. 2008 Jul 1;102(1-3):1-8.

17. T. Binbay, H. Ulaş, H. Elbi, and K. Alptekin, "Türkiye’de psikoz epidemiyolojisi: Yaygınlık tahminleri ve başvuru oranları üzerine sistematik bir gözden geçirme," *Türk Psikiyatr. Derg.*, vol. 22, no. 1, pp. 40–52, 2011.
18. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, McGrath JJ, Whiteford HA. Global epidemiology and burden of schizophrenia: findings from the global burden of disease study 2016. *Schizophrenia bulletin*. 2018 Oct 17;44(6):1195-203.
19. Davies G, Welham J, Chant D, Torrey EF, McGrath J. A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 2003 Jan 1;29(3):587-93.
20. Jaaro-Peled H, Sawa A. Neurodevelopmental factors in schizophrenia. *Psychiatric Clinics*. 2020 Jun 1;43(2):263-74.
21. Brown AS. The environment and susceptibility to schizophrenia. *Prog Neurobiol*. 2011 Jan;93(1):23–58.
22. Buoli M, Serati M, Caldiroli A, Cremaschi L, Carlo Altamura A. Neurodevelopmental versus neurodegenerative model of schizophrenia and bipolar disorder: comparison with physiological brain development and aging. *Psychiatria Danubina*. 2017 Mar 20;29(1):24-7.
23. Kochunov P, Hong LE. Neurodevelopmental and neurodegenerative models of schizophrenia: white matter at the center stage. *Schizophrenia bulletin*. 2014 Jul 1;40(4):721-8.
24. Rund BR. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? *Nord J Psychiatry*. 2009;63(3):196–201.
25. Schnieder TP, Dwork AJ. Searching for neuropathology: Gliosis in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2011 Jan 15;69(2):134–9.
26. Zamanpoor M. Schizophrenia in a genomic era: A review from the pathogenesis, genetic and environmental etiology to diagnosis and treatment insights. *Psychiatr Genet*. 2020;1–9.
27. Zhuo C, Hou W, Li G, Mao F, Li S, Lin X, et al. The genomics of schizophrenia: Shortcomings and solutions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019 Jul 13;93:71–6.
28. Yang AC, Tsai SJ. New targets for schizophrenia treatment beyond the dopamine hypothesis. *Int J Mol Sci*. 2017 Aug 3;18(8).
29. Stahl SM. Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: Dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS Spectr*. 2018 Jun 1;23(3):187–91.
30. Balu DT. The NMDA Receptor and Schizophrenia. From Pathophysiology to Treatment. *Adv Pharmacol*. 2016;76:351–82.
31. Moghaddam B, Javitt D. From revolution to evolution: the glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2012 Jan;37(1):4-15.
32. Özdemir O, Özdemir PG. Glutamat sistemi ve şizofreni. *Psikiyatride güncel yaklaşımlar*. 2016;8(4):394-405.
33. Mäki-Marttunen V, Andreassen OA, Espeseth T. The role of norepinephrine in the pathophysiology of schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020 Nov 1;118:298–314.
34. Müller N. Inflammation in schizophrenia: Pathogenetic aspects and therapeutic considerations. *Schizophr Bull*. 2018 Aug 20;44(5):973–82.

35. Khandaker GM, Cousins L, Deakin J, Lennox BR, Yolken R, Jones PB. Inflammation and immunity in schizophrenia: Implications for pathophysiology and treatment. *Lancet Psychiatry*. 2015 Mar 1;2(3):258–70.
36. Tomasik J, Rahmoune H, Guest PC, Bahn S. Neuroimmune biomarkers in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2016 Sep 1;176(1):3–13.
37. Bora E. Peripheral inflammatory and neurotrophic biomarkers of cognitive impairment in schizophrenia: A meta-Analysis. *Psychol Med*. 2019 Sep 1;49(12):1971–9.
38. Upthegrove R, Khandaker GM. Cytokines, Oxidative Stress and Cellular Markers of Inflammation in Schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci*. 2020;44:49–66.
39. Dwork AJ, Mancevski B, Rosoklija G. White matter and cognitive function in schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2007 Aug 1;10(4):513–36.
40. Dietz AG, Goldman SA, Nedergaard M. Glial cells in schizophrenia: a unified hypothesis. *Lancet Psychiatry*. 2020 Mar 1;7(3):272–81.
41. Regenold WT, Phatak P, Marano CM, Gearhart L, Viens CH, Hisley KC. Myelin staining of deep white matter in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar major depression. *Psychiatry research*. 2007 Jun 30;151(3):179–88.
42. Davis KL, Stewart DG, Friedman JI, Buchsbaum M, Harvey PD, Hof PR, et al. White matter changes in schizophrenia evidence for myelin-related dysfunction. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 May 1;60(5):443–56.
43. De Keyser J, Mostert JP, Koch MW. Dysfunctional astrocytes as key players in the pathogenesis of central nervous system disorders. *Journal of the neurological sciences*. 2008 Apr 15;267(1-2):3–16.
44. Steffek AE, McCullumsmith RE, Haroutunian V, Meador-Woodruff JH. Cortical expression of glial fibrillary acidic protein and glutamine synthetase is decreased in schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2008 Aug 1;103(1-3):71–82.
45. Bayer TA, Buslei R, Havas L, Falkai P. Evidence for activation of microglia in patients with psychiatric illnesses. *Neuroscience letters*. 1999 Aug 20;271(2):126–8.
46. Radewicz K, Garey LJ, Gentleman SM, Reynolds R. Increase in HLA-DR immunoreactive microglia in frontal and temporal cortex of chronic schizophrenics. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2000 Feb 1;59(2):137–50.
47. Arnold SE, Trojanowski JQ, Gur RE, Blackwell P, Han LY, Choi C. Absence of neurodegeneration and neural injury in the cerebral cortex in a sample of elderly patients with schizophrenia. *Archives of general psychiatry*. 1998 Mar 1;55(3):225–32.
48. Langeh U, Singh S. Targeting S100B protein as a surrogate biomarker and its role in various neurological disorders. *Current Neuropharmacology*. 2021 Feb 1;19(2):265–77.
49. van Eldik LJ, Wainwright MS. The Janus face of glial-derived S100B: Beneficial and detrimental functions in the brain. *Restor Neurol Neurosci*. 2003;21(3–4):97–108.
50. Tramontina F, Leite MC, Gonçalves D, Tramontina AC, Souza DF, Frizzo JK, Nardin P, Gottfried C, Wofchuk ST, Gonçalves CA. High glutamate decreases S100B secretion by a mechanism dependent on the glutamate transporter. *Neurochemical research*. 2006 Jun;31(6):815–20.
51. Liu J, Wang H, Zhang L, Xu Y, Deng W, Zhu H, et al. S100B transgenic mice develop features of parkinson's disease. *Arch Med Res*. 2011 Jan;42(1):1–7.

52. Martins RO, Rotta NT, Portela LV, Souza DO. S100B protein related neonatal hypoxia. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*. 2006;64:24-9.
53. Shapiro LA, Bialowas-McGoey LA, Whitaker-Azmitia PM. Effects of S100B on serotonergic plasticity and neuroinflammation in the hippocampus in Down syndrome and Alzheimer's disease: studies in an S100B overexpressing mouse model. *Cardiovascular psychiatry and neurology*. 2010;2010.
54. Griffin WS, Stanley LC, Ling CH, White L, MacLeod V, Perrot LJ, White 3rd CL, Araoz C. Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1989 Oct;86(19):7611-5.
55. Mrak RE, Griffin WST. The role of activated astrocytes and of the neurotrophic cytokine S100B in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2001 Nov 1;22(6):915-22.
56. Barateiro A, Afonso V, Santos G, Cerqueira JJ, Brites D, van Horssen J, Fernandes A. S100B as a potential biomarker and therapeutic target in multiple sclerosis. *Molecular neurobiology*. 2016 Aug;53(6):3976-91.
57. Thelin EP, Nelson DW, Bellander BM. A review of the clinical utility of serum S100B protein levels in the assessment of traumatic brain injury. *Acta neurochirurgica*. 2017 Feb;159(2):209-25.
58. Arora P, Sagar R, Mehta M, Pallavi P, Sharma S, Mukhopadhyay AK. Serum S100B levels in patients with depression. *Indian journal of psychiatry*. 2019 Jan;61(1):70.
59. Rothermundt M, Falkai P, Ponath G, Abel S, Bürkle H, Diedrich M, Hetzel G, Peters M, Siegmund A, Pedersen A, Maier W. Glial cell dysfunction in schizophrenia indicated by increased S100B in the CSF. *Molecular psychiatry*. 2004 Oct;9(10):897-9.
60. Schroeter ML, Abdul-Khaliq H, Krebs M, Diefenbacher A, Blasig IE. Serum markers support disease-specific glial pathology in major depression. *Journal of affective disorders*. 2008 Dec 1;111(2-3):271-80.
61. Arrais AC, Melo LH, Norrara B, Almeida MA, Freire KF, Melo AM, Oliveira LC, Lima FO, Engelberth RC, Cavalcante JD, Araújo DP. S100B protein: general characteristics and pathophysiological implications in the Central Nervous System. *International Journal of Neuroscience*. 2022 Mar 4;132(3):313-21.
62. Yelmo-Cruz S, Morera-Fumero AL, Abreu-González P. S100B and schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2013 Feb;67(2):67-75.
63. Zhang XY, Xiu MH, Song C, Wu GY, Haile CN, Kosten TA, Kosten TR. Increased serum S100B in never-medicated and medicated schizophrenic patients. *Journal of psychiatric research*. 2010 Dec 1;44(16):1236-40.
64. Morera-Fumero AL, Díaz-Mesa E, Abreu-Gonzalez P, Fernandez-Lopez L, del Rosario Cejas-Mendez M. Day/night changes in serum S100B protein concentrations in acute paranoid schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2017 Apr 3;75:207-12.
65. Gattaz WF, Lara DR, Elkis H, Portela LV, Gonçalves CA, Tort AB, Henna J, Souza DO. Decreased S100-beta protein in schizophrenia: preliminary evidence. *Schizophrenia research*. 2000 Jun 16;43(2-3):91-5.
66. Middeldorp J, Hol EM. GFAP in health and disease. *Progress in neurobiology*. 2011 Mar 1;93(3):421-43.

67. Amalia L. Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP): Neuroinflammation Biomarker in Acute Ischemic Stroke. *Journal of Inflammation Research*. 2021;14:7501.
68. Pereira JB, Janelidze S, Smith R, Mattsson-Carlsson N, Palmqvist S, Teunissen CE, Zetterberg H, Stomrud E, Ashton NJ, Blennow K, Hansson O. Plasma GFAP is an early marker of amyloid- β but not tau pathology in Alzheimer's disease. *Brain*. 2021 Nov;144(11):3505-16.
69. Oeckl P, Halbgebauer S, Anderl-Straub S, Steinacker P, Hussa AM, Neugebauer H, et al. Glial fibrillary acidic protein in serum is increased in Alzheimer's disease and correlates with cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2019;67(2):481–8.
70. Meier TB, Huber DL, Bohorquez-Montoya L, Nitta ME, Savitz J, Teague TK, et al. A Prospective Study of Acute Blood-Based Biomarkers for Sport-Related Concussion. *Ann Neurol*. 2020 Jun 1;87(6):907–20.
71. DeKosky ST, Kochanek PM, Valadka AB, Clark RS, Chou SH, Au AK, Horvat C, Jha RM, Mannix R, Wisniewski SR, Wintermark M. Blood biomarkers for detection of brain injury in COVID-19 patients. *Journal of neurotrauma*. 2021 Jan 1;38(1):1-43.
72. Michel M, Fiebich BL, Kuzior H, Meixensberger S, Berger B, Maier S, Nickel K, Runge K, Denzel D, Pankratz B, Schiele MA. Increased GFAP concentrations in the cerebrospinal fluid of patients with unipolar depression. *Translational Psychiatry*. 2021 May 21;11(1):1-9.
73. Trépanier MO, Hopperton KE, Mizrahi R, Mechawar N, Bazinet RP. Postmortem evidence of cerebral inflammation in schizophrenia: a systematic review. *Molecular psychiatry*. 2016 Aug;21(8):1009-26.
74. Nucifora Jr FC, Woznica E, Lee BJ, Cascella N, Sawa A. Treatment resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therapeutic perspectives. *Neurobiology of disease*. 2019 Nov 1;131:104257.
75. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Archives of general psychiatry*. 1988 Sep 1;45(9):789-96.
76. R. R. Conley and R. W. Buchanan, "Evaluation of treatment-resistant schizophrenia," *Schizophr. Bull.*, vol. 23, no. 4, pp. 663–674, 1997.
77. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, De Bartolomeis A, Van Beveren NJ, Birnbaum ML, Bloomfield MA, Bressan RA, Buchanan RW, Carpenter WT, Castle DJ. Treatment-resistant schizophrenia: treatment response and resistance in psychosis (TRRIP) working group consensus guidelines on diagnosis and terminology. *American Journal of Psychiatry*. 2017 Mar 1;174(3):216-29.
78. Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychological reports*. 1962 Jun;10(3):799-812.
79. Soykan Kahraman, Çiğdem. "Institutional differences and case typicality as related to-diagnosis symptom severity prognosis and treatment." Master's thesis, Middle East Technical University, 1990.
80. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 1987 Jan 1;13(2):261-76.
81. Kostakoglu AE, Batur S, Tiryaki A, Gogus A. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenilirliği. *Türk psikoloji dergisi*. 1999;14:23-32.

82. Guy WB. Clinical global impression. Assessment manual for Psychopharmacology. 1976;217-22.
83. Piersma HL, Boes JL. The GAF and psychiatric outcome: A descriptive report. Community Ment Health J. 1997;33(1):35-41.
84. Köroğlu E (Editör). DSM-IV-TR tanı ölçütleri başvuru kitabı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2001:39-42,137-41.
85. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize mini mental test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi. 2002;13(4):273-81.
86. BABACAN-YILDIZ G, UR-ÖZÇELİK E, KOLUKISA M, IŞIK AT, GÜRSOY E, KOCAMAN G, ÇELEBİ A. Eğitimsizler için modifiye edilen Mini Mental Testin (MMSE-E) Türk Toplumunda Alzheimer Hastalığı tanısında geçerlik ve güvenilirlik çalışması. Türk Psikiyatri Dergisi. 2016;27(1):41-6.
87. Bilder RM, Reiter G, Bates J, Lencz T, Szeszko P, Goldman RS, Robinson D, Lieberman JA, Kane JM. Cognitive development in schizophrenia: follow-back from the first episode. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology. 2006 Feb 1;28(2):270-82.
88. Cannon TD. How Schizophrenia Develops: Cognitive and Brain Mechanisms Underlying Onset of Psychosis. Trends Cogn Sci. 2015 Dec 1;19(12):744-56.
89. Aggarwal S, Grover S, Chakrabarti S. Profile of Marital and Sexual Life of Patients With Schizophrenia and Recurrent Depressive Disorder: A Comparative Study. Journal of Psychosexual Health. 2020 Jul;2(3-4):233-41.
90. Chen L, Zhao Y, Tang J, Jin G, Liu Y, Zhao X, Chen C, Lu X. The burden, support and needs of primary family caregivers of people experiencing schizophrenia in Beijing communities: A qualitative study. BMC psychiatry. 2019 Dec;19(1):1-0.
91. Caqueo-Urizar A, Rus-Calafell M, Craig TK, Irarrazaval M, Urzúa A, Boyer L, Williams DR. Schizophrenia: impact on family dynamics. Current psychiatry reports. 2017 Jan;19(1):1-8.
92. Holm M, Taipale H, Tanskanen A, Tiihonen J, Mitterdorfer-Rutz E. Employment among people with schizophrenia or bipolar disorder: A population-based study using nationwide registers. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2021 Jan;143(1):61-71.
93. Ong HL, Subramaniam M, Abidin E, Wang P, Vaingankar JA, Lee SP, Shafie S, Seow E, Chong SA. Performance of Mini-Mental State Examination (MMSE) in long-stay patients with schizophrenia or schizoaffective disorders in a psychiatric institute. Psychiatry research. 2016 Jul 30;241:256-62.
94. Gogtay N, Vyas N, Testa R, ... SWS, 2011 undefined. Age of onset of schizophrenia: perspectives from structural neuroimaging studies.
95. Rajji TK, Ismail Z, Mulsant BH. Age at onset and cognition in schizophrenia: Meta-analysis. British Journal of Psychiatry. 2009 Oct;195(4):286-93.
96. Smart SE, Kępińska AP, Murray RM, MacCabe JH. Predictors of treatment resistant schizophrenia: a systematic review of prospective observational studies. Psychological medicine. 2021 Jan;51(1):44-53.
97. Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. American journal of psychiatry. 2005 Oct 1;162(10):1785-804.

98. Bagney A, Rodriguez-Jimenez R, Martinez-Gras I, Sanchez-Morla EM, Santos JL, Jimenez-Arriero MA, Lobo A, McGorry PD, Palomo T. Negative symptoms and executive function in schizophrenia: does their relationship change with illness duration?. *Psychopathology*. 2013;46(4):241-8.
99. Chan WY, Chia MY, Yang GL, Woon PS, Sitoh YY, Collinson SL, Nowinski WL, Sim K. Duration of illness, regional brain morphology and neurocognitive correlates in schizophrenia. *Ann Acad Med Singapore*. 2009 May 1;38(5):388-95.
100. Harrison PJ. The hippocampus in schizophrenia: a review of the neuropathological evidence and its pathophysiological implications. *Psychopharmacology*. 2004 Jun;174(1):151-62.
101. Chakos MH, Schobel SA, Gu H, Gerig G, Bradford D, Charles C, Lieberman JA. Duration of illness and treatment effects on hippocampal volume in male patients with schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*. 2005 Jan;186(1):26-31.
102. Kennedy JL, Altar CA, Taylor DL, Degtjar I, Hornberger JC. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: A systematic literature review. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014 Mar;29(2):63–76.
103. Chen E, Bazargan-Hejazi S, Ani C, Hindman D, Pan D, Ebrahim G, Shirazi A, Banta JE. Schizophrenia hospitalization in the US 2005–2014: examination of trends in demographics, length of stay, and cost. *Medicine*. 2021 Apr 16;100(15).
104. Harvey PD, Loewenstein DA, Czaja SJ. Hospitalization and psychosis: Influences on the course of cognition and everyday functioning in people with schizophrenia. *Neurobiol Dis*. 2013 May 1;53:18–25.
105. Tandon R. Antipsychotics in the treatment of schizophrenia: an overview. *The Journal of clinical psychiatry*. 2011 Dec 27;72(suppl 1):1151.
106. Barnes TR, Paton C. Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia. *CNS drugs*. 2011 May;25(5):383-99.
107. Baandrup L. Polypharmacy in schizophrenia. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2020 Mar;126(3):183-92.
108. Windrem MS, Osipovitch M, Liu Z, Bates J, Chandler-Militello D, Zou L, Munir J, Schanz S, McCoy K, Miller RH, Wang S. Human iPSC glial mouse chimeras reveal glial contributions to schizophrenia. *Cell stem cell*. 2017 Aug 3;21(2):195-208.
109. Kögel D, Peters M, König HG, Hashemi SM, Bui NT, Arolt V, Rothermundt M, Prehn JH. S100B potentially activates p65/c-Rel transcriptional complexes in hippocampal neurons: clinical implications for the role of S100B in excitotoxic brain injury. *Neuroscience*. 2004 Jan 1;127(4):913-20.
110. White EZ, Pennant NM, Carter JR, Hawsawi O, Otero-Marah V, Hinton CV. Serum deprivation initiates adaptation and survival to oxidative stress in prostate cancer cells. *Scientific reports*. 2020 Jul 27;10(1):1-8.
111. Catts VS, Wong J, Fillman SG, Fung SJ, Shannon Weickert C. Increased expression of astrocyte markers in schizophrenia: association with neuroinflammation. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2014 Aug;48(8):722-34.
112. Shah P, Plitman E, Iwata Y, Kim J, Nakajima S, Chan N, Brown EE, Caravaggio F, Torres E, Hahn M, Chakravarty MM. Glutamatergic neurometabolites and cortical thickness in treatment-resistant schizophrenia: Implications for glutamate-mediated excitotoxicity. *Journal of Psychiatric Research*. 2020 May 1;124:151-8.

113. Plitman E, Nakajima S, de la Fuente-Sandoval C, Gerretsen P, Chakravarty MM, Kobylanski J, Chung JK, Caravaggio F, Iwata Y, Remington G, Graff-Guerrero A. Glutamate-mediated excitotoxicity in schizophrenia: a review. *European Neuropsychopharmacology*. 2014 Oct 1;24(10):1591-605.
114. Ghoshal A, Conn PJ. The hippocampo-prefrontal pathway: a possible therapeutic target for negative and cognitive symptoms of schizophrenia. *Future neurology*. 2015 Mar;10(2):115-28.
115. Hughes EG, Maguire JL, McMinn MT, Scholz RE, Sutherland ML. Loss of glial fibrillary acidic protein results in decreased glutamate transport and inhibition of PKA-induced EAAT2 cell surface trafficking. *Molecular brain research*. 2004 May 19;124(2):114-23.
116. Spangaro M, Bosia M, Zanoletti A, Bechi M, Cocchi F, Pirovano A, Lorenzi C, Bramanti P, Benedetti F, Smeraldi E, Cavallaro R. Cognitive dysfunction and glutamate reuptake: effect of EAAT2 polymorphism in schizophrenia. *Neuroscience letters*. 2012 Aug 1;522(2):151-5.
117. Jurga AM, Paleczna M, Kadluczka J, Kuter KZ. Beyond the GFAP-astrocyte protein markers in the brain. *Biomolecules*. 2021 Sep 14;11(9):1361.



10.EKLER

EK-1: BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları

Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Çalışmanın başlığı: ‘TEDAVİYE DİRENÇLİ ŞİZOFRENİDE
NÖRODEJENERASYONUN ROLÜNÜN GFAP VE S100B İLE İNCELENMESİ’.

Bu çalışmada, şizofrenide nörodejeneratif sürecin tedaviye dirence etkisi, nörodejenerasyon ile ilişkili olduğu bilinen GFAP ve S100B molekül düzeyleri ile araştırmak amaçlanmıştır. Araştırma için etik kurul onayı alınmıştır. Araştırma için sizinle psikiyatrik görüşme yapılacak, bazı ölçekler uygulanacak ve kan alınacaktır.

Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya kan alma bölgesinde morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

Yapılan görüşme, anket ve kan sonuçlarınız gizli tutulacak, hiçbir şekilde isminiz belirtilerek açıklanmayacaktır. Araştırma için sizden ücret talep edilmeyecek ve sosyal güvencenizden faydalanılmayacaktır. Araştırmanın herhangi bir sürecinde çalışmadan vazgeçme hakkına sahip olacaksınız.

Çalışma Dr. Pelin Özkara Menekşeoğlu ve Prof Dr. Nesrin Karamustafalıoğlu tarafından yürütülecektir. Araştırma süreci içerisinde, sorularınızın cevaplandırılması ve/veya olası problemlerin çözülmesi talepleriniz için) Dr. Pelin Özkara Menekşeoğlu size yardımcı olacaktır.

Bakırköy Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde yapılacak çalışma konusunda tarafıma yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanılacağı ve bu süreçte kişisel bilgilerimin gizli

tutulacağı konusunda yeterli bilgi ve güven verildi. Araştırmanın herhangi bir evresinde neden göstermeden araştırmadan ayrılabilirim. Çalışmaya istemezsem katılmayabileceğim ve bu durumda tedavimin aksamayacağı konusunda tarafıma güvence verildi. Çalışma süresince oluşabilecek sorularımın cevaplandırılması ve/veya sorunların çözümü için ulaşabileceğim kişiler hakkında bilgilendirildim. Çalışmada yapılacak harcamalar konusunda sorumluluk almayacağım ve tarafıma ödeme yapılmayacağı bilgisi verildi.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana sözlü ve yazılı açıklamalar yapıldı. Bu çalışmaya katılımcı olarak katılmayı kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

**Gönüllünün
veli veya vasinin**

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için

Adı-Soyadı:
Adresi:
Tel.-Faks: Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

Adı Soyadı:
Adresi:
Tarih ve imza:

Açıklamaları yapan araştırmacının

Adı-Soyadı:
Görevi:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

**Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş
görevlisinin/görüşme tanığının**

Adı-Soyadı:
Görevi:
Adresi:
Tel.-Faks:

EK-2: SOSYODEMOGRAFİK ve KLİNİK VERİ FORMU (HASTALAR İÇİN)

REMİSYONDA

TEDAVİYE DİRENÇLİ

Adı soyadı:

Hasta no:

Tc

Tarih:

Telefon no:

Yaş:

Cinsiyet

Kadın:

Erkek:

Eğitim düzeyi : (yıl)

Medeni durum: Evli

Bekar

Eşi ölmüş

Boşanmış

Meslek:

Çalışma durumu: Çalışmıyor

Çalışıyor

Gelir Düzeyi: ≤ 1000 TL

1000-2000 TL

≥ 2000 TL

Sosyal Güvence: Yok:

Var:

Kiminle yaşıyor: Yalnız:

Eşi:

Çocukları:

Eşi ve çocukları:

Anne-

babası:

Kardeşleri:

Kurum:

Ailede psikiyatrik hastalık:

KLİNİK DEĞİŞKENLER

Hastalık başlangıç yaşı:

Tedaviye başlama yaşı:

Hastalık süresi : (ay)

Atak sayısı:

Hastaneye yatış sayısı :

EKT öyküsü : var yok

Kaç defa:

En son ne

zaman :

Kullandığı ilaç tipi: Tipik

Atipik

Tipik-Tipik

Atipik-Atipik

Tipik-Atipik

Tedaviye uyumu :

Depo nöroleptik kullanımı halen: var

yok

Depo nöroleptik kullanımı geçmişte: var

yok

Boy: Kilo:

Bel çevresi:

Tansiyon arteriyel:

Sigara: var yok

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU (SAĞLIKLI GÖNÜLLÜLER İÇİN)

Adı soyadı : Gönüllü no: Tarih:

Telefon no.:

Yaş:

Cinsiyet: Kadın :

Erkek:

Eğitim düzeyi : (yıl)

Medeni durum: Evli

BekarEşi ölmüş

Boşanmış

Meslek:

Çalışma durumu: Çalışmıyor

Çalışıyor

Gelir Düzeyi: ≤ 1000 TL

1000-2000 TL

≥ 2000 TL

Sosyal Güvence: Yok:

Var:

Kiminle yaşıyor: Yalnız:

Eşi:

Çocukları:

Eşi ve çocukları:

Anne-

babası:

Kardeşleri:

Kurum:

Boy: Kilo:

Bel çevresi:

Tansiyon arteriyel:

Sigara kullanımı: var

yok

EK-3: KISA PSİKİYATRİK DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

KISA PSİKİYATRİK DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

0: Yok 1: Çok hafif 2: Hafif 3: Orta
4: Orta-şiddetli 5: Şiddetli 6: Aşırı derecede şiddetli

1. SOMATİK UĞRAŞLAR: Beden sağlığıyla uğraşma, fiziki hastalıktan korkma, hipokondriyazis	0	1	2	3	4	5	6
2. ANKSİYETE: Hal veya gelecek için aşırı endişe, korku	0	1	2	3	4	5	6
3. DUYGUSAL İÇE KAPANMA: Spontan interakasyon kaybı, izolasyon, kişiler arası ilişkilerde yetersizlik	0	1	2	3	4	5	6
4. DÜŞÜNCE ÇÖZÜLMESİ: konfü, kopuk, bağlantısız, dezorganize düşünce süreçleri	0	1	2	3	4	5	6
5. SUÇLULUK DUYGULARI: Kendini suçlama, utanma, geçmişteki davranışlardan pişmanlık duyma	0	1	2	3	4	5	6
6. GERGİNLİK: Sinirlilik, aşırı hareketlilik, gerginliğin fizik veya motor belirtileri	0	1	2	3	4	5	6
7. MANTİYERİZM VE POSTUR: Tuhaf, acayip, doğal olmayan motor davranış (tikler dışında)	0	1	2	3	4	5	6
8. GRANDİYÖZİTE: Kendisi hakkında abartmalı düşünceler, gurur, olağan dışı güç ve yeteneğe sahip olduğu inancı	0	1	2	3	4	5	6
9. DEPRESİF DUYGUDURUM: Elem, keder, umutsuzluk, kötümserlik	0	1	2	3	4	5	6
10. DÜŞMANCA DAVRANIŞ: Başkaların karşı düşmanlık, kavgacılık, nefret	0	1	2	3	4	5	6
11. KUŞKUCULUK: Güvensizlik, başkalarının kasıtlı olarak kötülük yapacağına inanma	0	1	2	3	4	5	6
12. HALLÜSİNATUAR DAVRANIŞ: Normal dışı, uyaran olmaksızın algılama	0	1	2	3	4	5	6
13. MOTOR YAVAŞLAMA: Yavaşlamış, zayıflamış hareket veya konuşma, beden kuvvetinde azalma	0	1	2	3	4	5	6
14. İŞBİRLİĞİ KURMAMA: Direnç, temkinlilik, otoriteyi reddetme	0	1	2	3	4	5	6
15. OLAĞAN DIŞI DÜŞÜNCELER: Olağan dışı, garip, tuhaf, acayip düşünce kavramı	0	1	2	3	4	5	6
16. DUYGUSAL KUNTLUK: Azalmış duygusal ton, duyguların normal şiddetinde azalma	0	1	2	3	4	5	6
17. TAŞKINLIK: Artmış emosyonel ton, ajitasyon, tepkisellikte artma	0	1	2	3	4	5	6
18. DEZORYANTASYON: Konfüzyon veya kişi, yer, zamana ait çağrışımların kaybı	0	1	2	3	4	5	6

EK-4: POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ (PANSS):

Ad, Soyadı:

Tarih:

Uygulayan doktor:

PANSS

Pozitif Belirtiler	Yok (1)	Çok Hafif (2)	Hafif (3)	Orta Düzeyde (4)	Orta Derecede Ağır (5)	Ağır (6)	Çok Ağır (7)
P1 Sanrılar	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P2 Düşünce dağınıklığı	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P3 Varsanılar	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P4 Taşkınlık	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P5 Büyüklük duyguları	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P6 Şüphelilik kötülük	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P7 Düşmanca tutum	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Skor:							
Negatif Belirtiler	Yok (1)	Çok Hafif (2)	Hafif (3)	Orta Düzeyde (4)	Orta Derecede Ağır (5)	Ağır (6)	Çok Ağır (7)
N1 Duygulanımda küntleşme	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
N2 Duygusal içe çekilme	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
N3 İlişki kurmada güçlük	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
N4 Pasif biçimde kendini toplumdan çekme	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
N5 Soyut düşünme güçlüğü	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
N6 Konuşmanın kendiliğinden ve akıcılığının kaybı	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
N7 Steriotipik düşünme	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Skor:							
Genel Psikopatoloji	Yok (1)	Çok Hafif (2)	Hafif (3)	Orta Düzeyde (4)	Orta Derecede Ağır (5)	Ağır (6)	Çok Ağır (7)
G1 Bedensel kaygı	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G2 Anksiyete	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G3 Suçluluk duyguları	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G4 Gerginlik	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G5 Manyerizm	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G6 Depresyon	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G7 Motor yavaşlama	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G8 İşbirliği kuramama	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G9 Olağandışı düşünce	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G10 Yönetim bozukluğu	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G11 Dikkat azalması	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G12 Yargılama ve içgörü	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G13 İrade bozukluğu	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G14 Dürtü kontrolsüzlüğü	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G15 Zihinsel aşırı uğraş	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G16 Aktif biçimde sosyal	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Toplam skor:							Skor:

EK-5: KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (KGI)

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)

HASTALIK ŞİDDETİ

Bu hasta grubu ile olan klinik deneyimlerinize dayanarak, sizce bu kişi ne kadar hasta?

1. Normal, hasta değil ☐
2. Hastalık sınırında ☐
3. Hafif düzeyde hasta ☐
4. Orta düzeyde hasta ☐
5. Belirgin düzeyde hasta ☐
6. Ağır hasta ☐
7. Çok ağır hasta ☐

DÜZELME

Hastanın ilk değerlendirildiğindeki durumunu düşünürseniz, sizce bu hasta ne kadar değişti?

1. Çok düzeldi ☐
2. Oldukça düzeldi ☐
3. Biraz düzeldi ☐
4. Hiç değişiklik yok ☐
5. Biraz kötüleşti ☐
6. Oldukça kötüleşti ☐
7. Çok kötüleşti ☐

YAN ETKİ ŞİDDETİ

Bu maddeyi sadece ilaç etkisini gözönüne alarak değerlendiriniz. Yan etkiyi en iyi ifade eden seçeneği işaretleyiniz.

1. Hiç yok ☐
2. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor ☐
3. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor ☐
4. Terapötik etkinin yararlarını gözardı ettirecek düzeyde etkiliyor ☐

EK-6: GLOBAL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (GAS)

GLOBAL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (GAS)

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaş ve cinsiyeti:	Değerlendirici:

Mental sağlık-hastalık'ın varsayımsal sürekliliği üzerinde psikolojik, toplumsal ve mesleki işlevselliği göz önünde bulundurunuz. Fiziksel (yadaçevresel) kısıtlamalara bağlı işlevsellik bozulmalarını bu kapsam içinde değerlendiriniz.

Kod	(Not: Uygun düştüğünde ara kodları da kullanınız, 45, 68, 72.)
91-100	Çok çeşitli etkinlik alanlarında üst düzey işlevsellik, yaşam sorunları hiçbir zaman denetim dışı kalmıyor gibi görünmektedir, birçok olumlu niteliği olduğu için başkalarınca aranan biridir. Herhangi bir semptomu 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 yönden etkindir, genellikle yaşam doludur, günlük sorunlar ya da kaygılardan öte sorun yada kaygıların olmaması (örn. aile bireyleriyle ara sıra olan tartışmalar).
71-80	Semptomlar varsa bile bunlar gelip geçicidir ve psikososyal stres kaynaklarına verilen beklenir tepkilerdir (örn. aile tartışmasından sonra düşüncelerin belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırmada zorluk çekme); toplumsal, mesleki, ya da okuldaki işlevsellikte hafif bir bozulma olmasından daha ileri bir durum yoktur. (Örn. geçici olarak okulda geri kalma)
61-70	Bir takım hafif semptomlar (örn. depresif duygudurum ve hafif insomnia) YA DA toplumsal, mesleki yada okuldaki işlevsellikte birtakım zorlukların olması (Örn. ara sıra okuldan kaçmalar ya da ev içinde hırsızlık yapma), ancak genelde oldukça iyi bir biçimde işlevselliğini sürdür, anlamlı kişiler arası ilişkileri vardır.
51-60	Orta derecede semptomlar (örn. donuk duygulanım ve çevresel konuşma, ara sıra gelen panik atakları) YA DA toplumsal, mesleki yada okuldaki işlevsellikte orta derecede bir zorluğu vardır (örn. az sayıda arkadaşı vardır, çalışma arkadaşları ile çatışmaları vardır).
41-50	Ağır semptomlar (örn. intihar düşünceleri, ağır obsesyonel törensel davranışlar, sık sık mağazalardan mal çama) YA DA toplumsal, mesleki yada okuldaki işlevsellikte ciddi bir bozukluk vardır. (örn. hiç arkadaşı yoktur, işini koruyamaz).
31-40	Gerçeği değerlendirmede ya da iletişimde bazı bozukluklar vardır (örn. konuşması kimi zaman mantık dışı, çapraşık ya da konuşulan konuyla ilgisizdir) YA DA iş/okul, aile ilişkileri yargılama, düşünme yada duygu durumu 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 heyezanlar ve varsanılardan oldukça etkilenir YA DA iletişim yada yargıda ciddi bir bozukluk vardır (örn. bazen enkoherandır, ileri derecede uygunsuz bir biçimde davranır, intihar düşünceleriyle uğraşır durur) YADA hemen tüm alanlarda işlevselliği kötüdür (örn. bütün gün yataktan çıkmaz; iş, evi yada arkadaşları yoktur).

20-11	Kendisini ya da başkalarını yaralayacak olma tehlikesi zaman zaman vardır. (örn. Açıkça ölüm beklentisi olmadan intihar girişimleri; sıklıkla şiddete başvurur; manik eksitasyon) YA DA ara sıra kişisel bakımın en temel gereklerini bile yerine getirmez (örn. dışkı sürer) YA DA iletişimde ileri derecede bir bozukluk vardır (örn. ileri derecede enkoherandır yada mutizm içindedir).
1-10	Kendisine yada başkalarını ağır bir biçimde yaralayacak olma tehlikesi sürekli vardır (örn. yineleyen şiddet gösterirler) YADA kişisel bakımın en temel gereklerini sürekli olarak yerine getirmez YADA açıkça ölüm beklentisi içinde ciddi intihar eylemi.
0	Bilgi yetersiz

PUAN



EK-7: STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST (SMMT)

Ad Soyad:	Tarih:	Yaş:
Eğitim (yıl):	Meslek:	Aktif El:
T. Puan:		

YÖNELİM (Toplam puan 10)

Hangi yıl içindeyiz..... ()

Hangi mevsimdeyiz ()

Hangi aydayız ()

Bu gün ayın kaç ()

Hangi gündeysiniz ()

Hangi ülkede yaşıyorsunuz ()

Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız ()

Şu an bulunduğunuz semt neresidir ()

Şu an bulunduğunuz bina neresidir ()

Şu an bu binada kaçınca kattasınız ()

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın
(Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan ()

DIKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)

100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.
Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65) ()

HATIRLAMA (Toplam puan 3)

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin.
(Masa, Bayrak, Elbise)..... ()

LİSAN (Toplam puan 9)

a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut) ()

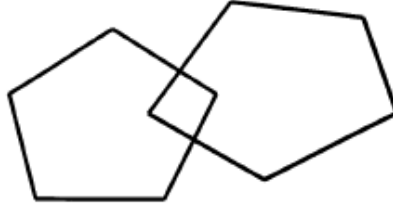
b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar
edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan..... ()

c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi
yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere
bırakın lütfen" Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan..... ()

d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan)
"GÖZLERİNİZİ KAPATIN" (arka sayfada)..... ()

e) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan)..... ()

f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (arka sayfada) (1 puan) ()



EĞİTİMSİZLER İÇİN MODİFİYE EDİLMİŞ OLAN MİNİ MENTAL TEST (MMSE-E):

MMSE-E -EĞİTİMSİZLER İÇİN MİNİ MENTAL DURUM TESTİ-

<u>Adı-Soyadı:</u>	<u>Tarih :</u>
<u>Yaş:</u>	<u>Meslek:</u>
<u>Eğitim (yıl):</u>	<u>Dominant el:</u>

TOPLAM PUAN

☐ YÖNELİM

ZAMAN

MEKAN

- ☐ Yıl :
☐ Ay :
☐ Şu anda günün hangi bölümü:
☐ Gün :
☐ Mevsim :

- ☐ Ülke :
☐ Kent :
☐ Semt :
☐ Bina :
☐ Kat :

☐ KAYIT

- ☐ Mavi ☐ Şahin ☐ Lale

☐ DİKKAT

Haftanın günlerini geriye doğru sayar mısınız? (Örneğin PAZAR'dan önce CUMARTESİ gelir, ondan önce ne gelir? Devam edin (Deneyin toplam 5 günü sırasıyla doğru sayması gerekir, her doğru gün için 1 puan verilir)

☐ _____ ☐ _____ ☐ _____ ☐ _____ ☐ _____ ☐ _____

☐ HATIRLAMA

- ☐ Mavi ☐ Şahin ☐ Lale

☐ DİL



***ADLANDIRMA**

☐ Kalem

☐ Saat

***TEKRARLAMA**

☐ “O gelmiş olsaydı ben de giderdim”

***ANLAMA**

☐ Kağıdı sağ/sol elinize alın, ☐ Ortadan ikiye katlayın, ☐ Ayağınızın dibine bırakın.

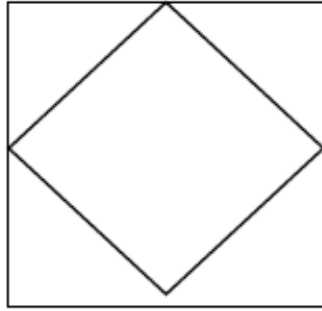
☐ Şimdi evinizle ilgili birşey söyleyin (30 sn süre tanınır, anlamlı bir cümle için 1 puan verilir)

☐ Şimdi yüzüme bakın ve yaptığımı aynısını yapın (Kendi gözlerinizi kapatın)
(Doğru işlem için 1 puan verin)

☐ GÖRSEL MEKANSAL



☐ KOPYA



EK-8: ETİK KURUL ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 27.11.2021-80817



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Hamidiye Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : E-46418926-050.01.04--80817
Konu : 21-667

27.11.2021

Sayın Prof. Dr. Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU

Kurulumuza değerlendirilmek üzere sunulan, Prof. Dr. Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU'nun sorumlu araştırmacı Pelin ÖZKARA MENEK ve Ümit Haluk YEŞİLKAYA'nın yardımcı araştırmacı olduğu 21/667 kayıt numaralı **"TEDAVİYE DİRENÇLİ ŞİZOFRENİDE NÖRODEJENERASYONUN ROLÜNÜN GFAP VE S100B İLE İNCELENMESİ"** başlıklı proje önerisi kurulumuzun 19.11.2021 tarihli toplantısında değerlendirilmiş ve açıdan uygun bulunmuştur. İlgili kurul kararı Ek'te sunulmuştur. Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Fatih GÜLTEKİN
Başkan

Ek:Kurul Kararı (1 Sayfa)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSDBLREKN4* Pin Kodu 34672

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Adres: Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane Kampüsü, Tıbbiye Cad. No:38 Selimiye

Telefon: 0216 346 36 38 Faks: 0216 346 36 40

Web: <http://sbu.edu.tr>

E-posta Adresi: sbu@ns01.kap.tr

Bilgi için: Ali CEYLAN

Unvanı: Memur



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Tarihi : 19.11.2021
Toplantı Sayısı : 2021/35
Karar Sayısı : 35/19

Kurulumuza değerlendirilmek üzere sunulan, Prof. Dr. Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU'nun sorumlu araştırmacı Pelin ÖZKARA MENEK ve Ümit Haluk YEŞİLKAYA'nın yardımcı araştırmacı olduğu 21/667 kayıt numaralı "**TEDAVİYE DİRENÇLİ ŞİZOFRENİDE NÖRODEJENERASYONUN ROLÜNÜN GFAP VE S100B İLE İNCELENMESİ**" başlıklı proje önerisi kurulumuzun 19.11.2021 tarihli toplantısında değerlendirilmiş ve açıdan uygun bulunmuştur.

Ash Gibidir
e-imzalıdır
Prof. Dr. Fatih GÜLTEKİN
Başkan

Prof. Dr. Günseli GÜVEN POLAT
Başkan Yardımcısı

Doç. Dr. Selda RIZALAR
Etik Kurul Üyesi

Doç. Dr. Erhan ALABAY
Etik Kurul Üyesi

Doç. Dr. Papatya KELEŞ
Etik Kurul Üyesi

Doç. Dr. Yasemin AYDIN KARTAL
Etik Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Banu BAYRAM
Etik Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Semra AÇIKSÖZ
Etik Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Eray Metin GÜLER
Etik Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Merve KOLCU
Etik Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Gamze TEMİZ
Etik Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Muzaffer AKDOĞAN
Etik Kurul Üyesi

19.11.2021 Memur

Ali CEYLAN