



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İLK ATAĞ PSİKOTİK BOZUKLUKTA VE
ŞİZOFRENİDE GALEKTİN-1, GALEKTİN-3,
GALEKTİN-4, IL-33 VE sST2 DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hüseyin Uçar

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA-2021



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İLK ATAĞ PSİKOTİK BOZUKLUKTA VE
ŞİZOFRENİDE GALEKTİN-1, GALEKTİN-3,
GALEKTİN-4, IL-33 VE sST2 DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hüseyin Uçar

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sinan Yetkin

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA-2021

TEŞEKKÜR

Sağladığı çalışma ortamı nedeniyle Sağlık Bilimleri Üniversitesi ve Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi yönetimine,

Psikiyatri ihtisasına başladığım ilk günden itibaren bana hekimliği öğreten, varlığını, desteğini ve sevgisini her daim hissettiğim, klinik bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan başta klinik şefim Prof. Dr. Kamil Nahit ÖZMENLER ve tez danışmanım Prof. Dr. Sinan YETKİN olmak üzere saygıdeğer hocam Prof. Dr. Özcan UZUN'a

Bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan, desteğini esirgemeyen ve her daim yanımızda olan değerli uzman hekimlerimize,

İlk günden bugüne kadar birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım, her birinden kendime farklı şeyler kattığım ve güzel anılar deneyimlediğim tüm asistan arkadaşlarıma,

Rotasyon eğitimimde bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen Nöroloji kliniğinden Doç. Dr. Ömer KARADAŞ, Çocuk Psikiyatrisi kliniğinden Prof. Dr. Mehmet Ayhan CÖNGÖLOĞLU ve AMATEM kliniğinden Uzm. Dr. Şafak Yalçın ŞAHİNER başta olmak üzere tüm hocalarıma ve hekim arkadaşlarıma,

Tez çalışmamdaki yardımlarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Taner ÖZGÜRTAŞ ve Öğr. Gör. Sebla ERTUĞRUL'a,

Kliniğimizin değerli psikologları, hemşireleri, sekreterleri ve personellerine,

İlk adımlarımda hep yanımda olan ve beni yüreklendiren, kendilerinden insan sevgisini, dürüst ve adaletli olmayı öğrendiğim sevgili annem, babam ve kardeşlerime,

Eğitimim boyunca beni her zaman destekleyen ve hayatımın her alanında varlığıyla büyük mutluluk ve huzur kaynağım olan, en büyük şansım sevgili hayat arkadaşım Eda'ya

Kendilerinden çok şey öğrendiğim ve öğrenmeye devam edeceğim hastalarım,

Hayatıma dokunup geçmiş, güzellikler bırakmış, halen güzellikler getirmekte olanlara,

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Hüseyin Uçar

ÖZET

Hüseyin Uçar, İlk Atak Psikotik Bozuklukta ve Şizofrenide Galektin-1, Galektin-3, Galektin-4, IL-33 ve sST2 Düzeylerinin Değerlendirilmesi. Ankara, 2021

Amaç: Şizofrenide inflamatuvar süreçleri ve nörodejenerasyonu açıklamaya yönelik birçok çalışma vardır. Özellikle son yıllarda proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar özelliklere sahip olan galektin-1 ve galektin-3 ile şizofreni ilişkisini inceleyen araştırmaların sayısı artmaktadır. Sinaptik budanma ve myelinizasyon üzerinde etkisi olan galektin-4 ile ilgili çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Çalışmamızda ilk atak psikotik bozukluk, şizofreni ve sağlıklı kontrol grubunda serum galektin-1, galektin-3, galektin-4, interlökin-33 (IL-33) ve solubl suppression of tumorigenesis-2 (sST2) reseptörü düzeyleri karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kesitsel ve prospektif doğal gözlem tasarımına sahip olan mevcut çalışmanın örneklemini, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri kliniğine çalışmanın yapıldığı tarihlerde başvuran ve tanı kriterlerini sağlayan 30 ilk atak psikotik bozukluk, 29 şizofreni hastası ve 27 sağlıklı kontrol grubu oluşturmaktadır. Psikotik semptomların şiddeti Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) ve Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİ) ile değerlendirildi. Serum Galektin-1, Galektin-3, Galektin-4, IL-33 ve sST2 düzeyleri ELISA yöntemiyle analiz edilmiştir.

Bulgular: Şizofreni grubunda serum galektin-3 ve sST2 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Gruplar arasında serum galektin-4 düzeyi açısından bir farklılık tespit edilmemiştir. Çalışmamızda serum galektin-3 ve sST2 düzeyleri ile KGİ hastalık şiddeti skoru ile ters yönde ilişki saptanmıştır. Ayrıca serum sST2 düzeyi ile PANSS pozitif alt skoru arasında ters yönde bir ilişki saptanmıştır.

Sonuç: Şizofreni hastalarında serum galektin-3 düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktür ve hastalık şiddeti ile ters yönde bir ilişkisi mevcuttur. Daha önceki çalışmalarla uyumlu olan bu sonuç şizofreni tanısında ve tedavisinde galektin-3 molekülünün önemli bir protein olduğunu düşündürmektedir. Bu konuda daha kapsamlı prospektif kohort çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Galektin-1, galektin-3, galektin-4, sitokin, IL-33, sST2, şizofreni.



ABSTRACT

Hüseyin Uçar, The Evaluation of Galectin-1, Galectin-3, Galectin-4, IL-33 and sST2 Levels in First Episode Psychosis and in Schizophrenia. Ankara, 2021

Objective: There are many studies intended to explain inflammatory processes and neurodegeneration in schizophrenia. Especially, the number of researches examining the relationship between galectin-1 and galectin-3, which have pro-inflammatory and anti-inflammatory properties, and schizophrenia has been increasing in recent years. However, no study has been found in the literature on galectin-4, which has an effect on synaptic pruning and myelination. In our study, we aimed to compare serum galectin-1, galectin-3, galectin-4, interleukin-33 (IL-33) and soluble suppression of tumorigenesis-2 (sST2) receptor levels among first episode psychosis, schizophrenia and healthy control groups.

Materials and Methods: The sample of the current study, which has a cross-sectional and prospective natural observation design, consists of 30 first episode psychosis patients, 29 schizophrenia patients and 27 healthy control groups who admitted to Psychiatry Clinic of Gülhane Training and Research Hospital on the dates when the study was conducted, and who met the diagnostic criteria. The severity of psychotic symptoms was assessed with the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and the Clinical Global Impression Scale (CGI). Serum galectin-1, galectin-3, galectin-4, IL-33 and sST2 levels were analyzed by ELISA method.

Results: Serum galectin-3 and sST2 levels were found to be statistically significantly lower in schizophrenia patients than in healthy control group. There was no difference between the groups in terms of serum galectin-4 levels. In our study, an inverse relationship was found between serum galectin-3 and sST2 levels, and CGI disease severity score. In addition, an inverse relationship was found between serum sST2 level and PANSS positive subscore.

Conclusion: In patients with schizophrenia, serum galectin-3 levels are significantly lower than in the healthy control group and there is an inverse relationship with disease severity. This result, which is compatible with previous studies, suggests that the

galectin-3 molecule is an important protein in the diagnosis and treatment of schizophrenia. More comprehensive prospective cohort studies are needed on this subject.

Keywords: Galectin-1, galectin-3, galectin-4, cytokine, IL-33, sST2, schizophrenia.



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
TABLolar LİSTESİ.....	xii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Şizofreni	4
2.1.1. Tanımı	4
2.1.2. Epidemiyolojisi	4
2.1.3. Tarihçesi.....	5
2.1.4. Tanı Ölçütleri	6
2.1.5. Klinik Özellikler.....	8
2.1.6. Risk Faktörleri.....	9
2.1.7. Etiyoloji.....	11
2.1.8. Klinik Bulgular ve Tedavi.....	19
2.2. Şizofreni ve İnflamasyon	22
2.2.1. Galektinler.....	24
2.2.2. Sitokinler	29
2.3. Şizofreni ve Galektin.....	33
2.4. Şizofreni'de IL-33 ve sST2 Reseptörü	36

3. YÖNTEM VE GEREÇ	39
3.1. Örneklem.....	39
3.2. Araştırmanın Etik Kurul Onayı.....	41
3.3. Çalışmaya Dâhil Edilen Hastalara Uygulanan Ölçüm Araçları.....	41
3.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu.....	41
3.3.2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)	41
3.3.3. Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİ)	42
3.3.4. Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS).....	42
3.4. Yöntem.....	43
3.5. İstatiksel Analiz.....	44
4. BULGULAR.....	45
4.1. Çalışma Gruplarının Tanımlanması	45
4.2. Grupların Sosyodemografik Özellikleri	45
4.3. Grupların Psikometrik Verilerinin Karşılaştırılması	48
4.4. Biyokimyasal Verilerin Karşılaştırılması.....	49
4.5. Biyokimyasal Verilerle Psikometrik Bulgular Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	53
4.6. Hasta Gruplarında Tedavinin İncelenmesi.....	57
5. TARTIŞMA	60
5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları.....	65
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	67
6.1. Sonuçlar.....	67
6.2. Öneriler.....	67
7. KAYNAKLAR	69
8. EKLER.....	82
8.1. EK-1: Araştırma Etik Kurul Belgesi.....	82

8.2. EK-2: Olgu Rapor Formu.....	83
8.3. EK-3: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu.....	89



SİMGELER VE KISALTMALAR

APA	: Amerikan Psikiyatri Birliği
ALS	: Amyotrofik Lateral Skleroz
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BPRS	: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği
CD	: Cluster of Differentiation (Yüzey Farklılaşma Antijeni)
COMT	: Katekol-O-Metiltransferaz
CRD	: Karbonhidrat Tanıma Alanı
DAOA/G30	: D-amino acid oxidase activator
DICS1	: Disrupted-In-Schizophrenia 1
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSM	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DTNBP1	: Disbindin proteini
EAE	: Otoimmün ensefalomyelit
EKT	: Elektrokonvulsif Tedavi
EPS	: Ekstrapiramidal Sistem
fMRI	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GABA	: Gama Amino Bütirik Asid
GABRB2	: Gamma-Aminobutyric Acid Type A Receptor Subunit Beta2
HIV	: Human Immunodeficiency Virus / İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
HPA	: Hipotalamo-Pituitar-Adrenal
HSV	: Herpes Simpleks Virüs

ICD	: Hastalıkların ve Bunlarla İlişkili Sağlık Sorunlarının Uluslararası İstatiksel Sınıflanması
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
Ig	: İmmünglobulin
kDa	: Kilodalton
KGI	: Klinik Global İzlenim Ölçeği
LSGALS1	: Galektin-1 Kodlayan Gen Bölgesi
MHC	: Majör Histokompatibilite Kompleksi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	: Multiple Skleroz
M.Ö.	: Milattan Önce
M1 VE M2	: Mikroglia tipleri
NAA	: N-Asetil Aspartat
NCAM	: Neural Cell Adhesion Molecule
NRG1	: Neuregulin 1
NK	: Natural Killer
NMDA	: N-Metil-D-Aspartat
PANSS	: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
mRNA	: Messenger Ribonükleik Asit
SCH	: Şizofreni
SCID-5	: DSM-V Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme
SIL-2R	: Soluble form of İnterleukin-2 Receptor

SPECT	: Single-Photon Emission Computed Tomography
sST2	: Soluble Suppression of Tumorigenesis-2
ST2L	: Suppression of Tumorigenesis-2 Ligand
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences (Sosyal Bilimler için istatistik paketi)
S100B	: S100 Calcium Binding Protein B
TCR	: T-Cell Receptor
TGF	: Transforming Growth Factor
TNF	: Tumor Necrosis Factor
TUEK	: Tıpta Uzmanlık Etik Kurulu
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
ZNF804A	: Zinc Finger Protein 804A
5HT	: 5-hydroxytryptamine

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. DSM-V Şizofreni tanı kriterleri.....	7
Tablo 2.2. Şizofrenide olumlu ve olumsuz gidiş göstergeleri.....	21
Tablo 2.3. Şizofreni ve galektin ilişkisini inceleyen çalışmalar.....	35
Tablo 2.4. Şizofrenide IL-33 ve sST2 düzeylerini inceleyen çalışmalar.....	38
Tablo 4.1. Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	47
Tablo 4.2. Grupların psikometrik özelliklerinin karşılaştırılması.....	48
Tablo 4.3. Grupların biyokimyasal özelliklerinin karşılaştırılması.....	49
Tablo 4.4. Biyokimyasal verilerle psikometrik bulgular arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	54

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. IL-33'ün ST2L ve sST2 ile ilişkisi.....	32
Şekil 4.1. Çalışma gruplarına göre galektin-1 düzeyi	50
Şekil 4.2. Çalışma gruplarına göre galektin-3 düzeyi	51
Şekil 4.3. Çalışma gruplarına göre galektin-4 düzeyi	51
Şekil 4.4. Çalışma gruplarına göre IL-33 düzeyi	52
Şekil 4.5. Çalışma gruplarına göre sST2 düzeyi	53
Şekil 4.6. PANSS pozitif alt ölçeği skoru ile serum sST2 düzeyleri arasındaki ilişki	55
Şekil 4.7. KGİ ölçeği hastalık şiddeti skoru ile serum galektin-3 düzeyleri arasındaki ilişki.....	56
Şekil 4.8. KGİ ölçeği hastalık şiddeti skoru ile serum sST2 düzeyleri arasındaki ilişki	56
Şekil 4.9. Şizofreni grubunda hastalık süresi ile galektin-3 düzeyleri arasındaki ilişki	57
Şekil 4.10. İlk atak psikotik bozukluk grubunda tedavi dağılımı.....	58
Şekil 4.11. Şizofreni grubunda tedavi dağılımı.....	58

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni duygu, düşünce, biliş, algı ve davranış alanlarında bozulma, sosyal ilişkiler ve bilişsel becerilerde eksikliğe neden olan, çoğunlukla genç erişkinlik döneminde başlayan, toplumun her kesiminde görülebilen, düzelme ve atak dönemleri ile seyreden, yeti yitimine neden olan bir psikiyatrik bozukluktur (1). Toplumda görülme sıklığı yaklaşık %1'dir (2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, dünyada 15-44 yaş grubunda iş gücü kaybına yol açan hastalıklar içinde ilk sekiz nedenden biridir (3). Şizofreni hastalığında etkinliği gösterilmiş tedaviler bulunmasına rağmen vakaların çoğu kronik nitelik kazanarak ömür boyu devam eder (4).

Uzun yıllardır devam eden araştırmalara rağmen şizofreninin ortaya çıkış mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda, çok sayıda faktörün hastalığın oluşumunda rol oynadığı düşüncesi hakimiyetini korumaktadır. Klinik görünümdeki farklılıklar, tedavi yanıtının hastadan hastaya değişmesi ve klinik seyirdeki çeşitlilik bu düşüncüyü desteklemektedir (5). Şizofreni çok faktörlü bir hastalık olsa da en büyük risk etmeni pozitif aile öyküsünün olmasıdır (6). Şizofrenide genetik kalıtımın önemli rolü olmasına rağmen bu genetik geçişin nasıl olduğu tam olarak aydınlatılamamıştır (7). Diğer taraftan yaşamın erken evresinde başlayan ve semptomsuz devam eden hastalık sürecinin ardından giderek kötüleşen bir tablo ile karşımıza çıkması, şizofrenide nörogelişimsel ve nörodejenaratif sürecin birlikte rol aldığı şeklinde yorumlanmaktadır (8). Son yıllarda inflamatuvar mediyatörlerin bu süreçteki rolüne ilişkin araştırmalara olan ilgi artmıştır.

Yapılan araştırmalar sonucu elde edilen verilere göre; şizofrenide anormal immün yanıt geliştiği ve şizofreni hastalarında proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokin seviyelerinde farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Kırk çalışmanın dahil edildiği geniş kapsamlı bir metaanalizde İnterlökin-1 β (IL-1 β), İnterlökin-6 (IL-6) ve Transforming Growth Factor- β (TGF- β) düzeylerinin ilk atak psikotik bozuklukta ve şizofreni hastalarının relaps döneminde arttığı ve antipsikotik tedavi sonrası azalması nedeniyle şizofrenide atak belirteci olarak kullanılması önerilmiştir. İnterlökin-12 (IL-12), İnterferon- γ (IFN- γ), Tümör Nekroz Faktörü- α (TNF- α) ve çözünür İnterlökin-2

reseptörü (sIL-2R) ise tedaviden sonra değişikliğe uğramaması nedeniyle tanı belirtici olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (9).

Galektinler; β -galaktozid bağlanmasından sorumlu karbonhidrat tanıma alanı (CRD) sayesinde, hücre yüzeyi ve ekstrasellüler matriks glikoproteinleri ile etkileşime geçebilen lektin ailesinin bir üyesidir. Hücre büyümesinin regülasyonu, apoptozisin inhibisyonu, hücre adezyonunu düzenleme, hücre migrasyonunu indükleme ve inflamasyon gibi birçok biyolojik süreçte etkin rol almaktadır. Şu ana kadar memelilerde 15 adet galektin tanımlanmış olup, bunun 11 tanesinin insanlarda bulunduğu bilinmektedir (10, 11).

Galektin ailesinin ilk üyesi olan galektin-1'in T hücre fonksiyonlarını kontrol ederek immün düzenleyici etkilere sahip olduğu, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını düzenlediği, astrositlerin kök hücre potansiyelini düzenlediği, mikroglia aktivitesinin merkezi bir düzenleyicisi olduğu ve merkezi sinir sistemi homeostazisinin düzenlenmesinde rol aldığı gösterilmiştir (10, 12, 13). İkinci olarak Galektin-3 proteinine baktığımızda; mikroglialardan salınan IL-10 sekresyonunu azaltarak inflamatuvar yanıtta artışa neden olduğu, proapoptotik ve antiapoptotik etkilere sahip olduğu, galektin-1 ile birlikte astrositlerin kök hücre potansiyelini düzenlendiği bulunmuştur (14, 15, 16). Son olarak galektin-4'ün hipokampal ve kortikal nöronlar tarafından salgılandığı, oligodendrosit farklılaşması ve myelinizasyonundan sorumlu olduğu, nöral büyümeyi ve sinaptik dallanmayı sağladığı tespit edilmiştir (16, 17). Daha önce şizofreni hastalarında galektin-1 ve galektin-3 seviyelerinin ölçüldüğü az sayıda çalışma mevcutken galektin-4 seviyesinin değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır.

Sitokinler; düşük molekül ağırlıklı, hücreler arasında haberleşmeyi sağlayan, çözünür formda etkili olan, protein yapıda maddelerdir. Zararlı uyarana yanıt olarak B ve T lenfositler, makrofajlar, dendritik hücreler, mast hücreleri, endotel hücreleri, fibroblastlar ve çeşitli stromal hücreler tarafından salgılanabilirler. Esas görevi homeostazisi sağlamak üzere immün sistemin modülatörleri olarak diğer biyolojik sistemlerle iletişimi sağlamaktır. Doğal ve edinsel immün yanıtta rol alırlar (18, 19, 20).

İnterlökin-33, IL-1 sitokin ailesinin bir üyesidir. IL-33'ün, proinflamatuvar etkili sitokin ve transkripsiyonel özellikleri olan hücre içi bir nükleer faktör şeklinde hareket eden çift fonksiyona sahip bir protein olduğu düşünülmektedir (21). Beyin gelişimi sırasında hem astrositlerin hem de oligodendrositlerin öncülerinin IL-33 eksprese ettiği ve IL-33'ün nörogelişimsel evrede rol aldığı düşünülmektedir (22). IL-33, çeşitli hücre tiplerinde eksprese edilen membran ST2 reseptörlerine bağlanır. IL-33 reseptörünün transmembran (ST2L) ve solubl (sST2) olmak üzere iki formu vardır. Dolaşıma salındıktan sonra sST2'nin IL 33/ST2L etkileşimini inhibe ettiği ve IL-33'ün sistemik etkilerini azalttığı görülmektedir. IL-33/ST2 sinyalleri, doğal ve adaptif bağışıklık sistem hücrelerini aktive ederek hastalıklarda anti veya proinflamatuvar etkiye sahiptir (23, 24).

Bu araştırmanın amacı, ilk atak psikotik bozukluk ve şizofreni hastalarının galektin-1, galektin-3, galektin-4, IL-33 ve ST2 kan düzeylerinin sağlıklı popülasyonla farkını saptamak ve hastalığın etiyopatogenezinde bu parametrelerin rolünü tespit etmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ŞİZOFRENİ

2.1.1. Tanımı

Şizofreni duygu, düşünce, biliş, algı ve davranış alanlarında bozulma, toplumsal içe çekilme, sosyal ilişkiler ve bilişsel becerilerde eksikliğe neden olan, çoğunlukla genç erişkinlik döneminde başlayan, toplumun her kesiminde görülebilen, düzelme ve atak dönemleri ile seyreden, yeti yitimine neden olan bir psikiyatrik bozukluktur (1). Hastalığın ana belirtileri arasında pozitif belirtiler (sanrı, varsanı, düşünce ve davranış bozukluğu), negatif belirtiler (küntleşmiş affekt, sosyal içe çekilme, zevk alamama) ve bilişsel işlevlerde kayıp (yürütücü işlevler, hafıza ve çalışma belleği) yer almaktadır (25).

2.1.2. Epidemiyolojisi

Şizofreni en sık görülen ruhsal bozuklardan birisidir. Yıllık insidansı yüz binde 11 ile 70 arasında bulunmuştur. Toplumlarda görülme sıklığı birbirine benzer ve yaklaşık yüzde 1 olduğu düşünülmese de, tüm toplumlarda aynı olmadığını ve toplumların özelliklerine göre geniş bir aralıkta değiştiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır(2, 26, 27). Dünya genelinde şizofreni hastası sayısının 21 milyon olduğu tahmin edilmektedir (28). Ülkemizde yapılan araştırmalarda şizofreni nokta prevalansının dünya geneliyle uyumlu sonuçlar gösterdiği ve yüzde 0,4 ile 3,6 arasında değiştiği, ortalamasının 0,89 olduğu bulunmuştur (29).

Son yıllarda erkeklerde daha fazla görüldüğünü belirten çalışmalar bulunmasına rağmen kadın-erkek arasında belirgin bir fark olmadığı düşünülmektedir (26, 30). Ayrıca erkeklerde kadınlara göre daha erken yaşta tanı koyulduğu ve daha kötü gidiş gösterdiği bilinmektedir. En sık ortaya çıktığı yaş erkeklerde 15-25, kadınlarda 25-35 yaş aralığıdır (26). Kadınlarda 55-64 yaş aralığında ikinci bir pik görülmektedir (5). Şizofrenin bekar ve yoksul insanlarda daha sık görüldüğü bildirilmiş ise de bunun sebebinin şizofrenin erken yaşlarda başlaması nedeniyle bu

hastaların iş sahibi olma ve aile kurmalarının sağlıklı insanlara göre daha zor olması nedeniyle olabileceği belirtilmiştir (31).

2.1.3. Tarihçesi

Şizofreni tarihçesinin insanlık tarihi kadar eski olduğu düşünülmektedir. Eski çağlara ait yazıtlarda ve dini kitaplarda şizofreni klinik belirtilerini tanımlayan bölümler bulunmaktadır. M.Ö. 400 yılında ilk defa Hipokrat ruhsal bozuklukları tıbbi hastalık olarak değerlendirmiş ve vücut sıvılarındaki dengesizlikten kaynaklandığını düşünmüştür. M.Ö. 1400 yıllarından kalmış Hint Veda yazılı metinlerinde, ağır seyreten şizofreni hastalarında karşılaştığımız öz bakımı ileri derecede azalmış, çıplak dolaşan, yaşamlarını boş bir biçimde sürdüren ya da aşırı dini uğraşı olan, kendisinin Tanrı ya da peygamber olduğunu düşünen, zehirleneceğinden korkan kişilerden söz edilmiştir (5).

Antik Yunan ve Roma döneminde psikiyatrik hastalıklardan söz edilmiş olsa da sonradan şizofreni adı ile anılacak olan hastalık ilk olarak Kapadokyalı Aretaeus tarafından tanımlanmıştır. Orta çağda ise şizofreni hastalarının şeytan ve kötü ruhların etkisi altında olduğu düşünülerek hastalara yönelik cezalandırma, işkence ve tutsak edilme gibi eylemlerde bulunulmuştur. Osmanlı ve Selçuklu dönemlerinde ise şizofreni hastaları şifahanelerde çeşitli yöntemlerle tedavi edilmeye çalışılmıştır (26).

Avrupa’da Aydınlanma dönemi ile birlikte şizofreni üzerine olan çalışmalar artmış ve 1793’te Philippe Pinel bu hastaların önemli bir kısmını düşünme yeteneğinin ortadan kalkması ya da bozulması şeklinde tanımlayarak ilk defa “demans” terimini kullanmıştır. 1800’lü yılların başında George Man ve John Haslam, erken yetişkinlikte başlayan, düşünce bozukluğu ve içe kapanma ile karakterize bir hastalık tablosu betimlemişlerdir. 1860 yılında Morel 14 yaşındaki hastasında ortaya çıkan bilişsel yıkımı ayrıntıları ile anlatmış ve bu tabloyu “Dementia Praecox” olarak tanımlamıştır. 1871 yılında Hecker "hebefreni" ve 1874 yılında Kahlbaum "katatoni" terimlerini tanımlamıştır. 1896 yılında Alman Ruh hekimi Kraepelin hebefreni ve katatoni adları ile tanımlanan hastalıklara paranoid ve basit tipleri de ekleyerek; erken yaşta başlaması ve hastalığın ilerleyen dönemlerinde bilişsel yıkım olması sebebiyle “demantia preacox” (erken bunama) şeklinde tanımlamıştır (26).

1911’de zihin bölünmesi anlamına gelen şizofreni terimini ilk defa kullanan Eugene Bleuler, erken başlangıç yaşı ve bunamanın zorunlu olmadığını belirtmiştir. Bleuler şizofreninin 4 temel özelliğini “Assosiyasyon bozukluğu, Ambivalans, Affektivitede kısıtlılık, Autism” olarak tanımlamış ve bunlara “4A belirtisi” adını vermiştir (2). 1930’lu yıllarda Kurt Schneider şizofreni için patognomik olduğunu düşündüğü birncil sıra belirtileri tanımlamıştır. Bunlar; yorum yapan, durum bildiren sesler, düşünce okunması, düşünce yayılması, düşünce çekilmesi, kendi aralarında konuşan sesler, bedenin dış güçler tarafından hareket ettirilmesi olup bu belirtilere sonrasında “Schneiderian belirtiler” adı verilmiştir (2).

Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından 1952 yılında yayımlanan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM)-I’de şizofreni, "şizofrenik reaksiyonlar" olarak adlandırılmıştır (32). 1968 yılında yayımlanan DSM-II’de ise "reaksiyon" kelimesi kaldırılarak, "şizofrenik bozukluklar" şeklinde kullanılmıştır (33). 1980 yılında yayımlanan DSM-III şizofreni tanı kriterlerinin belirlendiği ilk resmi tanı sistemi olarak kabul edilmektedir (34). 1994 yılında yayımlanan DSM-IV’te "şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar" bölümü olarak yer almış ve tanı kriterleri netleştirilmeye çalışılmıştır (35). 2013 yılında yayımlanan ve halen kullanılmaya devam eden DSM-V’te ise "Şizofreni spektrum ve diğer psikotik bozukluklar" olarak adlandırılmıştır (36).

2.1.4. Tanı Ölçütleri

Şizofreninin etiolojisinde birden fazla faktörün rol oynaması, görüntüleme ve laboratuvar bulgularının spesifik olmaması nedeniyle şizofreni tanısı klinik muayene bulguları ile konulabilmektedir (37). Psikiyatrik hastalıkları sınıflandırmada farklı tanı sistemleri geliştirilse de dünya genelinde daha çok DSM-V ve Hastalıkların ve Bunlarla İlişkili Sağlık Sorunlarının Uluslararası İstatiksel Sınıflanması 11. Baskı (ICD-11) tanı sistemleri kullanılmaktadır. Bu iki tanı sistemi birçok açıdan birbirine benzerdir (36, 38). DSM-V tanı kriterlerinin klinik pratikte daha fazla kullanıldığı görülmektedir. DSM-V’in sadece psikiyatrik hastalıkları içermesi nedeniyle özgüllük ve duyarlılığının daha yüksek olması bu durumu açıklayabilir. DSM-V’e göre şizofreni tanı kriterleri Tablo 2.1.’deki gibidir (36).

Tablo 2.1. DSM-V Şizofreni tanı kriterleri

A. Aşağıdaki semptomlardan ikisinden (ya da daha fazlasından) her biri, bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir sürenin önemli bir kesiminde bulunur. Bunlardan bir tanesi (1), (2) ya da (3)'ten biri olması gerekir. 1. Sanrılar 2. Varsanılar 3. Dezorganize konuşma (örneğin; sık sık konudan sapma gösterme ya da anlaşılmaz konuşma) 4. İleri derecede dezorganize davranış ya da katatonik davranış 5. Negatif semptomlar, duygusal küntlük, aloji ya da avolisyon (düşünce içeriğinin yoksullaşması veya istem yokluğu)
B. Mesleki, kişiler arası ilişkiler ya da kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarından bir ya da birden fazlasında işlevselliğin, hastalık öncesi döneme göre belirgin olarak bozulması (hastalık çocukluk ya da ergenlik döneminde başlamış ise kişiler arası ilişki, akademik veya mesleki alanlarda beklenen düzeye ulaşmakta yetersizlik).
C. Bu bozukluğun devam ettiğini gösteren semptomlar en az 6 ay süreyle bulunmaktadır. Bu süre en az 1 ay süren aktif dönemi (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa süre) içermelidir. Prodromal ve rezidüel dönemler de bu süreye dahil olabilir. Bu bozukluk, öncesi ve sonrasında kalan dönemlerde, yalnızca negatif semptomlarla ya da bu hastalığın A Tanı Ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla semptomun eşikaltı biçimleriyle (örn. yadırganacak düzeyde olağana aykırı inançlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendini gösterebilir.
D. Şizoaffektif bozukluk ve psikotik bulgulu duygudurum bozukluğu dışlanmıştır. Bunun nedeni, aktif evre ile birlikte depresif, manik veya karma bir dönem ortaya çıkmaması ve aktif evre sırasında duygudurum semptomları da olmuşsa bunların toplam süresi aktif ve rezidüel dönemlerin süresine göre daha kısa sürmesinden dolayıdır.
E. Bu bozukluk bir maddenin doğrudan fizyolojik etkilerine (örneğin kötüye kullanılabilen bir ilaca, tedavide kullanılan bir ilaca) ya da genel tıbbi duruma bağlı olarak ortaya çıkmamıştır.
F. Otistik bozukluk veya diğer bir yaygın gelişimsel bozukluk öyküsü varsa ancak en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) belirgin sanrı ve varsanılar da mevcutsa şizofreni ek tanısı konulabilir.

2.1.5. Klinik Özellikler

Şizofreninin çok farklı ruhsal semptom ve bulgularla karakterize heterojen klinik tablolarla karşımıza çıkması nedeniyle, ruhsal muayene tanı, takip ve tedavide çok önemlidir. Burada önemli olan semptom ve bulguların hastadan hastaya hatta aynı hastada farklı dönemlerde değişiklikler gösteriyor olmasıdır. Ayrıca şizofrenide görülen semptom ve bulgular farklı ruhsal ve nörolojik hastalıklarda da görülebilir (1, 26).

Şizofreni klasik olarak alevlenme ve remisyonlarla seyreden kronik bir hastalıktır. Başlangıcında tanı koymayı kolaylaştıracak tipik bir semptom ve bulgu olduğunu söylemek mümkün değildir. Garip davranışlar, kendi kendine konuşma, yersiz-anlamsız gülme ve ağlama, taşkınlık, saldırganlık gibi aniden ortaya çıkan ve kolay bir şekilde fark edilen bir tablo olabileceği gibi, özbakımda azalma, toplumsal geri çekilme, işlevsellikte azalma, duygulanımda kısıtlılık, depresif belirtiler, konuşma miktarı ve içeriğinde azalma gibi sinsi bir başlangıçta olabilir (2, 26, 37). Hastalığın başlangıcında görülen genellikle yavaş gelişen çevreye ilgi ve merakta azalma, sosyal geri çekilme, yalnızlaşma, uykusuzluk, özbakımda kötüleşme, bilişsel fonksiyonlarda azalma, tuhaf davranışlar görülebilen bu sinsi evreye prodromal dönem denir. Bu tipik olmayan semptomların görüldüğü evre aylar hatta yıllar boyunca sürebilir. Sonrasında çoğunlukla pozitif belirtilerin baskın olduğu bir tablo ortaya çıkar. Genellikle şizofreni tanısı konduktan sonra prodromal bulgu ve belirtiler geriye dönük olarak tanımlanırlar (1, 39, 40).

Pozitif semptomlar gerçekliğin bozulmasıyla birlikte oluşan sanrı (hezeyan), varsanı (halüsinasyon), düşünce ve davranışta dezorganizasyon semptomlarından oluşmaktadır. Negatif semptomlar ise istek/irade kaybı (avolisyon), kısıtlı/künt duygulanım, sosyalleşmede azalma (asosyalite), hayattan zevk alamama (anhedoni) ve konuşmanın miktarında ve içeriğinde fakirleşmeyi içerir. (39, 40). Pozitif semptomlar zamanla hafifleme eğilimindedir, fakat sosyal yetersizliğe yol açan negatif belirtilerin şiddeti zamanla artabilir (1).

Şizofreni için erkek cinsiyet, hastalığın erken yaşta ortaya çıkması, sinsi başlangıç, bekar olma, ailede şizofreni öyküsü olması, kentsel bölgede yaşama, düşük zeka düzeyi, hastalık öncesinde şizotipal veya şizoid kişilik özelliklerinin olması,

hastane yatış sayısının ve süresinin uzun olması, negatif belirtilerin ön planda olması, dezorganize belirtilerin olması, ek tanılarının bulunması, düzenli tedavi kullanmaması, aile ortamında duygu dışavurumunun yüksek olması kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir (41).

2.1.6. Risk Faktörleri

Şizofreninin patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da bazı genetik ve çevresel faktörlerin şizofreni riskini artırdığı düşünülmektedir (26, 42).

2.1.6.1. Cinsiyet

Yapılan bir araştırmaya göre erkeklerde şizofreni gelişmesi riskinin 1,42 kat daha fazla olduğu bulunsu da son dönemde yapılan çalışmalar erkek ve kadın cinsiyet arasında fark olmadığını göstermektedir (43, 44). Bunun yanında erkeklerde başlangıç yaşının daha düşük olduğu, kadınlarda ise sosyal işlevselliğin ve hastalık seyrinin daha iyi olduğu gösterilmiştir (45).

2.1.6.2. Yaş

Şizofreninin başlangıç yaşı erkeklerde 15-25 yaş arasında, kadınlarda 25-35 yaş arasında pik yaptığı gösterilmiştir. Kadın hastalarda farklı olarak 40-45 yaş aralığında ikinci bir pik döneminin olduğu bimodal yaş dağılımı olduğu bildirilmektedir (1, 46).

2.1.6.3. Kentleşme

Araştırmalar kent merkezlerinde kırsal kesime oranla şizofreni riskinin 2-4 kat daha fazla olduğunu göstermiştir (47). Bunun yanında bölgedeki nüfus yoğunluğunun artmasının şizofreni riskini artırdığı bulunmuştur (48). Kentlerde sosyal stresörün daha fazla olmasının risk altındaki insanlarda şizofreni gelişmesini artırdığı ve bu sonuca neden olduğu düşünülmektedir (46).

2.1.6.4. Göç

Yapılan bir meta-analize göre göçmen olmayanlara göre; birinci kuşak göçmenlerde riskin 2,7 kat, ikinci kuşak göçmenlerde ise 4,5 kat arttığı bildirilmiştir (49). Göçmenler arasındaki yüksek oranlarla ilgili olası açıklamalar; stresle ilişkili göç ve kültürel uyum süreçlerini, ırkçılık ve ayrımcılığın olumsuz deneyimlerini, hizmetlerden yararlanma örüntülerini, psikoaktif madde kullanımını, dezavantajlı toplumsal konumu ve özgül biyolojik nedenleri içermektedir (50, 51).

2.1.6.5. Sosyoekonomik Durum

Sosyoekonomik durumu düşük olanlarda şizofreni riskinin yaklaşık beş kat arttığı gösterilmiştir. Bu durum; doğum öncesi yetersiz bakım, enfeksiyonlar, doğum sonrası stresin fazla olması gibi faktörlere bağlanmıştır. Ancak bu durumun sebep mi yoksa sonuç mu olduğu konusunda kesin sonuca varılamamıştır (52, 53).

2.1.6.6. Medeni Durum

Şizofreni hastalarında bekar olma durumunun sağlıklı insanlardan 2,6-7,6 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (54, 55). Yapılan bir çalışmada şizofreni tanısı almış erkeklerde boşanma ve ayrı yaşama oranının arttığı bulunmuştur (56). Bu durum şizofreni hastalarının uzun süreli ilişki kurma ve sürdürmede yaşadıkları zorlanmadan kaynaklanmış olabileceği gibi toplumsal damgalanmanın bir sonucu da olabilir (57).

2.1.6.7. Gebelik ve Doğum Komplikasyonları

Gebelik ve doğum komplikasyonlarına bağlı şizofreni gelişme riskinin iki kat arttığı bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda pre-eklamsi, gestasyonel diyabetes mellitus, antepartum kanama, Rh uyuşmazlığı, konjenital malformasyonlar, düşük doğum ağırlığı, fetal hipoksi gibi komplikasyonların şizofreni riski ile ilişki olduğu gösterilmiştir (58). En sık görülen komplikasyon ise fetal hipoksidir (59). Bu etkenler şizofreni etiyolojisindeki nörogelişimsel patolojik süreci öngörmektedir (1).

2.1.6.8. Doğum Mevsimi

Şizofreni gelişme olasılığı kış ve baharın erken dönemlerinde doğanlarda daha fazla, baharın geç dönemi ve yaz mevsiminde doğanlarda ise daha düşüktür (1). Bu durumun perinatal enfeksiyon riskindeki artış, mevsimsel beslenme değişikliği veya D vitamini eksikliği ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (58).

2.1.6.9. Enfeksiyonlar

Gebelik esnasında karşılaşılan bakteriyel, viral veya protozoal enfeksiyonların nörogelişimsel bozukluklara neden olabileceği bilinmektedir (58). Bazı çalışmalarda gebeliğin ikinci üç ayında kış mevsiminde influenza enfeksiyonu geçirmenin şizofreni frekansını artırdığı gösterilmiştir (1). HSV (Herpes Simpleks Virüs) antikoru bulunan annelerin bebeklerinde şizofreni riskinin arttığı ve gebeliğinde menenjit geçiren annelerin bebeklerinde ise şizofreni gelişme riskinin 5 kat arttığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise Toxoplazma gondi antikorları bulunan kişilerde şizofreni prevelansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (60, 61).

2.1.6.10. Psikoaktif Madde Kullanım

Şizofreni hastalarında madde kötüye kullanımının sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu bilinmektedir. Son yıllarda yapılan bir araştırmaya göre her gün esrar kullananlarda hiç esrar kullanmayanlara göre psikoz görülme riskinin 3 kat arttığı tespit edilmiş. Kullanımın daha fazla olduğu şehirlerde bu oranın 7 kat arttığı görülmüş (62). Bazı kaynaklarda ise esrar kullanımının sadece yatkınlığı olan bireylerde şizofreniyi tetikleyebileceği iddia edilmektedir (58).

2.1.7. Etiyoloji

Uzun yıllardır devam eden araştırmalara rağmen şizofreninin ortaya çıkış mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda, çok sayıda faktörün hastalığın oluşumunda rol oynadığı düşüncesi hakimiyetini korumaktadır. Klinik görünümdeki farklılıklar, tedavi yanıtının hastadan hastaya değişmesi ve klinik seyirdeki çeşitlilik bu düşünceyi desteklemektedir (5). Hastalığın asıl nedeninin bir beyin bozukluğu olduğu düşünülse, ortaya çıkışında ve zaman

zaman görülen alevlenmelerde çevresel ve ruhsal etkenlerin varlığı küçümsenmemektedir. Önemli bir sorun da oluş nedeni olarak bildirilen etkenlerin neden mi yoksa sonuç mu olduğu sorusu ile ilgilidir (26). Etiyoloji için çeşitli hipotezler önerilmiştir.

2.1.7.1. Genetik

Şizofreni çok faktörlü bir hastalık olsa da en büyük risk etmeni pozitif aile öyküsünün olmasıdır (6). Yapılan çalışmalar akrabalık derecesi yakınlığı ve ailede şizofreni olan akraba sayısının artmasıyla şizofreninin ortaya çıkma riskinin arttığını göstermektedir (26). Şizofrenide genetik etkenlerin rolünü anlamak için aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları yapılmıştır. Aile araştırmalarına göre anne veya babadan birinin şizofreni olması durumunda çocuklarda hastalık riski %12,5-13,8 arasında bulunmuştur. Ebeveynlerin ikisinin de hasta olması durumunda riskin %35-46'ya çıktığı saptanmıştır. Anne-babada hastalık bulunmazken kardeşlerden birinde hastalık olması durumunda risk %6,7-8,2 arasındadır. Birinci derece akrabalarda şizofreni tanısı olması halinde risk %8-10; ikinci derece akrabalarda şizofreni tanısı olması durumunda risk %2-6 olarak bulunmuştur (1, 63, 64, 65). İkiz çalışmalarına göre ise tek yumurta ikizlerinde ikizlerden birinin hasta olması durumunda diğerinde risk %31-78 olarak hesaplanırken; çift yumurta ikizlerinde ise aynı durumda risk %12-28 olarak saptanmıştır (65, 66). Bununla birlikte evlat edinme çalışmalarında ise biyolojik anne-babasinda şizofreni olan çocukların evlat edinilmesi halinde şizofreni riski artarken, biyolojik anne-babada şizofreni yokken evlat edinilen ailede şizofreni hastası olması durumunda evlat edinilen çocukta şizofreni riskini artmamaktadır. (67, 68). Yapılan diğer bir çalışmada ise şizofrenisi olan evlatlıkların biyolojik akrabalarında şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların görülme oranı sağlıklı evlatlıkların biyolojik akrabalarından daha yüksek bulunmuştur (69). Bu konuda yapılan çalışmalar ve elde edilen veriler göz önünde bulundurulduğunda şizofrenide kalıtımın etkisi açık şekilde görülmektedir.

Şizofrenide genetiğin rolü kesin olmasına rağmen bu genetik geçişin nasıl olduğu tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan gen çalışmalarında çok sayıda genin şizofreni ile ilişki bulunması, hastalığın birden fazla genle ilişkili olabileceğini

düşündürmektedir. Hücre büyümesi ve farklılaşmasının sinyal iletiminde ve miyelinizasyonda görevli Neuregulin 1 (NRG1) ve akson stabilitesinde görevli olan Dystrobrevin binding protein 1 (dysbindin) (DTNBP1) genleri şizofreni ile en fazla ilişkili olduğu düşünülen genlerdir. Bunlar dışında; hücre adezyonu ve dentritik büyüme sırasında hücre migrasyonunda görevli Disrupted in schizophrenia 1 (DISC1), bir N-Metil D- Aspartat (NMDA) reseptör kofaktörü olan D-serini parçalayan D aminoasit oksidaz aktivatörü (DAOA/G30 ve DAO), katekolamin metabolizmasında görevli olan Katekol-O-metil transferaz (COMT), inhibitör nörotransmitter olan Gama Amino Bütirik Asid (GABA) A reseptör alt ünitesi beta-2 (GABRB2) ve transkripsiyon faktörü olan Zinc finger protein 804A (ZNF804A) genlerinin şizofreni ile ilişkisi bulunmuştur (7, 70, 71, 72). Ayrıca 1q, 2q, 5q, 6p, 8p, 10p, 13q, 15q, 18q, 22q kromozomlarında şizofreni aday bölgelerinin bulunduğu dair güçlü kanıtlar elde edilmiştir (1). Şizofreni genetiğiyle ilgili dünya çapında yapılan geniş katılımlı çalışmada 25'i daha önce bilinen 83'ü yeni toplamda 108 farklı genin şizofreni ile ilişkili olduğu bulunmuştur (73). İlişkili bulunan genlerin çoğunlukla inflamatuvar süreçlerde ve nörotransmisyonunda görev alması dikkat çekmektedir.

2.1.7.2. Nörogelişimsel Teoriler

Şizofreni nöropatolojisini aydınlatmayı amaçlayan çalışmalarda tespit edilen santral sinir sisteminin tamir mekanizması olan gliozisin bulunmaması ve tespit edilen kortikal hücre dizilim anormallikleri şizofrenide nörogelişimsel sürecin etkinliğini göstermektedir (74). Bu modele göre hamilelik sırasında, doğumda veya doğumdan sonra genetik faktörler veya komplikasyonlara bağlı olarak merkezi sinir sisteminin gelişimi bozulabilir ve bunun sonucunda aksonal bağlantılarda kalıcı hatalara veya beyin asimetrisi gibi karmaşık morfolojik özelliklere neden olabilir (75). Bir diğer teoriye göre “Sinaptik budanma” adı verilen ve prenatal dönemden itibaren oluşan çok sayıda sinaptik bağlantının nörogelişim basamaklarına uygun olarak azaltılması işleminin buna neden olabileceği düşünülmektedir. Bu işlem hatalı sinaptik bağlantıları azaltmayı amaçlamaktadır. Sinaptik yoğunluk 1 yaşında en yüksektir ve erken ergenlik döneminde yavaş yavaş erişkin değerlerine doğru düşer. Şizofreni hastalarında sinaptik budanma işleminin normalden fazla olduğu ve ergenlik

döneminde sinaptik budanmanın belirli bir eşiğin üstünde olmasının psikoza başlatabileceği öne sürülmüştür (1, 76).

Şizofreni hastalarında görüntüleme çalışmalarında tespit edilen araknoid ve septal kistler, akuaduktus ve korpus kallosum gelişim anormallikleri gibi yapısal bozukluklar ve konuşma, emekleme, yürüme, oturma, başını dik tutma gibi gelişimsel basamaklara ilerde herhangi bir ruhsal hastalık geliştirmeyen bebeklere göre daha geç dönemde ulaşmaları şizofreninin nörogelişimsel süreçle ilişkili olduğu hipotezini desteklemektedir (42). Şizofreni hastalarında bu gelişim sürecinde apoptozis mekanizmasında bozukluklar olduğu, nöron göçlerinde hatalar olduğu ve uygun bağlantıların oluşturulamadığı düşünülmektedir.

2.1.7.3. Nörodejeneratif Teoriler

Şizofreni hastalığında görülen bazı belirtiler nedeniyle nörodejeneratif süreçlerin etiolojide rol aldığı düşünülmektedir. Özellikle hastalığa ait bazı özellikler bu durumu desteklemektedir. Öncelikle yaşamın erken evresinde başlayan ve semptomsuz devam eden hastalık sürecinin ardından giderek kötüleşen bir tablo ile karşımıza çıkması nörogelişimsel ve nörodejeneratif sürecin birlikte rol aldığı şeklinde yorumlanmaktadır (8). Semptomların başlamasından sonra tedavisiz geçen sürenin fazlalığının kötü prognostik kriter olması diğer önemli bir özelliktir. Tedavisiz kalan hastalarda bilişsel kaybın daha fazla olması bu durumu desteklemektedir (77). Ayrıca negatif belirtilerin hastalığın başlangıç dönemlerinde çok görülmemesi, hastalık kronikleştikçe kliniğe hakim olması ve şiddetlenmesi nörodejenerasyon süreci lehine yorumlanabilir. Bu kötüleşmenin belli bir süre sonra dengeye ulaşması şizofreniyi diğer klasik nörodejeneratif hastalıklardan ayırmaktadır (5, 77).

Şizofreninin erken ve geç dönem bulgularını karşılaştıran araştırmalar sonucunda kortekste frontotemporal bölgede gri cevher hacminin azalması ve lateral ventriküllerde görülen genişleme gibi patolojik değişikliklerin giderek arttığının saptanması, şizofreninin aşamalı ve ilerleyici bir bozukluk olduğu düşüncesine yol açmıştır (78). Diğer yandan Şizofrenide nörodejenarasyonla ilişkili olabilecek mekanizmalara baktığımızda; dopamin kaynaklı nörokimyasal duyarlılıkta meydana gelen artış, piramidal nöronların GABA interferonlarının inhibisyonunda azalma,

NMDA reseptörlerinin işlevlerinde azalma ve buna bağlı kalsiyum eksitotoksitesi ve apoptozis, antioksidan metabolizmalarında meydana gelen bozulmaya bağlı oksijen radikallerinde artış ve membran metabolizmasında bozulmaların varlığı bulunmaktadır (77, 79).

2.1.7.4. Beyin Görüntüleme Çalışmaları

Moleküler görüntüleme teknikleri ile nöronal sistemler, beyin kan akımı, metabolizmadaki değişimler, reseptör ve nörotransmitterlerin işleyiş şekilleri incelenebilmektedir. Şizofrenin etiyolojisini açıklığa kavuşturmak için yapılan çalışmalarda frontal korteks, limbik sistem, bazal gangliyonlar ve serebellumla ilgili patofizyoloji üzerinde durulmuştur. Bu bölgelerin birbirleriyle olan bağlantıları nedeniyle birbirlerinin işlevlerini etkileyerek patolojik süreçte değişikliklere neden olabileceği düşünülmektedir. Sonuç olarak patofizyolojiyi aydınlatmayı amaçlayan çalışmalar sonucunda primer patolojide limbik sistemin önemli bir etkinliği olduğu düşünülmektedir (1).

Moleküler etkinliği tespit etmek için MR Spektroskopi ile yapılan çalışmalarda şizofrenik bozukluğu olan kişilerde temporofrontal alan başta olmak üzere birçok limbik ve kortikal alanda N-asetil aspartat (NAA) düzeyinde azalma olduğu görülmüştür. NAA düzeyindeki bu azalma şizofreni hastalarında görülen nöron hasarı ve kortikal gri madde hacmindeki azalmayı destekler niteliktedir (80). SPECT ile yapılan araştırmalar sonucunda şizofreni hastalarında temporal beyin bölgelerinde ve frontal alanlarda beyin kan akımında azalma tespit edilmiştir. “Hipofrontalite” olarak isimlendirilen bu azalmanın negatif belirtileri ön planda olan şizofreni hastalarında daha yoğun olduğunu bildirilmiştir (81). Azalan gri madde hacmi, nöroleptiklerle tedavi edilmeyen ilk epizod şizofreni hastalığında da görülür, bu durum hastalığın subklinik bir progresyona sahip olduğunu düşündürmektedir (82).

Şizofreni hastalarında serebellum ve talamus kanlanmasında düzensizlikler ve talamus hacminde azalma olduğu gösterilmiştir (83, 84). Bu bulgu şizofreni hastalarında görülen veri işleme sürecinde eksiklikler ve talamusun uyaran filtreleme işlemlerindeki rolü bir arada değerlendirildiğinde büyük öneme sahiptir. Talamik filtrasyondaki eksiklik sonucu şizofreni hastalarının çok sayıda uyarana maruz

kaldığında bu uyarınları filtrelemede zorlanmasının ve ego sınırlarını belirlemede yaşadığı sorunların hem pozitif hem de negatif semptomlarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (84, 85).

Şizofrenide manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile yapısal değişikliklerin değerlendirildiği bir araştırmada; şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre toplam beyin hacminin daha küçük ve ventriküllerin daha geniş olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bazı spesifik subkortikal bölgelerin etkilendiği, hipokampus ve talamus hacminde azalma, globus pallidus hacminde ise artış olduğu bulunmuştur. Kortekste, frontal ve temporal loblardaki kıvrımlanma paternlerinde değişiklikler, hacimde ve kalınlıkta bir azalma görülebileceği belirtilmiştir (86).

2.1.7.5. Nörotransmitterlerle İlgili Teoriler

Şizofreninin etiyolojisinde nörotransmitterlerin rolünü saptamak amacıyla beyindeki biyokimyasal aktiviteyi aydınlatmaya yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Dopamin, serotonin, noradrenalin, glutamat, ve GABA bu çalışmalarda en çok araştırılan nörotransmitterlerdir (8).

Dopamin şizofreninin etyoloji çalışmalarında üzerinde en çok durulan nörotransmitterdir. Dopaminin kimyasal yapısı adrenaline benzer ve hareketin denetimi, zevk ve acıyı duyma gibi tepkiler ile ilgili beyin süreçlerinde yer alır (26). Şizofreni hastalarının bos, serum ve idrar örneklerinden yapılan çalışmalarda dopamin metabolitlerinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (87). Beyinde dopamin; mezokortikal, mezolimbik, nigrostriatal ve tüberoinfundibular olmak üzere dört ana yolakta aktif olarak rol almaktadır. Beyin sapında bulunan ventral tegmental alandan striatumdaki nükleus akumbense uzanan mezolimbik yolakta bulunan dopaminerjik nöronların aşırı aktivasyonunun şizofreninin pozitif semptomlarının oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir. Ventral tegmental alandan başlayarak prefrontal kortekse uzanan mezokortikal yolaktaki dopamin aktivitesinde azalmanın ise negatif semptomlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. (1, 77, 88). Antipsikotik tedavilerin postsinaptik dopamin reseptörlerini bloke ederek psikotik belirtileri geriletmesi, amfetamin ve kokain gibi dopaminerjik aktiviteyi arttıran ajanların

sağlıklı insanlarda psikoz benzeri tabloya yol açması dopamin varsayımını desteklemektedir (1, 89).

Serotonin beyin sapındaki Raphe Çekirdeğinde üretilmekte ve buradan kortikal ve subkortikal yapılara dağılmaktadır (90). Serotonin hipotezi; serotonin antagonisti liserjik asit dietilamid (LSD), fenfluramin ve metaklorofenilpiperazin gibi ilaçların psikoz benzeri tabloları yol açması ve şizofreni hastalarında da semptomları alevlendirebilmesi sonrasında ortaya atılmıştır (2). Serotonin ve dopamin üzerine antagonistik etki gösteren ikinci kuşak antipsikotiklerin şizofreni tedavisinde kullanılmaya başlamasından sonra serotonin üzerine olan ilgi artmıştır. İkinci kuşak antipsikotiklerin serotonin antagonizması yaparak prefrontal dopamin düzeyini artırdığı ve şizofreninin negatif belirtilerine etkili olduğu düşünülmektedir (26). Dopaminerjik ve serotonerjik sistemin anatomik ve işlevsel olarak ilişkili olması iki varsayımın birbirini destekleyebileceğini düşündürmektedir (42). Bununla birlikte serotonerjik hipotez, dopaminerjik hipoteze bir alternatif olmaktan ziyade tamamlayıcı olarak düşünülmektedir (37).

Noradrenalin, DOPA beta hidroksilaz enzimi tarafından dopaminden sentezlenir. Noradrenalinin merkezi sinir sisteminde artışının şizofreni hastalarında duygusal girdi miktarını artırdığı ve şizofreninin negatif belirtilerine iyi geldiği düşünülmektedir (2). İkinci kuşak antipsikotiklerin şizofreni hastalarında 5-HT_{2C} reseptörü aracılığıyla noradrenalini artırarak, dopamin ile birlikte duygulanım ve bilişsel semptomlar üzerine olumlu etkisi olduğu varsayılmaktadır. Bu bilgiler ışığında noradrenerjik sistemin dopamin metabolizmasının düzenlenmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir (8, 42).

Glutamat santral sinir sisteminde bulunan ana eksitatör nörotransmitterdir. Şizofreni etiyolojisinde rolü olan nörotransmitterlerden biri olduğu düşünülmektedir. Bir glutamat reseptörü olan NMDA reseptörlerini bloke eden fensiklidin ve ketaminin, sağlıklı bireylerde şizofreni belirtilerine benzer bir klinik tablo ortaya çıkarması ve şizofreni hastalarında semptomları alevlendirmesi bu düşüncüyü desteklemektedir. Yapılan çalışmalarda prefrontal korteks ve hipokampusta NMDA reseptör yoğunluğunda bir azalma olduğu raporlanmıştır (91). Hipofonksiyonel NMDA reseptörlerinin glutamat nöronları üzerindeki inhibisyon etkisinin azaldığı ve bu

sebeple glutamat salınımında artış olduğu, artan glutamatın dopamin salınımında düzensizliğe yol açtığı, glutamat eksitotoksitesinin de şizofreni hastalarındaki birçok beyin bölgesinde görülen hacim azalmasına neden olduğu öne sürülmüştür. Sonuç olarak glutamat, şizofreninin tedavisinde müdahale edilebilecek sistemlerden biri olarak düşünülebilir (92, 93, 94).

GABA beyinde bulunan ana inhibitör nörotransmitterdir. GABAerjik aktivitenin azalması sonucu dopaminerjik ve noradrenerjik sistemde olan aktivasyon artışına bağlı olarak şizofreni semptomları görülebileceği düşünülmektedir (93). Yapılan bir çalışmada şizofreni hastalarında mezolimbik bölgedeki dopaminerjik hiperaktivasyonun GABAerjik nöron aktivitesindeki azalmayla ilgili olduğu bildirilmiştir (95).

Asetilkolin motor nöronların majör nörotransmitteridir. Santral sinir sisteminde dopamin ve asetilkolin arasında bir denge olduğu bilinmektedir (96). Yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarında prodromal dönemde yönetici işlevlerde bozukluk, dikkat bozukluğu ve hafıza sorunları gibi asetilkolinin rol aldığı bilişsel işlevlerde bozukluk olduğu tespit edilmiştir (97). Ayrıca ilaç kullanmayan şizofreni hastalarında ekstrapiramidal belirtilerin görülmesi dopamin ve asetilkolin arasında ki dengesizliğe işaret etmektedir (98).

Bununla birlikte şizofreni semptomlarındaki çeşitlilik göz önünde bulundurulduğunda farklı nörotransmitter sistemlerindeki bozulmaların etiyolojide rol alması olasıdır. Kolesistokin, nörotensin, somatostatin, endokannabinoidler ve endojen opioidler gibi bazı kimyasal sistemlerle ilgili çalışmalar bulunmaktadır (99).

2.1.7.6. Stres Yatkınlık Modeli

Şizofreninin biyolojik bir hastalık olduğu yönünde önemli kanıtlar bulunmasına rağmen şizofreninin etiyolojisinde biyolojik ve psikososyal etmenlerin birlikte rol aldığı stres-yatkınlık modeli ile açıklanmaya çalışılmıştır. Modele göre, genetik yatkınlığı bulunan bireyler strese maruz kaldıklarında psikotik semptomlar geliştirebilirler. Stres kaynağı, hastalık veya enfeksiyon gibi biyolojik kaynaklı olabileceği gibi, yakın kaybı, aile içi sorunlar veya travma gibi psikososyal kaynaklı da olabilir (100). Stresli yaşam olaylarının ilk 6 ay içerisinde şizofreni gelişme riskini

2 kat arttırdığı ve strese bağlı hem ilk epizodun ortaya çıkması hem de şizofreni hastalarında nökslere yol açabileceği öne sürülmektedir. Şizofreni hastalığı olan kişilerde kortizol düzeyleri sağlıklı kişilere göre gün boyu yüksek seyretmekte ve kortizol düzeyi yüksekliği hipotalamo pitüiter aks (HPA) yoluyla dopamin düzeyini de etkilediği düşünülmektedir (101).

2.1.7.7. Psikanalitik Kuram

Normal gelişim sürecinde ilk çocukluk döneminde libidonun çocuğun kendi benliğinde ve bedeninde tutulmasına birincil narsisizm denir. Çocuk büyüdükçe ve çevre ile ilişkileri arttıkça libido çevredeki nesnelere aktarılır ve böylece gerçek nesne ilişkileri gelişir. Çevredeki nesnelere yatırılan bağıllık, ilgi ve sevgiye nesne libidosu adı verilir (26).

Psikanalitik kurama göre şizofreni, primer narsistik dönemini sağlıklı olarak tamamlayamayan ve normal ego gelişiminin sağlayamayan bireylerin stresle karşılaşmaları sonucu erken döneme gerileme olması ve ego dağılması yaşamasıdır. Bireylerde ego defektlerine bağlı intrapsişik çatışma ve psikotik semptomlar ortaya çıkar. Ayrıca nesne bağlanması zayıflaması sonucu libidinal aktarım nesnelerden özbenliğe çekilir (ikincil narsizm). Bunun sonucu olarak hastalarda libidinal odağın bedene çevrilmesi ile beden uğraşlarında artış ve otizm semptomları görülebilir. Libidinal aktarımın gerçek dünya ve dış nesnelere ulaşma çabası varsanı ve sanrıların oluşmasına neden olur (26, 102).

2.1.8. Klinik Bulgular ve Tedavi

Şizofreni doğası gereği atak ve remisyonlarla giden psikiyatrik bir bozukluktur. Hastalığın nasıl seyredeceğini öngörebilmek güçtür. Ancak hastaya ait; bilişsel fonksiyonlar, baskın olan semptomlar, intihar eğilimleri, ek tanılarının bulunması, tedavi uyumu, hastalık süresi ve psikiyatri kineğine yatış sayısı gibi durumlar uzun dönemde hastalığın gidişatı hakkında fikir verebilmektedir. Unutulmaması gereken nokta hastalığa ait belirti ve işlevlerde kişiden kişiye büyük farklar olabildiği gibi, aynı hastada da zaman içerisinde büyük farklar görülebileceğidir (26).

2.1.8.1. Prodromal Dönem

Şizofreni tanısı almış kişilerin hastalık semptomları öncesi öyküleri incelendiğinde sıklıkla içe dönük, garip, sessiz, güvensiz ve pasif bireyler oldukları görülmektedir. Çocukluk döneminde ilişki kurmakta zorlanan, utangaç, arkadaş sayısı az ve duygusal kısıtlılığı bulunan kişiler oldukları söylenir. Sosyal içe çekilme, ders başarısında azalma, ilgisizlik, özbakımda kötüleşme, dikkatini odaklamada güçlük, bedensel yakınmalar ve duygulanımda kısıtlılık bazen hastalığın ilk semptomları olabilir. Bazı ergen hastalar hastalık öncesi dönemin bir parçası olarak obsesif kompulsif davranışlar sergileyebilirler. Prodromal dönem olarak adlandırılan bu süreç birkaç ay sürebileceği gibi yıllarca da sürebilir (1, 26, 40). Bireyin yaşayacağı zorlayıcı yaşam olayları prodromal dönemin kısalmasına ve psikotik semptomların başlamasına neden olabilir (37).

2.1.8.2. Gidiş ve Sonlanış

Prodromal dönemin ardından açık psikotik belirtiler ortaya çıkar. Şizofreni hastalığında belirtiler bakımından tipik bir başlangıç yoktur. Sosyal iletişimde azalma, konuşma içeriğinde fakirleşme, duygulanımda küntlük ve içe kapanma tarzı prodromal belirtilerle başlayabileceği gibi; kendi kendine konuşma, acayip davranışlar, renkli sanrı ve varsanılar, uygunsuz duygulanım, huzursuzluk ve taşkınlık gibi semptomlarla da karşımıza çıkabilir (2, 5).

İlk psikotik atak sürecinden sonra hastalar tedavi ile iyileşebilir ve zaman içerisinde işlevsellik göreceli olarak normalleşebilir. Tanı konulmasından sonraki ilk 5 yıl boyunca izlenen hastalık örüntüsü hastalığın gidişatı hakkında bilgi verir (1, 26). Araştırmalara göre şizofreni hastalarının %20-30'u normale yakın yaşam sürdürebilirken, %20-30'luk grup hafif belirtileri yaşamaya devam eder. %40-60'ı ise sosyal hayata aktif katılamayan, bireysel bir amaç edinemeyen ve sık sık hastane yatışı gereken gruptur (1). Yapılan bir çalışmada hastaneye yatarak sağaltım görmüş ve medikal tedavisini düzenli bir şekilde kullanan şizofreni hastalarının bile ilk bir yıl içinde %35-40 oranında yeni bir psikotik atak geçirdikleri bulunmuştur (103).

Hastalığın başlangıcında pozitif semptomlar hakimken, zamanla azalarak yerini negatif semptomlara bırakır. Şizofreni hastalarında atak sayısının artması sosyal

işlevselliğin azalmasına neden olur ve bilişsel yıkım ile ilişkilidir. Ayrıca hastalığın gidişatı ile ilgili olumlu ve olumsuz gidiş göstergeleri Tablo 2.2.'de ayrıntılı olarak sunulmuştur. (1, 26).

Tablo 2.2. Şizofrenide olumlu ve olumsuz gidiş göstergeleri

Olumlu Gidiş Göstergeleri	Olumsuz Gidiş Göstergeleri
Kadın cinsiyet	Erkek cinsiyet
Evli olmak	Hiç evlenmemiş olmak
Normal zekâ düzeyi	Düşük zekâ düzeyi
Hastalık öncesinde toplumsal uyumun iyi olması	Hastalık öncesinde şizoid ya da şizotipal kişilik yapısı özelliklerine sahip olma
Hastalık öncesi işlevselliğin iyi düzeyde olması	Hastalık öncesi işlevselliğinin kötü olması
Hastalığın geç başlaması	Hastalığın erken yaşta başlaması
Ani başlangıç	Sinsi başlangıç
İyi destek sistemleri	Kötü destek sistemleri
Ailede duygudurum bozukluğu öyküsü	Ailede şizofreni öyküsü
Belirgin presipite edici etkenlerin olması	Presipite edici etkenin olmaması
Hastanın tedavi uyumunun iyi olması	Hastanın tedavi uyumunun kötü olması
Tedaviye erken başlanması ve düzenli sürdürülmesi	Düzenli tedavi almama
Hastalık alt tipinin paranoid, katatonik veya şizoaffektif olması	Hastalık alt tipinin dezorganize, basit ya da hebefrenik olması
Sanrı ve varsanıların baskın olması	Negatif belirtilerin baskın olması
Hastalık başlangıcında konfüzyon ve atipik semptomların varlığı	Hastalığın başlangıcında konfüzyon gibi atipik semptomların olmaması
Depresif semptomların varlığı	Obsesif-kompulsif semptomların varlığı
Nörokognisyonun normal olması	Nörokognisyonun normal olmaması
Az sayıda ve kısa süreli atak dönemi	Çok sayıda ve uzun süreli hastaneye yatış
Ek tanı olmaması	Ek tanıların bulunması
Ailede duygu dışavurumunun sağlıklı olması	Ailede duygu dışavurumunun yüksek düzeyde olması ve çatışmalı ailede yaşama
Ailenin tedavi ekibi ile yakın işbirliği kurması	Aile ortamının bozuk olması ve tedavi takibinin sağlanamaması
Hastalık semptomlarının ego ile uyumsuz özellikte oluşu	Hastalık semptomlarının ego ile uyumlu özellikte oluşu
Hastalık öncesinde veya hastalıkla birlikte alkol-madde kullanımı olmaması	Hastalık öncesinde veya hastalıkla birlikte alkol-madde kullanımı olması
Hastanın sosyal destek verenlerle birlikte yaşıyor olması	Hastanın sosyal yönden izole bir yaşam sürmesi

2.1.8.3. Tedavi

Şizofreni, hastaların yaşamını bütün yönleriyle etkileyen kronik bir hastalıktır. Tedavide amaç; hastalık belirtilerini azaltmak ya da ortadan kaldırmak, hastanın yaşam kalitesini ve sosyal işlevselliğini artırmak ve hastalığın yıkıcı etkilerini mümkün olduğunca azaltmaktır (104). Tedavide en önemli unsur antipsikotik ilaçlar olsa da, araştırmalar psikoterapiyi de kapsayan psikososyal girişimlerin klinik iyileşmeye katkı sağladığını göstermektedir (1). Antipsikotikler; özellikle pozitif semptomlar üzerindeki etkisiyle hastane yatışlarını ve hastalığın atak sayısını azaltarak şizofreniye bağlı yıkımı en aza indirerek etki gösterirken, psikososyal tedaviler sosyal iyileşme üzerinde etkilidir (105, 106).

Farmakolojik tedavi; şizofrenide temel tedavi seçeneği olarak beyinde bulunan bazı nörotransmitterler üzerinden etki gösteren antipsikotik ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlar sayesinde hezeyan ve halüsinasyonlar büyük ölçüde kontrol altına alınabilmektedir. Hastada bulunan semptomlara göre tedaviye antidepresan, anksiyolitik ve duygudurum düzenleyici ilaçlar eklenebilmektedir (1).

Psikososyal tedaviler; farmakoterapiye ek olarak kullanılmasında ki amaç bireylerin işlevsellik kazanması, kendi kendine yeterliliğin ve sosyal katılımının artmasıdır. Bu bağlamda bilişsel davranışçı terapi, destekleyici terapi, sosyal beceri eğitimi ve aile psikoeğitimi kullanılan psikososyal tedavi teknikleridir (107).

Elektrokonvulsif Terapi (EKT); şizofreni hastalarında ilaç tedavisine yanıt alınmadığında veya hızlı düzelme amaçlandığında sıkça kullanılmaktadır. Son yapılan çalışmalarda EKT'nin antipsikotikler kadar etkili, psikoterapiden ise daha fazla etkili olduğu gösterilmiştir (1, 26).

2.2. ŞİZOFRENİ VE İNFLAMASYON

İnflamasyon; konağa ait hücrelerin, kan damarlarının, proteinlerin ve diğer mediyatörlerin, hücre hasarlanmasına neden olan sebepler ve hasarlanma sonucu ortaya çıkan nekrotik hücre ve dokuları ortadan kaldırmaya çalıştığı ve onarım sürecini başlattığı, koruyucu bir yanıttır. İnflamatuvar yanıtın aşamaları; zararlı etkenin tanınması, lökositlerin inflamasyon yerinde toplanması, zararlı etkenin ortadan

kaldırılması, verilen bu yanıtın düzenlenmesi ve rezolüsyondur. Kan dolaşımında bulunan lökositler ve plazma proteinleri, damar duvarlarında yerleşik hücreler, ekstraselüller matriksin hücre ve proteinleri inflamasyon sürecinde rol oynar. İnflamasyon akut veya kronik olabilir. İnflamasyon normalde denetimli bir eylemdir ve kendini sınırlayıcıdır. Akut inflamasyon, inflamatuvar etkenin uzaklaştırılmasından sonra, aktive hücre ve mediyatörlerin parçalanması veya inaktive olması ile sona erer. Zararlı uyaran hızla uzaklaştırılmaz ise doku hasarlanmasının devam ettiği kronik inflamasyon formuna ilerler. İnflamasyonun bu iki temel paterni beraber de görülebilir (19).

Nöroinflamasyon; mikroglia, astrositler ve kan beyin bariyerine katılan endotel hücrelerinin aktivasyonunu, plazma proteinlerinin ve immün sistem hücrelerinin beyin dokusuna infiltrasyonunu ve inflamasyon ilişkili mediyatörlerin beyin dokusuyla etkileşimini içeren karmaşık bir olaydır (108). Santral sinir sisteminde bulunan ve nöroinflamasyona yanıt olarak aktifleşen hücreler mikroglialar ve astrositlerdir. Mikroglialar santral sinir sistemindeki immün yanıtın ilk ve temel hücresi olup başlıca görevi doğal bağışıklığı uyarmaktır. Beyindeki inhibe ve aktive edici sinyalleri algılayarak inflamatuvar süreçleri düzenlemektedirler. Mikroglialar beyinde hasar görmüş sinir hücreleri, lezyonlar, enfektif ajanlar ve toksinler gibi durumları algıladığında aktifleşip birçok proinflamatuvar sitokin salgılamasına neden olurlar.

Mikroglial aktivasyon ile proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar etkiler ortaya çıkabilir. Mikroglialar M1 ve M2 olmak üzere iki fenotipe sahiptir. Mikrogliaya IFN- γ ya da lipopolisakkaritin aracı olduğu inflamasyonu başlatacak bir uyarı gelirse M1 fenotipine dönüşür ve proinflamatuvar sitokinleri salgılar. Eğer IL-4 ya da IL-13 gibi anti-inflamatuvar sitokinlerle uyarılırsa M2 fenotipine dönüşür ve IL-10, lökotrien A4 (LXA4) gibi anti-inflamatuvar moleküllerin salgılanmasına neden olur. Nakagawa ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada; mikrogliaların M1 ve M2 fenotiplerinin psikiyatrik hastalıkların atak ve remisyonları ile ilişkili olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. M1 oranındaki artışa bağlı proinflamatuvar sitokinlerin salgılanması nedeniyle santral sinir sistemindeki (SSS) nöronal işlevlerde bozukluğa neden olabilir. M2 fenotipinin anti-inflamatuvar sitokin üretimi aracılığı ile M1 fenotipini uyardığı ve nöroinflamasyonu inhibe ettiği düşünülmektedir. Bu veriler neticesinde M2 oranını

artıran moleküllerin bir tedavi seçeneği olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (109).

Ağırlıklı olarak substantia nigra, bazal gangliyon ve hipokampus yerleşimli olan mikroglialar, SSS’de yer alan tüm glial hücrelerin yaklaşık beşte birini oluşturmaktadır. Şizofreni hastalarında yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında mikrogliyal dansite artışı dikkat çekmektedir (110). Şizofreni hastalarında artmış periferik sitokin düzeylerini gösteren çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda bu dansite artışının M1 oranındaki artış lehine değerlendirilebileceği belirtilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada ilaç tedavisi almamış ilk epizod psikoz hastalarında, M1 ile ilişkili IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi proinflatuar sitokinlerin ekspresyonunun artmış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, M1 aktivasyonunun tetikleyicilerinden biri olan S100B (S100 calcium binding protein B), şizofreni hastalarında sağlıklılara göre daha yüksek düzeyde bulunmuştur (111).

Astrositler akson yönlendirilmesinde, sinaptogeneze, nöronal başkalaşımda ve beyin plastisitesinde düzenleyici olarak görev yapmaktadır (112). Aktive olmuş astrositler inflamasyondan sorumlu sitokin ve reaktif oksijen türevleri gibi maddelerin üretiminde görev almaktadır. Yapılmış çalışmalarda, şizofrenide astrosit fonksiyonlarının bozulmasının nöroinflamatuvar patolojide önemli rol oynadığı gösterilmiştir (113).

2.2.1. Galektinler

Galektinler; oligosakkaritlere afinitesi olan, homolog aminoasit tekrarı ve β -galaktozid bağlanmasından sorumlu karbonhidrat tanıma alanı (CRD) olan, zaman içinde yapısı korunmuş, lektin ailesinin bir üyesidir. Galektinler, β -galaktozidlere bağlanma yeteneklerine göre adlandırılırlar. Şu ana kadar memelilerde 15 adet galektin tanımlanmış olup, bunun 11 tanesinin insanlarda bulunduğu bilinmektedir (10).

Galektinler, lektin-karbonhidrat etkileşimi sayesinde hücre yüzeyi ve ekstrasellüler matriks glikoproteinleri ile etkileşime geçmektedir. Hücre büyümesinin regülasyonu, apoptozisin inhibisyonu, hücre adezyonunu düzenleme, hücre migrasyonunu indüklemeye ve inflamasyon gibi birçok biyolojik süreçte etkin rol almaktadır (11).

Galektinler yapısal özelliklerine göre 3'e ayrılırlar.

I- Tip Galektinler: Sadece bir CRD (Karbonhidrat Tanıma Bölgesi) içeren “proto-type” galektinlerdir. Bunlar; Galektin 1-2-5-7-10-11-13-14-15'dir.

II- Tip Galektinler: Bir bağlayıcı bölge ile bağlı iki ayrı kopya merkezinden oluşan “tandem repeat-type” galektinlerdir. Bunlar; Galektin 4-6-8-9-12'dir.

III- Tip Galektinler: Bir CRD içeren, prolin ve glisine zengin “chimeratype” galektinlerdir. Bu, Galektin-3'tür

2.2.1.1. Galektin-1

Galektin ailesinde ilk keşfedilen protein Galektin-1'dir ve insanda 22q12 kromozomunda lokalize LSGALS1 (Galektin-1 Kodlayan Gen Bölgesi) geni tarafından kodlanmaktadır. Yapısında bir adet karbonhidrat tanıma alanı (CRD) alanı içeren Galektin-1, homodimer yapıda biyolojik olarak aktiftir. Galektin-1 β -galaktozitlere spesifik olarak bağlanabilen, normal ve patolojik dokular tarafından farklı şekilde eksprese edilen, çok çeşitli biyolojik rolleri olan önemli bir proteindir (10).

Galektin-1'in intrasellüler ve ekstrasellüler rolleri vardır. İntrasellüler rolünü β -galaktozidlerden bağımsız olarak gerçekleştirirken, ekstrasellüler rollerini ise karbonhidrat motifleri ile bağlantı kurarak gerçekleştirir. Yapılan araştırmalardan elde edilen sonuçlara göre Galektin-1 hücre gelişimi, hücre adhezyonu, programlanmış hücre ölümü, immün hücre düzenlenmesi, inflamasyon, metastaz ve mRNA kırılmasında (mRNA splicing) görev aldığı bildirilmektedir (10, 114).

Galektin-1 karaciğer, dalak, iskelet kası, akciğer dokusu ve beyin dahil birçok dokuda eksprese edilen 14.5-kDa glikoproteindir (115). Yapılan çalışmalarda merkezi sinir sisteminde bulunan mikroglialar, astrositler, nötrofiller ve kan beyin bariyerinde bulunan mikrovasküler endotel hücreleri tarafından travma, eksitositotoksiste ve kan beyin bariyeri hasarı gibi durumlarda Galektin-1 sentezlendiği gösterilmiştir (116, 117). Galektin-1 proinflamatuvar bir sitokin olan interlökin-2'nin (IL-2) sekresyonunu baskılamasına karşın, anti-inflamatuvar bir sitokin olan IL-10'un salgılanmasını artırmaktadır. Galektin-1'in, T hücre aktivasyonunu bloke etme kabiliyeti sayesinde

güçlü immün düzenleyici etkilerine sahip olduğu in vivo ortamlarda gösterilmiştir. Galektin-1'in eksojen olarak uygulandığında, kronik inflamasyonun gelişmesini engellediği ve otoimmün ensefalomyelit (EAE), hepatit, kronik pankreatit, artrit ve kolitin deneysel modellerinde devam eden inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir (10).

Galektin-1, merkezi sinir sistemi homeostazisinin sağlanmasında önemli bir role sahiptir ve çevresel faktörlere bağlı olarak nöroinflamasyona katkıda bulunabilir veya nöroprotektif bir rol oynayabilir (12). Yapılan çalışmalarda Galektin-1 ekspresyonunun nörolojik hastalıklarda değiştiği ve nöro-rejenerasyon ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (115, 118). 2012 yılında yapılan bir çalışmada, Galektin-1'in HIV (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü) nöro-patojenezinde önemli bir rol oynayan enfekte olmuş monosit türevi makrofajlarda nöroinflamasyonu ciddi şekilde azalttığı ve nöro-protektif bir rol oynadığı gösterilmiştir (119). Ayrıca Galektin-1'in Galektin-3 ile birlikte astrositlerin proliferatif ve nöral kök hücre potansiyelini düzenlediği bildirilmiştir (13).

2.2.1.2. Galektin-3

Galektin-3 yaklaşık 30 kDa ağırlığında ve 110-130 aminoasitten oluşan bir proteindir (120). Galektin-3 iki farklı terminal hücre reseptör bölgesi içermektedir. N-terminal bölgesinde olan reseptör, T hücre reseptörüne (TCR) bağlandığında sinyalizasyonu engelleyerek etki gösterir. C terminal bölgesinde olan ikinci reseptör ise fibronektin, laminin gibi glikoproteine bağlanarak etki gösterir ve galektin-3'ün lektin aktivitesinden sorumludur. Galektin-3 vücutta birçok dokuda bulunur ve intrasellüler ve ekstrasellüler etki gösteren bir lektindir. Galektin-3 inflamasyon, fibrozis, apoptozis, angiogenezis ve immün aktivasyon gibi birçok biyolojik süreçte rol alan multifonksiyonel bir proteindir (121).

Galektin-3'ün en önemli rolü inflamasyon ve fibrozis reaksiyonlarındaki etkisidir. Fibrojenesis hücre hasarı ve inflamasyon olaylarının doğal bir sonucudur. Fibrojenizisten sorumlu fibroblastların aktive olmasında galektin-3 rol oynamaktadır. İnflamasyon ve fibrozis arasındaki bu galektin-3 bağımlı ilişkinin, ileri yaşlarda kognitif gerileme ve demans gelişmesinde önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Galektin-3 hasar bölgesinde ekstrasellüler boşluğa salınarak,

istirahat halindeki fibroblastları matris üreten fibroblastlar haline dönüştürmektedir (122, 123).

Galektin-3 pro-apoptotik ve anti-apoptotik fonksiyonlara sahip olup immünregülatuar lektinler içerisindeki galektin ailesinin bir üyesidir. Hem normal hücrelerde hem de tümör hücrelerinde; hücre proliferasyonu, diferansiasyonu ve apoptozisi düzenlemede rol oynamaktadır. Nükleer ve ekstrasellüler galektin-3 pro-apoptotik etki gösterirken, sitoplazmik galektin-3 mitokondriyel bütünlüğü sağlayarak antiapoptotik etki göstermektedir. Galektin-3'ün apoptozis direncine aracılık ettiği lenfoma, myeloma ve tiroid papiller karsinoma gibi çeşitli tümör tiplerinde sekrete edildiği tespit edilmiştir (16).

Yapılan çalışmalarda santral sinir sistemine ait mikroglialarda, astrositlerde ve endotelial hücrelerde galektin-3 proteini saptanmıştır. Galektin-3'ün inflamatuvar yollarda önemli bir rol üstlendiği bilinmektedir. Anti-inflamatuvar bir sitokin olan IL-10'un sekresyonunu azaltarak, artırılmış bir inflamatuvar yanıtı neden olduğu düşünülmektedir. Mikroglialardan salınan IL-10 merkezi sinir sistemi hastalıkları için nöroprotektif bir sitokindir (15). Ek olarak, artan sayıda çalışma, proinflamatuvar uyarılara yanıt olarak aktive edilmiş mikroglia tarafından salınan Gal-3'ün beyin immün yanıtlarına katıldığını ileri sürmüştür. Yakın tarihli bir çalışmada, reaktif mikroglial hücrelerden salınan galektin-3'ün, Toll benzeri reseptöre bağlanarak diğer çevreleyen bağışıklık hücrelerini parakrin bir şekilde aktive edebileceği bildirildi (14).

Galektin-3'ün hem endojen nöral kök hücrelerde hem de reaktif astrositlerde yüksek oranda eksprese edildiği ve galektin-3'ün, galektin-1 ile iş birliği içinde, reaktif astrositlerin alt kümesinin proliferatif ve nöral kök hücre potansiyelini düzenlediği yapılan çalışmalarda gösterildi (13)

Lektin eksik fareler üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda galektin-3'ün inflamatuvar cevabı arttırdığına yönelik sonuçlar elde edilmiştir (124). Lektin eksik farelerde in vivo olarak mast hücrelerinin IgE bağımlı cevaplarının azaldığı gözlenmiştir. Yapılan başka bir çalışmada, bir peritoneal inflamasyon modelinde lektin eksik farelerde doğal fenotipe göre lökosit infiltrasyonunda azalma tespit edilmiştir. Havayolu antijen maruziyeti sonrası oluşturulan atopik astım modelinde lektin eksik farelerde daha az akciğer eozinofilisi meydana gelmiştir. Bu çalışmalar

elde edilen sonuçlar galectin-3'ün Th2 polarizasyon tanıtımında görev aldığını göstermiştir (125).

Başka hastalıklarla ilgili yapılan çalışmalara baktığımızda anlamlı sonuçlar göze çarpmaktadır. Galektin-3'ün köpük hücreleri ve makrofajlardan salınarak aterosklerotik lezyonlara neden olduğu bulunmuştur (126). Sistemik lupus eritamatozis, romatoid artrit ve Behçet hastalığı gibi otoimmün hastalıklarda galectin-3 seviyesinin arttığı ve hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (127). Bunun dışında Prion hastalığının nörodejeneratif sürecinde, Amyotrofik Lateral Skleroz(ALS) hastalığında artmış galectin-3 düzeyleri gözlenmiştir (128). Alzheimer hastalığında artmış galectin-3 düzeylerinin potansiyel proapoptotik aktivasyonda, inflamasyon ve bozulmuş nörodejenerasyonda rol alabileceği gösterilmiştir (121). Son olarak serum galectin-3 ve serum galectin-4 düzeylerinin İdiopatik Parkinson hastalığı olan hastalarda bu hastalığın olmadığı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunduğu bir çalışma mevcuttur (129).

2.2.1.3. Galektin-4

İnsan galectin-4'ü, ardışık tekrarlı β -galaktozit bağlayıcı proteinlerden olup, CRD1 (N-terminal) ve CRD2 (C-terminal) olmak üzere iki adet karbonhidrat tanıma bölgesi içerir. Bunların moleküler ağırlıkları 16-17 kDa'dır. Her biri yaklaşık olarak 130 aminoasitten oluşur ve %40 sekans benzerliği gösterir. Proline ve taurinden zengin 30 aminoasitten oluşan bir bağlayıcı alan ile birbirlerine bağlanmışlardır. İki farklı ligandı bağlayabilmesinden ötürü galectin-4 doğal bağlayıcı olarak bilinmektedir. Karbohidrat bağlayan spesifik alanları birbirinden oldukça farklıdır ve bunlarla farklı alanlara bağlanırlar (130).

İki karbonhidrat tanıma bölgesi içeren galectin-4'ün ratların barsak ve midelerinde eksprese edildiği gözlenmiştir. Ek olarak güvercinlerin ağız epitel hücrelerinde adherens yolaklarda rol aldığı düşünülmektedir (131). Yapılan çalışmalarda galectin-4'ün inflamatuvar barsak hastalığının patogenezinde rol aldığı gösterilmiştir. Galektin-4 farelerde kolitin progresyonundan sorumlu olan IL-6'nın üretiminden sorumlu CD4 T hücrelerin aktivasyonuna neden olur. Deneysel olarak

orta derecede barsak inflamasyonu oluşturulan farelere Galectin-4 antikoruna verilerek hastalığın baskılandığı gösterilmiştir (132).

Galectin-4, hipokampal ve kortikal nöronlar tarafından salgılanır. Oligodendrosit farklılaşması ve myelinizasyonundan sorumlu olduğu düşünölmektedir (121). Ayrıca sinir iletiminden sorumlu olan aksonların büyümesinde rol almaktadır. Aksonların büyümesini, nöral hücre adezyon moleküllerinin boyutunu ve küme sayılarını arttırarak sağladığı düşünölmektedir. Sinaptik glikoproteinler aksonal iletimde düzenleyici rol almaktadır. Nöral hücre adezyon molekölü (NCAM) L1, nöral büyümeyi ve sinaptik dallanmayı sağlar. L1 fonksiyonu ve uygun organizasyonu için Galectin-4 hayati öneme sahiptir (17). Şizofreninin nörogelişimsel modeli ele alındığında sinaptik dallanma kusuru önem arz etmektedir. Daha önce şizofreni hastalarında galectin-4 seviyesinin ölçüldüğü çalışma bulunmamaktadır.

2.2.2. Sitokinler

Sitokinler; düşük moleköl ağırlıklı, hücreler arasında haberleşmeyi sağlayan, çözünür formda etkili olan, protein yapıda ve yaklaşık 5-20 kDa büyüklüğünde maddelerdir. Zararlı uyarana yanıt olarak B ve T lenfositler, makrofajlar, dendritik hücreler, mast hücreleri, endotel hücreleri, fibroblastlar ve çeşitli stromal hücreler tarafından salgılanabilirler. İnflamasyon, bağışıklık yanıtı, doku onarımı, travmaya karşı sistemik yanıt ve hücre büyümesi gibi olayların düzenlenmesinde rol alırlar. Esas olarak homeostazisi sağlamak üzere immün sistemin modölatörleri olarak diğere biyolojik sistemlerle ilişkiyi sağlayan immün-aktif moleküllerdir (20).

Sitokinler doğal ve edinsel immün yanıtta rol alırlar. Doğal immün yanıtta esas olarak makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından salgılanarak mikroorganizma veya antijeni ortadan kaldıran hücrelerin aktive olmasını sağlarlar. Edinsel immün yanıtta ise çoğunlukla CD4+ T lenfositler tarafından salgılanırlar ve immün yanıtta görevli lenfositlerin büyüme-gelişmesini ve etkinlik göstermelerini sağlarlar. Sitokinler ayrıca kemik iliğinde üretim aşamasındaki öncöl hücrelerin gelişimini stimüle ederler (18). Bu haberci moleköl grubu; interlökinler (IL), kemokinler, interferonlar (IFN), lenfokinler ve tümör nekroz faktörleri (TNF) içerir (133). TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-2 ve IL-6 proinflatuvar, IL-4, IL-10, IL 12 ve IL-13 antiinflatuvar, IL-8 ise hem pro hem de anti-inflatuvar sitokinler grubunda sayılmaktadır (134).

Salgılanan sitokinler, etkenin ortadan kaldırılmasının ardından inaktif olarak inflamasyon kontrol altına alınır. Eğer zararlı etken hızlıca uzaklaştırılıp inflamasyon sonlandırılmazsa, salgılanmış olan moleküller doku hasarına ve uzun vadede kronik inflamasyona neden olur. Akut inflamasyonda temel olarak TNF- α , IL-1, IL-6 ve kemokinler rol alırken; kronik inflamasyonda ise interferon- γ (IFN- γ) ve IL-12 daha aktif rol oynar (19).

2.2.2.1. İnterlökin- 33

İnterlökin-33 (IL-1F11); IL-1a, IL-1b, IL-18 ve IL-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra) gibi sitokinleri içeren IL-1 ailesinin tanımlanan 11. üyesidir. IL-33 geni, 2005 yılında, Schmitz ve arkadaşları tarafından IL-1 ailesi üyelerinin hesaplamalarından elde edilen bir veritabanı araştırması sonrası tanımlanmıştır. IL-1 ailesi üyelerinin enfeksiyöz, inflamatuvar veya immünolojik olaylara karşı konak yanıtını düzenledikleri bilinmektedir. IL-33, IL-1 ve IL-18 gibi, 30 kDa'lık pro-IL-33 olarak üretilmekte ve kaspaz-1 enzimi tarafından parçalanarak 18 kDa'lık olgun forma dönüştürülmektedir (135, 136).

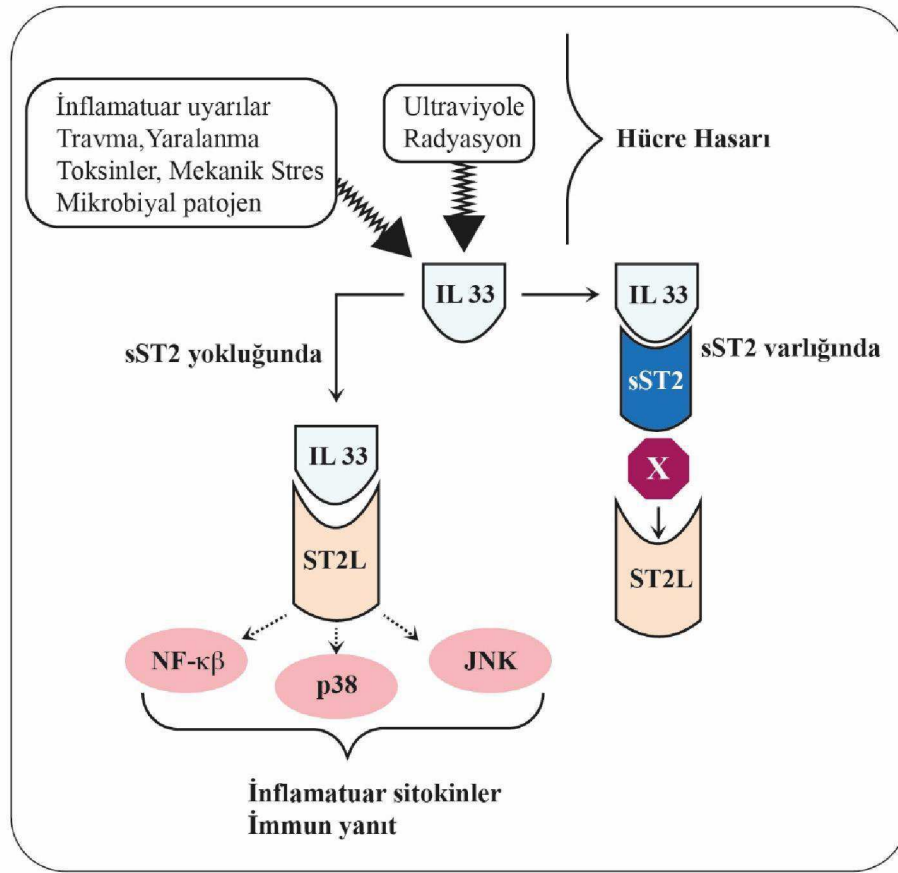
İnterlökin-33 mRNA'sı akciğer, SSS, mide, kalp, sinovyum, tonsilla, deri ve tükrük bezleri gibi birçok dokuda tespit edilmiştir. Fibroblastlar, dendritik hücreler, aktive makrofajlar, endotel hücreleri, düz kas hücreleri, kardiyomiyositler, epitel hücreleri, keratinositler ve adipositler tarafından eksprese edildiği gösterilmiştir (134, 135). Tümör dokusunda da tespit edildiği çalışma mevcuttur. Yapılan araştırmalarda IL-33'ün hücresel lokalizasyonunun sitoplazmik olmaktan çok, nükleer yerleşimli olması dikkat çekmektedir (137, 138).

İnterlökin-33'ün, proinflamatuvar etkili sitokin ve transkripsiyonel özellikleri olan hücre içi bir nükleer faktör şeklinde hareket eden çift fonksiyona sahip bir protein olduğu düşünülmektedir. IL-33 çeşitli hücre tiplerinde eksprese edilen membran ST2 reseptörlerine bağlanır (21). IL-33'ün in vivo ve in vitro olarak T helper 2 (Th2) hücreleri için kemoatraktan olması, Th2 hücrelerin mobilizasyonunda önemli rolü olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca naturel killer (NK) ve T hücrelerinin bir alt grubu olan invaryant NK (NKT) hücreleri tarafından üretilen IL-4 ve Th2 tipi sitokinlerin üretiminde IL-33'ün rolü olduğu düşünülmektedir (139).

Yapılan çalışmalarda; IL-33'ün özellikle IL-1, IL-6, IL-13 ve TNF gibi pro-inflamatuar etkilere sahip sitokin ve kemokinlerin, mast hücreleri üzerine indükleyici etkisini güçlendirdiği tespit edilmiştir (140). IL-33'ün hedef hücreleri arasında bazofiller de yer almaktadır. IL-33'ün bazofilleri uyarması ile bazofillerin adezyonu, integrin ekspresyonunu, kemotaksisi, degranülasyonu ve yaşam sürelerini artıran IL-4, IL-6 ve IL-13 gibi çeşitli sitokin ve kemokinleri artırdığı belirlenmiştir (139). Öte yandan eozinofilleri aktive ederek, IL-8 ve süperoksit üretimini, eozinofil adezyon molekülleri ekspresyonunu ve yaşam sürelerini artırdığı gösterilmiştir (141). Mast hücrelerinin, bazofillerin ve eozinofillerin alerjik yanıtlar için önemli rolleri dikkate alındığında, bu bulgular IL-33'ün alerji, astım ve septik şokta önemli bir rol aldığını düşündürmektedir. Diğer myeloid seri hücrelerinin aktivasyonu ve olgunlaşmasında da IL-33'ün rol aldığı bildirilmiştir.

IL-33'ün serum düzeylerinin pek çok otoimmün ve inflammatuar hastalıkta arttığı gösterilmiştir. Bunlar arasında vitiligo, sistemik lupus eritematozus, Graves hastalığı, romatoid artrit, inflammatuar barsak hastalığı ve Sjögren sendromu bulunmaktadır (142).

Beyin gelişimi sırasında hem astrositlerin hem de oligodendrositlerin öncüleri IL-33'ü eksprese eder. Yapılan araştırmalarda doğum sonrası ilk haftada yenidoğanlarda IL-33 tespit edilmesi, IL-33'ün inflammatuar süreç olmaksızın, nörogelişimsel evrede de rolü olduğunu düşündürmektedir (22). Genetik bir çalışmada Alzheimer hastalarının beyinde IL-33 ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (143). Başka bir çalışmada IL-33 polimorfizmi şizofreni riski ile ilişkilendirilmiştir (144). Öte yandan Campos-Carli ve arkadaşları kronik şizofreni hastalarında IL-33 ve sST2 serum konsantrasyonlarını ile biliş arasında anlamlı bir ilişki kurmuşlardır (145). Son olarak 2018 yılında Borovcanin ve arkadaşları yaptığı çalışmada IL-33 ve sST2 serum düzeylerinin, remisyonda olan şizofreni hastalarında değişme göstermediğini, ancak alevlenme döneminde önemli derecede artış gösterdiği ve hostilite ile korele olduğunu göstermiştir (146). Yakın zamanlı bir çalışmada benzer şekilde şizofreni hastalarında IL-33 ve sST2 seviyelerinde artış gösterilmiş (147).



Şekil 2.1. IL-33'ün ST2L ve sST2 ile ilişkisi (148)

JNK: C-Jun N-terminal kinase, NF-κB: Nuclear factor-kappa B

2.2.2.2. IL-33 Reseptörü(sST2)

IL-33, iki proteinin reseptör kompleksi için bir ligandır, ST2'ye (Suppression of Tumorigenesis 2) bağlanır ve IL-1 reseptör yardımcı proteini ile temas için uygun konformasyon oluşturur. IL-33 reseptörünün transmembran (ST2L) ve solubl (sST2) olmak üzere iki formu vardır (23). ST2L, zara bağlı bir reseptördür ve IL-33 için fonksiyonel ligandır. IL-33/ST2L etkileşimi, inflammatuar sitokinlerin/kemokinlerin üretimine ve bağışıklık tepkisinin indüklenmesine yol açar. Çözünür reseptör formu sST2 doğrudan IL-33'e bağlanır ve zara bağlı ST2 ile rekabet etmek yanıltıcı reseptör rolüne sahiptir. Dolaşıma salındıktan sonra sST2'nin IL 33/ST2L etkileşimini inhibe ettiği ve IL-33'ün sistemik etkilerini azalttığı görülmektedir. IL-33/ST2 sinyalleri, doğal ve adaptif bağışıklık sistemlerinin hücrelerini aktive ederek hastalıklarda anti veya proinflammatuar etkilere sahiptir (Şekil 2.1.) (24).

İnsanlarda sST2, akciğer, böbrek, kalp ve ince bağırsakta doğal üretilirken, mast hücrelerinde IL-33 ile veya hem CD4 hem de CD8 T hücrelerinde anti-CD3/antiCD28 ile aktivasyondan sonra üretilir. IL-33/ST2 alerji, astım, inflamatuvar bağırsak hastalığı veya sedef hastalığı gibi çeşitli hastalıklarda hem anti-inflamatuvar hem de pro-inflamatuvar etkilere sahiptir (149).

İnsanlarda kalp hastalığı, akciğer hastalığı, yanığa bağlı yaralanmalarda ve graft-versus-host hastalığı gibi çeşitli hastalıklarda sST2'nin plazma konsantrasyonları artar. Artan sST2 plazma konsantrasyonları, insanlarda tek bir bozukluğa spesifik değildir ve bu nedenle tanı amaçları için sınırlı değere sahiptir. Bununla birlikte, artan sST2 plazma konsantrasyonları, birçok hastalıkta prognozla ilişkilendirilmiştir (150).

IL-33/ST2 yolunun beyinde, özellikle merkezi sinir sistemini içeren bozukluklarda katılımını açıklayan az sayıda çalışma vardır. Yapılan bir çalışmada Alzheimer hastalarının serumunda sST2 seviyesinde artış saptanırken, BOS'ta sST2 molekülünün tespit edilemediği raporlanmış (151). Yapılan başka bir çalışmada Borovcanin ve arkadaşları şizofrenide alevlenme döneminde sST2 seviyesinde kontrol grubuna göre önemli derecede artış olduğunu ancak remisyon döneminde farklılık gösterilmediğini raporlamış (146). Yakın zamanlı bir çalışmada benzer şekilde şizofreni hastalarında IL-33 ve sST2 seviyelerinde artış gösterilmiş (147).

2.3. ŞİZOFRENİ VE GALEKTİN

Şizofreni hastalarında serum galektin düzeylerinin değerlendirildiği çalışmaların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Literatüre bakıldığında araştırmalarda genellikle galektin-1 ve galektin-3 düzeylerinin incelendiği görülmektedir.

Bu çalışmalara baktığımızda; 2017 yılında Kajitani ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaya 36 şizofreni hastası ve 36 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Katılımcılarda galektin-1 ve galektin-3 düzeyi ölçülmüştür. Şizofreni hastalarının psikometrik incelemesinde Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS) kullanılmıştır. Çalışmada şizofreni hastalarında galektin-3 değeri anlamlı derecede yüksek bulunmasına rağmen, galektin-1 değerinde sağlıklı kontrollere göre anlamlı bir fark bulunmamıştır. Galektin-3 düzeyi ile total BPRS skoru arasında anlamlı

korelasyon bulunmamasına rağmen, galektin-3 ile BPRS'nin pozitif semptom skoru ile pozitif korelasyon, BPRS'nin negatif semptom skoru ile negatif korelasyon saptanmıştır (152).

2018 yılında Borovcanin ve arkadaşları tarafından 77 ilaçsız ilk atak psikotik bozukluk, 45 alevlenmiş şizofreni, 27 remisyonda şizofreni hastası ve 18 sağlıklı kontrolün dahil edildiği bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada katılımcılarda serum galektin-3, IL-33 ve sST2 düzeyleri ölçülmüş ve hastaların psikometrik incelemesinde PANSS ölçeği kullanılmıştır. Çalışmada sağlıklı kontrollere göre ilk atak psikotik bozukluk ve alevlenmiş şizofreni hastalarında galektin-3 seviyeleri anlamlı şekilde düşük iken, remisyon şizofrenide anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Galektin-3 düzeyleri ile PANSS skorları arasındaki ilişki saptanmamış (146).

2020 yılında Kılıç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya 48 şizofreni hastası ve 44 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Katılımcılarda serum galektin-3 düzeyi ölçülmüş ve şizofreni hastalarının psikometrik değerlendirmesinde pozitif belirtileri değerlendirme ölçeği (SAPS) ve negatif belirtileri değerlendirme ölçeği (SANS) kullanılmış. Çalışma sonucunda şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre serum galektin-3 seviyeleri anlamlı olarak düşük bulunmuş ve serum galektin-3 düzeyleri ile SANS ölçeği arasında pozitif korelasyon saptanmış (153).

2020 yılında Yüksel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya 62 şizofreni, 55 etkilenmemiş kardeş ve 58 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiş. Şizofreni hastalarının galektin-1 ve galektin-3 düzeyleri, hastalığı olmayan birinci derece akrabalar ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış. Hastaların psikometrik değerlendirmesinde PANSS ve KGI ölçeği kullanılmış. Sonuç olarak galektin-1 değerleri, etkilenmeyen kardeşlerde hem hasta grubu hem de sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Galektin-3 değeri ise hasta grubunda sağlıklı kardeş grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Ancak sağlıklı kontrollerle benzer bulunmuştur. Ayrıca galektin-1 düzeyi ile total PANSS skoru ve negatif PANSS skoru arasında negatif korelasyon saptanmış. Galektin-3 düzeyi ile PANSS genel psikopatoloji skoru arasında pozitif korelasyon tespit edilmiş. KGI ölçeği ile galektin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamış (154).

Tablo 2.3. Şizofreni ve galektin ilişkisini inceleyen çalışmalar

Yazarlar	Yıl	Ülke	Örneklem Büyüklüğü	Bulgular
Kajitani ve ark. (152)	2017	Japonya	-36 şizofreni -36 sağlıklı kontrol	-Şizofreni hastalarında galektin-3 değeri anlamlı derecede yüksek, galektin-1 değerinde sağlıklı kontrollerle göre anlamlı bir fark bulunmamış -Galektin-3 ile BPRS'nin pozitif semptom skoru ile pozitif korelasyon, BPRS'nin negatif semptom skoru ile negatif korelasyon saptanmıştır.
Borovcanin ve ark. (146)	2018	Srbistan	-77 ilaçsız ilk atak psikotik bozukluk, -45 alevlenmiş şizofreni, -27 remisyonunda şizofreni hastası -18 sağlıklı kontrol	-İlk atak psikotik bozukluk ve alevlenmiş şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollerle göre galektin-3 seviyeleri anlamlı şekilde düşük iken, remisyon şizofrenide anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. -Galektin-3 düzeyleri ile PANSS skorları arasındaki ilişki saptanmamış
Kılıç ve ark. (153)	2020	Türkiye	-48 şizofreni -44 sağlıklı kontrol	-Şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre serum galektin-3 seviyeleri anlamlı olarak düşük bulunmuş -Galektin-3 düzeyi ile SANS ölçeği arasında pozitif korelasyon saptanmış
Yüksel ve ark. (154)	2020	Türkiye	-62 şizofreni, -55 etkilenmemiş kardeş -58 sağlıklı kontrol	-Galektin-1 değerleri, etkilenmeyen kardeşlerde hem hasta grubu hem de sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. -Galektin-3 değeri ise hasta grubunda sağlıklı kardeş grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Ancak sağlıklı kontrollerle benzer bulunmuştur. -Galektin-1 düzeyi ile total PANSS skoru ve negatif PANSS skoru arasında negatif korelasyon saptanmış. -Galektin-3 düzeyi ile PANSS genel psikopatoloji arasında pozitif korelasyon tespit edilmiş. -KGI ölçeği ile galektin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamış.

2.4. ŞİZOFRENİ'DE IL-33 VE sST2 RESEPTÖRÜ

IL-1 ailesinin üyesi olan IL-33'ün nöroinflamasyon sürecinde rol aldığı düşünülmektedir. Son yıllarda şizofreni hastalarında IL-33 ve IL-33'ün tuzak reseptörü olan sST2 düzeylerini araştıran çalışmaların sayısı artmaktadır.

2017 yılında de Campos-Carli ve arkadaşlarının yaptığı 40 kronik şizofreni hastası ve 40 sağlıklı kontrol grubunun dahil edildiği çalışmada gruplar arasında IL-33 ve sST2 serum seviyeleri açısından fark bulunmamıştır. Hastaların psikometrik incelemesini değerlendirmede PANSS ölçeği kullanılmış. Kognitif fonksiyonlarını değerlendirmek için hastalara Şizofrenide Bilişin Kısa Değerlendirmesi Ölçeği ve Şizofreni Bilişsel Değerlendirme Ölçeği uygulanmış. IL-33 ve sST2 değerleri ile PANSS skorları arasında ilişki saptanmamış. Ancak IL-33 ve sST2 değerlerinin daha iyi kognitif performans ile ilişkili olduğu belirtilmiş (145).

2018 yılında Borovcanin ve arkadaşları tarafından 77 ilaçsız ilk atak psikotik bozukluk, 45 alevlenmiş şizofreni, 27 remisyonda şizofreni hastası ve 18 sağlıklı kontrolün dahil edildiği çalışmada katılımcılarda serum galektin-3, IL-33 ve sST2 düzeyleri ölçülmüş ve hastaların psikometrik incelemesinde PANSS ölçeği kullanılmış. IL-33 ve sST2 değerleri şizofreni alevlenmesinde yüksek saptanmış. Akut psikoz hastalarında sST2 düzeyi ile negatif PANSS skoru arasında ters yönde ilişki saptanmış. Bu çalışmada ayrıca remisyondaki şizofreni hastalarında PANSS pozitif bulgularından olan düşmanca tutum ve negatif bulgulardan olan stereotipik düşünce ile sST2 arasında pozitif ilişki saptanmıştır (146).

2021 yılında Kozłowska ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya 68 şizofreni ve 29 sağlıklı kontrol dahil edilmiş. Çalışmada şizofreni hastalarında potansiyel biyomarker olarak düşünülen IL-33, sST2, High Mobility Group Box 1 (HMGB1) ve S100 Calcium Binding Protein B (S100B) değerleri ölçülmüş ve hastalara PANSS ölçeği uygulanmış. Sonuç olarak erkek şizofreni hastalarında IL-33 ve sST2 serum düzeyi erkek kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmış, kadın hastalarda fark saptanmamış. IL-33 ve sST2 düzeyleri ile PANSS skoru arasında ilişki bulunmamış (147).

Bu alışmalar dışında; 2016 yılında Kordi-Tamandani ve arkadaşları tarafından yapılan gen çalışmasına 70 şizofreni ve 70 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiş. Çalışma sonunda IL-33 geninde CT ve TT polimorfizmine sahip olanlarda şizofreni gelişmesi riskinin azaldığı tespit edilmiş. Yazarlar IL-33 polimorfizminin şizofreni gelişme riski ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlar (144).

Subbanna ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı diğer bir çalışmada, ilaç naif 27 şizofreni hastasında 3 ay ilaç kullanımının öncesinde ve sonrasında IL-1 β , IL-6, IL-17A, IL-23 ve IL-33'n serum değerleri ölçülmüş. 3 ay ilaç kullanımı sonrası hastalarda Negatif Semptomları Değerlendirme leği (SANS) ve Pozitif Semptomları Değerlendirme leği (SAPS) skorlarında anlamlı düşme olmasına rağmen, serum IL-33 düzeyinde anlamlı bir değişiklik saptanmamış (155).

Tablo 2.4. Şizofrenide IL-33 ve sST2 düzeylerini inceleyen çalışmalar

Yazarlar	Yıl	Ülke	Örneklem Büyüklüğü	Bulgular
De Campos-Carli ve ark. (145)	2017	Brezilya	-40 kronik şizofreni -40 sağlıklı kontrol	-Gruplar arasında IL-33 ve sST2 serum seviyeleri açısından fark bulunmamıştır. -IL-33 ve sST2 değerleri ile PANSS skorları arasında ilişki saptanmamış. -IL-33 ve sST2 değerlerinin daha iyi kognitif performans ile ilişkili olduğu belirtilmiştir
Borovcanin ve ark. (146)	2018	Sırbistan	-77 ilaçsız ilk atak psikotik bozukluk, -45 alevlenmiş şizofreni, -27 remisyonunda şizofreni hastası -18 sağlıklı kontrol	-IL-33 ve sST2 değerleri şizofreni alevlenmesinde yüksek saptanmış. -Akut psikoz hastalarında sST2 düzeyi ile negatif PANSS skoru arasında ters yönde ilişki saptanmış. -Remisyonadaki şizofreni hastalarında PANSS pozitif bulgularından olan düşmanca tutum ve negatif bulgulardan olan stereotipik düşünce ile sST2 arasında pozitif ilişki saptanmıştır
Kozłowska ve ark. (147)	2021	Polonya	-68 şizofreni -29 sağlıklı kontrol	-Erkek şizofreni hastalarında IL-33 ve sST2 serum düzeyi erkek kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmış, kadın hastalarda fark saptanmamış. -IL-33 ve sST2 düzeyleri ile PANSS skoru arasında ilişki bulunmamış

3. YÖNTEM VE GEREÇ

3.1. ÖRNEKLEM

Kesitsel ve prospektif doğal gözlem tasarımına sahip olan bu çalışmanın örneklemini, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde Şubat 2021-Ağustos 2021 tarihleri arasında ayaktan ve yatarak tedavi gören, DSM-5 tanı ölçütlerine göre şizofreni tanılı, araştırmayı gönüllü olarak kabul eden, bilgilendirilmiş yazılı onam formu alınan, dışlama ve dahil edilme kriterlerini karşılayan, 30 ilk atak psikotik bozukluk, 29 şizofreni tanılı hasta ve psikiyatrik öyküsü olmayan yaş ve cinsiyet yönünden eşitlenmiş 27 gönüllü kontrol vakası alındı (36).

Hastaların Dahil Edilme Kriterleri:

DSM-V tanı kriterlerine göre kısa psikotik bozukluk veya şizofreni tanısı almak (36).

18-65 yaş aralığında olmak

Çalışmaya katılmak için yazılı ve sözlü onam vermiş olmak

Sağlıklı Kontrollerin Dahil Edilme Kriterleri:

18-65 yaş aralığında olmak

SCID ile tarama sonrası psikiyatrik bir rahatsızlığın saptanmamış olması

Çalışmaya katılmak için yazılı ve sözlü onam vermiş olmak

Hastaların ve Kontrollerin Dışlanma Kriterleri:

Mental retardasyon tanısının olması

Nörolojik bir hastalık tanısının bulunması (Demans hastalığı, ALS, Parkinson hastalığı, Multiple Skleroz)

Major bir affektif bozukluğa sahip olmak (şizoaffektif, bipolar, majör depresif bozukluk vb.)

Antidepresan veya duygudurum dengeleyici ilaç tedavisi alıyor olmak

İnflamatuvar süreçleri etkileyebilecek fiziksel komorbiditenin bulunması (otoimmün hastalıklar, kanser, diabetes mellitus, akut enfeksiyon, ateş, akut alerji) (bu durumlar hastaların kendilerine ve aile bireylerine sorularak öğrenilmiştir)

Anamnezinde alkol ve madde kullanım bozukluğunun olması (sigara hariç)

Son iki hafta içerisinde antibiyotik tedavisi almış olmak

Son bir hafta içerisinde nonsteroid antiinflamatuvar ilaç tedavisi almış olmak

İmmünsüpresif tedavi, kortikosteroid, immunmodülatör tedavi alıyor olmak

Sağlıklı kontroller için halihazırda ve daha önce kendilerinde psikiyatrik bir hastalığın bulunması, halihazırda ve daha önce psikiyatrik bir tedavi kullanmış olmak

Sağlıklı kontroller için birinci derece akrabalarında şizofreni, bipolar bozukluk, major depresyon, şizoaffectif bozukluk, kısa psikotik bozukluğun bulunması

Kafa travması geçirmiş olmak

Son bir ay veya daha yakın bir zaman içerisinde elektrokonvülsif tedavisi (EKT) almış olmak

Çalışmaya katılmak için yazılı ve sözlü onam vermemiş olmak

3.2 ARAŞTIRMANIN ETİK KURUL ONAYI

Bu araştırmaya başlamadan önce Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulunun 11 Mart 2021 tarih ve 11.03.2021-2021/80 proje/karar numaralı kararıyla onay alınmıştır. Araştırma projesi değerlendirme raporu belgesi EK-1’de bulunmaktadır. Ayrıca çalışma Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu’nun (TUEK) 04.03.2021 tarih ve 3 no’lu toplantısında görüşülerek onaylanmıştır. Mart 2021 – Ağustos 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda gerçekleştirilen araştırmanın etik kurul, veri toplama ve yazım gibi tüm aşamaları İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu ve Helsinki Bildirgesi prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

3.3. ÇALIŞMAYA DÂHİL EDİLEN HASTALARA UYGULANAN ÖLÇÜM ARAÇLARI

3.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Araştırmanın amaçları ve özellikleri dikkate alınarak, araştırmacılar tarafından literatür tarandıktan sonra, katılımcıların sosyodemografik ve klinik özelliklerini sorgulamak amacıyla oluşturulan bir formdur. Formda katılımcıların yaş, cinsiyet, eğitim, medeni durum, sosyoekonomik düzey, çalışma durumu, yaşadığı yer, ilk atak yaşı, intihar öyküsü, alkol madde kullanım öyküsü, birinci derece yakınların psikiyatrik hastalık öyküsü gibi veriler sorgulanmıştır. Ayrıca katılımcıların ilk atak yaşı, atak sayısı, EKT öyküsü, geçmiş tedavi öyküsü gibi klinik özellikleri de değerlendirilmiştir. Sosyodemografik ve klinik veri formunun bir örneği EK-2’de sunulmuştur.

3.3.2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)

Şizofreni hastalarının pozitif, negatif ve genel semptomlarını değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş, 30 maddeden oluşan yarı yapılandırılmış bir ölçektir. (Bkz. EK 2) Ölçeğin 7 maddesi pozitif semptomları, 7 maddesi negatif semptomları ve 16 maddesi ise genel psikopatoloji semptomlarını değerlendirmektedir. Her bir madde 1

ile 7 arasında bir puan alabilmekte; dolayısıyla pozitif semptomlar alt ölçeği 7-49 arası, negatif semptomlar ölçeği 7-49 arası ve genel psikopatoloji alt ölçeğinden 16-112 arası puanla derecelendirilebilmektedir. Yaklaşık 30-40 dakika süren, klinisyen tarafından uygulanan, son 1 haftanın değerlendirildiği yarı yapılandırılmış bir ölçektir. Alınan puanın yüksekliği hastalık şiddetinin yüksekliğini gösterir ve kesme değeri yoktur. Ölçek Kay ve arkadaşları tarafından 1987 yılında geliştirilmiştir (156). Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışması 1999 yılında Kostakoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (157).

3.3.3. Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI)

Ruhsal hastalıkların klinik gidişatını değerlendirmek amacıyla 1976 yılında Guy ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (158). Ölçek, her yaştaki her ruhsal hastalık için kullanılabilen üç parametreden oluşmaktadır. İlk parametre hastalık şiddetini değerlendirmektedir. Hastalığın şiddeti 1 ile 7 arasında puanlandırılır. İkinci parametre hastalığın düzelmesini değerlendirmektedir. Hastanın başvuru ile son hali arasında düzelmeyi 1 ile 7 arasında puanlandırılır. Üçüncü parametre ise yan etkileri değerlendirilir. 1 ile 4 arasında puanlandırılır. Psikiyatrik bozuklukları olan kişilerin tedavi yanıtlarını değerlendirmek amacıyla geliştirilen ölçek yarı yapılandırılmıştır. (Bkz. EK 2)

3.3.4. Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS)

Overall ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (159). Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklarda, psikotik ve bazı depresif belirtilerin şiddetini ve değişimini ölçmek için kullanılan bu ölçek, yarı yapılandırılmış olup, 18 maddeden oluşur. Değişime duyarlı olduğu için tedavi sırasında değişikliği ölçmek için kullanılabilir. 2 (ruhsal anksiyete), 10 (düşmanlık), 11 (şüphencilik), 12 (varsanlı davranış), 15 (garip düşünce içeriği) ve 16 (körleşmiş veya uygunsuz duygulanım) maddelerini değerlendirirken hastanın son 3 günü göz önünde bulundurulmalıdır. Görüşme ortalama 30 dakika sürmektedir. Her madde 0-6 puan arasında değerlendirilir ve toplam puan hepsinin toplamından oluşur. 15-30 puan minör sendrom, 30 ya da daha üzeri majör sendromu ifade eder. Türkçe formunun geçerlik ve güvenirlik çalışması Soykan tarafından yapılmıştır. (Bkz. EK 2)

3.4. YÖNTEM

Araştırma için gerekli etik kurul izni ve TUEK izinleri alındıktan sonra, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Gülhane Tıp Fakültesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları kliniğine başvuran ilk atak psikotik bozukluk tanılı 30 hasta, şizofreni tanılı 30 hasta ve hastalarla yaş ve cinsiyet bakımından eşleşmiş 30 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Katılımcılara araştırmanın herhangi bir aşamasında sebep göstermeksizin araştırmadan çekilebilecekleri ifade edilmiştir. Dahil edilme ve dışlama kriterlerini sağlayan katılımcıların rutin ruhsal muayeneleri sırasında olgu rapor formu tecrübeli klinisyenler tarafından doldurulmuştur. Katılımcılardan alınan veriler tıbbi kayıtlardan ve hasta yakınlarından teyit edilmişlerdir. Elde edile veriler gerekli işlemlere ve analizlere tabi tutularak raporlanmıştır.

DSM-V tanı ölçütlerine göre şizofreni tanı kriterlerini karşılayan hastalara sosyodemografik ve klinik veri formu doldurulmuştur. Hastalara sırasıyla PANSS, KGI ve BPRS ölçekleri doldurulmuştur. Sağlıklı gönüllülere ise sosyodemografik veri formu doldurulmuştur.

Hastalar ve sağlıklı kontrol grubundan 8 saat açlık sonrası, sabah saat 08:00-09:00 aralığında 5 mL kapasiteli kırmızı kapaklı tüplere kan örnekleri alınmıştır. Kan örnekleri Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında serum elde etmek üzere 3000 rpm'de ortalama 10 dakika santrifüj edildikten sonra, ayrılan serumlar eppendorf tüplerine bölünerek analiz zamanına kadar -80° C'de saklanmıştır. Hedeflenen sayıya ulaşıldıktan sonra Galektin-1, Galektin-3, Galektin-4, IL-33 ve sST2 serum değerleri çalışılmıştır. Araştırma için gerekli bütçe araştırmacılar tarafından karşılanmış olup herhangi bir çalışma desteği alınmamıştır.

Çalışmamızda serum Galektin-1 (Bioassay Technology Laboratory, Catalog No:E2989Hu, China), Galektin-3 (Bioassay Technology Laboratory, Catalog No: E1951Hu, China), Galektin-4 (Bioassay Technology Laboratory, Catalog No: E2994Hu, China), IL-33 (Bioassay Technology Laboratory, Catalog No: E004Hu, China) ve sST2 (Bioassay Technology Laboratory, Catalog No: E4055Hu, China)

reseptör düzeyi ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle değerlendirilmiş olup aşağıda belirtilen kit protokolü uygulanmıştır.

Numuneler, standartlar ve uygun hacimde biyotin ile enzim-konjugat sıvısı etiketlenmiş ilgili insan antikoru daha önce belirlenen kuyucuklara uygun hacimde applike edildi. 37°C'de 60 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonrası 5 kez yıkama solüsyonu ile aspire edilip yıkandı. Nihayetinde plate'e renklendirmek maksadıyla uygun substrat solüsyonları eklenerek 37°C'de karanlıkta 10 dakika inkübe edildi. Sonrasında asid solüsyonu eklenerek (stop solution) uygun dalga boyunda (450 nm) 30 dk içerisinde ELISA reader ile okundu.

ELISA kiti dahilinde sunulan kalibratörlerden (standartlardan) elde edilen dalga boyları kullanılarak kalibrasyon grafiği çizilmiş (standart grafiği) ve kalibrasyon formülü hesaplanmıştır. Bu formül kullanılarak hasta örneklerinden elde edilen absorbans verilerinden hastalara ait sonuçlar hesaplanmıştır.

3.5. İSTATİKSEL ANALİZ

Araştırmada elde edilen tüm verilerin istatistik analizleri Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22.0 Windows için paket programı ile gerçekleştirilmiştir. Grafik gösterimler için farklı uygulamalar kullanılmıştır. Tanımlayıcı analizler, sürekli ölçümler için ortalama±standart sapma ve kategorik ölçümler için frekans ve yüzde olarak belirtilmiştir. Grupların karşılaştırılmasında kategorik veriler için Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerinin karşılaştırılmasında üç grubun karşılaştırılmasında ANOVA testi kullanılmıştır. Sürekli verilerin arasındaki ilişkinin incelenmesinde Pearson Momentler Çarpımı Korelasyon Katsayısı kullanılmıştır. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık sınırı olarak $p<0.05$ kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. ÇALIŞMA GRUPLARININ TANIMLANMASI

Çalışmaya 30 ilk atak psikotik bozukluk hastası, 30 şizofreni hastası ve 30 sağlıklı kontrol alındı. Şizofreni hastalarından bir kişi ve sağlıklı kontrol grubu gönüllülerinden üç kişi çalışmayı tamamlamaması nedeniyle çıkarılmıştır. Sonuç olarak çalışmaya 30 ilk atak psikotik bozukluk hastası, 29 şizofreni hastası ve 27 sağlıklı kontrol alınmıştır. İlk atak psikotik bozukluk grubundaki hastalar altı aydan kısa süredir psikotik bulgulara sahip olan ve takiplerinde altı ayın sonrasında da bulguları devam eden hastalardan oluşmaktaydı. Şizofreni grubu psikotik bulguları 6 ay önce başlayan hastalardan oluşmaktaydı. Sağlıklı kontrol grubuna ise yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş herhangi bir organik ve psikiyatrik hastalığı olmayan katılımcılar dahil edildi.

4.2. GRUPLARIN SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya toplam 86 gönüllü alındı. Bunların 16'si (%18,6) kadın, 70'i (%81,4) erkekti. İlk atak psikotik bozukluk grubu 6 kadın ve 24 erkekten oluşmaktaydı. Şizofreni grubu 5 kadın ve 24 erkekten oluşmaktaydı. Sağlıklı kontrol grubu ise 5 kadın ve 22 erkekten oluşmaktaydı. Gruplar cinsiyet açısından istatistiksel olarak benzer bulundu ($X^2:0,074$; $p:0,964$). İlk atak psikotik bozukluk grubunun yaş ortalaması $24,3\pm5,4$ yıl, şizofreni grubunun yaş ortalaması $30,5\pm9,1$ yıl, sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması ise $29,7\pm7,3$ yıl bulundu. Gruplar arasında yaş açısından farklılık vardı ($F:5,994$; $p:0,004$). Yaş açısından şizofreni grubu sağlıklı kontrol grubu ile benzerken, ilk atak psikotik bozukluk grubunun yaş ortalaması diğer her iki gruptan anlamlı biçimde küçüktü (Tablo 4.1.).

İlk atak psikotik bozukluk grubundaki hastaların 26'si (%86,6) bekar, 3'ü (%10) evli ve 1'i (%3,33) boşanmış/duldu. Şizofreni grubundaki hastalarının 26'sı (%89,6) bekar, 2'si (%6,9) evli ve 1'i (%3,5) boşanmış/duldu. Sağlıklı kontrol grubunun ise 16'sı (%59,2) bekar, 11'i (%40,8) evliydi. Gruplar arasında medeni

durum açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (X^2 :13,328; p :0,010) (Tablo 4.1.).

Çalışmaya katılanlar eğitim düzeyleri toplam yıl olarak değerlendirilmiştir. İlk atak psikotik bozukluk grubunun eğitim yılı ortalaması $11,87 \pm 2,67$ yıl, şizofreni grubunun eğitim yılı ortalaması $12,14 \pm 2,32$ yıl, sağlıklı kontrol grubunun eğitim yılı ortalaması ise $14,41 \pm 3,40$ yıl olarak saptandı. Toplam eğitim süresi açısından bakıldığında; sağlıklı grubun toplam öğrenim yılı diğer iki gruptan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu (F :6,824; p :0,002) (Tablo 4.1.).

İlk atak psikotik bozukluk grubunda 19 kişi (%63,3) sigara kullanırken, 11 kişi (%36,7) sigara kullanmıyordu. Şizofreni grubunda 20 kişi (%69,0) sigara kullanıyordu, 9 kişi (%31,0) sigara kullanmıyordu. Sağlıklı kontrol grubunda ise 15 kişi (%55,5) sigara kullanırken, 12 kişi (%44,5) sigara kullanmıyordu. Sigara kullanımı açısından gruplar istatistiksel olarak benzer bulundu (X^2 : 1,082; p :0,582) (Tablo 4.1.).

İlk atak psikotik bozukluk grubunda 28 kişi (%93,3) alkol kullanırken, 2 kişi (%6,7) alkol kullanmıyordu. Şizofreni grubunda 27 kişi (%93,1) alkol kullanırken, 2 kişi (%6,9) alkol kullanmıyordu. Sağlıklı kontrol grubunda ise 25 kişi (%92,6) alkol kullanırken, 2 kişi (%7,4) alkol kullanmıyordu. Alkol kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır (X^2 : 0,012; p :0,994) (Tablo 4.1.).

İlk atak psikotik bozukluk grubundaki hastaların VKİ (vücut kitle indeksi) ortalaması $23,60 \pm 3,19$ kg/m², şizofreni grubundaki hastaların VKİ ortalaması $24,71 \pm 3,53$ kg/m², sağlıklı kontrol grubunun VKİ ortalaması $24,2 \pm 4,99$ kg/m² olarak bulunmuştur. VKİ karşılaştırmalarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (F :0,593; p :0,555) (Tablo 4.1.).

İlk atak psikotik bozukluk grubunda hastalık süresi ortalaması $0,2 \pm 0,12$ yılken, şizofreni grubunda bu değer $12,14 \pm 2,32$ yıl olarak bulundu. Hastalık süresi (t :-5,714; p <0,001) açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması.

	İAPB	Gruplar SCH	Kontrol	İstatistik
Yaş	24,3±5,4	30,5±9,1	29,7±7,3	F: 5,994* p:0,004 SCH=Kontrol>İAPB
Cinsiyet				
Kadın	6	5	5	χ^2 :0,074**
Erkek	24	24	22	P:0,964
Eğitim (yıl)	11,87±2,67	12,14±2,32	14,41±3,40	F:6,824* p:0,002 Kontrol>İAPB=SCH
Hastalık Süresi (yıl)	0,2±0,12	5,89±5,36	-	t:-5,714*** p<0,001
VKİ (kg/m ²)	23,60±3,19	24,71±3,53	24,2±4,99	F:0,593* p:0,555
Alkol kullanımı				
Var	2	2	2	χ^2 :0,012**
Yok	28	27	25	p:0,994
Sigara kullanımı				
Var	19	20	15	χ^2 :1,082**
Yok	11	9	12	p:0,582
Medeni durum				
Bekar	26	26	16	
Evli	3	2	11	χ^2 : 13,328;
Boşanmış	1	1	0	p:0,010

İAPB; İlk Atak Psikotik Bozukluk

*; ANOVA

***; student t testi

SCH; Şizofreni

**; Ki-kare testi

4.3. GRUPLARIN PSİKOMETRİK VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

İlk atak psikotik bozukluk grubundaki hastaların PANSS Pozitif Semptomlar Skoru ortalaması $20,90 \pm 7,66$ puan, PANSS Negatif Semptomlar Skoru ortalaması $22,27 \pm 9,02$ puan ve PANSS Genel Semptomlar Skoru $43,93 \pm 13,12$ puan olarak değerlendirildi. Şizofreni grubundaki hastaların PANSS Pozitif Semptomlar Skoru ortalaması $18,14 \pm 8,24$ puan, PANSS Negatif Semptomlar Skoru ortalaması $22,31 \pm 7,90$ puan ve PANSS Genel Semptomlar Skoru $41,97 \pm 12,39$ puan olarak değerlendirildi. İlk atak psikotik bozukluk grubundaki hastaların KGİ Ölçeği Hastalık Şiddeti ortalaması $5,33 \pm 0,66$ puan olarak hesaplandı. Şizofreni grubundaki hastaların KGİ Ölçeği Hastalık Şiddeti ortalaması ise $5,00 \pm 0,88$ puan olarak hesaplandı.

Tablo 4.2. Grupların psikometrik özelliklerinin karşılaştırılması.

Değişken	İAPB	SCH	İstatistik
PANSS (Ort.±SS)			
Pozitif Semptomlar	$20,90 \pm 7,66$	$18,14 \pm 8,24$	t: 1,333* p:0,188
Negatif Semptomlar	$22,27 \pm 9,02$	$22,31 \pm 7,90$	t:0,020* p:0,984
Genel Semptomlar	$43,93 \pm 13,12$	$41,97 \pm 12,39$	t:0,592* p:0,556
KGİ Ölçeği (Ort.±SS)			
Hastalık şiddeti	$5,33 \pm 0,66$	$5,00 \pm 0,88$	t:1,641* p:0,106
İAPB; İlk Atak Psikotik Bozukluk SCH; Şizofreni		KGİ; Klinik Global İzlem *; student t testi	

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların psikometrik özelliklerinin ilk atak psikotik bozukluk ve şizofreni gruplar arası karşılaştırılması Tablo 4.2.'de sunuldu. PANSS Pozitif Semptomlar (t:1,333; p:0,188), PANSS Negatif Semptomlar (t:0,020; p:0,984), PANSS Genel Semptomlar (t:0,592; p:0,556) ve KGI Ölçeği Hastalık Şiddeti (t:1,641; p:0,106) skorlarında iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.

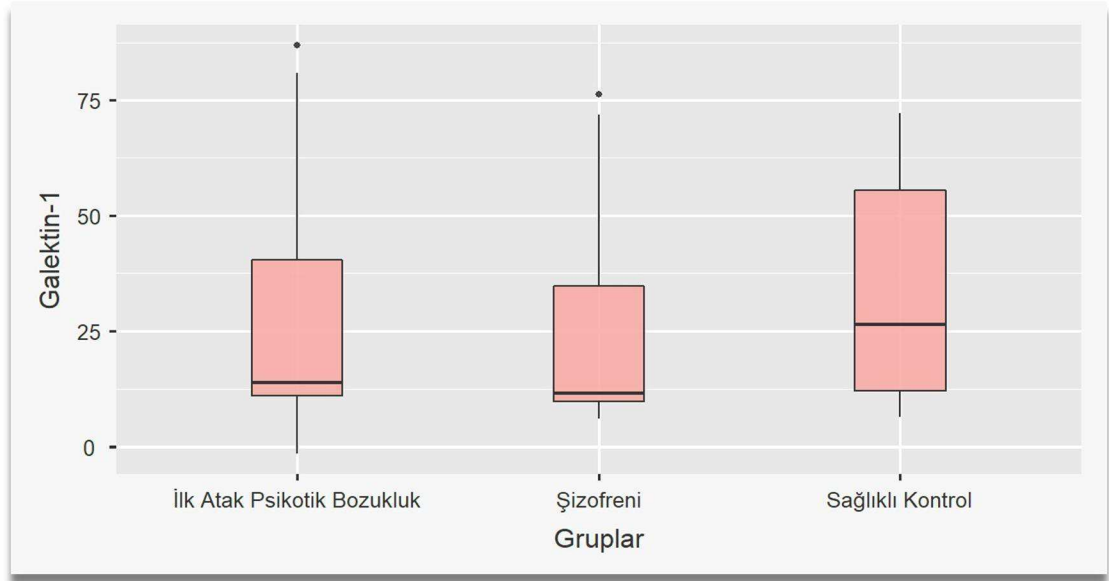
4.4.BİYOKİMYASAL VERİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Tablo 4.3. Grupların biyokimyasal özelliklerinin karşılaştırılması.

	Gruplar			
	İAPB	SCH	Kontrol	İstatistik
Galektin-1 (ng/mL)	29,22±26,51	23,80±21,47	34,36±21,65	F: 1,390* p: 0,255
Galektin-3 (pg/mL)	803,09±745,09	693,94±638,72	1152,15±699,86	F: 3,278* p: 0,043
Galektin-4 (ng/mL)	1,20±0,83	0,99±0,66	1,19±0,65	F: 0,782* p: 0,461
IL-33 (ng/L)	678,08±608,80	563,66±498,77	842,41±520,72	F: 1,834* p:0,166
sST2 (ng/L)	695,00±631,79	618,94±485,75	1041,99±603,79	F: 4,234* p:0,018
*ANOVA testi		sST2: IL-33 reseptörü		
SCH: Şizofreni		İAPB: İlk Atak Psikotik Bozukluk		

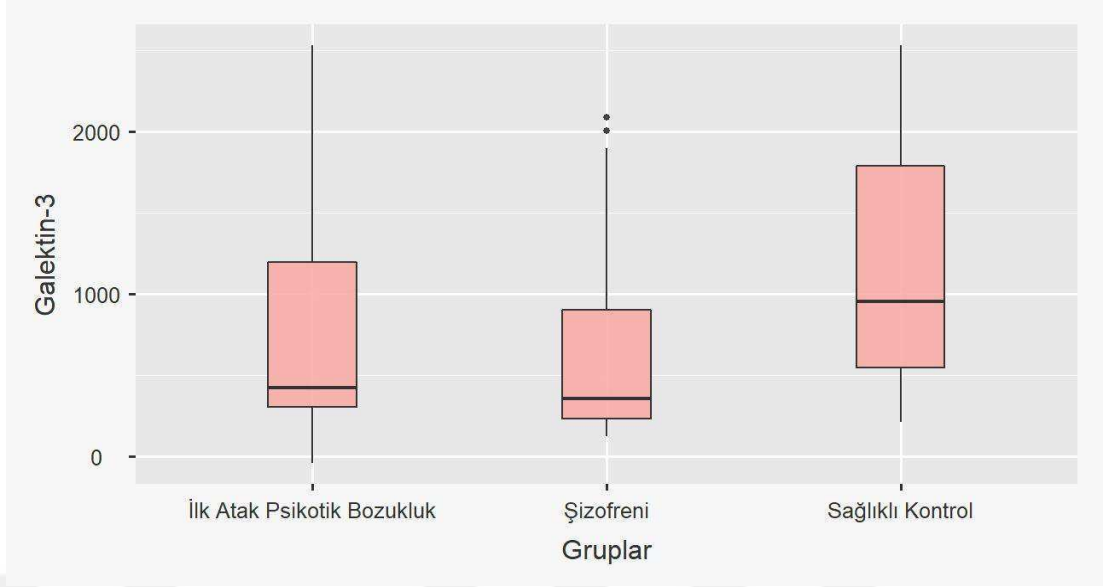
Çalışmaya alınan grupların galektin-1, galektin-3, galektin-4, IL-33 ve sST2 serum değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.3.'te sunulmuştur.

Çalışmaya alınan grupların serum Galektin-1 seviyeleri ölçüldü. İlk atak psikotik bozukluk grubunun ortalaması $29,22 \pm 26,51$ ng/mL, şizofreni grubunun ortalaması $23,80 \pm 21,47$ ng/mL, sağlıklı kontrol grubunun ortalaması $34,36 \pm 21,65$ ng/mL bulundu. Üç grubun serum Galektin-1 seviyeleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (F: 1,390; p: 0,255) (Şekil 4.1.).



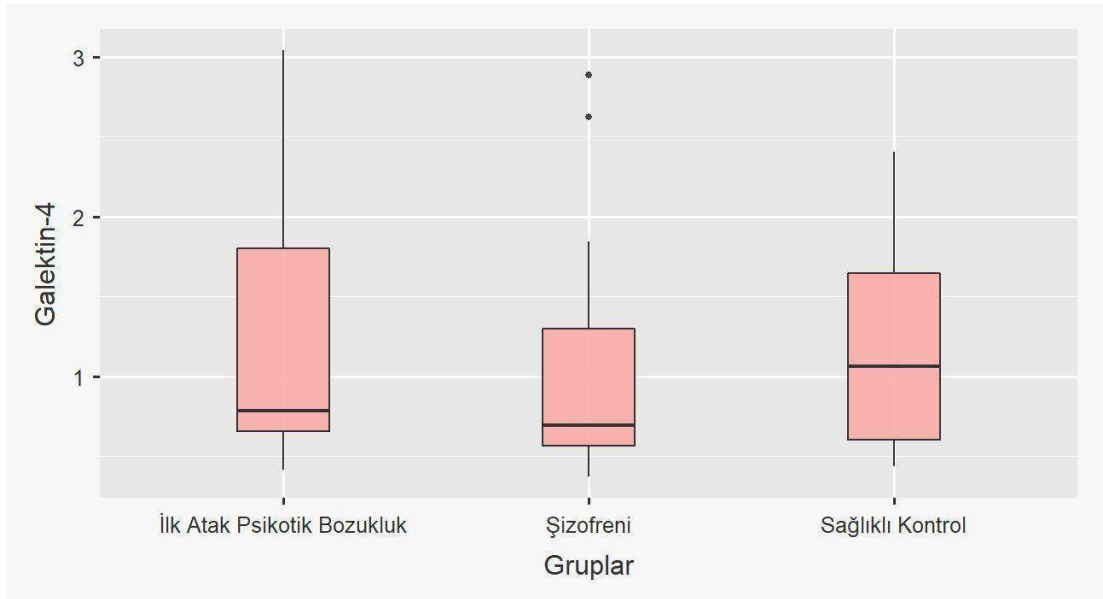
Şekil 4.1. Çalışma gruplarına göre galektin-1 düzeyi

Çalışmaya alınan grupların serum Galektin-3 seviyeleri ölçüldü. İlk atak psikotik bozukluk grubunun ortalaması $803,09 \pm 745,09$ pg/mL, şizofreni grubunun ortalaması $693,94 \pm 638,72$ pg/mL, sağlıklı kontrol grubunun ortalaması $1152,15 \pm 699,86$ pg/mL bulundu. Üç grubun serum Galektin-3 seviyeleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu (F: 3,278; p: 0,043). Yapılan istatistiksel analizde üç grup arasındaki farkın şizofreni grubundan kaynaklandığı anlaşılmıştır (Şekil 4.2.).



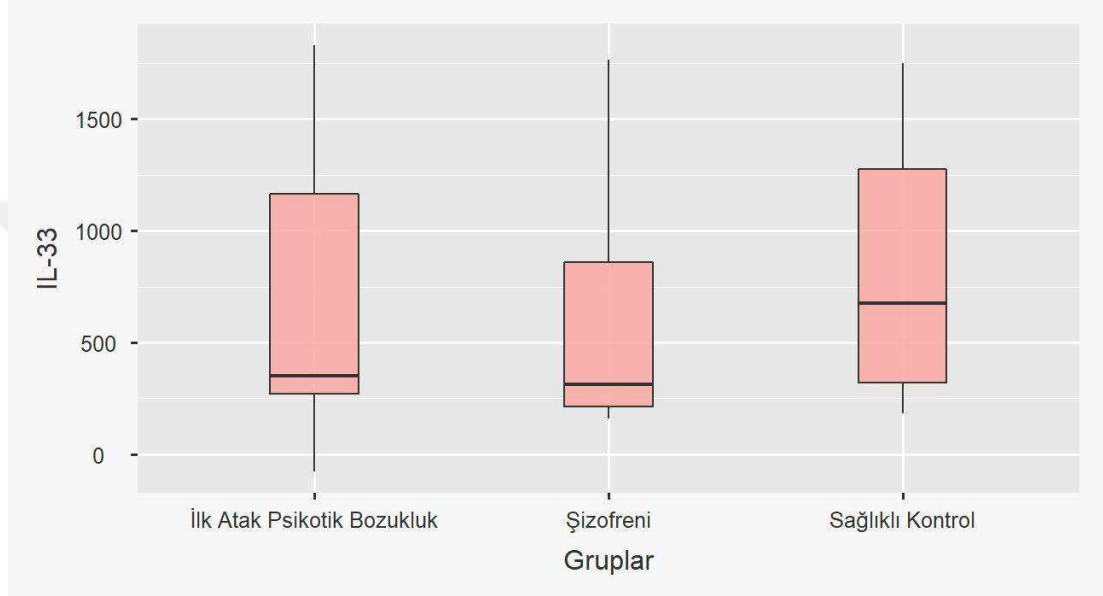
Şekil 4.2. Çalışma gruplarına göre galektin-3 düzeyi

Çalışmaya alınan grupların serum Galektin-4 seviyeleri ölçüldü. İlk atak psikotik bozukluk grubunun ortalaması $1,20 \pm 0,83$ ng/mL, şizofreni grubunun ortalaması $0,99 \pm 0,66$ ng/mL, sağlıklı kontrol grubunun ortalaması $1,19 \pm 0,65$ ng/mL bulundu. Üç grubun serum Galektin-4 seviyeleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($F: 0,782$; $p: 0,461$) (Şekil 4.3.).



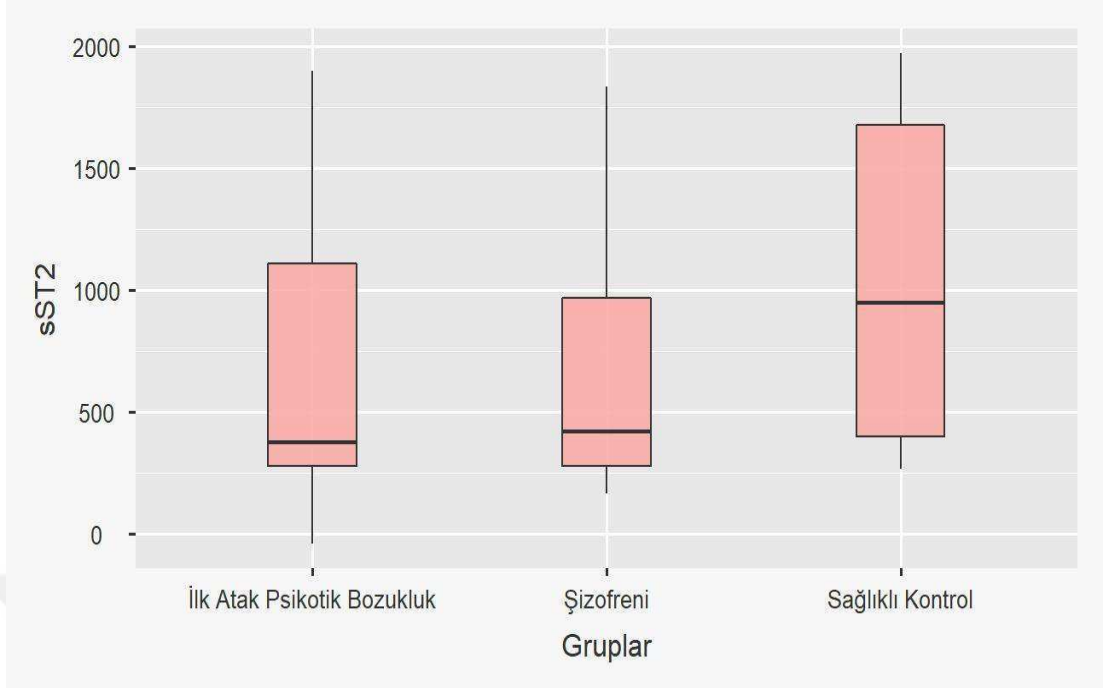
Şekil 4.3. Çalışma gruplarına göre galektin-4 düzeyi

Çalışmaya alınan grupların serum IL-33 seviyeleri ölçüldü. İlk atak psikotik bozukluk grubunun ortalaması $678,08 \pm 608,80$ ng/L, şizofreni grubunun ortalaması $563,66 \pm 498,77$ ng/L, sağlıklı kontrol grubunun ortalaması $842,41 \pm 520,72$ ng/L bulundu. Üç grubun serum IL-33 seviyeleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (F: 1,834; p: 0,166) (Şekil 4.4.).



Şekil 4.4. Çalışma gruplarına göre IL-33 düzeyi

Çalışmaya alınan grupların serum sST2 seviyeleri ölçüldü. İlk atak psikotik bozukluk grubunun ortalaması $695,00 \pm 631,79$ ng/L, şizofreni grubunun ortalaması $618,94 \pm 485,75$ ng/L, sağlıklı kontrol grubunun ortalaması $1041,99 \pm 603,79$ ng/L bulundu. Üç grubun serum sST2 seviyeleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu (F: 4,234; p: 0,018). Yapılan istatistiksel analizde üç grup arasındaki farkın şizofreni grubundan kaynaklandığı anlaşılmıştır (Şekil 4.5.).



Şekil 4.5. Çalışma gruplarına göre sST2 düzeyi

4.5. BİYOKİMYASAL VERİLERLE PSİKOMETRİK BULGULAR ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

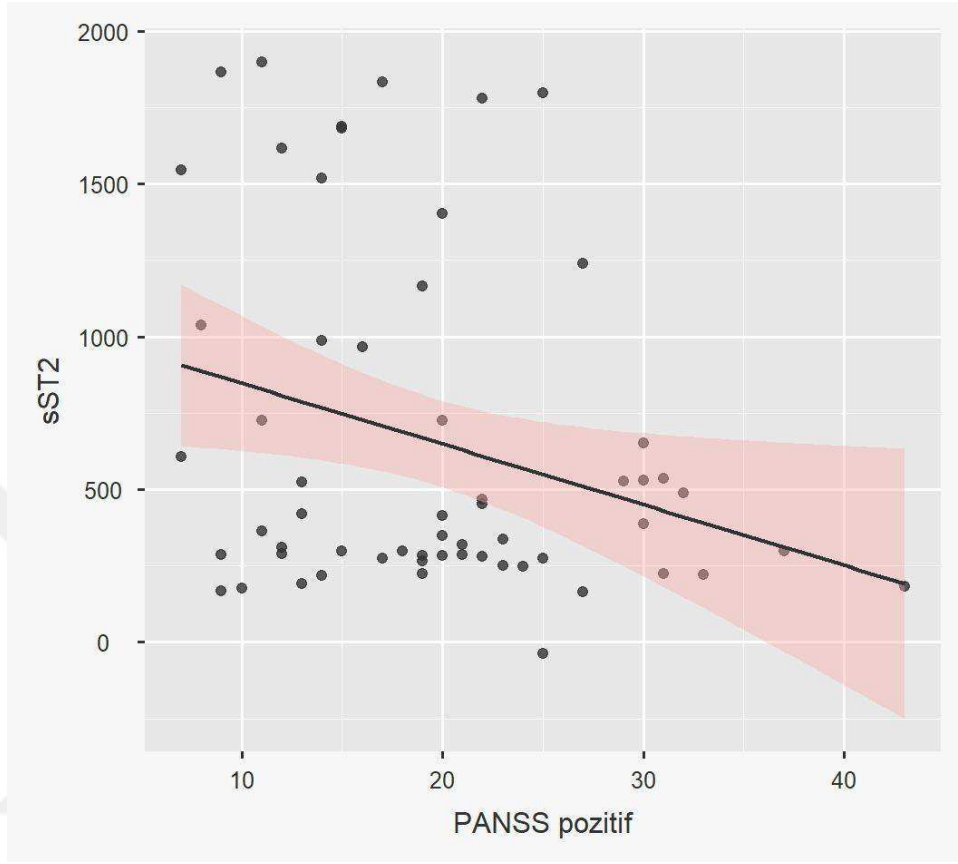
Galektin-1, galektin-3, galektin-4, IL-33 ve sST2 serum seviyelerinin psikometrik testlerle korelasyon düzeyi Tablo 4.4.'te verilmiştir.

Tablo 4.4. Biyokimyasal verilerle klinik veriler arasındaki ilişkinin incelenmesi.

Değişken		Galektin-1	Galektin-3	Galektin-4	IL-33	sST2	PANNS pozitif	PANNS negatif	PANNS genel psikopatoloji	KGI- Şiddet	Hastalık süresi
Galektin-1	r	1									
	p										
Galektin-3	r	0,979*	1								
	p	0,000									
Galektin-4	r	0,947*	0,950*	1							
	p	0,000	0,000								
IL-33	r	0,985*	0,978*	0,956*	1						
	p	0,000	0,000	0,000							
sST2	r	0,974*	0,968*	0,946*	0,986*	1					
	p	0,000	0,000	0,000	0,000						
PANNS pozitif	r	-0,227	-0,224	-0,238	-0,233	-0,283*	1				
	p	0,084	0,088	0,070	0,076	0,030					
PANNS negatif	r	-0,042	-0,073	-0,014	-0,056	-0,077	0,334*	1			
	p	0,753	0,583	0,917	0,675	0,564	0,010				
PANNS genel psikopatoloji	r	-0,192	-0,210	-0,162	-0,208	-0,236	0,554*	0,625*	1		
	p	0,146	0,111	0,220	0,114	0,072	0,000	0,000			
KGI- Şiddet	r	-0,303*	-0,316*	-0,246	-0,296*	-0,345*	0,641*	0,476*	0,582*	1	
	p	0,020	0,015	0,065	0,023	0,007	0,000	0,000	0,000		
Hastalık süresi	r	-0,248	-0,245	-0,260*	-0,233	-0,193	0,127	0,162	0,040	0,147	1
	p	0,058	0,062	0,046	0,076	0,142	0,338	0,219	0,766	0,267	

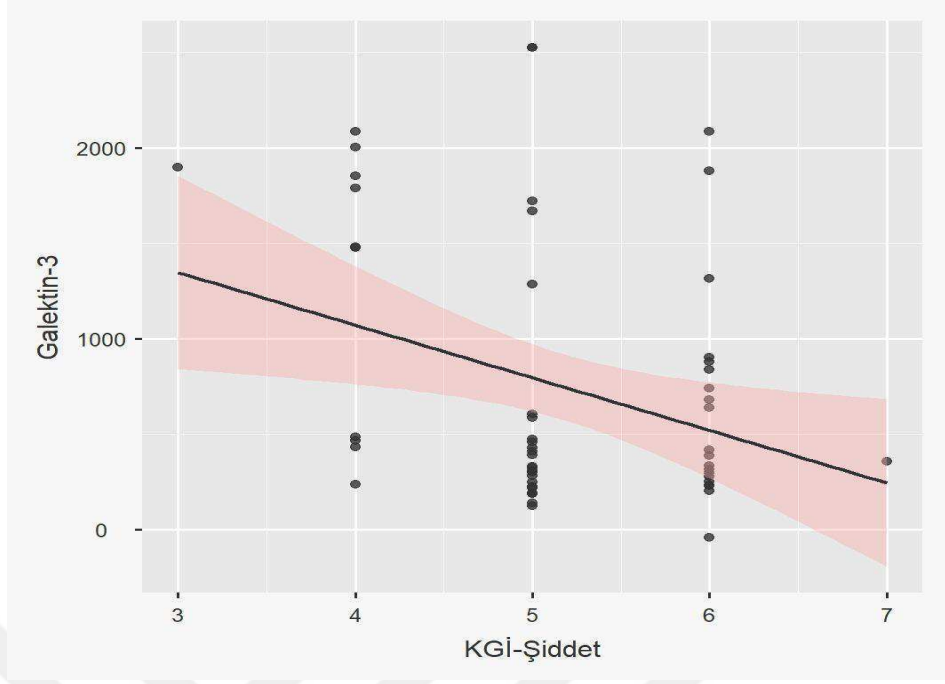
*: p değeri ≤0,05, PANSS: Pozitif Negatif Sendromlar Ölçeği, KGI: Klinik Global İzlenim Ölçeği

PANSS pozitif alt ölçeği skoru ile sST2 düzeyi ($r: -0,283$; $p:0,030$) arasında ters yönde, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (Şekil 4.6.).

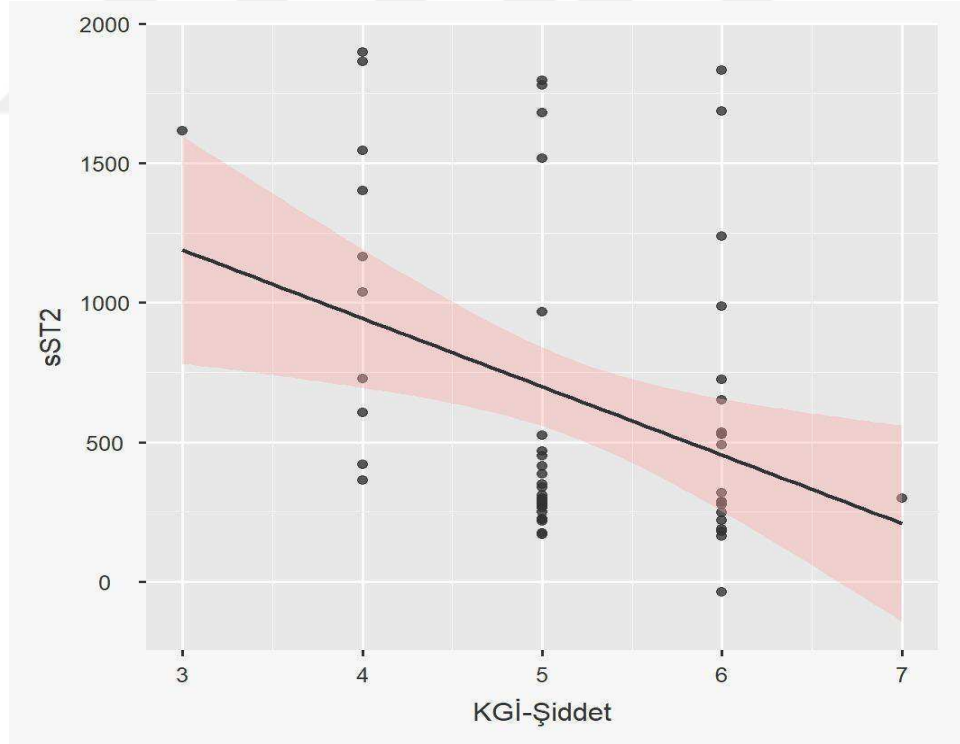


Şekil 4.6. PANSS pozitif alt ölçeği skoru ile serum sST2 düzeyleri arasındaki ilişki

KGİ ölçeği hastalık şiddeti skoru ile galektin-1 düzeyi ($r:-0,303$; $p:0,020$), galektin-3 düzeyi ($r:-0,316$; $p:0,015$) (Şekil 4.7.), IL-33 düzeyi ($r:-0,296$; $p:0,023$) ve sST2 düzeyi ($r:-0,345$; $p:0,007$) (Şekil 4.8.) arasında ters yönde, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

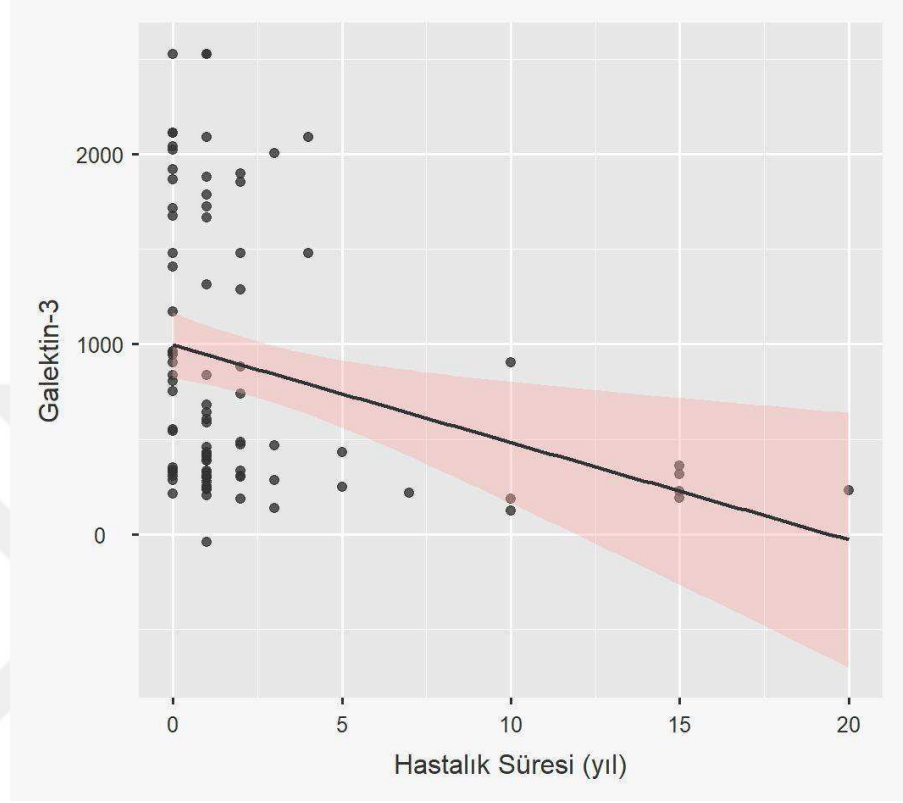


Şekil 4.7. KGI ölçeği hastalık şiddeti skoru ile serum galektin-3 düzeyleri arasındaki ilişki



Şekil 4.8. KGI ölçeği hastalık şiddeti skoru ile serum sST2 düzeyleri arasındaki ilişki

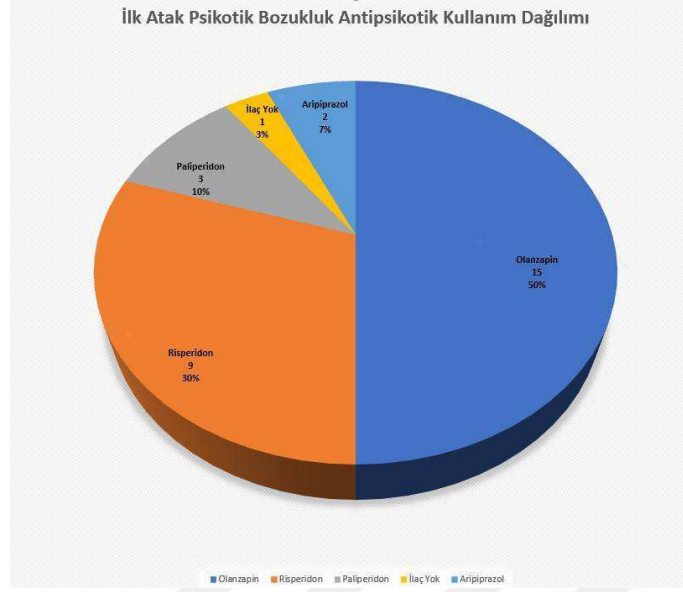
Ayrıca şizofreni grubundaki hastalarda galektin-3 düzeyi ile hastalık süresi ($r:-0,387$; $p:0,038$) arasında ters yönde, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (Şekil 4.9.).



Şekil 4.9. Şizofreni grubunda hastalık süresi ile galektin-3 düzeyleri arasındaki ilişki

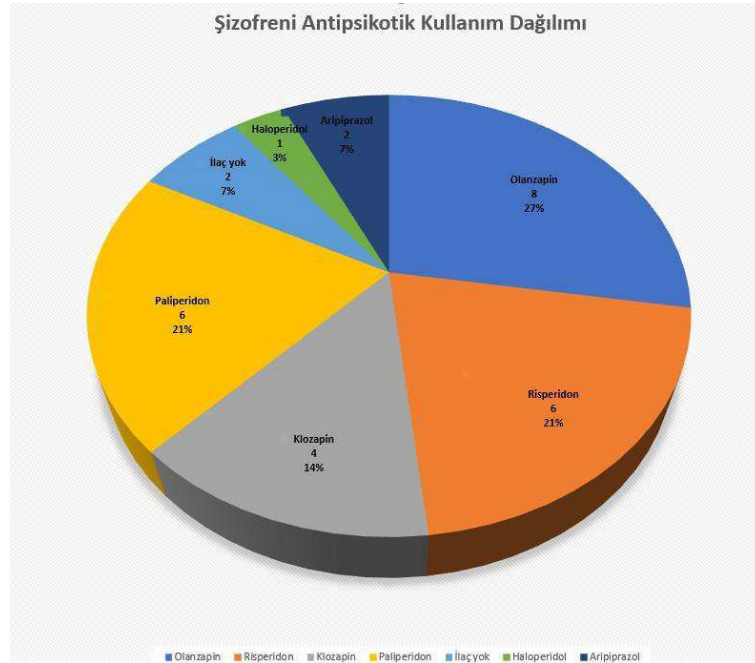
4.6. HASTA GRUPLARINDA TEDAVİNİN İNCELENMESİ

İlk atak psikotik bozukluk grubunda 15 hasta (%50) olanzapin, 9 hasta (%30) risperidon, 3 hasta (%10) paliperidon, 2 hasta (%7) aripipirazol kullanırken, 1 hasta (%3) ilaç kullanmıyordu (Şekil 4.10.).



Şekil 4.10. İlk atak psikotik bozukluk grubunda tedavi dağılımı

Şizofreni grubunda 8 hasta (%27) olanzapin, 6 hasta (%21) risperidon, 6 hasta (%21) paliperidon, 4 hasta (%14) klozapin, 2 hasta (%7) aripipirazol, 1 hasta (%3) haloperidol kullanırken, 2 hasta (%7) ilaç kullanmıyordu (Şekil 4.11.).



Şekil 4.11. Şizofreni grubunda tedavi dağılımı

Hastaların tedavisinde kullanılan antipsikotiklerin klorpromazin eşdeğer dozları ile serum galektin-1, galektin-3, galektin-4, IL-33 ve sST2 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bunun dışında hasta grubunun atak sayısı ile ölçülen parametreler arasında aynı şekilde ilişki saptanmadı.



5. TARTIŞMA

İlk atak psikotik bozukluk, şizofreni ve sağlıklı kontrol grubunda nöroinflamasyonda ve nörogelişimsel süreçlerde rolü olduğu düşünülen galektin-1, galektin-3, galektin-4, IL-33 ve sST2 serum düzeylerinin belirlenmesi amacıyla planlanan mevcut çalışmanın başlıca üç temel sonucu olmuştur. Birincisi; şizofreni grubunda serum galektin-3 düzeyi ilk atak psikotik bozukluk ile benzerken, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptandı. İkincisi; şizofreni grubunda serum sST2 düzeyi ilk atak psikotik bozukluk ile benzerken, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptandı. Üçüncüsü; serum sST2 düzeyleri ile PANSS pozitif alt skoru arasında ters yönde korelasyon saptanırken, serum galektin-3 ve sST2 düzeyleri ile KGİ hastalık şiddeti skoru arasında ters yönde korelasyon saptanmıştır. Ayrıca gruplar arasında serum düzeyleri farklı olmamasına rağmen galektin-1 ve IL-33 düzeyleri ile KGİ hastalık şiddeti skoru arasında ters yönde korelasyon saptanmıştır.

Gruplar eğitim düzeyleri bakımından toplam yıl olarak karşılaştırıldığında ilk atak psikotik bozukluk ve şizofreni gruplarında eğitim düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır. İlk atak psikotik bozukluk ile şizofreni grubu arasında eğitim düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (1, 76). Şizofrenin başlangıç yaşı düşünüldüğünde kognitif fonksiyonların etkilenmesi belli bir seviyeden sonra eğitim düzeylerinde düşüşe neden olmaktadır. Bu bulgular çalışmamızdaki sonuçlarla uyumludur.

Yapılan çalışmalar şizofreni hastalarında sigara kullanım oranlarının genel toplum ortalamalarına göre daha fazla olduğunu göstermektedir (160). Bunun nedeni olarak sigaranın hem kan antipsikotik düzeyini düşürerek hem de merkezi dopaminerjik iletiyi nikotin uyarımı yoluyla güçlendirerek antipsikotiklerin oluşturduğu ekstrapiramidal sistem (EPS) belirtilerine karşı bir koruma sağlayabildiği düşünülmektedir (161). Diğer bir hipoteze göre sigaranın nöral nikotinik asetilkolin reseptörleri üzerindeki etkisi ile bilişsel eksiklikleri iyileştirdiği düşünülmektedir (162). Bu sonuçlarla benzer şekilde çalışmamızda ilk atak psikotik bozukluk ve şizofreni gruplarının sigara kullanma oranı sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Şizofreni hastalarında yapılan sosyodemografik özelliklerin karşılaştırıldığı çalışmalarda, şizofreni hastalarında evlilik oranı sağlıklı popülasyona göre düşük saptanmıştır (163). Literatürle uyumlu olarak çalışmamıza katılan kişilerde ilk atak psikotik bozukluk ve şizofreni grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre evli olma oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Şizofreni hastalığının 20'li yaşlarda başlaması, toplumsal ve mesleki işlevsellik kaybının olması ve toplumun hastalığa bakış açısı nedeniyle hastalarda evlilik oranının düşük olması beklenen bir sonuçtur.

Çalışmamızda şizofreni hastalarının serum galektin-3 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Literatürde şizofreni hastalarında serum galektin düzeylerinin incelendiği sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Özellikle galektin-3 düzeyleri ile ilgili bulgumuza benzer üç çalışma mevcuttur (146, 153, 154). Ayrıca bir tane çalışmada ise serum galektin-3 düzeyleri açısından farklı bir sonuç bulunmuştur (152). Borovcanin ve arkadaşları 77 ilaçsız ilk atak psikotik bozukluk, 45 alevlenmiş şizofreni, 27 remisyonda şizofreni hastası ve 18 sağlıklı kontrolün dahil edildiği bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada sağlıklı kontrollere göre ilk atak psikotik bozukluk ve alevlenmiş şizofreni hastalarında galektin-3 seviyeleri anlamlı şekilde düşük iken, remisyon şizofrenide anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Yazarlar bu sonucu galektin-3'ün şizofreninin başlangıcının altında yatan mekanizmasının mediyatörü olabileceğine bağlamışlardır. Ancak remisyonadaki şizofreni hastalarında ilk atak psikotik bozukluk grubuna göre galektin-3 düzeyinin yüksek saptanması nedeniyle yazarların bulguları ile vardıkları sonuç arasında bir uyumsuzluk olduğu düşünülmektedir (146). Kılıç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada şizofreni hastalarında yaş ve cinsiyet açısından eşleşmiş kontrol grubuna göre serum galektin-3 seviyeleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Yazarlar şizofreni hastalarındaki galektin-3 düşüklüğünü, dopamin hipotezi üzerinden açıklamışlardır. Santral sinir sisteminde dopamin biyosentezinde görev alan tirozin hidroksilaz enziminin galektin-3 tarafından aktive edildiğini ve galektin-3 eksikliği nedeniyle dopamin sentezinin azaldığını belirtmişlerdir (153). Yuksel ve arkadaşlarının olası ilişkiyi değerlendirmek için 62 şizofreni, 55 etkilenmemiş kardeş ve 58 sağlıklı kontrol grubunun alındığı çalışmada şizofreni hastalarının galektin-1 ve galektin-3 düzeylerini, hastalığı olmayan birinci derece akrabalar ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak galektin-1

değerleri, etkilenmeyen kardeşlerde hem hasta grubu hem de sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Galektin-3 değeri ise hasta grubunda sağlıklı kardeş grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Ancak sağlıklı kontrollerle benzer bulunmuştur (154). Kajitani ve arkadaşları tarafından yapılmış çalışmada 36 şizofreni hastası kontrollerle karşılaştırılmıştır. Çalışmada şizofreni hastalarında galektin-3 değeri anlamlı derecede yüksek bulunmasına rağmen, galektin-1 değerinde sağlıklı kontrollere göre bir fark bulunmamıştır. Bu çalışmada; galektin-3 düzeyindeki yükselmenin psikolojik strese yanıt olarak artan mikrogliyal aktiviteye sonucu olduğu, galektin-1'in ise astrositlerde üretildiği ve şizofrenide astrositik gliosis gibi belirgin patolojik değişiklikler olmadığı için artış göstermediği belirtilmiştir. Ayrıca galektin-3'ün şizofrenide artış gösteren periferik inflamatuvar sitokinlere bağlı artış gösterebileceği söylenmiştir (152). Ancak bizim çalışmamızda galektin-3 düzeyi açısından bu çalışmanın bulgularının aksi bulgular elde edilmiştir. Çalışmamızda şizofreni grubunda galektin-3 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı biçimde düşük olması ve aynı zamanda hastalık süresi ile galektin-3 düzeyleri arasında ters bir ilişki olması; şizofreni tablosunun ilerlemesi ile galektin-3 düzeyleri arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Şizofrenide zamanla birlikte yıkım ilerlemektedir. Bu sonuç da bu molekülün nöral yıkımla ilişkili veya nöral yıkımın bir sonucu olabileceğini düşündürmektedir. Galektin-3'ün hem antiinflamatuvar hem de proinflamatuvar fonksiyonları (164, 165, 166) olduğu için, düşüklüğün yıkımın bir sonucu mu yoksa yıkımın sebebi mi olduğunu anlamak mümkün değildir. Ancak şizofrenideki yıkım süreciyle yakın bir ilişkisi olabileceği değerlendirilebilir. Bu konudaki en önemli bulgular birincisi; galektin-3'ün şizofrenideki nöroprogresyonla ilişkisinin olabileceğidir (167). İkincisi galektin-3'ün apoptozise karşı direnç sürecinin bir parçası olmasıdır (16). Üçüncüsü ise galektin-3'ün bilinen mikrogliya hücrelerindeki etkileri ve inflamasyon sürecindeki fonksiyonlarıdır (14).

Galektin-3'ün; apoptozis, nöroinflamasyon ve nörodejenerasyon süreçlerinde rol aldığı düşünülmektedir. Galektin-3 pro-apoptotik ve anti-apoptotik fonksiyonlara sahiptir ve hücre proliferasyonu, diferansiasyonu ve apoptozisi düzenlemede rol oynamaktadır (16). Beyindeki inflamatuvar yanıtlardan sorumlu ana hücre tipi olan mikroglialar, nöropatoloji gelişiminde rol oynayan birçok zararlı faktörü (sitokinler, reaktif oksijen türleri ve nitrik oksit) serbest bırakır (168). Mikrogliya; hasarlı hücrelerin

temizlenmesinde, nöroenezin teşvik edilmesinde ve inflamasyonun baskılanmasında rol oynar(169). Galektin-3'ün, mikrogliaların zararlı ve koruyucu etkileri arasındaki geçişi kontrol eden önemli bir fonksiyonunun olduğu değerlendirilmektedir (167). Azalan galektin-3 düzeyi; mikroglial aktivenin bozulduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda şizofreni hastalarının serum IL-33 seviyeleri açısından diğer gruplarla benzerken, serum sST2 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Borovcanin ve arkadaşlarının yaptığı 77 ilaçsız ilk atak psikotik bozukluk, 45 alevlenmiş şizofreni, 27 remisyonda şizofreni hastası ve 18 sağlıklı kontrolün dahil edildiği çalışmada IL-33 ve sST2 seviyeleri ilk atak psikotik bozukluk ve alevlenmiş şizofreni hastalarında kontrollere ve remisyonda şizofreni hastalarına göre daha yüksek tespit edilmiştir (146). Yazarlar IL-33 yüksekliğini şizofrenide nükse eşlik eden inflamasyonu sınırlamaya yönelik bir artış olduğunu belirtmişlerdir. IL-33 tuzak reseptörü olan sST2'nin yüksekliğinin ise IL-33'e bağlı inflamasyonu baskılamada telafi edici bir mekanizma olabileceği belirtilmiştir. Campos Carli ve arkadaşlarının yaptığı 40 kronik şizofreni hastası ve 40 sağlıklı kontrol grubunun dahil edildiği çalışmada gruplar arasında IL-33 ve sST2 serum seviyeleri açısından fark bulunmamıştır (145). Yazarlar gruplar arasında fark bulunmamasını hastalık süresi ve/veya kullanılan antipsikotik tedaviye bağlı olabileceğini belirtmişlerdir. Kozłowska ve arkadaşlarının yaptığı 68 şizofreni ve 29 sağlıklı kontrolün dahil edildiği çalışmada şizofreni hastalarında IL-33 ve sST2 serum düzeyinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlar (147). Yazarlar IL-33'ün beyin dokusunda salındığı ve şizofreniyle ilişkili nöroinflamatuvar süreçte rol alması nedeniyle yükseldiğini belirtmişlerdir. Çalışmalarda genel anlamda IL-33 ve sST2 düzeylerinin şizofreni hastalarında yüksek olma eğiliminde oldukları tespit edilmiştir. sST2 interlökin-1 (IL-1) reseptör ailesinin bir üyesidir. Dolaşımda çözünmüş olarak bulunan sST2, interlökin-33 (IL-33) için tuzak reseptör olarak görev yapmaktadır. Tuzak reseptör inflamatuvar süreçler içerisinde reseptörüne bağlanması gereken bazı moleküllerin reseptörlerini taklit ederek bağlanmasına engel olur ve böylelikle aktivitesini bloke eder. Nihayetinde bilinen tek ligandı IL-33 olan sST2; IL-33-ST2L etkileşimini inhibe ederek inflamatuvar sitokin salınmasını ve immün cevabı inhibe etmektedir (170, 171). Ancak bizim çalışmamızda yapılmış olan bu çalışmaların aksine IL-33 düzeyleri açısından

bir farklılık tespit edilmemiş, sST2 düzeyleri önceki çalışmaların aksine düşük bulunmuştur. Sonuçlarımızın olası birkaç tane sebebi vardır. Bunlardan bir tanesi; daha önce yapılan bir çalışmada maraton koşucularında egzersize bağlı sST2 düzeylerinde artış saptanmıştır (168). Şizofreni hastalarının daha sedanter bir yaşam tarzına sahip olmaları bu bulgularımızın bir sebebi olabilir. Çalışmamızdaki şizofreni hasta sayısının az olması, tedavilerinin heterojenite göstermesi bu sonucun olası başka sebepleridir.

Çalışmamızda serum galektin-3 düzeyleri ile KGI hastalık şiddeti skoru arasında ters bir ilişki saptanmıştır. Galektin-3 ile şizofrenideki psikometrik bulgular arasındaki ilişki ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda tutarlı olmayan bulgular elde edilmiştir. Kajitani ve arkadaşlarının yaptığı 36 şizofreni ve 36 sağlıklı kontrolün dahil edildiği çalışmada şizofreni hastalarında galektin-3 seviyelerinin pozitif semptomlarla bir ilişkinin olduğu, negatif semptomlarla ise negatif bir ilişkinin olduğu tespit edilmiştir (152). Kılıç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise şizofreni hastalarında serum galektin-3 konsantrasyonları ile negatif şizofreni semptomları arasında pozitif bir ilişkinin olduğu tespit edilmiştir (153). Yuksel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 62 şizofreni hastasının galektin-3 düzeyleri ile PANSS genel psikopatoloji skoru arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (154). Borovcanin ve arkadaşlarının yaptığı 77 ilaçsız ilk atak psikotik bozukluk, 45 alevlenmiş şizofreni, 27 remisyonunda şizofreni hastası ile yaptıkları çalışmada galektin-3 düzeyleri ile PANSS skorları arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (146). Çalışmamızdaki diğer bulgulara göz önüne alındığında galektin-3 düzeylerindeki düşüklük ile hastalık şiddeti arasında ilişki bulunmuş olması sürpriz olmamıştır.

Çalışmamızda sST2 düzeyleri ile PANSS pozitif alt skoru arasında ters yönde bir ilişki saptanmıştır. sST2 ile psikometrik ölçümler arasında sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmalarda genel anlamda bir ilişki saptanmamıştır. Campos Carli ve arkadaşlarının yaptığı 40 kronik şizofreni hastası ve 40 sağlıklı kontrol grubunun dahil edildiği çalışmada sST2 serum düzeyleri ile PANSS skorları arasında herhangi bir ilişki bulunmamış (145). Kozłowska ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 68 şizofreni ve 29 sağlıklı kontrolün dahil edildiği çalışmada şizofreni hastalarında sST2 serum düzeyi ile PANSS skorları arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (147). Borovcanin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada remisiyondaki şizofreni hastalarında

sST2 düzeyleri ile PANSS ölçeğinin alt ölçek soruları arasındaki ilişki ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir. Bu çalışmada PANSS pozitif bulgularından olan düşmanca tutum ve negatif bulgulardan olan stereotipik düşünce ile sST2 arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Bu ilişkiyi irdelleyen çok az sayıda çalışma olduğu için sonuçlarımızın olası sebepleri için net bir ifade kullanmak zordur. Ancak sST2 bir yönü ile tuzak reseptör oluşu, diğer yönden kardiyolojik problemlerden çok fazla etkileniyor oluşu, hatta fiziksel aktiviteden etkileniyor oluşu bu molekülün çok fazla değişkenden etkilendiğini göstermektedir. Bu nedenden dolayı bu bulguyu doğrudan şizofrenik bulgularla ilişkilendirmek mümkün gibi görünmemektedir.

5.1. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamızın sonuçları bazı kısıtlamalar dahilinde değerlendirilmelidir. Kesitsel bir çalışma olması bu çalışmanın en önemli kısıtlılığıdır. İkinci bir kısıtlılık olarak, örneklem sayısının küçüklüğü düşünülebilir. Bu kısıtlılık istatistiksel anlamlı farklılıkları saptama yeteneğimizi kısıtlanmış olabilir.

Çalışmanın bir diğer önemli kısıtlılığı ise inflamatuvar biyobelirteçler olan galektin-1, galektin-3, galektin-4, IL-33 ve sST2 düzeylerini etkilemesi muhtemel organik ve psikiyatrik hastalık durumu alınan anamneze ve klinisyenlerin değerlendirilmesine göre yapılmıştır. Bunun yerine çeşitli ölçeklerin ve kan tetkiklerinin kullanılması değişkenler açısından daha güvenilir dayanaklar sağlayabilirdi. PANSS ve KGI ölçeklerinin ve diğer değişkenlerinin klinisyenler tarafından değerlendirilmesinin standardizasyonunun sağlanması amacıyla zaman zaman bilgilendirme ve eğitimler yapılmıştır. Çalışmamıza dahil edilen Galektin-1, Galektin-3, Galektin-4, IL-33 ve sST2 serum seviyelerinin santral sinir sistemi yerine periferik kanda ölçülmesi birtakım kısıtlılıklara yol açabilir. Bu parametrelerin inflamasyon veya enfeksiyon varlığında serum seviyeleri değişkenlik gösterebilir. Çalışmamıza katılan tüm hastalara ve sağlıklı kontrollere ateş ölçümü ve enfeksiyona ilişkin semptom sorgulaması yapıldığı için bu durum kısıtlayıcı bir faktör olarak gözükmemektedir. Ancak periferik kanda yapılan ölçümlerin, santral sinir sistemindeki aktivitenin doğru bir temsili olup olmadığı açık değildir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) analiziyle Galektin-1, Galektin-3, Galektin-4, IL-33 ve sST2 protein

düzeylelerinin ölçülmesi periferik ölçümlerden daha invaziv ve daha maliyetli olsa da, şizofreninin santral sinir sistemi hastalığı olduğu göz önüne alındığında, bu parametreler ile şizofreni arasındaki ilişki hakkında daha anlamlı bilgiler sağlayabilir. Antipsikotiklerin sitokin profilleri üzerindeki olası etkisi göz ardı edilemez (172), bu nedenle çeşitli antipsikotiklerin bu spesifik biyobelirteçler üzerindeki etkilerinin daha fazla analizi yapılmalıdır.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

6.1. SONUÇLAR

1. Şizofreni hastalarının serum galektin-3 düzeyleri sağlıklı kontrol grubunun serum galektin-3 düzeylerinden anlamlı şekilde düşük bulunmuştur.
2. Şizofreni hastalarının serum sST2 düzeyleri sağlıklı kontrol grubunun serum sST2 düzeylerinden anlamlı şekilde düşük bulunmuştur.
3. İlk atak psikotik bozukluk grubunun ve şizofreni grubunun serum galektin-1, galektin-4 ve IL-33 düzeyleri benzer bulunmuştur. Bu bulgu şizofreni hastalarında serum galektin-4 düzeylerinin ölçüldüğü bildiğimiz kadarıyla ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir.
4. İlk atak psikotik bozukluk grubu ve şizofreni grubunda serum sST2 düzeyleri ile PANSS pozitif alt skoru arasında ters yönde ilişki saptanmıştır.
5. İlk atak psikotik bozukluk grubu ve şizofreni grubunda serum galektin-3 ve sST2 düzeyleri ile KGİ hastalık şiddeti skoru arasında ters yönde ilişki saptanmıştır.
6. İlk atak psikotik bozukluk grubu ve şizofreni grubunda galektin-1 ve IL-33 düzeyleri ile KGİ hastalık şiddeti skoru arasında ters yönde ilişki saptanmıştır.

6.2. ÖNERİLER

1. Psikotik bozukluk hastalarındaki galektin-1, galektin-3, galektin-4, IL-33 ve sST2 düzeylerinin periferik kan yerine santral sinir sistemindeki düzeylerinin ölçülmesi daha anlamlı sonuçlar verecektir.
2. Daha geniş ve daha homojen gruplarda benzer çalışmaların daha anlamlı sonuçları olacaktır.
3. Şizofreni hastalığının değişik dönemlerinin (ilk atak, remisyon, relaps) ölçümleri bağlantısallık açısından daha anlamlı sonuçlar verir.
4. Psikotik bozukluk hastalığındaki kullanılan antipsikotik tedavinin bu tür belirteçler üzerinde etkisinin olması kaçınılmazdır. Bundan dolayı tedavinin etkisinin araştırılması önerilir.

5. Antipsikotiklerin bu tür biyomarkerlar üzerindeki etkisi göz önünde bulundurulduğunda ilaçsız hastalarda çalışma yapılması önerilir.



7. KAYNAKLAR

1. Kaplan SB. Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry/BJ Sadock, VA Sadock, P. Ruiz.-. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.
2. Karakuş G, Kocal Y, Sert D. Şizofreni: Etyoloji, klinik özellikler ve tedavi. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi 2017;26:251-267.
3. World Health Organization. The World Health Report 2001: Mental health: new understanding, new hope: World Health Organization; 2001.
4. Gaebel W, Riesbeck M, Wölwer W, Klimke A, Eickhoff M, von Wilmsdorff M, et al. Rates and predictors of remission in first-episode schizophrenia within 1 year of antipsychotic maintenance treatment. Results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia. Schizophrenia research 2014;152:478-486.
5. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC, Herken H. Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar. 1. Baskı Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları 2007.
6. Picchioni MM, Murray RM. Schizophrenia. Bmj 2007;335:91-95.
7. Levinson DF. Meta-analysis in psychiatric genetics. Current Psychiatry Reports 2005;7:143-152.
8. Stahl SM, Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications: Cambridge university press; 2013.
9. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. Biological psychiatry 2011;70:663-671.
10. Camby I, Le Mercier M, Lefranc F, Kiss R. Galectin-1: a small protein with major functions. Glycobiology 2006;16:137r-157r.
11. Rabinovich GA, Baum LG, Tinari N, Paganelli R, Natoli C, Liu FT, et al. Galectins and their ligands: amplifiers, silencers or tuners of the inflammatory response? Trends Immunol 2002;23:313-320.
12. Egnaczyk GF, Pomonis JD, Schmidt JA, Rogers SD, Peters C, Ghilardi JR, et al. Proteomic analysis of the reactive phenotype of astrocytes following endothelin-1 exposure. Proteomics 2003;3:689-698.
13. Sirko S, Irmeler M, Gascón S, Bek S, Schneider S, Dimou L, et al. Astrocyte reactivity after brain injury-: The role of galectins 1 and 3. Glia 2015;63:2340-2361.

14. Burguillos MA, Svensson M, Schulte T, Boza-Serrano A, Garcia-Quintanilla A, Kavanagh E, et al. Microglia-Secreted Galectin-3 Acts as a Toll-like Receptor 4 Ligand and Contributes to Microglial Activation. *Cell Rep* 2015;10:1626-1638.
15. Di Bona D, Rizzo C, Bonaventura G, Candore G, Caruso C. Association between interleukin-10 polymorphisms and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2012;29:751-759.
16. Radosavljevic G, Volarevic V, Jovanovic I, Milovanovic M, Pejnovic N, Arsenijevic N, et al. The roles of Galectin-3 in autoimmunity and tumor progression. *Immunol Res* 2012;52:100-110.
17. Storan MJ, Magnaldo T, Biol-N'Garagba MC, Zick Y, Key B. Expression and putative role of lactoseries carbohydrates present on NCAM in the rat primary olfactory pathway. *J Comp Neurol* 2004;475:289-302.
18. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Basic Immunology E-Book: Functions and Disorders of the Immune System: Elsevier Health Sciences; 2019.
19. Abul K. Abbas JCA, Vinay Kumar. Robbins Temel Patoloji. Istanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2014.
20. AKDOĞAN M, YÖNTEM M. Sitokinler. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi* 2018;3:36-45.
21. Xu D, Chan WL, Leung BP, Huang F, Wheeler R, Piedrafita D, et al. Selective expression of a stable cell surface molecule on type 2 but not type 1 helper T cells. *J Exp Med* 1998;187:787-794.
22. Wicher G, Husic E, Nilsson G, Forsberg-Nilsson K. Developmental expression of IL-33 in the mouse brain. *Neurosci Lett* 2013;555:171-176.
23. Lu J, Kang J, Zhang C, Zhang X. The role of IL-33/ST2L signals in the immune cells. *Immunol Lett* 2015;164:11-17.
24. Mueller T, Jaffe AS. Soluble ST2--analytical considerations. *Am J Cardiol* 2015;115:8b-21b.
25. Kalkstein S, Hurford I, Gur RC. Neurocognition in schizophrenia. *Behavioral neurobiology of schizophrenia and its treatment* 2010:373-390.
26. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh sağlığı ve bozuklukları: Nobel Tıp Kitabevleri; 2014.
27. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiologic reviews* 2008;30:67-76.
28. Roberts NL, Mountjoy-Venning WC, Anjomshoa M, Banoub JAM, Yasin YJ. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354

diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study (vol 392, pg 1789, 2018). Lancet 2019;393:E44-E44.

29. Binbay T, Ulaş H, Elbi H, Alptekin K. The psychosis epidemiology in Turkey: A systematic review on prevalence estimates and admission rates. Turk Psikiyatri Dergisi 2011;22:1-13.

30. McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. BMC medicine 2004;2:1-22.

31. Köroğlu E, Anksiyete Y. Hekimler Yayın Birliği. Ankara; 2013.

32. DSM I. Diagnostic and Statistical Manualfor Mental Disorders. American Psychiatric Association, Washington; 1952.

33. Association AP. DSM-II. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 1968;2.

34. Spitzer RL, Md KK, Williams JB, Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 1980: Publisher.

35. First MB. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM IV-4th edition APA 1994:1994.

36. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®): American Psychiatric Pub; 2013.

37. Ceylan ME, Çetin M. Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri. Şizofreni 2005;2:83-613.

38. World Health Organization, The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research: World Health Organization; 1993.

39. Emül M, Uğur MM. Prodrom Şizofreni, Güncel Gelişmeler ve Sorunlar. Klinik Psikofarmakoloji Bulteni 2006;16:252.

40. Üçok A. Psikoz İçin Risk Altındaki Bireyler, Tanıma, Önleme ve Tedavi Konusunda Nerdeyiz. Klinik Psikiyatri Dergisi 2008;11:9-14.

41. Remschmidt H, Theisen F. Early-Onset Schizophrenia1. Neuropsychobiology 2012;66:63-69.

42. Ertuğrul A. Şizofreni etiyolojisi. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences 2005;1:6-14.

43. Aleman A, Kahn RS, Selten J-P. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Archives of general psychiatry* 2003;60:565-571.
44. Ochoa S, Usall J, Cobo J, Labad X, Kulkarni J. Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: a comprehensive literature review. *Schizophrenia research and treatment* 2012;2012.
45. Black DW, Andreasen NC. *Introductory textbook of psychiatry*: American Psychiatric Pub; 2014.
46. Çoban A. *Şizofreni-Bin Parça Akıl*. İstanbul: Timaş Yayınları 2009.
47. Sharpley M, Peters E. Ethnicity, class and schizotypy. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology* 1999;34:507-512.
48. Szöke A, Charpeaud T, Galliot A-M, Vilain J, Richard J-R, Leboyer M, et al. Rural-urban variation in incidence of psychosis in France: a prospective epidemiologic study in two contrasted catchment areas. *BMC psychiatry* 2014;14:1-7.
49. Cantor-Graae E, Selten J-P. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *American Journal of Psychiatry* 2005;162:12-24.
50. Morgan C, Charalambides M, Hutchinson G, Murray RM. Migration, ethnicity, and psychosis: toward a sociodevelopmental model. *Schizophr Bull* 2010;36:655-664.
51. Sharpley M, Hutchinson G, McKenzie K, Murray RM. Understanding the excess of psychosis among the African-Caribbean population in England. Review of current hypotheses. *Br J Psychiatry Suppl* 2001;40:s60-68.
52. McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med* 2004;2:13.
53. Vassos E, Pedersen CB, Murray RM, Collier DA, Lewis CM. Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012;38:1118-1123.
54. Eaton WW. Marital status and schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1975;52:320-329.
55. Thara R, Srinivasan TN. Outcome of marriage in schizophrenia. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 1997;32:416-420.
56. Köroğlu E. *Klinik Psikiyatri 2.Baskı*. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2015.
57. Agerbo E, Byrne M, Eaton WW, Mortensen PB. Marital and labor market status in the long run in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:28-33.
58. Janoutová J, Janáčková P, Šerý O, Zeman T, Ambroz P, Kovalová M, et al. Epidemiology and risk factors of schizophrenia. *Neuroendocrinology Letters* 2016;37:1-8.

59. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *American Journal of Psychiatry* 2002;159:1080-1092.
60. McGrath JJ, Susser ES. New directions in the epidemiology of schizophrenia. *Medical Journal of Australia* 2009;190:S7-S9.
61. Messias EL, Chen CY, Eaton WW. Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths. *Psychiatr Clin North Am* 2007;30:323-338.
62. Di Forti M, Quattrone D, Freeman TP, Tripoli G, Gayer-Anderson C, Quigley H, et al. The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. *Lancet Psychiatry* 2019;6:427-436.
63. Keshavan MS, Diwadkar VA, Montrose DM, Rajarethinam R, Sweeney JA. Premorbid indicators and risk for schizophrenia: a selective review and update. *Schizophrenia research* 2005;79:45-57.
64. Waldo MC, Adler LE, Leonard S, Olincy A, Ross RG, Harris JG, et al. Familial transmission of risk factors in the first-degree relatives of schizophrenic people. *Biological Psychiatry* 2000;47:231-239.
65. Freedman R, Leonard S, Olincy A, Kaufmann CA, Malaspina D, Cloninger CR, et al. Evidence for the multigenic inheritance of schizophrenia. *American journal of medical genetics* 2001;105:794-800.
66. Freedman R, Adler LE, Leonard S. Alternative phenotypes for the complex genetics of schizophrenia. *Biological Psychiatry* 1999;45:551-558.
67. Kety SS, Wender PH, Jacobsen B, Ingraham LJ, Janson L, Faber B, et al. Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees: replication of the Copenhagen study in the rest of Denmark. *Archives of general psychiatry* 1994;51:442-455.
68. Ayano G. Schizophrenia: a concise overview of etiology, epidemiology diagnosis and management: review of literatures. *J Schizophrenia Res* 2016;3:2-7.
69. Riley B, Kendler K. Schizophrenia: genetics. *Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry* 2005:1354-1371.
70. Dwyer S, Williams H, Holmans P, Moskvina V, Craddock N, Owen MJ, et al. No evidence that rare coding variants in ZNF804A confer risk of schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 2010;153:1411-1416.
71. Levinson DF, Levinson MD, Segurado R, Lewis CM. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part I: methods and power analysis. *The American Journal of Human Genetics* 2003;73:17-33.

72. Lewis CM, Levinson DF, Wise LH, DeLisi LE, Straub RE, Hovatta I, et al. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia. *The American Journal of Human Genetics* 2003;73:34-48.
73. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014;511:421-427.
74. Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia: a critical review of the data and their interpretation. *Brain* 1999;122:593-624.
75. Chiapponi C, Piras F, Fagioli S, Piras F, Caltagirone C, Spalletta G. Age-related brain trajectories in schizophrenia: a systematic review of structural MRI studies. *Psychiatry Res* 2013;214:83-93.
76. Feinberg I. Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *Journal of psychiatric research* 1982;17:319-334.
77. Lieberman JA. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biological psychiatry* 1999;46:729-739.
78. Işık E. Güncel şizofreni: Erdal Işık; 2006.
79. Gupta S, Kulhara P. What is schizophrenia: A neurodevelopmental or neurodegenerative disorder or a combination of both? A critical analysis. *Indian journal of psychiatry* 2010;52:21.
80. Abou-Saleh MT. Neuroimaging in psychiatry: an update. *Journal of Psychosomatic Research* 2006;61:289-293.
81. Ertuğrul Eşel D, Kula M, Gönül AS, Tutuş A, Baştürk M, Turan T, et al. Negative and positive symptoms: In relation to regional cerebral blood flow in drug-free schizophrenic patients. *Bull Clin Psychopharmacol* 2000;10:57-63.
82. Coyle JT. Schizophrenia: basic and clinical. *Neurodegenerative Diseases* 2017:255-280.
83. Andreasen NC, O'Leary DS, Cizadlo T, Arndt S, Rezai K, Ponto LLB, et al. Schizophrenia and cognitive dysmetria: A PET study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. *NeuroImage* 1996;3:S470.
84. Csernansky JG, Schindler MK, Splinter NR, Wang L, Gado M, Selemon LD, et al. Abnormalities of thalamic volume and shape in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 2004;161:896-902.
85. McGhie A, Chapman J. Disorders of attention and perception in early schizophrenia. *British Journal of Medical Psychology* 1961;34:103-116.
86. Haukvik UK, Hartberg CB, Agartz I. Schizophrenia—what does structural MRI show? *Tidsskrift for Den norske legeforening* 2013.

87. A. E-D. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları: Ankara; 2018.
88. Meltzer HY, Stahl SM. The dopamine hypothesis of schizophrenia: a review. *Schizophrenia bulletin* 1976;2:19-76.
89. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III—the final common pathway. *Schizophrenia bulletin* 2009;35:549-562.
90. Martin A, Mowry B, Reutens D, Robinson G. Executive functioning in schizophrenia: Unique and shared variance with measures of fluid intelligence. *Brain and cognition* 2015;99:57-67.
91. Chang HJ, Lane HY, Tsai GE. NMDA pathology and treatment of schizophrenia. *Curr Pharm Des* 2014;20:5118-5126.
92. Abel KM. Foetal origins of schizophrenia: testable hypotheses of genetic and environmental influences. *The British Journal of Psychiatry* 2004;184:383-385.
93. Schousboe A, Waagepetersen HS. Glial modulation of GABAergic and glutamate ergic neurotransmission. *Current topics in medicinal chemistry* 2006;6:929-934.
94. Miyamoto S, LaMantia AS, Duncan GE, Sullivan P, Gilmore JH, Lieberman JA. Recent advances in the neurobiology of schizophrenia. *Molecular interventions* 2003;3:27.
95. Akbarian S, Kim JJ, Potkin SG, Hagman JO, Tafazzoli A, Bunney WE, et al. Gene expression for glutamic acid decarboxylase is reduced without loss of neurons in prefrontal cortex of schizophrenics. *Archives of general psychiatry* 1995;52:258-266.
96. Dean L. Schizophrenia. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kane MS, Kattman BL, Malheiro AJ, editors. *Medical Genetics Summaries*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
97. Seidman LJ, Mirsky AF. Evolving Notions of Schizophrenia as a Developmental Neurocognitive Disorder. *J Int Neuropsychol Soc* 2017;23:881-892.
98. Tani M, Akashi N, Hori K, Konishi K, Kitajima Y, Tomioka H, et al. Anticholinergic Activity and Schizophrenia. *Neurodegener Dis* 2015;15:168-174.
99. Reynolds G. Antipsychotic drug mechanisms and neurotransmitter systems in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1994;89:36-40.
100. Walker EF, Diforio D. Schizophrenia: a neural diathesis-stress model. *Psychological review* 1997;104:667-685.
101. Işık E, Coşkunol H, Evren C, Işık UŞ. *Alkol Madde Bağımlılığı*. 1. baskı. İstanbul: Sigma Publishing 2015.

102. Grotstein J, S. The psychoanalytic concept of schizophrenia: I. The dilemma. *International Journal of Psycho-Analysis* 1977;58:403-425.
103. Gündoğmuş İ, Aydın MB, Öz S, Taşçi AB, Uzun Ö. Clinical and demographic factors associated with early relapse in patients with schizophrenia: a naturalistic observation study. *International Clinical Psychopharmacology* 2021.
104. Herz MI, Lamberti JS, Mintz J, Scott R, O'Dell SP, McCartan L, et al. A program for relapse prevention in schizophrenia: a controlled study. *Archives of general psychiatry* 2000;57:277-283.
105. Üçok A, Atılı H, Çetinkaya Z, Kandemir P. Şizofreni hastalarında bütüncül yaklaşımlı grup tedavisinin yaşam kalitesine etkisi: bir yıllık uygulama sonuçları. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2002;39:113-118.
106. Sevinçok L. Şizofrenide psikososyal tedaviler. *Şizofreni dizisi* 2000;1:72-80.
107. Ceylan M, ve İntihar ÇMŞ. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri. Şizofreni 1. cilt içinde. Uzun Ö, editör. 4. Baskı. İstanbul: İncekara Kâğıt Mat. San ve Dış Tic Ltd Şti 2009:1231-1240.
108. Farooqui AA. Neurochemical aspects of neurotraumatic and neurodegenerative diseases: Springer Science & Business Media; 2010.
109. Nakagawa Y, Chiba K. Role of microglial m1/m2 polarization in relapse and remission of psychiatric disorders and diseases. *Pharmaceuticals (Basel)* 2014;7:1028-1048.
110. Bayer TA, Buslei R, Havas L, Falkai P. Evidence for activation of microglia in patients with psychiatric illnesses. *Neurosci Lett* 1999;271:126-128.
111. Howes OD, McCutcheon R. Inflammation and the neural diathesis-stress hypothesis of schizophrenia: a reconceptualization. *Transl Psychiatry* 2017;7:e1024.
112. Rice D, Barone S, Jr. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect* 2000;108 Suppl 3:511-533.
113. Takahashi N, Sakurai T. Roles of glial cells in schizophrenia: possible targets for therapeutic approaches. *Neurobiol Dis* 2013;53:49-60.
114. Fischer I, Jeschke U, Friese K, Daher S, Betz AG. The role of galectin-1 in trophoblast differentiation and signal transduction. *J Reprod Immunol* 2011;90:35-40.
115. Aalinkeel R, Mangum CS, Abou-Jaoude E, Reynolds JL, Liu M, Sundquist K, et al. Galectin-1 Reduces Neuroinflammation via Modulation of Nitric Oxide-Arginase Signaling in HIV-1 Transfected Microglia: a Gold Nanoparticle-Galectin-1 "Nanoplex" a Possible Neurotherapeutic? *J Neuroimmune Pharmacol* 2017;12:133-151.

116. Kurihara D, Ueno M, Tanaka T, Yamashita T. Expression of galectin-1 in immune cells and glial cells after spinal cord injury. *Neurosci Res* 2010;66:265-270.
117. Parikh NU, Aalinkeel R, Reynolds JL, Nair BB, Sykes DE, Mammen MJ, et al. Galectin-1 suppresses methamphetamine induced neuroinflammation in human brain microvascular endothelial cells: Neuroprotective role in maintaining blood brain barrier integrity. *Brain Res* 2015;1624:175-187.
118. McGraw J, Gaudet AD, Oschipok LW, Kadoya T, Horie H, Steeves JD, et al. Regulation of neuronal and glial galectin-1 expression by peripheral and central axotomy of rat primary afferent neurons. *Exp Neurol* 2005;195:103-114.
119. Reynolds JL, Law WC, Mahajan SD, Aalinkeel R, Nair B, Sykes DE, et al. Nanoparticle based galectin-1 gene silencing, implications in methamphetamine regulation of HIV-1 infection in monocyte derived macrophages. *J Neuroimmune Pharmacol* 2012;7:673-685.
120. Almkvist J, Karlsson A. Galectins as inflammatory mediators. *Glycoconj J* 2002;19:575-581.
121. Wang X, Zhang S, Lin F, Chu W, Yue S. Elevated Galectin-3 Levels in the Serum of Patients With Alzheimer's Disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2015;30:729-732.
122. Henderson NC, Sethi T. The regulation of inflammation by galectin-3. *Immunol Rev* 2009;230:160-171.
123. Hsu DK, Yang RY, Pan Z, Yu L, Salomon DR, Fung-Leung WP, et al. Targeted disruption of the galectin-3 gene results in attenuated peritoneal inflammatory responses. *Am J Pathol* 2000;156:1073-1083.
124. Rabinovich GA, Liu FT, Hirashima M, Anderson A. An emerging role for galectins in tuning the immune response: lessons from experimental models of inflammatory disease, autoimmunity and cancer. *Scand J Immunol* 2007;66:143-158.
125. Zuberi RI, Hsu DK, Kalayci O, Chen HY, Sheldon HK, Yu L, et al. Critical role for galectin-3 in airway inflammation and bronchial hyperresponsiveness in a murine model of asthma. *Am J Pathol* 2004;165:2045-2053.
126. Nachtigal M, Al-Assaad Z, Mayer EP, Kim K, Monsigny M. Galectin-3 expression in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1998;152:1199-1208.
127. Taniguchi T, Asano Y, Akamata K, Noda S, Masui Y, Yamada D, et al. Serum levels of galectin-3: possible association with fibrosis, aberrant angiogenesis, and immune activation in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2012;39:539-544.
128. Zhou JY, Afjehi-Sadat L, Asress S, Duong DM, Cudkowicz M, Glass JD, et al. Galectin-3 is a candidate biomarker for amyotrophic lateral sclerosis: discovery by a proteomics approach. *J Proteome Res* 2010;9:5133-5141.

129. Cengiz T, Türkboyları S, Gençler OS, Anlar Ö. The roles of galectin-3 and galectin-4 in the idiopathic Parkinson disease and its progression. *Clin Neurol Neurosurg* 2019;184:105373.
130. Rustiguel JK, Kumagai PS, Dias-Baruffi M, Costa-Filho AJ, Nonato MC. Recombinant expression, purification and preliminary biophysical and structural studies of C-terminal carbohydrate recognition domain from human galectin-4. *Protein Expr Purif* 2016;118:39-48.
131. Danielsen EM, van Deurs B. Galectin-4 and small intestinal brush border enzymes form clusters. *Mol Biol Cell* 1997;8:2241-2251.
132. Hokama A, Mizoguchi E, Sugimoto K, Shimomura Y, Tanaka Y, Yoshida M, et al. Induced reactivity of intestinal CD4(+) T cells with an epithelial cell lectin, galectin-4, contributes to exacerbation of intestinal inflammation. *Immunity* 2004;20:681-693.
133. Himmerich H, Patsalos O, Lichtblau N, Ibrahim MAA, Dalton B. Cytokine Research in Depression: Principles, Challenges, and Open Questions. *Front Psychiatry* 2019;10:30.
134. Cavaillon JM. Pro- versus anti-inflammatory cytokines: myth or reality. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2001;47:695-702.
135. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity* 2005;23:479-490.
136. Dinarello CA. The biological properties of interleukin-1. *Eur Cytokine Netw* 1994;5:517-531.
137. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie AN, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest* 2007;117:1538-1549.
138. Moussion C, Ortega N, Girard JP. The IL-1-like cytokine IL-33 is constitutively expressed in the nucleus of endothelial cells and epithelial cells in vivo: a novel 'alarmin'? *PLoS One* 2008;3:e3331.
139. Smithgall MD, Comeau MR, Yoon BR, Kaufman D, Armitage R, Smith DE. IL-33 amplifies both Th1- and Th2-type responses through its activity on human basophils, allergen-reactive Th2 cells, iNKT and NK cells. *Int Immunol* 2008;20:1019-1030.
140. Allakhverdi Z, Smith DE, Comeau MR, Delespesse G. Cutting edge: The ST2 ligand IL-33 potently activates and drives maturation of human mast cells. *J Immunol* 2007;179:2051-2054.

141. Cherry WB, Yoon J, Bartemes KR, Iijima K, Kita H. A novel IL-1 family cytokine, IL-33, potently activates human eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1484-1490.
142. Milovanovic M, Volarevic V, Radosavljevic G, Jovanovic I, Pejnovic N, Arsenijevic N, et al. IL-33/ST2 axis in inflammation and immunopathology. *Immunol Res* 2012;52:89-99.
143. Chapuis J, Hot D, Hansmannel F, Kerdraon O, Ferreira S, Hubans C, et al. Transcriptomic and genetic studies identify IL-33 as a candidate gene for Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry* 2009;14:1004-1016.
144. Kordi-Tamandani DM, Bahrami AR, Sabbaghi-Ghale-No R, Soleimani H, Baranzehi T. Analysis of IL-33 gene polymorphism (rs11792633 C/T) and risk of schizophrenia. *Mol Biol Res Commun* 2016;5:45-48.
145. de Campos-Carli SM, Miranda AS, Dias IC, de Oliveira A, Cruz BF, Vieira É L, et al. Serum levels of interleukin-33 and its soluble form receptor (sST2) are associated with cognitive performance in patients with schizophrenia. *Compr Psychiatry* 2017;74:96-101.
146. Borovcanin MM, Janicijevic SM, Jovanovic IP, Gajovic N, Arsenijevic NN, Lukic ML. IL-33/ST2 Pathway and Galectin-3 as a New Analytes in Pathogenesis and Cardiometabolic Risk Evaluation in Psychosis. *Front Psychiatry* 2018;9:271.
147. Kozłowska E, Brzezińska-Błaszczyk E, Agier J, Wysokiński A, Żelechowska P. Alarmins (IL-33, sST2, HMGB1, and S100B) as potential biomarkers for schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2021;138:380-387.
148. Konukoglu D. Can soluble ST2 be a new marker in heart failure? *International Journal of Medical Biochemistry* 2018.
149. Borsky P, Fiala Z, Andrys C, Beranek M, Hamakova K, Malkova A, et al. Alarmins HMGB1, IL-33, S100A7, and S100A12 in Psoriasis Vulgaris. *Mediators of inflammation* 2020;2020.
150. Pascual-Figal DA, Januzzi JL. The biology of ST2: the International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol* 2015;115:3b-7b.
151. Saresella M, Marventano I, Piancone F, La Rosa F, Galimberti D, Fenoglio C, et al. IL-33 and its decoy sST2 in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Neuroinflammation* 2020;17:174.
152. Kajitani K, Yanagimoto K, Nakabeppu Y. Serum galectin-3, but not galectin-1, levels are elevated in schizophrenia: implications for the role of inflammation. *Psychopharmacology (Berl)* 2017;234:2919-2927.
153. Kilic F, Isik U, Demirdas A, Usta A. Serum galectin-3 levels are decreased in schizophrenia. *Braz J Psychiatry* 2020;42:398-402.

154. Yuksel RN, Goverti D, Kahve AC, Cakmak IB, Yucel C, Goka E. Galectin-1 and Galectin-3 Levels in Patients with Schizophrenia and their Unaffected Siblings. *Psychiatr Q* 2020;91:715-725.
155. Subbanna M, Shivakumar V, Venugopal D, Narayanaswamy JC, Berk M, Varambally S, et al. Impact of antipsychotic medication on IL-6/STAT3 signaling axis in peripheral blood mononuclear cells of drug-naïve schizophrenia patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2020;74:64-69.
156. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 1987;13:261-276.
157. Kostakoğlu A, Batur S, Tiryaki A, Göğüş A. Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi* 1999;14:23-32.
158. Guy W. CGI. clinical global impressions. ECDEU assessment manual for psychopharmacology 1976.
159. Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychological reports* 1962;10:799-812.
160. Hartz SM, Pato CN, Medeiros H, Cavazos-Rehg P, Sobell JL, Knowles JA, et al. Comorbidity of severe psychotic disorders with measures of substance use. *JAMA Psychiatry* 2014;71:248-254.
161. de Leon J, Diaz FJ, Aguilar MC, Jurado D, Gurpegui M. Does smoking reduce akathisia? Testing a narrow version of the self-medication hypothesis. *Schizophr Res* 2006;86:256-268.
162. Mansvelder HD, van Aerde KI, Couey JJ, Brussaard AB. Nicotinic modulation of neuronal networks: from receptors to cognition. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;184:292-305.
163. Ran MS, Wong YI, Yang SY, Ho PS, Mao WJ, Li J, et al. Marriage and outcomes of people with schizophrenia in rural China: 14-year follow-up study. *Schizophr Res* 2017;182:49-54.
164. de Oliveira FL, Gatto M, Bassi N, Luisetto R, Ghirardello A, Punzi L, et al. Galectin-3 in autoimmunity and autoimmune diseases. *Exp Biol Med (Maywood)* 2015;240:1019-1028.
165. Saccon F, Gatto M, Ghirardello A, Iaccarino L, Punzi L, Doria A. Role of galectin-3 in autoimmune and non-autoimmune nephropathies. *Autoimmun Rev* 2017;16:34-47.
166. Shin T. The pleiotropic effects of galectin-3 in neuroinflammation: a review. *Acta Histochem* 2013;115:407-411.

167. Borovcanin MM, Radosavljevic GD, Pantic J, Milovanovic J, Mijailovic NR, Arsenijevic AN, et al. Contrasting Roles of the Galectin-3 in the Schizophrenia Onset, Clinical Presentation and Somatic Comorbidity. *Curr Top Med Chem* 2021.
168. Cunningham C, Wilcockson DC, Campion S, Lunnon K, Perry VH. Central and systemic endotoxin challenges exacerbate the local inflammatory response and increase neuronal death during chronic neurodegeneration. *J Neurosci* 2005;25:9275-9284.
169. Chen Z, Trapp BD. Microglia and neuroprotection. *J Neurochem* 2016;136 Suppl 1:10-17.
170. Liew FY, Pitman NI, McInnes IB. Disease-associated functions of IL-33: the new kid in the IL-1 family. *Nat Rev Immunol* 2010;10:103-110.
171. Weinberg EO. ST2 protein in heart disease: from discovery to mechanisms and prognostic value. *Biomark Med* 2009;3:495-511.
172. Song X, Fan X, Li X, Zhang W, Gao J, Zhao J, et al. Changes in pro-inflammatory cytokines and body weight during 6-month risperidone treatment in drug naïve, first-episode schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2014;231:319-325.

8. EKLER

8.1. EK-1: ARAŞTIRMA ETİK KURUL BELGESİ



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

Sayı : 46418926 11.03.2021

Konu : Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Kararları

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

TOPLANTI TARİHİ : 11 MART 2021 PERŞEMBE
TOPLANTI SAATİ : 13:30 (Covid-19 tedbirleri kapsamında toplantı online yapılmıştır.)
TOPLANTI NO : 2021/05
PROJE/ KARAR NO : 2021/80 (Değerlendirilme Tarihi: 25.02.2021-11.03.2021)

Üniversitemiz Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında görevli Prof. Dr. Sinan YETKİN'in sorumlu araştırmacı, Arş. Gör. Dr. Hüseyin UÇAR'ın yardımcı araştırmacı olduğu, 2021/80 kayıt numaralı, **"İlk Atak Psikotik Bozuklukta ve Şizofrenide Kan Galektin Düzeylerinin Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması"** başlıklı uzmanlık tezi proje önerisi, araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur. Rica ederim.

S.NO	AD SOYAD VE UZMANLIK ALANI	İMZA
1	Prof. Dr. Ahmet COŞAR (Anestezi AD Bşk.lığı) Etik Kurul Başkanı	
2	Prof. Dr. Alper GÖZÜBÜYÜK (Göğüs Cerr. AD Bşk.lığı) Etik Kurul Başkanı Yardımcısı	
3	Prof. Dr. Selahattin BEDİR(Üroloji AD Bşk.lığı)	
4	Prof. Dr. Levent KENAR(KBRN, Enstitü)	
5	Prof. Dr. Yusuf IZCI (Beyin ve Sinir Cerr. AD.Bşk.lığı)	
6	Prof. Dr. Ali Kağan COŞKUN(Genel Cerr. AD Bşk.lığı)	
7	Prof. Dr. Suat DOĞANCI(Kalp Damar Cerr. AD Bşk.lığı)	
8	Prof. Dr. Fulya TOKSOY TOPÇU (Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi AD.Bşk.lığı)	
9	Prof. Dr. Ayten TÜRKKANI(Histoloji AD.Bşk.lığı)	
10	Prof. Dr. Gülten GÜVENÇ(Hemşirelik Fakültesi)	
11	Prof. Dr. Dilek YILDIZ (Hemşirelik Fakültesi) Sekreter	
12	Prof. Dr. Cantürk TAŞÇI(Göğüs Hast. AD Bşk.lığı)	
13	Dr.Öğr.Üyesi Mustafa GÜNEY(Mikrobiyoloji AD Bşk.lığı)	

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu
Etik-Ankara Telefon: 0 (312) 304 6135

8.2. EK-2: OLGU RAPOR FORMU

Tarih:

Örneklem No:

Görüşmec:

SOSYODEMOGRAFIK VERİ FORMU:

1. Hastanın adı soyadı :
2. TC kimlik no :
3. Yaş :
4. Cinsiyet : ☐ Kadın ☐ Erkek
5. Medeni Durum : ☐ Bekar ☐ Evli ☐ Ayrılmış/Dul
6. Meslek :
7. Çalışma Durumu : ☐ Çalışmıyor ☐ Çalışıyor ☐ Kısmi çalışıyor
8. Eğitim Durumu : ☐ Okuryazar ☐ İlköğretim ☐ Lise ☐ Üniversite
9. Yaşadığı yer : ☐ İl merkezi ☐ İlçe merkezi ☐ Köy
10. Kimle yaşıyor : ☐ Aile ☐ Anne-baba ☐ Yalnız ☐ Diğer.....
11. Ekonomik Durum : ☐ Kötü (<5500 TL) ☐ İyi (≥5500TL)
12. Boy:..... Kilo:..... Bel çevresi :.....
13. Sigara : ☐ Yok ☐ 1/2 paket ☐ 1 paket ☐ 2 paket
14. Alkol : ☐ Yok ☐ Sosyal ☐ Haftalık ☐ Günlük
15. Madde : ☐ Yok ☐ Varsa türü ve sıklığı.....
16. İntihar girişimi : ☐ Yok ☐ Varsa sayısı.....
17. Self-mutilatif eylem : ☐ Yok ☐ Var

KLİNİK:

1. İlk atak yaşı.....:
2. Atak sayısı.....:
3. Tedavisiz geçen süre.....:
4. Hastaneye yatış sayısı.....:
5. En son yatış zamanı.....:
6. EKT geçmişi var mı.....: ☐ Var ☐ Yok
7. Mevcut tedavisi.....: 1.....
2.....
3.....
4.....
5.....
8. Relaps Nedeni.....:
☐ İlaç uyumsuzluğu ☐ Madde kullanımı ☐ Stresör ☐ Diğer.....
9. Son ay içerisinde stresör var mı:.....

SOYGEÇMİŞ

1. Ailede ruhsal hastalık.....: ☐ Yok ☐ Var
2. Ailede şizofreni.....: ☐ Yok ☐ Var
3. Ailede intihar.....: ☐ Yok ☐ Var

POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ (PANSS)

Pozitif Belirtiler

P1. Sanrılar	1. ☐	2. ☐	3. ☐	4. ☐	5. ☐	6. ☐	7. ☐
P2. Düşünce dağınıklığı	1. ☐	2. ☐	3. ☐	4. ☐	5. ☐	6. ☐	7. ☐
P3. Varsanılar	1. ☐	2. ☐	3. ☐	4. ☐	5. ☐	6. ☐	7. ☐
P4. Taşkınlık	1. ☐	2. ☐	3. ☐	4. ☐	5. ☐	6. ☐	7. ☐
P5. Büyüklük duyguları	1. ☐	2. ☐	3. ☐	4. ☐	5. ☐	6. ☐	7. ☐
P6. Şüphencilik, kötülük görme	1. ☐	2. ☐	3. ☐	4. ☐	5. ☐	6. ☐	7. ☐
P7. Düşmanca tutum	1. ☐	2. ☐	3. ☐	4. ☐	5. ☐	6. ☐	7. ☐

Negatif Belirtiler

N1. Duygulanımda küntleşme	1. ☐	2. ☐	3. ☐	4. ☐	5. ☐	6. ☐	7. ☐
N2. Duygusal içeçekilme	1. ☐	2. ☐	3. ☐	4. ☐	5. ☐	6. ☐	7. ☐
N3. İlişki kurmada güçlük	1. ☐	2. ☐	3. ☐	4. ☐	5. ☐	6. ☐	7. ☐
N4. Pasif biçimde kendini toplumdan çekme	1. ☐	2. ☐	3. ☐	4. ☐	5. ☐	6. ☐	7. ☐
N5. Soyut düşünme güçlüğü	1. ☐	2. ☐	3. ☐	4. ☐	5. ☐	6. ☐	7. ☐
N6. Konuşmanın kendiliğinden ve akıcılığının kaybı	1. ☐	2. ☐	3. ☐	4. ☐	5. ☐	6. ☐	7. ☐
N7. Steriotipik düşünme	1. ☐	2. ☐	3. ☐	4. ☐	5. ☐	6. ☐	7. ☐

Genel Psikopatoloji

G1.	Bedensel kaygı	1. ☐	2. ☐	3. ☐	4. ☐	5. ☐	6. ☐	7. ☐
G2.	Anksiyete	1. ☐	2. ☐	3. ☐	4. ☐	5. ☐	6. ☐	7. ☐
G3.	Suçluluk duyguları	1. ☐	2. ☐	3. ☐	4. ☐	5. ☐	6. ☐	7. ☐
G4.	Gerginlik	1. ☐	2. ☐	3. ☐	4. ☐	5. ☐	6. ☐	7. ☐
G5.	Manyerizm	1. ☐	2. ☐	3. ☐	4. ☐	5. ☐	6. ☐	7. ☐
G6.	Depresyon	1. ☐	2. ☐	3. ☐	4. ☐	5. ☐	6. ☐	7. ☐
G7.	Motor yavaşlama	1. ☐	2. ☐	3. ☐	4. ☐	5. ☐	6. ☐	7. ☐
G8.	İşbirliği kuramama	1. ☐	2. ☐	3. ☐	4. ☐	5. ☐	6. ☐	7. ☐
G9.	Olağandışı düşünme	1. ☐	2. ☐	3. ☐	4. ☐	5. ☐	6. ☐	7. ☐
G10.	Yönelim bozukluğu	1. ☐	2. ☐	3. ☐	4. ☐	5. ☐	6. ☐	7. ☐
G11.	Dikkat azlığı	1. ☐	2. ☐	3. ☐	4. ☐	5. ☐	6. ☐	7. ☐
G12.	Yargılama ve içgörü	1. ☐	2. ☐	3. ☐	4. ☐	5. ☐	6. ☐	7. ☐
G13.	İrade bozukluğu	1. ☐	2. ☐	3. ☐	4. ☐	5. ☐	6. ☐	7. ☐
G14.	Dürtü kontrolsüzlüğü	1. ☐	2. ☐	3. ☐	4. ☐	5. ☐	6. ☐	7. ☐
G15.	Zihinsel aşırı uğraşı	1. ☐	2. ☐	3. ☐	4. ☐	5. ☐	6. ☐	7. ☐
G16.	Aktif biçimde sosyal kaçınma	1. ☐	2. ☐	3. ☐	4. ☐	5. ☐	6. ☐	7. ☐

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 | ☐ |

KISA PSİKİYATRİK DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ(BPRS)

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 interaksyon 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. MANİYERİZM VE POSTÜR: Tuhaf, acayip, doğal olmayan motor davranış (tikler dışında)	0	1	2	3	4	5	6
8. GRANDİYOZİTE: 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 KÜNTLÜK: 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

8.3. EK-3: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: İlk atak psikotik bozuklukta ve şizofrenide kan galektin düzeylerinin değerlendirilmesi

Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof. Dr. Sinan Yetkin

Diğer Araştırmacıların Adı: Araştırma Görevlisi Dr. Hüseyin UÇAR

Destekleyici (varsa):

“İlk atak psikotik bozuklukta ve şizofrenide kan galektin düzeylerinin değerlendirilmesi” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizde şizofreni hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında, Prof. Dr. Sinan Yetkin sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Bu başlık altında aşağıdaki bilgiler yer almalıdır:

- Araştırmanın amacı; Şizofrenide sağlıklı kontrollere göre galektin(1,3,4), IL-33 ve IL-33 reseptörü sST2 düzeylerinin tespiti; galektin düzeylerinin psikotik bozukluğun farklı dönemlerinde(ilk atak psikotik bozukluk ve şizofreni) nasıl bir değişim gösterdiğinin tespiti amaçlanmıştır. Bulunacak olan galektin ve IL-33 düzeyi farklılıkları bozukluğun patofizyolojisinin aydınlatma açısından katkı sağlayacağından dolayı tanı ve tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.*
- Çalışmaya kaç kişinin alınmasının planlandığı; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde, 01.02.2021-01.08.2021 tarihleri arasında yapılacak çalışmaya DSM-5' e göre şizofreni tanısı almış ilk atak psikotik bozukluk 30 hasta, şizofreni tanılı 30 hasta ve hastalarla yaş ve cinsiyet bakımından eşleşmiş 30 sağlıklı kontrol dahil edilecektir.*

Bu çalışmaya katılmamalı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

Bu başlık altında aşağıdaki bilgiler yer almalıdır:

- Çalışmanın hangi yöntemlerle gerçekleştirileceği; çalışmaya dahil olmayı kabul etmeniz durumunda yatış esnasında genel sağlık durumunuzu tespit etmek için alınan 1 adet biyokimya tüpü kan kullanılacaktır.*
- Araştırmanın süresi; araştırma 01.02.2021-01.08.2021 tarihleri arasında 6 aydır.*

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Örnek:

1. Çalışmaya dahil olmanız durumunda sizi herhangi bir risk veya rahatsızlık beklememektedir.
2. Araştırmadan dolayı göreceğiniz olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi girişim tarafımızdan yapılacaktır; bu konudaki tüm harcamalar da tarafımızdan karşılanacaktır

Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?

Şizofreni hastalığının tedavi seçiminde yol gösterici olması ve hastalığın gidişatını iyi yönde etkilemesi planlanmaktadır.

Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Dr. Hüseyin UÇAR
GÖREVİ : Araştırma Görevlisi
TELEFON :

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Gülhane Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında, Prof. Dr. Sinan Yetkin tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim).* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Hüseyin UÇAR, Gülhane Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, den arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı yakını/vasisi

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Not: Aydınlatma ve katılımcının beyanı birbirlerinin devamı şeklinde olmalı ve aynı sayfada yer almalıdır.