

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**ŞİZOFRENİ VE ŞİZOAFFEKTİF BOZUKLUK TANILI HASTALARIN  
TMEVPG1 VE NRON LNCRNA'LARI İLE IL-6 MRNA  
EKSPRESYONLARININ ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. KADRIYE CANSU ŞUGÜLER**

**DANIŞMAN**

**PROF.DR. OSMAN İSMAİL ÖZDEL**

**DENİZLİ- 2022**

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI**

**ŞİZOFRENİ VE ŞİZOAFFEKTİF BOZUKLUK TANILI HASTALARIN  
TMEVPG1 VE NRON LNCRNA'LARI İLE IL-6 MRNA  
EKSPRESYONLARININ ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. KADRIYE CANSU ŞUGÜLER**

**DANIŞMAN**

**PROF.DR. OSMAN İSMAİL ÖZDEL**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 07/06/2020 tarih ve 2020TIPF014 nolu kararı ile desteklenmiştir.

**DENİZLİ- 2022**

Prof. Dr. Osman İsmail ÖZDEL danışmanlığında Dr. Kadriye Cansu ŞUGÜLER tarafından yapılan “Şizofreni ve Şizoaffektif Bozukluk Tanılı Hastaların TMEVPG1 ve NRON LncRNA’ları ile IL-6 mRNA Ekspresyonlarının Araştırılması” başlıklı tez çalışması 03/06/2022 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Psikiyatri Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

**BAŞKAN: Prof. Dr. Selim TÜMKAYA**

**ÜYE: Prof. Dr. Ayşen ESEN DANACI**

**ÜYE: Prof. Dr. Osman İsmail ÖZDEL**

**Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.**

...../...../.....

**Prof. Dr.**  
.....  
**Pamukkale Üniversitesi**  
**Tıp Fakültesi Dekanı**

## TEŞEKKÜR

Öncelikle hekimlik mesleğini sevdiren, anlamlandıran ve bana çok şey katan, öğreten hastalarım, bilgi ve tecrübeleri ile biz asistanlarına rol model olan, çalışmamın her aşamasında büyük emeği, desteği ve yardımları bulunan tez danışmanı hocam Prof. Dr. Osman İsmail ÖZDEL'e, asistanlık süresince destek ve katkılarını her zaman hissettiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Nalan KALKAN OĞUZHANOĞLU, Prof. Dr. Gülfizar VARMA, Prof. Dr. Selim TÜMKAYA, Prof. Dr. Figen ÇULHA ATEŞCİ, Doç. Dr. Ayşe Nur İNCİ KENAR, Doç. Dr. Bengü YÜCENS, Doç. Dr. Tuğçe TOKER UĞURLU, Dr. Öğr. Üyesi Osman Z. TOPAK'a, Tıbbi Biyoloji alanındaki yardımları için Prof. Dr. İbrahim AÇIKBAŞ'a, tezimdeki örneklerin analizinin tüm aşamalarında görev alan Arş. Gör. Ayşen Buket ER URGANCI'ya, tezimin biyoistatistik değerlendirmesini yapan Öğr. Gör. Hande ŞENOL'a, Biyokimya alanındaki yardımları için Prof. Dr. Yaşar ENLİ'ye, çalışmanın veri toplanması ve gönüllülerden kan alınması aşamasındaki yardımları ve destekleri için, başta Ezgi ATMACA olmak üzere tüm Psikiyatri Hastanesi hemşirelerimize, tüm mesai arkadaşlarıma ve tüm hastane personelimize, iyi ki hayatımda olan sevgili eşim Dr. Erdoğan ŞUGÜLER'e ve her zaman her konuda sevgileri ve fedakarlıkları ile bana güç veren, haklarını ödeyemeyeceğim başta annem Hülya GÜVENDİK ile babam A. Cemal GÜVENDİK'e ve ağabeyim Celal GÜVENDİK olmak üzere aileme sonsuz teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

|  |      |
|--|------|
| ONAY SAYFASI .....                         | iii  |
| TEŞEKKÜR .....                             | iv   |
| İÇİNDEKİLER.....                           | v    |
| TABLolar DİZİNİ .....                      | viii |
| KISALTMALAR.....                           | x    |
| ÖZET .....                                 | xiii |
| SUMMARY .....                              | xv   |
| GİRİŞ .....                                | 1    |
| GENEL BİLGİLER .....                       | 3    |
| ŞİZOFRENİ.....                             | 3    |
| Tanım .....                                | 3    |
| Tarihçe .....                              | 3    |
| Epidemiyoloji .....                        | 4    |
| Etiyoloji.....                             | 6    |
| Görüntüleme Çalışmaları .....              | 12   |
| Şizofrenide Klinik Özellikler ve Tanı..... | 13   |
| Şizofrenide Tedavi.....                    | 16   |
| ŞİZOAFFEKTİF BOZUKLUK .....                | 17   |
| Tanım .....                                | 17   |
| Tarihçe .....                              | 19   |
| Epidemiyoloji .....                        | 20   |
| Etiyoloji.....                             | 20   |
| Nörogörüntüleme .....                      | 21   |
| Klinik özellikler ve Tanı .....            | 21   |

|  |    |
|--|----|
| Şizoaffektif Bozuklukta Tedavi.....                              | 22 |
| İNFLAMASYON ve İMMUN YANIT .....                                 | 23 |
| Sitokinler .....   | 24 |
| ŞİZOFRENİ ve İNFLAMASYON .....                                   | 25 |
| Sitokinler ile İlişkili Bulgular ve İnflamasyon Hipotezleri..... | 31 |
| IL-6.....  | 34 |
| İNFLAMASYONUN SEMPTOM KÜMELERİ İLE İLİŞKİSİ .....                | 36 |
| ŞİZOFRENİ ve ANTI-İNFLAMATUAR TEDAVİ.....                        | 37 |
| LNC RNA.....   | 38 |
| LncRNA TMEVPG1 .....   | 41 |
| LncRNA NRON .....  | 42 |
| BİLİŞSEL İŞLEVLER.....   | 43 |
| GEREÇ VE YÖNTEM.....   | 48 |
| ÖRNEKLEM .....   | 48 |
| ÇALIŞMANIN AŞAMALARI.....  | 50 |
| VERİ TOPLAMA ARAÇLARI .....                                      | 50 |
| Klinik Değerlendirme ve Ölçek Uygulanması .....                  | 50 |
| Nöropsikolojik Testler .....                                     | 52 |
| Biyokimyasal Analizler .....                                     | 56 |
| İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....  | 62 |
| BULGULAR .....   | 63 |
| SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER.....                                  | 63 |
| KLİNİK ÖZELLİKLER .....  | 64 |
| HASTALIKLA İLİŞKİLİ ÖZELLİKLER .....                             | 67 |
| EKSPRESYON DÜZEYLERİNE AİT VERİLER.....                          | 71 |
| BİLİŞSEL TEST SONUÇLARINA AİT VERİLER.....                       | 72 |

|                             |     |
|-----------------------------|-----|
| ROC ANALİZİ SONUÇLARI ..... | 83  |
| TARTIŞMA .....              | 84  |
| SONUÇLAR .....              | 102 |
| KAYNAKLAR.....              | 104 |
| EKLER.....                  | 126 |

## TABLolar DİZİNİ

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Tablo 1.</b> Biyokimyasal analiz teknik ve yöntemleri .....                               | <b>57</b> |
| <b>Tablo 2.</b> cDNA sentezi için hazırlanan reaksiyon karışımı .....                        | <b>59</b> |
| <b>Tablo 3.</b> Real-Time PCR reaksiyon karışımı.....  | <b>60</b> |
| <b>Tablo 4.</b> Primer dizileri .....  | <b>60</b> |
| <b>Tablo 5.</b> Grupların sosyodemografik verilere ilişkin veriler .....                     | <b>65</b> |
| <b>Tablo 6.</b> Gruplar arasında klinik verilere ilişkin veriler .....                       | <b>66</b> |
| <b>Tablo 7.</b> Hasta gruplarında hastalıkla ilişki veriler .....                            | <b>69</b> |
| <b>Tablo 8.</b> Hasta gruplarında CGI-hastalık şiddeti puanı.....                            | <b>70</b> |
| <b>Tablo 9.</b> Hasta gruplarında ilaç kullanımına ilişkin veriler .....                     | <b>70</b> |
| <b>Tablo 10.</b> Şizoaffektif grupta Young Mani ve HAM-D puanları .....                      | <b>71</b> |
| <b>Tablo 11.</b> Gruplara göre ekspresyon kat değişimleri .....                              | <b>72</b> |
| <b>Tablo 12.</b> VKİ'ne göre düzeltme yapıldıktan sonra $\Delta$ CT değerleri.....           | <b>72</b> |
| <b>Tablo 13.</b> Grupların Stroop Testi süre puanlarının karşılaştırılması.....              | <b>73</b> |
| <b>Tablo 14.</b> Gruplar arası WKET puanlarının karşılaştırılması.....                       | <b>74</b> |
| <b>Tablo 15.</b> Kontrol grubunda $\Delta$ CT değerleri ile WKET ilişkisi .....              | <b>75</b> |
| <b>Tablo 16.</b> Şizofreni grubunda $\Delta$ CT değerleri ile WKET ilişkisi .....            | <b>76</b> |
| <b>Tablo 17.</b> Şizoaffektif grubunda $\Delta$ CT değerleri ile WKET ilişkisi .....         | <b>77</b> |
| <b>Tablo 18.</b> Kontrol grubunda $\Delta$ CT değerleri ile Stroop Testi ilişkisi.....       | <b>77</b> |
| <b>Tablo 19.</b> Şizofreni grubunda $\Delta$ CT değerleri ile Stroop Testi ilişkisi .....    | <b>78</b> |
| <b>Tablo 20.</b> Şizoaffektif grubunda $\Delta$ CT değerleri ile Stroop Testi ilişkisi ..... | <b>78</b> |
| <b>Tablo 21.</b> Şizofreni-PANSS puanları ile bilişsel işlevlerin ilişkisi.....              | <b>79</b> |
| <b>Tablo 22.</b> Şizoaffektif- PANSS puanları ile bilişsel işlevlerin ilişkisi.....          | <b>80</b> |



|  |           |
|--|-----------|
| <b>Tablo 23.</b> Şizofreni grubunda $\Delta$ CT değerleri ile PANSS skorları ilişkisi.....   | <b>81</b> |
| <b>Tablo 24.</b> Şizoaffektif grubunda $\Delta$ CT değerleri ile PANSS skorları ilişkisi.... | <b>81</b> |
| <b>Tablo 25.</b> Ekspresyonların birbirleri ile ilişkileri.....                              | <b>82</b> |
| <b>Tablo 26.</b> Klorpromazin eşdeğeri ile $\Delta$ CT değerleri ilişkisi .....              | <b>83</b> |
| <b>Tablo 27.</b> ROC analizine ait veriler .....   | <b>83</b> |

## KISALTMALAR

|                  |  |
|------------------|--|
| <b>5-HT</b>      | 5-hidroksitriptamin, Serotonin   |
| <b>APA</b>       | Amerikan Psikiyatri Birliği  |
| <b>BDNF</b>      | Beyin Kökenli Nörotrofik Faktör  |
| <b>BPRS</b>      | Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği  |
| <b>CB1</b>       | Kannabinoid tip 1  |
| <b>COMT</b>      | Katekol-O-metiltransferaz  |
| <b>COX</b>       | Siklooksijenaz   |
| <b>CMV</b>       | Sitomegalovirüs  |
| <b>CGI</b>       | Klinik Global İzlem Ölçeği   |
| <b>DSM-I</b>     | Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 1. Sürümü                   |
| <b>DSM-II</b>    | Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 2. Sürümü                   |
| <b>DSM-III</b>   | Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 3. Sürümü                   |
| <b>DSM-III-R</b> | Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı Gözden Geçirilmiş 3. Sürümü |
| <b>DSM-5</b>     | Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 5. Sürümü                   |
| <b>DTNBP1</b>    | Dystrobrevin Binding Protein 1   |
| <b>DISC 1</b>    | Disrupted in Schizophrenia 1   |
| <b>DAOA</b>      | D-Amino Acid Oxidase Activator   |
| <b>DNA</b>       | Deoksi ribo nükleik asit   |

|                       |   |
|-----------------------|---|
| <b>D2</b>             | Dopamin Reseptörü 2                                 |
| <b>EKT</b>            | Elektro Konvülsif Tedavi                            |
| <b>GABA</b>           | Gama aminobütirik asit                              |
| <b>GWAS</b>           | Genom boyu ilişkilendirme çalışması                 |
| <b>HAM-D</b>          | Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği            |
| <b>HSV-2</b>          | Herpes simpleks virüsü tip 2                        |
| <b>HPA</b>            | Hipotalamopitüiter adrenal                          |
| <b>hsCRP</b>          | high sensitive C-Reaktif Protein                    |
| <b>IL</b>             | İnterlökin  |
| <b>IFN</b>            | İnterferon  |
| <b>IDO</b>            | İndoleamin 2, 3-dioksijenaz                         |
| <b>ICD-10</b>         | Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması 10. Revizyon |
| <b>KYNA</b>           | Kinürenik asit                                      |
| <b>LPS</b>            | Lipopolisakkarit                                    |
| <b>lncRNA</b>         | Uzun kodlamayan RNA (Long non-coding RNA)           |
| <b>LTP</b>            | uzun süreli güçlendirme                             |
| <b>mg/L</b>           | miligram/litre                                      |
| <b>mm<sup>3</sup></b> | milimetreküp  |
| <b>MHC</b>            | Majör histokompatibilite kompleksi                  |
| <b>ml</b>             | mililitre   |
| <b>mRNA</b>           | Mesajcı RNA   |
| <b>MIA</b>            | Maternal immune activation                          |
| <b>NAD</b>            | Nikotinamid adenin dinükleotid                      |
| <b>NMDA</b>           | N-methyl-D-aspartic acid                            |

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| <b>n</b>                       | Örnekleme sayısı  |
| <b>NRG1</b>                    | Neuregulin 1  |
| <b>NSAİİ</b>                   | Non-steroidal antiinflatuar ilaç                        |
| <b>NFAT</b>                    | Nuclear factor of activated T-cells                     |
| <b>NK</b>                      | Natural killer  |
| <b>PBMC</b>                    | Periferik Kan Mononükleer Hücresi                       |
| <b>PET</b>                     | Pozitron Emisyon Tomografisi                            |
| <b>Poly I:C</b>                | Poliribosinik:poliriboksitidilik asit                   |
| <b>PANSS</b>                   | Pozitif – Negatif Belirtiler Ölçeği                     |
| <b>PCR</b>                     | Polimeraz Zincir Reaksiyonu                             |
| <b>RELN</b>                    | Reelin  |
| <b>RDC</b>                     | Araştırma Tanı Ölçütleri (Research Diagnostic Criteria) |
| <b>SANS</b>                    | Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği                |
| <b>shRNA</b>                   | küçük firkete RNA (small hairpin RNA)                   |
| <b>TDO</b>                     | triptofan-2,3-dioksijenaz                               |
| <b>Th</b>                      | Yardımcı T hücresi                                      |
| <b>TLR</b>                     | Toll benzeri reseptör                                   |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | Tümör Nekroz Faktör alfa                                |
| <b>TGF-<math>\beta</math></b>  | Transforming Growth Faktör beta                         |
| <b>VKİ:</b>                    | Vücut Kitle İndeksi                                     |
| <b>QUIN</b>                    | Kinolinik asit  |
| <b>WKET</b>                    | Wisconsin Kart Eşleme Testi                             |

## ÖZET

### Şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanılı hastaların TMEVPG1 ve NRON lncRNA'ları ile IL-6 mRNA ekspresyonlarının araştırılması

Dr. Kadriye Cansu ŞUGÜLER

Proinflamatuvar sitokinlerdeki artışlar şizofreniye özgü olmamakla ve diğer psikiyatrik bozukluklarda da görülmekle birlikte, beyin gelişimi sırasında, sitokinler ve nörotransmitterler arasındaki etkileşim şizofreni patofizyolojisine yer almaktadır. Özellikle, IL-6 şizofreninin patofizyolojisinde yer almıştır. lncRNA'lar, hedef genlerle etkileşip transkripsiyonun düzenlenmesinde önemli rollere sahip kodlamayan RNA çeşididir. Çalışmamızda araştırdığımız TMEVPG1 ve NRON lncRNA'ların proinflamatuvar sitokin gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanılı hastaların periferik kan mononükleer hücreleri (PBMC)'lerinde IL-6 mRNA, lncRNA NRON ve lncRNA TMEVPG1 ekspresyon düzeylerini sağlıklı kontroller ile karşılaştırmak ve bu ölçümlerin hastalardaki baskın semptom türüne göre (pozitif/negatif) değişimini, bilişsel fonksiyonlarla ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır. Çalışmamıza, Pamukkale Üniversitesi (PAÜ) Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri polikliniğine başvuran, DSM-5 tanı ölçütlerine göre şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanısı alan, 27'şer hasta ve 30 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Tüm gruplarda lncRNA (TMEVPG1 ve NRON) ve IL-6 mRNA düzeyleri ölçülmüştür. Tüm gruplara bilişsel işlevleri değerlendirmek için Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) ve Stroop Testi uygulanmıştır. Hasta gruplarına hastalık şiddetini tespit etmek amacıyla Pozitif-Negatif Belirtiler Ölçeği (PANSS) ve Klinik Global İzlem Ölçeği (CGI) uygulanmıştır. Şizoaffektif hasta grubuna ayrıca Young Mani Derecelendirme Ölçeği, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) uygulanmıştır. Çalışmamızda IL-6 ekspresyon seviyeleri gruplar arasında önemli farklılık göstermiştir. Her iki hasta grubunda, kontrol grubuna göre IL-6 ekspresyonu azalmış olarak saptanmıştır. TMEVPG1 ekspresyonunun, hasta gruplarında, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. NRON

ekspresyonu ise gruplarda benzer ekspresyon seviyeleri göstermiştir. Vücut kitle indeksine (VKİ) göre düzeltme yapılarak incelendiğinde de TMEVPG1 ekspresyonun hasta gruplarında kontrollere göre daha yüksek seviyelerini sürdürdüğü saptanmıştır. IL-6'nın hasta gruplarında semptom boyutları (negatif, pozitif, toplam) ile ve tüm gruplarda bilişsel test puanları ile anlamlı ilişkisi olmadığı saptanmıştır. NRON ekspresyonun şizoaffektif grupta pozitif semptomatoloji ile pozitif yönde ilişkili olabileceği saptanmıştır. ROC analizi sonucunda NRON lncRNA ve IL-6 mRNA ekspresyon düzeylerinin grupları birbirlerinden istatistiksel olarak ayırt edemediği, TMEVPG1 lncRNA'nın ise " şizofreni ile kontrol " olgularını istatistiksel olarak ayırt edebildiği; ancak bu ayırt ediciliğin zayıf düzeyde olduğu saptanmıştır. Şizofreni grubunda ekspresyon düzeyleri ile bilişsel işlevler arasında ilişki bulunmazken; şizoaffektif grubunda NRON ekspresyonundaki artışın bilişsel bozulmaya katkısı olabileceği tespit edilmiştir. Çalışmamızın sonuçlarına göre hasta grupları ile sağlıklı kontroller arasında inflamatuvar belirteçlerden IL-6 ve TMEVPG1 lncRNA düzeylerinde önemli farklılıklar olduğu saptanmıştır. Ölçülen inflamasyon parametlerinden lncRNA NRON semptom türü ve bilişsel işlevlerle ilişkili bulunmuştur. Ancak bu ilişkilerin zayıf-orta düzeylerde olduğu saptanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Şizofreni, Şizoaffektif Bozukluk, lncRNA, IL-6 mRNA, İnflamasyon

## SUMMARY

### **Investigation of TMEVPG1 and NRON lncRNAs and IL-6 mRNA expressions in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder**

Dr. Kadriye Cansu ŞUGÜLER

Increases in proinflammatory cytokines are not specific to schizophrenia and are also seen in other psychiatric disorders. During brain development, the interaction between cytokines and neurotransmitters is involved in the pathophysiology of schizophrenia. In particular, IL-6 has been implicated in the pathophysiology of schizophrenia. LncRNAs are types of non-coding RNAs that interact with target genes and play important roles in the regulation of transcription. It has been shown that both TMEVPG1 and NRON lncRNA, which we investigated in our study, play a role in the regulation of proinflammatory cytokine gene expression. In this study, we aimed to compare the expression levels of IL-6 mRNA, lncRNA NRON and lncRNA TMEVPG1 in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) of patients with schizophrenia and schizoaffective disorder with those of healthy controls. In addition, it was aimed to investigate the variation of these measurements according to the dominant symptom type (positive/negative) in patients and their relationship with cognitive functions. Our study included 27 patients each admitted to Pamukkale University (PAU) Medical Faculty Hospital Psychiatry outpatient clinic and diagnosed with schizophrenia and schizoaffective disorder according to DSM-5 diagnostic criteria and 30 healthy controls. LncRNA (TMEVPG1 and NRON) and IL-6 mRNA levels were measured in all groups. Wisconsin Card Sorting Test (WCST) and Stroop test were applied to all groups to evaluate cognitive functions. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and the Clinical Global Impression Scale (CGI) were applied to the patient groups to determine the severity of the disease. Young Mania Rating Scale and Hamilton Depression Rating Scale were also applied to the schizoaffective patient group. In our study, IL-6 expression levels differed significantly between the groups. In both patient groups, IL-6 expression was found to be decreased compared to the control group. It was observed that TMEVPG1 expression was higher in the patient groups than in the control group. NRON

expression, on the other hand, showed similar expression levels in the groups. When analyzed by adjusting for body mass index (BMI) values, it was found that TMEVPG1 expression maintained higher levels in patient groups compared to controls. No significant association of IL-6 with the predominant symptom type could be demonstrated in the patient groups. It was determined that IL-6 was not significantly associated with cognitive test scores in all groups. It was determined that NRON expression may be positively correlated with positive symptoms in the schizoaffective group. As a result of ROC analysis, it was determined that lncRNA NRON and IL-6 mRNA expression levels could not statistically differentiate the groups from each other. On the other hand, TMEVPG1 lncRNA can statistically distinguish between “schizophrenia and control” cases; however, this discrimination was found to be at a weak level. There was no relationship between expression levels and cognitive functions in the schizophrenia group. In the schizoaffective group, it was determined that the increase in NRON expression may contribute to cognitive impairment. According to the results of our study, there were significant differences in the levels of inflammatory markers IL-6 and TMEVPG1 lncRNA between patient groups and healthy controls. Of the measured inflammation parameters lncRNA NRON was found to be associated with symptom type and cognitive functions. However, these relationships were found to be at weak-moderate levels.

**Keywords:** Schizophrenia, Schizoaffective Disorder, LncRNA, IL-6 mRNA, Inflammation



## GİRİŞ

Şizofreni yaşam boyu yaygınlığı yaklaşık %1 olan çeşitli ruhsal belirtilerin bir araya gelmesiyle oluşan bir sendromdur. Bu belirtiler şizofreni hastalarında pozitif belirtiler (sanrı, varsanı, dağınık düşünce, dağınık davranışlar vb.), negatif belirtiler (duygulanımda küntleşme, duygusal içe çekilme, apati vb.) ve bilişsel belirtiler (yürütücü işlevlerde ve dikkatte bozulma vb.) olarak sınıflandırılabilir. Şizofreni etiyojisine yönelik çalışmalar devam etmekte olup gen ekspresyonundaki değişikliklerin, bozukluğun patofizyolojisine katkıda bulunduğunu gösteren önemli veriler vardır (1).

Şizoaffektif bozuklukta, hastalık süresi boyunca şizofrenin temel belirtilerine ek olarak majör bir duygudurum epizodu (depresif, manik, karma) remisyon ve relapslarla seyrederek. Ayrıca duygudurum belirtileri hastalık sürecinin belirgin bir bölümünü temsil etmeliyse de en az iki hafta boyunca belirgin duygudurum belirtisi olmadan psikotik belirtiler (sanrı veya varsanı) olmalıdır (2).

Son yıllarda yapılan çalışılmalar, kodlamayan RNA'ların "transkripsiyonel gürültü" mü yoksa gerçekten işlevsel biyomolekülleri temsil edip etmediği sorusu üzerinde yoğun bir tartışma içindedir. Yeni RNA'ların işlevlerinin tanımlanmaya başlaması, hücrelerde önemli süreçlerde rol oynadıklarını göstermiştir. Özellikle insan genomunun %98.8'ini kapsayan kodlamayan RNA (non-coding RNA =ncRNA)'ların hücrel savunmada, gelişimsel süreçlerde, farklılaşmada, DNA replikasyonunda, transkripsiyonda ve post-transkripsiyonel düzeyde gen ekspresyonunun susturulmasında görev aldıkları belirlenmiştir (3). Hastalıkların oluşumunda görev aldığı düşünülen ncRNA'lar, yeni tedavi yaklaşımlarında hem hedef hem de araç olarak görülmektedirler. İnsan genomundaki tüm ncRNA'ların işlevlerinin aydınlatılmasıyla yeni tedavi yaklaşımları geliştirilebileceği gibi, hastalıkların erken tanısında da belirteç olarak kullanılabilceği düşünülmektedir (4).

ncRNA'ların sınıflandırılmasında yaygın olarak uzunluğa dayalı sınıflandırma kullanılır. İçlerinde mikroRNA (miRNA), small interfering RNA (siRNA), piwi-ilişkili RNA (piRNA)'ları da bulunduran 200 nükleotidden daha küçük RNA'lar kısa kodlamayan RNA'lar olarak adlandırılırken; daha uzun transkriptler uzun kodlamayan RNA (long non-coding RNA= lncRNA) olarak bilinirler (5). LncRNA'ların gelişim

ve farklılaşma gibi hücrel süreçlerde kritik işlevlerinin olduğu ve gen ekspresyonunu, transkripsiyonel, post-transkripsiyonel, epigenetik düzeyde düzenleyebildikleri çalışmalar ile gösterilmiştir (6). LncRNA'lar ayrıca mRNA'ları bloke ederek, stabilize veya destabilize ederek protein translasyonuna müdahale edebilirler. Nukleusta lokalize olan lncRNA'lar ise tam tersine "cis veya trans" şekilde, sırayla hedef genleri "yakından veya uzaktan" düzenleyerek epigenetik ve transkripsiyonel seviyede gen ekspresyonunun modülatörleri olarak işlev görürler (7). Bununla birlikte, lncRNA'ların büyük çoğunluğunun işlevleri halen tam olarak bilinmemektedir.

IL-6, TNF-a ve IFN-  $\gamma$  dahil olmak üzere pro-inflamatuar sitokinlerin ekspresyonunun artması ile karakterize olan kalıcı sublinik inflamasyon, şizofreni literatüründe teyit edilmiş bir bulgudur (8). Fakat şizofrenide immün fonksiyon ilişkili TMEVPG1 ve NRON lncRNA'ların ekspresyonları daha önce sadece bir çalışmada gösterilmiştir (9).

LncRNA TMEVPG1'in IFN- $\gamma$  ekspresyonunu arttırdığı (11) ve lncRNA NRON'un IL-6 ve IFN- $\gamma$  dahil olmak üzere bir dizi sitokin ekspresyonunu kontrol eden transkripsiyon faktörü NFAT'ı düzenlediği bilinmektedir (10). Yapılan bir çalışmada IL-6 ekspresyonunun şizofrenide arttığı belirlenmiştir ve bu artış pozitif semptom şiddeti ve bilişsel işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir (11). Her iki lncRNA proinflamatuar sitokin gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynadığından, TMEVPG1 ve NRON lncRNA seviyelerinin IL-6 mRNA ekspresyonu ile ilişkisi, mevcut literatür ile tutarlı olarak yapılan tek çalışmada gösterilmiştir (9). Fakat bu çalışmanın bir ön çalışma olması ve örnek büyüklüğünün kısıtlı olması verilerin teyidinin gerekliliğini ön plana çıkarmaktadır.

Bu bilgiler ışığında hastalıkların patofizyolojisinde inflamatuvar süreçlerle birlikte gen ekspresyonda ve epigenetik düzeyde düzenleyici işlevi bilinen lncRNA'ların rolü olduğu görülmektedir. Biz çalışmamızda, hastalar ve sağlıklı bireylerde TMEVPG1 ve NRON lncRNA'ların ve IL-6 mRNA'nın ekspresyon düzeylerini ve bu ölçümlerin hastalardaki baskın semptom türüne göre (pozitif/negatif) değişimini, bilişsel fonksiyonlara etkisini ve şizofreni-şizoaffektif bozukluk arasındaki farklılıklarını araştırmayı amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

### ŞİZOFRENİ

#### Tanım

Şizofreni; ruhsal durumun hemen tüm alanlarında belirti ve bulgular gösteren, genellikle gençlik yıllarında başlayan, gidiş ve sonlanışı hastadan hastaya ve süreç içinde değişen, henüz etiyojisi tam olarak bilinmeyen ve önemli ölçüde yeti yitimine yol açan bir toplum sağlığı sorunudur (12).

Yunanca 'şizo' (bölme) ve 'freni' (zihin) teriminden türetilen şizofreni sanrı, halüsinasyon, düşünce, algı ve davranıştaki bozulmalarla seyrederek. Göreceli karmaşıklığı ve heterojenliği nedeniyle etiyojisi ve patofizyolojik mekanizmaları tam olarak anlaşılammıştır. Hastaların yarısından fazlasının hem psikiyatrik hem de başka tıbbi komorbiditeleri vardır ve bu da onu dünya çapında engelliliğin önde gelen nedenlerinden biri yapar. Yaşam beklentisinde %20'lik bir azalma ve %40 intihara bağlı ölümlerle ilişkilidir (13).

#### Tarihçe

Şizofreninin klinik belirtilerinin çok eski tarihlerde de var olduğuna ilişkin birçok yazılı belge bulunmaktadır. M.Ö. 1400 yıllarından kalmış olan Hint Veda yazılı metinlerinde, bugün şizofreni hastalarına benzer şekilde çıplak dolaşan, kendine bakımı ileri derecede azalmış, yaşamlarını boş bir biçimde sürdüren ya da dinle aşırı şekilde meşgul olan, kendisini Tanrı ya da Peygamber zanneden, zehirleneceğinden korkan kişilerden söz edilmiştir. Eski çağlara ait Çince yapıtlarda, Tevrat ve Talmut'ta, eski Yunan mitoloji metinlerinde de şizofrenideki davranışlara değinildiği saptanmıştır (14).

Dementia Praecox (erken bunama) terimini ilk olarak Morel 1860'da kullanmış, 1871'de Hecker 'hebefreniyi' ve 1874'te Kahlbaum 'katotoni'yi tanımladıktan sonra, 1896'da Krapelin bu iki hastalık tipine paranoid ve basit tipleri de ekleyerek hepsini

dementia praecox tanısı altında toplamıştır. Kraepelin daha sonra psikiyatrik hastalıkları, yıkım gösterenler (dementia praecox) ve yıkım göstermeyenler (manik-depresif psikoz) şeklinde iki ana grupta toplamıştır.

Eugen Bleuler 1911 yılında Kraepelin'in önerdiği gibi erken yaşlarda başlama ve bunamanın bu hastalar için zorunlu olmadığını öne sürerek dementia praecox yerine halen kullanılmakta olan "Şizofreni" yani zihin bölünmesi kavramını kullanmıştır (15).

Ardından 1930'da Shneider 'in patognomik olduğunu ileri sürdüğü birinci sıra belirtilerden bahsetmesi ile katkılar devam etmiştir. Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından 1952'de yayımlanan DSM-I sınıflamasında; şizofreni, şizofrenik reaksiyonlar şeklinde tanımlanmıştır. DSM-II sınıflamasında "reaksiyon" terimi terk edilmiş, şizofrenik bozukluklar olarak tanımlama yapılmıştır. Şizofrenide dâhil etme ve dışlama kriterlerinin bulunduğu ilk resmi tanı sistemi 1980'de yayımlanan DSM-III'te yerini almıştır. İlk olarak 1994 yılında yayımlanan ve 2000 yılında revizyona giden DSM-IV'te; şizofreni ile ilgili tanımlar, şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar başlığı altında toplanmıştır. 2013 'te yayımlanan DSM- 5 'te şizofreni spektrumu ve diğer psikotik bozukluklar üst başlığı kullanılmış, geleneksel alt tipler, bizar sanrılar ve Schneiderian belirtilere verilen önem kaldırılmıştır (14).

## **Epidemiyoloji**

### ***Sıklık ve Yaygınlık***

Hastalığın yaygınlığı küresel olarak değişmekle birlikte, tahminler şizofreninin yetişkinlerin yaklaşık %1'ini etkilediği, ABD'deki prevalansının %0,6-1,9 aralığında olduğu şeklindedir (13). 46 farklı ülkede yapılan prevalans araştırmalarının sonuçlarını derleyen sistematik bir gözden geçirmede araştırmacılar, şizofreninin nokta yaygınlığını 4,6/1000, yaşam boyu yaygınlığını 4/1000, yaşam boyu hastalanma riskini 7,2/1000 ve 12 aylık sürveyans içinde yaygınlığını 3,3/1000 olarak saptamıştır (16). Bu çalışmaya benzer desende 1990–2002'yi kapsayan önceki gözden geçirmelerle de desteklenen, 2003-2013 yılları arasında genel popülasyondaki şizofreni yaygınlığını araştıran diğer bir çalışmada ise şizofreninin yaşam boyu

yaygınlığı 1000 kişide 4,8 olarak bildirilmiştir (17). Başka bir derlemede şizofreninin nokta prevalansı yaklaşık 5/1000, yıllık insidans aralığı 0,11 / 1000 ila 0,70 / 1000 arasında değişmekle birlikte yaklaşık 0,20 /1000 olarak bildirilmiştir (16). Ülkemizde yapılan sistematik bir gözden geçirme çalışmasında ise yaşam boyu hastalanma riski %0,89 olarak bulunmuştur (18). Binbay ve arkadaşları İzmir ilinde şizofreninin yaşam boyu prevalansını binde 7,4 olarak saptamıştır (19).

Çocukluk çağında başlayan şizofreninin uluslararası düzeyde yaygınlığı hakkında daha az şey bilinmektedir. Almanya'daki üç büyük klinikte tedavi edilen hastalar üzerinde yapılan bir çalışma, 12 yaşından önce semptom başlangıcı olan şizofreni teşhisi konulan hastaların yaygınlığını 0,01 olarak bulmuştur. Erken başlangıçlı şizofreninin dünya çapındaki prevalansı, epidemiyolojik çalışmalarda nüfusun yüzde 0,5'i oranında tahmin edilmektedir (20).

### ***Sosyodemografik Özellikler***

Şizofreni için ortalama başlama yaşı 15-25 yaştır. Erkeklerde kadınlara göre daha erken başlama eğilimi gösterir. Ancak cinsiyet farklılığı saptamayan araştırmalar da bulunmaktadır. Erkeklerde başlama yaşı 19, kadınlarda 23 yaş civarı kabul edilmektedir (21). Kadınlarda görülme sıklığı 40-45 yaşlarında, menopoz öncesi dönemde ikinci bir zirve yapmaktadır (22).Yakın zamanda tekrarlanan gözden geçirmelerde şizofreni sıklığı ve yaygınlığının erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Epidemiyolojik çalışmalar şizofreni yaygınlığı için erkek/kadın oranını 1,4/1 olarak bildirmiştir (21). Türkiye'de yapılmış bir araştırmada şizofreni erkeklerde kadınlardan daha sık saptanmış ve kadın /erkek oranı 1/1,5 olarak bulunmuştur (19).

Erkeklerde hastalığın seyrinin daha kötü, negatif belirtilerin daha belirgin, bilişsel yıkımın, hastane yatışının, psikotik alevlenmelerin, adli başvuruların daha fazla olduğu, kadın hastalarda ise duygudurum belirtilerinin daha fazla ve sosyal işlevselliğin daha iyi olduğu belirtilmektedir (21).

Bozukluğun ortaya çıktığı dönem eğitim süreci dönemi yanı sıra, sosyal ilişkilerin ve sonrasında iş hayatına atılacakları yaşlara denk geldiğinden, hastaların

genel topluma göre eğitim süresi, iş bulup çalışma ve evli olma oranları daha düşüktür (23).

## **Etiyoloji**

### ***Genetik***

Şizofrenide tahmini kalıtım %80 civarındadır ve bipolar bozukluk, otizm, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ile en yüksek kalıtıma sahip psikiyatrik hastalıklardandır (24). Şizofreni riski hasta olan aile üyesi ile genetik yakınlık derecesi arttıkça yükselme eğilimdedir; risk, üçüncü derece akrabalar için %2, birinci derece akrabalar için %9, etkilenen iki ebeveynin çocukları için %27 ve monozigotik ikizler için %50 olarak tahmin edilmektedir (25).

Şizofreninin genom çapında ilişkilendirme çalışmasının (GWAS) meta analizinde, şizofreni ile ilişkili 108 lokus tanımlanmıştır. İlgili lokuslar, dopamin sentezinde, kalsiyum kanal regülasyonunda, bağışıklıkta ve glutamat reseptörlerinde rol oynayan genleri içerir. Bununla birlikte, bu ve sonraki GWAS çalışmaları, genel popülasyonda şizofreni yatkınlığındaki varyansın yalnızca küçük bir kısmını açıklamaktadır. Bu da gen-çevre etkileşimlerini ve çevresel faktörlerin etkisini düşündürmektedir (26).

1q, 2q, 5q, 6p, 8p, 10p, 13q, 15q, 18q, 22q kromozomlarında şizofreni için aday gen bölgeleri gösterilmiştir (27,28). Şizofreni etiyolojisinde önemli rolü olan genler nöregulin 1(NRG-1), disbindin (DTNBP1), disrupted in schizophrenia 1 (DISC 1), katekol-O metil tranferans (COMT), prolin dehidrojenaz, metabotropik glutamat reseptörü (GRM 3), dopamin reseptörü 3(DR3) 'tür. Bunlardan şimdilik en güçlü kanıt değeri olanlar; NRG-1 ve DTNBP1 olarak görünmektedir. Bu genlerin büyük bir kısmı nöron göçünden, sinaps oluşumundan, sinaptik iletimin düzenlenmesinden ve nöron ağlarının işleyişinden sorumludur(29).

COMT ve beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF) gen polimorfizmleri şizofreni patogenezinde önemlidir. COMT dopamin katabolizmasında yer alır. COMT genindeki Val158Met değişikliğine yol açan tek nükleotid polimorfizmi enzimin etkinliği azaltarak dopamini artırır. Metiyonin varyantı rs4680 ile sanrı ve saldırganlık

arasında ilişki tespit edilmiştir. Valin varyantı ise COMT etkinliğini artırarak çalışma belleği kapasitesinde azalmaya neden olur. BDNF sinapslar için önemli rol oynamaktadır. Bu genin Val66Met polimorfizminin metiyonin varyantının (rs6265) şizofrenide bilişsel işlevlerde bozulmaya yol açtığı bildirilmiştir (30).

Şizofrenin yüksek kalıtımına rağmen, hastalıktan sorumlu tek bir gen bulunamamıştır. Oluşumunda büyük etkiye sahip, mendelyen kalıtım gösteren tek bir genin etkisi olmadığı, kısmi etkileri olan çok sayıda yatkınlık geninin (poligenetik), epigenetik ve çevresel etkenlerle etkileşimine dayalı bir mekanizmanın sorumlu olduğu kabul edilmektedir (31).

### *Çevresel Risk faktörleri*

Kanama, diyabet, Rh uyuşmazlığı, preeklampsi, düşük doğum ağırlığı, küçük kafa çevresi, uterus atonisi, asfiksi, acil sezeryan gibi obstetrik komplikasyonlar ve konjenital malformasyonlarla şizofreni arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (32). Ayrıca gebelikte influenza, rubella, kızamık, herpes simpleks virüsü tip 2 (HSV-2), varisella zoster virüs, polio virüs, sitomegalovirüs (CMV), difteri, toxoplasma gondii gibi etkenlerle gelişen enfeksiyonlar sonrası şizofreni riskinin arttığı; özellikle nöronal göçün hızlandığı ikinci trimesterında maruz kalınan enfeksiyonların daha riskli olduğu bildirilmiştir (33). Ancak, bu sonuç her zaman tekrarlanmamıştır. Yakın tarihli bir meta-analiz ikinci trimesterda maruz kalınan influenzanın psikoz risk faktörü olduğuna dair yetersiz kanıt göstermiştir (34).

Gebelikte annenin vitamin D ve vitamin B6 başta olmak üzere vitamin eksikliklerinin çocuklarda beyin gelişimini etkileyebileceği ve şizofreniye yol açabileceği bildirilmektedir (21). 34 yaş ve üstü artan baba yaşı şizofreni ile ilişkilendirilmiştir. Bu risk artışında erkek germ hücrelerinde sporadik de novo mutasyonlarında yaşa bağlı artışın bir rol oynayabileceği öne sürülmektedir. Çocukluk çağındaki olumsuz yaşantılar (cinsel istismar, fiziksel istismar, duygusal / psikolojik istismar, ihmal, ebeveyn ölümü ve zorbalık), düşük sosyoekonomik durum, kentsel bir çevrede büyümek de yetişkinlikte artan psikoz riski ile ilişkilendirmiştir.

Göç diğeri bir risk faktörüdür ve meta-analizler göçmen grupların şizofreni ve diğeri psikotik bozukluklar açısından yüksek risk altında olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, Birleşik Krallık, Hollanda, Almanya, Danimarka, Fransa, İtalya ve Kanada gibi bir dizi yüksek gelirli ülkede tutarlı bir şekilde tekrarlanmış; şizofreni ve diğeri psikotik bozukluklar açısından riskin mülteci olmayan göçmenlere kıyasla mülteciler arasında özellikle yüksek olduğu saptanmıştır. İlginç bir şekilde, risk ikinci ve üçüncü nesillerde de devam etmektedir.

Psikostimülanların (amfetaminler ve kokain gibi) ve esrarın psikoza neden olabileceğine dair kanıtlar vardır. Tıpkı amfetaminle indüklenen psikozun dopamin hipotezine, ketaminin indüklediği psikozun glutamat hipotezlerine yol açması gibi, esrar kaynaklı psikoz da endokannabinoid sisteme ilgiyi artırmıştır. Kannabinoid tip 1 (CB1) reseptör yoğunlukları ve anandamid seviyeleri şizofreni hastalarında anormal olarak bildirilmiştir. İleriye dönük epidemiyolojik çalışmalar tutarlı bir şekilde esrar kullanımını ile şizofreni arasında yaklaşık iki ila üç kat artmış risk bildirmektedir (26).

### ***Nörogelişimsel ve Nörodejeneratif Kuram***

Nörogelişimsel kurama göre; nöronların erken gelişim dönemindeki genetik ve epigenetik olaylar nöron gelişimi olumsuz etkilemekte, erken beyin gelişimindeki (hücre göçü, programlı hücre ölümü, sinaps oluşumu) anormallikler ileriki dönemde hastalığın oluşmasında etkili olmaktadır. Şizofreni hastalarının prefrontal kortekslerindeki nöron göçü sırasında nöronların kortekse ulaşamayıp daha derin katmanlarda kaldığı, komşu nöronlarla yetersiz bağlantı kurduğu ve prefrontal kortekste sinaptik budanmanın şizofreni hastalarında gereğinden fazla olduğu belirtilmektedir. Ayrıca Cajal-Retzius hücrelerinin salgıladığı ve kortikal nöronların uygun şekilde göç etmeleri için gerekli olan reelin (RELN) glikoproteini geninin şizofreni ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (35,36).

Doğum öncesi ve sonrasında oluşan beyindeki nörogelişimsel anormallikler latent bir evreden sonra beyin yolaklarının yeniden yapılandığı geç ergenlik döneminde, dopamin aşırı duyarlılığı, prefrontal kortekste ve subkortikal dopamin yolaklarındaki bozulmalar ile şizofreni kliniğini ortaya çıkarabilmektedir (37).



Akuadukt stenozu, araknoid ve septal kist, korpus kallazum agenezisi, serebral asimetrinin değişmesi gibi erken beyin gelişimi döneminde oluşan morfolojik anormalliklerin şizofreni hastalarında daha sık görülmesi nörogelişimsel kuramı desteklemektedir. Yine postmortem çalışmalarda hastaların beyinlerinde gliozisin olmaması bu değişiklerin nörogelişimsel olduğunu düşündürmektedir (38,39). Bununla birlikte gliozis, plak, nörofibriler yumaklar gibi nörodejeneratif hastalıklarda görülen oluşumlar şizofrenide görülmemekle birlikte nörojenerasyon için sadece nöron kaybının gerekmediği, nöronların akson ve dentritlerindeki yapısal değişikliklerin de nörodejenerasyonu gösterebildiği bilinmektedir (40).

Şizofrenide nörodejeneratif hastalıkların bazı özelliklerinin olduğu iddia edilmiştir. Hastaların önemli bir kısmında, hastalık başladıktan sonra klinik olarak kötüleşme görülmektedir. Negatif belirtiler yeni hastalarda daha nadir ve hafifken, kronik hastalarda daha ön planda ve ağırdır. Aktif psikotik belirtilerin süresi ve psikotik dönem sayısı ile klinik bozulma arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Bozulmanın özellikle hastalık başladıktan sonraki ilk beş yıl içinde belirgin olduğu, dolayısıyla klasik nörodejeneratif hastalıklarda olduğu gibi süreğen ve lineer bir gidiş göstermediği, belli bir süre sonra dengeye ulaştığı iddia edilmiştir. Şizofreni belirtileri başladıktan sonra tedavisiz geçen süre ne kadar fazlaysa gidiş ve sonlanışın o kadar kötü olduğu bilinmektedir. Ayrıca tedavi görmemiş şizofreni hastalarında bilişsel kayıp daha fazla olmaktadır. Bu da dejeneratif bir sürecin varlığını ve bu sürecin antipsikotik ilaçlarla düzeldiğini düşündürmektedir (41).

Nörodejeneratif kuramdaki fizyopatolojik mekanizmalar arasında ; NMDA reseptör hipofonksiyonu ve ekzitotoksisite, singulat kortekste piramidal nöronların GABA internöronları tarafından inhibisyonunda azalma, NMDA reseptörlerinin N-asetilaspartilglutamat ile antagonizması ve buna bağlı oksidatif stres ,dopamin aracılı nörokimyasal duyarlılıkta artış, membran fosfolipid yapısı ve metabolizmasında bozukluk, antioksidan (süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz) düzeneklerdeki anormalliğe bağlı oksijen radikallerinde artış yer almaktadır (42).

## *Nörobiyoloji*

Şizofrenide dopamin, serotonin, GABA, glutamat, asetilkolin gibi birçok nörotransmitter sisteminin düzenlenmesinde değişiklikler olmaktadır.

### *Dopamin*

Beyin sapındaki ventral tegmental alanda bulunan dopaminerjik hücre gövdelerinden, ventral striatumdaki nukleus akumbense projekte olan mezolimbik dopamin yolağı, psikozun pozitif belirtilerinden sorumlu görülmektedir. Amfetamin, kokain gibi dopamini arttıran ilaçların ya da hastalıkların pozitif psikotik belirtiler oluşturması, antipsikotikler gibi dopamini azaltan ilaçların ise pozitif psikotik bulguları azaltıyor olması dopamin varsayımını desteklemektedir.

Mezokortikal dopamin yolağının biliş, yürütücü işlev, duygu ve affektü düzenlediği, negatif belirtilerden sorumlu olduğu bilinmektedir. Nigrostriatal yolağın antipsikotiklere bağlı gelişen ekstrapiramidal sistem yan etkisi ve tuberoinfundibular dopamin yolağının yine antipsikotiklere bağlı gelişen bir yan etki olan hiperprolaktinemi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Beşinci dopamin yolağı; periaquaduktal gri cevher, ventral mezensefalon, hipotalamik çekirdekler ve lateral parabrakial çekirdek dâhil olmak üzere birçok bölgeden talamusa projekte olur; ancak işlevi yeterince bilinmemekle birlikte talamustan kortekse ve diğer beyin bölgelerine iletilen bilginin süzülmesi ile uyku-uyarılma düzeneklerinde rol oynadığı düşünülmektedir (43).

### *Serotonin*

Serotoninin dopamin etkinliği üzerinde düzenleyici etkisi bulunmaktadır. 5-HT<sub>2A</sub> reseptörleri, nigrostriatal yolakta dopamin salınmasını düzenlemektedir. Kortikal piramidal nöronlardaki 5-HT<sub>2A</sub> reseptörlerinin uyarılması, GABA nöronlarını uyararak beyin sapındaki glutamat salınımını artırır ve aşağı akış yönündeki dopamin salınımını azaltır. Böylece striatumdaki nöronlardan dopamin salınması inhibe olur. Korteksteki 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerinin uyarılması ise beyin sapındaki glutamat salınımını azaltır, böylece inhibitör GABA salınmaz sonuç olarak striatumda

dopamin aşağı akışı uyarılmış olur.5-HT2A antagonist ve 5-HT1A agonist özelliği olan atipik antipsikotikler bu mekanizmalarla prefrontal dopamini arttırarak negatif belirtilere etkili olmakta ve daha az yan etki oluşturmaktadır (44).

### *Glutamat*

Glutamat beyinde ana uyarıcı nörotransmitterdir. NMDA reseptörü nöron göçü ve farklılaşması, plastisite, büyüme faktörlerine yanıt süreçlerinde rol oynamaktadır. şizofrenide N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) reseptörlerinin hipofonksiyonel olduğu düşünölmektedir. Buna bağlı glutamat salınımında artış olduğu, artan glutamatın düzensiz dopamin salınımına neden olduğu ayrıca glutamat eksitotoksitesisi nedeniyle beyinde hacim azalması olduğu öne sürölmüştür (45,46).

NMDA reseptörlerinin hipofonksiyonunun şizofreni semptomlarına katkıda bulunduğu hipotezini destekleyen güçlü kanıtlar vardır. şizofrenideki dopamin düzensizliğinin glutamaterjik disfonksiyona ikincil olabileceğini öne sürmektedir. Dahası, glutamaterjik nörotransmisyonun hem akut hem de kronik stresin etkilerine aracılık ettiği gösterilmiştir (26).

Mezolimjik dopamin nöronlarının GABA aracısız direkt uyarılmasının, aşağı akış yönünde dopamini arttırarak pozitif belirtilere neden olduğu, mezokortikal dopamin yolağında ise GABA aracılı uyarımın dopamin etkinliğini azaltarak negatif belirtilere neden olduğu belirtilmektedir (43).

### *GABA*

GABA ana inhibitör nörotransmitterdir. şizofreni hastalarında prefrontal kortekste GABA ara nöron işlevlerinde bozulma olduğu gösterilmiştir. Bu ara nöronların glutamaterjik aktiviteyi düzenlediği ve aynı zamanda hipokampüste duyuusal giriş sürecinde rol aldığı belirtilmektedir (47).

### *Asetilkolin*

Dış uyarıların süzölerek kortikal yapılarla iletilmesini sağlayan duyuusal kapılama sistemi şizofreni hastalarında bozulmuştur. Bu nedenle hastaların duyuusal

bilgi ile aşırı yüklendiği ve bunun bilişsel işlevler, düşünce ve algıda bozulmaya yol açtığı öne sürülmüştür.

Duyusal kapılanma P50 işitsel-uyarılmış potansiyellerle ölçülmektedir. P50 işitsel-uyarılmış potansiyel yanıtındaki bozukluğun alfa-7 nikotinik reseptör işlev bozukluğuna bağlı olduğu düşünülmektedir. P50 kapılaması hipokampal yapıları içeren bir devre tarafından düzenlenmektedir. Hipokampüsün CA3 bölgesinde hem inhibitör hem de eksitator nöronlar bulunmaktadır. Kapılamanın GABA aracılı bu inhibitör nöronlar aracılığı ile gerçekleştiği ve kolinerjik yolağın hipkampüsteki inhibitör nöronları uyararak kapılmayı artırdığı öne sürülmektedir (48).

### ***Şizofrenide Psikanalitik Yaklaşımlar***

Şizofrenide nesne libidosunun geri bedene, benliğe çekildiği ve böylece kişinin dış dünya ile ilişkisinin azaldığı, hastanın ileri derecede narsistik duruma girdiği düşünülmektedir. Nesne libidosunun yani dışardaki nesnelere yapılmış yatırımın geri bedene dönmesi (ikincil narsisizm) durumu, şizofreni hastalarının kendi bedenleri ile aşırı uğraşmalarında görülmektedir. Doğuştan yapısal bir yatkınlık, ego zayıflığı birincil narsistik duruma gerilemeyi kolaylaştırır. Böyle bir zeminde karşılaşılan zorlanmalar bu gerilemeyi tetikler; buna göre içe kapanma ve diğer belirtiler bir çeşit savunma ve uyum biçimidir (49).

### **Görüntüleme Çalışmaları**

Şizofrenide, hastalarda kontrollere kıyasla daha küçük hipokampus, amigdala, talamus, nükleus akümbens ile daha büyük lateral ventrikül hacimleri tespit eden meta analizler bulunmaktadır. Şizofreni hastalarında ayrıca yaygın kortikal incelleme ve daha küçük kortikal yüzey alanı vardır ve en büyük etkilenme frontal ve temporal loblarda gözlenir. Kortikal kalınlıktaki farklılıklar bölgesel olarak daha spesifik bulunurken, kortikal yüzey alanındaki farklılıklar daha çok globaldir (50).

Kortikal incelmelerin pozitif ve negatif belirtilerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hipokampüs hacim azalması pozitif belirtilerle, superior temporal girus hacminde azalma işitme varsanuları ile ventriküllerdeki genişleme, temporal korteks, kaudat çekirdek, korpus kallasum ve limbik sistemdeki hacim kaybı da negatif belirtilerle ilişkili bulunmuştur (30).

Difüzyon tensör görüntüleme çalışmaları, tipik olarak prefrontal ve temporal lobları birbirine bağlayan lif yollarında, kontrollere kıyasla hastalarda önemli ölçüde daha düşük fraksiyonel anizotropi bildirmektedir. Bununla birlikte son çalışmalar, fraksiyonel anizotropideki düşüşlerin şizofrenide daha yaygın olduğunu, korona radiata ve korpus kallozum dâhil olmak üzere kortikal-talamik ve interhemisferik yollar başta olmak üzere hemen hemen tüm beyaz cevher bölgelerini etkilediğini göstermektedir (50).

### **Şizofrenide Klinik Özellikler ve Tanı**

Şizofreni için tipik bir genel görünüm olmamakla birlikte özellikle uzun süredir hasta olanlarda bakımsızlık, dağınıklık ve kişisel temizlikte azalma dikkat çeker. Çoğu hastada, topluma karşı ilgisizlik ve içe kapanma gözlenir. Bazen beklenmedik saldırgan davranışlarda bulunabilirler. Bazı hastalarda nedensiz gülmeler gözlenir. Buna karşın bazı hastalarda dış görünüş ve davranış tamamen normal olabilir. Şizofreni hastaları normal, bakımsız, ilgisiz, çekingen, şaşkın bir durumda olabilese de bilinç ve yönelimlerinde bozulma yoktur. Hastalarda konunun duygusal içeriği ile değişmeyen bir yüz ifadesi, duygulanımda azalma, zayıf göz teması ve ses vurgularını kullanmadan konuşma görülür. Hastaların, haz alma yetilerinde belirgin azalma(anhedoni) görülebilir. Ayrıca acıklı bir olaydan bahsederken gülme ya da eğlenceli bir durumda ağlama gibi duygulanımda uygunsuzluk görülebilir.

Altta yatan düşünce bozukluğunu yansıtacak şekilde çeşitli konuşma bozukları saptanır. Konuşmada dağınıklık, hızlanma veya yavaşlama, fakirleşme, basmakalıp yinelemeler, konuşma yankılanması, çok konuşma ya da hiç konuşmama gibi belirtiler

olabilir. Bazı hastalarda saatler, hatta günlerce sürebilen konuşmama (mutizm) durumu olabilir (51).

Şizofrenideki önemli algı bozukluğu varsanılardır. En sık işitsel varsanılar, ikinci sırada da görsel varsanılar görülür. Bunların dışında dokunma, tat, koku ve visseral varsanılar da bulunabilir. Şizofrenide en önemli düşünce içeriği bozukluğu sanrılardır. En sık perseküsyon (kötülük görme) sanrıları görülür. Alınma (referans), etkilenme, düşünce okunması, düşünce sokulması, düşünce yayılması ve büyüklük (grandiyözite) sanrıları da yine sık görülen sanrılardandır (52).

Hastalarda soyut düşünme yeteneği bozulabilir. Hasta farklılık ve benzerlikleri kavramakta güçlük çeker. Soyut kavramlar ve atasözleri sorulduğunda yorumlamakta zorlandığı ve somut açıklamalar yaptığı gözlenir.

Hastalarda davranışı başlatma ve sürdürmede yetersizlik vardır. Kişi bazen saatlerce hiçbir şey yapmadan oturabilir, akut dönemlerinde ise aşırı hareketlilik ve taşkınlık olabilir. Şizofrenide davranış genel olarak tuhaf, uygunsuz, önceden tahmin edilemez biçimdedir (53).

İlk atak şizofreni hastaları yatarak tedavi edilip, taburcu edildikten sonra düzenli antipsikotik tedaviye rağmen, ilk yıl içinde ikinci bir atak geçirme ihtimali yaklaşık %35- %40'tır. Kronikleşme olasılığı atak sayısı arttıkça artar. Hastalığın gidiş ve sonlanışını önceden tahmin etmek neredeyse imkânsızdır. Ancak, ilk tanı sonrası 5 yıllık takip hastanın gidişatıyla ilgili ipuçları verir. Takip çalışmaları şizofreni hastalarının yaklaşık %30-40'ının orta ve iyi derecede iyileştiklerini, iş, aile ve sosyal uyumlarının iyi olduğunu ortaya koymaktadır (51).

Şizofreni tanısı için yaygın kullanılan sınıflandırma sistemi Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından hazırlanan Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Sınıflandırması (DSM-5) 'e göre şizofreni tanı kriterleri aşağıdaki gibidir; (54)

A. Aşağıdaki belirtilerden ikisinden (ya da daha çoğundan) her biri, bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir sürenin önemli bir kesiminde bulunur. Bunlardan en az birinin (1), (2) ya da (3) olması gerekir.

1. Sanrılar
2. Varsanılar
3. Dağınık konuşma (örn. sık sık konudan sapma gösterme ya da anlaşılmaz konuşma)
4. İleri derecede dağınık davranış ya da katatoni davranışı
5. Silik (negatif) belirtiler (duygusal katılımda azalma ya da kalkışamama).

B. Bu bozukluğun başlangıcından beri geçen zamanın önemli bir kesiminde, iş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi, bir ya da birden çok ana alanda işlevsellik düzeyi, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altındadır. (Ya da çocukluk ya da ergenlikte başlamışsa, kişilerarası, okulda, ya da işle ilgili işlevsellik, erişilmesi beklenen düzeye erişemez).

C. Bu bozukluğun süregiden bulguları en az altı ay sürer. Bu altı aylık evre, A tanı ölçütünü karşılayan, en az bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa süreli) belirtileri (açık evre belirtilerini) kapsamalıdır ve ön (prodromal) ve artakalan (rezidüel) belirti evrelerini kapsayabilir. Bu bozukluk; ön ya da artakalan evreleri sırasında, yalnızca silik (negatif) belirtilerle ya da bu hastalığın A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha çok belirtinin eşik altı biçimleriyle (örn. yadırganacak denli olağana aykırı inançlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendini gösterebilir.

D. Şizoduygulanımsal (şizoaffektif) bozukluk ya da psikoz özellikleri gösteren depresyon bozukluğu ya da iki uçlu (bipolar) bozukluk dışlanır. Çünkü ya açık evre belirtileriyle eşzamanlı olarak yeğin (majör) depresyon ya da mani dönemleri ortaya çıkmamıştır, ya da açık evre belirtilerinin olduğu sırada duygudurum dönemleri ortaya çıkmışsa bile, bunlar hastalığın açık ve artakalan dönemlerinin toplam süresinin en az bir kesiminde bulunmuştur.

E. Bu bozukluk, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

F. Otizm açılımı kapsamında bir bozukluk ya da çocuklukta başlayan bir iletişim bozukluğu öyküsü varsa, şizofreni tanısı konabilmesi için gerekli diğer belirtilerin yanı

sıra belirgin sanrılar ya da varsanılar da en az bir aylık (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir süreyle varsa, ayrıca şizofreni tanısı konur.

### **Şizofrenide Tedavi**

Şizofreni sağaltımında temel hedef yalnızca belirtilerin yatıştırılması değil, hastalığın yıkıcı etkilerinin olabildiğince önlenip, toplamsal uyumun en iyi düzeyde sağlanmasıdır (55).

Şizofrenin ilaç sağaltımında önemli olan antipsikotik ilaçların temel etki düzenekleri dopamin, serotonin, asetilkolin, noradrenalin gibi nörotransmitterlerin düzenlenmesini içermektedir. Antipsikotikler tipik (birinci kuşak) ve atipik (ikinci kuşak) olarak sınıflandırılmışlardır. Yapılan görüntüleme çalışmalarında dopamin reseptör antagonistlerinin D2 reseptörlerinin yaklaşık %80'ını kapladıklarında etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, %80 ve üzeri tutulum daha fazla etkiden ziyade ekstrapramidal semptomlara yol açmaktadır. Tipik antipsikotiklerin negatif ve duygudurum belirtileri ile bilişsel yıkım üzerindeki etkileri, kullanımlarını sınırlamaktadır. Günümüzde tipik antipsikotikler daha çok geçmişte bu ilaçlara iyi yanıt alınan ve kullanımlarında yan etkiler göstermeyen, kısa ve uzun etkili enjeksiyonların ihtiyaç duyulduğu hasta gruplarında kullanılmaktadır. Atipik antipsikotikler ise ekstrapramidal yan etkilere ve prolaktin yükselmesine daha az yol açan antipsikotik grubudur. Hemen hemen tüm atipik antipsikotiklerin, tipik antipsikotik ilaçlara göre 5HT<sub>2</sub>/D<sub>2</sub> afinite oranları daha yüksektir ve mezolimbik dopamin sistemine özgüllükleri striatal dopamin sistemine özgüllüklerinden fazladır (37).

Birçok hastada antipsikotik ilaçlarla ömür boyu tedavi gerekir. Antipsikotik ilaçlar düşünce bozukluğu, sanrılar ve halüsinasyonlar gibi pozitif semptomları azaltıp ve nüksü önlerken sosyal geri çekilme ve ilgisizliği içeren negatif belirtilerde etkisi daha azdır. Pek çok hastada, negatif semptomlar, tedavi edilen pozitif semptomların dönemleri arasında devam etme eğilimindedir, ancak şizofrenide erken başlayan tedavi, zaman içinde negatif semptomların gelişmesini önleyebilir. Akut şizofreniden muzdarip hastalar genellikle tedaviye kronik hastalık semptomlarına göre daha iyi



yanıt verirler. Nüksleri önlemek için, uzun süreli tedavi genellikle hastalığın ilk epizodundan sonra gereklidir (56).

Şayet antipsikotikler ile tedavi başarılı olmazsa yardımcı tedavi gerekebilir. Yardımcı tedavi için en çok desteklenmiş bilgiler lityum ve iki antikonvülzan (karbamazepin ve valproat) ve benzodiazepinlerle ilgilidir (51).

Şizofrenide iki temel bireysel terapötik yaklaşım uygulaması; içgörü yönelimli ve destekleyici psikoterapidir (51). Ayrıca şizofreni hastalarında ilaç tedavisi ile bilişsel davranışçı terapi ve aile terapisi de uygulanabilmektedir. EKT ise ilaçlara dirençli, ajite, özkıyım riski yüksek ya da katatonik hastalarda düşünülebilir. Sağaltıma direnç durumlarında, klozapin ile EKT uygulanmasından bazı hastaların yararlandığı gösterilmiştir (57).

## **ŞİZOAFFEKTİF BOZUKLUK**

### **Tanım**

DSM-5'e göre şizoafektif bozukluğun temel özelliği şizofreninin temel belirtilerine ek olarak majör bir duygudurum bozukluğunun remisyon ve relapslarla seyretmesidir. Şizoafektif bozukluğun ayrı bir hastalık mı; yoksa hem duygudurum bozukluğunun hem de psikotik bir hastalığın aynı anda ortaya çıkmasından ibaret mi olduğu konusu halen tartışılmaktadır (58).

Şizoafektif bozukluk şizofreni ve duygudurum bozuklukları ilişkisi altı farklı şekilde tanımlanmıştır. Birincisi, şizoafektif bozukluğun afektif belirtiler içeren şizofrenin atipik formu olduğu, ikincisi şizofreni belirtileri taşıyan duygudurum bozukluğunun atipik bir formu olduğu, üçüncüsü aynı hastada eş zamanlı olarak hem şizofreni hem de duygudurum bozukluğunun eş tanı biçimi, dördüncüsü duygudurum ve şizofreniden ayrı bağımsız bir bozukluk (üçüncü psikoz) olduğu, beşincisi şizoafektif bozukluğun hem şizofreni hem de duygudurum bozukluğundan oluşan karma bir grubu temsil ettiği ve altıncısı; şizoafektif bozukluğun şizofreni ve duygudurum bozukluğunun arasındaki süreklilikte ikisi arasında yer aldığıdır (59). Sürekli hastalık modeli hem psikotik bozuklukların hem de duygudurum

bozukluklarının bir spektrum boyunca kendini gösteren, karmaşık bozukluklar kümesinden bahsetmektedir. Bu modelde spektrumun bir ucunda şizofreni diğer ucunda duygudurum bozuklukları ve ortada da manik, hipomanik ya da depresif epizodlarının psikozun pozitif belirtileriyle bir arada görüldüğü şizoaffektif bozukluk bulunur (60).

Araştırma Tanı Ölçütleri (RDC) şizoaffektif bozukluk için ilk özgün tanı ölçütlerini tanımlamıştır. Bu ölçütlere göre şizoaffektif bozukluk duygudurum ölçütlerinin tam olarak karşılandığı ve bizar sanrılar, birinci sıra belirtiler veya varsanılar gibi şizofrenin çekirdek belirtilerinin eş zamanlı olarak bulunduğu bir bozukluktur. Şizoaffektif -depresif, şizoaffektif- manik arasında olduğu gibi, kronik ve kronik olmayan alttipler arasında da ayırım yapılmıştır. Diğer bir ayırım, kötü premorbid işlevselliği ve bir haftadan uzun süren psikozu olan 'asıl olarak şizofreni alt tipi' ile iyi premorbid işlevselliği olan ve bir haftadan kısa süren psikozu olan 'asıl olarak affektif alt tipi' arasında yapılmıştır. Bu ayırımıda, duygudurum tedavisine zayıf yanıt veren süregelen psikozlu klinik tablolar temel alınmıştır (61).

DSM-III'te şizoaffektif bozukluk 'başka yerde sınıflandırılmamış psikotik bozukluklar' başlığı altında sınıflandırılmıştır. Şizofreni benzeri belirtilerle giden ve duygudurum bozukluğunu tam karşılayan hastalar 'duygudurumla uyumsuz belirtilere sahip duygudurum bozukluğu' olarak sınıflandırılmıştır. Yani şizofreni belirtileri bir duygudurum bozukluğu ile aynı zamanda çıktığı sürece bu tablo duygudurum bozuklukları içerisinde yer almıştır. DSM-III R'de hastalık aynı başlık altında yer almış fakat daha detaylandırılarak en az 2 hafta süre ile sanrı ve varsanıların olduğu ve duygudurum belirtilerinin ön planda olmadığı, şizofreninin de dışlanabildiği bir ataktan bahsedilmiş, duygudurum ataklarının psikotik dönemlerin toplam süresinden kısa olmadığı belirtilmiştir. DSM-IV 'ten itibaren şizoaffektif bozukluk 'şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar' başlığı altında yer almış; DSM-IV ve DSM-IV-R 'de şizofreni belirtilerinin 1 ay sürmesi şeklinde daha kesin bir süre sınırı eklenmiş ve şizofreni A tanı ölçütlerinin karşılandığı dönemle beraber depresif, manik ya da karma bir epizodun eşlik etmesi' belirtilmiştir. DSM-5 'te duygudurum belirtilerinin görüldüğü dönemlerin süresinin hastalığın büyük bölümünde olması gerektiği, aksi takdirde tanının şizoaffektif bozukluk yerine şizofreni olacağı belirtilmiştir (58). ICD-

10' da ise duygudurum semptomları ile şizofreni belirtilerinin aynı zamanda bulunması ve ataklarla seyretmesi durumunda tanı konmaktadır (61).

Bulgular şizoaffektif bozukluk tanı sürekliliğinin zayıf olduğunu göstermektedir. Şizofreni veya duygudurum bozukluğu başlangıç tanısı olan hastaların çoğu, yeniden değerlendirmede aynı teşhisi alırken, şizoaffektif bozukluk tanısının sürekliliği özellikle zayıf olmuştur. (62–66). Örneğin, psikoz tanısı almış 547 hastanın iki yıl boyunca izledikleri bir izlem çalışmada şizofreni hastalarının %92'sinde, bipolar bozukluğu olan hastaların %83'ünde, duygudurum bozukluğu olan hastaların %74 'ünde tanı değişmezken, şizoaffektif bozukluğu olan hastalarda bu oran %36'saptanmıştır. Bu hastaların %42'si 24 aylık bir takipte şizofreni tanısı almış, <%1'i ise bipolar bozukluk tanısı almıştır (62). Başka bir çalışmada 61 şizoaffektif bozukluk hastasından oluşan daha bir örnekleme, 37 hastaya (%61) daha sonra bipolar bozukluk tanısı konmuştur (66). Benzer başka bir çalışmada 500 hasta iki yıl izlenmiş ve şizoaffektif bozukluk tanısı alanların sayısının %0,2'den %12,2'ye yükseldiği bulunmuştur (63). Şizoaffektif bozukluk tanısı almış 76 hastanın iki yıl izlendiği bir çalışmada ise süreçte hastaların yalnızca %18,4'ünün tanısının devam ettiği saptanmıştır (67).

### **Tarihçe**

1893'te Emil Kraepelin psikozları, ilerleyici yıkım olan ve kötü sonlanım ile seyreden dementia praecox ve olumlu klinik seyri olan yıkımın az olduğu manik-depresif psikoz olarak ikiye ayırmıştır. Zendig, vakaların hepsinin iki kategori ile sınıflandırılmayacağını vurgulayarak Kraepelin'in dikotomi kavramının zayıflıklarını belirtmiştir. Kraepelin de daha sonra bazı hastaların bu iki tanıdan birine dâhil edilemediğini, her iki hastalığın belirtilerini aynı anda bulundurabileceğini ve farklı gidiş gösterebileceğini belirterek kendi dikotomi kavramındaki yetersizlikleri belirtmiştir. 1933'te Jacob Kasanin şizoaffektif psikozlar terimini hem şizofreni hem duygulanım bozukluğu belirtileri olan hastaları tanımlamak için kullanmıştır. Şizoaffektif psikozları şizofreni ve duygudurum belirtilerinin aynı zamanda ortaya çıktığı, sıklıkla hastalık öncesi stresli bir yaşam olayının eşlik ettiği, atakları kısa ve iyi seyirli bir tablo olarak belirtmiştir.1863'te şizoaffektif bozukluk terimi henüz

yokken Kahlbaum bu hastaları ayrı bir grup olarak tanımlayan ilk kişidir ve “vesania typica circularis-tipik dairesel delilik” olarak adlandırmıştır. Günümüzdeki tanımına en yakın şekilde şizoaffektif bozukluğu tanımlayan ise Kurt Schineider (1930) olup bu vakalar için “aradaki olgular” terimini kullanmıştır (68).

### **Epidemiyoloji**

Şizoaffektif bozukluğun yaşam boyu yaygınlığının %0,2-1,1 arasında değiştiği, hastanede yatan psikiyatri hastalarında ise şizoaffektif bozukluk sıklığının daha yüksek (%9) olduğunu bildirilmiştir (64). 1990 yılında yapılan bir çalışmada; şizofreni, duygudurum bozukluğu ve şizoaffektif bozukluğu olan yaklaşık 900 kişinin kayıtları gözden geçirilmiş; şizoaffektif bozukluğu olan hastaların yaklaşık üçte birinin 25 ila 35 yaş, üçte birinin şizofreni için ortalama başlangıç yaşına benzer şekilde 25 yaşından önce ve üçte birinin de 35 yaşından sonra tanı aldığı gösterilmiştir (65).

Cinsiyet açısından karşılaştırıldığında duygudurum bozukluklarına benzer şekilde bipolar alt tipte kadın-erkek oranı eşitken, depresif alt tip kadınlarda iki kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (58).

### **Etiyoloji**

Şizoaffektif bozukluğa özgü etiyolojik etkenlerle ilgili bilginiz oldukça sınırlıdır. Şizoaffektif bozukluğun da şizofreni gibi nörogelişimsel bir bozukluk olduğu düşünülmektedir. Bozukluğun kalıtsal kökeni olduğu da düşünülmektedir. Şizoaffektif bozukluk hastalarının ailelerinde şizofreni hastalarına göre daha fazla duygudurum bozukluğuna ve duygudurum bozukluğu hastalarına göre daha fazla şizofreni öyküsüne saptanmıştır (58).

Bağlantı çalışmaları sonucunda şizofreni, şizoaffektif bozukluk ve duygudurum bozukluğu arasında ortak olan birçok kromozom bölgesi gösterilmiştir. Moleküler genetik çalışmalar DISC1, NRG1, DAOA ve glutamat aracılı yolların gelişimi ile ilgili bazı genlerin şizofreni, şizoaffektif bozukluk ve duygudurum bozukluğu için ortak yatkınlık genleri olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca BDNF genindeki

varyasyonların, tanı kategorilerinin ötesinde duygulanım disregülasyonunda önemli rolü olduğu gösterilmiştir (69).

### **Nörogörüntüleme**

Şizoaffektif bozukluğu olan hastalarda özellikle temporal ve frontal bölgelerde hem gri hem de beyaz cevheri içeren hacimde azalma gözlenmiştir. Çalışmalar arasındaki en tutarlı bulgu hipokampus ve parahipokampal girusta saptanan anormalliklerdir (69). Beynin birçok bölgesindeki beyaz cevher anormallikleri, özellikle sağ lentiform çekirdek, sol temporal girus ve sağ prekuneus şizofreni ve şizoaffektif bozukluk ile ilişki bulunmuş; araştırmacılar ayrıca şizoaffektif bozukluğu olanlarda kontrollere kıyasla hipokampal hacimlerde azalma ve medial ve lateral talamik bölgelerde belirgin deformasyonlar bulmuşlardır (66).

### **Klinik özellikler ve Tanı**

Çalışmaların çoğunda şizoaffektif bozukluk, şizofreniye göre hastalık öncesinde işlevselliğin daha yüksek olduğu, tetikleyici bir olayın saptanabildiği, döngüsel ve hızlı başlangıçlı belirtilerin görüldüğü ve iyileşme oranlarının görece daha yüksek bulunduğu bir rahatsızlık olarak tanımlanmıştır (69).

Ayakta tedavi gören 138 hastanın karşılaştırıldığı bir izlem çalışmasında şizoaffektif bozukluk, bipolar bozukluk ve şizofreni tanılı hastalar karşılaştırılmış, aralarındaki klinik farklılıklar izlenmiştir. Çalışmaya göre; duygudurum ataklarının bipolar ve şizoaffektif bozukluk arasında daha benzer olduğu ancak ilk atağı depresif olan hastaların çoğu bipolar bozukluk tanısı alırken, ilk atağı mani olan hastaların eşit sıklıkta bipolar ya da şizoaffektif bozukluk tanısı aldığı saptanmıştır. Sanrılar şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanılı hastalarda sık iken, varsanılar şizofreni grubunda diğer gruplardan daha sık saptanmıştır. Şizoaffektif bozukluk tanılı hastalarda, bipolar hastalara göre ilk ataklarında daha fazla psikotik belirti ve süreçte daha fazla varsaniya rastlanmıştır. Sonuç olarak kesitsel semptomlar ve klinik özelliklerin şizofreni spektrumuna daha yakın olduğu ancak hastalığın seyrinin bipolar hastalardakine daha çok benzediği belirtilmiştir (70).

## DSM-5 Tanı Sistemine Göre Şizoaffektif Bozukluk Tanı Kriterleri (54)

A. Majör bir duygudurum dönemiyle (majör depresyon ya da mani dönemi) eş zamanlı olarak şizofreni için A tanı ölçütünün karşılandığı, kesintisiz bir hastalık sürecinin olması. Not: Majör depresyon dönemi A1 tanı ölçütünü kapsamalıdır: çökkün duygudurum.

B. Hastalığın yaşam boyu süresince, majör bir duygudurum döneminin (depresyon ya da mani) olmadığı 2 ya da daha çok hafta, sanrılar ya da varsanılar bulunur.

C. Majör bir duygudurum döneminin tanı ölçütlerini karşılayan belirtileri, hastalığın açık ve artakalan kesiminde, toplam süresinin büyük bir çoğunluğunda bulunur.

D. Bu bozukluk bir maddenin (örn. ilaç kötüye kullanımı veya tedavi amaçlı kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlanamaz.

Belirtiniz:

1 İki uçlu tip: Mani dönemi hastalık görünümünün bir kesimiye bu alt tür kullanılır. Majör depresyon dönemleri de ortaya çıkabilir.

2. Depresif tip: Yalnızca majör depresyon dönemleri hastalık görünümünün kesimleriye bu alt tür kullanılır.

### **Şizoaffektif Bozuklukta Tedavi**

Tüm ilaçlar arasında antipsikotikler en iyi çalışılanlardır. Bununla birlikte, bu bileşiklerle ilgili kanıtlarda hala önemli boşluklar vardır. Şizoaffektif bozuklukta plasebo kontrollü bir çalışma yalnızca paliperidon için yapılmıştır. Klozapin, amisülpirid ve ketiapin gibi ilaçlar için kanıtlar yetersizdir. Olanzapin ve risperidonun plaseboya kıyasla etkililiğini ve tolere edilebilirliğini değerlendiren daha ileri çalışmalar gerekmektedir (70).

Toplam 183 hastayı içeren beş açık çalışmanın incelendiği bir araştırmada, beş çalışmanın dördünde şizoaffektif bozuklukta risperidon genel olarak %65-100 etkili olduğu kaydedilmiştir (71). Çift kör yapılmış bir diğer çalışmada şizoaffektif bozukluk tanılı 13 hastanın tedavisinde risperidonun haloperidol kadar etkili olduğunu bulurken (72), başka bir çalışmada, olanzapinin 300 şizoaffektif hastada altı hafta boyunca haloperidole üstün olduğu bildirilmiştir (73).

Şizoaffektif bozukluğun akut veya idame tedavisi sırasında antipsikotik, duygudurum düzenleyici (lityum, karbamazepin, sodyum valproat), antidepresanlar veya bunların kombinasyon stratejilerinin diğerlerinden üstün olduğuna dair net bir kanıt yoktur. Akut tedavi genellikle antipsikotik gerektirir, çünkü akut dönemde hastaların çoğunda belirgin psikotik semptomlar vardır. Tedavi seçimini genellikle hastalığın alt tipi belirler. Örneğin, bipolar alt tipi olan hastalarda duygudurum düzenleyicileri, depresif alt tipi olanlarda antidepresanlar ve kalıcı psikozlu hastalarda antipsikotikler kullanılabilir. Uygulamada, bipolar alt tip için genellikle bir duygudurum dengeleyici artı bir antipsikotik kombinasyonu reçete edilirken, depresif alt tip için bir duygudurum dengeleyici artı bir antidepresan tercih edilir. Antidepresan kullanırken, depresyondan maniye geçiş potansiyelini izlemek ve hızlı döngüyü önlemek önemlidir. Ayrıca, bipolar alt tipte, farmakoterapiye eksik yanıt varsa, elektrokonvülsif tedavi diğer bir tedavi seçeneği olabilir. Atipik antipsikotiklerin duygudurum düzenleyici özelliklerinin de olması şizoaffektif bozukluğu olan hastalar için bir monoterapi seçeneği sağlayabilir. Bu ve diğer tedavi stratejilerinin başarısız olduğu hastalarda klozapin tedavisi düşünülmelidir (66).

## **İNFLAMASYON ve İMMUN YANIT**

İnflamasyon doğal bağışıklık sisteminin enfeksiyona, doku hasarı ve stres gibi fizyolojik travmalara karşı ilk savunma mekanizmasıdır. İnflamasyonun ana işlevi, hasarı düzelterek konakçı homeostazını sağlamaktır (74). Normal koşullar altında, inflamasyon, kendisini sınırlayan çeşitli homeostatik süreçlerle kontrol edilir. Bu tür kontrol mekanizmaları, inflamatuvar süreçlerin, patojenleri verimli bir şekilde ortadan kaldırmasını, enfekte olmayan, sağlıklı dokuda hasara neden olmadan doku onarımına ve yara iyileşmesine katkıda bulunmasını sağlar. Bu mekanizmaların işlev bozukluğu,

romatoid artrit, ateroskleroz, Crohn hastalığı gibi çeşitli patolojik durumlarda görülen kronik inflamasyona yol açabilir. Şizofreni hastalarının proinflamatuvar uyarılara yanıt olarak anti-inflamatuvar eylemlerin göreceli gücü, devam eden proinflamatuvar süreçleri sınırlandırır ve böylece kronik inflamasyonun ilerleyici ve potansiyel olarak zararlı etkilerinin gelişmesini önleyebilir. Artmış proinflamatuvar yanıtların belirtilerine rağmen, şizofrenide bu tür yanıtların ciddiyetinin, romatoid artrit veya ateroskleroz gibi, belirgin kronik inflamasyonla karakterize edilen diğer patolojilere göre nispeten az olduğu görünmektedir. Şizofrenideki inflamatuvar yanıt, bu nedenle genellikle "kronik düşük dereceli inflamasyon" olarak adlandırılır (75).

Bağışıklık tepkileri, doğal bağışıklık ve edinsel olarak sınıflandırılır. Doğuştan gelen bağışıklığın hücresel kolu, monositler / makrofajlar, granülositler ve doğal öldürücü (NK) hücreler ile temsil edilir. Humoral kolu, akut faz proteinlerinden ve kompleman sistemden oluşur. Edinsel bağışıklık sisteminde ise T ve B hücreleri hücresel kolu, spesifik antikorlar da humoral kolu oluşturur. Edinsel bağışıklık bellek gibi daha yüksek işlevleri içerir ve koşullandırılmış yanıt oluşturabilir.

Th1 ve Th2 CD4+ T hücrelerinin iki polarize formunu temsil ederler. Sınıflandırma, sitokin üretim modellerine dayanmaktadır. Th1 hücreleri esas olarak IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-12, IL-18 ve TNF- $\beta$  üretirken, Th2 hücreleri temel olarak IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 salgılar. IL-12 ve IL-4, sırasıyla Th1 ve Th2 gelişimi için gereklidir. Th1 sistemi, hücre içi patojenlere karşı hücre aracılı immün tepkileri teşvik ederken, Th2 sistemi B hücresinin olgunlaşmasına yardımcı olur ve hücre dışı patojenlere karşı humoral immün yanıtları destekler. Th1 ve Th2'nin sitokinleri birbirini antagonize eder; diğer yardımcı hücre tipini bastırırken, kendi yanıt türlerini teşvik ederler. Hangi sistemin diğerine hâkim olacağı, IL-4'ün IFN- $\gamma$  ve IL-12'ye olan nispi zamanlamasına ve oranına bağlıdır (76).

## **Sitokinler**

Sitokinler, embriyonik gelişim, immün yanıtlar ve yaşlanmanın dejeneratif süreçleri de dâhil olmak üzere birçok biyolojik aktiviteyi düzenleyen düşük moleküler ağırlıklı proteinlerdir. Merkezi sinir sisteminde sitokinler; nöronal hücre farklılaşması,



sinaptik bağlantı ve budama, nöronal plastisiteyi içeren nörogelişimsel süreçleri düzenler (77).

Aynı sitokin birçok farklı hücre tipinde (yani, pleiotropik etki) etki edebilir veya benzer bir işlev, farklı sitokinler tarafından başlatılabilir ve aynı sitokin farklı bağışıklık işlevini düzenleyebilir. Sitokinler ayrıca, hedef hücrelerinin aktivasyonu ya da inhibisyonu yoluyla sinerjik veya antagonistik olarak hareket edebilir. Böylece ilave sitokinler üretebilir; inflamatuvar yanıtı güçlendirebilir veya azaltabilir (78).

Sitokinler arasında çeşitli kemokinler, interlökinler (IL), interferonlar (IFN) ve tümör nekroz faktörleri (TNF) bulunur. Genellikle proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) ve antiinflamatuvar sitokinler (IL-4, IL-10, IL-13, TGF- $\beta$ ) olarak ikiye ayrılırlar (75,77,79). Periferde proinflamatuvar sitokinler mononükleer fagositler sistem (monosit, makrofaj, dentritik hücreler) ve aktive edilmiş endotelial hücreler tarafından üretilir ve salgılanırlar. Santral sinir sisteminde ise mikroglia ve astrositler sitokin üretimde rol oynamaktadır (75,78,79).

## **ŞİZOFRENİ ve İNFLAMASYON**

Epidemiyolojik, serolojik ve nörogörüntüleme çalışmaları, şizofreni hastalarında artmış inflamasyon kanıtı olduğunu göstermektedir.

Şizofrenide inflamatuvar ve immün aktivasyonun kökenleri karmaşık olmakla birlikte 5 başlıkta incelenebilir (80).

1. Genetik eğilim
2. Enfeksiyonlara doğum öncesi maruz kalma
3. Psikolojik travma
4. Gastrointestinal sistem ve mikrobiyom
5. Obstetrik komplikasyonlar, yetersiz beslenme ve madde kullanımı gibi diğer çevresel maruziyetler.

1-Şizofreni hastaları genetik olarak inflamasyona yatkın olabilmektedir. Majör histokompatibilite (MHC) lokusu kromozom 6'da bulunur ve genomdaki diğer lokuslara kıyasla şizofreni ile en yüksek ilişkiye sahiptir (74,75,78,81–83). Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, bağışıklıktaki anahtar rolü ile bilinen kromozom 6p üzerindeki başlıca histokompatibilite kompleksinin, şizofreni hastalarında tek nükleotid polimorfizmleri için önemli bir bölge olduğunu göstermiştir (80). Bu bölge, doğal bağışıklığa dâhil olan genleri kodlar. Örneğin; MHC lokusunda bulunan kompleman bileşeni 4A (C4A), şizofreni ile oldukça ilişkilidir: C4A ekspresyonunu artıran varyantlar şizofreni için risk oluşturur (81).

Beyinde çeşitli işlevlere sahip şizofreni ile ilişkili genler de inflamasyon ile ilişkilendirilmiştir. Örneğin; farelerde DISC1 proteininin bozulması, şizofrenide suçlanan bağışıklık ile ilgili bir gen ağının düzensizliğine yol açmış; bu da bağışıklık dışı genlerin inflamasyonla ilgili gen ağlarının ekspresyonunu modüle edebileceğini düşündürmüştür (84).

2-İnfluenza virüsüne ve diğer patojenlere (*Toxoplasma gondii* ve herpes simpleks virüs tip 2 gibi) doğum öncesi maruziyet, çocuklarda şizofreni riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bu hipotez için destekleyici kanıtlar hayvan modellerinden elde edilmiştir (80). Enfeksiyöz patojenlerin çeşitliliği, patojenin tipinden ziyade gebelik sırasında genel immün aktivasyonunun psikoz ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Yaygın bir hipotez, bağışıklık aktivasyonuna yanıt olarak fetal kompartmandaki inflamatuvar moleküllerin değişen ekspresyon seviyelerinin beyin gelişimini ve sinirsel bağlantıyı bozabildiği ve böylelikle bireyin sonraki yaşamında zihinsel işlevleri üzerinde uzun vadeli etkileri olabileceği yönündedir (77).

Maternal immune activation (MIA) modellerinde hamile deneği enfeksiyonu taklit eden immünojenlere maruz bırakarak inflamasyon oluşturulmaktadır. MIA'yı modellemek için kullanılan en yaygın immünojenler, sırasıyla viral veya bakteriyel enfeksiyonu taklit eden poliinosinik: polisitidilik asit [poli (I: C)] ve lipopolisakkaritleri (LPS) içerir (81). Bir MIA modeli çalışmasında, immünojenlere maternal maruziyetin, maternal serum, amniyotik sıvı, plasenta ve farelerin fetal beyinde proinflamatuvar sitokinlerin (IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\beta$  ve IL-1 $\beta$ ) düzeylerini

artırdığı bulunmuştur (77). Diğer bir çalışmada; farelerde, annenin lipopolisakaride maruz kalmasının, yavruların artan anksiyete ve azalmış sosyal etkileşim gibi davranışsal özellikler göstermesine neden olduğu gösterilmiştir (80). İmmünojen enjeksiyonunu farklı zamanlarda uygulayan bir çalışmada; gebeliğin 9. gününde (insanlardaki gebeliğin 1. trimester eş değer) hamile farelere Poli I: C enjeksiyonun, akustik ön uyaran aracılı inhibisyon ölçümlerine göre sensörimotor kapılamada bozulma ile sonuçlandığı, bununla birlikte, gebeliğin 17. gününde yapılan Poly I: C enjeksiyonun ise hafıza işlevlerinde bozulmaya yol açtığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar inflamasyonun embriyonun bulunduğu gelişimsel basamaklara göre sinir sistemi üzerinde değişik fenotipik etkileri olduğunu göstermektedir (85).

Hayvan çalışmalarında, uterodaki yüksek IL-6 seviyelerinin yavrularda şizofreni benzeri semptomlara neden olduğu ve bu semptomların anti-IL-6 antikorları ile tersine çevrilebileceği gösterilmiştir. Ayrıca, çocukluktaki IL-6 seviyelerinin şizofreni için daha sonraki riski öngördüğü belirtilmiştir (86,87). Brown ve ark. (2004) tarafından 1959- 1967 yılları arasında 12.000 gebeden alınan serum örnekleri ile yapılan kohort çalışması; gebeliğin başından ortasına kadar influenzaya maruz kalmanın, çocuklarda şizofreni riskini üç kat ve ilk trimesterde influenza maruziyeti olan annelerin çocuklarında ise yedi kat arttığını bildirmiştir (88).

Maternal enfeksiyonların etkisiyle ilgili diğer mekanizma; doğuştan gelen bağışıklık sisteminin hücrelerinde bulunan ve patojenlere özgü molekülleri tanıyan toll benzeri reseptörler (TLR'ler) ile ilgilidir. Maternal enfeksiyonlardan kaynaklanan patojenik moleküllerin, bazı TLR'lerin aktivasyonunun kaynağı olabileceği düşünülmektedir (80).

3-Üçüncüsü, çocukluktaki psikolojik travma ile artan psikoz riski arasında ilişkidir. Çocukluk çağı travması öyküsü olan yetişkinlerde artmış inflamasyon kanıtı bulunmuştur (80). Örneğin, bir çalışmada çocukluk çağı travmasının inflamasyon üzerindeki etkileri incelenmiştir. Çocukluk çağı travmasına maruz kalan bireylerin, yetişkinlikte önemli ölçüde artmış periferik inflamatuvar belirteçlere sahip olduğu saptanmıştır (26). Bir meta-analiz, çocukken istismara maruz kalan yetişkinlerde önemli ölçüde daha yüksek CRP, TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyeleri bulmuştur. Bir başka çalışmada, doğum öncesi ve pubertal dönem boyunca strese maruz kalan fareler

incelenmiş ve her iki dönemde çevresel faktöre maruz kalan fareler, peripubertal dönemde artmış mikrogliyal aktivasyon dâhil olmak üzere, artmış nöroinflamasyon belirteçleri göstermiştir (80).

Şizofrenide “iki vuruşlu” nörogelişimsel modelde, perinatal bağışıklık aktivasyonu, çocukluk veya ergenlik döneminde strese yanıt olarak mikrogliya hücrelerinde aşırı aktivasyona neden olmakta ve böylece kritik nörogelişimsel aşamada, anormal sinaptik budanmaya yol açabilmektedir (80). İnflamasyon ve iki vuruş hipotezini birleştiren görüşe göre; genetik olarak duyarlı bireylerde çevresel etkiler, monositlerin / mikrogliaların aşırı inflamatuvar aktivasyonuna, Hipotalamo-pitüiter adrenal (HPA) eksen değişikliklerine ve böylelikle gelişimsel beyin anormalliklerine yol açarak ilk vuruş gerçekleşmiş olur (85,88).

Duyarlılaştırma (Kindling); stres enfeksiyon gibi bir uyarıcıya karşı oluşan ilk bağışıklık tepkisinin, aynı uyarıcıyla sonraki karşılaşmalarda yanıt için eşliğinin daha az olmasıdır. Duyarlılaştırma ile bağışıklık tepkisini aktive etmek için daha zayıf uyarıcı yeterli olur ve sitokin salınımı ilk maruziyette olduğundan daha fazladır. Kindling bağışıklık sisteminin hafıza işlevinden kaynaklanmaktadır. Stresle ilişkili proinflamatuvar sitokin salınımının koşullu süreçleri yeniden aktive ettiği varsayılır ve bu da "ikinci vuruş" olarak işlev görür (89). Monosit ve makrofajlardaki inflamatuvar genlerin ekspresyonunun normalden sapmasıyla, şizofreni hastalarında düşük dereceli inflamasyon ve buna bağlı duyarlılaşma olduğu, böylece stres veya patojen maruziyeti gibi çevresel faktörlere organizmanın verdiği yanıtın daha şiddetli olabileceği varsayılmaktadır (90).

4-Dördüncü olarak, son araştırmalar gastrointestinal sistemin ve mikrobiyomun şizofreni patogenezindeki etkisini değerlendirmiştir. Örneğin, gastrointestinal sistemi etkileyen bir otoimmün bozukluk olan çölyak hastalığı, şizofreni teşhisi riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Belirgin gastrointestinal sistem komorbiditeleri olmayan hastalarda bile, artan bağırsak geçirgenliğinin, antijenlerin sistemik dolaşıma girmesine ve etkileşime girmesine izin vererek, inflamatuvar bir yanıtı açtığı düşünülmektedir.

5-Şizofrenide diğler önerilen inflamasyon kaynakları arasında obstetrik komplikasyonlar, doğum öncesi ve doğum sonrası yetersiz beslenme ve madde kullanımını yer almaktadır (80).

Santral sinir sistemini (SSS)'ndeki inflamatuvar süreçleri modüle etme konusundaki çoklu rolleri nedeniyle mikrogliaların şizofrenideki inflamatuvar süreçlerde rolü önemli görünmektedir. Microglialar bir yandan, hücreyel onarım için önemli olan nörotrofik faktörleri salgırlarlar, enfeksiyon veya hücreyel kalıntıların temizlenmesine yardımcı olurlar. Diğler yandan, kronik veya abartılı mikroglial aktivasyon, proinflamatuvar faktörlerin aşırı salgılanmasına neden olur ve nörodejeneratif süreçleri başlatır. Bu nedenle genellikle "iki ucu keskin kılıç" olarak ifade edilirler (75). Microglia, sinaptik budama işleminde önemli bir rol oynar ve aşırı aktivasyonu, şizofreni ile ilişkili sinaptik kaybın kanıtlarını açıklamaya yardımcı görünmektedir (80). İlk ölüm sonrası immünohistokimyasal araştırmalar, bu bozukluktaki mikroglia anormallikleri açısından tutarsızdır. Bazı çalışmalar, şizofreni hastalarının beyinlerinde mikroglia hücre yoğunluklarının arttığını bildirirken; diğlerleri etkilenen bireylerde, önemli mikroglia değışiklikleri bulamamıştır. Mikrogliaların şizofrenideki rolünü incelemek için pozitron emisyon tomografisini (PET) kullanan çalışmalarda ise özellikle şizofreni hastalarının temporolimbik gri maddesinde artmış mikroglia aktivasyonunu doğrulanmıştır. Bu da bozukluğun mikroglia aşırı aktivasyonu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Şizofrenideki anormal astrosit fonksiyonlarının da patogeneizde etkili olduğu öne sürülmektedir. Bu konuda tekrarlanmış bir bulgu olan serum ve beyin omurilik sıvısında S100B proteininin seviyelerinin artmış olmasıdır. SSS'nde S100B adlı protein, kalsiyum bağlayan bir proteindir ve büyük bir kısmı aktif astrosit hücreleri tarafından üretilmektedir. S100B çeşitli nöronal ve glial sinyal mekanizmalarında ve mikroglia hücreleri üzerinde direkt fonksiyonel bir etkiye sahiptir. Bu nedenle, anormal astrosit fonksiyonları ile mikroglial aktivitedeki artış arasında ilişki olabileceği düşünölmektedir (75).

İnflamasyonun santral triptofan metabolizmasını etkilediğı gösterilmiştir. Kinurenin yolu, triptofan metabolizmasının yaklaşık %95 'ini oluşturur ve birkaç nöroaktif metabolit oluşumuna neden olur. Ortak öncü L- kinurenin'den sapan yolun

iki ana dalı vardır. Birinci yolakta astrositik kinürenin aminotransferaz (KAT) enzimi aracılığıyla L-kinureninden kinürenik asit (KYNA) üretilir. Yolun diğer dalında kinurenin 3-monooksijenaz (KMO) enzimi ile L-Kinureninden 3-hidroksikinürenin üretilir. Ayrıca 3-hidroksikinürenin kinüreninaz enzimi tarafından 3-hidroksiantranilik aside metabolize edilir. Bu, daha sonra nikotinamid adenin dinükleotide (NAD<sup>+</sup>) dönüştürülen, kinolinik asitin (QUIN) oluşumuna yol açar. Kinurenin yolunun iki hız kısıtlayıcı enzimi triptofan-2,3-dioksijenaz (TDO) ve indolamin-2,3-dioksijenaz (IDO), sitokinler tarafından kritik bir şekilde düzenlenir. KYNA esas olarak astrositlerde üretilirken, QUIN'in esas hücresel kaynağı mikroglia'dır (102). Psikoza yatkınlığı olan bireylerde stres ve / veya patojen maruziyeti, mikroglia hücrelerinin aşırı aktivasyonuna neden olur. Bu durum astrositlerin aktivasyonunu teşvik eder. Aktive edilmiş astrositler, kendi içlerindeki triptofan metabolizmasında görevli triptofan 2,3-dioksijenazın (TDO) enzimatik aktivitesini kolaylaştırarak KYNA üretimini uyaran bir dizi sitokin (esas olarak IL-6, IL-10 ve TGF- $\beta$ ) salgırlar. KYNA, NMDA reseptöründe ve  $\alpha 7$  nikotinik asetilkolin reseptöründe sinyallenmeyi bloke eder. Diğer yandan, aktive edilmiş mikroglialar, triptofan metabolizmasındaki diğer enzim olan IDO'nun enzimatik aktivitesini uyaran bir dizi proinflamatuvar sitokin (esas olarak IL-1 $\beta$ , IL-12 ve TNF- $\alpha$ ) salgırlar. Bu, serotonin biyosentezini zayıflatır ve QUIN ve 3-OHKY üretimini teşvik eder. QUIN ve 3-OHKY nörotoksiktir ve bu nedenle inflamasyon aracılı nörotoksositeye katkıda bulunabilir. IDO ve TDO'nun karşılıklı inhibitör etkileri bulunmaktadır. Böylece enzimatik aktiviteleri, hüküm süren sitokin ortamı tarafından kritik bir şekilde belirlenir (75).

İnflamasyonun nöroendokrin regülasyonundaki bozukluklar, şizofrenide anormal derecede artmış inflamatuvar yanıtların başka bir kaynağını sağlayabilir. İmmünolojik işlevler, özellikle HPA eksen olmak üzere, nöroendokrin sistemler tarafından modüle edilir. Doğuştan gelen bağışıklık sisteminin aktivasyonu, proinflamatuvar sitokinler aracılığıyla doğrudan veya dolaylı olarak HPA ekseninin aktivitesini artırır. Adrenal korteks tarafından glukokortikoid salınımı, HPA ekseninin en önemli hormonal çıktısıdır. Metabolik fonksiyonlarına ek olarak, glukokortikoidler, genel olarak çeşitli immün fonksiyonları ve özellikle de inflamatuvar tepkileri güçlü bir şekilde baskıladıkları immün sistemin homeostatik kontrolünün önemli bir parçasıdır.

Glukokortikoidler, proinflamatuvar sitokinler, prostaglandinler, lökotrienler ve COX-1 / COX-2 gibi proinflamatuvar moleküllerin üretimini ve / veya salgılanmasını baskılayarak güçlü antiinflamatuvar özelliklere sahiptir. İmmün fonksiyonların nöroendokrin geri besleme kontrolünün bozulması, inflamatuvar süreçler başlatıldıktan sonra inflamasyonun kalıcılığını kolaylaştırabilir. Şizofrenide yetersiz glukokortikoid sinyalleşme ve glukokortikoid direncine işaret eden kayda değer bir kanıt bütünü vardır. Glukokortikoid yanıtını değerlendirmek için, yaygın olarak kullanılan bir test olan deksametazon supresyon testini kullanan birkaç çalışma, en azından bir hasta alt grubunun glukokortikoidlere bozulmuş yanıt verdiğini ve şizofrenide baskılamada azalmanın daha yüksek olduğunu bildirmiştir (75).

### **Sitokinler ile İlişkili Bulgular ve İnflamasyon Hipotezleri**

Psikozda proinflamatuvar sitokinlerdeki artışlar şizofreniye özgü olmamakla ve diğer psikiyatrik bozukluklarda da görülmekle birlikte, belirli beyin bölgelerinde ve özellikle de beyin gelişimi sırasında, sitokinler ve nörotransmitterler arasındaki etkileşim şizofreni patofizyolojisine yer almaktadır (89). Şizofreni için immün sitokin temeli ile ilgili çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Bunlardan biri; kronik olarak aktive edilmiş makrofajlar ve T-lenfositler tarafından üretilen IL-1, IL-2, TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$ 'nın şizofreninin temel araçları olduğu makrofaj-T-lenfosit teorisidir. Diğeri; şizofrenide IL-2 ve IL-12 gibi Th1 sitokinlerinin azaldığı, IL-10 gibi Th2 sitokinlerinin arttığını savunan (74), Th1 hücresi (sitotoksik) bağışıklık fonksiyonundan uzaklaşıp Th2 hücresi (antikora bağımlı) bağışıklık tepkilerine doğru bir kaymayı varsayan Th2-hipotezidir. Bir diğeri de santral sinir sisteminde şizofreni patofizyolojisine katkıda bulunan anormal nörogenez, nöronal degradasyon ve beyaz cevher anormalliklerine neden olan, proinflamatuvar sitokinleri ve serbest radikalleri salgılayan mikroglia hipotezidir (83). Daha yakın tarihli çalışmalar Th1 ve Th2 aktivitesinin her ikisinde de artış olduğunu ve proinflamatuvar cevaba yanıt olarak kompanse edici bir antiinflamatuvar yanıtın varlığını göstermektedir (75,83,91). sIL-1RA, sIL-2R düzeylerinin periferde arttığını gösterilmesi de bunu desteklemektedir (75,92).

Psikozdaki inflamatuvar biyobelirteçleri ölçen çalışmaların çoğu kez kesitseldir; dolayısıyla inflamasyon ve psikoz arasındaki zamansal ilişkinin doğrudan çıkarılamayacağı sınırlılığı vardır. Birkaç uzunlamasına çalışma bunu ele almaya çalışmıştır (80). Örneğin; bir kohort çalışmasında, 9 yaşında iken katılımcılardan alınan kan örnekleri 18 yaşında değerlendirilmiş, 9 yaşında daha yüksek serum IL-6 seviyeleri, 18 yaşında iki kat daha fazla psikotik bozukluk riski ile ilişkilendirilmiştir. Çalışma ayrıca, çocuklukta artmış IL-6 konsantrasyonları ile genç yetişkinlikte subklinik psikotik deneyimlerin riski arasında, cinsiyet, vücut kütlesi, psikolojik ve davranışsal sorunlar da dâhil olmak üzere çeşitli potansiyel karıştırıcı faktörler dikkate alındıktan sonra da devam eden güçlü bir doz-yanıt ilişkisini göstermiştir (86). Diğer bir kohort çalışmasında, 15 yaşında yükselen serum CRP, 27 yaşına kadar şizofreni geliştirme riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (93). Bu bulgular, inflamatuvar tonustaki artışın, açık psikotik semptomların başlangıcından önce erken bir aşamada meydana geldiğini göstermektedir.

SSS genellikle periferik bağışıklık sisteminden kan-beyin bariyeri (KBB) tarafından korunmuş kabul edilir ve sitokinler, sağlam bir KBB'den kolayca geçmeyen nispeten büyük moleküllerdir. Ancak serum sitokinleri farklı yollarla SSS'ne ulaşabilirler; birincisi, proinflamatuvar sitokinler beyne sirkumventriküler organlar (humoral yol) yoluyla erişebilir. İkincisi, periferdeki sitokinler vagus sinirini uyararak, traktus solitarius (nöral yol) çekirdeğinin aktivasyonuna yol açabilir. Son olarak, sitokinler mikrogliya'yı monositleri (hücrel bir yol) toplaması için uyarabilir. Bu nedenle serebrospinal sıvı sitokin seviyelerine periferik katkı göz ardı edilmemelidir (74,78,94).

KBB etrafındaki SSS'ne geçişi açıklayan bu yollara ek olarak, KBB'nin kendi başına işlev bozukluğu da gösterilebilir. Psikozda KBB geçirgenliğinin arttığına dair kanıtlar vardır ve bu da periferden proinflamatuvar sitokinlerin KBB'yi geçerek SSS'deki inflamasyonu doğrudan etkileyebileceği bir mekanizma sağlar. Örneğin; bir meta-analizinde, şizofreni hastalarında kontrollere kıyasla S100 kalsiyum bağlayıcı protein B'nin (klasik olarak beyin hasarı ve KBB işlev bozukluğunun bir göstergesi olarak kabul edilir) kan seviyelerinin %76 arttığı saptanmıştır (80).



Meta analizler, kronik şizofreni hastalarında proinflamatuvar sitokinlerin arttığını göstermiştir. İlaç kullanımı olmayan ilk atak psikoza olan hastalarda ve klinik olarak yüksek psikoze risk taşıyan kişilerde benzer bulgular kaydedilmiştir. İnflamasyonun hastalığın erken safhalarında ortaya çıktığını ve sadece ilaç kullanımının bir sonucu olmadığı düşünülmektedir (80). Psikiyatri hastalarında kan sitokin değişikliklerini inceleyen bir meta analiz çalışması; ilk atak psikoze hastalarında IFN- $\gamma$ , IL-1RA, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, sIL-2R, TGF- $\beta$  ve TNF- $\alpha$  'nın belirgin olarak yükseldiğini, IL-4 seviyesinde ise belirgin düşüşün olduğu saptanmıştır. Yaş, cinsiyet, hastalık süresi, sigara ve VKİ gibi karıştırıcı faktörler dikkate alındığında da ilk atak psikoze IL-6 ve TNF- $\alpha$  artışı anlamlı bulunmuştur. Şizofreninin akut alevlenmesinde kontrollere göre, IFN- $\gamma$ , IL-1RA, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12, sIL-2R, TGF- $\beta$  ve TNF- $\alpha$  artışının yanı sıra IL-4 ve IL-10 seviyelerinde bir azalma olduğunu da gösterilmiştir. Kronik seyirde giden şizofreni hastalarında ise, kontrollere kıyasla IL-2, IL-4 ve IL-10 düzeylerinde anlamlı bir fark olmaksızın, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  düzeylerinin arttığı ve IFN- $\gamma$  ise azalma olduğu saptanmıştır. Yaş, cinsiyet, hastalık süresi, sigara ve VKİ gibi karıştırıcı faktörler dikkate alındığında da IL-6 ve şizofreni arasındaki ilişkinin devam ettiği gösterilmiştir (95).

Miller ve arkadaşlarının, 40 çalışmayı değerlendirdiği bir gözden geçirme ve meta-analiz çalışmasında; hastalarda akut dönemde artan IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$  ve IL-6'nın antipsikotik tedavi ile normale döndüğü, bu nedenle bu sitokinlerin şizofrenide durum belirteci (state marker) olduğu, IL-12, IFN- $\gamma$ , sIL-2R ve TNF- $\alpha$  'daki artışın akut dönem dışında antipsikotik tedavi sonrasında da devam ettiği, bu nedenle bu sitokinlerin özellik belirteci (trait markers) olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yazarlar çalışmaların çoğunda yaş, sigara içimi, VKİ gibi karıştırıcı faktörlerin dikkate alınmadığını, bu nedenle bu çalışmaları yorumlarken bunun dikkate alınması gerektiğini belirtmişlerdir (83). Başka bir meta-analiz, sağlıklı kontrollere kıyasla şizofreni hastalarından alınan beyin omurilik sıvısı örneklerinde, diğer birçok inflamatuvar ölçümün yanı sıra IL-6 ve IL-8'de önemli artışlar olduğunu bulmuştur (96).

70 kronik şizofreni hastası ile yaş ve cinsiyet olarak eşleşmiş 30 sağlıklı kontrolün serum IL-2, IL-6 ve IL-8 düzeyleri karşılaştırıldığı çalışmada, kronik

şizofreni hastalarında serum IL-2, IL-6 ve IL-8 seviyeleri önemli ölçüde yüksek saptanmıştır (97).

Akut psikotik semptomları bulunan ve en az 4 ay boyunca ilaçsız olan 71 şizofreni hastası ve 174 kontrolün plazma sitokin seviyelerinin incelendiği çalışmada, hasta grubunda IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyelerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu, IL-4 ve IL-2 seviyelerinin ise daha düşük bulunmuştur. Çalışmada 6 haftalık antipsikotik ilaç tedavisinden sonra IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerinin önemli ölçüde azaldığı belirtilmiştir (98).

Şizofreni hastaları, hastaların şizofreni olmayan birinci derece yakınları ve sağlıklı kontrol grubu ile yapılan bir karşılaştırma çalışmasında ise kontrol grubuna göre hem şizofreni hastalarında hem de etkilenmemiş birinci derece akrabalarında IL-4 gibi antiinflamatuvar sitokinlerde önemli bir düşüşle birlikte, proinflamatuvar sitokinlerin (sIL2R, IL-6, and TNF- $\alpha$ ) serum seviyelerinde anlamlı bir artış tespit edilmiştir (99).

Yukardaki veriler göz önüne alındığında IL-6'nın şizofreninin tüm evrelerinde çoğunlukla tutarlı sonuçlar gösteren bir sitokin olduğu anlaşılmaktadır; bizde bu nedenle çalışmamızda IL-6 'yı kullandık.

## **IL-6**

IL-6'nın temel etkisi akut faz proteinlerinin travma, enfeksiyon gibi zararlı uyarılara yanıt olarak hepatositler tarafından salınmasının indüksiyonu ve kontrolüdür. Diğer bir önemli etkisi, B hücrelerinin olgunlaşmasının, farklılaşmasının ve antikor üretiminin uyarılmasıdır. Aynı zamanda otokrin büyüme faktörü olarak da görev alır. IL-6, proinflamatuvar özelliklerinin yanında antiinflamatuvar özelliklere de sahiptir (94). IL-6, katekolaminlerin nörotransmisyonu üzerine hipokampus ve frontal kortekste dopaminerjik ve serotonerjik döngüyü artırarak etkisini gösterir. Ayrıca IL-6 'nın glutamaterjik nörotransmisyonda rol oynayan kinurenin yolunu etkinleştirdiği bilinmektedir (100).

Özellikle, IL-6 şizofreninin patofizyolojisinde yer almıştır (101). IL-6, birçok enfeksiyonda koruyucu özelliklere sahip olabilirken, merkezi sinir sisteminde aşırı

eksprese edildiğinde, otoimmün ensefalit ve çeşitli nörolojik hastalıklarda olduğu gibi kronik inflamasyonun sürmesinde anahtar rol oynamaktadır (100).

IL-6'nın psikozun alevlenmesi için bir durum belirteci olduğu varsayılır. Miller ve diğerleri tarafından yapılan meta-analizde; IL-6'nın, ilk atak psikoz ve akut nükseden hastalarda artan ve antipsikotik tedavi ile normale dönme eğilimi olan, şizofreninin bir durum belirteci olduğu bulunmuştur (58). Başka kanıtlar, IL-6 seviyesinin şizofreni için riskli zihinsel durumu olan kişilerde zaten arttığını ve bu kişilerde şizofreniye geçişin bir göstergesi olabileceğini göstermektedir (102).

Yakın tarihli bir meta-analiz şizofreni hastalarının serum IL-6 seviyelerinin sağlıklı kontrollerden önemli ölçüde daha yüksek olduğunu ve tedaviden sonra serum IL-6 düzeylerinde düşme olduğunu saptamıştır. Aynı meta-analizde şizofreni hastalarında tedaviden sonra serum IL-6 düzeyi azalma gösterse de sağlıklı kontrollerden daha yüksek düzeylerini korumuştur. Yazarlar tedaviden sonra serum IL-6 düzeylerindeki azalmada antipsikotik tedavilerin etkili olabileceğini belirtmişlerdir (103).

Kesitsel çalışmalar, IL-6'nın sağlıklı bireylerde bilişsel fonksiyonlar üzerine olumsuz etkileri olduğunu ve sağlıklı yetişkinlerde indüklenen hafif geçici IL-6 yükselmelerinin, hafıza testlerinde kötü performans ve artan reaksiyon süresi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Serum IL-6 seviyeleri şizofreni hastalarında kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ve şizofrenide serum IL-6 ile bilişsel fonksiyonlar arasındaki ters ilişkinin toplam PANSS puanı, depresyon şiddeti ve klorpromazin eşdeğerleri için düzeltildiğinde bile devam ettiği görülmüştür (104). Sağlıklı yetişkinler üzerine yapılan çalışmalar, IL-6 plazma seviyesinin semantik akıcılık, işitsel tanıma belleği, dikkat, çalışma belleği ve aynı zamanda yürütücü işlevler ile negatif korelasyonu olduğunu göstermektedir. Daha yaşlı kişilerde yapılan çalışmalar, plazma IL-6 düzeyi ile çalışma belleği, yürütücü işlevler, işlem hızı, dikkat, yönelim, bellek, psikomotor hız, semantik akıcılık da dâhil olmak üzere birçok bilişsel alanda bozulma ile ilişkili olduğunu göstermektedir (101).

## İNFLAMASYONUN SEMPTOM KÜMELERİ İLE İLİŞKİSİ

Şizofreni hastalarında plazma IL-6 ve IL-8 konsantrasyonlarının yanı sıra kan beyin bariyeri bozulmasının göstergesi olan çözümlü belirteçler, negatif semptomların şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (101). İlaç kullanımı olmayan psikoz hastalarının “defisit” ve “non-defisit” olarak iki gruba ayrılarak karşılaştırıldığı bir çalışmada eksiklik özelliği olan hastaların, eksiklik özelliği olmayan eşleştirilmiş hastalara göre daha yüksek IL-6 ve CRP konsantrasyonlarına sahip olduğu gösterilmiştir (105).

Pozitif semptomlarla ilişkisi açısından bakıldığında literatürde tutarlı bulgular yoktur (75). Riskli mental durumu olan deneklerde ve kronik şizofreni hastalarında IL-6 plazma seviyeleri ile pozitif semptom şiddeti arasında pozitif korelasyon olduğu ileri sürülmüştür. Pozitif semptomları baskın olan hastaların PBMC’lerinde IL-6 mRNA seviyelerinin yüksek olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte diğer bir çalışma şizofreni tanılı ilaç kullanımı olmayan erkek hastalarda IL-6 serum seviyeleri ile negatif semptom şiddeti arasındaki pozitif korelasyon olduğunu gösterilmiştir (100). Sınırlı sayıda çalışma haricinde, araştırmaların çoğu şizofreninin pozitif semptomlarının şiddeti ile IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi prototipik proinflamatuvar sitokinlerin artmış seviyeleri arasında kesin bir pozitif korelasyon gösterememiştir (75).

Şizofreni hastalarında dikkat, hafıza, muhakeme ve işlem hızı dâhil olmak üzere bilişsel işlevlerin orta ila ciddi derecede bozulduğu gösterilmiştir (106). Hastalarda antipsikotiklere eklenen antiinflamatuvar tedavinin, semptomların şiddeti açısından yararlı etkilere sahip olmasının yanı sıra özellikle bilişsel bozukluğu da hafiflettiği bildirilmiştir (101).

Şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda high sensitive C-Reaktif Protein (hsCRP) ve IL-6 düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre serum IL-6 ve hsCRP düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Hem hsCRP hem de IL-6 seviyelerinin sinsi psikoz başlangıcı, hastalık süresi ve kötüleşen kronik şizofreni seyri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Yaş, eğitim seviyesi, hastalık süresi, toplam PANSS puanı, depresyon şiddeti ve klorpromazin eşdeğeri için düzeltme yapıldıktan sonra da IL-6 ve hsCRP seviyeleri ile daha kötü bilişsel performans arasındaki pozitif ilişkinin devam ettiği gösterilmiştir (101).

Şizofrenide bilişsel işlev bozukluğunun altında sitokin aracılı inflamatuvar süreçlerin rolü olduğu düşünülmektedir. Sağlıklı gönüllülerde lipopolisakkarit enjeksiyonunun neden olduğu spesifik olmayan periferik immün aktivasyon, depresif ruh hali, anksiyete ve azalmış bilişsel performansa ek olarak serum IL-6 konsantrasyonlarını artırmaktadır. Kemirgenlerde yapılan çalışmalar, sitokinlerin hafıza, uzun süreli güçlendirme (LTP), sinaptik plastisite ve nörojenez dâhil olmak üzere fizyolojik rollerine dikkat çekmiştir. Hafif sistemik inflamasyonun, medial temporal lobda glikoz metabolizması üzerindeki etkisiyle insanlarda, uzaysal hafızada bozulmalara neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca farelerde yapılan çalışmalar, IL-6 gibi periferik sitokinlerin beyni nasıl etkileyebileceğini göstermiştir: Nöral yolda, dolaşımdaki IL-6 vagus siniri üzerindeki reseptörlere bağlanır ve sinyal, retrograd aksonal taşıma ile beyin sapı yoluyla hipotalamik beyin çekirdeklerine ulaşır. SSS'ne girdikten sonra, mikroglia'yı aktive eden sitokin sinyali amplifiye edilir ve beyinde proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve proteazların salgılanmasına yol açar. Bu haberciler, triptofanı kinürenine metabolize eden ve her ikisi de glutamaterjik nörotransmisyonla ilgili olan kinurenik asit ve kinolonik asit konsantrasyonlarının artmasına yol açan enzimatik süreci aktive eder. Sitokinler ayrıca toksik nitrik oksit konsantrasyonunu artırarak oksidatif stresi artırır ve HPA eksenini aktive ederek kortizol salınımına yol açar. Bu etkiler şizofreninin negatif, bilişsel ve pozitif semptomlarına ve ayrıca bozulmuş ruh hali, biliş ve algıya katkıda bulunabilir (107).

### **ŞİZOFRENİ ve ANTI-İNFLAMATUAR TEDAVİ**

Antiinflamatuvar ilaçların şizofrenide faydalı olduğu bulgusu, inflamasyonun şizofrenide rol oynadığına dair başka bir kanıtı sağlar. En geniş çapta incelenen COX inhibitörü, seçici bir COX - 2 inhibitörü olan selekoksibdir (89).

Şizofreni hastalarında amisülpiride eklenen selekoksib ve plasebonun karşılaştırıldığı çift-kör plasebo kontrollü bir çalışma, amisülpirid ve selekoksib alan grupta plasebo alan gruba göre, PANSS -N puanında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu göstermiştir (108).

Diğer bir antiinflamatuvar ajan olan asetilsalisilik asit (ASA) da şizofreni spektrum bozukluklarında olumlu etkiler göstermiştir (89). Kronik şizofreni hastası

olan 70 hastayı içeren çift kör bir çalışmada, katılımcılar standart antipsikotik tedaviye ek olarak aspirin veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Aspirin ile tedavi sonrası 3. ayda PANSS-P ve PANSS-T skorlarında önemli düşüşler gösterilmiştir. Başka bir çalışma, aspirin kullanan hastaların 4 ayda toplam genel psikopatoloji puanlarında önemli düşüş gösterdiğini, ancak PANSS-P ve PANSS-N puanlarında bu düşüşün olmadığını göstermiştir (105). Şizofrenide NSAİİ'ler ile ilgili beş çift kör çalışmanın meta-analizi (dört selekoksib çalışması ve bir ASA), ilaçların hem genel semptomlar hem de pozitif ve negatif semptomlar üzerinde önemli etkileri olduğunu bulmuştur. Bununla birlikte, şizofrenide sekiz çalışmanın (altı selekoksib ve iki ASA) meta-analizi, ilk atakta önemli etkiler bulurken kronik hastalarda aynı etkiyi gösterememiştir. Çalışmaların sonuçları antiinflamatuvar tedavinin etkinliğinin hastalık evresi ile bağlantılı olduğunu, kronik olgularda daha az etkinlik olabileceğini düşündürmektedir (89).

### **LNC RNA**

Yeni nesil dizileme (NGS) teknolojisinin transkriptom analizine uygulanması, genomumuza bakışımızı kökten değiştirmiş ve daha önce protein kodlamaması nedeniyle "çöp DNA" olarak kabul edilen kısmın aslında aktif olarak düzenleyici rollere sahip binlerce kodlamayan RNA transkriptini oluşturduğunu ortaya çıkarmıştır. İnsan genomunun %80'inden fazlasının aktif olarak transkribe edildiği tahmin edilmektedir, ancak sadece yaklaşık %2-%3'ü proteinlere çevrilmektedir, bu da genomumuzun transkripsiyon çıktısının neredeyse kodlamayan RNA'lar (ncRNA'lar) tarafından tekelleştirildiği anlamına gelmektedir. Uzun kodlamayan RNA'lar (lncRNA), insan genomundaki en bol ncRNA'dır. Dikkat çekici bir şekilde, ökaryotik organizmaların evrimi sırasında protein kodlayan genlerin ve karşılık gelen dizilerin sayısı sabit kalırken, lncRNA'ların sayısı artan gelişim ve organ karmaşıklığıyla birlikte belirgin bir şekilde artmaktadır (109).

GENCODE projesi, insan genomunda yaklaşık 29.000 lncRNA'yı açıklamıştır, bunun 4000–20.000'den fazlası sadece beyinde ifade edilmektedir. Beyin tarafından eksprese edilen lncRNA'lar, diğer dokularda bulunanlarla karşılaştırıldığında en fazla korunmuş transkripttir. Ayrıca, beyne özgü lncRNA'lar, beyinde mRNA'lardan daha

fazla uzay-zamansal özgüllük sergiler. Önceki transkriptom çalışmaları, çeşitli lncRNA'ların, belirli gelişim zaman noktalarında korteks, serebellum ve hipokampus gibi belirli beyin bölgelerinde özellikle ifade edildiğini keşfetmiştir. Nöral kök hücre aracılı farklılaşma sırasında bir veya daha fazla gelişim aşamasında dinamik olarak ifade edilen 169 lncRNA'nın analizi, bu lncRNA'ların, sinir gelişiminde kritik olan proteinleri kodlayan genlerle birlikte ifade edildiğini göstermiştir (110).

LncRNA'lar, hedef gen ekspresyonunu düzenleyen > 200 nükleotidin kodlamayan RNA sekansları olarak tanımlanır; intergenik, intronik, çift yönlü (bidirectional), güçlendirici, sens veya antisens olarak kategorize edilebilir ve *signal*, *decoy*, *guide* ve *scaffold* olarak sınıflandırılan etki mekanizmalarına sahip olabilirler.

LncRNA'lar en yaygın olarak genomik konumlarına göre sınıflandırılmıştır. 1) İntergenik lncRNA'lar (lincRNA'lar) iki protein kodlayan gen arasında bulunur; lncRNA'ların çoğu bu kategoriye aittir. 2) İntronik lncRNA'lar, protein kodlayan genlerin intronlarında bulunur. 3) Bidirectional promoter lncRNA 'lar, sense zincir üzerindeki promotörün 1 kb' si içinde yerleşmiştir ve anlamlı zincir üzerindeki promotörün karşı yönüne doğru transkribe edilir. 4) Enhancer lncRNA'lar (elncRNA'lar) genellikle <2 kb'dir ve genomun güçlendirici bölgelerinden kopyalanır. 5) Sense lncRNA'lar, protein kodlayan genlerin anlamlı zincirinden kopyalanır; intronlarla ve eksonun bir kısmı veya tamamı ile örtüşebilir. 6) Antisens lncRNA'lar, protein kodlayan genlerin tamamlayıcı zincirinden kopyalanır ve anlamlı sekansın bir veya birkaç intronu ve ekzonu ile örtüşebilir (111).

LncRNA'lar, mRNA'larla bazı benzerliklere sahiptir; RNA polimeraz II tarafından kopyalanırlar, genellikle 5'ucuna metilguanosa eklenebilir, 3'ucu poliadenile edilebilir ve kendi promoter bölgeleri vardır. Protein kodlayan mRNA'lardan farklı olarak, çoğu lncRNA'da açık okuma çerçevesi (ORF) yoktur, saptanabilir peptidler üretmezler ve daha az ekzon içerirler. LncRNA'ların promoter bölgeleri protein kodlayan genlerinkine benzer şekilde yüksek oranda korunmuştur. Bu yüksek oranda korunmuş promoterler, transkripsiyon faktörlerini bağlar ve dokuya özgü ekspresyon için kromatin yeniden modelleme olaylarına katılırlar. Çalışmalar; lncRNA'ların ekspresyonunun, protein kodlayan genlerin ekspresyonu ile karşılaştırıldığında daha düşük ve daha doku farklılaşma aşamasına

özgü olduğunu göstermiştir, bu da onların doku ve organların oluşumunda, işleyişinde ve hücre kimliğinin modülasyonunda rol oynadıklarını düşündürmektedir. Bu, özellikle en fazla sayıda lncRNA'yı ifade eden insan beyni için geçerlidir (109).

LncRNA'lar çoğunlukla, epigenetik seviyede gen ekspresyonunu düzenledikleri çekirdekte lokalizedir. Az bir kısmı da translasyonu düzenledikleri sitoplazmada (~%15) mevcuttur. LncRNA'lar, hedef genlerle etkileşir ve RNA-DNA-protein kompleksleri oluşturmak için proteinleri bağlarlar. Bu kromatin modifikasyonu ile transkripsiyonun düzenlenmesine yol açar. Kromatin modifikasyonu signal, decoy, guide ve scaffold olmak üzere en az dört farklı mekanizma ile gerçekleştirilebilirler (111).

Bazı lncRNA'lar, belirli uyarılara yanıt olarak sinyaller (signal) olarak işlev görür ve transkripsiyonu aktive eder veya bastırır. Tuzak (decoy) lncRNA'lar, transkripsiyon faktörleriyle etkileşime girerek ve onları hedef genlerinden ayırarak transkripsiyon baskılayıcıları olarak hizmet eder. Bazı lncRNA'lar, histon modifikasyonu yoluyla gen ekspresyonunu düzenleyebilen ribonükleoprotein kompleksleri (RNP'ler) oluşturan birkaç proteini bir araya getirerek yapı iskelesi (scaffold) görevi görür. LncRNA'lar, düzenleyici proteinleri bağlayarak kılavuz (guide) RNA'lar olarak işlev görebilir ve bunları kromatin modifikasyonu için spesifik lokuslara yönlendirebilir. Ek olarak, lncRNA'lar, sitoplazmada protein fosforilasyonu gibi farklı düzenleyici mekanizmalar tarafından hücrel sinyalizasyona dâhil olur. Ayrıca mRNA dizisini bağlayabilir ve stabilitesini değiştirebilirler. Birkaç lncRNA hem endojen RNA hem de dairesel RNA'lar olarak miRNA sponge görevi görür (110).

Şizofrenide lncRNA 'ları araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Şizofreni hastalarında, farklı şekilde ifade edilen lncRNA'ları (PBMC'lerdeki) sağlıklı kontrollerle kıyaslayarak sistematik olarak tarayan bir çalışmada, mikroarray analizi sağlıklı kontrollere kıyasla şizofreni hastalarında önemli ölçüde farklı ifade edilen (62'si upregüle, 63'ü downregüle şekilde) 125 lncRNA olduğunu göstermiştir (88). Bir başka çalışmada lncRNA Gomafu (MIAT) 'nun, şizofreniye bağlı alternative splicing modellerini düzenlemek için serin / arginin açısından zengin splicing faktörü 1 gibi faktörlere doğrudan bağlandığı ve Gomafu'nun düzensizliğinin, şizofreni ile ilişkilendirilen hatalı alternative splicing modellerine yol açtığını gösterilmiştir. Diğer



bir çalışma, lncRNA Gomafu'nun dolaylı olarak RNA bağlayıcı protein Celf3'ü ve diğer ekleme faktörlerini şizofreni ile ilişkili genlerin fonksiyonlarını düzenlemek için modüle ettiğini ve Gomafu'nun düzensizliğinin, şizofreni ile ilişkili genler DISC1 ve ERBB4'ün yukarı regülasyonuna yol açtığını göstermiştir (110,112).

DLG2AS, şizofreni ile ilişkili kromozomal bölge 11q14'te yer alan, DLG-2 geniyle örtüşen bir lncRNA'dır. Sinaptik uzun süreli güçlendirme ve aksonal rehberlik sinyali dâhil olmak üzere beyin gelişiminde rolü olan DLG-2'nin antisens düzenleyicisi olarak işlev görür. DLG2AS Brodmann bölgesi 21, 22 ve 9'da ve şizofreni hastalarının hipokampusünde downregüle edilmiş olarak gösterilmiştir. Ek olarak, şizofrenide diğer lncRNA'ların, HAR1, Evf2, C6UAS, BDNF-AS ve LINC00271 de dâhil olmak üzere rolü olabileceği belirtilmiştir (110).

Çalışmamızda araştırdığımız TMEVPG1 ve NRON lncRNA'nın her ikisinin de proinflamatuvar sitokin gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir (113). LncRNA TMEVPG1 ve NRON 'u birlikte şizofreni hastalarında inceleyen literatürde sadece bir çalışma (9) bulunmaktadır. LncRNA NRON'u şizofreni hastalarında inceleyen başka çalışma olmamakla birlikte, LncRNA TMEVPG1 (Ifng-AS1), bipolar hastalarla birlikte şizofreni hastalarında bir çalışmada (114) daha incelenmiştir. Ancak literatürde şizoafektif hastalarda bu LncRNA 'ları araştıran çalışma bulunmamaktadır

### **LncRNA TMEVPG1**

LncRNA TMEVPG1, Nettoie Salmonella pas Theiler's-NeST ve Ifng-AS1 olarak(9) da adlandırılmaktadır. TMEVPG1, IFN- $\gamma$  'nın bitişiğinde bulunan intergenik bir anti-sens lncRNA olarak tanımlanmıştır. Bu bölge daha önce, bazı fare türlerinde enfeksiyondan sonra temizlenen, ancak diğerlerinde olmayan, doğal bir fare patojeni olan Theiler virüsünün kalıcılığı için duyarlılık lokusu olarak tanımlanmıştır. Aynı zamanda TMEVPG1 ekspresyonundan yoksun farelerin analizi ile immün yanıtta bu lncRNA'nın in vivo rolünün olduğunu gösterilmiştir. Bu farelerde daha yüksek TMEVPG1 ekspresyonu, Theiler virüsünün artan kalıcılığı ile ilişkiliydi, ancak ilginç bir şekilde, gram-negatif bakteri Salmonella Enterica'nın neden olduğu enfeksiyona karşı dirence de yol açmıştır. TMEVPG1'ye bağlı fenotipler, hematopoetik hücrelerdeki kusurlardan kaynaklanmaktadır. NeST, CD8 + T hücrelerinde, CD4 + T

yardımcı 1 (Th1) hücrelerinde ve doğal öldürücü hücrelerde eksprese edilir ve ekspresyonu, Th1 farklılaşma programına yanıt olarak, transkripsiyon faktörleri T-bet, STAT4 ve NF- $\kappa$ B'nin birlikte faaliyetlerine bağlı görünmektedir (113–116). TMEVPG1'nin IFN- $\gamma$ 'ya yakınlığı, TMEVPG1'nin sitokin IFN- $\gamma$  'yı düzenlemesi yoluyla patojen tepkilerini etkileyebileceğini düşündürmektedir. Gerçekte, NeST'nin ekspresyonu, aktive CD8 + T hücrelerinde IFN- $\gamma$  üretimini dramatik bir şekilde arttırırken, aktive CD4 + T hücrelerinde etkisi görülmemiştir (113). TMEVPG1, histon H3 lizin 4 (H3K4) metiltransferaz kompleksinin bir bileşeni olan WDR5'e bağlanır ve IFN- $\gamma$  lokusunun H3K4 metilasyonunu sağlayarak, IFN- $\gamma$  transkripsiyonunu arttırmak için T-bet ile iş birliği yapar (9). Ek olarak, TMEVPG1, CD8 + T hücrelerinde IL-17, TNF- $\alpha$  ve RANTES dahil olmak üzere diğer birçok inflamatuvar proteinin üretimini de düzenlediği görülmektedir. Bu genlerin transkripsiyonunun aynı zamanda TMEVPG1 aracılı epigenetik modifikasyonlar tarafından mı yoksa otokrin IFN- $\gamma$  sinyallemesi tarafından mı yönlendirildiği belirsizliğini korumaktadır (113).

### **LncRNA NRON**

LncRNA'lar uygunsuz T hücresi tepkilerinin sınırlandırılmasında da rol oynar. Aktive edilmiş T hücrelerinin nükleer faktörü (NFAT), T hücresi aktivasyonu için kritik olan kalsiyum bağımlı bir transkripsiyon faktörüdür (113). Bağışıklık hücrelerinde NFAT'nin temel bir işlevi, güçlü immünomodülatör sitokinlerin (IL-6, IL-4, IL-13, IL-10 ve IL-12, IL-2 ve TNF- $\alpha$  gibi) ekspresyonunu düzenlemektir (116). Bir in vitro shRNA taraması, NRON'u NFAT'a yanıt veren genlerin transkripsiyonel aktivasyonunu baskılayan bir lncRNA olarak tanımladı. Birlikte immün-presipitasyon ve kütle spektrometresi çalışmaları, T hücrelerinde, NRON'un, sitoplazmada fosforile NFAT'ı ayıran büyük bir RNA-protein kompleksi oluşturduğunu gösterdi. Protein kompleksinin üyeleri arasında kalmodulin bağlayıcı protein IQGAP1 (IQ motifi içeren GTPaz aktive edici protein 1) ve KPNB1 (karyopherin beta 1) gibi nükleer taşıma faktörleri yer alır. T hücresi aktivasyonu üzerine NFAT, kalsiyum / kalmodüline bağımlı fosfataz kalsinörin tarafından defosforillenir ve transkripsiyonu etkinleştirebileceği çekirdeğe taşınır. Buna göre, NRON'un devreden çıkarılması, stimülasyondan sonra artan NFAT defosforilasyonu, nükleer translokasyon ve sitokin

üretimi ile sonuçlanır. NRON için in vivo bir fonksiyon, NRON-NFAT kompleksinin başka bir protein üyesi olan lösince zengin tekrar kinaz 2 (LRRK2) eksikliği olan fareler üzerinde yapılan çalışmalarla gösterildi. LRRK2 fiziksel olarak NRON ve IQGAP1 ile ilişkilidir ve NFAT ile kompleks oluşturarak stabilizasyonuna yol açar. LRRK2 eksikliği, NFAT nükleer translokasyonunun ve hedef gen ekspresyonunun artmasına yol açar. Önemli olarak, bir otoimmün kolit modelinde, LRRK2 -/- fareleri, yabani tip kontrollerden daha şiddetli hastalık geliştirmiştir. Şiddetli hastalık belirtileri, kolonun inflamatuvar hücreler tarafından artmış infiltrasyonunu ve daha yüksek seviyelerde inflamatuvar sitokin salınımını içerir. Bu sonuçlar, doğuştan gelen bağışıklık aktivasyonunu düzenlemede lncRNA'ların, bağışıklık tepkisi sırasında oto-inflamatuvar hasarı sınırlamada hala büyük ölçüde keşfedilmemiş olmakla birlikte önemli bir roller oynayabileceğini göstermektedir (113).

## **BİLİŞSEL İŞLEVLER**

Şizofrenide en sık etkilendiği düşünülen bilişsel işlevler; yürütücü işlevler, dikkat, algısal motor işleme, vijilans (dikkati sürdürme), sözel öğrenme ve bellek, sözel uzamsal işlem belleği, sözel akıcılık şeklindedir (117).

Yürütücü işlevler birbiriyle ilişki bir grup bilişsel işleve verilen genel bir addır. Otomatik ve dürtüsel yanıtları bastırıp üzerinde düşünülmüş bir yanıt vermemiz, farklı düşünceleri akılda tutup, bu düşünceleri farklı açılardan değerlendirmemiz, strateji oluşturmamız ya da değiştirmemiz gerektiğinde önemli olan yetiler yürütücü işlevler kapsamındadır. Prefrontal korteks merkezli nöral devreler yürütücü işlevler açısından kritik öneme sahiptir (118). WKET yürütücü işlevlerin değerlendirilmesinde en sık kullanılan testtir. Şizofreni hastalarında pek çok çalışmada bu testin çeşitli bölümlerinde (kategori oluşturma, perseveratif hata gibi) orta ile şiddetli arasında değişen düzeylerde bozulma olduğu gösterilmiştir (117).

Yürütücü işlevlerin temel bileşeni çalışma belleği (işleyen bellek) olarak adlandırılan bilgiyi akılda tutma ve onunla işlem yapma yetisidir. Çalışma belleği konuşulanı ya da okunanı anlama, matematiksel işlem yapma, planlama, dikkatin kaydırılabilmesi gibi diğer birçok bilişsel işlevde temel bir yetidir (118). Şizofreni hastalarında hem görsel -uzamsal hem de sözel işleyen bellek bozuklukları

gösterilmiştir (117). Bozulmuş çalışma belleğinin, klinik tablo ve bozukluğun işlevsel sonuçlarıyla ilişkili olarak şizofrenideki temel bilişsel eksiklik olduğu düşünülmüştür. Çalışma belleği, kodlama sürecinde önemli bir rol oynar ve çalışma belleğindeki anormallikler şizofrenideki sözel kodlama eksikliğine ve diğer bilişsel işlev bozukluklarına katkıda bulunur (118).

Diğer bir yürütücü işlev tipi inhibitör kontrol; baskın ya da otomatik bir davranışı ketleyip, onun yerine hedef olarak seçilen ya da daha adaptif olan davranışın ortaya konabilme yetisidir. Dikkat çeldirici uyarının ya da baskın motor ve bilişsel yanıtın inhibisyonu birbirlerine daha benzerdir ve enterferans kontrol olarak kavramlaştırabilir (118)

Bilişsel esneklik inhibitör kontrol ve çalışma belleğinden daha ileri seviye bir yürütücü işlevdir. Bilişsel esneklik yeni öğrenilen kuralı ve bir adım önce kullanılan bakış açısını değiştirebilme yetisidir. Hem çalışan bellek hem de inhibitör kontrolü içeren daha ileri bir yetidir. Gelişim sürecinde bu üç yürütücü işleve akıl yürütme, problem çözme ve planlama gibi daha ileri seviye işlevler eklenir.

İşlem hızı görece basit ve iyi öğrenilmiş bilişsel görevleri hızlı ve etkin bir şekilde yapabilme yetisidir. Frontal lobun parietal lob, striatum ve diğer beyin bölgeleriyle bağlantısını sağlayan beyaz cevher yolakların bütünlüğünün korunması işlem hızı için kritik önem taşımaktadır.

Dikkat; bilişsel kaynaklarımızı hedef uyarana odaklarken, hedefle ilgisiz diğer uyarıları göz ardı etme yetisidir. Posterior parietal lobun önemli rol oynadığı arka dikkat sistemi uyarılara genel dikkat halinden tek bir uyarana odaklanmamızı sağlar. Bu uyarılarla karar verme süreçlerinde ve dikkatin daha üst seviye türleri için anterior singulat korteks ve ilişkili bölgeler rol oynar. Daha üst seviye dikkat süreçleri, dikkatin sürdürülmesi, seçiciliği, kaydırılabilmesi ve bölünebilmesini içerir. Bu üst düzey dikkat türleri için çalışma belleği de önem taşımaktadır (118).

Bellek bireyin karşılaştığı olay ya da deneyime ait bilgiyi kaydettiği, depoladığı ve geri çağırdığı bir sistemdir. Bellek işlevlerinin temporal ve hipokampal bölgelerin işlevi olduğu bilinmektedir. Prefrontal korteks ise belleğin geri çağırma işlevi ile ilgilidir. Şizofreni hastalarının öğrenme sırasında özellikle uygun öğrenme stratejileri

kullanamadıkları bilinmektedir. Anlamsal bağlantılar kurarak bilgiyi geri çağırabildikleri ya da ipucu verilerek daha kolay hatırladıkları, ancak iradi hatırlama stratejileri üretmedikleri görülmüştür (117).

Şizofrenide tüm bu bilişsel alanları etkileyen yaygın bir bozukluk söz konusudur. Bu yaygın bilişsel bozukluk şizofrenide kortiko-serebellar-talamik - kortikal döngüleri içine alan bir etkilenmeyi düşündürmektedir. Hem bilişsel hem de görüntüleme yöntemleri ile gerçekleştirilen çalışmalarda özellikle prefrontal korteks, talamus ve serebellumun şizofrenide etkilenen bölgeler olduğu gösterilmiştir. Buradan hareketle şizofrenide bu beyin yapılarını içeren döngülerde bilgi akışının durduğuna vurgu yapılmış ve şizofrenide 'bilişsel dismetri' kavramı ortaya atılmıştır. Bu kavram şizofrenide hem motor hem de bilişsel işlevlerde etkilenmeyi tanımlar. Örneğin şizofreni hastalarında görülen tepki zamanında yavaşlama motor etkilenmenin bir sonucudur (117).

Bilişsel işlevlerdeki bozulma ile hastalığın diğer belirtileri arasındaki ilişki zayıf ya da daha çok negatif belirtilerle ilişkilendirilmiştir. Özellikle defisit sendromu tanısı almış olan hastalarda bilişsel bozulmanın, defisit sendromu olmayan hastalara kıyasla daha şiddetli olduğu saptanmıştır.

Şizofrenide bilişsel işlev bozuklukları sadece kronik şizofreni hastaları ile sınırlı olmayıp ilk atak hastalarında, iyileşmiş hastalarda ve antipsikotik ilaç kullanmayan hastalarda da gösterilmiştir. Ayrıca bilişsel bozukluklar psikoz için genetik ya da klinik yüksek risk taşıyan gruplarda da görülmektedir. Yani bilişsel bozukluklar şizofrenide durumsal olmayıp hastalığın tüm evrelerinde görülebilen bir özellik belirteçidir. Şizofrenide görülen bilişsel bozukluklar ilaç yan etkilerinden, hastalığın süreğenliğinden bağımsız tıpkı pozitif ve negatif belirtiler gibi hastalığın temel bir belirti kümesidir (118).

Şizoaffektif bozukluğun tanı ve sınıflandırılmasındaki güçlükler, bilişsel işlevleri değerlendiren çalışmalarını da etkilemiştir. Bu alanda yapılan çalışmalar, genellikle şizoaffektif bozukluğun şizofreni ve duygudurum bozuklukları ile karşılaştırılması şeklindedir (119). Kliniğimizde yapılan bir çalışmada şizofreni, şizoaffektif bozukluk, bipolar bozukluk tanılı hastalar ve sağlıklı kontrolden oluşan dört grup, Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS) ile ölçülen metabolit değerleri ve

bilişsel işlevler açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonuçları şizoaffektif hastaların yürütücü işlevler açısından şizofreni grubuna, MRS bulgularına göre de bipolar bozukluğa daha yakın olduğunu göstermiştir (120).

Üç hasta grubunun (şizoaffektif bozukluk, şizofreni ve bipolar bozukluk) bilişsel profillerini karşılaştıran çalışmalar çelişkili bulgulara sahiptir. Bazı araştırmacılar, bu üç hasta grubunun genel olarak benzer derecelerde bilişsel eksiklikler sergilediğini öne sürmüşlerdir. Bununla birlikte şizoaffektif bozukluk hastalarının bilişsel performansının şizofreni ve bipolar bozukluk arasında orta düzeyde olabileceğini ileri süren ya da şizoaffektif bozukluktaki nörobilişsel eksiklikleri, bipolar bozukluğa göre şizofreniye daha benzer bulan çalışmalar da bulunmaktadır.

Şizoaffektif bozukluk, şizofreni ve bipolar bozukluk hasta gruplarının karşılaştırıldığı bir çalışmada; şizoaffektif ve şizofreni hasta gruplarının benzer bilişsel eksikliklere sahip olduğu ve bu eksikliklerin bipolar grubuna göre daha şiddetli olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada üç hasta grubundan şizofreni grubunun en zayıf motor hıza sahip olduğu ancak motor hızdaki bozulmanın antipsikotiklerin veya antikolinerjik ilaçların yan etkilerine bağlı oluşabileceğinin göz ardı edilmemesi gerektiği belirtilmiştir. Ayrıca, çalışmada şizoaffektif, şizofreni ve bipolar hastaları arasında bilişsel farklılıklar bulunmasına rağmen, bu üç hasta grubunun bilişsel işlevlere göre ayırt edilemeyeceği belirtilmiştir (121). İtalya'daki benzer bir çalışma şizofreni ve şizoaffektif hasta gruplarını bilişsel fonksiyonlar açısından karşılaştırmıştır. Çalışmada şizoaffektif bozukluk tanılı hastaların şizofreni tanılı hastalara göre genel olarak daha iyi bilişsel performans sergiledikleri, şizoaffektif grupta sözel öğrenme, hafıza ve bilişsel esneklikte daha hafif bozulmaların olduğu gösterilmiştir (122).

Bir gözden geçirmede akut semptomatik hastaların yanı sıra remisyonadaki hastaların bilişsel performansı incelenmiştir. Akut ataktaki şizoaffektif bozukluk ve şizofreni hastalarında nörobilişsel performansta çok az farklılık bulunmuştur. Bununla birlikte, remisyonadaki hastalar karşılaştırıldığında şizoaffektif bozukluğu olanlar şizofreni grubuna göre daha hafif bilişsel bozulma sergilemiştir. Bu fark akut hastalığın şizoaffektif bozukluğu olan hastalarda bilişi daha fazla bozduğu aksine şizofrenide bilişsel eksikliklerin genellikle remisyonun sonuna kadar çok az değiştiği

şeklinde yorumlanmıştır (122). Remisyondaki şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanılı hastaların bilişsel performanlarının karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise şizofreni ve şizoaffektif bozuklukta temel bilişsel işlevlerde bozulma olduğunu, ancak bozulmanın şiddeti açısından iki hastalık arasında farklılık bulunmadığı gösterilmiştir (119).

Bir başka çalışmada şizoaffektif bozukluğu olan kişilerin, şizofreni hastalarına göre sözel yetenek, işlem hızı, görsel çalışma belleği ve sözlü öğrenmede daha az bozulma gösterdiği ve farkın etki büyüklüğünün küçük ve orta arasında değiştiği bulunmuştur. Aynı çalışmada klinik özelliklerin, şizofreni ve şizoaffektif gruplar arasındaki bilişsel işlevlerdeki farklılıklara etkisi de araştırılmış; hastalık özelliklerine göre düzeltme yapıldığında (negatif semptomlar, pozitif semptomlar, antipsikotik dozu ve başlangıç yaşı) gruplar arasında bilişsel performanstaki istatistiksel farkın ortadan kalktığı bulunmuştur. Tanıdan bağımsız olarak, şiddetli negatif semptomları ve yüksek doz antipsikotik kullanımı olan hastaların, bilişsel işlevlerde en şiddetli bozulmayı gösterdiği belirtilmiştir (123).

Bu bilgiler ışığında biz de çalışmamızda şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanılı hastalar ile sağlıklı kontrollerin PBMC'lerinde IL-6 mRNA, LncRNA NRON ve LncRNA TMEVPG1 ekspresyon düzeylerini, bu ölçümlerin hastalardaki baskın semptom türüne göre (pozitif/negatif) değişimini, bilişsel fonksiyonlarla ilişkisini ve hasta grupları arasındaki farklılıklarını araştırmayı planladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### ÖRNEKLEM

Kasım 2020-Kasım 2021 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi (PAÜ) Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri polikliniğine başvuran ve yatarak tedavi gören DSM-5 tanı ölçütlerine göre şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanısı alan, çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan 30'ar hasta ve 30 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. İnflamasyon parametrelerin analizi sonrasında her iki hasta grubunda 3'er kişi CRP değerleri 5 mg/L 'in üstünde olması sebebiyle çalışmadan çıkarılmıştır. Toplamda 27 şizoaffektif bozukluk, 27 şizofreni hastası ve 30 sağlıklı kontrolün verileri bu çalışmada incelenmiştir.

Sağlıklı kontrol grubuna yaş ve cinsiyet bakımından hasta gruplarına benzer özellikleri olan bireyler alınmıştır. Hasta ve sağlıklı kontroller çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirilmiş, gönüllü olanlardan sözel ve yazılı onam alınarak çalışmaya dâhil edilmiştir. Araştırma projesi Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayına sunulmuş, 27/05/2020 tarih ve 60116787-020/31842 sayılı karar yazısıyla etik kurul onayı alınmıştır.

Bu araştırma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 2020TIPF014 nolu kararı ile desteklenmiştir.

### **Hasta grubu için çalışmaya dâhil olma kriterleri;**

1. DSM 5 tanı kriterlerine göre şizofreni ve/veya şizoaffektif bozukluk tanısı almış olması,
2. Hasta yaşının 18-60 arasında olması,
3. Mental kapasitesinin olağan olması
4. Çalışmanın amacı ve süreci anlatıldıktan sonra katılmak için katılımcı ya da birinci derece yakınının onay vermiş olması,
5. Okur-yazar olması,

### **Hasta grubu için dışlama kriterleri;**

1. Eşlik eden enfeksiyon hastalığı, otoimmün hastalık, nörolojik/fiziksel kronik hastalığın olması
2. Malignite öyküsü,



3. Gebelik durumu
4. Alkol madde kötüye kullanımı (nikotin hariç)
5. Son 12 ay içinde cerrahi müdahale geçirme ve kafa travması öyküsü
6. Son 6 ay içinde EKT tedavisi almış olma
7. Karaciğer transaminaz/serum elektrolit /üre-kreatin anormalliği olması
8. CRP>5 mg/L ve tam kan sayımında beyaz küre sayısının 10.000/mm<sup>3</sup>'ten fazla olması
9. Anti-inflamatuar ve immunsupresif ilaç kullanımı (NSAİİ ve steroid kullanımı gibi)
10. Bilinen alerjik hastalığının olması
11. Ek psikiyatrik eksen I tanısının olması

**Kontrol grubu için çalışmaya dâhil olma kriterleri;**

1. 18–60 yaş arasında olması
2. Mental kapasitesinin olağan olması
3. Okuma yazma bilmesi
4. Araştırmaya katılmaya gönüllü olması

**Kontrol grubu için dışlama kriterleri;**

1. Eşlik eden enfeksiyon hastalığı, otoimmün hastalık, nörolojik/fiziksel kronik hastalığın olması
2. Malignite öyküsü
3. Gebelik durumu
4. Alkol madde kötüye kullanımı (nikotin hariç)
5. Son 12 ay içinde cerrahi müdahale geçirme ve kafa travması öyküsü
6. Karaciğer transaminaz/serum elektrolit /üre-kreatin anormalliği
7. CRP>5mg/L tam kan sayımında beyaz küre sayısının 10.000/mm<sup>3</sup>'ten fazla olması
8. Anti-inflamatuar ve immunsupresif ilaç kullanımı (NSAİİ ve steroid kullanımı gibi)
9. Bilinen alerjik hastalığının olması
10. Psikiyatrik Eksen I tanısının varlığı

## **ÇALIŞMANIN AŞAMALARI**

Çalışmaya dâhil olma ölçütlerini karşılayan, çalışma ile ilgili bilgilendirilen ve onam veren hastaların psikiyatrik muayeneleri yapıldı, DSM-5 tanı ölçütlerine göre tanıları değerlendirildi. Kontrol grubunun da psikiyatrik muayeneleri yapıldı. Psikiyatrik bir hastalıklarının olup olmadığı değerlendirildi. Katılımcıların kilo, boy ölçümleri kaydedildi. Tüm katılımcılara sosyodemografik verilerin sorgulandığı bilgi formu uygulandı.

Tüm katılımcıların antekübital venlerinden bir tüp (5 ml.) hemogram, bir tüp (5 ml.) biyokimya (karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, lipid profili, açlık glukozu, CRP) ve TMEVPG1 ve NRON lncRNA'lar ile IL-6 mRNA ekspresyon düzeylerini incelemek için (RNA stabilizatörlü tüp-2,5 ml.) olmak üzere toplamda 3 tüp periferik kan alınmıştır. Üç tüp kan eş zamanlı ve sabah (saat 09:00-10:00 arasında) açlık kanı olacak şekilde alındı. Kan alımı işlemi sonrası çalışmaya alınan katılımcılara frontal lob (dorsolateral prefrontal korteks) işlevlerini ve yönetici işlevleri ölçmek için Wisconsin Kart Eşleme Testi'nin kısa bilgisayar versiyonu olan The Psychology Experiment Building Language (PEBL)-Berg's "Wisconsin" Card Sorting Test ve seçici dikkat, odaklanmış dikkat, tepki ketlemesi (response inhibition), bozucu etkiye direnç (interference control) ve bilgi işleme hızını değerlendirmek için Stroop testinin Victoria formu olan The Psychology Experiment Building Language (PEBL)-Victoria Stroop Test) uygulandı.

İki hasta grubuna da hastalık şiddetini tespit etmek amacıyla PANSS uygulandı. Şizoaffektif hasta grubuna ayrıca Young Mani Derecelendirme Ölçeği ve HAM-D uygulandı. Yatan hastalarda ayrıca CGI'in hastalık şiddeti bölümü puanlandı.

## **VERİ TOPLAMA ARAÇLARI**

### **Klinik Değerlendirme ve Ölçek Uygulanması**

#### ***Sosyodemografik Veri Formu***

Olguların sosyodemografik verilerinin (örneğin yaş, cinsiyet, eğitim durumu, medeni hal, meslek vb.) ve boy, kilo, VKİ, alkol ve sigara kullanımı bilgilerinin toplanması amacıyla tarafımızca düzenlenmiş olan bilgi formudur. Katılımcılarla yüz

yüze görüşme tekniğiyle uygulanmıştır. Bu form ile ayrıca hasta grubunun hastalıkla ilişkili bilgileri de (ilk psikiyatri başvuru yaşı, hastanede yatış sayısı vb.) kaydedilmiştir.

### ***PANSS (Pozitif-Negatif Belirtiler Ölçeği)***

1987 yılında Kay ve ark. tarafından geliştirilen şizofreni hastalarında son bir hafta içindeki belirtileri ve işlevselliği değerlendiren yarı yapılandırılmış bir ölçektir (124). Pozitif belirtiler, negatif belirtiler ve genel psikopatoloji olmak üzere 3 alt ölçekten ve bu belirtilerin şiddetini ölçmek amacıyla sırasıyla 7, 7 ve 16 'şar olmak üzere toplam 30 maddeden oluşur. Her madde belirti şiddetine göre 1-7 arasında puanla değerlendirilir (1=yok, 2=çok hafif, 3=hafif, 4=orta, 5=orta-ağır, 6=ağır, 7=çok ağır). Her bir alt ölçek puanı hesaplanmakta ve alt ölçek puanları toplanarak toplam puan elde edilmektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Kostakoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (125).

### ***CGI (Klinik Global İzlem Ölçeği)***

Guy ve ark. tarafından geliştirilen, ruhsal bozukluğun şiddetini ve belirtilerinin seyrini değerlendirmek amacıyla klinik gözleme göre puanlanan, yarı yapılandırılmış bir ölçektir. Ölçeğin ilk boyutunda hastalığın şiddeti, ikinci boyutunda iyileşme, üçüncü boyutunda ise ilaç yan etkisinin şiddeti değerlendirilir. Ölçeğin uygulandığı sıradaki rahatsızlığının şiddetine göre 1 ile 7 puan arasında değerlendirilir. (1=Normal, hasta değil, 2=Ruhsal hastalık sınırda, 3=Hafif derecede hasta, 4=Orta derecede hasta, 5=Belirgin derecede hasta, 6=Şiddetli derecede hasta, 7=En ağır derecede hasta (126). Çalışmamızda ölçeğin hastalık şiddetini değerlendiren bölümü kullanılmıştır.

### ***Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)***

1960 yılında Max Hamilton tarafından geliştirilmiştir. Hastalardaki depresyonun şiddetini ölçmek amacıyla son bir hafta içindeki depresif belirtileri sorgulayan, klinisyenin derecelendirmesine dayanan 17 maddeli bir ölçektir (127). Ölçeğin uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik semptomlar, genital semptomlar, zayıflama ve içgörü ile ilgili maddeleri 0-2, diğer maddeleri 0-4 puan

arasında derecelendirilmiştir. Değerlendirme sonrası 0 ile 53 puan arasında değişen ölçek toplam puanı elde edilmektedir. Puandaki artış depresyonun şiddetindeki artışı göstermektedir. 0-7 puan depresyon olmadığını, 8-15 puan arası hafif derecede depresyonu, 16-28 puan arası orta derecede depresyonu, 29 ve üzeri puan ağır derecede depresyonu ifade etmektedir (128). Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması 1996 yılında Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (129).

### ***Young Mani Ölçeği***

Young ve ark. tarafından geliştirilen, manik durumun şiddetini ve değişimini belirlemek amacıyla görüşmeci tarafından doldurulan 11 maddeden oluşan bir ölçektir (130). Maddelerin yedisi beşli likert tipinde, diğer dördü dokuzlu likert tipindedir. Ölçeğin maddeleri manik dönem için tanımlanmış olan temel belirtileri kapsamaktadır. Değerlendirme sonunda, en düşük 0, en yüksek 44 puan alınmaktadır. Tanı koymak için değil, o anki manik durumun şiddetini belirlemek amacıyla kullanılır. 12 ve üstü puan hipomani/mani lehine yorumlanır. Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Karadağ ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (131).

### **Nöropsikolojik Testler**

#### ***Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET)***

Berg tarafından 1948’de geliştirilmiştir. Son şekli ise Heaton ve ark. (132) tarafından verilmiştir. WKET problem çözmeyi, verilen geribildirimler doğrultusunda davranışlarda değişiklik yapabilmeyi ve soyutlamayı ölçen bir testtir. Belli bir strateji oluşturabilme, gerektiğinde bu stratejiyi değiştirebilme yeteneği ve bilişsel esneklik gibi frontal lob işlevlerini değerlendirir. WKET’nin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (133).

Bu çalışmada WKET’in kısa bilgisayar versiyonu (The Psychology Experiment Building Language (PEBL)-Berg’s “Wisconsin” Card Sorting Test) kullanılmıştır (134). Klasik uygulamayla 64 adet tepki kartını içeren kısa bilgisayar versiyonu karşılaştırıldığında, her iki uygulamanın sonuçlarının benzer olduğu bildirilmektedir (135).

Uygulamada bilgisayar ekranında üst sırada üzerinde farklı sayıda (bir, iki, üç veya dört adet), renkte (kırmızı, yeşil, mavi veya sarı) ve şekillerde (yıldız, üçgen, daire ve artı şekilleri) olan 4 adet kart bulunur. Bu kartlar test boyunca değişmezler. Ekranın sağ tarafında ise her eşleştirme sonrası değişen 1 adet kart bulunur. Katılımcıdan bu kartı üstteki doğru olduğunu düşündüğü kartlardan biriyle eşleştirmesi istenir. Katılımcıya eşleştirmeyi neye göre yapacağı hakkında bilgilendirme yapılmaz, kartları kendisinin keşfedeceği kural çerçevesinde yerleştirmesi gerektiği söylenir Eşleştirme işleminde eşleştirilen iki kart arasındaki benzerlik kategoriye uygunsa ekranın alt tarafında “Doğru”, uygun değilse “Yanlış” yazısı görülür. Her yerleştirmeden sonra ekranın sağ tarafında yeniden farklı bir kart belirir. Üst üste 10 doğru yanıtta sonra kategori yani eşleştirme kuralı değişir. Katılımcının verdiği tepkiler bilgisayar tarafından kaydedilir ve testin sonunda test performans puanı program tarafından hesaplanır.

#### **WKET’de hesaplanan puanlar:**

Tamamlanan Kategori Sayısı: Art arda 10 kez doğru tepkinin verilmiş olduğu kategorilerin toplamını göstermektedir.

Toplam Tepki Sayısı: Bilgisayar tarafından olgunun performans ve doğru yanıt başarısına göre olguya verilen ve olgunun yanıtladığı kart sayısını göstermektedir.

Toplam Hata Yüzdesi: Bilgisayar tarafından verilen kartı olgunun istenen kategoriye (renk, şekil ya da sayı) uygun yerleştiremediğini ifade eden hatalı yanıt sayısının, toplam tepki sayısına bölünüp 100’le çarpılması ile elde edilen sonucu gösterir.

Toplam Doğru Yanıt Yüzdesi: Toplam doğru yanıt sayısının toplam tepki sayısına bölünüp 100’le çarpılması ile elde edilen sonucu göstermektedir.

Toplam Perseveratif Tepki Sayısı: Ardışık 10 doğru tepkiden sonra istenen kategorinin değiştirilmesine karşılık, bir önceki kategori için doğru olan eşleme ilkesine göre veya birey tarafından geliştirilmiş bir perseverasyon ilkesine göre tekrarlanan tepkilerin toplamıdır.

Toplam Perseveratif Hata Sayısı: Perseveratif olan tepkilerden yanlış olanları gösterir.

İlk Kategoriyi Tamamlamada Kullanılan Deneme Sayısı: İlk kategoriye ilişkin tepkilerin toplamı, ilk kategoriyi tamamlamada kullanılan tepki sayısını oluşturmaktadır.

Kavramsal Düzey Tepki Sayısı: Birbirini izleyen en az üç doğru tepkiden oluşan doğru tepkilerin toplamından oluşmaktadır.

Kavramsal Düzey Tepki Yüzdesi: Kavramsal düzey tepki sayısının toplam cevap sayısına bölünerek 100'le çarpılması ile elde edilmektedir.

Kurulumu Sürdürmede Başarısızlık Puanı: Olgunun artarda 5-9 doğru tepki verdiği, ancak ardışık 10 doğru tekrar ölçütüne ulaşamadığı tepki bloklarının sayısından oluşmaktadır.

Öğrenmeyi Öğrenme Puanı: En az üç kategoriyi tamamlayan olgularda hesaplanan bu puan için, her bir kategorideki hata sayısı o kategorideki toplam tepki sayısına bölünüp 100'le çarpılmakta ve böylece her kategorinin hata yüzdesi hesaplanmaktadır. Daha sonra bir önceki kategorinin hata yüzdesinden bir sonraki kategorinin hata yüzdesi çıkarılarak fark puanları hesaplanmakta, fark puanlarının ortalaması, öğrenmeyi öğrenme puanını oluşturmaktadır. Bu puanın hesaplanması için en az üç kategorinin tamamlanması gerektiğinden tüm olgular için bu puan hesaplanamamıştır.

Çalışmamızda tamamlanan kategori sayısı, toplam doğru cevap sayısı, toplam yanlış cevap sayısı, perseveratif tepki sayısı, perseveratif hata sayısı, perseveratif olmayan hata sayısı, kavramsal düzey tepki sayısı ve öğrenmeyi öğrenme puanları değerlendirilmiştir.

### ***Stroop Testi:***

Nesne veya renk isimlerini söylemenin bunlarla ilgili kelimeleri okumadan daha uzun zaman aldığı McKeen Cattell (1886) tarafından keşfedilmiş, olayın temelde bir “renk-kelime bozucu etkisi” (color-word interference effect) olduğu ise Stroop tarafından 1935 yılında gösterilmiştir.

Stroop Etkisi, bir kelimenin yazılmasında kullanılmış olan rengin söylenmesi istendiğinde elde edilir. Ancak bu kelimenin kendisinin de bir rengi ifade etmesi gerekmektedir. Eğer kelimenin yazılmasında kullanılan renk ile kelimenin ifade ettiği renk aynı değilse, bunlar arasında bir çelişki varsa, renk söyleme zamanı, renk ve

kelimenin aynı olduğu duruma göre uzar. Stroop bozucu etkisi (Stroop interference effect), işte bu gecikmeyle ilgilidir. Etki, rengi söylemeye odaklanan bireyde aynı zamanda da renk ismini okuma eğiliminin bulunmasından kaynaklanır. Stroop Etkisi’ni yansıtan Stroop görevi ve ilgili testler, literatürde, dikkat ölçümlerinin “altın standardı” olarak kabul edilmektedir.

Stroop görevi, kişinin algısal kurulumunu değişen talepler doğrultusunda ve özellikle de bir “bozucu etki” altında değiştirebilme kolaylığını, alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini ortaya koyar. Bu ise, esneklik ve algısal kurulum, dikkat ve davranışı kaydırabilme yetenekleri ile ilgilidir. Bu yeteneğin olmadığı durumda perseveratif, stereotipik, uyumsuz olmayan davranışlar ve motor hareketleri düzenleme ve kontrol etme güçlüğü olur. Buna göre Stroop performansı, bireyin bilişsel katılık-esneklik derecesini yansıtır.

Günümüzde, Stroop Testinin farklı formları vardır ve bunlarda farklı puanlama sistemleri uygulanabilmektedir. Testin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Karakaş ve ark. (1999) tarafından yapılmıştır (136).

Bu çalışmada Stroop testinin Victoria formu olan The Psychology Experiment Building Language (PEBL)-Victoria Stroop Test kullanılmıştır. Stroop Testi Victoria Formu’ndaki puanlama yöntemi ise, basitçe bölümleri tamamlamada kullanılan süre ölçümlerini içermektedir. Spreen ve Strauss’un (1991) test tarama kitabında Stroop’un Victoria Formu açıklanmakta ve 126 denekten elde edilen normatif veriler süre puanları cinsinden sunulmaktadır (137).

Victoria Stroop Testte bilgisayar ekranında 4x6 yerleşim düzeninde görülen test üç bölümden oluşur. Her bölümde katılımcıdan 24 doğru cevap istenir. Ekranın alt kısmında renkleri belirtmek için basılması gereken tuşlar görünmektedir (örneğin; 1: yeşil, 2: sarı, 3: mavi, 4: kırmızı). Teste başlamadan, alıştırmaya amacıyla, renkler ve ekranın alt kısmında gösterilen numaralı tuşların eşleşmesi katılımcıya öğretilir.

Birinci bölümde (part D (noktalar)) ekranda yeşil, sarı, mavi ve kırmızı olmak üzere dört farklı renkte yuvarlak şekil görülmektedir. Katılımcıdan, her yuvarlağın rengini belirtmek için ekranın alt kısmındaki yönerge satırını kullanarak mümkün

olduğunca kısa sürede belirtmesi istenir. Katılımcı, sonraki noktaya geçmeden önce doğru bir yanıt vermelidir.

İkinci bölümde (part W (nötr/rek adı olmayan kelimeler)) katılımcıdan, yeşil, sarı, mavi ve kırmızı olmak üzere dört farklı renkte yazılmış nötr kelimenin rengini mümkün olduğunca kısa sürede belirtmesi istenir. Katılımcı, sonraki kelimeye geçmeden önce doğru bir cevap vermelidir.

nc bölümde (part C (renk adı olan kelimeler)) katılımcının kelimelerin yazımında kullanılan mürekkep renklerinin mümkün olduğunca kısa sürede belirtilmesi gerekmektedir. Yazılan kelimenin belirttiği renge uygun olmayan (rneğin; mavi renk mürekkeple yazılmış ‘‘kırmızı’’ kelimesi) dört farklı renkle yazılmış dört farklı kelime bilgisayarda ekranında belirir. Sonraki kelimeye geçmeden önce katılımcı tarafından doğru cevap verilmelidir.

Her bölümün tamamlanma zamanı ve hata sayısı PEBL dosyasına otomatik olarak kaydedilmiştir. Testin bilgisayar programı (PEBL) temelli yönetimi, eğer bir hata yapılırsa, katılımcının bir sonraki maddeye devam etmeden önce hatayı düzeltmesi ve bunun testin bitim süresine yansımısını gerektirmiştir.

Çalışmamızda  bölümün süre puanları değerlendirilmiştir. Testin birinci ve ikinci kısmı bilişsel hızı, üçüncü kısmı ise yanıt inhibisyonunu ölçmek için kullanılmıştır. Süre puanlarındaki artış dikkatte bozulmaya işaret etmektedir (136).

## **Biyokimyasal Analizler**

### ***Tam kan sayımı ve biyokimya parametrelerinin incelenmesi***

Biyokimyasal analizler için biyokimya tüplerine 1 tüp (5 ml.) ve hemogram bakılması için de EDTA'lı tüplere 1 tüp (5 ml.) alınan kanlar Pamukkale Üniversitesi Hastanesi merkez laboratuvarı biyokimya bölümünde analiz edildi. Hemogram parametleri Mindray BC 6800 cihazında, biyokimya analitleri (ALT, AST, GGT...) Roche/Hitachi cobas c 702 cihazında çalışıldı (Tablo 1).



**Tablo 1.** Biyokimyasal analiz teknik ve yöntemleri

| <b>Analit</b>                  | <b>Analiz teknik ve yöntemi</b>                            | <b>Çalışıldığı Cihaz</b>  |
|--------------------------------|--|---------------------------|
| ALT (alanin aminotransferaz)   | Fotometrik, Enzimatik                                      | Roche/Hitachi cobas c 702 |
| AST (aspartat transaminaz)     | Fotometrik, Enzimatik                                      | Roche/Hitachi cobas c 702 |
| ALP (alkalen fosfataz)         | Fotometri, Kolorimetrik test                               | Roche/Hitachi cobas c 702 |
| BUN (kan üre azotu)            | Fotometri, üreaz ve glutamat dehidrojenaz ile kinetik test | Roche/Hitachi cobas c 702 |
| Total bilirubin                | Fotometri, Kolorimetrik diazo yöntemi                      | Roche/Hitachi cobas c 702 |
| Direkt bilirubin               | Fotometri, Kolorimetrik diazo yöntemi                      | Roche/Hitachi cobas c 702 |
| CRP                            | Fotometri, İmmünotürbidimetri                              | Roche/Hitachi cobas c 702 |
| GGT (gama glutamil transferaz) | Fotometri, Kolorimetrik enzim testi                        | Roche/Hitachi cobas c 702 |
| Glukoz                         | Fotometri, UV testi, Hezokinaz ile enzimatik yöntem        | Roche/Hitachi cobas c 702 |
| Kalsiyum                       | Fotometri, Spektrofotometri (5 nitro 5' metil BAPTA)       | Roche/Hitachi cobas c 702 |
| Kreatinin                      | Fotometri, kinetik kolorimetrik test (Jaffé yöntemi)       | Roche/Hitachi cobas c 702 |
| Kolesterol                     | Fotometri, kolorimetrik enzim testi                        | Roche/Hitachi cobas c 702 |
| HDL kolesterol                 | Fotometri, kolorimetrik enzim testi                        | Roche/Hitachi cobas c 702 |
| Trigliserit                    | Fotometri, kolorimetrik enzim testi                        | Roche/Hitachi cobas c 702 |
| Sodyum                         | indirekt ISE   | Roche/Hitach ISE modül    |
| Potasyum                       | indirekt ISE   | Roche/Hitach ISE modül    |
| Klorür                         | indirekt ISE   | Roche/Hitach ISE modül    |

### ***İnflamasyon Parametrelerinin İncelenmesi***

Analizler için her bir hasta ve kontrolden Pax Gene RNA tüplere 2,5 ml periferik kan alınmıştır ve RNA izolasyonu için -80°C'de saklanmıştır.

## RNA İzolasyonu

Total RNA izolasyonu için Hybrid-R miRNA (Geneall) kit kullanılmıştır. Kit protokolüne göre sırası ile yapılmıştır.

- RNA stabilizatör içeren kan tüpleri oda sıcaklığına getirilmiştir.
- Tüpler 3000x g'de 10 dakika santrifüj edilmiştir.
- Süpernatant atıldıktan sonra 4 ml PBS (Capricorn) pellete eklenmiştir ve hafif vorteks işlemi gerçekleştirilmiştir.
- 3000x g'de 10 dakika santrifüj edilmiştir.
- Süpernatant atıldıktan sonra pellet üzerine 500µl RiboEx (Geneall) eklenmiştir ve 5 dakika oda sıcaklığında bekletilmiştir.
- Üzerine 100µl kloroform (Sigma) ilave edilmiştir.
- 15 saniye hızlıca çalkalandıktan sonra 2 dakika oda sıcaklığında bekletilmiştir.
- 12000 x g'de 15 dakika 4°C'de santrifüj yapılmıştır.
- Üst aköz faz yeni tüpe alınmıştır.
- Üzerine aynı miktarda %100 Etanol (Merck) eklenmiştir.
- 700µl örnek kırmızı halkalı spin kolona alınmıştır.
- 10000 x g'de 30 saniye santrifüj edilmiştir. Süzülen kısım uzaklaştırılmıştır.
- Kalan örnek aynı kolona konularak son iki işlem tekrar edilmiştir.
- Kolon üzerine 500µl SW1 eklenmiştir.
- 10000 x g'de 30 saniye santrifüj edilmiştir. Süzülen kısım uzaklaştırılmıştır.
- Kolon üzerine 500µl RNW eklenmiştir.
- 10000 x g'de 30 saniye santrifüj edilmiştir. Süzülen kısım uzaklaştırılmıştır.
- Kolon üzerine 500µl RNW eklenmiştir.
- 10000 x g'de 30 saniye santrifüj edilmiştir. Süzülen kısım uzaklaştırılmıştır.
- 10000 x g'de 1 dakika santrifüj edilmiştir. Kolon 1,5ml'lik yeni toplama tüpüne alınmıştır.
- Kolon üzerine 50µl RNase-free su eklenmiştir.
- 10000 x g'de 1 dakika santrifüj edilmiştir.

- RNA'ların konsantrasyon ve saflık tayinleri Nanodrop cihazı ile gerçekleştirilmiştir. cDNA'ya dönüştürülmeyen RNA'lar -80°Cye kaldırılmıştır.

### **cDNA Sentezi**

Ekspresyon analizi ve cDNA dönüşümü için ABT cDNA sentez kiti kullanılmıştır. cDNA sentezi için reaksiyon karışımı Tablo'2'de verilen miktarlarda hazırlandı.

**Tablo 2.** cDNA sentezi için hazırlanan reaksiyon karışımı

| <b>Madde</b>                     | <b>Miktar</b> |
|----------------------------------|---------------|
| Reverse Transcriptase (200 U/µl) | 1 µl          |
| 20X dNTP mix (2.5 mM)            | 1 µl          |
| 10X Reaction Buffer              | 2 µl          |
| Random hexamer (50 µM)           | 2 µl          |
| RNase Inhibitor (40 U/µl)        | 0,5 µl        |
| RNase-free su                    | 3,5 µl        |
| RNA Tamplate                     | 10 µl         |
| <b>Toplam</b>                    | <b>20 µl</b>  |

Reaksiyon karışımının hazırlanması buz üzerinde gerçekleştirildikten sonra tüpler 25°C derecede 10 dakika inkübe edilmiştir, 37°C derecede 120 dakika inkübe edilmiştir ve sonrasında 85°C derecede 5 dakika inkübasyonuyla reaksiyon gerçekleştirilmiştir. cDNA örnekleri ekspresyon analizine kadar -20°C saklanmıştır.

### **Ekspresyon Analizi- Gerçek-Zamanlı Kantitatif PCR**

TMEVPG1 (hedef lncRNA), NRON (hedef lncRNA), 18S RNA (referans lncRNA), IL-6 (hedef gen) ve GAPDH (referans gen) için relatif kantitasyon analizi, gerçek-zamanlı PCR sistemi (Rotor Gene, Qiagen) kullanılarak yapıldı. Reaksiyon karışımı ABT SYBR Green Master Mix ve hedef lncRNA ve mRNA'ya özgü primerler kullanılarak Tablo 3'te verilen miktarlarla hazırlandı. Primer dizileri Tablo 4'te verilmiştir.

**Tablo 3.** Real-Time PCR reaksiyon karışımı

| Madde  | Miktar       |
|--|--------------|
| ABT SYBR green PCR Kit, 2x                                       | 10 µl        |
| Forward&Reverse Primer Mix (TMEVPG1, NRON, 18S RNA, IL-6, GAPDH) | 2 µl         |
| cDNA   | 5 µl         |
| dH <sub>2</sub> O  | 3 µl         |
| <b>Toplam</b>  | <b>20 µl</b> |

**Tablo 4.** Primer dizileri

|  | Tm   |
|--|------|
| <b>IL-6 Forward</b> ACTCACCTCTTCAGAACGAATTG    | 61°C |
| <b>IL-6 Reverse</b> CCATCTTTGGAAGG TTCAGGTTG   |      |
| <b>GAPDH Forward</b> ACAACTTTGGTATCGTGGAAGG    | 59°C |
| <b>GAPDH Reverse</b> GCCATCACHCCACAGTTTC       |      |
| <b>TMEVPG1 Forward</b> ACAGCTGATGGTGGCAA       | 59°C |
| <b>TMEVPG1 Reverse</b> GTGTTTTTCACATTGGACCCACA |      |
| <b>NRON Forward</b> TCTGCACCGTGTGGCTAAAT       | 57°C |
| <b>NRON Reverse</b> ACGGCATCGGACTTCCATT        |      |
| <b>18S RNA Forward</b> GTAACCCGTTGAACCCCAT     | 59°C |
| <b>18S RNA Reverse</b> CCATCCAATCCGGTAGTAGCG   |      |

Reaksiyon koşulları;

95°C 10 dakika

95°C 15 saniye,

Primerlerin Tm dereceleri 45 saniye,

72°C 30 saniye

} 40 döngü

Floresan değerlerinin eşik değerini geğtiği noktaya eşik döngüsü (CT) denir. CT değeri, sistemin floresan miktarındaki artışı fark etmeye başladığı ve PCR ürününün log-lineer fazda eksponensiyal olarak artmaya başladığı zamandır. Her rneğin hedef gen ekspresyonu, referans gen ekspresyonuna göre normalize edilmiştir. Bu normalizasyon hedef gen CT'sinden referans gen CT'sinin çıkarılması ile gerçekleştirilir. Bu değer  $\Delta CT$  olarak adlandırılmaktadır. Hasta grubunun ekspresyon düzeylerini kontrol grubunkilerle karşılaştırmak için her bir grubun ortalama  $\Delta CT$  değerleri hesaplanmıştır. Hasta ve kontrollere ait ortalama  $\Delta CT$  oranlanarak, ekspresyon miktarları arasında kaç kat fark olduğu hesaplanmıştır. Bu değerlerin her bir replikasyon döngüsündeki artan veya azalan kat sayısını bulmak için ise 2 üzeri negatif kuvveti alınmaktadır. Bu Şekilde hasta ve kontrol grupları arasındaki ekspresyon değişimleri  $2^{-\Delta\Delta CT}$  metodu ile belirlenmiştir (138,139).

$$\Delta Ct = Ct (\text{hedef}) - Ct (\text{referans})$$

$$\Delta\Delta Ct = \Delta Ct (\text{hasta}) - \Delta Ct (\text{kontrol})$$

$$\text{Kat değişimi} = 2^{-\Delta\Delta Ct}$$

## İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Veriler SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.)) paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, ortanca (en küçük-en büyük değerler) olarak ifade edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Tek yönlü varyans analizi (post hoc: Tukey testi) ve İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis varyans analizi (post hoc: Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi) ve Mann Whitney U testi kullanılmıştır. VKİ değerlerine göre düzeltme uygulanarak yapılan incelemelerde Kovaryans Analizi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıkların incelenmesinde ise Ki Kare testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkilerin (korelasyonların) incelenmesinde Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Ekspresyon parametrelerinin grupları ayırt etme başarılarının incelenmesinde ise ROC analizi kullanılmıştır. Tüm analizlerde  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Kasım 2020-Kasım 2021 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi (PAÜ) Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri polikliniklerine başvuran ve yatarak tedavi gören DSM-5 tanı ölçütlerine göre şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanısı alan, çalışmaya dâhil olma kriterlerini karşılayan 27 şizofreni hastası, 27 şizoaffektif bozukluk hastası ve 30 sağlıklı kontrolün verileri bu çalışmada incelenmiştir.

### SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Şizofreni grubunun yaş ortalaması  $37,89 \pm 10,88$ , yaş aralığı 21-58'dir. Şizoaffektif bozukluk grubunun yaş ortalaması  $38,85 \pm 10,29$ , yaş aralığı 22-54'tür. Sağlıklı kontrollerin yaş ortalaması  $37,6 \pm 8,38$  ve yaş aralığı 22 ile 55'tir. Yaş ortalamaları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Şizofreni grubunun 9'u (%33,3) kadın, 18'i (%66,7) erkektir. Şizoaffektif grubunun 11'i (%40,7) kadın, 16'sı (%59,3) erkektir. Sağlıklı kontrollerin 12'si (%40) kadın, 18'i (%60) erkektir. Gruplar arasında olguların cinsiyet dağılımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Grupların eğitim durumları "ilkokul", "lise" ve "üniversite" olarak sınıflandırılarak incelendiğinde gruplar arasından eğitim durumları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Olguların medeni durumları incelendiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Kontrol grubunda 7 (%23,3), şizofreni grubunda 17 (%63) ve şizoaffektif grupta ise 10 (%37,0) bekar olgu saptanmıştır. Boşanmış olgu oranın şizofreni grubunda 4 (%14,8), şizoaffektif grubunda 3 (%11,1), kontrol grubunda ise 1 (%3,3) olgu olduğu görülmüştür. Boşanmış ve bekar olma oranı sırasıyla en yüksek şizofreni, şizoaffektif ve en az olarak da kontrol grubunda saptanmıştır. Kontrol grubunun evli olgu oranın hem şizofreni hem de şizoaffektif grubundaki evli oranından daha yüksek olduğu görülmüştür.

Olguların çalışma durumu incelendiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Kontrol grubunun %80'i aktif olarak çalışırken; bu oran şizofreni grubunda %25,9, şizoaffektif grubunda %18,5 olarak saptanmıştır.

Olgular meslek dağılımları açısından incelendiğinde; şizofreni ve şizoaffektif grubunda eşit oranda (%29,6) malulen emekli olgu olduğu ve gruplar arasında meslek dağılımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

Grupların yaşadığı bölge bakımından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Kontrol grubunun tamamının, şizofreni grubunun %85,2'sinin, şizoaffektif grubunun ise %66,7'sinin kent merkezinde yaşadığı saptanmıştır. Şizofreni grubunda 4 (%14,8), şizoaffektif grubunda 9 (%33,3) olgunun kırsal bölgede yaşadığı görülmüştür.

Grupların göç durumları incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Grupların sosyodemografik verilere ilişkin değerlendirmeler Tablo 5'te gösterilmiştir.

## **KLİNİK ÖZELLİKLER**

Gruplar arasında olguların sigara kullanımı miktarı (adet/gün), sigara kullanımı oranları (+/-), alkol kullanım oranları (+/-) bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

VKİ bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Şizoaffektif grubun en yüksek VKİ değerlerine sahip olduğu saptanmıştır. Şizoaffektif grubun hem şizofreni hem de kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek VKİ değerleri bulunmuştur.



**Tablo 5.** Grupların sosyodemografik verilere ilişkin veriler

|                           |                    | <b>Kontrol<br/>(n=30)</b> | <b>Şizofreni<br/>(n=27)</b> | <b>Şizoaffektif<br/>(n=27)</b> | <b>P</b>                        |
|---------------------------|--------------------|---------------------------|-----------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| <b>Yaş(yıl)</b>           | Med (Min-<br>Mak)  | 38(22-55)                 | 38(21- 58)                  | 40(22-54)                      | <sup>a</sup> 0,884<br>(F=0,123) |
|                           | Ort±SS             | 37,6 ± 8,38               | 37,89 ±10,88                | 38,85 ±10,29                   |                                 |
|                           |                    | <b>n (%)</b>              | <b>n (%)</b>                | <b>n (%)</b>                   |                                 |
| <b>Cinsiyet</b>           | Kadın              | 12 (%40)                  | 9 (%33,3)                   | 11 (%40,7)                     | <sup>b</sup> 0,825              |
|                           | Erkek              | 18 (%60)                  | 18 (%66,7)                  | 16 (%59,3)                     |                                 |
| <b>Medeni<br/>durum</b>   | Bekâr              | 7(%23,3)                  | 17(%63,0)                   | 10 (%37,0)                     | <sup>b</sup> 0,01*              |
|                           | Evli               | 21 (%70)                  | 6 (%22,2)                   | 13 (%48,1)                     |                                 |
|                           | Boşanmış           | 1 (%3,3)                  | 4 (%14,8)                   | 3 (%11,1)                      |                                 |
|                           | Eşi vefat<br>etmiş | 1 (%3,3)                  | 0 (%0,0)                    | 1 (%3,7)                       |                                 |
|                           |                    |                           |                             |                                |                                 |
| <b>Çalışma<br/>durumu</b> | Çalışıyor          | 24 (%80)                  | 7 (%25,9)                   | 5 (%18,5)                      | <sup>b</sup> 0,000*             |
|                           | Çalışmıyor         | 6 (%20)                   | 20(%74,1)                   | 22 (%81,5)                     |                                 |
| <b>Meslek</b>             | İşçi               | 19(%63,3)                 | 2 (%7,4)                    | 4 (%14,8)                      | <sup>b</sup> 0,000*             |
|                           | Ev hanımı          | 5 (%16,7)                 | 6 (%22,2)                   | 8 (%29,6)                      |                                 |
|                           | Serbest<br>meslek  | 1(%3,3)                   | 6 (%22,2)                   | 4 (%14,8)                      |                                 |
|                           | Memur              | 4 (%13,3)                 | 4 (%14,8)                   | 2 (%7,4)                       |                                 |
|                           | Emekli             | 1 (%3,3)                  | 1 (%3,7)                    | 1 (%3,7)                       |                                 |
|                           | Malulen<br>emekli  | 0 (%0,0)                  | 8 (%29,6)                   | 8 (%29,6)                      |                                 |
|                           |                    |                           |                             |                                |                                 |
| <b>Eğitim<br/>durumu</b>  | İlkokul            | 15 (%50)                  | 13(%48,1)                   | 17(%63,0)                      | <sup>b</sup> 0,448              |
|                           | Lise               | 12 (%40)                  | 8 (%29,6)                   | 8 (%29,6)                      |                                 |
|                           | Üniversite         | 3 (%10)                   | 6 (%22,2)                   | 2 (%7,4)                       |                                 |
| <b>Göç<br/>durumu</b>     | Var                | 4(%13,3)                  | 2 (%7,4)                    | 2 (%7,4)                       | <sup>b</sup> 0,685              |
|                           | Yok                | 26(%86,7)                 | 25(%92,6)                   | 25(%92,6)                      |                                 |
| <b>Yaşadığı<br/>bölge</b> | Kentsel            | 30 (%100)                 | 23(%85,2)                   | 18 %66,7)                      | <sup>b</sup> 0,000*             |
|                           | Kırsal             | 0 (%0,0)                  | 4 (%14,8)                   | 9 (%33,3)                      |                                 |

\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; Ort: Ortalama; SS: Standart sapma; a: Tek yönlü varyans analizi; b: Ki-kare testi, F: Tek yönlü varyans analizi test istatistik değeri

Gruplar arasında birinci derece yakınlarında psikotik bozukluk olması bakımından anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Şizofreni grubundaki olguların,

%25,9’unda (n=7), şizoaffektif grubundaki olguların %37’inde (n=10) birinci derece yakınlarında psikotik bozukluk öyküsü gözlenirken, kontrol grubunda birinci derece yakınlarında psikotik bozukluk öyküsü olan olgu bulunmamaktadır.

Şizofreni ve şizoaffektif bozukluk gruplarındaki olgular arasında başvuru şekli bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Ayaktan (n=20, %74,1) ve yatan (n=7, %25,9) olgu oranı her iki hasta grubunda eşit sayıda saptanmıştır. Gruplar arasında klinik verilere ilişkin değerlendirmeler Tablo 6’da gösterilmiştir.

**Tablo 6.** Gruplar arasında klinik verilere ilişkin veriler

|   |               | Kontrol<br>(n=30)   | Şizofreni<br>(n=27) | Şizoaffektif<br>(n=27) | p                                   |
|---|---------------|---------------------|---------------------|------------------------|-------------------------------------|
| VKİ (kg/m <sup>2</sup> )                      | Med (Min-Mak) | 27.26 (20,15-45.26) | 27.39 (19,37-32.71) | 31.14 (23,44 – 44,46)  | c 0.0001*<br>(kw=15.892) (1-3, 2-3) |
|   | Ort±SS        | 27.07 ± 5.21        | 26.77 ± 3.64        | 32.13 ± 5.96           |                                     |
|   |               | n (%)               | n (%)               | n (%)                  |                                     |
| Sigara kullanımı                              | Var           | 12(%40)             | 18(%66,7)           | 14(%51,9)              | b0,132                              |
|   | Yok           | 18(%60)             | 9(%33,3)            | 13(%48,1)              |                                     |
| Sigara/miktar                                 | 1 paket≤      | 9(%75)              | 14(%77,8)           | 11(%78,6)              | b 0,975                             |
|   | 1 paket>      | 3(%25)              | 4(%22,2)            | 3(%21,4)               |                                     |
| Alkol kullanımı                               | Yok           | 25(%83,3)           | 24(%88,9)           | 22(%81,5)              | b 0,725                             |
|   | Var           | 5(%16,7)            | 3(%11,1)            | 5(%18,5)               |                                     |
| Birinci derece yakınlarında psikotik bozukluk | Var           | 0(%0,0)             | 7(%25,9)            | 10(%37)                | b0,002*                             |
|   | Yok           | 30(%100)            | 20(%74,1)           | 17(%63)                |                                     |
| Başvuru şekli                                 | Yatan         | -                   | 7(%25,9)            | 7(%25,9)               | b1                                  |
|   | Ayaktan       | -                   | 20(%74,1)           | 20(%74,1)              |                                     |

\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; Ort: Ortalama; SS: Standart sapma; b: Ki-kare testi; c: Kruskal Wallis Varyans Analizi, kw: Kruskal Wallis Varyans Analizi test istatistik değeri

## HASTALIKLA İLİŞKİLİ ÖZELLİKLER

Şizofreni ve şizoaffektif bozukluk gruplarında hastalıkla ilişki verileri incelenmiştir. Şizofreni grubunda hastalık başlangıç yaşları 14 ile 36 yıl arasında değişmekte olup ortalama  $22.7 \pm 6,38$  yıl olduğu, şizoaffektif grubunda hastalık başlangıç yaşları 14 ile 42 yıl arasında değişmekte olup ortalama  $23,63 \pm 6,92$  yıl olduğu saptanmıştır.

Şizofreni grubundaki olguların hastalık sürelerinin 1 ile 36 yıl arasında değişmekte olup ortalama  $15,15 \pm 12,06$  yıl olduğu saptanmıştır. Şizoaffektif grubundaki olguların hastalık süreleri 3-32 yıl arasında değişmekte olup ortalama  $15,22 \pm 7,96$  yıl olduğu saptanmıştır. Hasta grupları arasında hem hastalık başlangıç yaşı hem de hastalık süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Şizoaffektif grubundaki olguların tamamında yatarak tedavi öyküsü bulunurken, şizofreni grubundaki olguların %88,9 'unda ( $n=24$ ) yatarak tedavi öyküsü bulunmaktadır. Her iki grup arasındaki yatış öyküsü oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermemiştir. Şizofreni grubu olgularında yatış sayılarının 1 ile 10 arasında değiştiği ve ortalama  $2,88 \pm 2,42$  olduğu saptanmıştır. Şizoaffektif grubu olgularında yatış sayılarının şizofreni grubundan daha yüksek oranda olduğu, 1 ile 20 arasında değiştiği ve ortalama  $5,56 \pm 4,54$  olduğu saptanmıştır. Yatış sayısı bakımından hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

Şizofreni grubu olguların PANSS-P skorları 7 ile 25 arasında değişmekte olup ortalama  $11,19 \pm 4,45$  iken, PANSS-N skorları 9 ile 23 arasında değişmekte olup ortalama  $15,26 \pm 3,79$ ; PANSS-G skorları 19 ile 30 arasında değişmekte olup ortalama  $23,67 \pm 3,25$ ; PANSS-T ise 37 ile 69 arasında değişmekte olup, ortalama  $50,48 \pm 8,73$ 'tür.

Şizoaffektif grubu olguların PANSS-P skorları 7 ile 26 arasında değişmekte olup ortalama  $12,85 \pm 5,34$  iken, PANSS-N skorları 7 ile 21 arasında değişmekte olup ortalama  $13,11 \pm 4,05$ ; PANSS-G skorları 16 ile 34 arasında değişmekte olup ortalama  $24,33 \pm 4,56$ ; PANSS-T skorları ise 32 ile 74 arasında değişmekte olup ortalama  $50 \pm 10,63$ 'tür. İki grup arasında PANSS alt ölçek puanlarında PANSS-N skoru hariç

istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. Şizofreni grubunda PANSS-N skorunun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (p<0.05). Şizofreni ve şizoaffektif bozukluk gruplarında hastalıkla ilişki veriler tablo 7’de gösterilmiştir.

Şizofreni grubu olgularında duygudurum düzenleyici (DDD) ilaç kullanan olgu bulunmazken, şizoaffektif grubu olguların %85,2’sinin (n=23) DDD ilaç kullandığı saptanmıştır. DDD olarak şizoaffektif olguların %87’sinin (n=20) valproik asit kullandığı, 2 olgunun karbamazepin, 1 olgunun da lamotrijin kullanımının olduğu saptanmıştır. Şizofreni olguların %14,8’nin (n=4), şizoaffektif grubu olguların %7,4’nün(n=2) benzodiazepin grubu ilaç kullandığı ve iki grup arasında benzodiazepin grubu ilaç kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Şizofreni grubunun %33,3’ünde (n=9), şizoaffektif grubunun %18,5’inde (n=5) antidepresan ilaç kullanımı olduğu ve iki grup arasında antidepresan ilaç kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Şizofreni grubunun %18,5’inin (n=5), şizoaffektif grubunun %33,3’ünün (n=9) antikolinergik ilaç kullanmakta olduğu ve iki grup arasında antikolinergik ilaç kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır.

Antipsikotik ilaçlar klorpromazin eşdeğerine çevrilerek günlük kullanılan dozlar miligram cinsinden hesaplanmıştır (140,141). Şizofreni grubunda 1, şizoaffektif grubunda da 1 olgunun antipsikotik kullanımı olmadığı için gruplar 26’şar kişi olarak karşılaştırılmıştır. Şizofreni grubundaki olguların kullandıkları günlük klorpromazin dozu 37-2540 mg. arasında değişmekte olup ortalama  $1106,42 \pm 590,81$  mg ‘dır. Şizoaffektif grubundaki olguların kullandıkları günlük klorpromazin dozu 400-3170 mg arasında değişmekte olup ortalama  $1135,65 \pm 623,32$  mg.’dır. İki grup arasında kullandıkları günlük klorpromazin eşdeğer ilaç dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır.

**Tablo 7.** Hasta gruplarında hastalıkla ilişki verileri

|                                   |               | Şizofreni(n=27) | Şizoaffektif(n=27) | P                                 |
|-----------------------------------|---------------|-----------------|--------------------|-----------------------------------|
| <b>Hastalık başlama yaşı(yıl)</b> | Med (Min-Mak) | 20 (14-36)      | 23(14-42)          | <sup>d</sup> 0,612<br>(t=-0,511)  |
|                                   | Ort±SS        | 22,7 ± 6,38     | 23,63 ± 6,92       |                                   |
| <b>Hastalık süresi(yıl)</b>       | Med (Min-Mak) | 11(1-36)        | 15(3-32)           | <sup>e</sup> 0,628<br>(z=-0,485)  |
|                                   | Ort±SS        | 15,15 ± 12,06   | 15,22 ± 7,96       |                                   |
| <b>Yatış sayısı</b>               | Med (Min-Mak) | 2(1-10)         | 4(1-20)            | <sup>e</sup> 0,006*<br>(z=-2,775) |
|                                   | Ort±SS        | 2,88 ± 2,42     | 5,56 ± 4,54        |                                   |
| <b>PANSS P</b>                    | Med (Min-Mak) | 11(7-25)        | 12(7-26)           | <sup>e</sup> 0,195<br>(z=-1,297)  |
|                                   | Ort±SS        | 11,19 ± 4,45    | 12,85 ± 5,34       |                                   |
| <b>PANSS N</b>                    | Med (Min-Mak) | 14(9-23)        | 13(7-21)           | <sup>d</sup> 0,049*<br>(t=2,012)  |
|                                   | Ort±SS        | 15,26 ± 3,79    | 13,11 ± 4,05       |                                   |
| <b>PANSS G</b>                    | Med (Min-Mak) | 23(19-30)       | 23(16-34)          | <sup>d</sup> 0,539<br>(t=-0,619)  |
|                                   | Ort±SS        | 23,67 ± 3,25    | 24,33 ± 4,56       |                                   |
| <b>PANSS Toplam</b>               | Med (Min-Mak) | 48(37-69)       | 50(32-74)          | <sup>d</sup> 0,856<br>(t=0,182)   |
|                                   | Ort±SS        | 50,48 ± 8,73    | 50 ± 10,63         |                                   |
|                                   |               | <b>n(%)</b>     | <b>n(%)</b>        |                                   |
| <b>Yatış öyküsü</b>               | Var           | 24(% 88,9)      | 27(% 100)          | <sup>b</sup> 0,236                |
|                                   | Yok           | 3(% 11,1)       | 0(% 0,0)           |                                   |

\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; Ort: Ortalama; SS: Standart sapma; b: Ki-kare testi; d: İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi; e: Mann Whitney U testi, t: İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi test istatistik değeri, z: Mann Whitney U testi test istatistik değeri

Bu çalışmada sadece şizoaffektif grubuna uygulanan Young Mani Ölçeği'nde olguların skorları 0-32 arasında değişmekte olup ortalama  $7,93 \pm 8,16$  saptanmıştır. Bu çalışmada sadece şizoaffektif grubuna uygulanan HAM-D Ölçeği'nde ise olguların skorları 0-17 arasında değişmekte olup ortalama  $5,41 \pm 3,66$  saptanmıştır.

Yatan 7 şizofreni ve 7 şizoaffektif grubu olguya sadece hastalık şiddeti bölümünün uygulandığı CGI ölçeği skorunda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı, şizofreni grubunda skorun 4-6 arasında değişmekte olup

ortalama  $4,86 \pm 0,69$  olduğu, şizoaftif grubunda skorun 4-5 arasında değişmiş olup, ortalama  $4,86 \pm 0,38$  olduğu saptanmıştır. Hasta grubu olgularda hastalığa ilişkin verilerin dağılımları Tablo 8, 9 ve 10'da gösterilmiştir.

**Tablo 8.** Hasta gruplarında CGI-hastalık şiddeti puanı

|                             |               | Şizofreni<br>(n=7) | Şizoaftif<br>(n=7) | P                           |
|-----------------------------|---------------|--------------------|--------------------|-----------------------------|
| <b>CGI-hastalık şiddeti</b> | Med (Min-Mak) | 5(4-6)             | 5(4-5)             | <sup>e</sup> 1 (z = -0,081) |
|                             | Ort±SS        | 4,86 ± 0,69        | 4,86 ± 0,38        |                             |

\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; Ort: Ortalama; SS: Standart sapma; e: Mann Whitney U testi, z: Mann Whitney U testi test istatistik değeri

**Tablo 9.** Hasta gruplarında ilaç kullanımına ilişkin veriler

|                                       |               | Şizofreni<br>(n=27) | Şizoaftif<br>(n=27) | P                             |
|---------------------------------------|---------------|---------------------|---------------------|-------------------------------|
|                                       |               | n(%)                | n(%)                |                               |
| <b>Benzodiazepin Kullanımı</b>        | Var           | 4(%14,8)            | 2(%7,4)             | <sup>b</sup> 0,669            |
|                                       | Yok           | 23(%85,2)           | 25(%92,6)           |                               |
| <b>Antidepresan Kullanımı</b>         | Var           | 9(%33,3)            | 5(%18,5)            | <sup>b</sup> 0,214            |
|                                       | Yok           | 18(66,7)            | 22(%81,5)           |                               |
| <b>Biperiden Kullanımı</b>            | Var           | 5(%18,5)            | 9(%33,3)            | <sup>b</sup> 0,214            |
|                                       | Yok           | 22(%81,5)           | 18(%66,7)           |                               |
| <b>DDD Kullanımı</b>                  | Var           | 0(%0,0)             | 23(%85,2)           |                               |
|                                       | Yok           | 27(%100)            | 4(%14,8)            | <sup>b</sup> 0,000*           |
|                                       |               | Şizofreni<br>(n=26) | Şizoaftif<br>(n=26) |                               |
| <b>Klorpromazin eşdeğer doz(mg/g)</b> | Med (Min-Mak) | 1100(37 – 2540)     | 1085(400 – 3170)    | <sup>e</sup> 0,985 (z=-0,018) |
|                                       | Ort±SS        | 1106,42 ± 590,81    | 1135,65 ± 623,32    |                               |

\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; Ort: Ortalama; SS: Standart sapma; b: Ki-kare testi; e: Mann Whitney U testi, z: Mann Whitney U testi test istatistik değeri

**Tablo 10.** Şizoaffektif grupta Young Mani ve HAM-D puanları

| Şizoaffektif(n=27)      |               |             |
|-------------------------|---------------|-------------|
| <b>Young Mani puanı</b> | Med (Min-Mak) | 5(0-32)     |
|                         | Ort±SS        | 7,93 ± 8,16 |
| <b>HAM-D puanı</b>      | Med (Min-Mak) | 5(0-17)     |
|                         | Ort±SS        | 5,41 ± 3,66 |

Ort: Ortalama; SS: Standart sapma

### EKSPRESYON DÜZEYLERİNE AİT VERİLER

Moleküler düzeyde kontrol ve hasta grupları arasında ekspresyon seviyeleri karşılaştırıldığında şizoaffektif grubunda kontrol grubuna göre IL-6 ekspresyonu -3,11 kat azalırken, şizofreni grubunda kontrol grubuna göre ekspresyon -9,16 kat azalmıştır (tablo 11).

TMEVPG1 ekspresyonu şizoaffektif grubunda kontrol grubuna göre 4,35 kat artarken, şizofreni grubunda kontrol grubuna göre 4,69 kat ekspresyon artışı gözlenmiştir. NRON lncRNA ise tüm gruplarda benzer ekspresyon seviyeleri göstermiştir (tablo 11).

VKİ değerlerine göre düzeltme yapılarak TMEVPG1, NRON ve IL-6  $\Delta$ CT değerlerinin 3 grup arasındaki farklılığı kovaryans analizi ile incelenmiştir. TMEVPG1 değerlerinde 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. Hasta gruplarında, TMEVPG1 ekspresyonun istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubuna göre daha fazla olduğu saptanmıştır. NRON ve IL-6  $\Delta$ CT değerlerinde ise 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (tablo 12).

**Tablo 11.** Gruplara göre ekspresyon kat değişimleri

|                | Kontrol | Şizoaffektif | Şizofreni |
|----------------|---------|--------------|-----------|
| <b>IL-6</b>    | 1       | -3,11        | -9,16     |
| <b>TMEVPG1</b> | 1       | 4,35         | 4,69      |
| <b>NRON</b>    | 1       | 1,36         | 1,46      |

**Tablo 12.** VKİ'ne göre düzeltme yapıldıktan sonra  $\Delta$ CT değerleri

|                |          | Kontrol (1)<br>(n=30) | Şizofreni (2)<br>(n=27) | Şizoaffektif (3)<br>(n=27) | P                                   |
|----------------|----------|-----------------------|-------------------------|----------------------------|-------------------------------------|
| <b>IL-6</b>    | %95 G.A. | 1,49-5,13             | 4,56-8,40               | 2,06-6,13                  | 0,109<br>(F=2,080)                  |
|                | Ort±S.H. | 3,31 ±0,91            | 6,48 ±0,96              | 4,10 ±1,02                 |                                     |
| <b>TMEVPG1</b> | %95 G.A. | 10,6-13,28            | 8,11-10,96              | 7,77-10,77                 | 0,018*<br>(F=3,542)<br>(1-2, 1-3)** |
|                | Ort±S.H. | 11,94 ± 0,67          | 9,53 ±0,71              | 9,27 ±0,75                 |                                     |
| <b>NRON</b>    | %95 G.A. | 15,28-17,63           | 14,48-16,97             | 14,72-17,34                | 0,759<br>(F=0,392)                  |
|                | Ort±S.H. | 16,45 ±0,58           | 15,73 ±0,62             | 16,03 ±0,65                |                                     |

\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; \*\* post hoc inceleme sonuçları; Ort: Ortalama; SH: Standart Hata; %95 G.A.: %95 Güven Aralığı; F: Kovaryans Analizi test değeri

## BİLİŞSEL TEST SONUÇLARINA AİT VERİLER

WKET tamamlanan kategori sayısı, perseveratif tepki sayısı, perseveratif hata sayısı, perseveratif olmayan hata sayısı ve öğrenmeyi öğrenme puanları değerlendirildiğinde üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık



saptanmamışken; toplam yanlış cevap sayısı, toplam doğru cevap sayısı ve kavramsal düzey tepki sayısı bakımından şizofreni ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Katılımcılara uygulanan WKET puanları Tablo 14’te gösterilmiştir.

Katılımcılara uygulanan Stroop Test puanları Tablo 13’te gösterilmiştir. Stroop Test ortalama süre puanları Stroop Part D, Stroop Part W ve Stroop Part C olarak değerlendirildiğinde şizoaffektif ve kontrol grubu arasında üç süre puanında da anlamlı farklılık olduğu, Stroop Part W süre puanında aynı zamanda şizofreni ve kontrol grubu arasında da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olduğu tespit edilmiştir.

**Tablo 13.** Grupların Stroop Testi süre puanlarının karşılaştırılması

| <b>Stroop</b>     |        | <b>Kontrol</b> | <b>Şizofreni</b> | <b>Şizoaffektif</b> | <b>P</b>                    |
|-------------------|--------|----------------|------------------|---------------------|-----------------------------|
| <b>Test</b>       |        | <b>(n=30)</b>  | <b>(n=27)</b>    | <b>(n=27)</b>       |                             |
| <b>StroopPart</b> | Min-   | 29,66 -203,84  | 35,48 – 258,09   | 47,14 – 441,04      | ° 0,001*                    |
| <b>D</b>          | Mak    |                |                  |                     | (kw=13,903)<br>(1-3)**      |
|                   | Ort±SS | 78,15 ± 35,49  | 103,53 ± 53,6    | 150,23 ± 100,86     |                             |
| <b>StroopPart</b> | Min-   | 21,07-111,62   | 30,07-242,06     | 38,44 -630,3        | ° 0,0001*                   |
| <b>W</b>          | Mak    |                |                  |                     | (kw=16,193)<br>(1-2, 1-3)** |
|                   | Ort±SS | 58,21 ± 20,2   | 90,84 ± 52,43    | 135,03 ± 119,67     |                             |
| <b>StroopPart</b> | Min-   | 20,14 -182,54  | 31,98 -284,64    | 40,57- 602,83       | ° 0,002*                    |
| <b>C</b>          | Mak    |                |                  |                     | (kw=12,408)<br>(1-3)**      |
|                   | Ort±SS | 75,13 ± 40,66  | 113,57 ± 68,15   | 152,12 ± 121,81     |                             |

\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; \*\* post hoc inceleme sonuçları; Ort: Ortalama; SS: Standart sapma; c: Kruskal Wallis Varyans analizi, kw: Kruskal Wallis Varyans analizi test istatistik değeri

**Tablo 14.** Gruplar arası WKET puanlarının karşılaştırılması

| WKET                                    |         | Kontrol (n=30)       | Şizofreni (n=27)      | Şizoaffektif (n=27)      | P  |
|---|---------|----------------------|-----------------------|--------------------------|--|
| <b>Tamamlanan Kategori Sayısı</b>       | Min-Mak | 0-9                  | 0-8                   | 0-8                      | <sup>c</sup> 0,053<br>(kw=5,888)             |
|   | Ort±SS  | 2,93 ± 2,78          | 1,74 ± 2,35           | 1,74 ± 2,28              |  |
| <b>Toplam Doğru Cevap Sayısı</b>        | Min-Mak | 30-99                | 27-105                | 27-104                   | <sup>c</sup> 0,024*<br>(kw=7,491)<br>(1-2)** |
|   | Ort±SS  | 68,27 ± 21,01        | 52,59 ± 22,3          | 59,19 ± 23,89            |  |
| <b>Toplam Yanlış Cevap Sayısı</b>       | Min-Mak | 18-98                | 23-101                | 24-101                   | <sup>c</sup> 0,021*<br>(kw=7,696)<br>(1-2)** |
|   | Ort±SS  | 59,3 ± 21,75         | 75,41 ± 22,3          | 68,81 ± 23,89            |  |
| <b>Perseveratif Tepki Sayısı</b>        | Min-Mak | 0-95                 | 0-117                 | 0-103                    | <sup>c</sup> 0,774<br>(kw=0,514)             |
|   | Ort±SS  | 43,2 ± 26,37         | 40,11 ± 41            | 36,33 ± 33,09            |  |
| <b>Perseveratif Hata Sayısı</b>         | Min-Mak | 0-68                 | 0-89                  | 0-76                     | <sup>c</sup> 0,733<br>(kw=0,621)             |
|   | Ort±SS  | 26,43 ± 19,3         | 26,44 ± 29,37         | 23,52 ± 23,54            |  |
| <b>Perseveratif Olmayan Hata Sayısı</b> | Min-Mak | 0-98                 | 1-101                 | 4-101                    | <sup>c</sup> 0,719<br>(kw=0,66)              |
|   | Ort±SS  | 32,87 ± 25,97        | 48,96 ± 41,12         | 45,3 ± 35,57             |  |
| <b>Kavramsal düzey tepki sayısı</b>     | Min-Mak | 0-94                 | 0-98                  | 3-97                     | <sup>c</sup> 0,024*<br>(kw=7,463)<br>(1-2)** |
|   | Ort±SS  | 46,97 ± 26,95        | 28,44 ± 27,66         | 34,85 ± 28,87            |  |
|   |         | <b>Kontrol(n=12)</b> | <b>Şizofreni(n=5)</b> | <b>Şizoaffektif(n=6)</b> |  |
| <b>Öğrenmeyi öğrenme puanı</b>          | Min-Mak | -10,68-26,23         | -2,83-15,21           | -4,94 -26,56             | <sup>a</sup> 0,789<br>(F=0,24)               |
|   | Ort±SS  | 3,95 ± 9,59          | 4,11 ± 7,56           | 7,25 ± 12,01             |  |

\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; \*\* post hoc inceleme sonuçları; Ort: Ortalama; SS: Standart sapma; a:Tek Yönlü Varyans Analizi; c: Kruskal Wallis Varyans analizi, kw: Kruskal Wallis Varyans analizi test istatistik değeri, F:Tek Yönlü Varyans Analizi test istatistik değeri

### IL-6 ve TMEVPG1 ve NRON lncRNA ΔCT Değerleri ile Bilişsel Testler Arasındaki İlişkiye Ait Veriler

Kontrol grubunda TMEVPG1 lncRNA ve IL-6 mRNA ile ΔCT değerleri hem Stroop Testi hem de WKET puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki

saptanmamış olup, NRON lncRNA  $\Delta$ CT değerleri ile WKET perseveratif hata sayısı arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyonun olduğu tespit edilmiştir. ( $r=0,363$ ) (tablo 15, tablo 18).

Şizofreni grubunda hem TMEVPG1 ve NRON lncRNA  $\Delta$ CT değerleri hem de IL-6 mRNA  $\Delta$ CT değerleri ile Stroop Testi ve WKET puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (tablo 16, tablo 19).

Şizoaffektif grubunda TMEVPG1 lncRNA, NRON lncRNA ve IL-6 mRNA ile  $\Delta$ CT değerleri ile Stroop Testi puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. WKET puanları ile TMEVPG1 lncRNA ve IL-6 mRNA  $\Delta$ CT değerleri arasında ilişki bulunmazken; NRON lncRNA  $\Delta$ CT değerleri ile WKET ‘de toplam doğru cevap sayısı ( $r=0,435$ ) ve kavramsal düzey tepki sayısı ( $r=0,403$ ) arasında orta düzeyde pozitif korelasyon, toplam yanlış cevap sayısı ile de orta düzeyde negatif korelasyon ( $r=-0,435$ ) olduğu saptanmıştır (tablo 17, tablo 20).

**Tablo 15.** Kontrol grubunda  $\Delta$ CT değerleri ile WKET ilişkisi

| WKET                             | IL-6   |       | TMEVPG1 |       | NRON   |        |
|----------------------------------|--------|-------|---------|-------|--------|--------|
|                                  | r      | P     | r       | P     | r      | P      |
| Tamamlanan kategori sayısı       | -0,147 | 0,438 | 0,106   | 0,576 | -0,251 | 0,182  |
| Toplam Doğru Cevap Sayısı        | -0,276 | 0,14  | 0,087   | 0,649 | -0,302 | 0,105  |
| Toplam Yanlış Cevap Sayısı       | 0,281  | 0,132 | -0,9    | 0,637 | 0,29   | 0,12   |
| Perseveratif Tepki Sayısı        | -0,111 | 0,561 | -0,048  | 0,801 | 0,343  | 0,064  |
| Perseveratif Hata Sayısı         | -0,031 | 0,871 | -0,095  | 0,616 | 0,363  | 0,048* |
| Perseveratif Olmayan Hata Sayısı | 0,251  | 0,182 | -0,09   | 0,635 | 0,012  | 0,949  |
| Kavramsal düzey tepki sayısı     | -0,323 | 0,082 | 0,05    | 0,794 | -0,279 | 0,135  |
| Öğrenmeyi öğrenme puanı          | -0,084 | 0,795 | -0,294  | 0,354 | 0,112  | 0,729  |

\* $p<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı ilişki; r: Spearman korelasyon katsayısı

**Tablo 16.** Şizofreni grubunda ΔCT değerleri ile WKET ilişkisi

| WKET                                    | IL-6   |       | TMEVPG1 |       | NRON   |       |
|---|--------|-------|---------|-------|--------|-------|
|   | r      | P     | r       | P     | r      | P     |
| <b>Tamamlanan kategori sayısı</b>       | -0,346 | 0,077 | -0,076  | 0,705 | 0,063  | 0,754 |
| <b>Toplam Doğru Cevap Sayısı</b>        | -0,244 | 0,22  | 0,126   | 0,532 | 0,126  | 0,531 |
| <b>Toplam Yanlış Cevap Sayısı</b>       | 0,244  | 0,22  | -0,126  | 0,532 | -0,126 | 0,531 |
| <b>Perseveratif Tepki Sayısı</b>        | -0,301 | 0,127 | -0,05   | 0,806 | 0,164  | 0,413 |
| <b>Perseveratif Hata Sayısı</b>         | -0,314 | 0,114 | -0,099  | 0,622 | 0,145  | 0,471 |
| <b>Perseveratif Olmayan Hata Sayısı</b> | 0,084  | 0,666 | 0,058   | 0,772 | -0,184 | 0,358 |
| <b>Kavramsal düzey tepki sayısı</b>     | -0,312 | 0,114 | -0,154  | 0,442 | 0,1    | 0,621 |
| <b>Öğrenmeyi öğrenme puanı</b>          | -0,5   | 0,391 | -0,6    | 0,285 | -0,5   | 0,391 |

\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı ilişki; r: Spearman korelasyon katsayısı

**Tablo 17.** Şizoaffektif grubunda  $\Delta$ CT değerleri ile WKET ilişkisi

| WKET                             | IL-6   |       | TMEVPG1 |       | NRON   |        |
|----------------------------------|--------|-------|---------|-------|--------|--------|
|                                  | r      | P     | r       | P     | r      | P      |
| Tamamlanan kategori sayısı       | 0,162  | 0,420 | 0,004   | 0,982 | 0,227  | 0,225  |
| Toplam Doğru Cevap Sayısı        | 0,175  | 0,384 | 0,068   | 0,736 | 0,435  | 0,024* |
| Toplam Yanlış Cevap Sayısı       | -0,175 | 0,384 | -0,068  | 0,736 | -0,435 | 0,024* |
| Perseveratif Tepki Sayısı        | -0,015 | 0,942 | -0,013  | 0,948 | 0,156  | 0,437  |
| Perseveratif Hata Sayısı         | -0,081 | 0,69  | -0,003  | 0,989 | 0,158  | 0,432  |
| Perseveratif Olmayan Hata Sayısı | -0,126 | 0,53  | -0,02   | 0,92  | -0,242 | 0,225  |
| Kavramsal düzey tepki sayısı     | 0,183  | 0,36  | 0,053   | 0,794 | 0,403  | 0,037* |
| Öğrenmeyi öğrenme puanı          | -0,2   | 0,704 | -0,486  | 0,329 | -0,2   | 0,704  |

\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı ilişki; r: Spearman korelasyon katsayısı

**Tablo 18.** Kontrol grubunda  $\Delta$ CT değerleri ile Stroop Testi ilişkisi

| Stroop test   | L-6   |       | TMEVPG1 |       | NRON   |       |
|---------------|-------|-------|---------|-------|--------|-------|
|               | r     | P     | r       | P     | r      | P     |
| Stroop part D | 0,001 | 0,996 | 0,022   | 0,908 | 0,242  | 0,198 |
| Stroop part W | 0,187 | 0,323 | -0,224  | 0,233 | -0,03  | 0,875 |
| Stroop part C | 0,159 | 0,4   | -0,206  | 0,274 | -0,142 | 0,455 |

\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı ilişki; r: Spearman korelasyon katsayısı

**Tablo 19.** Şizofreni grubunda ΔCT değerleri ile Stroop Testi ilişkisi

| Stroop test      | IL-6  |       | TMEVPGI |       | NRON   |       |
|------------------|-------|-------|---------|-------|--------|-------|
|                  | r     | P     | r       | P     | r      | P     |
| Stroop part<br>D | 0,274 | 0,167 | 0,00    | 1     | 0,01   | 0,961 |
| Stroop part<br>W | 0,334 | 0,089 | 0,17    | 0,397 | 0,018  | 0,93  |
| Stroop part<br>C | 0,32  | 0,104 | 0,049   | 0,809 | -0,043 | 0,83  |

\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı ilişki; r: Spearman korelasyon katsayısı

**Tablo 20.** Şizoaffektif grubunda ΔCT değerleri ile Stroop Testi ilişkisi

| Stroop test      | IL-6   |       | TMEVPGI |       | NRON   |       |
|------------------|--------|-------|---------|-------|--------|-------|
|                  | r      | P     | r       | P     | r      | P     |
| Stroop part<br>D | 0,085  | 0,74  | -0,039  | 0,847 | 0,101  | 0,615 |
| Stroop part<br>W | 0,07   | 0,728 | -0,063  | 0,755 | -0,054 | 0,788 |
| Stroop part<br>C | -0,077 | 0,703 | -0,068  | 0,737 | -0,03  | 0,882 |

\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı ilişki; r: Spearman korelasyon katsayısı

### PANSS Puanları ile Bilişsel Test Puanları Arasındaki İlişkiye Ait Veriler

Şizofreni grubunda PANSS puanları ile bilişsel test puanlarının ilişkisi incelendiğinde; PANSS-T, Stroop part W puanı ve WKET toplam yanlış cevap sayısı ile pozitif yönde ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca PANSS-T, WKET’de tamamlanan kategorisi sayısı, toplam doğru cevap sayısı ve kavramsal düzey tepki sayısı ile negatif ilişkili saptanmıştır. PANSS-P, WKET öğrenmeyi öğrenme puanı ile pozitif yönde ilişkili bulunmuştur. PANSS-N tüm Stroop süre puanları ile pozitif ilişkili saptanmıştır. Ayrıca PANSS-N WKET tamamlanan kategori sayısı, toplam doğru cevap sayısı ve kavramsal düzey tepki sayısı ile negatif korelasyon göstermiştir. PANSS-G puanı ise WKET tamamlanan kategori sayısı, toplam doğru cevap sayısı ve kavramsal düzey tepki sayısı ile negatif korelasyon göstermiştir. Ayrıca PANSS-G WKET perseveratif olmayan hasta sayısı ve toplam yanlış cevap sayısı ile pozitif ilişki bulunmuştur. Şizofreni grubunda PANSS puanları ile bilişsel işlevlerin ilişkisi tablo 21’de gösterilmiştir.

**Tablo 21.** Şizofreni-PANSS puanları ile bilişsel işlevlerin ilişkisi

|  | PANSS-T       | PANSS-P      | PANSS-N       | PANSS-G       |
|--|---------------|--------------|---------------|---------------|
|  | r/p           |              |               |               |
| <b>Stroop part D</b>                         | 0,329/0,51    | 0,164/0,414  | 0,439/0,022*  | 0,313/0,112   |
| <b>Stroop part W</b>                         | 0,431/0,025*  | 0,181/0,366  | 0,501/0,008*  | 0,378/0,052   |
| <b>Stroop part C</b>                         | 0,336/0,87    | 0,210/0,292  | 0,414/0,032*  | 0,299/0,130   |
| <b>WKET tamamlanan kategori sayısı</b>       | -0,555/0,003* | -0,273/0,168 | -0,434/0,024* | -0,443/0,021* |
| <b>WKET toplam doğru cevap sayısı</b>        | -0,515/0,006* | -0,194/0,332 | -0,477/0,012* | -0,549/0,003* |
| <b>WKET toplam yanlış cevap sayısı</b>       | 0,515/0,006*  | 0,194/0,332  | 0,477/0,012*  | 0,549/0,003*  |
| <b>WKET perseveratif tepki sayısı</b>        | -0,218/0,275  | -0,116/0,563 | -0,003/0,988  | -0,296/0,134  |
| <b>WKET perseveratif hata sayısı</b>         | -0,211/0,292  | -0,102/0,614 | 0,010/0,961   | -0,300/0,128  |
| <b>WKET perseveratif olmayan hata sayısı</b> | 0,324/0,099   | 0,073/0,718  | 0,187/0,349   | 0,456/0,017*  |
| <b>WKET öğrenmeyi öğrenme puanı</b>          | 0,400/0,505   | 0,975/0,005* | 0,051/0,935   | -0,051/0,935  |
| <b>WKET kavramsal düzey tepki sayısı</b>     | -0,457/0,016* | -0,199/0,321 | -0,426/0,027* | -0,441/0,021* |

\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı ilişki; r: Spearman korelasyon katsayısı

Şizoaffektif grubunda PANSS puanları ile bilişsel test puanlarının ilişkisi incelendiğinde; PANSS-T, Stroop part W süre puanı ve WKET perseveratif olmayan hata sayısı ile pozitif yönde ilişkili olduğu gözlenmiştir. Ayrıca PANSS-T, WKET tamamlanan kategori sayısı, perseveratif tepki sayısı ve perseveratif hata sayısı ile negatif yönde ilişkili saptanmıştır. PANSS-P puanın WKET tamamlanan kategori

sayısı, perseveratif tepki sayısı ve perseveratif hata sayısı ile negatif, perseveratif olamayan hata sayısı ile de pozitif yönde ilişkili olduğu görülmüştür. PANSS-N puanı Stroop part W süre puanı ile pozitif yönde, WKET tamamlanan kategori sayısı ile negatif yönde ilişkili bulunmuştur. PANSS-G puanı ile bilişsel test puanları arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir. Şizoaffektif grubunda PANSS puanları ile bilişsel işlevlerin ilişkisi tablo 22’te gösterilmiştir.

**Tablo 22.** Şizoaffektif- PANSS puanları ile bilişsel işlevlerin ilişkisi

|  | PANSS-T       | PANSS-P       | PANSS-N       | PANSS-G      |
|--|---------------|---------------|---------------|--------------|
|  | r/p           |               |               |              |
| <b>Stroop part D</b>                         | 0,302/0,126   | 0,199/0,321   | 0,295/0,135   | 0,167/0,404  |
| <b>Stroop part W</b>                         | 0,393/0,042*  | 0,195/0,331   | 0,407/0,035*  | 0,262/0,188  |
| <b>Stroop part C</b>                         | 0,339/0,084   | 0,164/0,412   | 0,324/0,100   | 0,243/0,223  |
| <b>WKET tamamlanan kategori sayısı</b>       | -0,501/0,008* | -0,391/0,044* | -0,409/0,034* | -0,358/0,067 |
| <b>WKET toplam doğru cevap sayısı</b>        | -0,314/0,111  | -0,315/0,109  | -0,278/0,161  | -0,163/0,418 |
| <b>WKET toplam yanlış cevap sayısı</b>       | 0,314/0,111   | 0,315/0,109   | 0,278/0,161   | 0,163/0,418  |
| <b>WKET perseveratif tepki sayısı</b>        | -0,397/0,040* | -0,409/0,034* | -0,148/0,460  | -0,281/0,155 |
| <b>WKET perseveratif hata sayısı</b>         | -0,404/0,037* | -0,398/0,040* | -0,163/0,415  | -0,285/0,149 |
| <b>WKET perseveratif olmayan hata sayısı</b> | 0,450/0,018*  | 0,427/0,026*  | 0,301/0,127   | 0,281/0,156  |
| <b>WKET öğrenmeyi öğrenme puanı</b>          | 0,029/0,957   | 0,406/0,425   | 0,395/0,439   | -0,143/0,787 |
| <b>WKET kavramsal düzey tepki sayısı</b>     | -0,296/0,133  | -0,320/0,103  | -0,243/0,222  | -0,212/0,53  |

\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı ilişki; r: Spearman korelasyon katsayısı



### IL-6 ve TMEVPG1 ve NRON lncRNA $\Delta$ CT Değerleri ile PANSS Skorları Arasındaki İlişkiye Ait Veriler

Şizofreni grubunda; IL-6 mRNA, TMEVPG1 lncRNA, NRON lncRNA  $\Delta$ CT değerleri ile PANSS skorları aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 23). Şizoaffektif grubunda, IL-6 mRNA, TMEVPG1 lncRNA  $\Delta$ CT değerleri ile PANSS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmazken, NRON lncRNA  $\Delta$ CT değerleri PANSS P puanı arasında düşük düzeyde negatif yönde korelasyon olduğu bulunmuştur (r:-0,381) (Tablo 24)

**Tablo 23.** Şizofreni grubunda  $\Delta$ CT değerleri ile PANSS skorları ilişkisi

|                | PANSS P |       | PANSS N |       | PANSS G |       | PANSS T |       |
|----------------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|
|                | r       | P     | r       | P     | r       | P     | r       | P     |
| <b>IL-6</b>    | -0,003  | 0,987 | 0,187   | 0,35  | 0,014   | 0,944 | 0,129   | 0,521 |
| <b>TMEVPG1</b> | -0,169  | 0,398 | 0,01    | 0,619 | 0,09    | 0,655 | -0,018  | 0,93  |
| <b>NRON</b>    | 0,138   | 0,491 | 0,051   | 0,801 | 0,091   | 0,651 | 0,171   | 0,394 |

\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı ilişki; r: Spearman korelasyon katsayısı

**Tablo 24.** Şizoaffektif grubunda  $\Delta$ CT değerleri ile PANSS skorları ilişkisi

|                | PANSS P |       | PANSS N |       | PANSS G |       | PANSS T |       |
|----------------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|
|                | r       | P     | r       | P     | r       | P     | r       | P     |
| <b>IL-6</b>    | 0,116   | 0,564 | 0,074   | 0,714 | -0,085  | 0,675 | 0,032   | 0,874 |
| <b>TMEVPG1</b> | -0,220  | 0,271 | 0,023   | 0,91  | -0,023  | 0,908 | -0,063  | 0,754 |
| <b>NRON</b>    | -0,381  | 0,05* | -0,122  | 0,546 | -0,02   | 0,92  | -0,235  | 0,237 |

\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı ilişki; r: Spearman korelasyon katsayısı

### IL-6 ve lncRNA (TMEVPG1 ve NRON) 'ların Aralarındaki İlişki

Kontrol grubu ve şizoaffektif grubunda TMEVPG1 lncRNA, NRON lncRNA ve IL-6 mRNA arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Şizofreni grubunda TMEVPG1 ve

NRON lncRNA'lar arasında düşük düzeyde pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır (r=0,384) (tablo 25).

**Tablo 25.** Ekspresyonların birbirleri ile ilişkileri

|              |         | TMEVPG1 |        | NRON   |        | IL-6   |       |
|--------------|---------|---------|--------|--------|--------|--------|-------|
|              |         | r       | P      | r      | P      | r      | P     |
| KONTROL      | TMEVPG1 | 1       | -      | 0,12   | 0,951  | 0,054  | 0,776 |
|              | NRON    | 0,12    | 0,951  | 1      | -      | -0,022 | 0,906 |
|              | IL-6    | 0,054   | 0,776  | -0,022 | 0,906  | 1      | -     |
| ŞİZOFRENİ    | TMEVPG1 | 1       | -      | 0,384  | 0,048* | -0,105 | 0,602 |
|              | NRON    | 0,384   | 0,048* | 1      | -      | -0,018 | 0,929 |
|              | IL-6    | -0,105  | 0,602  | -0,018 | 0,929  | 1      | -     |
| ŞİZOAFFEKTİF | TMEVPG1 | 1       | -      | 0,158  | 0,431  | -0,032 | 0,875 |
|              | NRON    | 0,158   | 0,431  | 1      | -      | -0,071 | 0,726 |
|              | IL-6    | -0,032  | 0,875  | -0,071 | 0,726  | 1      | -     |

\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı ilişki; r: Spearman korelasyon katsayısı

### IL-6 ve TMEVPG1 ve NRON lncRNA $\Delta$ CT Değerleri ve Klorpromazin Eşdeğer İlaç Dozu Arasındaki İlişkiye Ait Veriler

Şizofreni grubunda klorpromazin eşdeğer ilaç dozu ile NRON lncRNA  $\Delta$ CT değerleri arasında orta düzeyde pozitif yönde korelasyon saptanmıştır (r= 0,457). TMEVPG1 lncRNA ve IL-6 mRNA  $\Delta$ CT değerleri ile anlamlı ilişki gösterilememiştir. Şizoaffektif grubunda klorpromazin eşdeğer ilaç dozu ile TMEVPG1 lncRNA, NRON lncRNA ve IL-6 mRNA  $\Delta$ CT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 26).

**Tablo 26.** Klorpromazin eşdeğeri ile  $\Delta$ CT değerleri ilişkisi

| Klorpromazin<br>Eşdeğer<br>doz(mg/g) | TMEVPG1 |       | NRON  |        | IL-6   |       |
|--------------------------------------|---------|-------|-------|--------|--------|-------|
|                                      | r       | P     | r     | P      | r      | P     |
| Şizofreni                            | 0,117   | 0,568 | 0,457 | 0,019* | -0,111 | 0,591 |
| Şizoaffektif                         | 0,136   | 0,506 | 0,109 | 0,596  | 0,022  | 0,914 |

\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı ilişki; r: Spearman korelasyon katsayısı

### ROC ANALİZİ SONUÇLARI

ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapılarak TMEVPG1 lncRNA, NRON lncRNA ve IL-6 mRNA parametrelerinin grupları birbirlerinden ayırt etme başarıları incelenmiştir. Analiz sonucunda NRON lncRNA ve IL-6 mRNA ekspresyon düzeylerinin grupları birbirlerinden istatistiksel olarak ayırt edemediği görülmüştür. TMEVPG1 lncRNA ‘nın “şizofreni ile şizoaffektif” olguları ve “şizoaffektif ile kontrol” olguları birbirlerinden istatistiksel olarak ayırt edemediği, “şizofreni ile kontrol” olgularını ise istatistiksel olarak ayırt edebildiği ancak bu ayırt ediciliğin zayıf düzeyde olduğu saptanmıştır (p:0,042, AUC:0,657) (Tablo 27).

**Tablo 27.** ROC analizine ait veriler

|         | Şizofreni-<br>Şizoaffektif |       | Şizoaffektif-<br>Kontrol |       | Şizofreni-<br>Kontrol- |        |
|---------|----------------------------|-------|--------------------------|-------|------------------------|--------|
|         | AUC                        | p     | AUC                      | p     | AUC                    | p      |
| TMEVPG1 | 0,492                      | 0,924 | 0,643                    | 0,064 | 0,657                  | 0,042* |
| NRON    | 0,599                      | 0,21  | 0,523                    | 0,767 | 0,616                  | 0,133  |
| IL-6    | 0,631                      | 0,099 | 0,525                    | 0,749 | 0,646                  | 0,059  |

\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı ayırt edicilik; AUC: Eğri Altında Kalan Alan; ROC Analizi

## TARTIŞMA

Bağışıklık fonksiyonlarının şizofrenide önemli bir rol oynayabileceği uzun zamandır araştırılmaktadır (75). Epidemiyolojik, serolojik ve nörogörüntüleme çalışmalarında, şizofreni hastalarında artmış inflamasyon kanıtları gösterilmiştir (80). Ayrıca IL-6, TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  dâhil proinflamatuvar sitokinlerin yüksek ekspresyonu ile karakterize edilen kalıcı subklinik inflamasyon, şizofreni literatüründe tekrarlanan bir bulgudur (9). Son yıllarda yapılan çalışmalar, kodlamayan RNA'ların işlevsel biyomolekülleri temsil edip etmediği konusunda tartışmaktadır. Yeni RNA'ların işlevlerinin tanımlanmaya başlaması, hücrelerde önemli süreçlerde rol oynadıklarını göstermiştir. Özellikle insan genomunun %98,8'ini kapsayan ncRNA'ların hücrel savunmada, gelişimsel süreçlerde, farklılaşmada, DNA replikasyonunda, transkripsiyonda ve post-transkripsiyonel düzeyde gen ekspresyonunun susturulmasında görev aldıkları belirlenmiştir (9).

Ayrıca lncRNA'ların değiştirilmiş aktivitesinin, şizofreni de dâhil olmak üzere nöropsikiyatrik bozukluklara katkıda bulunduğu ve bağışıklık fonksiyonunun düzenlenmesinde de kritik roller oynadığı gösterilmiştir (9). Çalışmamızda araştırdığımız TMEVPG1 ve NRON lncRNA'ların her ikisinin de proinflamatuvar sitokin gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir (113). LncRNA TMEVPG1'in IFN- $\gamma$  ekspresyonunu arttırdığı (142) ve lncRNA NRON'un IL-6 ve IFN- $\gamma$  dahil olmak üzere bir dizi sitokinin ekspresyonunu kontrol eden transkripsiyon faktörü NFAT'ı düzenlediği bilinmektedir (10).

Bu bilgiler ışığında hastalıkların patofizyolojisinde inflamatuvar süreçlerle birlikte, gen ekspresyonda ve epigenetik düzeyde düzenleyici işlevi bilinen lncRNA'ların araştırılması önemli görünmektedir.

Çalışmamızda grupların sosyodemografik özellikleri incelendiğinde; yaş, cinsiyet ve eğitim durumları açısından, önceki çalışmalara benzer şekilde aralarında anlamlı farklılık bulunmamıştır (8,9,7,101,120,143,144). Ek olarak, periferik sitokin seviyelerini etkilediği bilinen sigara (145) ve alkol kullanım oranları ile günlük kullanılan sigara miktarı gruplar arasında benzer bulunmuştur. Bu durum çalışmamızda; sigara, madde kullanımının karıştırıcı faktör olmasını engellemiştir.

Meta-analizler göçmen grupların şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar açısından yüksek risk altında olduğunu göstermektedir (26). Çalışmamızda bu risk faktörlerinden göç durumu açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Şizofreni için ortalama başlama yaşı 15-25 yaşdır. Şizoaffektif bozukluk da şizofreniye benzer bir yaş dağılımı gösterir (21). 1990 yılında yapılan bir çalışmada; şizofreni, duygudurum bozukluğu ve şizoaffektif bozukluğu olan yaklaşık 900 kişinin kayıtları gözden geçirilmiş; şizoaffektif bozukluğu olan hastaların yaklaşık üçte birinin 25 ila 35 yaş, üçte birinin şizofreni için ortalama başlangıç yaşına benzer şekilde 25 yaşından önce ve üçte birinin de 35 yaşından sonra tanı aldığını gösterilmiştir (65). Çalışmamızda da her iki grupta da hastalık başlama yaşlarının ortalamasının 20'li yaşlar olduğu görülmüştür. Ayrıca hasta grupları arasında hastalık süreleri bakımından da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Şizofrenide bozukluğun ortaya çıktığı dönem eğitim sürecine, sosyal ilişkilerin geliştirilmesine ve sonrasında iş hayatına atılacakları yaşlara rastladığından, hastaların genel topluma göre eğitim süresi, iş bulup çalışma ve evli olma oranları daha düşüktür (23). Takip çalışmaları şizofreni hastalarının yaklaşık %30-40'ının orta ve iyi derecede iyileştiklerini, iş, aile ve sosyal uyumlarının iyi olduğunu ortaya koymaktadır (51). Yani şizofreni hastalarının yarısından fazlasının iş, aile ve sosyal uyumlarının iyi olmadığı görülmektedir. Çalışmamızda da benzer şekilde, medeni durumlar incelendiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olduğu görülmüştür. Boşanmış ve bekar olma oranı sırasıyla yüksek olarak şizofreni, şizoaffektif bozukluk ve en az olarak da kontrol grubunda saptanmıştır. Kontrol grubundaki evli oranının hem şizofreni hem de şizoaffektif grubundaki evli oranından daha yüksek olduğu görülmüştür. Yine beklendiği üzere, çalışma durumları incelendiğinde gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve aktif çalışma oranının hasta gruplarında daha düşük olduğu görülmüştür. Kontrol grubunun yarısından fazlasının işçi olarak çalıştığı görülmektedir. Bu durum, bölgemizdeki tekstil alanındaki istihdam yoğunluğu ile ilişkili olabilir.

Çalışmaların çoğunda, şizoaffektif bozukluk, şizofreniye göre hastalık öncesinde işlevselliğin daha yüksek olduğu, tetikleyici bir olayın saptanabildiği,

döngüsel ve hızlı başlangıçlı belirtilerin görüldüğü, iyileşme oranlarının görece daha yüksek bulunduğu bir hastalık olarak tanımlanmıştır (69). Ayrıca klinik seyrinin, sosyal ve mesleki işlevselliğinin şizofreniye kıyasla daha iyi olduğu kabul edilmektedir (146). Ancak uzun süreli izlemde, şizoaffektif bozukluğu olan hastaların sosyal işlevsellikleri daha iyi korunurken, mesleki işlevselliklerinde daha fazla kayıp olmakta ve hastaların 2/3'ü çalışamaz hale gelmektedir (58). Çalışmamızda da bununla uyumlu olarak şizofreni ve şizoaffektif grupta eşit oranda malulen emekli olgu olduğunu tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmamızda şizofreni ve şizoaffektif grupta çalışma oranları benzer olsa da en az çalışma oranının şizoaffektif grupta saptanmış olması da bunu doğrulamaktadır.

Şizofrenide tahmini kalıtım %80 civarındadır ve bipolar bozukluk, otizm, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğuyla beraber en yüksek kalıtıma sahip psikiyatrik hastalıklardandır (24). Şizoaffektif bozukluk etiyojisinde de şizofrenide olduğu gibi genetik faktörler önemlidir. Bağlantı çalışmaları sonucunda şizofreni, şizoafektif bozukluk ve duygudurum bozukluğu arasında ortak olan birçok kromozom bölgesi gösterilmiştir (30). Benzer şekilde şizoaffektif bozukluk hastalarının ailelerinde, şizofreni hastalarına göre, daha fazla duygudurum bozukluğuna ve duygudurum bozukluk hastalarına göre, daha fazla şizofreni öyküsü saptanmıştır (58). Çalışmamızda da bu bilgilerle uyumlu olarak hasta gruplarındaki katılımcıların %25'inden fazlasının birinci derece yakınlarında psikotik bozukluk öyküsü tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise birinci derece yakınlarında psikotik bozukluk öyküsü olan olgu bulunmamaktadır.

Şizofreni ve şizoaffektif bozukluk gruplarındaki olgular arasında başvuru şekli bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Her iki hasta grubunda yatış öyküsü olup olmaması incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olmadığı görülmüştür. Hasta gruplarında benzer ve ortalama yaklaşık 15 yıllık hastalık öyküsü olması dikkate alındığında bu beklediğimiz bir bulgudur.

Çalışmamızda, VKİ şizoaffektif grupta ( $VKİ > 30$ ), hem şizofreni hem de kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bununla birlikte şizofreni ve kontrol grubunun VKİ'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmayıp, VKİ'lerinin 25'in üzerinde olduğu saptanmıştır. Şizofreni hastalarında metabolik

sendrom gelişme riskinin yüksek olduğu ve net olmasa da bu durumun kalıtsal veya yaygın olarak kullanılan antipsikotik ilaçların yan etkisiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (100). Her iki grubun da yüksek dozlardan antipsikotik ilaç kullandığı bildiğinden, VKİ 'lerindeki yükseklik beklenen bir bulgudur. Bipolar bozukluk ve şizoaffektif bozukluğu olan hastalar da metabolik sendrom açısından risk altında görülmektedir. Çalışmamızın sonuçlarıyla uyumlu olarak bu risk artışı, ICD-9 kriterleri ile tanı konulmuş 7529 erkek hastanın katıldığı bir çalışmada gösterilmiştir. Çalışmada şizofreni hastalarıyla karşılaştırıldığında (lojistik regresyon analizi ile yaş, ırk ve tütün kullanımı kontrol edildikten sonra) şizoaffektif bozuklukta, dislipidemi tanısının, şizofreni hastalarına göre %36 ve obez olma olasılığının ise %30 daha fazla olduğu gösterilmiştir (147). Son yıllarda obezitenin yaygın bir sağlık sorunu haline geldiği bilinmektedir. Abdominal obezite ve metabolik sendromun prevalansı giderek artmaktadır (148,149). Bu nedenle kontrol grubunun da VKİ değerlerinin yüksek olması, dünyada artış gösteren obezite verileri ile uyumludur.

Çalışmamızda, hasta gruplarında yatış sayısı, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde şizoaffektif grupta daha yüksek tespit edildi. Bu sonuç şizoaffektif bozukluğu, şizofreni veya duygudurum bozuklukları ile karşılaştıran çalışmaların sistematik olarak incelendiği araştırmanın sonuçlarıyla uyumludur. Bu incelemede, çalışmamıza benzer şekilde şizoaffektif hastalar şizofrenlerle karşılaştırıldığında, daha fazla hastaneye yatış sayısı göstermiştir. Bu bulgular, şizoaffektif hastaların muhtemelen daha epizodik bir seyir izlemesi ve bunun sonucunda da şizofrenlerden daha fazla hastane yatışlarının olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (59).

Şizofreni hastalarında IL-6 düzeylerinde artış birçok çalışmada nispeten tutarlı bir şekilde gösterilmiştir (101,150–153). 70 kronik şizofreni hastası ile yaş ve cinsiyet olarak eşleşmiş 30 sağlıklı kontrolün, serum IL-2, IL-6 ve IL-8 düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmada; kronik şizofreni hastalarında, serum IL-2, IL-6 ve IL-8 seviyeleri önemli ölçüde yüksek saptanmıştır (97).

Şizofreni hastalarındaki sitokin düzeylerini araştıran 62 çalışmanın incelendiği ilk meta-analizde, şizofreni hastalarında IL-6 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. (154). Miller ve arkadaşlarının 40 çalışmayı incelediği daha yakın tarihli meta-analizinde (83), şizofreni hastalarında, çeşitli hastalık evrelerinde ve tedavi koşullarında

sitokinler araştırıldı. Hastalar üç gruba ayrıldı: ilaç kullanmamış ilk atak psikoz, akut psikoz nüksü ve ayaktan ilaç tedavisi gören stabil şizofreni hastaları. Sonuçlar, ilk atak psikoz ve akut psikoz nüksü olan hastalarda IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  ve IL-12 düzeylerinin önemli ölçüde yükseldiğini ve antipsikotik tedavi ile IL-6, IL-1 $\beta$  ve IFN- $\gamma$  düzeylerinde azalma olduğunu gösterdi. Bu nedenle meta-analizde, IL-6'nın şizofreni hastalarında bir durum belirteci olarak kullanılabilceği belirtilmiştir. Aynı meta-analizde, stabil hasta grupları ile yapılan çalışmaların az sayıda olduğu, çalışmalarda örneklemelerin küçük olduğu ve çalışmaların heterojenite gösterdiği vurgulanmıştır (83). Temmuz 2020'ye kadar olan çalışmaların tarandığı bir başka meta-analiz; şizofreni hastalarının serum IL-6 seviyelerinin sağlıklı kontrollerden önemli ölçüde daha yüksek olduğunu ve tedaviden sonra serum IL-6 düzeylerinde düşme olduğunu saptamıştır. Aynı meta-analizde, şizofreni hastalarında, tedaviden sonra serum IL-6 düzeyi azalma gösterse de sağlıklı kontrollerden daha yüksek düzeylerini korumuştur. Yazarlar tedaviden sonra serum IL-6 düzeylerindeki azalmada, antipsikotik tedavilerin etkili olabileceğini belirtmişlerdir (103). Ayrıca bazı çalışmalarda bipolar epizodların klinik remisyonu ile immün aktivasyonun normale döndüğü saptanmıştır (155). Afektif psikozda, mani döneminde inflamatuvar yanıtlarda artış olduğu, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1RA düzeylerinin mani sırasında yükseldiği gösterilmiştir (83,156,157). Bununla birlikte ilk atak psikoz ve akut relaps hastalarında IL-6 yükselmesini doğrulamayan (158) ve IL-6 düzeylerinde herhangi bir değişiklik bildirmeyen çalışmalar da mevcuttur (96,145,159–161). Örneğin; Arabska ve arkadaşları çalışmalarında, şizofreni hastalarında serum IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerinin sağlıklı deneklere göre farklı olmadığını bildirmişlerdir (162).

Bizim çalışmamızda IL-6 ekspresyon seviyelerinin moleküler düzeyde gruplar arasında farklılık gösterdiği bulunmuştur. Şizoaffektif grubunda kontrol grubuna göre IL-6 ekspresyonu -3,11 kat, şizofreni grubunda ise -9,16 kat azalmış olarak saptanmıştır. Çalışmamızda her iki hasta grubunda ortalama 15 yıla yakın hastalık öyküsü mevcuttu. Katılımcıların çoğunu kronik ve dirençli hastalar oluşturmaktaydı. Bu nedenle her iki hasta grubunda da iki ve daha fazla antipsikotik ilacın maksimum dozdan kullanıldığı görülmüştür. Her iki hasta grubunda da antidepresan ve benzodiazepin grubu ile antikolinergik ilaç kullanım oranları benzerdir. Şizofreni grubunda DDD ilaç kullanımı tespit edilmemiştir. İki hasta grubu arasında



kullandıkları günlük klorpromazin eşdeğer antipsikotik ilaç dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Bu nedenle yukarıda bahsedildiği gibi literatürdeki çoğu çalışmada saptanan yüksek IL-6 düzeylerinin çalışmamızda gösterilememiş olması ilaç etkisine de bağlı olabilir. Antipsikotik ilaçların anti-inflamatuar etkilerine dair çeşitli kanıtlar vardır (163–165). Antipsikotik tedavi ile IL-1 $\beta$ , IL-6 sIL-6R ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuar sitokinlerin azalışı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (166,167). Akut psikotik semptomları bulunan ve en az 4 ay boyunca ilaçsız olan 71 şizofreni hastası ve 174 kontrolün plazma sitokin seviyelerinin incelendiği çalışmada, hasta grubunda IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyelerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu, IL-4 ve IL-2 seviyelerinin ise daha düşük bulunmuştur. Çalışmada 6 haftalık antipsikotik ilaç tedavisinden sonra IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerinin önemli ölçüde azaldığı belirtilmiştir (98). Feng Z ve arkadaşları tarafından yapılan meta-analizde, serum IL-6 düzeylerinin, risperidon tedavisinden sonra düştüğü gösterilmiştir (168). Başka meta-analizler de antipsikotik ilaç tedavisinden sonra serum IL-6 düzeylerinin tedavi öncesine göre daha düşük seviyelerde olduğunu göstermiştir (169–171). Jarosław Sobis ve arkadaşlarının çalışması, aripiprazol tedavisinin serum IL-6 seviyelerini azaltabileceğini göstermiştir (172). Bizim çalışmamızda da hastalarda yüksek dozlarda kullanılan antipsikotik ilaç etkisine bağlı, daha düşük IL-6 ekspresyon seviyeleri elde edilmiş olabilir. Ayrıca IL-6 dâhil olmak üzere birçok sitokin, ilk atak psikozda tedavi yanıtını öngörebildiği öne sürülmüştür (173). Antipsikotik tedaviyi takiben, klinikte düzelleme ile IL-6 düzeylerindeki azalma, çoğu çalışmada gösterilmiştir (103,154,174,175). Miller ve arkadaşlarının meta-analizinde, şizofreni hastalarında periferik IL-6, IL-1 $\beta$  ve IFN- $\gamma$  sitokin seviyeleri antipsikotik tedaviden sonra önemli ölçüde azalmıştır. (83). Bu sonuçlar hem tipik hem de atipik antipsikotiklerin mikroglyal aktivasyonu baskıladığını, dolayısıyla proinflamatuar sitokinler ve nitrik oksit gibi inflammatuar araçları inhibe ettiğini bildiren çalışmaların sonuçlarıyla benzerdir (176–178). Çalışmamızda her iki hasta grubunda da tedavi yanıtı olup, ayaktan takip edilen kronik hastaların çoğunlukta (%74,1) olması, bu çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur.

Öte yandan antipsikotiklerin sitokinler üzerindeki anti-inflamatuar etkilerini tutarlı bulmayan çalışmalar da vardır (148,149,179,180). Ayrıca atipik

antipsikotiklerin, inflamatuvar yanıtları arttırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin; klozapinin proinflamatuvar sitokin düzeylerini arttırdığı bildirilmiştir (145,181,182). Çalışmamızda klozapin kullanan sadece 4 hasta olduğu ve bunların tamamının şizofreni grubunda olduğu görülmüştür. Bununla birlikte başka bir çalışmada ise olanzapin ve risperidon ile tedavi, anti-inflamatuvar sitokinler IL-1RA ve IL-10'un serum seviyelerini düşürürken, değerlendirilen diğer yedi sitokinin ekspresyonunu önemli ölçüde etkilememiştir (91).

Yukardaki bilgiler sonucunda anti-psikotik ilaçların inflamasyon üzerindeki etkileri nispeten tutarsızdır. Çünkü antipsikotik ilaçlar inflamatuvar süreçler üzerinde 2 şekilde etki etmektedir; sitokin seviyelerindeki değişiklikler üzerinde doğrudan anti-inflamatuvar yol ve dolaylı pro-inflamatuvar yol. Örneğin; Song ve arkadaşları daha önce ilaç kullanmamış ilk atak psikoz hastalarında, 6 aylık risperidon tedavisi sırasında IL-1 $\beta$  düzeylerinin başlangıçta azaldığını ancak daha sonra zamanla kademeli olarak yükseldiğini saptadılar. Ayrıca IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerinin tedavi sürecince önemli ölçüde değiştiğini ancak 6 ay sonra başlangıç seviyelerine döndüğünü tespit ettiler. Bu, başlangıçta risperidon tedavisiyle muhtemelen ilaca bağlı kilo alımı yan etkisi nedeniyle tedavi süresince azalan bir anti-inflamatuvar etkiyi düşündürmektedir. Bu uzunlamasına çalışmanın sonucu, antipsikotiklerin hem pro-inflamatuvar hem de anti-inflamatuvar özelliklere sahip olduğunu göstermiştir (183).

Diğer yandan inflamasyonun şizofreni patofizyolojisinin potansiyel bir mekanizması olup olmadığını araştırmak için, antipsikotik ilaçlar ve anti-inflamatuvar özelliklere sahip diğer ilaçlar (minosiklin ve NSAİİ) kullanılarak çalışmalar yapılmıştır. Minosiklin, mikroglia üzerinde antiinflamatuvar potansiyele sahip, yaygın olarak reçete edilen bir antibiyotiktir. Minosiklin kendi başına kan beyin bariyerini geçebilir, böylece minosiklin, şizofreni semptomlarını iyileştirmeye uygun olarak mikroglia üzerinde doğrudan etki edebilir. Randomize kontrollü bir çalışmada, antipsikotik tedaviye ek olarak NSAİİ'lerin alınması, şizofreni spektrum bozukluğunda semptom şiddetini iyileştirici etki göstermiştir (82).

Bazı veriler, IL-6 dahil olmak üzere serum sitokin konsantrasyonlarının hastalık şiddeti, süresi ve antipsikotik tedavi ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (107). IL-

6 ile hastalık süresi arasındaki pozitif ilişki gösteren çalışmalardan (144,184,185) farklı olarak, çalışmamızda hem IL-6 mRNA hem de lncRNA 'lar (TMEVPG1 ve NRON) ile hastalık süresi arasında ilişki gösterilememiştir. Ancak şizofreninin farklı evrelerinde stres, kortizol ve sitokin konsantrasyonları arasındaki ilişkiler hakkında çok az şey bilinmektedir. Bu nedenle sitokin konsantrasyonları, hastalık prodromu, progresyon ve tedavi yanıtı arasındaki ilişkileri anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. İlk atak psikoz, psikoz gelişimi açısından klinik olarak yüksek risk altındaki bireyler ve tedaviye dirençli hastalığı olan kişilerle ilgili uzunlamasına çalışmalar bu konuları incelemek için faydalı olacaktır (107).

Çalışmamızda hasta grupları arasında PANSS alt ölçek puanları incelendiğinde PANSS-N skoru hariç istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. Şizofreni grubunda PANSS-N skorunun şizoaffektif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Şizoaffektif bozukluğun klinik seyrinin, sosyal ve mesleki işlevselliğinin şizofreniye kıyasla daha iyi olduğu kabul edilmektedir (146). Bu nedenle şizofreni grubunda PANSS-N puanlarının daha yüksek olması beklenen bir bulgudur.

WKET, yürütücü işlevleri ölçmede en yaygın olarak uygulanan nöropsikolojik testlerden biri olmuştur. Şizofreni hastalarının WKET'de kontrollerden daha kötü performans sergilediği gösterilmiş olsa da WKET performansını semptom boyutları ile ilişkilendiren araştırmalar tutarsız sonuçlar göstermiştir. WKET performansının pozitif semptomatoloji ile ilişkisi tutarsız görünmektedir. Çalışmalar çoğunlukla negatif semptomların daha düşük bilişsel performansla ilişkili olduğunu göstermiştir (185). Çalışmamızda da literatürdeki genel kanıya benzer şekilde şizofreni grubunda, PANSS-P WKET-öğrenmeyi öğrenme puanı ile pozitif yönde yüksek düzeyde korelasyon gösterirken; PANSS-N tüm Stroop süre puanları ile orta düzeyde pozitif korelasyon göstermiştir. Ayrıca PANSS-N, WKET tamamlanan kategori sayısı, toplam doğru cevap sayısı ve kavramsal düzey tepki sayısı ile orta düzeyde negatif korelasyon göstermiştir. Bu sonuçlarımız şizofreni hastalarında yürütücü işlevler ve dikkatte bozulmayla daha çok negatif semptomların ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Şizoaffektif grupta, PANSS-N puanı, Stroop part W süre puanı ile orta düzeyde pozitif yönde, WKET tamamlanan kategori sayısı ile orta düzeyde negatif yönde ilişkili bulunmuştur. PANSS-P puanının WKET tamamlanan kategori sayısı ile düşük düzeyde negatif korelasyonu olduğu saptanmıştır. Ancak PANSS-P puanının, perseveratif tepki sayısı ile orta düzeyde, perseveratif hata sayısı ile de düşük düzeyde negatif yönde korele olduğu görülmüştür. PANSS-P puanı ayrıca, perseveratif olmayan hata sayısı ile orta düzeyde pozitif yönde korelasyon göstermiştir. Bu sonuçlar, şizoaffektif grubunda PANSS puanları ile bilişsel test puanlarının ilişkisi incelendiğinde, daha tutarlı sonucun, negatif semptomatoloji ile ilişkisinde olduğunu göstermektedir.

PANSS-P puanlarındaki bu tutarsızlığın, şizofreni semptomatolojisinin pozitif boyutunun heterojen olmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu, pozitif semptomatolojinin, dezorganizasyon ve gerçekliğin çarpıtılması olarak bölümlere ayrılabilceğini düşündüren bulgularla desteklenmiştir. Halüsinasyonlar ve sanrılar gibi gerçeklik çarpıtma semptomları nispeten sağlam bilişsel işlevlerle ilişkili olduğu halde; dezorganizasyon semptomlarının, birçok alanda, bilişsel bozulmayla güçlü bir şekilde ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Örneğin; 2001 yılına ait bir meta-analizde; WKET'de daha kötü performans ile negatif semptomların istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca dezorganizasyon semptomları, perseverasyonlarla anlamlı olarak pozitif korelasyon göstermiştir. Buna karşılık, gerçekliği çarpıtma semptomları ve tüm pozitif semptomlar birlikte değerlendirildiğinde, WKET puanları ile korelasyon gösterilememiştir. Araştırmacılar, bazı korelasyonlar istatistiksel olarak anlamlı olsa da semptom boyutları ile bilişsel performans arasında gözlenen ilişkilerin zayıf olduğunu belirtmişlerdir. Bu zayıf ilişki, araştırmacılar tarafından, bilişsel bozulmanın hastalık süreçlerinden göreceli bağımsız olması şeklinde yorumlanmıştır (185).

Belirti boyutları ve nöropsikolojik test performansı arasında ilişki ile ilgili çalışmaların tutarsızlık göstermesine neden olabilecek iki faktör vardır. Birincisi çalışmalarda, hastaların akut psikozdan kronik şizofreniye kadar değişen farklı klinik evrelerde olmasıdır. Semptom boyutları ve nöropsikolojik test performansları arasındaki ilişkilerin, hastalığın farklı evrelerindeki hastalar için değişebileceği öne sürülmüştür. İkincisi, metodolojik farklılıklar, rapor edilen ilişkilerdeki tutarsızlıklara

katkıda bulunabilir. BPRS, SANS ve PANSS gibi farklı semptom skalalarının kullanımı, bilişsel eksiklikler ve semptom kümeleri arasında farklı korelasyonlara neden olabilir (185). Tüm bu faktörlerle ilişkili olarak; çalışmamızda da negatif semptomatoloji bilişsel bozulmayla daha ilişkili bulunmuş olsa da saptadığımız korelasyonlar çoğunlukla orta-düşük düzeydedir ve testlerin tüm puanlarında benzer ilişki gösterilememiştir.

Çalışmamızda, IL-6 mRNA ve lncRNA (TMEVPG1 ve NRON)  $\Delta$ CT değerleri ile PANSS puanları arasındaki ilişki incelendiğinde; şizoaftif grubunda IL-6 mRNA, TMEVPG1 lncRNA  $\Delta$ CT değerleri ile PANSS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmazken, NRON lncRNA  $\Delta$ CT değerleri ile PANSS-P puanı arasında düşük düzeyde negatif yönde korelasyon olduğu bulunmuştur. Bu sonuç NRON ekspresyonundaki artışın, pozitif semptomatoloji ile düşük düzeyde pozitif yönde ilişkili olabileceğini göstermektedir. Şizofreni grubunda ise; IL-6 mRNA, TMEVPG1 lncRNA, NRON lncRNA  $\Delta$ CT değerleri ile PANSS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilememiştir. Literatürde ulaşılabildiğimiz kadarıyla hem şizofreni hem de şizoaftif bozuklukta semptom şiddeti ile lncRNA'ları (TMEVPG1 ve NRON) birlikte inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Sınırlı sayıda çalışma dışında (97,98,102,186) araştırmaların çoğu, şizofreninin pozitif semptomlarının şiddeti ile, IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflatuar sitokin seviyeleri arasında kesin bir pozitif ilişki gösterememiştir (187–189). Bir çalışmada, şizofreni için riskli mental durumu olan kişilerde, IL-6 plazma seviyeleri ile pozitif semptomların şiddeti arasında pozitif korelasyon gösterilmiş ve IL-6'nın prodromal dönemde bir belirteç olarak kullanılabilmesi öne sürülmüştür (102).

Proinflatuar sitokinlerin emosyonel ve sosyal işlevleri belirgin şekilde bozduğu bilinmektedir (190). Proinflatuar sitokinleri indükleyen ajanların hem periferik hem de merkezi uygulamasının şizofreninin negatif semptomlarıyla bağlantılı olan anhedoni ve sosyal işlev bozukluğuna neden olduğu gösterilmiştir (190,191). Artmış proinflatuar aktiviteyi affektif, duygusal ve sosyal bozulmayla ilişkilendiren nöroimmünolojik mekanizmalardan biri, merkezi triptofan metabolizmasındaki değişiklikleri içermektedir. Triptofan, serotonin biyosentezi için gerekli olan esansiyel bir amino asittir. Merkezi sinir sistemindeki artmış proinflatuar eylemler,IDO enzimi tarafından triptofanın kinurenine

indirgenmesinin artışına yol açar, böylece serotonin sentezi için triptofanın biyoyararlanımı azalmış olur. Emosyonel ve sosyal işlevlerle ilgili olarak IL-6, katekolaminlerin nörotransmisyonu üzerine hipokampus ve frontal kortekste, dopaminerjik ve serotonerjik döngüyü artırarak etkisini gösterir. Ayrıca IL-6 'nın glutamaterjik nörotransmisyonda rol oynayan kinurenin yolunu etkinleştirdiği de bilinmektedir (100). Bu nedenle, merkezi sinir sistemindeki artan proinflatuar eylemler, merkezi serotonin eksikliğine katkıda bulunabilir. Serotonin yetmezliğinin depresif bozukluk yanı sıra, şizofreninin negatif semptomlarının patogenezinde önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür (75). Bahsedilen bu mekanizmalarla uyumlu olacak şekilde, bazı çalışmalarda, plazma IL-6 konsantrasyonları ile negatif belirtiler arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır (97,187). Örneğin; ilaç tedavisi almayan erkek şizofreni hastalarında, IL-6 serum seviyeleri ile negatif semptomların şiddeti arasında pozitif ilişki gösterilmiştir (187). Bir diğer çalışmada, defisit özelliği gösteren şizofreni hastalarında IL-6 düzeyleri daha yüksek saptanmıştır (192). Çalışmamızda IL-6'nın, her iki hasta grubunda da semptom boyutları (negatif, pozitif, toplam) ile anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır. Bu, yukarıda bahsedilen çoğu çalışmadan farklı bir bulgudur.

Şizofreni gibi şizoaffektif bozukluk da çalışma belleği, dikkati yönlendirebilme, hatırlama, kategori oluşturma, soyutlama ve motor planlama dahil olmak üzere birçok bilişsel alanda bozulmayla ilişkilidir (64). Standart nöropsikolojik ölçümler şizofreni ve şizoaffektif bozukluk arasında nörobilişsel performans açısından benzerlikler veya farklılıklar konusunda tutarlı bulgular gösterememiştir. Standart nöropsikolojik testler kullanarak şizofreni ve şizoaffektif bozukluğu olan bireyleri karşılaştıran büyük ölçekli çalışmaların çoğunda tanılar arasında birkaç önemli farklılık veya benzerlik gösterilmiştir (64,147,193,194).

Çalışmamızda WKET tamamlanan kategori sayısı, perseveratif tepki sayısı, perseveratif hata sayısı, perseveratif olmayan hata sayısı ve öğrenmeyi öğrenme puanları değerlendirildiğinde üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır. Toplam yanlış cevap sayısı, toplam doğru cevap sayısı ve kavramsal düzey tepki sayısı skorlarında, şizofreni ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülürken, bu fark şizofreni ve şizoaffektif grupları arasında gösterilememiştir. Bu bulgular her iki hasta grubunun da planlama,

yeni uyaranlara cevap olarak strateji yapabilme, dikkati sürdürebilme, yeni bilgi öğrenebilme ve bilişsel esneklik alanlarında benzer bozulmalar yaşadığını göstermektedir.

WKET'te başarının değerlendirilmesinde temel ölçüt perseverasyon eğilimidir (119). Bizim çalışmamızda perseveratif hata ve perseveratif tepki sayısı bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık gösterilememiştir. Ancak şizofreni grubunda kontrollere kıyasla, toplam doğru sayısı ve kavramsal düzey tepki sayısının anlamlı olarak daha düşük, toplam yanlış cevap sayısının daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Literatürde çalışmamıza benzer şekilde şizoaffektif bozukluk ve şizofreni hastalarının çalışma belleği ve yürütücü işlevleri içeren testlerde benzer bilişsel bozulmalar gösterdiğini saptayan çalışmalar mevcuttur (195,196). Örneğin; 34 şizofreni, 23 şizoaffektif bozukluk hastası ve kontrol grubunun WKET performanslarını karşılaştıran bir çalışmada; hasta grupları arasında WKET 'de tamamlanan kategori sayısı ve perseveratif hata sayısı açısından farklılık olmadığı ve her iki hasta grubunun da yürütücü işlevlerde sağlıklı kontrol grubuna göre daha kötü performans gösterdiği bulunmuştur (195). DSM-IV kriterlerine göre şizofreni, psikotik belirtili şizoaffektif bozukluk veya bipolar bozukluk tanısı almış hastalar ve kontrol grubunun bilişsel işlevlerini araştıran çalışmada; şizofreni ve psikotik duygudurum bozukluğu olan bireylerin, nörobilişsel işlevlerde benzer puanlar aldıkları ve nörobilişsel bozulmanın her iki grupta da benzer olduğu gösterilmiştir. Yazarlar bu sonuçları şizofreni ile şizoaffektif bozukluk, psikotik özellikli bipolar bozukluk gibi psikotik duygudurum bozukluklarının nörobiyolojik bir süreklilik içinde olduğu şeklinde yorumlamışlardır (193).

Stip ve arkadaşlarının 2005 yılında yayınladıkları çalışmada, şizoaffektif bozukluk hastalarının şizofreni hastalarından daha iyi nöropsikolojik performansa sahip oldukları gösterilmiştir. Çalışmada motor screening ve açık (explicit) bellek testinde, şizoaffektif bozukluk grubunun şizofreni grubuna göre daha iyi performans gösterdiği, şizofreni hastalarının şizoaffektif bozukluğu olan kişilere göre posterior beyin aracılı (yani görsel-uzamsal) bilişsel işlevlerde daha fazla sorun yaşadığı ileri sürülmüştür (197). Bu çalışmada olduğu gibi, şizoaffektif grupta beklenen daha iyi bilişsel performans, bizim çalışmamızda gösterilememiştir. Bu bulgumuz, yatan

hastalara uyguladığımız CGI-hastalık şiddeti puanları benzer olsa da Young Mani ve HAM-D ölçekleriyle değerlendirilen affektif belirtilerin, şizoaffektif hastalarda tam yatışmamış olmasıyla ilişkili olabilir.

Stroop Testi karmaşık dikkat, bozucu etkiye rağmen tepkiyi engelleyebilme, davranışı değiştirebilme yetisini ve bilgi işleme hızını ölçen bir testtir. Test, bilişsel esneklik ve algısal kurulum, dikkat ve davranışı kaydırabilme yetenekleri ile ilgilidir. Bu yeteneğin olmadığı durumda perseveratif, stereotipik, uyumsuz olmayan davranışlar ve motor hareketleri düzenleme ve kontrol etme güçlüğü olur (136). Çalışmamızda Stroop Test ortalama süre puanları incelendiğinde, şizoaffektif ve kontrol grubu arasında, üç süre puanında da anlamlı farklılık olduğu, şizoaffektif grupta sürelerin kontrol grubundan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Şizofreni ve kontrol grubu arasında ise sadece Stroop Part W süre puanında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir. Stroop Part W süre puanı şizofreni grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Şizoaffektif grubun her üç süre puanında da en yüksek değerleri aldığı ancak şizofreni ve şizoaffektif grup arasında süre puanları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. Bu sonuçlar, karmaşık dikkat, yanıt inhibisyonu, bilgi işleme hızı, dikkat ve davranışı kaydırabilme yeteneği bakımından, şizofreni ve şizoaffektif hastalarda benzer ve sağlıklı kontrollerden daha fazla bilişsel bozulmanın olduğunu göstermektedir. Yanıt inhibisyonunda, şizofreni gruptan farklı olarak, şizoaffektif grupta kontrollere göre anlamlı düzeyde daha kötü saptanan performans; şizoaffektif hastaların affektif belirtilerin tam iyilik halinde olmamasıyla ilişkili olabilir.

Çalışmamızdan farklı olarak Heinrichs ve arkadaşları, şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanılı hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında işlem hızı, yürütücü işlevler, sözel deklaratif bellek ve çalışma belleği açısından önemli farklılıklar bildirmişlerdir. Çalışmalarında, şizofreni hastaları, şizoaffektif bozukluk ve sağlıklı kontrol gruplarına göre tüm testlerde daha düşük performans göstermiştir (198). Diğer yandan bulgularımıza benzer şekilde; kliniğimizde yapılan bir çalışmada, remisyondaki şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanılı hastaların bilişsel test puanları arasında fark olmadığı, tüm gruplar arasındaki farkın kontrol grubundan kaynaklandığı ve kontrol grubunun hem şizofreni hem de şizoaffektif hastalara göre daha başarılı performans gösterdiği tespit edilmiştir (119). Kliniğimizde yapılan diğer bir çalışma, şizoaffektif



hastaların yürütücü işlevler açısından şizofreni grubuna daha yakın olduğunu göstermiştir (120). 199 şizofreni ve 73 şizoaffektif bozukluk tanılı hastanın incelendiği başka bir çalışmada ise sosyal bilişin şizofrenide daha çok etkilendiği ancak sözel ve sözel olmayan bellek, yürütücü işlevler ve işlem hızında gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı belirtilmiştir (199).

Çalışmamızda IL-6 ve TMEVPG1 ve NRON lncRNA'lar ile bilişsel testler arasındaki ilişkiye ait veriler incelendiğinde; şizofreni grubunda hem TMEVPG1 ve NRON lncRNA'lar hem de IL-6 mRNA ile bilişsel test puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda tüm gruplarda IL-6 ile bilişsel test puanları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. IL-6 artışı, sürdürülebilir dikkatte bozulma ve psikomotor gerilik ile ilişkilendirilmiştir (200,201). Sağlıklı yetişkinlerde yapılan çalışmalarda, IL-6 plazma düzeyinin semantik akıcılık(202) işitsel tanıma belleği, dikkat, çalışma belleği ve ayrıca yürütücü işlevler (203) ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir. Şizofreni hastalarında daha yüksek IL-6 düzeyleri bilişsel bozulma ile ilişkili bulunmuştur (101). Mevcut tedaviye eklenen antiinflamatuvar tedavinin, semptomların şiddeti açısından yararlı etkilerine ek olarak, şizofreni hastalarında bilişsel bozulmayı hafiflettiği de gösterilmiştir (204,205). IL-6 ile inflamasyon ve bilişsel bozulma ilişkisi çalışmamızda gösterilememiştir. Ancak çalışmamızdaki önemli bir bulgu; şizoaffektif grubunda, NFAT transkripsiyon faktörünü düzenleyen lncRNA NRON  $\Delta$ CT değerlerinin WKET toplam doğru cevap sayısı ve kavramsal düzey tepki sayısı ile orta düzeyde pozitif korelasyon, toplam yanlış cevap sayısı ile de orta düzeyde negatif korelasyon göstermesidir. Bu sonuç, şizoaffektif bozuklukta NRON ekspresyonundaki artışın yürütücü işlevlerde bozulmaya katkısı olabileceğini göstermektedir. NFAT, daha önce de belirtildiği gibi, IL-6 ve IFN-  $\gamma$  dahil olmak üzere, bir dizi sitokin ekspresyonunu kontrol etmektedir (9). Genel bilgiler kısmında bahsedildiği gibi inflamasyonun bilişsel işlevler üzerindeki olumsuz etkisi düşünüldüğünde şizoaffektif grupta saptadığımız bu ilişki önemli görünmektedir. Bu bulgular lncRNA NRON, inflamasyon ve biliş ilişkisini inceleyen yeni çalışmaların yapılmasının önemli olabileceğini göstermektedir.

Genel bilgiler kısmında detaylı bahsedildiği üzere, sitokinlerin dolaylı yoldan reseptör blokajı yaptıkları ve nörotransmitter sistemlerini etkilediği görülmektedir. Bu mekanizmalar şizofreni spektrumu kapsamındaki bozukluklarda, semptom boyutları

ve bilişsel işlevlerle sitokinlerin ilişkisi olabileceğini desteklemektedir. Çalışmamızda bu ilişkiler net olarak gösterilememiştir. Bu durum, hastaların farklı klinik evrede olmaları ve hastalıktan bağımsız olarak hastalık öncesi bilişsel işlevlerinin bilinmemesi ile ilişkili olabilir. Ayrıca bilişsel işlevler hakkında bilgi verebilecek bir gösterge olan eğitim düzeyleri bakımından grupların homojen olmaması da yine bu sonuca neden olmuş olabilir. Şizofrenide bilişsel işlev bozuklukları sadece kronik şizofreni hastaları ile sınırlı olmayıp ilk atak hastalarında, iyileşmiş hastalarda ve antipsikotik ilaç kullanmayan hastalarda da gösterilmiştir. Ayrıca bilişsel bozukluklar psikoz için genetik ya da klinik yüksek risk taşıyan gruplarda da görülmektedir. Yani bilişsel bozukluklar şizofrenide durumsal olmayıp hastalığın tüm evrelerinde görülebilen bir özellik belirteçidir (117). Bu nedenlerle, çalışmamızda lncRNA ve IL-6 düzeyleri ile bilişsel işlevler arasında net bir ilişki gösterilememiş olabilir.

Yukarıda ve giriş bölümünde detaylı bahsedildiği gibi lncRNA'lar bağışıklık fonksiyonunun düzenlenmesinde kritik roller oynamaktadır. Çalışmamızda araştırdığımız lncRNA (TMEVPG1 ve NRON)'lar proinflamatuvar sitokin gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynamaktadır (113). LncRNA TMEVPG1'in IFN- $\gamma$  ekspresyonunu arttırdığı ve lncRNA NRON'nun IL-6 ve IFN- $\gamma$  dahil olmak üzere bir dizi sitokinin ekspresyonunu kontrol eden transkripsiyon faktörü NFAT'ı düzenlediği gösterilmiştir (9). Ulaşabildiğimiz kadarıyla literatürde şizoaffektif hastalarda lncRNA TMEVPG1 ve NRON'u inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Literatürde lncRNA TMEVPG1 ve NRON 'u birlikte, şizofreni hastalarında inceleyen sadece bir çalışma (9) bulunmaktadır. Literatürdeki bu tek çalışmada 17 şizofreni ve 16 sağlıklı kontrolün PBMC'lerinde IL-6 mRNA, IFN- $\gamma$  mRNA, TNF- $\alpha$  mRNA ve lncRNA'lar (TMEVPG1 ve NRON) incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda gruplar arasında lncRNA seviyeleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda NRON ekspresyonu bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu sonuç literatürdeki çalışmayla benzerdir (9). TMEVPG1 ekspresyonunda, şizoaffektif grubunda kontrol grubuna göre 4,35 kat ekspresyon artışı, şizofreni grubunda ise kontrol grubuna göre 4,69 kat ekspresyon artışı gözlenmiştir. VKİ değerlerine göre düzeltme yapılarak incelendiğinde; TMEVPG1 lncRNA  $\Delta$ CT değerlerinin hasta gruplarında kontrollere göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu sonuç, VKİ değerlerine göre düzeltme yapıldıktan

sonra da TMEVPG1 ekspresyonunun hasta gruplarında kontrol grubuna göre daha yüksek seviyelerde olduğunu göstermektedir. Bu literatürdeki çalışmadan(9) farklı bir bulgudur. TMEVPG1 LncRNA'yı inceleyen literatürdeki diğer çalışmada da çalışmamızdan farklı olarak, hastalarda kontrollere kıyasla daha düşük TMEVPG1 ekspresyon seviyeleri saptanmıştır. Çalışmada, ilaç tedavisi gören 27 şizofreni, 30 bipolar bozukluk ve 32 sağlıklı kontrolden alınan PBMC'lerde, lncRNA IFNG-AS1 (TMEVPG1) ile IFN- $\gamma$  ve IL-1 $\beta$  mRNA ekspresyonları analiz edilmiştir. Kontrollere kıyasla her iki hasta grubunda, lncRNA IFNG - AS1'in ekspresyonunun daha az olduğu ve her iki hasta grubunda lncRNA IFNG -AS1 ile IFN- $\gamma$  ekspresyonu arasında güçlü pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bu korelasyon kontrol grubunda saptanmamıştır. Kontrol grubuna göre her iki hasta grubunda da IL-1 $\beta$  ve IFN- $\gamma$  seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir. Bu sonuç; Th1 ile ilişkili bir sitokin olan IFN- $\gamma$ 'nın azalmış ekspresyonunun, Th1 / Th2 yanıtlarındaki dengesizlik hipotezi ile uyumlu olduğu şeklinde değerlendirilmiştir. Araştırmacılar; tüm hastaların antipsikotik ilaç aldığı ve tedaviye yanıt verdiği bilindiğinden, azalmış olduğu gözlenen bu inflamatuvar gen seviyelerinde, ilaçların antiinflamatuvar etkisinin rolü olabileceğini düşünmüşlerdir. Ayrıca çalışmada, PBMC'lerdeki bu üç genin ekspresyon seviyesinin, hasta gruplarında psikotrop ilaçların terapötik etkisini izlemek için biyolojik belirteçler olarak kullanılabilmesi vurgulanmıştır. LncRNA FNG - AS1 seviyelerinin, genel olarak psikiyatrik hastalıklarda Th1 / Th2 dengesizliğini değerlendirmek için yararlı olabileceği belirtilmiştir (114).

Literatürdeki çalışmada (8,9) IL-6 mRNA ekspresyon seviyeleri kontrol grubuna kıyasla şizofreni hastalarında anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise bulgular farklıdır. Çalışmamızda en düşük IL-6 mRNA ekspresyon seviyeleri hasta gruplarında olduğu görülmüştür. Şizoaffektif grubunda kontrol grubuna göre, IL-6 ekspresyonu -3,11 kat, şizofreni grubunda ise ekspresyon -9,16 kat azalmış olarak saptanmıştır. Literatürdeki çalışmada, TMEVPG1 ve NRON lncRNA ekspresyon düzeyleri tüm katılımcılar birlikte değerlendirildiğinde ve şizofrenlerde, IL-6 mRNA ekspresyon düzeyleri ile pozitif korelasyon göstermiştir. NRON lncRNA'nın hem kontrol hem de şizofreni grubunda IL-6 mRNA ile pozitif yönde korelasyonu saptanmıştır. Kontrol grubunda TMEVPG1 lncRNA ile IL-6 mRNA arasında korelasyon saptanmamıştır (9). Bizim çalışmamızda ise kontrol grubu ve şizoaffektif

grubunda TMEVPG1 lncRNA, NRON lncRNA ve IL-6 mRNA  $\Delta$ CT deęerleri arasında anlamlı iliřki saptanmamıřtır. řizofreni grubunda ise IL-6 mRNA ile korelasyon saptanmazken, TMEVPG1 ve NRON lncRNA  $\Delta$ CT deęerleri arasında dūřuk dūzeyde pozitif korelasyon olduęu saptanmıřtır.

Litaratürdeki alışmada TMEVPG1 ve NRON lncRNA ekspresyon dūzeyleri atipik antipsikotik eşdeğerleri arasında ilişki saptanmazken, bizim çalışmamızda şizofreni grubunda klorpromazin eşdeğer ilaç dozu ile NRON lncRNA  $\Delta$ CT değerleri arasında orta dūzeyde pozitif yōnde korelasyon saptanmıştır. Bu sonuç NRON lncRNA ekspresyonun kullanılan antipsikotik ilaç dozu arttıkça azalabileceğini gōstermektedir. şizoaffektif grubunda ise klorpromazin eşdeğer ilaç dozu ile TMEVPG1 lncRNA, NRON lncRNA ve IL-6 mRNA  $\Delta$ CT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu nedenle sonuçlarımızın geneline bakıldığında, literatürdeki bu ilk çalışmanın bulgularını desteklemediği gōr÷lmektedir.

Ayrıca alışmamızda, ROC analizi sonucunda NRON lncRNA ve IL-6 mRNA ekspresyon dūzeylerinin grupları birbirlerinden istatistiksel olarak ayırt edemediği gōr÷lmüştür. TMEVPG1 lncRNA'nın “şizofreni ile şizoaffektif” olguları ve “şizoaffektif ile kontrol ” olguları birbirlerinden istatistiksel olarak ayırt edemediği,” şizofreni ile kontrol ” olgularını ise istatistiksel olarak ayırt edebildiği; ancak bu ayırt ediciliğin zayıf dūzeyde olduğu saptanmıştır. Literatürdeki çalışmada (114), çalışmamıza benzer şekilde ROC analizi sonucunda, IFNG-AS1( TMEVPG1)'in şizofrenleri sağlıklı kontrollerden ayırt edebildiği saptanmıştır. Ancak bu ayırt ediciliğin bizim çalışmamızdan daha y÷ksek (AUC:0,79) olduğu gōr÷lmektedir.

T÷m bu verilerimiz birlikte değerlendirildiğinde, lncRNA'ları şizofreni, şizoaffektif ve kontrollerde inceleyen daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu gōr÷lmektedir.

Çalışmamızda birtakım kısıtlılıklar bulunmaktadır. Literatürde uzunlamasına yapılan çalışmalar (86,93) olsa da psikozdaki inflamatuvar biyobelirteçleri ōlen çalışmaların çoęu kesitseldir. Dolasıyla, inflamasyon ve psikoz arasındaki zamansal ilişkinin doğrudan çıkarılamayacağı sınırlılığı vardır (80). Ayrıca şizofreni hastalarının tanı stabilitesi y÷ksek olsa da şizoaffektif bozuklukta tanı s÷rekliliğinin dūřuk olduğu gōr÷lmüştür (62–66). Tanısal istikrarı zayıf olduğundan, şizoaffektif gruptaki

hastaların bir kısmının, belki ilerde tanısının değişebileceğini dikkate almak gerekmektedir. Bu nedenle uzun süreli izlem çalışmaları, bilişsel işlevleri değerlendirmek için daha yararlı olacaktır. Çalışmamızda, her iki hasta grubu da atipik antipsikotik ilaçlar başta olmak üzere psikotrop ilaç kullanmaktaydı. Ek olarak hastalarımız benzodiazepin, duygudurum düzenleyici ve antidepresan grubu ilaç da kullanmaktaydı. Lityum ve benzodiazepinlerin sitokinlerin plazma seviyelerini ve çözünür sitokin reseptör seviyelerini etkilediğinin bazı çalışmalarda (145) gösterildiği dikkate alındığında, ilaçların olası etkilerinin dışlanamamış olması da çalışmamızın bir diğer kısıtlılığıdır. Başka bir kısıtlılık, çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların (akut psikozdan iyileşme döneminde yatan hastalar ve stabil ayaktan hastalar) klinik olarak heterojen olmasıdır. Bununla birlikte, bu yaklaşım, daha geniş psikopatoloji şiddeti yelpazesi ve altında yatan eşik altı inflamasyonla birlikte, bilişsel bozuklukları analiz etmemizi sağladı. Sitokin seviyelerinin yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve psikotrop ilaç kullanımı gibi faktörlerden etkilendiği bilinmektedir (145). Çalışmamızda, bu faktörler bakımından gruplar arasında farklılık görmedik. Enfeksiyon hastalıkları, pulmoner hastalıklar, obezite, kardiyovasküler hastalıklar ve endokrin hastalıkların da sitokin seviyelerini etkilediği bilinmektedir (100,145). Çalışmamızda, bu hastalıkları, katılımcıların sözel beyanı ve kan tahlilleri ile ekarte etmeye çalıştık. Ancak obezite ve kan lipid profilindeki bozuklukları dışlayamadık. Kan tahlilleri sonucunda, kontrol grubu dâhil tüm gruplarda, katılımcıların yarıdan fazlasında kan lipid değerlerinde bozulma olduğunu saptadık. Bu nedenle lipid profil bozukluğunu dışlama kriteri olarak kullanamadık. Dolayısıyla bu, çalışmamızın bir diğer kısıtlılığıdır. Ancak çalışmamızda obezitenin etkisini dışlamak için, hastaların IL-6 ve LncRNA değerleri, VKİ için düzeltme yapılarak tekrar analiz edilmiştir.

## SONUÇLAR

- IL-6 ekspresyon seviyeleri gruplar arasında önemli farklılık göstermiştir. IL-6 ekspresyonu şizoaffektif grubunda kontrol grubunda göre -3,11 kat, şizofreni grubunda ise kontrol grubunda göre -9,16 kat azalmış olarak saptanmıştır.
- TMEVPG1 ekspresyonunda, şizoaffektif grubunda kontrol grubuna göre 4,35 kat ekspresyon artışı, şizofreni grubunda ise kontrol grubuna göre 4,69 kat ekspresyon artışı saptanmıştır.
- NRON ekspresyonu kontrol ve hasta gruplarında benzer ekspresyon seviyeleri göstermiştir.
- VKİ değerlerine göre düzeltme yapılarak incelendiğinde; TMEVPG1 ekspresyon düzeyinin hasta gruplarında kontrol grubuna göre daha yüksek seviyelerde olduğu saptanmıştır.
- Hem IL-6 mRNA hem de lncRNA 'lar (TMEVPG1 ve NRON) ile hastalık süreleri arasında ilişki olmadığı saptanmıştır.
- Hasta grupları arasında PANSS-negatif belirtiler ölçeği hariç istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Şizofreni grubunda PANSS-negatif belirtiler skorunun şizoaffektif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır.
- Hem şizofreni hem de şizoaffektif hastalarda yürütücü işlevler ve dikkatte bozulmanın daha çok negatif semptomlar ile ilişkili olduğu bulunmuştur.
- Şizoaffektif grubunda, NRON lncRNA  $\Delta$ CT değerleri ile PANSS-P puanı arasında negatif yönde korelasyon olduğu bulunmuştur. Bu sonuç NRON ekspresyonundaki artışın, pozitif semptomatoloji ile pozitif yönde ilişkili olabileceğini göstermektedir.
- Şizofreni grubunda ise; IL-6 mRNA, TMEVPG1 lncRNA, NRON lncRNA  $\Delta$ CT değerleri ile PANSS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.
- IL-6'nın, her iki hasta grubunda da semptom boyutları (negatif, pozitif, toplam) ile anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır.

- Şizoaffektif bozukluk ve şizofreni hastalarının Stroop Testi ve WKET’de benzer bilişsel bozulmalar gösterdiği bulunmuştur.
- Çalışmamızda tüm gruplarda, IL-6 ile bilişsel test puanları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır.
- Şizofreni grubunda hem TMEVPG1 ve NRON lncRNA  $\Delta$ CT değerleri hem de IL-6 mRNA  $\Delta$ CT değerleri ile Stroop Testi ve WKET puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.
- Şizoaffektif grubunda, lncRNA NRON  $\Delta$ CT değerleri, WKET toplam doğru cevap sayısı ve kavramsal düzey tepki sayısı ile pozitif korelasyon gösterirken; toplam yanlış cevap sayısı ile negatif korelasyon göstermiştir. Bu sonuç, şizoaffektif bozuklukta NRON ekspresyonun yürütücü işlevlerde bozulmayla ilişkili olabileceğini göstermektedir.
- Şizoaffektif ve kontrol grubunda, TMEVPG1 lncRNA, NRON lncRNA ve IL-6 mRNA arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.
- Şizofreni grubunda ise IL-6 mRNA ile korelasyon saptanmazken, TMEVPG1 ve NRON lncRNA’lar arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır.
- Şizofreni grubunda klorpromazin eşdeğer ilaç dozu ile NRON lncRNA  $\Delta$ CT değerleri arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Bu sonuç NRON lncRNA ekspresyonunun kullanılan antipsikotik ilaç dozu arttıkça azalabileceğini göstermektedir.
- Şizoaffektif grubunda ise klorpromazin eşdeğer ilaç dozu ile TMEVPG1 lncRNA, NRON lncRNA ve IL-6 mRNA  $\Delta$ CT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.
- ROC analizi sonucunda lncRNA NRON ve IL-6 ’nın grupları birbirlerinden istatistiksel olarak ayırt edemediği görülmüştür. TMEVPG1 lncRNA’nın ise “şizofreni ile kontrol” olgularını istatistiksel olarak ayırt edebildiği; ancak bu ayırt ediciliğin zayıf düzeyde olduğu saptanmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Gibbons A, Udawela M, Dean B. Non-Coding RNA as Novel Players in the Pathophysiology of Schizophrenia. *Non-Coding RNA*. 2018 Apr 12;4(2).
2. Malaspina D, Owen MJ, Heckers S, Tandon R, Bustillo J, Schultz S, et al. Schizoaffective Disorder in the DSM-5. *Schizophr Res*. 2013 Oct;150(1):21–5.
3. Tan L, Yu JT, Hu N, Tan L. Non-coding RNAs in Alzheimer’s disease. *Mol Neurobiol*. 2013;47(1):382–93.
4. Akkaya ZY, Diñer P. Tedavi yaklaşımlarında yeni bir dönem: Kodlamayan RNA’lar ve hastalıklar. *Marmara Med J*. 2013;26:5–10.
5. Viereck J, Thum T. Circulating Noncoding RNAs as Biomarkers of Cardiovascular Disease and Injury. *Circ Res*. 2017 Jan 20;120(2):381–99.
6. Kopp F, Mendell JT. Functional Classification and Experimental Dissection of Long Noncoding RNAs. *Cell*. 2018 Jan 25;172(3):393–407.
7. Batista PJ, Chang HY. Long noncoding RNAs: cellular address codes in development and disease. *Cell*. 2013 Mar 14;152(6):1298–307.
8. Chase KA, Cone JJ, Rosen C, Sharma RP. The value of interleukin 6 as a peripheral diagnostic marker in schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2016 May 20;16(1).
9. Melbourne JK, Chase KA, Feiner B, Rosen C, Sharma RP. Long non-coding and endogenous retroviral RNA levels are associated with proinflammatory cytokine mRNA expression in peripheral blood cells: Implications for schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2018 Apr 1;262:465–8.
10. Fenimore J, Young HA. Regulation of Cytokine Gene Expression in Immunity and Diseases. Ma X, editor. Springer; 2016. 5 p.
11. Chase KA, Rosen C, Gin H, Bjorkquist O, Feiner B, Marvin R, et al. Metabolic and inflammatory genes in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2015 Jan 30;225(1–2):208–11.



12. Soygür H, Erkoç Ş. Şizofreni Kavramına Tarihsel Bir Bakış. In: Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC, Herken H, editors. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 2007. p. 1–12.
13. Schizophrenia - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. [cited 2022 Mar 19]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539864/>
14. Soygür H, Erkoç Ş. Şizofreni Kavramı:Dün,Bugün,Yarın. In: Danacı AE, Böke Ö, Saka MC, Erol A, Kaymak SU, editors. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. 2. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 2018. p. 1–12.
15. Öztürk MO, Uluşahin NA. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 14. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2016. 189–190 p.
16. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. PLoS Med. 2005;2(5):0413–33.
17. Simeone JC, Ward AJ, Rotella P, Collins J, Windisch R. An evaluation of variation in published estimates of schizophrenia prevalence from 1990–2013: a systematic literature review. BMC Psychiatry. 2015 Aug 12;15(1).
18. Binbay T, Ulaş H, Elbi H, Alptekin K, Özçetin A, Savaş Çilli A, et al. Türk Psikiyatri Dergisi 2011;22(1):40-52 Türkiye’de Psikoz Epidemiyolojisi: Yaygınlık Tahminleri ve Başvuru Oranları Üzerine Sistemantik Bir Gözden Geçirme. Türkiye Psikiyatr Derg. 2011;22(1):45–52.
19. Binbay T, Alptekin K, Elbi H, Nesli ZAĞLI P, Drukker M, Aksu Tanık F, et al. İzmir Kent Merkezinde Şizofreni ve Psikotik Belirtili Bozuklukların Yaşamboyu Yaygınlığı ve İlişkili Oldukları Sosyodemografi Özellikler. Türk Psikiyatr Derg. 2012;23(3):149–60.
20. Schizophrenia in children and adolescents: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, course, assessment, and diagnosis - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Mar 19]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/schizophrenia-in-children-and-adolescents-epidemiology-pathogenesis-clinical-manifestations-course->

assessment-and-diagnosis

21. Danacı AE, Böke Ö, Saka MC, Erol A, Kaymak SU. Psikoz ve Şizofreni Epidemiyolojisi. In: Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. 3. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 2021. p. 33.
22. Öztürk MO, Uluşahin NA. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 14. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2016. 212 p.
23. Yıldız M, Yazıcı A, Böke Ö. Turkish Journal of Psychiatry Demographic and clinical characteristics in schizophrenia: A multi center cross-sectional case record study. *Türk Psikiyatr Derg.* 2010;21(3):213–24.
24. Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet.* 2012 Aug;13(8):537–51.
25. Patrick F. Sullivan. The Genetics of Schizophrenia. *PLoS Med.* 2005;2(7):614–8.
26. Stilo SA, Murray RM. Non-Genetic Factors in Schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep.* 2019 Oct 1;21(10).
27. Levinson DF. Molecular genetics of schizophrenia: a review of the recent literature. *Curr Opin Psychiatry.* 2003;16:157–70.
28. Levinson DF. Meta-analysis in psychiatric genetics. *Curr Psychiatry Rep.* 2005;7(2):143–52.
29. Ertuğrul A. Şizofreninin Nörobiyolojisi. In: Yüksel N, editor. *Temel Psikofarmakoloji.* 1. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 2010. p. 354–66.
30. Eroğlu EÖ, Yazıcı MK. Şizofreninin Nörobiyolojisi. *Psikiyatr Güncel.* 2019;9(1):27–38.
31. Gejman P V., Sanders AR, Kendler KS. Genetics of schizophrenia: new findings and challenges. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2011 Jul 13;12:121–44.

32. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry*. 2002;159(7):1080–92.
33. Watkins CC, Andrews SR. Clinical studies of neuroinflammatory mechanisms in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2016 Sep 1;176(1):14–22.
34. Selten JP, Termorshuizen F. The serological evidence for maternal influenza as risk factor for psychosis in offspring is insufficient: critical review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2017 May 1;183:2–9.
35. Ishii K, Kubo KI, Nakajima K. Reelin and Neuropsychiatric Disorders. *Front Cell Neurosci*. 2016 Oct 18;10.
36. Huffman RE, McGlashan TH. Synaptic elimination, neurodevelopment, and the mechanism of hallucinated “voices” in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1997;154(12):1683–9.
37. Kocal Y, Karakuş G, Sert D. Şizofreni: Etiyoloji, Klinik Özellikler ve Tedavi. *Arşiv Kaynak Tarama Derg*. 2017 Jun 30;26(2):251–67.
38. Wong AHC, Van Tol HHM. Schizophrenia: from phenomenology to neurobiology. *Neurosci Biobehav Rev*. 2003;27(3):269–306.
39. Heckmatt J. Schizophrenia. *Lancet (London, England)*. 2004;364(9442):1313.
40. Csernansky JG. Neurodegeneration in schizophrenia: evidence from in vivo neuroimaging studies. *ScientificWorldJournal*. 2007 Feb 2;7:135–43.
41. Ertugrul A. Şizofreni Etiyolojisi. In: Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC, Herken H, editors. *Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar*. 1. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 2007. p. 29–52.
42. Lieberman JA. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biol Psychiatry*. 1999 Sep 15;46(6):729–39.
43. Stahl SM. Psikoz ve şizofreni. In: Alkın T, editor. *Stahl’ın Temel Psikofarmakolojisi*. 4. Cambridge University: İstanbul Tıp Kitabevi; 2012. p. 79–128.
44. Stahl SM. Antipsikotik Ajanlar. In: Alkın T, editor. *Stahl’ın Temel*

- Psikofarmakolojisi. 4. İstanbul Tıp Kitapevi; 2012. p. 129–236.
45. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8. Aydın H, Bozkurt A, editors. New York: Güneş Kitabevi; 2007. 1338 p.
  46. Miyamoto S, LaMantia AS, Duncan GE, Sullivan P, Gilmore JH, Lieberman JA. Recent advances in the neurobiology of schizophrenia. *Mol Interv.* 2003;3(1):27–39.
  47. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8. Aydın H, Bozkurt A, editors. New York: Güneş Kitabevi; 2007. 1339 p.
  48. Devrim-Üçok M. Şizofrenide Olaya İlişkin Potansiyeller. In: Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC, Herken H, editors. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. 1. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 2007. p. 121–35.
  49. Öztürk MO, Uluşahin NA. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 14. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2016. 228–229 p.
  50. Keshavan MS, Collin G, Guimond S, Kelly S, Prasad KM, Lizano P. Neuroimaging in Schizophrenia. *Neuroimaging Clin N Am.* 2020 Feb 1;30(1):73–83.
  51. Summakoğlu D, Ertuğrul B. Şizofreni ve Tedavisi. *Lectio Sci.* 2018;2(1):43–61.
  52. Erol A, Kılıçaslan EE. Şizofrenide Belirti Örüntüsü, Klinik ve Seyir. In: Danacı AE, Böke Ö, Saka MC, Erol A, Kaymak SU, editors. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. 2. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 2018. p. 13–28.
  53. Erol A. Şizofreni Klinik Özellikler ve Tanı Ölçütleri, Kullanılan Ölçekler. In: Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC, Herken H, editors. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. 1. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 2007. p. 164–95.

54. Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5) Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı'ndan, çev. Köroğlu E. Hekimler Yayın Birliği, Ankara; 2014.
55. Öztürk, M.Orhan, Uluşahin NA. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 14. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2016. 230–233 p.
56. Stepnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. *Molecules*. 2018;23(8).
57. Öztürk MO, Uluşahin NA. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 14. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2016. 231–244 p.
58. Danacı AE, Balıkçı K, Aydın O. Şizoafektif Bozukluk. In: Danacı AE, Böke Ö, Saka MC, Erol A, Kaymak SU, editors. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. 2. Ankara; 2018. p. 220–39.
59. Cheniaux E, Landeira-Fernandez J, Lessa Telles L, Lessa JLM, Dias A, Duncan T, et al. Does schizoaffective disorder really exist? A systematic review of the studies that compared schizoaffective disorder with schizophrenia or mood disorders. *J Affect Disord*. 2008 Mar;106(3):209–17.
60. Stahl SM. Duygudurum Bozuklukları. In: Alkın T, editor. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi. 4. Cambridge University: Nobel Tıp Kitabevleri; 2012. p. 237–83.
61. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8. Aydın H, Bozkurt A, editors. New York: Güneş Kitabevi; 2007. 1533–1534 p.
62. Schwartz JE, Fennig S, Tanenberg-Karant M, Carlson G, Craig T, Galambos N, et al. Congruence of diagnoses 2 years after a first-admission diagnosis of psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(6):593–600.
63. Salvatore P, Baldessarini RJ, Tohen M, Khalsa HMK, Perez Sanchez-Toledo J, Zarate CA, et al. McLean-Harvard International First-Episode Project: two-year stability of DSM-IV diagnoses in 500 first-episode psychotic disorder patients. *J Clin Psychiatry*. 2009 Apr;70(4):458–66.

64. Abrams DJ, Rojas DC, Arciniegas DB. Is schizoaffective disorder a distinct categorical diagnosis? A critical review of the literature. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008;4(6):1089–109.
65. Marneros A, Deister A, Rohde A. Psychopathological and social status of patients with affective, schizophrenic and schizoaffective disorders after long-term course. *Acta Psychiatr Scand.* 1990;82(5):352–8.
66. Malhi GS, Green M, Fagiolini A, Peselow ED, Kumari V. Schizoaffective disorder: diagnostic issues and future recommendations. *Bipolar Disord.* 2008 Feb;10(1 Pt 2):215–30.
67. Schizoaffective disorder : consistency of diagnosis. *Indian J Psychiatry.* 1999;41(4):329-32.
68. Marneros A. The schizoaffective phenomenon: the state of the art. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2003;108(418):29–33.
69. Padhy S, Hedge A. Şizoafektif Bozukluk: Kavramın Ortaya Çıkışı ve Güncel Durumu. *Türk Psikiyat Derg.* 2015;26(2):131–7.
70. Murru A, Pacchiarotti I, Nivoli AMA, Grande I, Colom F, Vieta E. What we know and what we don't know about the treatment of schizoaffective disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011 Sep;21(9):680–90.
71. Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM. Schizoaffective disorder: role of atypical antipsychotics. *Schizophr Res.* 1999 Mar 1;35(1):5–12.
72. Cesková E, Svestka J. Double-blind comparison of risperidone and haloperidol in schizophrenic and schizoaffective psychoses. *Pharmacopsychiatry.* 1993;26(4):121–4.
73. Tollefson GD, Beasley CM, Tamura RN, Tran P V., Potvin JH. Blind, controlled, long-term study of the comparative incidence of treatment-emergent tardive dyskinesia with olanzapine or haloperidol. *Am J Psychiatry.* 1997;154(9):1248–54.
74. Na KS, Jung HY, Kim YK. The role of pro-inflammatory cytokines in the

- neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014 Jan 3;48:277–86.
75. Meyer U, Schwarz MJ, Müller N. Inflammatory processes in schizophrenia: a promising neuroimmunological target for the treatment of negative/cognitive symptoms and beyond. *Pharmacol Ther*. 2011;132(1):96–110.
  76. Müller N, Riedel M, Ackenheil M, Schwarz MJ. Cellular and humoral immune system in schizophrenia: a conceptual re-evaluation. *World J Biol Psychiatry*. 2000;1(4):173–9.
  77. Scola G, Duong A. Prenatal maternal immune activation and brain development with relevance to psychiatric disorders. *Neuroscience*. 2017 Mar 27;346:403–8.
  78. Reale M, Costantini E, Greig NH. Cytokine Imbalance in Schizophrenia. From Research to Clinic: Potential Implications for Treatment. *Front psychiatry*. 2021 Mar 5;12.
  79. Müller N, Myint AM, Schwarz MJ. The impact of neuroimmune dysregulation on neuroprotection and neurotoxicity in psychiatric disorders--relation to drug treatment. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11(3):319–32.
  80. Mongan D, Ramesar M, Föcking M, Cannon M, Cotter D. Role of inflammation in the pathogenesis of schizophrenia: A review of the evidence, proposed mechanisms and implications for treatment. *Early Interv Psychiatry*. 2020 Aug 1;14(4):385–97.
  81. Comer AL, Carrier M, Tremblay MÈ, Cruz-Martín A. The Inflamed Brain in Schizophrenia: The Convergence of Genetic and Environmental Risk Factors That Lead to Uncontrolled Neuroinflammation. *Front Cell Neurosci*. 2020 Aug 27;14.
  82. Cha HY, Yang SJ. Anti-Inflammatory Diets and Schizophrenia. *Clin Nutr Res* [Internet]. 2020 [cited 2022 Mar 19];9(4):241. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33204665/>
  83. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of

- cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry*. 2011 Oct 1;70(7):663–71.
84. Trossbach S V., Hecher L, Schafflick D, Deenen R, Popa O, Lautwein T, et al. Dysregulation of a specific immune-related network of genes biologically defines a subset of schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2019 Dec 1;9(1).
  85. Feigensohn KA, Kusnecov AW, Silverstein SM. Inflammation and the two-hit hypothesis of schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014 Jan;38:72–93.
  86. Khandaker GM, Pearson RM, Zammit S, Lewis G, Jones PB. Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study. *JAMA psychiatry*. 2014 Oct 1;71(10):1121–8.
  87. Smith SEP, Li J, Garbett K, Mirnics K, Patterson PH. Maternal immune activation alters fetal brain development through interleukin-6. *J Neurosci*. 2007 Oct 3;27(40):10695–702.
  88. Brown AS, Begg MD, Gravenstein S, Schaefer CA, Wyatt RJ, Bresnahan M, et al. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Aug;61(8):774–80.
  89. Müller N. Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations. *Schizophr Bull*. 2018 Aug 20;44(5):973.
  90. Meyer U. Anti-inflammatory signaling in schizophrenia. *Brain Behav Immun*. 2011 Nov;25(8):1507–18.
  91. De Witte L, Tomasik J, Schwarz E, Guest PC, Rahmoune H, Kahn RS, et al. Cytokine alterations in first-episode schizophrenia patients before and after antipsychotic treatment. *Schizophr Res*. 2014;154(1–3):23–9.
  92. Maes M, Meltzer HY, Bosmans E. Immune-inflammatory markers in schizophrenia: comparison to normal controls and effects of clozapine. *Acta Psychiatr Scand*. 1994;89(5):346–51.
  93. Metcalf SA, Jones PB, Nordstrom T, Timonen M, Mäki P, Miettunen J, et al.



- Serum C-reactive protein in adolescence and risk of schizophrenia in adulthood: A prospective birth cohort study. *Brain Behav Immun*. 2017 Jan 1;59:253–9.
94. Curfs JHAJ, Meis JFGM, Hoogkamp-Korstanje JAA. A primer on cytokines: sources, receptors, effects, and inducers. *Clin Microbiol Rev*. 1997;10(4):742–80.
  95. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry*. 2016 Dec 1;21(12):1696–709.
  96. Orlovska-Waast S, Köhler-Forsberg O, Brix SW, Nordentoft M, Kondziella D, Krogh J, et al. Cerebrospinal fluid markers of inflammation and infections in schizophrenia and affective disorders: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2019 Jun 1;24(6):869–87.
  97. Zhang XY, Zhou DF, Zhang PY, Wu GY, Cao LY, Shen YC. Elevated interleukin-2, interleukin-6 and interleukin-8 serum levels in neuroleptic-free schizophrenia: association with psychopathology. *Schizophr Res*. 2002 Oct 1;57(2–3):247–58.
  98. Kim YK, Myint AM, Verkerk R, Scharpe S, Steinbusch H, Leonard B. Cytokine changes and tryptophan metabolites in medication-naïve and medication-free schizophrenic patients. *Neuropsychobiology*. 2009 May;59(2):123–9.
  99. Martínez-Gras I, García-Sánchez F, Guaza C, Rodríguez-Jiménez R, Andrés-Esteban E, Palomo T, et al. Altered immune function in unaffected first-degree biological relatives of schizophrenia patients. *Psychiatry Res*. 2012 Dec 30;200(2–3):1022–5.
  100. Borovcanin MM, Jovanovic I, Radosavljevic G, Pantic J, Janicijevic SM, Arsenijevic N, et al. Interleukin-6 in Schizophrenia-Is There a Therapeutic Relevance? *Front psychiatry*. 2017 Nov 6;8.

101. Frydecka D, Misiak B, Pawlak-Adamska E, Karabon L, Tomkiewicz A, Sedlaczek P, et al. Interleukin-6: the missing element of the neurocognitive deterioration in schizophrenia? The focus on genetic underpinnings, cognitive impairment and clinical manifestation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015 Sep 21;265(6):449–59.
102. Stojanovic A, Martorell L, Montalvo I, Ortega L, Monseny R, Vilella E, et al. Increased serum interleukin-6 levels in early stages of psychosis: associations with at-risk mental states and the severity of psychotic symptoms. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;41:23–32.
103. Zhou X, Tian B, Han H Bin. Serum interleukin-6 in schizophrenia: A system review and meta-analysis. *Cytokine*. 2021 May 1;141.
104. Kogan S, Ospina LH, Mittal VA, Kimhy D. The impact of inflammation on neurocognition and risk for psychosis: a critical review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2020 Oct 1;270(7):793–802.
105. Garcia-Rizo C, Fernandez-Egea E, Oliveira C, Justicia A, Bernardo M, Kirkpatrick B. Inflammatory Markers in Antipsychotic-naïve Patients with Nonaffective Psychosis and Deficit vs. Nondeficit Features. *Psychiatry Res*. 2012 Jul 30;198(2):212.
106. Keefe RSE, Harvey PD. Cognitive Impairment in Schizophrenia [Internet]. 1st ed. Geyer MA, Gerhard G, editors. Vol. 213, *Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer, Berlin, Heidelberg; 2012 [cited 2022 Mar 2]. 12–24 p. Available from: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-25758-2\\_2](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-25758-2_2)
107. Khandaker GM, Cousins L, Deakin J, Lennox BR, Yolken R, Jones PB. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *The lancet Psychiatry*. 2015 Mar 1;2(3):258–70.
108. Müller N, Krause D, Dehning S, Musil R, Schennach-Wolff R, Obermeier M, et al. Celecoxib treatment in an early stage of schizophrenia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of celecoxib augmentation

- of amisulpride treatment. *Schizophr Res.* 2010 Aug;121(1–3):118–24.
109. Rusconi F, Battaglioli E, Venturin M. Psychiatric Disorders and lncRNAs: A Synaptic Match. *Int J Mol Sci.* 2020 May 1;21(9).
110. Hosseini E, Bagheri-Hosseinabadi Z, De Toma I, Jafarisani M, Sadeghi I. The importance of long non-coding RNAs in neuropsychiatric disorders. *Mol Aspects Med.* 2019 Dec 1;70:127–40.
111. Devaux Y, Zangrando J, Schroen B, Creemers EE, Pedrazzini T, Chang CP, et al. Long noncoding RNAs in cardiac development and ageing. *Nat Rev Cardiol.* 2015 Jul 22;12(7):415–25.
112. Chen S, Sun X, Niu W, Kong L, He M, Li W, et al. Aberrant Expression of Long Non-Coding RNAs in Schizophrenia Patients. *Med Sci Monit.* 2016 Sep 21;22:3340–51.
113. Satpathy AT, Chang HY. Long noncoding RNA in hematopoiesis and immunity. *Immunity.* 2015 May 19;42(5):792–804.
114. Ghafelehbashi H, Pahlevan Kakhki M, Kular L, Moghbelinejad S, Ghafelehbashi SH. Decreased Expression of IFNG-AS1, IFNG and IL-1B Inflammatory Genes in Medicated Schizophrenia and Bipolar Patients. *Scand J Immunol.* 2017 Dec 1;86(6):479–85.
115. Collier SP, Henderson MA, Tossberg JT, Aune TM. Regulation of the Th1 genomic locus from *Ifng* through *Tmevpg1* by T-bet. *J Immunol.* 2014 Oct 15;193(8):3959–65.
116. Fric J, Zelante T, Wong AYW, Mertes A, Yu HB, Ricciardi-Castagnoli P. NFAT control of innate immunity. *Blood.* 2012 Aug 16;120(7):1380–9.
117. Akdede BB, Atbaşoğlu EC. Şizofreni ve Bilişsel İşlevler. In: Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC, Herken H, editors. Şizofreni ve Diğer Psikiyatrik Bozukluklar. 1. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 2007. p. 236–49.
118. Bora E. Psikiyatride Bilişsel İşlevlerin Değerlendirilmesi. *Psikiyatr Güncel.*

- 2017;7(2):95–105.
119. Varma GS, Özdel O, Karadağ F, Tümkaya S, Kalaycı D, Kaya S. Şizofreni ve Şizoaffektif Bozuklukta Bilişsel İşlevlerin Karşılaştırılması. *Düşünen Adam*. 2011;24(3):175–81.
  120. Kalayci D, Özdel O, Sözeri-Varma G, Kiroğlu Y, Tümkaya S. A proton magnetic resonance spectroscopy study in schizoaffective disorder: comparison of bipolar disorder and schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012 Apr 27;37(1):176–81.
  121. Chen CK, Lee CY, Lee Y, Hung CF, Huang YC, Lee SY, et al. Could schizoaffective disorder, schizophrenia and bipolar I disorder be distinguishable using cognitive profiles? *Psychiatry Res*. 2018 Aug 1;266:79–84.
  122. Birindelli N, Montemagni C, Crivelli B, Bava I, Mancini I, Rocca P. Cognitive functioning and insight in schizophrenia and in schizoaffective disorder. *Riv Psichiatr*. 2014;49(2):77–83.
  123. Torniainen M, Suvisaari J, Partonen T, Castaneda AE, Kuha A, Suokas J, et al. Cognitive impairments in schizophrenia and schizoaffective disorder: relationship with clinical characteristics. *J Nerv Ment Dis*. 2012 Apr;200(4):316–22.
  124. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261–76.
  125. Kostakoğlu E, Tiryaki A, Batur S, Göğüş A. Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikol Derg*. 1999;14:23–32.
  126. Guy W. Clinical Global Impression (CGI). In: AJ R, editor. *Handbook of Psychiatric Measures*. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000. p. 100–2.
  127. HAMILTON M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960 Feb 1;23(1):56–62.

128. Williams JBW. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(8):742–7.
129. Akdemir A, Örsel DS, Dağ İ, Türkçapar MH, İşcan N, Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)’nin geçerliliği- güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatr Psikol Psikofarmakol Derg*. 1996;4(4):251–9.
130. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978;133(11):429–35.
131. Karadağ F, Oral ET, Yalçın FA, Erten E. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye’de Geçerlik ve Güvenilirliği. *Türk Psikiyatr Derg*. 2001;13(2):107–14.
132. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtiss G. Wisconsin card sorting test manual: Revised and expanded. Florida: Psychological Assessment Resources. *Psychol Rep*. 1993;76(2):623–6.
133. Karakaş S, Irak M, Erzengin ÖU. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST) ve Stroop Testi TBAG formu puanlarının test içi ve testler-arası ilişkileri. X. Ulusal Psikoloji Kongresi Özet Kitabı. 1998. 44 p.
134. Mueller ST, Piper BJ. The Psychology Experiment Building Language (PEBL) and PEBL Test Battery. *J Neurosci Methods*. 2014 Jan 30;222:250–9.
135. Fox CJ, Mueller ST, Gray HM, Raber J, Piper BJ. Evaluation of a short-form of the Berg Card Sorting Test. *PLoS One*. 2013 May 14;8(5).
136. Karakaş S, Erdoğan E, Sak L, Soysal AŞ, Ulusoy T, Ulusoy İY, et al. Stroop Testi TBAG Formu: Türk Kültürüne Standardizasyon Çalışmaları, Güvenirlik ve Geçerlik. *Klin Psikiyatr*. 1999;2:75–88.
137. M R. Cognitive rigidity and flexibility. A neuropsychological study. University of Victoria, British Columbia. 1981.
138. Vandesompele J, De Preter K, Pattyn F, Poppe B, Van Roy N, De Paepe A, et al. Accurate normalization of real-time quantitative RT-PCR data by geometric averaging of multiple internal control genes. *Genome Biol*.

2002;3(7):research0034.1.

139. Gürel F. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu(qPCR) İle Gen Anlatımının Analizi. In: Temizkan G, Arda N, editors. Temel ve İleri Moleküler Biyoloji Yöntemleri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2017. p. 399–421.
140. Danivas V, Venkatasubramanian G. Current perspectives on chlorpromazine equivalents: Comparing apples and oranges! *Indian J Psychiatry*. 2013 Apr;55(2):207–8.
141. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry*. 2010 Jun;167(6):686–93.
142. Collier SP, Collins PL, Williams CL, Boothby MR, Aune TM. Cutting Edge: Influence of Tmevpg1 , a Long Intergenic Noncoding RNA, on the Expression of Ifng by Th1 Cells. *J Immunol*. 2012;189(5):2084–8.
143. Bozikas VP, Kosmidis MH, Kioperlidou K, Karavatos A. Relationship between psychopathology and cognitive functioning in schizophrenia. *Compr Psychiatry*. 2004 Sep;45(5):392–400.
144. Dunjic-Kostic B, Jasovic-Gasic M, Ivkovic M, Radonjic N V, Pantovic M, Nikolic ADSTPAJT, et al. Serum levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in exacerbation and remission phase of schizophrenia. *Psychiatr Danub*. 2013;25(1):55–61.
145. Haack M, Hinze-Selch D, Fenzel T, Kraus T, Kühn M, Schuld A, et al. Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients upon hospital admission: effects of confounding factors and diagnosis. *J Psychiatr Res*. 1999 Sep;33(5):407–18.
146. Kaplan HI, Sadock BJ. Diğer Psikotik Bozukluklar. In: Klinik Psikiyatri Abay E (Çeviri ed). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004. p. 139–50.
147. Kantrowitz JT, Citrome L. Schizoaffective disorder: a review of current research themes and pharmacological management. *CNS Drugs*.

- 2011;25(4):317–31.
148. Arslan N, Erdur B, Aydin A. Hormones and cytokines in childhood obesity. *Indian Pediatr.* 2010 Oct;47(10):829–39.
  149. Ritchie SA, Connell JMC. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007 May;17(4):319–26.
  150. Francesconi LP, Victorino AT, Salah IA, Cordova VHS, Dias Da Rosa E, Oliveira L, et al. Proinflammatory and anti-inflammatory biomarkers in schizophrenia and influence of simvastatin on the interleukin-6. *Int Clin Psychopharmacol.* 2019 Mar 1;34(2):84–8.
  151. Momtazmanesh S, Zare-Shahabadi A, Rezaei N. Cytokine Alterations in Schizophrenia: An Updated Review. *Front Psychiatry.* 2019 Dec 6;10:1.
  152. Al-Hakeim HK, Al-Rammahi DA, Al-Dujaili AH. IL-6, IL-18, sIL-2R, and TNF $\alpha$  proinflammatory markers in depression and schizophrenia patients who are free of overt inflammation. *J Affect Disord.* 2015 May 16;182:106–14.
  153. Lesh TA, Careaga M, Rose DR, McAllister AK, Van de Water J, Carter CS, et al. Cytokine alterations in first-episode schizophrenia and bipolar disorder: relationships to brain structure and symptoms. *J Neuroinflammation.* 2018 May 26;15(1).
  154. Potvin S, Stip E, Sepehry AA, Gendron A, Bah R, Kouassi E. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. *Biol Psychiatry.* 2008 Apr 15;63(8):801–8.
  155. Langan C, McDonald C. Neurobiological trait abnormalities in bipolar disorder. *Mol Psychiatry.* 2009 Sep;14(9):833–46.
  156. Hope S, Dieset I, Agartz I, Steen NE, Ueland T, Melle I, et al. Affective symptoms are associated with markers of inflammation and immune activation in bipolar disorders but not in schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2011;45(12):1608–16.

157. Goldstein BI, Kemp DE, Soczynska JK, McIntyre RS. Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature. *J Clin Psychiatry*. 2009 Aug;70(8):1078–90.
158. Borovcanin M, Jovanovic I, Radosavljevic G, Djukic Dejanovic S, Bankovic D, Arsenijevic N, et al. Elevated serum level of type-2 cytokine and low IL-17 in first episode psychosis and schizophrenia in relapse. *J Psychiatr Res*. 2012 Nov;46(11):1421–6.
159. Baker I, Masserano J, Wyatt RJ. Serum cytokine concentrations in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 1996;20(1–2):199–203.
160. Erbağci AB, Herken H, Köylüoğlu O, Yılmaz N, Tarakçıoğlu M. Serum IL-1beta, sIL-2R, IL-6, IL-8 and TNF-alpha in schizophrenic patients, relation with symptomatology and responsiveness to risperidone treatment. *Mediators Inflamm*. 2001;10(3):109–15.
161. Cazzullo CL, Sacchetti E, Galluzzo A, Panariello A, Colombo F, Zagliani A, et al. Cytokine profiles in drug-naive schizophrenic patients. *Schizophr Res*. 2001 Mar 1;47(2–3):293–8.
162. Arabska J, Strzelecki D, Kozłowska E, Brzezińska-Błaszczyk E, Wysokiński A. The association between serum levels of TNF- $\alpha$  and IL-6 in schizophrenic patients and their metabolic status - A case control study. *J Neuroimmunol*. 2020 Oct 15;347.
163. Maes M, Bosmans E, Calabrese J, Smith R, Meltzer HY. Interleukin-2 and interleukin-6 in schizophrenia and mania: effects of neuroleptics and mood stabilizers. *J Psychiatr Res*. 1995;29(2):141–52.
164. Akiyama K. Serum levels of soluble IL-2 receptor alpha, IL-6 and IL-1 receptor antagonist in schizophrenia before and during neuroleptic administration. *Schizophr Res*. 1999 May 4;37(1):97–106.
165. Pollmächer T, Haack M, Schuld A, Kraus T, Hinze-Selch D. Effects of antipsychotic drugs on cytokine networks. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2000



[cited 2022 Mar 3];34(6):369–82. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11165304/>

166. Müller N, Empl M, Riedel M, Schwarz M, Ackenheil M. Neuroleptic treatment increases soluble IL-2 receptors and decreases soluble IL-6 receptors in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1997;247(6):308–13.
167. Song XQ, Lv LX, Li WQ, Hao YH, Zhao JP. The interaction of nuclear factor-kappa B and cytokines is associated with schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2009 Mar 15;65(6):481–8.
168. Feng Z, Zhang Y, You X, Zhang W, Ma Y, Long Q, et al. Effects of risperidone on blood levels of interleukin-6 in schizophrenia: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Apr 1;99(15):e19694.
169. Zhang J, Luo W, Huang P, Peng L, Huang Q. Maternal C-reactive protein and cytokine levels during pregnancy and the risk of selected neuropsychiatric disorders in offspring: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2018 Oct 1;105:86–94.
170. Romeo B, Brunet-Lecomte M, Martelli C, Benyamina A. Kinetics of Cytokine Levels during Antipsychotic Treatment in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2018 Sep 1;21(9):828–36.
171. Capuzzi E, Bartoli F, Crocamo C, Clerici M, Carrà G. Acute variations of cytokine levels after antipsychotic treatment in drug-naïve subjects with a first-episode psychosis: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017 Jun 1;77:122–8.
172. Sobiś J, Rykaczewska-Czerwińska M, ȩwiętochowska E, Gorczyca P. Therapeutic effect of aripiprazole in chronic schizophrenia is accompanied by anti-inflammatory activity. *Pharmacol Rep*. 2015;67(2):353–9.
173. Mondelli V, Ciufolini S, Murri MB, Bonaccorso S, Di Forti M, Giordano A, et al. Cortisol and Inflammatory Biomarkers Predict Poor Treatment Response in First Episode Psychosis. *Schizophr Bull*. 2015 Sep 1;41(5):1162–70.

174. Singh B, Bera NK, Nayak CR, Chaudhuri TK. Decreased serum levels of interleukin-2 and interleukin-6 in Indian Bengalee schizophrenic patients. *Cytokine*. 2009 Jul;47(1):1–5.
175. Kronfol Z, Remick DG. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry*. 2000 May;157(5):683–94.
176. Kato T, Monji A, Hashioka S, Kanba S. Risperidone significantly inhibits interferon-gamma-induced microglial activation in vitro. *Schizophr Res*. 2007 May;92(1–3):108–15.
177. Kato T, Mizoguchi Y, Monji A, Horikawa H, Suzuki SO, Seki Y, et al. Inhibitory effects of aripiprazole on interferon-gamma-induced microglial activation via intracellular Ca<sup>2+</sup> regulation in vitro. *J Neurochem*. 2008 Jul;106(2):815–25.
178. Hou Y, Wu CF, Yang JY, He X, Bi XL, Yu L, et al. Effects of clozapine, olanzapine and haloperidol on nitric oxide production by lipopolysaccharide-activated N9 cells. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006 Dec 30;30(8):1523–8.
179. Drzyzga Ł, Obuchowicz E, Marcinowska A, Herman ZS. Cytokines in schizophrenia and the effects of antipsychotic drugs. *Brain Behav Immun*. 2006 Nov;20(6):532–45.
180. Fang X, Yu L, Wang D, Chen Y, Wang Y, Wu Z, et al. Association Between SIRT1, Cytokines, and Metabolic Syndrome in Schizophrenia Patients With Olanzapine or Clozapine Monotherapy. *Front psychiatry*. 2020 Nov 25;11.
181. Pollmächer T, Hinze-Selch D, Mullington J. Effects of clozapine on plasma cytokine and soluble cytokine receptor levels. *J Clin Psychopharmacol*. 1996 Oct;16(5):403–9.
182. Rudolf S, Peters M, Rothermundt M, Arolt V, Kirchner H. The influence of typical and atypical neuroleptic drugs in the production of interleukin-2 and interferon-gamma in vitro. *Neuropsychobiology*. 2002;46(4):180–5.
183. 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 Jan;231(2):319–25.
184. Ganguli R, Yang Z, Shurin G, Chengappa KNR, Brar JS, Gubbi A V., et al. Serum interleukin-6 concentration in schizophrenia: elevation associated with duration of illness. *Psychiatry Res*. 1994;51(1):1–10.
  185. Nieuwenstein MR, Aleman A, De Haan EHF. Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia: a meta-analysis of WCST and CPT studies. Wisconsin Card Sorting Test. Continuous Performance Test. *J Psychiatr Res*. 2001;35(2):119–25.
  186. Dimitrov DH, Lee S, Yantis J, Valdez C, Paredes RM, Braida N, et al. Differential correlations between inflammatory cytokines and psychopathology in veterans with schizophrenia: potential role for IL-17 pathway. *Schizophr Res*. 2013 Dec;151(1–3):29–35.
  187. Kim YK, Kim L, Lee MS. Relationships between interleukins, neurotransmitters and psychopathology in drug-free male schizophrenics. *Schizophr Res*. 2000 Sep 1;44(3):165–75.
  188. Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Wu GY, Shen YC. Cortisol and cytokines in chronic and treatment-resistant patients with schizophrenia: association with psychopathology and response to antipsychotics. *Neuropsychopharmacology*. 2005 Aug;30(8):1532–8.
  189. Zhang XY, Zhou DF, Qi LY, Chen S, Cao LY, Chen DC, et al. Superoxide dismutase and cytokines in chronic patients with schizophrenia: association with psychopathology and response to antipsychotics. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009 May;204(1):177–84.
  190. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008 Jan;9(1):46–56.
  191. Anisman H, Kokkinidis L, Merali Z. Further evidence for the depressive

- effects of cytokines: anhedonia and neurochemical changes. *Brain Behav Immun.* 2002;16(5):544–56.
192. Garcia-Rizo C, Fernandez-Egea E, Oliveira C, Justicia A, Bernardo M, Kirkpatrick B. Inflammatory markers in antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis and deficit vs. nondeficit features. *Psychiatry Res.* 2012 Jul 30;198(2):212–5.
  193. Smith MJ, Barch DM, Csernansky JG. Bridging the gap between schizophrenia and psychotic mood disorders: Relating neurocognitive deficits to psychopathology. *Schizophr Res.* 2009 Jan;107(1):69–75.
  194. Goldstein G, Shemansky WJ, Allen DN. Cognitive function in schizoaffective disorder and clinical subtypes of schizophrenia. *Arch Clin Neuropsychol.* 2005;20(2):153–9.
  195. Gooding DC, Tallent KA. Spatial working memory performance in patients with schizoaffective psychosis versus schizophrenia: a tale of two disorders? *Schizophr Res.* 2002 Jan 15;53(3):209–18.
  196. Reichenberg A, Weiser M, Rabinowitz J, Caspi A, Schmeidler J, Mark M, et al. A population-based cohort study of premorbid intellectual, language, and behavioral functioning in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and nonpsychotic bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2002 Dec 1;159(12):2027–35.
  197. Stip E, Sepehry AA, Prouteau A, Briand C, Nicole L, Lalonde P, et al. Cognitive discernible factors between schizophrenia and schizoaffective disorder. *Brain Cogn.* 2005;59(3):292–5.
  198. Heinrichs RW, Ammari N, McDermid Vaz S, Miles AA. Are schizophrenia and schizoaffective disorder neuropsychologically distinguishable? *Schizophr Res.* 2008 Feb;99(1–3):149–54.
  199. Fiszdon JM, Richardson R, Greig T, Bell MD. A comparison of basic and social cognition between schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res.* 2007 Mar;91(1–3):117–21.

200. Holden JM, Meyers-Manor JE, Overmier JB, Gahtan E, Sweeney W, Miller H. Lipopolysaccharide-induced immune activation impairs attention but has little effect on short-term working memory. *Behav Brain Res.* 2008 Dec 12;194(2):138–45.
201. Brydon L, Harrison NA, Walker C, Steptoe A, Critchley HD. Peripheral inflammation is associated with altered substantia nigra activity and psychomotor slowing in humans. *Biol Psychiatry.* 2008 Jun 1;63(11):1022–9.
202. Gimeno D, Marmot MG, Singh-Manoux A. Inflammatory markers and cognitive function in middle-aged adults: the Whitehall II study. *Psychoneuroendocrinology.* 2008 Nov;33(10):1322–34.
203. Marsland AL, Petersen KL, Sathanoori R, Muldoon MF, Neumann SA, Ryan C, et al. Interleukin-6 covaries inversely with cognitive performance among middle-aged community volunteers. *Psychosom Med.* 2006 Nov;68(6):895–903.
204. Nitta M, Kishimoto T, Müller N, Weiser M, Davidson M, Kane JM, et al. Adjunctive use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for schizophrenia: a meta-analytic investigation of randomized controlled trials. *Schizophr Bull.* 2013 Nov;39(6):1230–41.
205. Sommer IE, De Witte L, Begemann M, Kahn RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in schizophrenia: ready for practice or a good start? A meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(4):414–9.

## EKLER

### EK-1

#### PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ

#### GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

### BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ

(Hasta grubu için)

‘Şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanılı hastaların TMEVPG1 ve NRON lncRNA’ları ile IL-6 mRNA ekspresyonlarının araştırılması’ isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve sorularınıza açık yanıtlar isteyin. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

- **Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?**

Şizofreni ve şizoaffektif bozuklukla ilişkili lncRNA’lar ve bunların IL-6 mRNA ile ilişkisine bakılacaktır. Ayrıca lncRNA’lar ve IL-6 mRNA ekspresyon düzeyleri ile bilişsel fonksiyonlar arasındaki ilişki incelenecektir. İki hastalık arasında ve şizofreni hastalarında baskın semptom özelliklerine (pozitif/negatif) göre bu ekspresyon düzeylerinde farklılık olup olmadığına bakılacaktır. Bu konu hakkında ülkemizde herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Şizofreni hastalarında lncRNA ‘lar ile IL-6 ekspresyon düzeylerine bakan dünyada sayılı çalışma olup bizim çalışacağımız TMEVPG1 ve NRON lncRNA’ları ile literatürde sadece bir çalışma bulunmaktadır. Ayrıca bu markerlar ile şizofreni ve şizoaffektif bozukluğu kıyaslayan başka çalışma

bulunmamaktadır. Yaklaşık olarak bir yıllık süre içerisinde tek merkezde en az 30 hasta ve 30 sağlıklı gönüllü ile (18-60 yaş arası) ile yapılması planlanmaktadır.

- **Bu çalışmaya katılmalı mıyım?**

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirsiniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemezseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

- **Bu çalışmaya katılırsam beni neler bekliyor?**

Şizofreni veya şizoaffektif bozukluk tanısı almış hastalarda izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için koldan 3'er tüp (10 ml.) kan almak gerekmektedir. Alman kandan Şizofreni veya şizoaffektif bozukluk ile ilişkili lncRNA ve IL-6 mRNA'nın izolasyonu yapılacaktır. Ayrıca izniniz doğrultusunda bilgisayar programı yardımıyla bilişsel fonksiyonlarınızı ölçmeye yönelik WKET ve stroop testi uygulanacaktır. Bu araştırmanın yaklaşık olarak bir yıllık süre içerisinde tek merkezde en az 30 hasta (18-60 yaş arası) ve 30 sağlıklı kontrol (18-60 yaş arası) ile yapılması planlanmaktadır.

- **Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?**

*Böyle bir analiz ilgili hastalığın nedeninin öğrenilmesinde yararlı olacaktır. Şu anda bu çalışmanın hemen size veya yakınınıza bir fayda olarak dönüp dönmeyeceğini bilmiyoruz. Ancak ilgili hastalığın temelinde yatan nedenlerin öğrenilmesi ileride ilgili hastalıktan etkilenmiş bireylere fayda sağlayacaktır. Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz. Eğer*

*örneğinizin imha edilmesine karar verirseniz, bu isteğinizden önce üretilmiş her türlü veri ve yapılmış analizi ortadan kaldırılmayacak ama daha fazla analiz yapılmayacaktır. Aksi halde, saklama süresinin sonunda örneğin imha edilmesinden destekleyici/araştırmacı sorumludur.*

- **Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir?**

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

- **Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?**

Araştırmacınız kişisel bilgilerinizi; araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ve kimlik bilgileriniz çalışma boyunca araştırmacınız tarafından gizli tutulacaktır. Çalışmanın sonunda, araştırma sonucu ile ilgili olarak bilgi istemeye hakkınız vardır. Yazılı izniniz olmadan, sizinle ilgili bilgiler başka kimse tarafından görülemez ve açıklanamaz. Çalışma sonuçları çalışma tamamlandığında bilimsel yayınlarda kullanılabilir, ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

- **Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?**

Çalışma ile ilgili bir sorunuz ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Kadriye Cansu Güvendik

GÖREVİ : Araş. Gör. Dr.

TELEFON : 02582964600

***(Gönüllünün/Hastanın Beyanı)***

Psikiyatri Anabilim Dalında / Kliniğinde, Dr. Kadriye Cansu Güvendik 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.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.



- a. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi. Bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.
- b. Sorumlu araştırmacı/hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmeyeceğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim*).
- c. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı/hekim, çalışma programının gereklerini yerine getirme konusundaki ihmalim nedeniyle tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.
- d. Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.
- e. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili olarak herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.
- f. Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

### **Katılımcı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

**Görüşme tanığı**

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

**Bilgilendiren Araştırmacı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

**EK-2**

**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ**

**GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

**BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ**

**(Sağlıklı kontrol grubu için)**

Prof. Dr. Osman İsmail ÖZDEL 'in sorumlu araştırmacısı olduğu, ‘Şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanılı hastaların TMEVPG1 ve NRON lncRNA’ları ile IL-6 mRNA ekspresyonlarının araştırılması’ isimli bir araştırma yapılması planlanmaktadır.

Çalışmanın amacı Şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanılı hastalar ile sağlıklı bireylerde TMEVPG1 ve NRON lncRNA, IL-6 mRNA ekspresyon düzeylerini ve bilişsel fonksiyonlarla ilişkisini araştırmaktır.

Bu çalışmaya, “sağlıklı kontrol grubu” olarak katılmayı kabul ederseniz, sizden istenen şey, bu çalışmanın bilimsel olarak yürütülebilmesi için, araştırmaya katılan hasta kişiler dışında, sağlıklı kişilerden de 3'er tüp (10 ml.) kan alınması ve bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesi için size bilgisayar programından WKET ve stroop testi yapılmasıdır. Bu sayede, hasta kişilerin verileri, siz sağlıklı kişiler ile karşılaştırılabilecektir.

Araştırmamız sizden elde edilen sonuçları, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimliğiniz gizli tutulacaktır.

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirsiniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız için size verilecektir.

***(Katılımcının Beyanı)***

Psikiyatri Anabilim Dalında / Kliniğinde, Dr. Kadriye Cansu Güvendik tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu koşullarla “sağlıklı kontrol grubu” olarak, bir kez

3 tüp (10 ml.) kan vermeyi ve bilgisayar programından WKET ve Stroop Testi yapılmasını kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

**Katılımcı:**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

**Katılımcı ile görüşen araştırıcı:**

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

### EK-3

## PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

### GENETİK MATERYAL ÜZERİNDE YAPILACAK ARAŞTIRMALAR

### BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ

#### (SAĞLIKLI KONTROL GRUBU)

‘Şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanılı hastaların TMEVPG1 ve NRON lncRNA’ları ile IL-6 mRNA ekspresyonlarının araştırılması’ isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Pamukkale Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı şizoaffektif bozukluk/şizofreni hastalarında ve sağlıklı gönüllerde lncRNA ve IL-6 mRNA düzeylerine bakarak bu hastalıkların nedenleri ve klinik farklılıklarını açıklamaya yönelik bir araştırma gerçekleştirilecektir. Kendinizde bir şikâyet olmasa bile katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini, olası yararlarını, risklerini ve rahatsızlıklarını bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve sorularınıza açık yanıtlar isteyin. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

**Genetik çalışmanın amacı ve dayanağı nelerdir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?**

Şizofreni ve şizoaffektif bozuklukla ilişkili lncRNA’lar ve bunların IL-6 mRNA ile ilişkisine bakılacaktır. Ayrıca lncRNA’lar ve IL-6 mRNA ekspresyon düzeyleri ile bilişsel fonksiyonlar arasındaki ilişki incelenecektir. İki hastalık arasında ve şizofreni hastalarında baskın semptom özelliklerine (pozitif/negatif) göre bu ekspresyon düzeylerinde farklılık olup olmadığına bakılacaktır. Bu konu hakkında ülkemizde

herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Şizofreni hastalarında lncRNA 'lar ile IL-6 ekspresyon düzeylerine bakan dünyada sayılı çalışma olup bizim çalışacağımız TMEVPG1 ve NRON lncRNA'ları ile literatürde sadece bir çalışma bulunmaktadır. Ayrıca bu markerlar ile şizofreni ve şizoaffektif bozukluğu kıyaslayan başka çalışma bulunmamaktadır. Yaklaşık olarak bir yıllık süre içerisinde tek merkezde en az 30 hasta ve 30 sağlıklı gönüllü ile (18-60 yaş arası) ile yapılması planlanmaktadır.

### **Bu genetik çalışmaya katılmalı mıyım?**

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirseniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir. 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 size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

### **Genetik araştırma nasıl yapılacak?**

Şizofreni ve şizoaffektif bozuklukla ilişkili lncRNA'lar ile bunların IL-6 mRNA ile ilişkisine ve bilişsel fonksiyonlara etkisine bakılacaktır.

#### **a. Hangi örnek (ler) alınacak ve nasıl alınacak?**

Şizofreni veya şizoaffektif bozukluk tanısı almış hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için koldan 3'er tüp (10 ml.) kan almak gerekmektedir. Alınan kandan Şizofreni veya şizoaffektif bozukluk ile ilişkili lncRNA'lar ve IL-6 mRNA'nın izolasyonu yapılacaktır.

#### **b. Örnekte neler araştırılacak?**

Alınan kandan Şizofreni veya şizoaffektif bozukluk ile ilişkili TMEVPG1 ve NRON lncRNA'ları ve IL-6 mRNA'nın izolasyonu yapılacaktır.

c. Örnekler nerede çalışılacak?

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

d. Genetik örneğin gelecekte nasıl imha edilmesi planlanıyor?

**Tarafımdan alınan örnekler gelecekte de kullanılabilir mi?**

Tarafınızdan alınan örneğin saklanması ve ileride yapılacak diğer çalışmalarda kullanımını ancak sizin izninize tabidir. Bu örnekler uzun yıllar isminiz (kimlik bilgileriniz) korunmak ya da yok edilmek kaydı ile saklanabilir. Lütfen aşağıdaki seçeneklerden size uygun olan bir tanesini işaretleyiniz.

1-  Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin\* yalnızca önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum; ileride yapılması olası diğer çalışmalar için onay vermiyorum.

2-  Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin yalnızca önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum; ileri çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.

3-  Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin, araştırma konusuyla bağlantılı diğer çalışmalarda kullanımını onaylıyorum, ancak farklı çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.

4-  Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum, ve gelecekte de her türlü genetik çalışmada anonim (kimliğim ile bağlantısız) olarak kullanılmasını onaylıyorum.

\*Kodlanmış örnek: Sizden alınan örneğe bir kod numarası verilir. Kod numarasını yalnızca araştırmacı bilir ve sizin kimlik bilgilerinize yalnızca araştırmacı ulaşabilir. Böylece kimlik bilgileriniz gizli tutulmuş olur.

### **Çalışmanın riskleri nelerdir?**

*Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz ve kolda morarma olabilir. Düşük bir olasılık da olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.*

*Yapılacak genetik teste bağlı oluşabilecek riskler: Yapılan testler sizin veya ailenizin bir ferдинin ileriki bir zamanda bu genetik hastalıktan etkilenebileceğini ortaya çıkarabilir. Bu bilginin kötüye kullanılması sizi ekonomik ve sosyal yönden etkileyebileceği gibi, böyle bir hastalığa sahip olduğunuzu öğrenmeniz sizi psikolojik yönden de olumsuz etkileyebilir.*

*Size ait genetik bilginin gizli kalacağına dair elimizden geleni yapacağız. Ancak hemen belirtmemiz gerekir ki; yaptığımız testler sizin veya ailenizin bir ferдинin ileriki bir zamanda bu genetik hastalıktan etkilenebileceğini ortaya çıkarabilir. Bu bilginin kötü yönde kullanılması sizi ekonomik ve sosyal yönden etkileyebileceği gibi, böyle bir hastalığa sahip olduğunuzu öğrenmeniz sizi psikolojik yönden de etkileyebilir. Sizin anormal bir gen taşıdığınızı saptadığımızda bulgularımızı herhangi bir ücret talep etmeden size bildireceğiz. Ancak böylesi bir bilgiyi öğrenmeyi reddetmek her zaman hakkınızdır. Yine hemen belirtmeliyiz ki; bu bilgiyi sizin dışınızda birisi ile paylaşmamız sadece sizin izninizle olacaktır.*

### **Çalışmanın yararları nelerdir?**

*Katılımcı için ve /veya toplum için beklenen yararlar açıklanmalıdır.*

*Yapılacak genetik testin getireceği olası yararlar: Böyle bir analiz ilgili hastalığın nedeninin öğrenilmesinde yararlı olacaktır. Şu anda bu çalışmanın hemen size bir fayda olarak dönüp dönmeyeceğini bilmiyoruz. Ancak ilgili hastalığın temelinde yatan nedenlerin öğrenilmesi ileride ilgili hastalıktan etkilenmiş bireylere fayda sağlayacaktır.*

*Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir*



*değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahiptir. Eğer örneğinizin imha edilmesine karar verirsiniz, bu isteğinizden önce üretilmiş her türlü veri ve yapılmış analiz ortadan kaldırılmayacak ama daha fazla analiz yapılmayacaktır. Aksi halde, saklama süresinin sonunda örneğin imha edilmesinden destekleyici/araştırmacı sorumludur.*

### **Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?**

Çalışma doktorunuz, araştırmada yer alan diğer araştırmacılar kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Size ait bulgular üçüncü kişilere, onayınız dışında hiçbir şekilde açıklanmayacaktır. Çalışmanın sonunda, size ait tüm sonuçlar hakkında bilgi istemeye hakkınız olduğu gibi böyle bir bilgiyi öğrenmeyi reddetme hakkınız da vardır. Lütfen aşağıdaki kutucuklardan size uygun olanı işaretleyiniz:

- Bu çalışmada elde edilecek kendimle ilgili bilgileri öğrenmek istiyorum
- Bu çalışmada elde edilecek kendimle ilgili bilgileri öğrenmek istemiyorum.

Kendinizle ilgili genetik bilgiyi öğrenmeyi seçmeniz durumunda size (varsa) sağaltım ile ilgili bilgiler ve genetik danışmanlık hizmeti verilecektir.

Çalışma sonuçları çalışma bitiminde bilimsel yayınlarda kullanılabilir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

*Kanınız genetik faktörler açısından test edilecek ve elde edilen bilgi sizin hakkınızda bize genetik bilgi verecektir. Genetik testler, bu araştırma ile ilgisi olmayan size ait çok özel başka bilgiler de verebilir. Böyle bir durumda da gizlilik ilkesine bağlı kalınacak ve bilgiler üçüncü şahıslara sizin onayınız olmaksızın açıklanmayacaktır.) Sizden alınan örneklerin kullanımı bu olur formunda tanımlanan araştırma ile sınırlı olacaktır. Eğer bu örnekleri bu olur formunda tanımlanmayan başka test/amaçlar için kullanmak istersek, önce Etik Kurul'a*

*onay verilmesi için başvurulacaktır. Eğer yeni çalışma onaylanacak olursa sizden başka bir bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız istenecektir.*

### **Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir?**

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

### **Çalışmanın ticari bir yönü var mıdır?**

Gönüllülerden elde edilen bilgilerden, tıbbi testler ya da tedaviler geliştirilebilmesi gibi ticari bir fayda sağlanabilir. Böyle bir durum olursa, gönüllüler herhangi bir şekilde ticari gelir temin etmeyeceklerdir.

### **Göreceğim olası bir zarar durumunda ne yapılacak?**

- *Araştırmadan dolayı katılımcının göreceği olası bir zararda bunun sorumluluğunun ve giderilmesi için gerekli her türlü tıbbi müdahalenin yapılacağını; bu konudaki tüm harcamaların üstlenileceğini belirtiniz.*
- *Varsa sigortalanma durumundan haberdar ediniz.*

### **Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?**

Araştırma ile ilgili bir sorunuz olduğunda ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksinim duyduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Kadriye Cansu Güvendik

GÖREVİ : Araş. Gör. Dr.

TELEFON : 02582964600

***(Gönüllünün/Hastanın Beyanı)***

PAÜTF Psikiyatri Anabilim dalında, Dr. Kadriye Cansu Güvendik tarafından genetik 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.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

- g. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi. Bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.
- h. Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim*).
- i. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı/hekim, gerekli gördüğü şartlarda tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

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

İster doğrudan ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun 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.Kadriye Cansu Güvendik'i Pamukkale üniversitesi tıp fakültesi ruh sağlığı ve hastalıkları polikliniğinden 0258 296 46 00'ten arayabileceğimi biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu genetik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı ve tarihli bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

**Katılımcı**

**Görüşme tanığı:**

Adı, soyadı:

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Adres:

Tel:

Tel:

İmza:

İmza:

Tarih:

Tarih:

**Katılımcı ile görüşen hekim**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

## EK-4

### PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

### GENETİK MATERYAL ÜZERİNDE YAPILACAK ARAŞTIRMALAR

### BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ

#### (Hasta grubu için)

‘Şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanılı hastaların TMEVPG1 ve NRON lncRNA’ları ile IL-6 mRNA ekspresyonlarının araştırılması’ isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Araştırmaya davet edilmenizin nedeni çocuğunuzda/ailenizin bir üyesinde şizofreni veya şizoaffektif bozukluk tanısının konulmuş olmasıdır. Pamukkale Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı şizoaffektif bozukluk/şizofreni hastalarında lncRNA ve IL-6 mRNA düzeylerine bakarak bu hastalıkların nedenleri ve klinik farklılıklarını açıklamaya yönelik bir araştırma gerçekleştirilecektir.

Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini, olası yararlarını, risklerini ve rahatsızlıklarını bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve sorularınıza açık yanıtlar isteyin. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

#### **Genetik çalışmanın amacı ve dayanağı nelerdir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?**

Şizofreni ve şizoaffektif bozuklukla ilişkili lncRNA’lar ve bunların IL-6 mRNA ile ilişkisine bakılacaktır. Ayrıca lncRNA’lar ve IL-6 mRNA ekspresyon düzeyleri ile bilişsel fonksiyonlar arasındaki ilişki incelenecektir. İki hastalık arasında ve şizofreni hastalarında baskın semptom özelliklerine (pozitif/negatif) göre bu ekspresyon

düzelelerinde farklılık olup olmadığına bakılacaktır. Bu konu hakkında ülkemizde herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Şizofreni hastalarında lncRNA 'lar ile IL-6 ekspresyon düzeylerine bakan dünyada sayılı çalışma olup bizim çalışacağımız TMEVPG1 ve NRON lncRNA'ları ile literatürde sadece bir çalışma bulunmaktadır. Ayrıca bu markerlar ile şizofreni ve şizoafektif bozukluğu kıyaslayan başka çalışma bulunmamaktadır. Yaklaşık olarak bir yıllık süre içerisinde tek merkezde en az 30 hasta ve 30 sağlıklı gönüllü ile (18-60 yaş arası) ile yapılması planlanmaktadır.

### **Bu genetik çalışmaya katılmalı mıyım?**

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar vererseniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalasanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahiptir.

### **Genetik araştırma nasıl yapılacak?**

Şizofreni ve şizoafektif bozuklukla ilişkili lncRNA'lar ile bunların IL-6 mRNA ile ilişkisine ve bilişsel fonksiyonlara etkisine bakılacaktır.

#### **e. Hangi örnek (ler) alınacak ve nasıl alınacak?**

Şizofreni veya şizoafektif bozukluk tanısı almış hastalarda izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için koldan 3'er tüp (10 ml.) kan almak gerekmektedir. Alınan kandan Şizofreni veya şizoafektif bozukluk ile ilişkili lncRNA'lar ve IL-6 mRNA'nın izolasyonu yapılacaktır.

#### **f. Örnekte neler araştırılacak?**

Alınan kandan Şizofreni veya şizoafektif bozukluk ile ilişkili TMEVPG1 ve NRON lncRNA'ları ve IL-6 mRNA'nın izolasyonu yapılacaktır.

g. Örnekler nerede çalışılacak?

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

h. Genetik örneğin gelecekte nasıl imha edilmesi planlanıyor?

### **Tarafımdan alınan örnekler gelecekte de kullanılabilir mi?**

Tarafınızdan alınan örneğin saklanması ve ileride yapılacak diğer çalışmalarda kullanımını ancak sizin iznimize tabidir. Bu örnekler uzun yıllar isminiz (kimlik bilgileriniz) korunmak ya da yok edilmek kaydı ile saklanabilir. Lütfen aşağıdaki seçeneklerden size uygun olan bir tanesini işaretleyiniz.

1-  Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin\* yalnızca önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum; ileride yapılması olası diğer çalışmalar için onay vermiyorum.

2-  Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin yalnızca önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum; ileri çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.

3-  Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin, araştırma konusuyla bağlantılı diğer çalışmalarda kullanımını onaylıyorum, ancak farklı çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.

4-  Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum ve gelecekte de her türlü genetik çalışmada anonim (kimliğim ile bağlantısız) olarak kullanılmasını onaylıyorum.

\*Kodlanmış örnek: Sizden alınan örneğe bir kod numarası verilir. Kod numarasını yalnızca araştırmacı bilir ve sizin kimlik bilgilerinize yalnızca araştırmacı ulaşabilir. Böylece kimlik bilgileriniz gizli tutulmuş olur.

### **Çalışmanın riskleri nelerdir?**

*Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz ve kolda morarma olabilir. Düşük bir olasılık da olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.*

*Yapılacak genetik teste bağlı oluşabilecek riskler: Yapılan testler sizin veya ailenizin bir ferдинin ileriki bir zamanda bu genetik hastalıktan etkilenebileceğini ortaya çıkarabilir. Bu bilginin kötüye kullanılması sizi ekonomik ve sosyal yönden etkileyebileceği gibi, böyle bir hastalığa sahip olduğunuzu öğrenmeniz sizi psikolojik yönden de olumsuz etkileyebilir.*

*Size ait genetik bilginin gizli kalacağına dair elimizden geleni yapacağız. Ancak hemen belirtmemiz gerekir ki; yaptığımız testler sizin veya ailenizin bir ferдинin ileriki bir zamanda bu genetik hastalıktan etkilenebileceğini ortaya çıkarabilir. Bu bilginin kötü yönde kullanılması sizi ekonomik ve sosyal yönden etkileyebileceği gibi, böyle bir hastalığa sahip olduğunuzu öğrenmeniz sizi psikolojik yönden de etkileyebilir. Sizin anormal bir gen taşıdığınızı saptadığımızda bulgularımızı herhangi bir ücret talep etmeden size bildireceğiz. Ancak böylesi bir bilgiyi öğrenmeyi reddetmek her zaman hakkınızdır. Yine hemen belirtmeliyiz ki; bu bilgiyi sizin dışınızda birisi ile paylaşmamız sadece sizin izninizle olacaktır.*

### **Çalışmanın yararları nelerdir?**

*Yapılacak genetik testin getireceği olası yararlar: Böyle bir analiz ilgili hastalığın nedeninin öğrenilmesinde yararlı olacaktır. Şu anda bu çalışmanın hemen size veya çocuğunuza bir fayda olarak dönüp dönmeyeceğini bilmiyoruz. Ancak ilgili hastalığın temelinde yatan nedenlerin öğrenilmesi ileride ilgili hastalıktan etkilenmiş bireylere fayda sağlayacaktır.*



*Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz. Eğer örneğinizin imha edilmesine karar verirsiniz, bu isteğinizden önce üretilmiş her türlü veri ve yapılmış analiz ortadan kaldırılmayacak ama daha fazla analiz yapılmayacaktır. Aksi halde, saklama süresinin sonunda örneğin imha edilmesinden destekleyici/araştırmacı sorumludur.*

### **Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?**

Çalışma doktorunuz, araştırmada yer alan diğer araştırmacılar kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Size ait bulgular üçüncü kişilere, onayınız dışında hiçbir şekilde açıklanmayacaktır. Çalışmanın sonunda, size ait tüm sonuçlar hakkında bilgi istemeye hakkınız olduğu gibi böyle bir bilgiyi öğrenmeyi reddetme hakkınız da vardır. Lütfen aşağıdaki kutucuklardan size uygun olanı işaretleyiniz:

- Bu çalışmada elde edilecek kendimle ilgili bilgileri öğrenmek istiyorum
- Bu çalışmada elde edilecek kendimle ilgili bilgileri öğrenmek istemiyorum.

Kendinizle ilgili genetik bilgiyi öğrenmeyi seçmeniz durumunda size (varsa) sağaltım ile ilgili bilgiler ve genetik danışmanlık hizmeti verilecektir.

Çalışma sonuçları çalışma bitiminde bilimsel yayınlarda kullanılabilir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

*Kanınız genetik faktörler açısından test edilecek ve elde edilen bilgi sizin hakkınızda bize genetik bilgi verecektir. Genetik testler, bu araştırma ile ilgisi olmayan size ait çok özel başka bilgiler de verebilir. Böyle bir durumda da gizlilik ilkesine bağlı kalınacak ve bilgiler üçüncü şahıslara sizin onayınız olmaksızın açıklanmayacaktır.) Sizden alınan örneklerin kullanımı bu olur formunda*

*tanımlanan araştırma ile sınırlı olacaktır. Eğer bu örnekleri bu olur formunda tanımlanmayan başka test/amaçlar için kullanmak istersek, önce Etik Kurul'a onay verilmesi için başvurulacaktır. Eğer yeni çalışma onaylanacak olursa sizden başka bir bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız istenecektir.*

### **Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir?**

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

### **Çalışmanın ticari bir yönü var mıdır?**

Gönüllülerden elde edilen bilgilerden, tıbbi testler ya da tedaviler geliştirilebilmesi gibi ticari bir fayda sağlanabilir. Böyle bir durum olursa, gönüllüler herhangi bir şekilde ticari gelir temin etmeyeceklerdir.

### **Göreceğim olası bir zarar durumunda ne yapılacak?**

- *Araştırmadan dolayı katılımcının göreceği olası bir zararda bunun sorumluluğunun ve giderilmesi için gerekli her türlü tıbbi müdahalenin yapılacağını; bu konudaki tüm harcamaların üstlenileceğini belirtiniz.*
- *Varsa sigortalanma durumundan haberdar ediniz.*

### **Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?**

Araştırma ile ilgili bir sorunuz olduğunda ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksinim duyduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Kadriye Cansu Güvendik

GÖREVİ : Araş. Gör. Dr.

TELEFON : 02582964600

**(Gönüllünün/Hastanın Beyanı)**

PAÜTF Psikiyatri Anabilim dalında, Dr. Kadriye Cansu Güvendik tarafından genetik 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.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

- j. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi. Bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.
- k. Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim*).
- l. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı/hekim, gerekli gördüğü şartlarda tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

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

İster doğrudan ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun 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.Kadriye Cansu Güvendik’i Pamukkale üniversitesi tıp fakültesi ruh sağlığı ve hastalıkları polikliniğinden 0258 296 46 00’ten arayabileceğimi biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz

konusu genetik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı ve tarihli bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

**Katılımcı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

**Görüşme tanığı:**

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

**Katılımcı ile görüşen hekim**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

**EK-5**

**SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU**

**Adı-Soyadı:**

**Yaş:**

**Cinsiyet:**

**Yaşadığı yer:**

**Medeni durum:** evli – bekar – eşi vefat etmiş–boşanmış

**Göç Öyküsü:**

**Eğitim düzeyi:**

İlköğretim – lise - üniversite

**Çalışma durumu:**

**Meslek:**

İşçi-ev hanımı-serbest meslek-memur-emekli-malulen emekli

**İlk psikiyatri başvuru yaşı:**

**Yatarak tedavi öyküsü/sayısı:**

**Hastanede yatış sayısı:**

**Ek tıbbi hastalık:**

**Alkol, madde ve sigara kullanımı:**

**Birinci derece yakınında psikotik bozukluk :**

**Başvuru şekli:**

**Şu anda kullandığı psikiyatrik ilaçlar:**

**Boy:      kilo:**

**VKI:**

## EK-6

### POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ (PANSS):

#### POZİTİF BELİRTİLER ÖLÇEĞİ (P):

##### P1. SANRILAR:

Temeli olmayan, gerçekdışı, alışılmamış ve garip inançlardır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede hastanın kendisinin ifade ettiği düşüncelerin içeriği ve bu düşüncelerin tedavi ekibi veya ailenin aktardığı üzere, sosyal ilişkiler ve davranış üzerindeki etkisidir.

**1 YOK:** Tanımla ilgili bir özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Billurlaşmamış, müphem ve kuvvetle bağlanılmamış bir veya iki sanrı vardır. Sanrılar düşünmeyi, sosyal ilişkiler veya davranış etkilemez.

**4 ORTA:** Zayıf yapılanmış, sabit olmayan, çok sayıda ve biçim değiştiren sanrılar vardır **veya** birkaç tane tam oluşmuş ve düşünmeyi, sosyal ilişkiler veya davranış arasına etkileyen sanrılar vardır.

**5 ORTA/AĞIR:** Kuvvetle bağlanmış, çok sayıda sanrı vardır ve arasına düşünmeyi, sosyal ilişkileri veya davranış etkilemektedir.

**6 AĞIR:** Billurlaşmış, muhtemelen iyi düzenlenmiş, kuvvetle inanılmış ve düşünmeyi, sosyal ilişkileri ve davranış açıkça etkileyen sanrılar kümesi vardır.

**7 ÇOK AĞIR:** Çok iyi düzenlenmiş **veya** çok sayıda olan ve hastanın yaşamını önemli derecede etkileyen sanrılar kümesi vardır. Bu durum, hasta veya yakınlarının güvenliğini de etkileyebilecek düzeyde, sorumsuz ve uygunsuz davranışlara sıklıkla neden olabilmektedir.

##### P2. DÜŞÜNCE DAĞINIKLIĞI:

Hedefe yönelik işleyişin bozulduğu dağınık düşünce süreci ile karakterizedir; ör:çevresellik, teğetsellik, çağrışımlarda kopukluk, sonuca bağlanamama, belirgin anlamsızlık veya düşünce blokları. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşmede gözlenen bilişsel-sözel süreçtir.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Düşünce çevresel, teğetsel veya mantık dışıdır. Düşünceleri hedefe yönlendirmede bir miktar güçlük vardır ve baskı altında çağrışımlarda kopukluk gözlenebilir.

**4 ORTA:** Konuşmalar kısa ve iyi yapılanmış olduğunda düşünceler toparlanabilmektedir, ancak daha karmaşık konuşmalar olduğunda veya hafif baskı altında çağrışımlarda gevşeme, konudan uzaklaşma olabilmektedir.

**5 ORTA/AĞIR:** Baskı altında olunmadığında bile sıklıkla konu dışı konuşma, konular arasındaki ilişkileri kuramama veya çağrışımlarda kopukluk ile kendini gösteren biçimde düşünce toparlamada güçlük vardır.

**6 AĞIR:** Düşünmede, sürekli olarak belirgin derecede konu dışına çıkma ve düşünce sürecinde bozulmaya yol açacak şekilde, ciddi ölçüde sapma ve tutarsızlık vardır.

**7 ÇOK AĞIR:** Düşünceler hastanın anlaşılmaz olmasına yol açacak düzeyde bozulmuştur. Çağrışımlardaki belirgin kopukluk hiçbir şekilde iletişim kurulamamasına neden olmaktadır (ör:kelime salatası veya mutizm).

### **P3. VARSANILAR:**

Dış uyaranlarla oluşturulmayan algıların varlığının sözel olarak bildirilmesi veya davranışlarla ortaya konmasıdır. Bu algılar işitme, görme, koku varsanıları veya bedensel varsanılar olabilir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, tedavi ekibinin veya ailenin bildirdiği davranışların yanı sıra görüşme sırasında hastanın bu algıları sözel olarak ifade etmesi ve bu algılara göre davrandığının gözlenmesidir.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Bir veya iki tane açık ancak sık olmayan varsanı vardır **veya** düşünce veya davranışta bozulmaya neden olmayan birkaç tane müphem, anormal algı söz konusudur.

**4 ORTA:** Varsanılar sürekli olmamakla beraber sıklıkla vardır, ancak hastanın düşünme ve davranışları çok hafif düzeyde etkilenmektedir.

**5 ORTA/AĞIR:** Varsanılar sıktır ve değişik varsanılar (işitme, görme, koku vb.) birarada olabilir. Bu varsanılar düşünceyi bozmakta ve/veya davranışı etkilemektedir. Hasta bu yaşantıları sanrılarla yorumlayabilir, bunlara duygusal ve bazen de sözel olarak yanıt verebilir.



**6 AĞIR:** Varsanılar hemen hemen sürekli, düşünce ve davranışta belirgin bozulma yapacak düzeydedir. Hasta bunları gerçek algılar olarak değerlendirmektedir ve bu algılara verdiği duygusal ve sözel yanıtların sık olması hastanın işlevselliğini bozmaktadır.

**7 ÇOK AĞIR:** Hastanın zihni tamamen düşünce ve davranışlara hakim olan varsanılarla meşguldür. Varsanılara değiştirilemeyen sanrılı yorumlar eşlik etmekte ve varsanılara boyun eğerek uyma şeklinde sözel ve davranışsal tepkiler görülebilmektedir.

#### **P4. TAŞKINLIK:**

Hareketler ve davranışlarda hızlanma, çevresel uyaranlara karşı olan tepkilerde artma (aşırı uyarılmışlık) ve duygudurumda hızlı değişimler (oynaklık) ile kendini gösteren aşırı hareketlilik durumudur. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede gözlenen ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği davranışlardır.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Görüşme boyunca hafif ajitasyon, artmış uyanıklık veya hafif düzeyde çevresel uyaranlara karşı olan tepkilerde artış göstermeye meyillidir, ancak belirgin taşkınlık nöbetleri veya duygudurum oynaklığı yoktur. Konuşma hafif basınçlı olabilir.

**4 ORTA:** Görüşme boyunca ajitasyon veya aşırı uyarılmışlık belirgindir ve konuşmayı, genel hareket halini etkilemektedir **veya** seyrek olarak ani taşkınlık patlamaları oluşmaktadır.

**5 ORTA/AĞIR:** Hastada her an birkaç dakikadan fazla yerinde oturmasına engel olacak düzeyde belirgin aşırı hareketlilik **veya** sıkça olan hareketlilik patlamaları vardır.

**6 AĞIR:** Görüşmede dikkati bozan ve yeme, uyuma gibi kişisel işlevleri belli bir derecede etkileyen belirgin düzeyde taşkınlık gözlenmektedir.

**7 ÇOK AĞIR:** Belirgin düzeyde taşkınlık, yeme ve uyumayı ciddi ölçüde etkilemekte ve kişiler arası ilişki kurmayı imkânsız hale getirmektedir. Konuşmada ve beden hareketlerindeki hızlanma hastanın anlaşılmaz olmasına ve bitkin hale düşmesine neden olmaktadır.

#### **P5. BÜYÜKLÜK DUYGULARI:**

Olağanüstü yeteneklere, servete, bilgiye, üne, güce ve ahlaki değerlere sahip olma gibi abartılmış şekilde kendini algılama ve gerçekdışı üstünlük duygusudur. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında ifade edilen düşünceler ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği üzere bu düşüncelerin davranışlar üzerindeki etkisidir.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Belirgin büyüklük sanrıları olmamakla birlikte hafif kabarma veya kendini övme vardır.

**4 ORTA:** Gerçek dışı ve kesin bir biçimde kendini diğer insanlardan üstün hissetmektedir. Özel bir konuma veya özel yeteneklere sahip olma biçiminde tam oluşmamış sanrılar olsa da bunlar doğrultusunda davranılmamaktadır.

**5 ORTA/AĞIR:** Özel yeteneklere, konuma veya güce sahip olmayla ilgili belirgin sanrılar belirtilmekte ve tutumu etkilemektedir, ancak davranışı etkilememektedir.

**6 AĞIR:** Bir özellikten daha fazlasını kapsayan (servet, bilgi, ün vb.) alanlarla ilgili belirgin üstünlük sanrıları belirtilmekte ve ilişkileri etkilemekte, bunlar doğrultusunda davranılabilmektedir.

**7 ÇOK AĞIR:** Acayip özellikler gösterebilen, üstün yetenek, bilgi, ün, güç ve/veya ahlaki değerlerle ilgili çok sayıda sanrılar düşünmeye, ilişkilere ve davranışa hakim durumdadır.

## **P6. ŞÜPHECİLİK/KÖTÜLÜK GÖRME:**

Savunuculuk, güvensiz tutum, kuşkular nedeniyle tetikte olma veya birilerinin kendisine zarar vermeye çalıştığına dair bariz sanrılardan anlaşıldığı üzere gerçekdışı veya abartılmış kötülük görme düşünceleri vardır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede ifade edilen düşünce içeriği ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği üzere bu düşüncelerin davranışlar üzerindeki etkisidir.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Savunucu veya açıkça güvensiz bir tutum içindedir, ancak düşünceleri, ilişkileri ve davranışları çok az etkilenmektedir.

**4 ORTA:** Güvensizlik belirgindir ve görüşmeyi ve/veya davranışı etkilemektedir, ancak kötülük görme sanrıları yoktur **veya** tam oluşmamış kötülük görme sanrıları bulunabilir, ancak bunlar hastanın tavrını veya kişilerarası ilişkilerini etkilememektedir.

**5 ORTA /AĞIR:** Hasta kişilerarası ilişkilerini ciddi ölçüde bozacak düzeyde belirgin güvensizlik göstermektedir **veya** kişilerarası ilişkiler ve davranışı sınırlı ölçüde etkileyen belirgin kötülük görme sanrıları vardır.

**6 AĞIR:** İyi düzenlenmiş sayılabilen ve kişilerarası ilişkileri ciddi düzeyde etkileyebilen belirgin kötülük görme sanrıları vardır.

**7 ÇOK AĞIR:** Bir seri iyi düzenlenmiş kötülük görme sanrıları örgüsü hastanın düşünmesine, sosyal ilişkilerine ve davranışına hakimdir.

#### **P7. DÜŞMANCA TUTUM:**

İğneleyici konuşma, pasif agresif davranış, sözel saldırı veya saldırganlık gibi sözel veya sözel olmayan öfke ve küskünlük ifadeleridir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede gözlenen ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği kişilerarası ilişkilerdeki davranışlarıdır.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** İğneleyici konuşma, saygısızlık gösterme, düşmanca ifadeler ve ara sıra olan sinirlilik gibi öfke ifadeleri doğrudan değildir **veya** sınırlıdır.

**4 ORTA:** Sık sinirlenme ve doğrudan öfke veya küskünlük ifadeleri gösteren, açık bir düşmanca tutum içindedir.

**5 ORTA/AĞIR:** Hasta oldukça kolay kızar ve zaman zaman tehdit edici veya küfürlü konuşmaları olmaktadır.

**6 AĞIR:** İşbirliği kuramaması ve küfürlü konuşması **veya** sözel tehditleri görüşmeyi ve toplum ilişkilerini ciddi ölçüde etkilemektedir. Hasta hırçın veya tahrip edici olabilir ancak diğer insanlara karşı fiziksel güç kullanmaz.

**7 ÇOK AĞIR:** Şiddetli öfke nedeniyle iş birliği kuramamakta ve dolayısıyla ilişkileri engellenmekte **veya** diğer insanlara fiziksel güç kullanarak saldırması söz konusu olmaktadır.

#### **NEGATİF BELİRTİLER ÖLÇEĞİ (N):**

##### **N1. DUYGULANIMDA KÜNTLEŞME:**

Duygusal yanıtta azalma yüz ifadesinde, duyguların ayarlanmasında ve iletişim kurmada kullanılan el kol hareketlerinde azalma ile kendini gösterir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında duygulanım ve duygusal yanıtın fiziksel ifade biçimlerinin gözlemidir.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Yüz ifadesi ve iletişim kurmada kullanılan el kol hareketlerindeki değişiklikler tutuktur, zorlamalıdır, yapmadır veya iyi ayarlanamaz.

**4 ORTA:** Yüz ifadesindeki ve az sayıdaki el kol hareketindeki azalma donuk bir görünüme neden olmaktadır.

**5 ORTA/AĞIR:** Nadiren yüz ifadesinin değişmesi ve iletişim kurmada kullanılan el kol hareketlerinin azalması ile duygulanım genelde “künttür”.

**6 AĞIR:** Çoğu zaman belirgin küntlük ve duygularda azalma görülmektedir. Taşkınlık, öfke ve uygunsuz, kontrol edilemeyen gülme şeklinde ayarsız, aşırı duygulanım ifadeleri olabilir.

**7 ÇOK AĞIR:** Yüz ifadesinde değişim ve iletişim kurmada kullanılan el kol hareketleri hiç yoktur. Hasta sürekli boş veya “heykel gibi” bir ifade içindedir.

## **N2. DUYGUSAL İÇEÇEKİLME:**

Gündelik olaylara karşı ilgi eksikliğinin olması ve duygusal katılmanın olmamasıdır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, tedavi ekibi veya ailenin hastanın işlevselliğiyle ilgili görüşleri ve hastanın görüşme sırasında gözlenen kişilerarası ilişkilerdeki tutumudur.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Genelde bir işe kalkışmaya hevesi yoktur ve ara sıra çevredeki olaylara karşı ilgi azlığı gösterebilir.

**4 ORTA:** Hasta genelde çevresinden ve bu çevrenin getirdiği güçlüklerden duygusal olarak uzaklaşmıştır, ancak yüreklendirilirse ilişki kurar.

**5 ORTA/AĞIR:** Hasta katılımını sağlamak için harcanan tüm çabalara rağmen çevresindeki kişiler ve olaylardan duygusal olarak uzaklaşmıştır. Hasta mesafeli, uysal ve amaçsız gözükmektedir, ancak kısa süre için de olsa iletişim kurabilmekte ve bazen yardım gerekse de kişisel ihtiyaçlarını karşılayabilmektedir.

**6 AĞIR:** Belirgin ilgi eksikliği ve duygusal katılım sağlayamama hastanın diğer insanlarla konuşmasını sınırlamaktadır ve aynı zamanda ancak gözetim altında yapabildiği kişisel işlevlerini sıkça ihmal etmesine neden olmaktadır.

**7 ÇOK AĞIR:** Ağır ilgi eksikliği ve duygusal katılım sağlayamama nedeniyle hasta hemen hemen tamamıyla içe kapanmıştır, ilişki kuramamaktadır ve kişisel ihtiyaçlarını ihmal etmektedir.

### **N3. İLİŞKİ KURMADA GÜÇLÜK:**

Hastanın başkalarına empati yapamaması, görüşme sırasında açık olamaması, görüşmeciyile yakınlık kuramaması ve bu kişiye ilgisiz kalmasıdır. Bu durum hastanın mesafeli durması, sözel ve sözel olmayan iletişiminin az olması şeklinde gözlenebilir. Değerlendirmede temel alınacak veri hastanın görüşme sırasında gözlenen kişilerarası ilişkilerdeki tutumudur.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Konuşma tutuk, zorlamalı ve yapay bir tondadır. Duygusal derinliği olmayabilir veya kişisel olmayan, entelektüel bir tarzda sürmeye meyilli olabilir.

**4 ORTA:** Hasta tipik olarak kişiler arası ilişkilerde belirgin mesafelidir. Sorulara mekanik olarak cevap verip sıkılmış gibi veya ilgisiz davranabilir.

**5 ORTA/AĞIR:** Hastanın ilgisizliği belirgindir ve bu durum görüşmenin verimliliğini açıkça bozmaktadır. Hasta göz göze gelmekten kaçınabilir.

**6 AĞIR:** Hastanın kayıtsız, mesafeli tavrı oldukça belirgindir. Yanıtları baştan savmadır ve ilgisine dair sözel olmayan göstergeler çok azdır. Göz göze gelmekten sıklıkla kaçınır.

**7 ÇOK AĞIR:** Hasta görüşmeciyeye karşı tamamen ilgisizdir. Tamamen kayıtsızdır ve görüşme boyunca sözel ve sözel olmayan etkileşimlerden sürekli kaçınır.

### **N4. PASİF/KAYITSIZ BİÇİMDE KENDİNİ TOPLUMDAN ÇEKME:**

Pasiflik ve kayıtsızlık, enerji azalması ve irade kullanamama nedeniyle toplumsal etkileşimlerde ilgi ve girişimlerin azalmasıdır. Bu durum kişiler arası ilişkilerde azalmaya ve günlük aktivitelerde ihmale neden olmaktadır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği sosyal davranışlardır.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Sosyal aktivitelere ara sıra ilgi göstermekle beraber girişimi azdır. Genellikle ilk adımı başkaları attığında ilişki kurmaktadır.

**4 ORTA:** Çoğu sosyal aktiviteye pasif olarak katılmaktadır, ancak ilgisiz ve mekanik bir tavır söz konusudur. Arka planda kalmaya meyillidir.

**5 ORTA/AĞIR:** Hiçbir ilgi ve girişim göstermeden aktivitelerin çok azına pasif olarak katılmaktadır.

**6 AĞIR:** Sosyal aktivitelere nadiren katılır, ara sıra kişisel ihtiyaçlarını ihmal eder, kayıtsız olmaya ve kendi başına kalmaya meyillidir. Kendiliğinden gelişen sosyal ilişkileri çok azdır.

**7 ÇOK AĞIR:** Tamamen kayıtsızdır, yalnızdır ve kendini ihmal etmektedir.

#### **N5. SOYUT DÜŞÜNME GÜÇLÜĞÜ:**

Soyut ve simgesel düşünmedeki bozulmadır; sınıflandırma, genellemeler yapma ve ve problem çözmeye yönelik işlerde ben merkezci ve somut düşüncenin ötesine geçebilmede güçlüktür. Değerlendirmede temel alınacak veriler, benzerlikler ve atasözleriyle ilgili sorulara verilen yanıtlar ve görüşme boyunca somuta karşı soyut düşüncenin kullanımının değerlendirilmesidir.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Daha zor atasözlerine harfiharfine veya kişisel açıklamalar getirmeye meyillidir ve açıkça soyut veya birbirleriyle uzaktan ilişkili kavramları anlamakta güçlük çekmektedir.

**4 ORTA:** Genellikle somut düşünce tarzını kullanmaktadır. Çoğu atasözleri ve bazı kategorileri anlamada güçlüğü vardır. Düşünce bahsi geçen nesnelere işlevsel yönlerine ve en göze çarpan özelliklerine kaymaya meyillidir.

**5 ORTA/AĞIR:** Çoğu atasözlerinde ve kategorilerde zorlanmasına yol açacak şekilde somut tarzda düşünmektedir.

**6 AĞIR:** Hiçbir atasözünün veya mecazi ifadenin soyut anlamını kavrayamamaktadır ve bahsi geçen nesnelere en basit benzerliklere göre sınıflandırmaktadır. Düşünce ya anlamsızdır ya da bahsi geçen nesnelere işlevsel

yönlerine, en göze çarpan özelliklerine ve bunlarla ilgili alışılmamış yorumlamalara takılıp kalmıştır.

**7 ÇOK AĞIR:** Sadece somut tarzda düşünebilmektedir. Hiçbir atasözünü, mecaz veya teşbihi ve basit kategorileri kavrayamamaktadır. En göze çarpan ve işlevsel özellikleri bile sınıflandıramamaktadır. Bu derecelendirme belirgin bilişsel bozukluk nedeniyle muayene yapan kişiyle hiçbir ilişkiye giremeyen hastalar için de yapılabilir.

#### **N6. KONUŞMANIN KENDİLİĞİNDEN VE AKICI OLMASININ KAYBI:**

Kayıtsızlık, irade kullanamama, savunuculuk veya bilişsel yetilerdeki bozukluktan dolayı konuşmanın akışındaki yavaşlamadır. Sözel etkileşim sürecinde akıcılıkta ve üretkenlikteki azalmayla seyrederek. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşme sırasında izlenen bilişsel-sözel süreçtir.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Konuşmaya çok az isteği vardır. Hastanın yanıtları doğrudan ve soruya yanıt tarzında, kısa ve sade olmaya meyillidir.

**4 ORTA:** Konuşmada serbest akış yoktur ve konuşma düzgün değildir veya duraksamalıdır. Yeterli yanıtların alınabilmesi ve konuşmanın devam edebilmesi için sıkça yönlendirici sorular gerekmektedir.

**5 ORTA/AĞIR:** Görüşmecinin sorularına bir veya iki kısa cümle ile yanıt verir. Kendiliğinden ve açık bir biçimde konuşmada belirgin eksiklik vardır.

**6 AĞIR:** Konuşmayı kısaltmak veya konuşmaktan kaçınmak isteğiyle hastanın yanıtları birkaç kelime veya cümle ile sınırlanmaktadır (ör: “bilmiyorum”, “söylemeye izinli değilim”). Bu nedenle karşılıklı konuşma ciddi biçimde bozulmaktadır ve görüşme ilerlemez.

**7 ÇOK AĞIR:** Sözel iletişim tektük kelimelerle sınırlıdır ve karşılıklı konuşma imkansızlaşmaktadır.

#### **N7. STEREOTİPİK DÜŞÜNME:**

Düşünmenin akıcılığı, kendiliğinden oluşu ve esnekliği azalmıştır ve değişmez, tekrarlayıcı veya sık düşünce içeriği ile kendini gösterir. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşmede gözlenen bilişsel-sözel süreçtir.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Tavırlar veya inançlarda bir miktar değişmezlik gözlenir. Hasta diğer durumları göz önüne almayı reddedebilir veya bir düşünceden diğerine geçmede zorlanabilir.

**4 ORTA:** Konuşma, yeni bir konuya geçişi güçleştirecek biçimde tekrarlayan bir konu etrafında dönmektedir.

**5 ORTA/AĞIR:** Görüşmecinin çabalarına rağmen, düşünme o kadar değişmez ve tekrarlayıcıdır ki konuşma iki veya üç konuyla sınırlı kalmaktadır.

**6 AĞIR:** Taleplerin, ifadelerin, düşüncelerin veya soruların kontrol edilemeyen tekrarları konuşmayı ciddi ölçüde bozmaktadır.

**7 ÇOK AĞIR:** Düşünme, davranış ve konuşmaya, sabit, tekrarlayan düşünceler veya sınırlı cümleler hakimdir. Bu durum konuşmada uygunsuzluğa, değişmezliğe ve sınırlılığa neden olur.

## **GENEL PSİKOPATOLOJİ ÖLÇEĞİ (G):**

### **G1. BEDENSEL KAYGI:**

Bedensel yakınmalar veya bedensel bir hastalık veya işlev bozukluğu olduğuna dair inançlar vardır. Bu durum, müphem bir hastalık algısından ölümcül bir bedensel hastalığın varlığıyla ilgili sanrılara kadar değişen belirtileri kapsamaktadır. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşmede aktarılan düşünce içeriğidir.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Hasta olmadığına ilişkin teminat verilmesi isteğiyle sorduğu sorulardan anlaşıldığı üzere, sağlık veya bedenle ilgili konularda belirgin kaygısı vardır.

**4 ORTA:** Sağlığın kötüleşmesi veya beden işlevlerinde bozulmayla ilgili yakınmalar vardır, ancak bunlar sanrı düzeyinde değildir ve teminat ile aşırı kaygı yatıştırılabilir.

**5 ORTA/AĞIR:** Hastanın fiziksel bir hastalık veya beden işlevlerinde bozulmayla ilgili olarak sık ve çok sayıda yakınması vardır **veya** hasta bu konularda zihnini sürekli meşgul etmeyen bir veya iki açık sanrı sergilemektedir.

**6 AĞIR:** Hastanın zihni bedensel bir hastalık veya organlarda işlev bozukluğuyla ilgili belirgin bir veya birkaç sanrıyla meşguldür, ancak duygulanımı



tamamen bu konulara gömülmemiştir ve biraz çabayla görüşmeci hastanın düşüncelerini farklı yöne yönlendirebilir.

**7 ÇOK AĞIR:** Hastanın duygulanımına ve düşüncelerine tamamen hâkim olan çok sayıda ve sık somatik sanrılar **veya** birkaç tane ölümcül bir bedensel hastalığın varlığıyla ilgili sanrı vardır.

### **G2. ANKSİYETE:**

Şimdiki durum veya gelecekle ilgili aşırı kaygıdan panik duygusuna kadar değişen derecelerde sinirlilik, endişe, kaygıyla bekleme veya huzursuzluk gibi öznel bir yaşantıdır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında bu duyguların sözel olarak ifade edilmesi ve bunlarla ilgili olarak gözlenen fiziksel belirtilerdir.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Bir miktar endişe, aşırı kaygı veya öznel huzursuzluk ifade edebilir, ancak bu duruma bağlı beden ve davranış değişiklikleri bildirilmez veya görülmez.

**4 ORTA:** Hasta, ellerde ince tremor ve aşırı terleme gibi hafif bedensel belirtilerin eşlik ettiği belirgin sinirlilik belirtileri bildirmektedir.

**5 ORTA/AĞIR:** Hasta, belirgin gerginlik, konsantrasyon bozukluğu, çarpıntı veya uyku bozukluğu gibi önemli fiziksel ve davranışsal belirtilere yol açan ciddi anksiyete belirtileri bildirmektedir.

**6 AĞIR:** Fobiler, belirgin huzursuzluk veya çok sayıda bedensel belirtilerle ilişkili olan, hemen hemen süregen ve öznel bir korku hissi vardır.

**7 ÇOK AĞIR:** Bazen panik düzeyine ulaşan ve hemen hemen sürekli olan **veya** gerçek panik atakları şeklinde görülen anksiyete durumu hastanın hayatını ciddi şekilde etkilemektedir.

### **G3. SUÇLULUK DUYGULARI:**

Geçmişteki gerçek veya hayali hatalardan dolayı vicdan azabı veya kendini suçlama hissidir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede suçluluk duygusunun ifade edilmesi ve bunun tavırlar ve düşünceler üzerindeki etkisidir.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Sorgulama ile önemsiz bir olayla ilgili müphem bir suçluluk veya kendini suçlama hissi ortaya çıkmaktadır, ancak hasta açık olarak fazla endişeli değildir.

**4 ORTA:** Hasta, hayatındaki gerçek bir olaydan dolayı kendisini sorumlu tuttuğunu ifade etmektedir, ancak zihni sürekli bununla meşgul değildir ve tavır ve davranışları bundan etkilenmemektedir.

**5 ORTA/AĞIR:** Hasta, kendini küçük görme veya cezalandırılmayı hakketme düşüncelerinin eşlik ettiği güçlü bir suçluluk duygusu ifade etmektedir. Suçluluk duyguları sanrı niteliğinde olabilir, nedeni olmaksızın ortaya çıkabilir, zihin meşguliyeti ve/veya çökkün duygudurumun kaynağı olabilir ve görüşmeci tarafından yatıştırılmaz.

**6 AĞIR:** Güçlü suçluluk düşünceleri sanrı özelliğine bürünür ve ümitsizlik veya değersizlik hislerine yol açar. Hasta yaptığı hatalar için sert bir şekilde cezalandırılması gerektiğine inanmaktadır ve hatta o anda içinde bulunduğu şartları bir ceza olarak görebilir.

**7 ÇOK AĞIR:** Hastanın yaşamı değişmesi mümkün olmayan suçluluk sanrılarının etkisi altındadır ve bu nedenle hasta hapse atılma, işkence veya ölüm gibi ağır cezalar hakettiğini düşünmektedir. Ek olarak intihar düşünceleri veya başkalarının sorunlarını kendisinin geçmiş hatalarına bağladığı görülebilir.

#### **G4. GERGİNLİK:**

Vücudun sertleşmesi, tremor, belirgin terleme ve huzursuzlukla kendini gösteren korku, anksiyete ve ajitasyonun açık fiziksel belirtileridir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede anksiyetenin sözel olarak ifadesi ve görüşme sırasında gerginliğe bağlı olarak ortaya çıkan fiziksel belirtilerdir.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Kaygıyla bekleyişin göstergeleri olarak hafif rijidite, arasıra olan yerinde duramama hali, pozisyon değiştirme veya ellerde ince tremor gibi vücut duruşu ve hareketleri görülmektedir.

**4 ORTA:** Kıpır kıpır olma, ellerde belirgin titreme, aşırı terleme veya heyecanlı tavırlar gibi çeşitli belirtilerle sınırlı bir görünüm ortaya çıkmaktadır.

**5 ORTA/AĞIR:** Heyecan nedeniyle titreme, belirgin terleme ve huzursuzluk gibi çok sayıda belirtiler belirgin gerginliğe işaret etmektedir, ancak görüşmedeki davranışlar önemli ölçüde etkilenmemiştir.

**6 AĞIR:** Kişiler arası ilişkileri bozacak düzeyde belirgin gerginlik vardır. Hasta uzun süre bir yerde oturamayacak derecede huzursuz olabilir veya hızla soluk alıp verebilir.

**7 ÇOK AĞIR:** Belirgin gerginliğin göstergesi olarak hızla ve huzursuzca ileri geri yürüme ve bir dakikadan fazla yerinde oturamama gibi panik belirtileri veya hareketlerde hızlanma gözlenir ve bu nedenle konuşma sürdürülemez.

#### **G5. MANYERİZM VE VÜCUT DURUŞU:**

Garip, tutuk, uyumsuz veya acayip görünümlü doğal olmayan hareketler veya vücut duruşudur. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme boyunca gözlenen ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği fiziksel belirtilerdir.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Hareketlerde hafif derecede bir gariplik **veya** vücut duruşunda hafif bir rijidite vardır.

**4 ORTA:** Hareketler belirgin olarak gariptir veya düzensizdir **veya** kısa süreli doğal olmayan bir vücut duruşu vardır.

**5 ORTA/AĞIR:** Ara sıra acayip törensel hareketler veya çarpık bir vücut duruşu gözlenmektedir **veya** uzunca bir süre korunan anormal bir vücut duruşu vardır.

**6 AĞIR:** Acayip törensel hareketlerin, manyerizmin veya stereotipik hareketlerin sıkça tekrarı **veya** uzunca bir süre korunan çarpık bir vücut duruşu vardır.

**7 ÇOK AĞIR:** Sürekli olan törensel, manyeristik veya stereotipik hareketler **veya** doğal olmayan sabit bir postürün uzun süre korunması nedeniyle işlevsellik ciddi ölçüde bozulmaktadır.

#### **G6. DEPRESYON:**

Üzüntü, kendine güvenememe, çaresizlik ve kötümserlik duygularıdır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında çökkün duygudurumun gözlenmesi ve bunun tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği üzere tavır ve davranışlardaki etkisidir.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Sadece sorulduğunda bir miktar çaresizlik ve üzüntü dile getirir, ancak genel tavrında veya davranışlarında depresyonla ilgili özellikler yoktur.

**4 ORTA:** Açığa vurulabilen belirgin üzüntü veya çaresizlik duyguları vardır, ancak çökkün duygudurumun davranış ve sosyal işlevler üzerine etkisi yoktur. Hasta genelde neşelendirilebilir.

**5 ORTA/AĞIR:** Belirgin üzüntü, kötümserlik, sosyal ilgi kaybı, psikomotor yavaşlama ve bir miktar uyku ve iştah sorunlarıyla giden bariz çökkün duygudurum vardır. Hasta kolaylıkla neşelendirilemez.

**6. AĞIR:** Sürekli ağır elem, arasıra ağlama, çaresizlik ve değersizlik duyguları ile giden belirgin çökkün duygudurum vardır. Ek olarak, önemli düzeyde iştah ve/veya uyku bozukluğu, kendine bakmamaya ilgili belirtilerin de görülebileceği motor ve sosyal davranışlarda bozukluk vardır.

**7. ÇOK AĞIR:** Çökkün duygudurum birçok önemli işlevi ciddi ölçüde etkilemektedir. Sık ağlama, belirgin bedensel belirtiler, dikkat bozukluğu, psikomotor yavaşlama, sosyal ilgisizlik, kendine bakmama, muhtemel depresif veya nihilistik sanrılar ve/veya muhtemel intihar düşünceleri veya girişimi gibi belirtiler vardır.

#### **G7. MOTOR YAVAŞLAMA:**

Hareketlerin ve konuşmanın yavaşlaması ve azalması, uyarılara verilen yanıtta azalma ve beden kuvvetindeki azalmadan anlaşılabilen üzere motor aktivitede azalma vardır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede gözlenen ve tedavi ekibi ve ailenin bildirdiği belirtilerdir.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Hareketlerin ve konuşmanın hızında hafif ancak gözlenebilir bir azalma vardır. Hastanın konuşması ve iletişimde kullandığı el kol hareketlerinde bir miktar azalma olabilir.

**4 ORTA:** Hastanın hareketleri açıkça yavaşlamıştır ve sorulara uzun sürede yanıt verilmesi, konuşmada uzamış duraklamalar olması veya konuşmanın hızının yavaşlaması ile konuşmanın verimliliği azalmıştır.

**5 ORTA/AĞIR:** Motor aktivitedeki belirgin azalma iletişimi verimsiz kılmaktadır veya toplumsal ve mesleki işlevselliği sınırlamaktadır. Hasta genellikle ya yatar ya oturur durumda bulunmaktadır.

**6 AĞIR:** Hareketlerdeki aşırı yavaşlama aktivite ve konuşmanın en aza indirgenmesine neden olmaktadır. Genel olarak hasta gününü yatarak veya uzanarak geçirmektedir.

**7 ÇOK AĞIR:** Hasta tamamen hareketsizdir ve dış uyaranlara yanıt vermemektedir.

### **G8. İŞ BİRLİĞİ KURAMAMA:**

Görüşmeci, hastane çalışanları veya hastanın ailesinin de dahil olduğu önemli kişilerle güvensizlik, savunuculuk, inatçılık, karşı gelme eğilimliliği, otoriteyi reddetme, düşmanca tutum veya kavgacılık gibi nedenlerden ötürü uyum sağlamayı aktif olarak reddetmesidir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede gözlenen ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği kişilerarası ilişkilerdeki davranışlardır.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Gücenen, tahammülsüz veya iğneleyici bir tutumla cevap verir. Görüşmedeki hassas sorgulamaya alınganlık göstermeden itiraz edebilir.

**4 ORTA:** Kendi yatağını yapma, önceden planlanan programlara katılma gibi normal sosyal gerekliliklere arasıra ani olarak karşı koyar. Düşmanca, savunucu veya karşı gelme eğilimi olan bir tutum gösterebilir, ancak bu tutumu genellikle ele alınabilir.

**5 ORTA/AĞIR:** Hasta sıklıkla çevresinin taleplerine uyum göstermez ve başkaları tarafından “toplum dışı” veya “ciddi bir davranış sorunu olan kimse” şeklinde tanımlanır. Görüşmeciye karşı belirgin savunuculuk ve alınganlık göstermesi ve muhtemelen birçok soruyu yanıtlamak istememesi iş birliği kurulamadığının göstergeleridir.

**6 AĞIR:** Hasta iş birliği kurmayan, karşı gelme eğilimli ve kavgacı bir tutum içindedir. Sosyal gerekliliklerin çoğuna uymayı reddeder. Görüşmeye başlamayı veya görüşmeyi sonuna kadar sürdürmeyi reddedebilir

**7 ÇOK AĞIR:** Tüm önemli işlev alanlarını ciddi ölçüde etkileyecek düzeyde aktif bir karşı koyma tutumu vardır. Hasta herhangi bir sosyal aktiviteye katılmayı,

kişisel temizliğiyle ilgilenmeyi, ailesi veya sağlık personeliyle konuşmayı ve görüşmeye kısa süre için bile olsa katılmayı reddeder.

### **G9. OLAĞANDIŞI DÜŞÜNCE İÇERİĞİ:**

Yabancı veya alışılmadık olan düşüncelerden çarpıtılmış, mantıkdışı ve saçma düşüncelere kadar değişen bir dağılım gösteren, garip, hayali veya acayip düşüncelerin olmasıdır. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşme sırasında aktarılan düşünce içeriğidir.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Düşünce içeriği bir miktar garip veya alışılmamıştır **veya** herkesin aklından geçebilecek düşünceler garip bir bağlam içinde düşünülmektedir.

**4 ORTA:** Düşünceler sıklıkla çarpıtılabilir ve zaman zaman oldukça acayıptir.

**5 ORTA /AĞIR:** Hasta birçok garip ve hayali (ör: bir kralın daha sonra evlat edinilen oğlu olduğu, ölüm listesinde olup daha sonra kurtulduğu) **veya** tamamen anlamsız bazı (ör: yüzlerce çocuğa sahip olduğu, dış dolgusu aracılığıyla uzaydan radyo mesajları aldığı) düşünceler aktarır.

**6 AĞIR:** Hasta birçok mantıksız veya anlamsız düşünceler **veya** belirgin acayip niteliği olan bazı düşünceler (ör: üç tane kafası olduğu, başka bir gezegenden gelen bir ziyaretçi olduğu) aktarır.

**7 ÇOK AĞIR:** Düşünce içeriği tamamen saçma ve acayip düşüncelerden oluşmaktadır.

### **G 10. YÖNELİM BOZUKLUĞU:**

Kişinin kişi, zaman ve yer yöneliminin bozulması, çevresiyle olan ilişkisinin konfüzyon veya bir kesilme durumuna bağlı olarak farkında olmamasıdır. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşme sırasında yönelimle ilgili sorulara verilen yanıtlardır.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Genel olarak yönelim korunmuştur, ancak bazı ayrıntılarla ilgili zorluk yaşanmaktadır. Örneğin, hasta bulunduğu yeri bilse de sokak adresini bilmemektedir; hastane personelinin isimlerini bilse de görevlerini bilmemektedir; hangi ayda olduğunu bilse de günü bir sonraki günle karıştırmaktadır veya tarihi iki

günden fazla olmak üzere karıştırmaktadır. İlgi alanında, sağlık personeli gibi yakın çevreyi tanıyabilme, ancak devlet ve siyaset adamları gibi daha uzak olan çevreyi tanıyamama şeklinde bir daralma söz konusu olabilir.

**4 ORTA:** Kişileri, yeri ve zamanı tanımada kısmi başarı vardır. Örneğin hasta hastanede bulunduğunu bilmekte ancak hastanenin adını bilmemektedir; bulunduğu şehri bilmekte ancak mahalle adını bilmemektedir; kendi terapistinin adını bilmekte ancak diğer birçok sağlık personelinin adını bilmemektedir; yıl ve mevsimi bilmekte ancak aydan emin olamamaktadır.

**5 ORTA/AĞIR:** Kişileri, yeri ve zamanı tanımada önemli ölçüde bozukluk vardır. Hasta nerede olduğuna dair müphem bir fikre sahiptir veya çevresindeki çoğu insanı tanıyamamaktadır. Yılı doğru veya doğruya yakın olarak bilse de içinde bulunulan ayı, haftanın gününü veya mevsimi bilmemektedir.

**6 AĞIR:** Kişileri, yeri ve zamanı tanımada belirgin bozukluk vardır. Örneğin hastanın nerede olduğuna dair hiçbir fikri yoktur; tarihi bir yıldan fazla olmak üzere karıştırmaktadır; şu andaki yaşamında sadece bir veya iki kişinin ismini bilmektedir.

**7 ÇOK AĞIR:** Hastanın kişilere, yere ve zamana ait yönelimi tamamen bozulmuştur. Bulunduğu yer, içinde bulunduğu yıl ve hatta ebeveynleri, eşi, arkadaşları ve kendi terapisti gibi en çok tanıdığı insanları bile bariz olarak karıştırmakta veya bilememektedir.

#### **G 11. DİKKAT AZALMASI:**

Dikkatin odaklanmasında bir azalma vardır ve bu durum kendini dikkati toplamada zayıflama, dikkatte iç ve dış uyaranlar nedeniyle dağılma ve dikkati bir durum üzerinde tutma, koruma veya yeni bir uyaran üzerinde toplamada güçlük ile belli eder. Değerlendirmede temel alınacak veriler görüşme sırasında gözlenen belirtilerdir.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Arasına dikkatte dağılmaya meyil veya görüşmenin sonuna doğru dikkatin dağılması şeklinde görülebilen dikkati toplama sorunu vardır.

**4 ORTA:** Dikkatte kolayca dağılma, dikkati bir konu üzerinde uzun süre tutamama veya dikkati yeni konulara çevirmede zorluk nedeniyle konuşma etkilenmektedir.

**5 ORTA/AĞIR:** Dikkati toplayamama, dikkatte kolayca dağılma ve dikkati yeni konulara odaklama zorluğu nedeniyle konuşma ciddi olarak engellenmektedir.

**6 AĞIR:** İç ve dış uyaranların dikkati dağıtması nedeniyle hastanın dikkati çok kısa süre için veya çok büyük çabayla toparlanabilmektedir.

**7 ÇOK AĞIR:** Dikkat o kadar bozulmuştur ki hastanın kısa bir süre konuşması bile mümkün değildir.

## **G 12. YARGILAMA VE İÇGÖRÜ EKSİKLİĞİ:**

Kişinin kendi psikiyatrik rahatsızlığının ve içinde bulunduğu durumun farkında olması veya bunları anlamasındaki eksikliklerdir. Bu durum, geçmişteki veya şu andaki psikiyatrik hastalığı veya belirtileri kabul etmeme, hastaneye yatma veya tedavi görme ihtiyacını reddetme, sonuçlarının ne olacağını çok kestiremediği kararlar verme ve gerçekçi olmayan kısa ve uzun vadeli planlar yapma şeklinde gözlenir. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşmede aktarılan düşünce içeriğidir.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Psikiyatrik bir bozukluğu olduğunu kabul eder, ancak ciddiyetini, tedavinin gerekçelerini **veya** hastalığın tekrarlamaması için önlem alması gerektiğini hafife almaktadır. Geleceğe yönelik tasarlama bozukluk vardır.

**4 ORTA:** Hasta hastalığını tamamen değil, yüzeysel olarak kabul etmektedir. Hastalığın farkında olma durumu değişebilmektedir **veya** var olan sanrılar, düşünce dağınıklığı, şüphecilik ve kendini toplumdan çekme gibi belirtilerin çok az farkında olmaktadır. Hasta tedaviye olan ihtiyacının anksiyete, gerginlik, uyku bozukluğu gibi daha geri plandaki belirtiler için olduğunu düşünmektedir.

**5 ORTA/AĞIR:** Psikiyatrik rahatsızlığının geçmişte olduğunu, ancak şu anda hasta olmadığını düşünmektedir. Üstüne gidilirse, yanlış yorumlamalar veya sanrısız düşünce ile açıklamaya meyilli olduğu ilgisiz veya önemsiz bazı belirtilerin varlığını kabul edebilir. Psikiyatrik tedaviye ihtiyacı olduğunu farkında değildir.

**6 AĞIR:** Hasta geçmişte bir psikiyatrik rahatsızlığı olduğunu kabul etmez. Geçmişte veya şu anda herhangi bir psikiyatrik belirtinin var olduğunu kabul etmez; uyum göstermesine rağmen tedavi ve hastaneye yatma ihtiyacını olduğunu da yadsır.

**7 ÇOK AĞIR:** Geçmişte veya şu andaki psikiyatrik hastalık varlığını yadsır. Hastaneye yatışını ve tedavisini sanrılı biçimde yorumlar (ör: geçmişteki kötülüklerin



cezası, işkencecilerin zulmü gibi) ve bu nedenle terapistlere, ilaç tedavisine ve tedavinin diğer yönlerine uymayı reddeder.

### **G 13. İRADE BOZUKLUĞU:**

Kişinin düşüncelerinin, davranışının, hareketlerinin ve konuşmasının iradi olarak başlatılması, sürdürülmesi ve kontrol edilmesindeki bozukluktur. Değerlendirmede temel alınacak veriler görüşme boyunca gözlenen düşünce içeriği ve davranışlardır.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Konuşma ve düşünmedeki hafif derecedeki kararsızlık sözel ve bilişsel süreçleri biraz engelleyebilir.

**4 ORTA:** Hasta genellikle ikilemedir ve karar vermede belirgin güçlük çekmektedir. Düşüncedeki gelgitler nedeniyle konuşma etkilenmektedir ve sonuç olarak sözel ve bilişsel işlevsellik açıkça bozulmuştur.

**5 ORTA/AĞIR:** İrade güçlüğü hem düşünce hem davranışı etkilemektedir. Hasta toplumsal ve hareketle ilgili aktivitelerin başlatılması ve sürdürülmesini bozacak ve konuşmada duraklamaya da neden olabilecek düzeyde belirgin kararsızlık gösterir.

**6 AĞIR:** İrade güçlüğü giyim kuşam gibi basit, otomatik işlevlerin bile yapılmasına engel olmaktadır ve konuşmayı belirgin olarak etkilemektedir.

**7 ÇOK AĞIR:** İradedeki tama yakın yetersizlik nedeniyle hareketler ve konuşma belirgin olarak engellenir ve bu durum tam hareketsizlik ve/veya mutizme yol açar.

### **G 14. DÜRTÜ KONTROLSÜZLÜĞÜ:**

Davranışların düzenlenmesinin ve kontrolünün dürtülere bağlı olarak bozulması sonucunda gerilimin ve duyguların ani, ayarlanmamış, rastgele veya yanlış yönlendirilmiş bir biçimde, sonuçlar düşünülmeden ortaya çıkmasıdır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında gözlenen ve tedavi ekibi ve aile tarafından bildirilen davranışlardır.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Hasta zorlanmayla yüzyüze kaldığında veya doyumunu engellendiğinde kolay öfkelenmeye ve hayal kırıklığına uğramaya meyillidir, ancak dürtü doğrultusunda hareket etmez.

**4 ORTA:** Çok hafif kışkırtmayla bile hasta öfkelenmekte ve küfredebilmektedir. Ara sıra tehditkâr, tahripkar olabilir **veya** dövüşle karşı karşıya kaldığı veya hafif ağız dalaşı yaptığı görülebilir.

**5 ORTA/AĞIR:** Hasta tekrarlayıcı biçimde dürtüsel olarak küfürlü konuşabilir, eşyalara zarar verebilir veya fiziksel tehdit savurabilir. Hastanın tecrit edilmesini, bağlanmasını veya gerektiğinde ilaçla sakinleştirilmesini gerektiren, saldırganlaştığı bir veya iki olay olmuş olabilir.

**6 AĞIR:** Hasta sonuçlarını hiç düşünmeden sıkça dürtüsel bir biçimde saldırgan, tehditkâr, talepkâr ve tahripkardır. Saldırgan davranış sergiler ve cinsel saldırganlık da gösterebilir. Muhtemelen varsanı niteliğindeki işittiği seslere uymaktadır.

**7 ÇOK AĞIR:** Hasta cinayet girişimleri, cinsel saldırılar, tekrarlayan kabakuvvet kullanma veya kendine zarar verme davranışları göstermektedir. Tehlikeli dürtülerini kontrol edememesi nedeniyle sürekli gözetim altında tutulması veya tesbit edilmesi gerekir.

#### **G 15. ZİHİNSEL AŞIRI UĞRAŞI:**

Gerçeklerle olan bağlantının ve uyum sağlayıcı davranışların otistik yaşantılar ve içten gelen duygu ve düşüncelere kendini kaptırma nedeniyle olumsuz yönde etkilenmesidir. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşme boyunca gözlenen kişilerarası ilişkilerdeki davranışlardır.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Kişisel ihtiyaçlar veya sorunlarla aşırı uğraşma nedeniyle konuşmanın benmerkezcil konulara yönlendiği ve diğer insanlara gösterilen ilginin azaldığı gözlenir.

**4 ORTA:** Hastada gündüz hayal kurma veya iç yaşantılarla uğraşma tarzında bir kendisiyle meşgul olma hali vardır ve bu nedenle iletişim az da olsa etkilenmektedir.

**5 ORTA/AĞIR:** Hasta otistik yaşantılarla iç içedir. Boş bakışlar, kendi kendine mırıldanma veya konuşma veya stereotipik hareketler şeklinde gözlenen bu tür davranışlar toplumsal işlevleri ve iletişimi olumsuz etkilemektedir.

**6 AĞIR:** Otistik yaşantılarla olan aşırı zihinsel uğraşı dikkati toplamayı, konuşmayı ve çevreye yönelimi ciddi ölçüde sınırlamaktadır. Hasta sıklıkla kendi kendine gülerken, mırıldanırken, konuşurken veya bağırırken gözlenebilir.

**7 ÇOK AĞIR:** Davranışını her yönde etkileyecek biçimde otistik yaşantılarla içiçedir. Hastanın sürekli sözel olarak veya davranışlarıyla varsanılara yanıt vermesi söz konusu olabilir. Hasta diğer insanların veya çevresinin pek farkında değildir.

#### **G 16. AKTİF BİÇİMDE SOSYAL KAÇINMA:**

Temelsiz korku, düşmanlık duygusu veya güvensizlik nedeniyle sosyal ilişkilerin azalmasıdır. Değerlendirmede temel alınacak veri tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği sosyal işlevsellik düzeyidir.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Gerektiğinde sosyal aktivitelere katılmakla birlikte hasta diğer insanların yanında kendisini rahatsız hissetmekte ve zamanını kendibaşına geçirmeyi tercih etmektedir.

**4 ORTA:** Hasta isteksizce toplumsal aktivitelerin tamamına veya çoğuna katılmaktadır, ancak ikna edilmesi gerekebilir **veya** anksiyete, şüphecilik veya düşmanca duygular nedeniyle bu aktivitelerden erken ayrılabilir.

**5 ORTA/AĞIR:** Başkalarının çabalarına rağmen hasta korkuyla veya öfkeyle birçok sosyal aktiviteden uzak durmaktadır. Serbest saatlerini kendi kendine geçirmeye meyillidir.

**6 AĞIR:** Hasta korku, düşmanca duygular veya güvensizlik nedeniyle çok az sosyal aktiviteye katılmaktadır. Yaklaşıldığı zaman hasta ilişkileri koparmaya kuvvetli bir şekilde meyil gösterir ve genelde kendisini diğer insanlardan soyutlar.

**7 ÇOK AĞIR:** Belirgin korkular, düşmanlık duyguları veya kötülük görme sanrıları nedeniyle hastanın hiçbir sosyal aktiviteye katılımı sağlanamaz. Tüm etkileşimlerden mümkün olabildiğince uzak durur ve kendisini diğer insanlardan soyutlar.

## **EK-7**

### **YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ**

Orijinalinde son 48 saat, ancak son yıllarda yapılan pek çok çalışmada son bir hafta değerlendirmeye alınmaktadır. Hastanın söylediklerinden çok klinisyenin kanaati önemlidir. Bu çalışmada uygulanmadı ama katılan bir geçerlik güvenilirlik çalışmasında 0-4 puanlı maddelerde klinisyen karar veremiyorsa (örneğin 2 mi, 3 mü gibi) daha büyük olan puanı vermesi, 0-8 puanlı maddelerde ise aradaki değeri alması (yani 2 mi, 4 mü karar verilemiyorsa 3 puan verilmesi gibi) önerilmiştir. Tanı koymak amacıyla değil, o anki manik durumun şiddetini belirlemek için kullanılır. Ölçekteki her bir üst basamağın kendinden önceki alt basamakları kapsadığı kabul edilir. 15- 30 dakikalık bir görüşme ile uygulanır. Hastanın kendi ifadelerine izin verilir. Görüşme anındaki değerlendirme dışında servis personeli ya da hasta ailesinden bilgi alınabilir.

### **YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ**

#### **1) Yükselmiş duygudurum**

0. Yok

1. Hafifçe yüksek veya görüşme sırasında yükselebilen

2. Belirgin yükselme hissi; iyimserlik, kendine güven, neşelilik hali

3. Yükselmiş; yersiz şakacılık

4. Öforik; yersiz kahkahalar, şarkı söyleme

#### **2) Hareket ve enerji artışı**

0. Yok

1. Kendini enerjik hissetme

2. Canlılık; jestlerde artış

3. Artmış enerji; zaman zaman hiperaktivite, yatıştırılabilen huzursuzluk

4. Eksitasyon; sürekli ve yatıştırılamayan hiperaktivite

#### **3) Cinsel ilgi**

0. Artma yok
1. Hafif ya da olası artış
2. Sorulduğunda kişinin belirgin artış tanımlaması
3. Cinsel içerikli konuşma, cinsel konular üzerinde ayrıntılı durma, kişinin artmış cinselliğini kendiliğinden belirtmesi
4. Hastalara tedavi ekibine ya da görüşmeciye yönelik aleni cinsel eylem

#### **4) Uyku**

0. Uykuda azalma tanımlamıyor
1. Normal uyku süresi 1 saatten daha az kısalmıştır
2. Normal uyku süresi 1 saatten daha fazla kısalmıştır
3. Uyku ihtiyacının azaldığını belirtiyor
4. Uyku ihtiyacı olduğunu inkâr ediyor

#### **5) İritabilite**

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

#### **6) Konuşma hızı ve miktarı**

0. Artma yok
2. Kendini konuşkan hissediyor
4. Ara ara konuşma miktarı ve hızında artma, gereksiz sözler ve laf kalabalığı

6. Baskılı; durdurulması güç, miktarı ve hızı artmış konuşma

8. Basınçlı, durdurulamayan, sürekli konuşma

### **7) Düşünce yapı bozukluğu**

0. Yok

1. Çevresel; hafif çelinebilir, düşünce üretimi artmış

2. Çelinebilir; amaca yönelememe, sık sık konu değiştirme; düşüncelerin yarışması

3. Fikir uçuşması; teğetsellik; takibinde zorluk; uyaklı konuşma; ekolali

4. Dikişsizlik; iletişim olanaksız

### **8) Düşünce içeriği**

0. Normal

2. Kesin olmayan yeni ilgi alanları, planlar

4. Özel projeler; aşırı dini uğraşlar

6. Büyüklük veya paranoid fikirler; alınma fikirleri

8. Sanrılar; varsanılar

### **9) Yıkıcı-Saldırgan Davranış**

0. Yok, iş birliğine yatkın

2. Alaycı, küçümseyici; savunmacı tutum içinde, zaman zaman sesini yükseltiyor

4. Tehdide varacak derecede talepkâr

6. Görüşmeciyi tehdit ediyor; bağırıyor, görüşmeyi sürdürmek güç

8. Saldırgan; yıkıcı, görüşme olanaksız

### **10) Dış görünüm**

0. Durum ve koşullara uygun giyim ve kendine bakım

1. Hafif derecede dağınıklık

2. Özensiz giyim, saç bakımı ve giyimde orta derecede dağınıklık, gereğinden fazla giysilerin olması

3. Dağınıklık; açık saçık giyim, gösterişli makyaj

4. Darmadağınıklık; süslü, tuhaf giysiler

### **11) İçgörü**

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

1. Hastalığı olabileceğini düşünüyor

2. Davranışlarındaki değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı olduğunu reddediyor

3. Davranışlarında olasılıkla değişiklikler olduğunu itiraf ediyor; ancak hastalığı reddediyor

4. Herhangi bir davranış değişikliği olduğunu inkâr ediyor

## EK-8

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

### KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)

#### HASTALIK ŞİDDETİ

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

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

#### DÜZELME

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

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

#### YAN ETKİ ŞİDDETİ

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

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



## EK-9

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

### HAMILTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

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