

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

ŞİZOFRENİDE AKUT DÖNEMDE NÖROPLASTİSİTE İLE
İLİŞKİLİ ETMENLER

UZMANLIK TEZİ

Dr. BETÜL TÜRKMEN

ŞUBAT-2020

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

ŞİZOFRENİDE AKUT DÖNEMDE NÖROPLASTİSİTE İLE
İLİŞKİLİ ETMENLER

UZMANLIK TEZİ

Dr. BETÜL TÜRKMEN

DANIŞMAN

Doç. Dr. ESRA YAZICI

ŞUBAT-2020

BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 25/07/2018 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.



Tarih
18/02/2020
Betül
Türkmen
İmza

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Tıp fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalında uzmanlık eğitim sürem içinde bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Atila EROL'a, çok değerli hocalarım Prof. Dr. Ali Savaş ÇİLLİ ve Doç. Dr. Ahmet Bülent YAZICI'ya,

Engin tecrübesiyle asistanlık hayatım ve özel yaşamımda yardımını esirgemeyen; her türlü desteği sağlayan tez hocam Doç. Dr. Esra YAZICI'ya,

Asistanlık hayatımın anlamlı kılan ve hayatıma değerli dostlar olarak kattığım asistan arkadaşlarıma,

Psikiyatri Kliniği Kadın, Erkek, AMATEM servislerinde ve Poliklinik sürecinde birlikte çalıştığım uzmanlarım, psikolog, sekreter ve yardımcı sağlık personeline,

Çalışmama gönüllü olarak katılmayı kabul eden hastalarım,

Sıcak elini hep omuzumda hissettiğim biricik anneme, bana maddi ve manevi tüm varlığını hissettiren eğitim hayatım boyunca beni hep destekleyen, azmiyle kendisini örnek aldığım babama,

Her yaşı birlikte görmek istediğim yol arkadaşım eşime,

Ve 3 yıl önce hayatıma girerek beni annelik mesleğinde çırak olarak işe alan minik ellere,

Sonsuz Teşekkürlerimle

Dr. Betül Türkmen

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	I
TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
KISALTMALAR VE SİMGELER	VII
ŞEKİLLER	IX
TABLolar	X
ÖZET.....	XIV
ABSTRACT	XVII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.ŞİZOFRENİ.....	4
2.1.1. Tanımı	4
2.1.2. Tarihçesi.....	4
2.1.3. Epidemiyolojisi	6
2.1.4. Etiyoloji.....	9
2.1.5. Şizofrenide Tanı ve Klinik Özellikler	21
2.1.6. Şizofreni de Klinik Belirti ve Bulgular	23
2.1.7. Klinik gidiş ve Sonlanış	25
2.1.8. Şizofreni de İntihar ve Şiddet.....	26
2.1.9. Tedavi	26
2.2. ŞİZOFRENİDE NÖROGELİŞİMSEL VE NÖRODEGENERATİF HİPOTEZ	27
2.2.1. Nörogelişimsel Hipotez.....	27
2.2.2. Nörodegeneratif Hipotez.....	29
2.3. BEYİN KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR (BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR- BDNF)	31
2.3.1. BDNF'nin nörobiyolojisi	32
2.3.2. BDNF Türleri.....	32
2.3.3. BDNF Reseptörleri	33
2.3.4. BDNF ve Glutamat İlişkisi	33
2.3.5. Sinaptik plastisite ve Uzun Süreli Potansiyelizasyon	34
2.3.6. BDNF ve Nöroplastisite.....	34

2.3.7. BDNF'in Psikiyatrik Hastalıklarda ki Rolü	35
2.3.8. BDNF ve Şizofreni.....	35
2.3.9. BDNF ve Nörobilişsel işlevler.....	37
2.4. SİNİR BÜYÜME FAKTÖRÜ (NERVE GROWTH FACTOR-NGF).....	37
2.4.1. NGF'nin Nörobiyolojisi	37
2.4.2. NGF Reseptörleri	38
2.4.3. NGF'nin Psikiyatrik Hastalıklarda ki Rolü.....	38
2.4.4. NGF ve Şizofreni	38
2.5. GLİAL HÜCRE DİZİSİ KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR (GLİAL CELL LINE-DERİVED NEUROTROPHIC FACTOR-GDNF).....	39
2.5.1. GDNF'nin Nörobiyolojisi	39
2.5.2. GDNF Reseptörleri	40
2.5.3. GDNF ve Psikiyatrik Hastalıklar	40
2.5.4. GDNF ve Şizofreni	41
2.6. KLOTHO.....	42
2.6.1. Klotho'nun Biyolojik Özellikleri	42
2.6.2 Klotho ve Bilişsel İşlevler.....	43
2.6.3. Klotho ve Psikiyatrik Hastalıklar	44
2.6.4. Klotho ve Şizofreni	44
2.7. ŞİZOFRENİ HASTALARINDA BİLİŞSEL İŞLEVLER	45
2.7.1. Şizofrenide Bilişsel Bozuklukların Kliniğe Yansıması.....	46
2.7.2. Şizofrenide Bilişsel Bozuklukların Yaygınlığı	46
2.7.3. Şizofrenide Bilişsel Bozukluklarda Nörogörüntüleme	47
2.7.4. Şizofrenide Görülen Bilişsel Bozukluklar	48
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	51
3.1. ÇALIŞMANIN ÖRNEKLEMİ	51
3.2. GEREÇLER	52
3.2.1 Sosyodemografik Veri Formu.....	53
3.2.2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)	53
3.2.3. Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI)	54
3.2.4. İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi (IGD)	54
3.2.5. Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS).....	54

3.2.6. Nöropsikiyatrik Testler	55
3.3. BİYOLOJİK ÖRNEKLERİN TOPLANMASI.....	56
3.4. BİYOKİMYASAL ANALİZLER.....	56
3.5. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	57
4. BULGULAR.....	59
4.1. SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER.....	59
4.2. KLİNİK VERİLER	64
4.3. KLİNİK ÖLÇEKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	65
4.4. KLİNİK ÖLÇEKLERİN HASTA GRUPLARI ARASINDA KARŞILAŞTIRILMASI	67
4.5. HASTA GRUPLARINDA KLİNİK ÖLÇEKLERİN BİLİŞSEL İŞLEVLERLE İLİŞKİSİ	67
4.6. HASTALARDA KLİNİK ÖLÇEK VERİLERİNİN KLOTHO, BDNF, GDNF VE NGF İLE KARŞILAŞTIRILMASI.....	76
4.7. NÖROBİLİŞSEL ÖLÇEK VERİLERİ	78
4.7.1. Hasta grupları arasında Weschler Görsel Bellek Testinin Karşılaştırılması	78
4.7.2. Hastaların 1. Günü ile Sağlıklı Kontrol Grubu arasında Weschler Görsel Bellek Testinin Karşılaştırılması	79
4.7.3. Hastaların 20. Günü ile Sağlıklı Kontrol Grubu arasında Weschler Görsel Bellek Testinin Karşılaştırılması	80
4.7.4. Hasta Grupları arasında Stroop Testinin Karşılaştırılması.....	81
4.7.5. Hastaların 1. Gün Stroop Testi ile Kontrol grubunun Stroop Testinin Karşılaştırılması	84
4.7.6. Hastaların 20. Gün Stroop Testi ile Kontrol grubunun Stroop Testinin Karşılaştırılması	85
4.8. NÖROPLASTİSİTE MARKERLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	88
4.8.1. Hasta Grubunda BDNF, GDNF, NGF ve Klotho Düzeyleri.....	88
4.8.2. Hastaların 1. Günü ile Kontrol Grubunda BDNF, GDNF, NGF ve Klotho Düzeyleri.....	88
4.8.2. Hastaların 20. Günü ile Kontrol Grubunda BDNF, GDNF, NGF ve Klotho Düzeyleri.....	89

4.9. NÖROBİLİŞSEL TESTLER İLE BDNF GDNF NGF VE KLOTHO DÜZEYLERİNİN KORELASYON ANALİZİ	93
4.9.1. Hastaların 1. gün ve 20. Gün Weschler Görsel Bellek Testi ve Stroop testi Sonuçlarının BDNF GDNF NGF ve Klotho düzeylerinin korelasyon analizi.....	93
4.9.2. Sağlıklı Kontrol grubunun Weschler Görsel Bellek Testi ve Stroop testi ile BDNF GDNF NGF ve Klotho düzeylerinin korelasyon analizi.....	93
4.10. TÜM ÖRNEKLEMDE BDNF, GDNF, NGF VE KLOTHO DÜZEYLERİNİN AYRI AYRI KARŞILIKLI KORELASYON ANALİZİ	96
4.11 DİĞER KORELASYON ANALİZLERİ.....	97
4.12 REGRESYON ANALİZİ.....	98
4.12.1.Hastaların 1. Gününde Biyobelirteç Öngördürücüleri	98
4.12.2. Hastaların 20. Gününde Biyobelirteç Öngördürücüleri	99
4.12.3. Sağlıklı Kontrol Grubunda Biyobelirteç Öngördürücüleri.....	101
5. TARTIŞMA	105
6. SONUÇ.....	114
KAYNAKLAR	115
ÖZGEÇMİŞ.....	146
EKLER.....	148

KISALTMALAR VE SİMGELER

AMPA	α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoxazolepropionik asit,
BDNF	Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BPRS	Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği
CB1	Kannabinoid Reseptörü
CGI	Klinik Global İzlenim Ölçeği
D	Dopamin reseptörü
DA	Dopamin
DTNBP1	Disbindin proteini
DLPFC	Dorsolateral Prefrontal Korteks
DRN	Dorsal Rafe Nükleusunda
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EEG	Elektroensefalografi
EKT	Elektrokonvulsif tedavi
EPS	Ekstra Piramidal Sistem
FGF23	Fibroblast büyüme Faktörü
fMRI	Functional Magnetic Resonance Imaging
GABA	Gaba-Amino-Bütirik-Asit
GDNF	Glia Kaynaklı Nörotrofik Faktör
GFR	Glial Faktör Reseptör Ailesi
HT	Serotonin reseptörü
HPA	Hipotalamo-Pituiter-Adrenal
ICD	International Classification of Disease
IFN	İnterferon
IGD	İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi
IGF1	İnsülin Büyüme Faktörü
IL	İnterlökin
KOMT	Katekol-O- Metil Transferaz

MAO	Monoamin oksidaz
MAPK	Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz
MHC	Major Doku Uygunluk Kompleksi
MRI	MagneticResonanceImaging
NA	Noradrenalin
NGF	Nöron Büyüme Faktörü
NMDA	N-methyl-D-aspartate
NMDR	N-metil D-aspartat reseptör
NRG-1	Nörögelin-1
NOS	Nitrik oksit Sentetaz
WMS-R	Wechsler Bellek Ölçegi-Görsel Bellek alt testi
WKET	Wisconsin Kart Eşleştirme Testi
ST	Stroop Testi
SPT	Sürekli Performans Testi
SPECT	Single Photon Emission Tomography
SCID-I Formu	DSM IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme
PFK	Prefrontal Korteks
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
PI3K	Fosfo İnozitol-3-Fosfat
RET	Reseptör Tirozin Kinaz
ST	Substantia Nigra
TD	Tardiv Diskinezi
TNF	Tümör Nekroz Faktör
TRK	Tropomiyozin reseptör kinaz
TSPO	Translokator proteinin
VTA	Ventral Tegmental Alan
V66M	Valin 66 Mutasyonu
5-HT	Serotonin

ŞEKİLLER

- Şekil 1** Hasta ve Kontrol Grubunda BDNF Düzeyleri
- Şekil 2** Hasta ve Kontrol Grubunda GDNF Düzeyleri
- Şekil 3** Hasta ve Kontrol Grubunda NGF Düzeyleri
- Şekil 4** Hasta ve Kontrol Grubunda Klotho Düzeyleri



TABLÖLAR

Tablo 1b. Araştırmaya Katılan Hasta ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri

Tablo 1c. Araştırmaya Katılan Hasta ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri

Tablo 1d. Araştırmaya Katılan Hasta ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri

Tablo 2a. Şizofreni Hastalarının Özgeçmiş Özellikleri

Tablo 2b. Hastaların Soygeçmiş Özellikleri

Tablo 3a. Hastalarda Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğinin Değerlendirilmesi

Tablo 3b. Hastalarda BPRS, IGD ve CGI Ölçeklerinin Değerlendirilmesi

Tablo 5a. Hastaların 1. Gününde PANSS pozitif PANSS negatif PANSS genel PANSS toplam ve BPRS ölçeklerinin Wechler Bellek Ölçeği (WMS)-Görsel Bellek Testinin Ortalama Puanları İle İlişkisi

Tablo 5b. Hastaların 1. Gününde Klinik Global İzlenim Hastalık Şiddeti, Düzeltme ve Yan Etki alt parametreleri ve IGD ölçeklerinin Wechler Bellek Ölçeği (WMS)-Görsel Bellek Testinin Ortalama Puanları ile İlişkisi

Tablo 5c. Hastaların 1. Gününde PANSS pozitif PANSS negatif PANSS genel PANSS toplam ve IGD ölçeklerinin Stroop Testinin Ortalama Puanları ile İlişkisi

Tablo 5d.Hastaların 1. Gününde CGI Hastalık Şiddeti, Düzeltme ve Yan Etki ve BPRS ölçeklerinin Stroop Testinin Ortalama Puanları ile İlişkisi

Tablo 5e. Hastaların 20. Gününde PANSS pozitif PANSS negatif PANSS genel PANSS toplam ve BPRS ölçeklerinin Wechler Bellek Ölçeği (WMS)-Görsel Bellek Testinin Ortalama Puanları İle İlişkisi

Tablo 5f. Hastaların 20. Gününde Klinik Global İzlenim Hastalık Şiddeti, Düzeltme ve Yan Etki alt parametreleri ve IGD ölçeklerinin Wechsler Bellek Ölçeği (WMS)-Görsel Bellek Testinin Ortalama Puanları ile İlişkisi

Tablo 5g. Hastaların 20. Gününde PANSS pozitif PANSS negatif PANSS genel PANSS toplam ve BPRS ölçeklerinin Stroop Testinin Ortalama Puanları ile İlişkisi

Tablo 5h. Hastaların 1. Gününde CGI Hastalık Şiddeti, Düzeltme ve Yan Etki ve IGD ölçeklerinin Stroop Testinin Ortalama Puanları ile İlişkisi

Tablo 6a. Hastaların 1. Gününde yapılan PANSS pozitif, PANSS negatif, PANSS genel, PANSS toplam ve BPRS ölçeklerinin BDNF, GDNF, NGF ve Klotho Düzeyleri ile Karşılaştırılması

Tablo 6b. Hastaların 1. Gününde yapılan CGI, Hastalık Şiddeti, Düzeltme ve Yan etki alt parametreleri ve IGD ölçek verilerinin BDNF, GDNF, NGF ve Klotho Düzeyleri ile Karşılaştırılması

Tablo 6c. Hastaların 20. Gününde yapılan PANSS pozitif, PANSS negatif, PANSS genel, PANSS toplam ve BPRS ölçeklerinin BDNF, GDNF, NGF ve Klotho Düzeyleri ile Karşılaştırılması

Tablo 6d. Hastaların 20. Gününde yapılan CGI, Hastalık Şiddeti, Düzeltme ve Yan etki alt parametreleri ve IGD ölçek verilerinin BDNF, GDNF, NGF ve Klotho Düzeyleri ile Karşılaştırılması

Tablo 7a. Hasta Grupları arasında Wechsler Görsel Bellek Testinin Karşılaştırılması

Tablo 7b. Hastaların 1. Günü ile Sağlıklı Kontrol Grubu Arasında Wechsler Görsel Bellek Testinin Karşılaştırılması

Tablo 7c. Hastaların 1. Günü ile Sağlıklı Kontrol Grubu Arasında Wechsler Görsel Bellek Testinin Karşılaştırılması

Tablo 7d. Hasta Grupları arasında Stroop Testinin Karşılaştırılması

Tablo 7e. Hastaların 1. Günü ile Sağlıklı Kontrol Grubu arasında Stroop Testinin Karşılaştırılması

Tablo 7f. Hastaların 20. Günü ile Sağlıklı Kontrol Grubu arasında Stroop Testinin Karşılaştırılması

Tablo 8a. Hastaların 1. günü ile Hastaların 20. Gününde BDNF, GDNF, NGF ve Klotho Düzeyleri

Tablo 8b. Hastaların 1. Günü ile Kontrol Grubunda BDNF, GDNF, NGF ve Klotho Düzeyleri

Tablo 8c. Hastaların 20. Günü ile Kontrol Grubunda BDNF, GDNF, NGF ve Klotho Düzeyleri

Tablo 9a. Sağlıklı Kontrol Grubunda Weschler Görsel Bellek Testi ile BDNF GDNF NGF ve Klotho düzeyleri arasındaki ilişki

Tablo 9b. Sağlıklı Kontrol Grubunda Stroop Testi ile BDNF GDNF NGF ve Klotho düzeyleri arasındaki ilişki

Tablo 10a. Hastaların 1. Gününde BDNF, GDNF, NGF ve Klotho düzeylerinin karşılıklı korelasyon analizi

Tablo 10b. Hastaların 1. Gününde BDNF, GDNF, NGF ve Klotho düzeylerinin karşılıklı korelasyon analizi

Tablo 10c. Sağlıklı Kontrol Grubunun BDNF, GDNF, NGF ve Klotho düzeylerinin karşılıklı korelasyon analizi

Tablo 12a. Hastaların 1. gününde BDNF düzeyleri için Öngördürücüler

Tablo 12b. Hastaların 1. gününde GDNF düzeyleri için Öngördürücüler

Tablo 12c. Hastaların 1. gününde NGF düzeyleri için Öngördürücüler

Tablo 12d. Hastaların 1. gününde Klotho düzeyleri için Öngördürücüler

Tablo 12e. Hastaların 20. gününde BDNF düzeyleri için Öngördürücüler

Tablo 12f. Hastaların 20. gününde GDNF düzeyleri için Öngördürücüler

Tablo 12g. Hastaların 20. gününde NGF düzeyleri için Öngördürücüler

Tablo 12h. Hastaların 20. gününde Klotho düzeyleri için Öngördürücüler

Tablo 12i. Sağlıklı Kontrol grubunda BDNF d¼zeyleri için ngrd¼r¼c¼ler

Tablo 12j. Sağlıklı Kontrol grubunda GDNF d¼zeyleri için ngrd¼r¼c¼ler

Tablo 12k. Sağlıklı Kontrol grubunda NGF d¼zeyleri için ngrd¼r¼c¼ler

Tablo 12l. Sağlıklı Kontrol grubunda Klotho d¼zeyleri için ngrd¼r¼c¼ler



ÖZET

Şizofrenide Akut Dönemde Nöroplastisite ile İlişkili Etmenler

Giriş: Şizofreninin etiyolojisine yönelik birçok hipotez ortaya atılmış olup bunlardan bir tanesi de nörodegenerasyondur. Nörodegenerasyon birçok farklı yolla meydana gelmektedir. Nöroplastisitenin kaybı en önemli nörodegenerasyon sebeplerinden biridir. Beyinde nöroplastisiteyi sağlayan farklı mekanizmalar ve biyokimyasal araçlar tanımlanmıştır. Bunlar arasında en iyi bilinenler BDNF, GDNF ve NGF’inde içinde yer aldığı nörotrofik faktörlerdir. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF), Glia Kaynaklı Nörotrofik Faktör (GDNF) ve Nöron Büyüme Faktörü (NGF) şizofrenide en çok araştırılmış nörotrofik faktörlerdir. Klotho bu nörotrofik faktörlerle ilişkili yeni bir belirteç olup şizofreni hastalarında yapılmış çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Şizofreni hastalarında yapılan araştırmalarda önemli düzeyde nörobilişsel işlevlerde bozuklukların olduğu saptanmıştır. Şizofreni hastalarında ilaç tedavisi ile sağlanan remisyon döneminde sanrı ve varsanıların şiddeti azalmakta ancak bilişsel bozukluklarda aynı oranda azalma görülmemektedir. Bu durum şizofrenide bilişsel belirtiler üzerinde yeni çalışmalara ihtiyacı koymaktadır. Şizofrenide daha önce bilişsel işlevler ve nörotrofik faktörler arasında ki ilişkiyi inceleyen çalışmalar bulunmakla birlikte bu biyobelirtecin ve Klotho ile olası ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Amaç: Bu çalışmanın amacı, şizofreni tanılı akut psikotik alevlenme ile psikiyatri kliniğine yatışı olan hastaların 1. Ve 20. Günde yapılan bilişsel test sonuçlarıyla sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırmak, bilişsel işlevlerin hastalık şiddeti, belirtileri ve işlevselliğe etkilerini araştırmak, kan BDNF, GDNF, NGF ve Klotho düzeylerinin hastalarda bilişsel kapasiteye etkilerini saptamak ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırmaktır.

Yöntem: Çalışmaya Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği Erkek servisinde, şizofreni akut alevlenme tanısı ile yatan 42 erkek şizofreni hastası (hasta grubu) ve yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından benzer 42 sağlıklı kontrol (kontrol grubu) dahil edilmiştir. Hastaların tanısı DSM-V yönelimli klinik görüşme ile konulmuştur. Katılımcıların tamamına sosyodemografik veri formu, Stroop Testi Wechsler Bellek Ölçeği (WMS V)-Görsel Bellek testi ve uygulanmıştır. Hasta grubunda; yatışın ilk günü (gerekirse testlere uyum sağlayabilmesini beklemek amacı ile ilk 3 gün içinde) hastalık semptomlarını ve bilişsel işlevlerini eş zamanlı olarak değerlendirmek için, klinik değerlendirmede Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS), Pozitif ve Negatif Semptom Ölçeği (PANSS), Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI), İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği uygulanmıştır. Hastaların bütün klinik ölçekleri ve bilişsel testler 20. Günde tekrarlanmıştır. Bu süreçte hastalar olağan tedavilerine devam etmişlerdir. Hasta grubundan 1. Ve 20. günlerde ölçek doldurmadan önce 10 ml venöz kan alınmış ve ELİSA yöntemiyle analiz edilmiştir. Verilerin analizinde değişkenlerin yüzde dağılımları alınmış, sürekli değişkenler için merkezilik ve yaygınlık ölçütleri (ortalama, standart sapma) hesaplanmış, bağımlı ve bağımsız değişkenler arası ilişkiler ki-kare, Student'st testi, Pearson korelasyon testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular ve Tartışma: Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun sosyodemografik verileri incelendiğinde, hasta ve sağlıklı kontrol grubunun yaş, eğitim seviyesi, boy, kilo ve BMI açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hasta ve sağlıklı kontroller arasında stroop ve Weschler Görsel Bellek testi arasında anlamlı bir fark saptandı. Hasta grubu kontrol grubuna göre nörobilişsel testlerde daha düşük performans gösterdi. Klinik ölçeklerden PANSS genel, PANSS toplam, BPRS ve IGD ölçek puanları ile stroop testi arasında ilişki saptandı. Hastalık semptomları azaldıkça, işlevsellik arttıkça Stroop test performansı arttı. Nöroplastisite belirteçleri ile klinik ölçek verileri 1. Ve 20. Gün için ayrı ayrı değerlendirildi. Yapılan korelasyon analizinde ilişki saptanamadı. Hastaların 1. Ve 20. Gün nöroplastisite biyobelirteçleri karşılaştırıldığında 20. Gün BDNF düzeyleri 1. gün BDNF düzeylerine göre istatistiksel olarak daha yüksek saptandı. Hastaların 1. Ve 20. Günü ile sağlıklı kontrol grubunun nöroplastisite biyobelirteçleri karşılaştırıldığında sağlıklı kontrol grubunu tüm biyobelirteç düzeyleri hasta grubuna göre istatistiksel olarak daha

yüksekti. Sağlıklı kontrol grubunda nöroplastisite belirteçleri ile nörobilişsel testler karşılaştırıldığında stroop testinde renkli kelimeleri okuma süresi ve renkli kelimelerin rengini söyleme süresi BDNF; GDNF, NGF ve Klotho ile pozitif korelasyon göstermekteydi. Nöroplastisite marker düzeyleri arttıkça okuma süreleri artmaktaydı. Stroop testinde renkli kelimeleri yanlış okuma sayısı ile GDNF arasında pozitif korelasyon saptandı. GDNF düzeyi arttıkça yanlış okuma sayısı artmaktaydı Sağlıklı kontrol grubunda nöroplastisite belirteçleri ile Weschler görsel bellek testi karşılaştırıldığında 1. Dk ve 40.dk test puanları GDNF düzeyleri ile negatif korelasyon göstermekteydi. Tüm gruplarda yapılan BDNF, GDNF, NGF ve Klotho düzeyleri birbiriyle pozitif korelasyon göstermekteydi.

Sonuç: BDNF, GDNF ve NGF nöroplastisite de önemli olduğu düşünülen nörotrofik faktörlerdir. Klotho bu alanda yeni çalışılmaya başlanmış biyobelirteç olup daha önce bilişsel işlevlerle ilişkisini inceleyen bir çalışma yoktur. Çalışmamızda sağlıklı kontrollerde BDNF, GDNF, NGF ve Klotho düzeyleri düzeylerinin bilişsel işlevlerle ilişkisi saptanmış olup, çalışmamız Klotho'nun bilişsel işlevlerle ilişkisini araştıran ilk çalışmadır.

Anahtar kelimeler: BDNF, Bilişsel işlevler, GDNF, Klotho, NGF, Şizofreni

ABSTRACT

Related Factors to Neuroplasticity in Acute Period in Schizophrenia

Introduction: Many hypotheses have been put forward regarding the etiology of schizophrenia and one of them is neurodegeneration. Neurodegeneration occurs in many different ways. Loss of neuroplasticity is one of the most important causes of neurodegeneration. Different mechanisms and biochemical mediators that provide neuroplasticity in the brain have been described. Among them, the best known are neurotrophic factors in BDNF, GDNF, and NGF (Brain-induced Neurotrophic Factor (BDNF), Glia-Induced Neurotrophic Factor (GDNF) and Neuron Growth Factor (NGF) are most researched in schizophrenia. There are neurotrophic factors, among all these markers, Klotho is a new marker and there is only one study in patients with schizophrenia. In studies conducted with schizophrenia patients, significant neurocognitive dysfunctions were found. While the prevalence of delusions and hallucinations decrease in the remission period in patients with schizophrenia, the absence of cognitive disorders also indicates the prevalence of cognitive disorders in schizophrenia. Although there are studies examining the relationship between cognitive functions and neurotrophic factors, there is no study that combines 3 biomarkers and Klotho.

Aim: The aim of this study is to compare the healthy control group with the cognitive test results performed on the 1st and 20th day of patients with acute psychotic exacerbation with schizophrenia and admission to the service, to investigate the effects of cognitive functions on disease severity, symptoms, and functionality, blood BDNF, GDNF, NGF and Klotho levels in patients to determine the effects on cognitive capacity and compare with healthy controls.

Materials and Methods: The study included 42 male schizophrenia patients with schizophrenia acute exacerbation in Sakarya University Training and Research

Hospital Psychiatry Male ward and 42 healthy controls matched in terms of age, gender and education level. Sociodemographic data form, Stroop Test Wechsler Memory Scale (WMS V) - Visual Memory test and applied to all participants. The diagnosis of the patients was first made by DSM V-oriented clinical interview The first day of hospitalization (within the first 3 days to wait for compliance with the tests if necessary) Short Psychiatric Evaluation Scale (BPRS), Positive and Negative in the clinical evaluation to evaluate the symptoms and cognitive functions simultaneously. Symptom Scale (PANSS), Clinical Global Impression Scale (CGI), General Evaluation of Functionality Scale were applied. Patients' clinical scales and cognitive tests were repeated on Day 20. In this process, patients will continue their usual treatment. On the 1st and 20th days, 10 ml venous blood was collected from the patient group before filling the scale and analyzed by ELISA method. In the analysis of the data, the percentage distributions of the variables were taken, the centrality and prevalence criteria (mean, standard deviation) for continuous variables were calculated, the relationships between dependent and independent variables were evaluated using chi-square, student's t test, pearson correlation test.

Results: When the sociodemographic data of the patient and healthy control group were examined, no significant difference was found in terms of age, education level, height, weight and BMI of the patient and healthy control group. A significant difference was found between stroop and Weschler Visual Memory test between patient and healthy controls. The patient group showed lower performance in neurocognitive tests than the control group. A correlation was found between PANSS overall, PANSS total, BPRS and IGD scale scores and stroop test. Stroop test performance increased as disease symptoms decreased, functionality increased. Clinical scale data with neuroplasticity markers were evaluated separately for Day 1 and Day 20. No correlation was detected in the correlation analysis. When the 1st and 20th day neuroplasticity biomarkers were compared, the 20th day BDNF levels were statistically higher than the 1st day BDNF levels. When the neuroplasticity biomarkers of the healthy control group were compared with the 1st and 20th day of the patients, all biomarker levels of the healthy control group were statistically higher than the patient group. When comparing neuroplasticity markers and neurocognitive tests in the healthy control group, the time to read the colored words and the time to

say the color of the colored words in the stroop test BDNF; GDNF was positively correlated with NGF and Klotho. Reading times increased as the levels of neuroplasticity marker increased. In the stroop test, a positive correlation was found between the number of false reading of the colored words and the GDNF. When the GDNF level increased, the number of false readings increased. When the neuroplasticity markers and the Weschler visual memory test were compared in the healthy control group, the 1st and 40th minute test scores showed a negative correlation with the GDNF levels. BDNF, GDNF, NGF and Klotho levels in all groups showed a positive correlation with each other

Conclusion: BDNF, GDNF and NGF neuroplasticity are also thought to be important neurotrophic factors. Klotho is a newly studied biomarker in this field, and there is no previous study examining its relationship with cognitive functions. In our study, BDNF, GDNF, NGF and Klotho levels were found to be related to cognitive functions in healthy controls, and our study is the first study to investigate Klotho's relationship with cognitive functions.

Keywords: BDNF, Cognitive functions, GDNF, Klotho, NGF, Schizophrenia

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psikoz; kişinin gerçeklikle olan bağının kopması, kendi algılarını ve düşüncelerini gerçeğe uyumsuz olarak değerlendirmesidir. Psikotik bozukluklar genellikle erken ergenlik çağında ya da erken yetişkinlik çağında görülmekte olup nüfusun %2,5-3'ünü etkilemektedir (Perala et al., 2007).

Şizofreni bir psikotik bozukluktur ve düzelme ve atak dönemleri ile seyreden hem nörogelişimsel hem de nörodejeneratif özelliklerin bulunduğu kronik ilerleyici bir sürece sahiptir. Toplumda genel prevalansı yaklaşık %1 olarak tespit edilmiş olup; ileri derece yıkımla gider ve yeti yitimine yol açar. Hastalığın ana belirtileri arasında pozitif belirtiler (örn. sanrı, varsanı) negatif belirtiler (örn. küntleşmiş duygulanım, sosyal içe çekilme, depresyon) ve bilişsel işlevlerde kayıp (örn bellek ve yürütücü işlevler) yer almaktadır (Kalkstein et al., 2010, Dennerstein et al., 2009, Millan et al., 2014).

Şizofreninin ve psikotik bozuklukların etyolojisi çok etmenli ve karmaşıktır. Şizofreni ile ilişkili etmenler arasında genetik etmenler, biyokimyasal etmenler, immünolojik etmenler, nöroendokrinolojik etmenler, nörodegenerasyon ve nöroplastisite yer almaktadır. Nörodegenerasyon sinir sisteminin spesifik bölgelerindeki nöronların farklı mekanizmalarla ilerleyici ve geri dönüşsüz kaybıdır. Şizofreninin ortaya çıkışıyla ilgili birçok hipotez öne sürülmüş olup, bu hipotezlerden bir tanesi de nörodegenerasyondur.

Şizofrenide nörodegenerasyona yol açan birçok etmen olup bunlar arasında en önemli etmenlerden bir tanesi nöroplastisitenin azalmasıdır. Nöroplastisite; sinir sisteminin iç ve dış uyaranlara karşı yapısal ve fonksiyonel özelliklerini uyarlama becerisidir (Voss et al., 2018). Nöroplastisite bağlantıları arasındaki budanma, hafıza

ve öğrenme gibi beyin işlevlerinin gelişimini ve işlevlerini normal bir biçimde yerine getirmesine olanak sağlar (Patel et al., 2017).

Merkezi sinir sisteminde nöroplastisiteyi sağlayan birçok farklı mekanizma bulunmaktadır. Nörotrofik faktörlerin etkinliklerindeki değişiklikler bu mekanizmalardan bir tanesidir (Fis and Berkem, 2009, Aoyama et al., 2014). Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF), Glia Kaynaklı Nörotrofik Faktör (GDNF) ve Nöron Büyüme Faktörü (NGF) şizofrenide en çok araştırılmış nörotrofik faktörler olup; tüm bu belirteçlerin arasında Klotho yeni bir belirteç olup şizofreni hastalarında henüz yapılmış bir çalışma yoktur.

BDNF, beyinde yaygın olarak bulunan sinaptik bağlantıyı ve nöroplastisiteyi artırarak hafıza ve öğrenmede önemli bir işlevi olan nörotrofik faktördür (Lu, 2003). Yapılan çalışmaların bir çoğunda serum BDNF düzeyleri düşük bulunurken (Grillo et al., 2007, Ikeda et al., 2008, Toyooka et al., 2002, Zhang et al., 2008, Xiu et al., 2009, Rizos et al., 2010) az sayıda çalışmada yüksek bulunmuştur (Gama et al., 2007, Reis et al., 2008).

GDNF ve BDNF psikiyatrik bozuklukların patogenezi ve tedavisi ile ilişkili olan sinaptik plastisite temel rol oynayan belirteçlerdir. Yapılan bir çalışmada şizofreni hastalarıyla sağlıklı kontroller arasında serum GDNF düzeyleri arasında fark bulamamakla birlikte, aynı çalışmada GDNF düzeyleri sağlıklı kontrollerde işlem belleği ile şizofreni hastalarında ise dikkat eksikliği ile ilişkili bulunmuştur (Niitsu et al., 2014). Bir başka çalışma uzun süreli antipsikotik kullanımına bağlı olduğu düşünülen ve Tardiv diskinezi (TD) olarak adlandırılan hareket bozukluğuna sahip şizofreni hastalarında serum GDNF düzeylerinin normal kontroller ve TD 'si olmayan şizofrenisi olan hastalardan daha düşük olduğunu tespit etmiştir. Bu durum GDNF'nin nöroprotektif etkisine işaret edebilir (Ye et al., 2018). Sonuç olarak GDNF düzeyleri şizofreni patogenezi arasındaki ilişki henüz yeterince araştırılmış değildir ve yeni çalışmalara ihtiyaç var gibi gözükmektedir.

Nörotrofinler özellikle beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve sinir büyüme faktörü (NGF), merkezi ve periferik sinir sistemlerinin nörogelişimi ve korunmasında çok önemli modülatörlerdir. Birkaç meta-analiz ile birlikte, klinik

çalışmalardan elde edilen tutarsız bulgular nedeniyle, şizofrenide NGF'nin dzenlenmesi belirsizliğini korumaktadır.

Klotho ilk kez Kuro-o ve ark tarafından 1997 yılında keşfedilmiştir (Kuro-o et al., 1997). Klotho eksikliği olan (Klotho^{-/-}) farelerde yurüme bozukluğu, amfizem, osteoporoz, arteryoskleroz, hipomiyelinasyon, hipokampal nörodejenerasyon ve kognitif defisitler gibi sistemik yaşa bağlı anormallikleri ortaya çıkmıştır (Kuro-o, 2012, Kimura et al., 2018, Nagai et al., 2003). Klotho'nun psikiyatrik hastalıklarda ki rolü henüz yeterince araştırılmamıştır. Depresyon, bipolar mani ve şizofreni hastaların da sınırlı sayıda çalışmalara bulunmakta olup Klotho kan düzeylerinin bilişsel işlevlerle karşılaştıran geniş çaplı bir çalışma bulunmamaktadır.

şizofreni hastalarında öğrenme, hafıza, dikkat , yürütücü işlevler ve çalışma belleği gibi bir çok bilişsel işlev etkilenmektedir (Man et al., 2018). Bununla birlikte bilişsel işlevlerde ki bozulmaların mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamış olup kullanılan antipsikotik ilaçlar bilişsel işlevler üzerinde ya minimal etkilidir yada durumu daha da kötüleştirmektedir (Nuechterlein and Dawson, 1984, Gonzalez-Blanch et al., 2008). şizofreni de kullanılan ilaçların şizofreninin negatif semptomlarına ve bilişsel fonksiyonlara etkisinin az olması yeni tedavi araşışlarını beraberinde getirmiştir. Bu çalışmada nöroplastisite biyobelirteçleri olan BDNF; GDNF, NGF ve bu alanda yeni bir biyobelirteç olacağını düşündüğümüz Klotho'nun bilişsel işlevlerle ilişkisinin incelenmesi planlanmıştır. Bu çalışmada şizofreni hastalarının nörobilişsel test performansının, sağlıklı kontrollere göre kötü olacağı; şizofreni hastalarında ve sağlıklı kontrollerde kan BDNF, GDNF, NGF ve Klotho'nun kan serum düzeyi ile bilişsel işlevlerin korele olduğu hipotezlerini araştıracamız. Hastalardan 1. Ve 20. Günde kan alarak tedavinin Nöroplastisite biyobelirteçleri üzerine etkilerini inceleyeceğiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.ŞİZOFRENİ

2.1.1. Tanımı

Şizofreni, erken ergenlik çağında ya da erken erişkinlik döneminde başlayan, düzelme ve atak dönemleri ile seyreden hem nörogelişimsel hem de nörodegeneratif özelliklerin bulunduğu sanrı ve varsanıların eşlik ettiği kronik ilerleyici bir hastalıktır (Öztürk and Uluşahin, 2014).

Hastalığın ana belirtileri arasında pozitif belirtiler (örn. hezeyan, halüinasyon) negatif belirtiler (örn. küntleşmiş affekt, sosyal içe çekilme, depresyon) ve bilişsel işlevlerde kayıp (örn yürütücü işlevler, çalışma belleği ve hafıza) yer almaktadır (Kalkstein et al., 2010, Millan et al., 2014).

Hastalığın uzun dönemde gidiş ve sonlanması hastadan hastaya değişiklik gösterse de hastalığın başlangıç yaşı, hastalık belirtileri, bilişsel yetiler, sosyal desteği, genel sağlık durumu, cinsiyeti, hastanede yatış sayısı ve süresi, intihar düşünceleri ve şiddete eğilimi uzun dönemde gidişatı belirlemede yardımcı olmaktadır (Karakuş et al., 2017).

2.1.2. Tarihçesi

Şizofreni hastalarında bulunan belirti ve bulguların eski tarihlerden itibaren var olduğunu belirten birçok yazılı kaynak bulunmaktadır. M.Ö. 400'lü yıllarda ruhsal bozukluklar ilk defa Hipokrat tarafından tıbbi hastalık olarak değerlendirilmiş ve vücut sıvılarındaki maddelerin dengesizliği olarak düşünülmüştür (Soygür et al., 2007).

M.Ö. 1400'lü yıllarda yazılmış Hint Veda Metinlerinde öz bakımı azalmış, içe kapanmış, sosyal ilişkileri ileri derecede azalmış, dinle aşırı uğraşan ya da kendini peygamber ya da ilah zanneden şizofreni benzeri tablolardan bahsedilmiştir (Soygür et al., 2007).

Orta Çağ Avrupa'sından 18. Yüzyıla kadar ruh hastalığı olanlar şeytan tarafından ele geçirilmiş; ruhunu şeytana satmış ya da tanrıya karşı gelmiş kişiler olarak değerlendirilip; çeşitli işkencelere maruz kalmış ve diri diri yakılarak öldürülmüştür (Karakuş et al., 2017).

1973 yılında Fransız Philippe Pinel düşünme yeteneğinin ortadan kalktığını belirterek ilk defa “demans” terimini kullanmıştır (Karakuş et al., 2017, Soygür et al., 2007). 1938 yılında yayınladığı kitabında Fransız ruh hekimi Dominique Esquirol “halüsinasyon (varsanı)” terimini ilk defa kullanmış ve “monomani” kavramını ortaya atmıştır. 1856 yılında Morel ilk defa “Démence precoce” (erken bunama) terimini kullanmış; 14 yaşındaki psikoz hastasının belirti ve bulgularından ayrıntılarıyla bahsetmiştir. 1871 yılında Hecker, “hebephrenie” sözcüğünü kullanmış; 1874 yılında Kahlbaum “katatoni”yi tanımlamıştır (Öztürk and Uluşahin, 2014, Soygür et al., 2007).

1896 yılında Alman Ruh hekimi Kreapelin dementia praecox, hebefreni ve katatoni adları altında ayrı ayrı ele alınan hastalıkları tek bir başlık altında toplayarak; erken yaşta başlangıç göstermesi ve hastalığın sonucunda bilişsel yıkım olması sebebiyle “demans praecox” (erken bunama) terimini kullanmıştır. Bu terim ile hastalığın başlangıç ve sonlanışını belirleyen Kreapelin şizofreniyi manik-depresif hastalık grubundan ayıran ilk ruh hekimidir. “Demans praecox” terimine hastalığın sonlanışına göre hebefrenik, katatonik ve paranoid olmak üzere 3 alt başlık eklemiştir (Soygür et al., 2007, Öztürk and Uluşahin, 2014).

İsviçreli ruh hekimi Bleuler 1911 yılında hastalığın erken yaşlarda başlamasının ve bunama ile sonuçlanmasının şart olmadığını belirterek bu hastalarda kişinin ruhsal bir yarıma (shisme) yaşadığı bu sebeple “schizophrenia”, yani zihin bölünmesi terimini önermiştir (Öztürk and Uluşahin, 2014, Soygür et al., 2007, Karakuş et al., 2017). Bleuler şizofreninin 4 temel özelliğini “Assosiyasyon Bozukluğu, Autizm (otizm), Ambivalans, Affektif Bozukluk” olarak tanımlamış ve bunlara “4A

Belirtisi” adını vermiştir. Bleuler temel belirtileri birincil belirtiler olarak tanımlarken; sanrı, varsanı, motor bozukluklar ve katatoniye “İkincil belirtiler” denmesi gerektiğini belirtmiştir (Karakuş et al., 2017).

20. yüzyılın ortalarında Alman ruh hekimi Kurt Schneider şizofreniyi tanımlarken fenomenolojik kavramlar kullanılmasını önermiş; tanımlamada “birincil” ve “ikincil” belirtilerden söz etmiştir. Birincil belirtiler; yorum yapan, durum bildiren sesler , kendi aralarında konuşan sesler, kendi düşüncelerinin sesle söylendiğini işitme, bedeninin dış güçler tarafından hareket ettirilmesi, düşünce yayılması ve düşünce okunması şeklinde olup bu belirtilere daha sonra "Schneiderian belirtiler" adı verilmiştir (Karakuş et al., 2017).

Schneider yaptığı çalışmalar ve gözlemler sonucunda birincil belirtiler adı verdiği sanrı ve varsanların da içinde bulunduğu 11 basamak belirti tanımlamış ve bu tanımlama DSM III ve DSM IV’te şizofreni tanı kriterlerine zemin hazırlamıştır (Tandon, 2012).

Şizofreninin şu anki tanımlarına bakıldığında Kreapelin’in vurguladığı kronisite, Bleuler’in tanımladığı negatif belirtiler ve Schneider’in tanımladığı pozitif belirtiler yıllar içinde değişime uğramış fakat bu günkü tanımlamamızın temelini oluşturmuştur (Tandon, 2012).

Bleuler’in tanımladığı negatif belirtiler, en çok DSM I ve DSM II’ye yansıtılmış DSM III ‘te Kreapelin’in vurguladığı kronisite ve Schneider’in tanımladığı pozitif belirtiler ağırlıklı olarak ele alınmış şizofreninin en dar tanı kriterleri oluşturulmuştur. DSM III’ten DSM IV’e şizofreni tanı kriterlerinde ılımlı bir genişleme olmuş; Bleuler’in tanımladığı negatif belirtilere yer verilmiş; DSM V olarak 2013 yılında son halini almıştır (Tandon, 2012).

2.1.3. Epidemiyolojisi

Şizofreni hem hastalara hem bakım verenlere hem de sosyoekonomik açıdan ülkelere yük oluşturan ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü’nün 2010 yılında yapmış olduğu global hastalık yükü çalışmasında Ruhsal bozukluklar arasında şizofreni en çok yeti yitimine yol açan hastalıktır (Whiteford et al., 2013).

Şizofreni her türlü toplumda ve coğrafya da en sık görülen ruhsal bozukluklardandır (Öztürk and Uluşahin, 2014). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre Asya ve Avrupa'da Şizofreni sıklığı %0.86'dır (Öztürk and Uluşahin, 2014). Amerika'da yapılan saha çalışmalarında yaşam boyu prevalansı %1,5 bulunurken; 1 yıllık insidansı %1 olarak saptanmıştır (Köroğlu et al., 2007). 1996 -2000 yılları arasında yapılan epidemiyoloji çalışmasında şizofreni prevalansı % 0,46 - 0,92 arasında bulunmuştur (Saha et al., 2005). 2016 yılında yapılan Şizofreni'de küresel hastalık yükü ve epidemiyoloji çalışmasında 2016 yılında Dünya'daki şizofreni prevalansı %0,24'tür (Charlson et al., 2018). Türkiye de yapılan sistematik gözden geçirme çalışmasında şizofreninin yaşam boyu prevalansı %0,89 olarak bulunmuştur (Binbay et al., 2011).

Şizofreni ergenlik ve genç erişkinlikte başlamakta yaşlılıkta görülme sıklığı azalmaktadır (Charlson et al., 2018). Kadınlarda ve erkeklerde 15-24 yaşlarında pik yapmakta; kadınlara göre erkeklerde biraz daha erken yaşlarda görülmektedir. Kadınlarda 55-64 yaşa aralığında 2. bir pik olmaktadır (Tsuang et al., 2011). Şizofreninin kadın ve erkekte eşit olduğunu söyleyen çalışmalar olmakta birlikte son yıllarda yapılan çalışmalarda erkeklerde kadınlara göre daha sık olduğu bildirilmektedir (Tsuang et al., 2011).

Şizofreni hastalarında hiç evlenmemiş olma oldukça sık görülmekte olup; risk faktörüdür (Agerbo et al., 2004). Yapılan bir çalışmada şizofreni tanısı almış erkeklerde boşanma ve ayrı yaşama oranının arttığı tespit edilmiştir (Köroğlu, 2015). Bu durum şizofreni hastalarında ki bilişsel defisitten kaynaklanmış olabileceği gibi toplumsal stigmanın bir sonucu da olabilir (Agerbo et al., 2004).

Yapılan aile çalışmalarında ebeveynleri şizofreni tanısı almamış kişilerde şizofreni olma riski %1 iken; anne ve babası şizofreni tanısı almış kişilerde bu oran %35-46 olarak saptanmıştır. Anne ya da babası şizofreni tanısı almış kişilerde hastalık riski % 12,5 -13,8 arasında değişirken; kardeşinde şizofreni tanısı olan kişilerde hastalık riski % 6,2 – 8,2 olarak saptanmıştır (Keshavan et al., 2005). Şizofreni tanılı kişilerin birinci derece akrabalarında şizofreni olma olasılığı topluma göre 10 kat daha fazladır (Köroğlu, 2015).

Şizofreni hastalığında yapılan ikiz çalışmalarında monozigot ikizler ile dizigot ikizler karşılaştırılmaktadır. Bu çalışmalarda monozigot ikizlerin konkordansı, dizigot ikizlerin konkordansına göre daha yüksek bulunmuştur (Gottesman, 1991). Bunun sebebi monozigot ikizler aynı genleri taşıırken; dizigot ikizler genlerin sadece yarısını taşımakta olup; monozigot ikizlerde konkordansın yüksek olması genetik geçişi yansıtmaktadır (Ateş and Abay, 2001). Monozigot ikizlerde eş hastalanma oranı % 48 iken; dizigot ikizler de % 17 olarak tespit edilmiştir (Gottesman, 1991).

Evlat edinme çalışmaları genetik ve çevresel etmenlerin hastalık üzerine etkilerine araştırmaktadır. Anne ve babası şizofreni hastası olmayan fakat şizofreni anne ve baba tarafından yetiştirilen çocuklarda şizofreni hastalığı olma olasılığında artış bulunmamıştır (Wender et al., 1974). Anne veya babası şizofreni hastası olan fakat şizofreni olmayan ebeveynler tarafından yetiştirilen çocuklar ile ebeveynleri ile evlat edinildikleri aile de şizofrenisi olmayan çocukların karşılaştırıldığı çalışmada ailesinde şizofreni olan evlatlık çocuklarda oran %9,4 iken diğer çocuklarda oran %1,2 olarak bulunmuş olup aile de genetik yükü fazla olan evlatlık çocuklarda oldukça yüksek oranda şizofreni görülmektedir (Tienari, 1990).

Şizofreni her türlü sosyoekonomik ortamda ve her türlü toplumda görülmekte olup sosyoekonomik açıdan daha düşük toplularda daha sık olduğuna dair bulgular tespit edilmiştir (Tsuang et al., 2011).

Genel popülasyonla karşılaştırıldığında şizofreni hastalarının yaşam beklentisi yaklaşık 20 yıl daha kısadır (Laursen et al., 2014)Yaşam boyu intihar riski %4 ila %6 olan şizofreni hastalarında; intihar davranışı yaşam beklentisinin azalmasında önemli bir rol oynamaktadır (Palmer et al., 2005, Popovic et al., 2014). Şizofreni de intiharın dışında erken ölüm nedenleri arasında birinci sırada kalp damar hastalıkları yer almaktadır (Öztürk and Uluşahin, 2014).

Şizofreni, kış aylarında ya da ilkbahar da doğanlarda; maternal viral enfeksiyonu olanlarda, düşük sosyoekonomik düzey, bekar olma ve yalnız yaşama, gebeliğin 2. ve 3. trimesterında komplikasyon olanlarda, göç öyküsü olanlarda ve çocukluk döneminde travması olanlarda daha sık gözlenmektedir (Sarkhel, 2009).

2.1.4. Etiyoloji

Şizofreninin ve psikotik bozuklukların etiyolojisi multietmeniyel ve komplekstir. Hastalığın patofizyolojisinde apoptozis/ eksitotoksisite (Cantor-Graae and Selten, 2005), ve bakteriyel enfeksiyonlar (Penner and Brown, 2007), anoksik doğum yaralanması (Geddes and Lawrie, 1995, Geddes et al., 1999), annenin madde kullanımı, esrar kullanımı (Semple et al., 2005), ileri anne yaşı (Wohl and Gorwood, 2007), doğum ve doğum sonrası komplikasyonlar (Byrne et al., 2007), 1. ve 2. trimestreda maternal enfeksiyonlar ve nörojenezi etkileyen diğer süreçler yer almaktadır. Hem nörojenetik hemde epigenetik etmenler çevre-gen etkileşimini etkileyerek gelişimsel yörüngeyi değiştirirler ve şizofreni belirtilerinin ortaya çıkışını kolaylaştırırlar (Gratacos et al., 2007, Hoenicka et al., 2010).

Şizofrenini etiyoloji genetik etmenler, immünolojik etmenler, biyokimyasal etmenler, stres-yatkınlık modeli, çevresel ve psikososyal etmenler olarak alt başlıklar halinde incelenebilir.

2.1.4.1. Genetik Etmenler

Şizofreni multietmeniyel bir hastalık olup; en büyük risk etmenü aile da hastalık öyküsünün olmasıdır. Geniş aile çalışmaları evlat edinme ve ikiz çalışmaları ailesel geçişte genetik yükü yansıtmaktadır (Picchioni and Murray, 2007). Şizofreni etiyolojisinde genetik aktarım son derece heterojen yapıda olup DNA düzeyinde değişiklik olmadan epigenetik değişikliklerle genin ifadesinde değişiklik olmasıyla ortaya çıkmaktadır (Karakuş et al., 2017).

Son dönemde yapılan genom çapında ilişkilendirme çalışmaları şizofreninin genetiğini anlama ve aydınlatma oldukça başarılı olmuştur. Tek nükleotid polimorfizmleri ve kopya sayısı değişkenliği sayesinde şizofrenide genetik varyasyonları anlamaya yardımcı olmuştur (Mulle, 2015).

Yapılan çalışmalarda 5-HT_{2A} ve D₃ reseptörlerini kodlayan en az 2 gen bölgesinin bulunması şizofreniye yatkınlığı arttırdığı düşünülmektedir (Köroğlu et al., 2007). Yapılan bir çalışmada 265 İrlandalı aile soyağacı incelenmiş olup 6p kromozomu ile ilişkili bulunmuştur (Straub et al., 2002). Daha sonra yapılan gen çalışmalarında bu

gen bölgesinin DTNBP1 (disbindin) proteini ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Straub et al., 2002).

1q, 2q, 5q, 6p, 8p, 10p, 13q, 15q, 18q, 22q kromozomları şizofreniyle en çok ilişkilendirilen gen bölgeleridir (Lewis et al., 2003). Bu genlerden 13q kromozomu G70 ve G30 gen bölgesiyle (Chumakov et al., 2002, Hattori et al., 2003); 8p bölgesi Nöroglin1 (NRG1) gen bölgesiyle (Stefansson et al., 2003) ilişkili bulunmuştur.

Genetik araştırmalarda, RSG4 (Chowdari et al., 2002), NOS1 AP, NRG1 (Stefansson et al., 2003) ve DNTBP1 (Norton et al., 2006) gen bölgeleri şizofreniye aday gen bölgeleridir.

2.1.4.2 Stres-Yatkınlık Modeli

Stres-yatkınlık modeli insanların psikiyatrik bir rahatsızlığının olması için bir takım yatkınlıklarının olduğunu açıklayan bir modeldir (Cheng et al., 2016). Bu modelde psikopatolojinin ortaya çıkması; bireyin eşik değerine, stresör etmenlerin şiddetine ve kişinin yatkınlık derecesine göre değişkenlik göstermektedir (Ingram and Luxton, 2005). Şizofreni de stres yatkınlık modelinde herhangi bir stresle kırılma seviyesi bir kez aşıldığında kişinin şizofreni geliştirme riski artmaktadır (Nuechterlein and Dawson, 1984).

Stres-yatkınlık modelinin içinde yer alan sinir-yatkınlık modeli; hipotalamus-hipofiz ve adrenal korteks sisteminin nöronal gelişim üzerinde psikoza yatkınlık oluşturan nörobiyolojik bir belirteç olarak rol oynadığı düşünülmektedir (Jones, 2013). Bu modelde çocukluk çağında yaşanan travmaların kişiyi gelecekte yaşanacak streslere karşı daha savunmasız hale getirdiği düşünülmektedir (Cheng et al., 2016). Prodromal dönemden psikoz başlangıcına kadar geçen sürede birçok etmen (Stresörler, Antipsikotik kullanımı, Çevresel etmenler, Genetik yatkınlık gibi) süreci etkilemekte olup bu sürecin patofizyolojisini ortaya koymak için daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Prodromal dönemdeki hastaların psikoz sürecine kaymalarını engellemek için hayatlarında var olan stresör etmenleri en aza indirmek, sosyal desteklerini arttırmak varsa sosyal kaçınma davranışlarını engelleyerek yaşamın içine katmak önemli önleyici yaklaşımlardandır (Cheng et al., 2016).

2.1.4.3. Beyinde işlevsel ve Yapısal bozukluklar

19. ve 20. yüzyılda anatomi ve psikiyatri bilim adamlarının yaptığı çalışmalar doğrultusunda şizofreninin bozulmuş beyin bağlantıları ile ilgili olabileceği düşünülmüştür (van den Heuvel and Fornito, 2014). Theodor Meynert (1833-1892), Carl Wernicke ve Emil Kraepelin şizofreni deki üst düzey bilişlerin entegrasyonundaki bozulmaları erken fark eden bilim adamlarıdır (van den Heuvel and Fornito, 2014). 20 yüzyılın sonlarına doğru görüntüleme tekniklerinde ki gelişimler şizofreninin patofizyolojisini anlama ve araştırmada çığır açmıştır. Önce Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve Pozitron Emisyon Tomografi (PET) yaşayan şizofreni hastalarında beyin bölgelerindeki farklılıkları ortaya koymuştur.

Şizofreni hastalarında yapılan MRI hacim çalışmalarında talamus, lateral temporal korteks, medial temporal yapılar prefrontal korteks gibi beyin alanlarında hacim azalması olduğu tespit edilmiştir (Harrison, 1999).

Fakat son 30 yılda yapılan çalışmalar beyinde hacimsel değişiklikler şizofreniyi ve var olan patolojiyi açıklamada yetersiz kalmış bu durumun nöronal bağlantılar ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (Ellison-Wright and Bullmore, 2009, Bora et al., 2011).

Şizofreni hastalarında beyaz cevher ile ilgili yapılan histoloji doku çalışmalarda prefrontal kortekste patolojik miyelin kılıf oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur (Uranova et al., 2011). Beyaz cevher de bulunan mikroyapısal bağlantılarda ki değişiklikler şizofreni hastalarında topolojik beyin bağlantılarını etkilemektedir (van den Heuvel and Fornito, 2014).

Fonksiyonel bağlantı iki veya daha fazla beyin bölgesi arasında senkronize aktiviteyi ifade eder. Fonksiyonel MRG veya EEG yöntemi ile ölçülebilir. Şizofreni hastalarında MRG ile yapılan bağlantı çalışmalarında ortalama yol uzunluğunu daha fazla; küresel iletişim verimliliğinin daha az olduğunu tespit edilmiştir (Zhang et al., 2012, Zalesky et al., 2011)

2.1.4.4 İnflamatuvar Etmenler

Şizofreni ile bağışıklık sistemi arasında ilişki 1 asırdan bu yana epidemiyolojik çalışmalarla desteklenmektedir (Brown and Derkits, 2009). Yapılan çalışmalarda gebelikte İnfluanza, Herpes Simplex 2, Sitpmegalovirüs ve Toxoplasma Gondii enfeksiyonlarına yakalanmış olmak erişkinlikte şizofreni ile ilişkilendirilmiştir. Bu enfeksiyonların dışında spesifik olmayan viral ve bakteriyel enfeksiyonlarda şizofreni ile ilişkili bulunmuştur (Khandaker et al., 2013, Canetta et al., 2014). Enfeksiyon sadece doğum öncesi ve çocukluk döneminde değil erişkinlikte de psikoza yatkınlığı arttırmaktadır. Erişkinlik döneminde Toxoplasma Gondii enfeksiyonu geçiren kişilerde psikoza yatkınlığın arttığı tespit edilmiştir (Torrey et al., 2012).

Şizofreni ile ilgili genom çalışmalarında immün sistem ve şizofreni bağlantı çalışmaları yapılmaya çalışılmış ve multipl skleroz ile şizofreni arasından major doku uygunluk kompleksi (MHC) bölgesinde örtüşme olduğu saptanmıştır (Andreassen et al., 2015).

Anne ve çocukların izlendiği bir kohort çalışmada 9 yaşında proinflatuvar sitokinlerden interlökin 6 (IL-6) seviyesinin yüksek olması 18 yaşında, psikotik bir bozukluk geliştirme riskini 2 kat arttırmaktadır (Khandaker et al., 2014). Yapılan başka bir çalışmada ise gebelik sırasında anne de interlökin 8 seviyesinin (IL-8) yüksek olması doğan çocuklarda şizofreni gelişme riski bağımsız olarak arttığı tespit edilmiştir (Brown et al., 2004). İlaç kullanmayan ilk atak psikoz hastalarında ve akut psikotik alevlenme hastalarında yapılan bir çalışmada akut faz reaktanlarından interlökin 1 (IL-1), Tümör Nekroz Faktör (TNF-a), interlökin 6 (IL-6) ve interferon gama artarken; antinflatuvar sitokinlerden interlökin 10 düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir (Miller et al., 2011)

Nöroinflamasyon santral sinir sisteminde mikrogliaların aktivasyonu ile ilişkilidir. Mikrogliaların aktivasyonu ile translokator proteinin (TSPO) ekspresyonunda artış meydana gelmektedir. Şizofreni akut alevlenme hastalarında yapılan PET ile görüntüleme çalışmalarında translokator proteinin artmış tutulumu olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda bu proteinin gri cevherde azalma ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (Doorduyn et al., 2009).

Bilişsel işlevlerde önemli bir role sahip olan N metil D aspartat (NMDA) reseptör sistemi da bağışıklık sisteminden etkilenmekte olup ; şizofreni hastalarında NMDA reseptör sistemine karşı gelişmiş oto antikolar tespit edilmiştir (Steiner et al., 2013).

2.1.4.5. Çevresel etmenler

Şizofreninin çevresel etmenlerini araştıran metanaliz sonuçlarına göre, büyük kentlerde ve azınlık grupların içinde büyüme, esrar kullanımı ve çocukluk çağı travmalarının şizofreniye yatkınlık oluşturduğu tespit edilmiştir (van Os et al., 2010).

Azınlık etnik gruplarda 4 farklı ülkede yapılan çalışmada başka bir yerden göç etmiş gruplarda yaşadığı toplumda kendi etnik grubundan ne kadar fazla kişi bulunursa psikotik bozukluk riskinin o derecede azaldığı tespit edilmiştir (Veling et al., 2008). Azınlık olarak yaşamak sosyal ilişkilerde güçlük, uyum problemleri, ayrımcılık ve sosyal damgalanma sonucunda kronik sıkıntıya yol açarak psikoza yatkınlık oluşturuyor olabilir (Selten and Cantor-Graae, 2005, van Os et al., 2010)

Büyük kentlerde yaşamının psikotik bozukluk üzerine etkilerini araştıran çalışmalar aynı etnik grupta olduğu gibi sosyal sıkıntının etkili olabileceğini öne sürmüş; kentlerde daha fazla madde kullanımı, tek ebeveynlik, bekar medeni hal, yerleşik hayatın olmaması gibi bir çok etmenün etkili olabileceğini belirtmiştir (van Os et al., 2010)

2.1.4.6. Nöroendokronolojik etmenler

Şizofreni ve hormonlar ile ilgili bir çok çalışma yapılmış; özellikle hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) ekseninde değişiklikler olduğu tespit edilmiştir (Bradley and Dinan, 2010). Şizofreni hastaları ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada şizofreni hastalarında bazal kortizol düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Yüksek kortizol seviyeleri psikotik belirtilerin ciddiyetiyle ilişkili bulunmuştur (Corcoran et al., 2003, Garner et al., 2011). Yapılan başka bir çalışmada antipsikotik tedavinin kortizol ve ACTH hormon düzeylerini azalttığı tespit edilmiştir (Ceskova et al., 2006).

Yapılan çalışmalarda erken yaşam stresörlerinin HPA ekseninde bir takım değişikliklere yol açtığı bununda psikotik bozukluklara yatkınlığa yol açtığı düşünülmektedir (Joëls, 2008). Kronik kortizol yüksekliğinin amigdala, prefrontal

korteks ve hipokampsüste nörofizyolojiyi etkileyerek anatomik olarak değişikliklere yol açtığı tespit edilmiştir (Joëls, 2008, Rozendaal et al., 2009). Kronik kortizol düzeyi yüksekliğinin Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) ekspresyonunu azaltarak beyin gelişimin etkilediği tespit edilmiştir (Hansen et al., 2006).

2.1.4.7. Nörotransmitter Sistemi İle İlgili Teoriler

Şizofreni alanında yapılan çalışmalarda dopamin, glutamat, serotonin ve Gama Amino Bütirik asit (GABA) sinyal işlevinde bozukluk olduğu; bu bozukluğu şizofrenide sosyal davranışsal ve duyuşsal patolojilere yol açtığı düşünölmektedir (Yang and Tsai, 2017).

2.1.4.7.1. Dopamin (DA) Hipotezi

Dopamin Substantia Nigra , Ventral Tegmental Alan (VTA) ve Medial hipokampüsten ve merkezi ve periferik sinir sisteminin farklı bölgelerinden sentezlenebilen biyolojik amindir (Öztürk and Uluşahin, 2014).

Dört temel dopaminerjik yolak bulunmaktadır. Bunlar Substantia Nigra (SN) ‘dan dorsal striatuma uzanan; bilişsel birleştirme, hareketi başlatma duyuşsal ve motor koordinasyon sağlayan nigrostriatal yolaktır. VTA, striatum, amigdala ve hipokampus arasında bulunan ve haz, ödöl ve istek ile ilgili olan mezolimbik yolaktır. Mezokortikal yolak ise, VTA’dan başlayıp anterior sigulat kortek, paryatel, temporal, prefrontal ve dorsolateral kortekse uzanıp bilişsel işlevler üzerine etkilidir. Tuberoinduböler yolak ise hipotalamasun arkuat çekirdeğinden eminensia media bölgesine uzanarak prolaktin salınımını düzenler (Sayın, 2008).

Dopamin reseptörleri 7 transmembran ailesinden olan G protein reseptörleridir. 5 alt tipi bulunan reseptör ailesi D1 benzeri (D1 Ve D5) ve D2 benzeri (D2, D3 ve D4) olmak üzere 2 gruba ayrılır. D1 reseptör ailesi dopaminerji olmayan nöronların üzerinde bulunur ve cAMP’yi arttırarak aktivasyonu sağlar. D2 reseptör ailesi ise inhibitör reseptör olarak görev yaparlar (Ford, 2014). D2 reseptör ailesi dopaminerjik olmayan nöronlarda bulunmakta olup; motor aktivite bilişsel işlevler ve motivasyonun düzenlenmesinde rol oynamaktadır (Missale et al., 1998). D2 reseptörleri striatum, olfaktor tüberkül ve nücleus accumbenste yüksek yoğunlukta bulunurken; hipokampus, hipotalamus amigdala ve kortikal kortekste düşük

yoğunlukta bulunmaktadır (Schmitz et al., 2003). Dopamin reseptörlerinden D1 ve D5 reseptörlerinde aktivite azalması bilişsel işlevlerde bozukluğa ve negatif belirtilere yol açarken; D2, D3, ve D4 reseptörlerinde aşırı uyarılma pozitif belirtilere yol açmaktadır (Ebert et al., 2003).

Kokain ve amfetamin gibi dopaminerjik etkinliği arttıran ajanların normal insanlarda psikoz benzeri tabloya yol açması ve 1960'lı yıllarda dopamin blokajı yapan klorpromazinin psikotik belirtileri iyileştirmesi ile dopamin hipotezi üzerinde durulmaya başlanmıştır (Karakuş et al., 2017, Yang and Tsai, 2017).

Mezolimik yolakta bulunan dopaminergic reseptörlerin aktivasyonu şizofreninin pozitif belirtilerine neden olurken; mezokortikal yolakta ki dopamin düzenlenmesinde ki bozuklukların negatif belirtilere yol açtığı düşünülmektedir (Karakuş et al., 2017). Fakat dopamin reseptör antagonisti ilaclar şizofreninin pozitif belirtilerine etkiliyken; şizofrenin negatif belirtileri ve bilişsel belirtileri üzerine yeterli klinik etkiyi gösterememektedir (Yang and Tsai, 2017). Moleküler görüntüleme çalışmaları subkortikal dopamin artışının şizofreni ile ilişkisini desteklese de patognomonik değildir. Dopamin hipotezi diğer nörotransmitter sistemlerini de içerecek şekilde genişletilmelidir (Yang and Tsai, 2017).

2.1.4.7.2. Glutamat Hipotezi

Şizofreninin patofizyolojisi açıklanırken birçok hipotez öne sürülmüştür. Uzun süre boyunca dopamin hipotezi üzerinde durulmuş; fakat D2 blokajı yapan antipsikotik ilaçlar pozitif semptomlara etkiliyken negatif belirti ve bilişsel işlevlerde yeterli etkinliği gösterememiştir. Elde edilen veriler ışığında dopamin hipotezi şizofreninin patofizyolojisini açıklamada tek başına yetersiz kalmış bu sebeple dopamin hipotezinin yeniden gözden geçirilmesine ve alternatif nörotransmitter sistemleri araştırılmaya başlanmıştır (Meador-woodruff and Kleinman, 2002).

Bunlardan bir tanesi de glutamattır. Glutamat beyinde ana eksitatör nörotransmitterdir ve iynotorofik ve metabotrofik olmak üzere iki çeşit reseptör ailesi bulunmaktadır. İyon bağımlı kanallar Ca²⁺ aracılığı ile çalışan NMDA AMPA ve Kainat reseptörlerinden oluşmaktadır. Nöronal plastisite önemli işlevi olan ve fazlalığında hücre ölümü ve oksidatif stres yollarını tetikleyen Ca²⁺ un iletiminde

rol oynayan NMDA reseptörleri sinaptik nöroplastisite için çok önemlidir. Glutamat sisteminin şizofreni patofizyolojisinde ki rolü NMDA tipi Glutamat reseptörlerini bloke eden ilaçların (Fensiklidin, Ketamin gibi) şizofreni benzeri psikotik belirtilere ve nörobilişsel belirtilere yol açmaları gözlemine dayanır (Javitt, 2007).

Şizofrenide beyin omurilik sıvısında glutamat düzeylerinde hipotalamus ve talamusta NMDA ve AMPA reseptör ekspresyonunda azalma saptanmıştır. Son dönemde yapılan insan ve hayvan çalışmalarından elde edilen veriler ışığında şizofrenide ki dopamin artışının NMDA ile ilişkili nöromodülatör sistemlerindeki geri besleme mekanizmalarının disfonksiyonundan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir (Javitt, 2007). NMDA reseptörlerindeki hipofonksiyon uyarıcı nöronlarda aşağıya doğru aşırı uyarıma yol açarak ve internöronlar üzerinde NMDA reseptörlerinin eksikliği kortikal bölgelerde glutamat artışına yol açmakta; net etki tüm yolaklarda inhibisyonun ortana kalkması olarak sonuçlanmaktadır. Disinbisyon kaybı sonucu kortikolimbik alanlarda uyarıma yol açarak şizofrenin algısal, bilişsel ve psikotik belirtilerinin oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Özdemir and Özdemir, 2016).

NMDA reseptörleri endojen beyin aminoasitlerinden Glisin D-serin ve D-Sikloserini bağlayan allosterik modülatör alanı içermektedir (Javitt, 2007). NMDA reseptörlerinin aktivasyonu için Glutamat reseptörleriyle birlikte bir koagonistin de (D-serin ve D gilisin) reseptör alt birimine bağlanması gerekir (Kleckner and Dingledine, 1988). Bu sebeple son yıllarda yapılan çalışmalar NMDA reseptörünün koagonisti olan D-Serin ve D-Glisin üzerine yoğunlaşmıştır.

2.1.4.7.3. Seratonin (5-HT) hipotezi

Seratonin, 5-Hidroksi Triptamin esansiyel bir aminoasit olan triptofandan iki basamakta sentez edilir (Fitzpatrick, 1999). Seratonin beyinde akson terminallerinde üretilir. Burada aksiyon potansiyeline yanıt olarak sinaptik aralığa salınır ve akson boyunca yayılır. Seratonin reseptörlerinin 7 alt tipi bulunmakta olup; 5-HT₃ hariç G proteinine bağlı 7 transmembran protein reseptör ailesine aittir. 5-HT₃ reseptörü ise iyon kanalı özelliği göstermektedir (Nichols and Nichols, 2008).

Serotonin beyinde Raphe Çekirdeğinin akson gövdelerinde bulunmakta olup buradan kortikal ve subkortikal yapılara dağılmaktadır (Martin et al., 2015). Şizofreni de serotonin hipotezi, halüsinojen olan liserjik asit, fenfluramin ve klorofenilpiperazin gibi ilaçların psikoza benzer tablolara yol açması ve şizofreni belirtilerini alevlendirmesi üzerine ortaya atılmıştır (Aghajanian and Marek, 2000, Karakuş et al., 2017). Risperidon ve klozapin gibi dopamin ve serotonin antagonizması yapan ikinci kuşak antipsikotik ilaçların şizofreni belirtilerine iyi gelmesi üzerine bu iki nörotransmitter sistemine ilgi artmıştır (Kapur and Remington, 1996). Son yıllarda gerçekleştiren postmortem çalışmalar, serotonerjik reseptör çalışmaları, BOS sıvısı örnekleri ve görüntüleme çalışmaları şizofrenide serotonerjik sistemi aydınlatmaya çalışmaktadır.

Şizofreni hastalarında 5-HT reseptör ve taşıyıcıları ile ilgili yapılmış çalışmalarda, taşıyıcı düzeyinin azaldığı 5-HT_{1A} reseptör bağlanmasında artış olduğu tespit edilmiştir (Abi-Dargham, 2007) Yapılan bir çalışmada serotonin reseptör taşıyıcıları paroksetin ile işaretlenmiş ve bu çalışmada ön kortekste taşıyıcı düzeyinde azalma tespit edilirken oksipital kortekste anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Laruelle et al., 1993).

5-HT_{1A} ile ilgili yapılan çalışmalarda neredeyse bütün çalışmalarda reseptör bağlanma düzeyinde artış olduğu tespit edilmiştir. Yapılan postmortem ve klinik çalışmalarda 5-HT inervasyonunun azalmış olabileceği, bu sebeple prefrontal kortekste 5-HT_{1A} reseptör düzeyinin arttığı düşünülmektedir (Abi-Dargham, 2007).

Raphe çekirdeğinden salınan serotonin prefrontal dopamin salınımını inhibe etmektedir (Dray et al., 1978). Bu inhibisyon 5-HT_{2A} aracılığı ile olmaktadır. Özellikle şizofreni tedavisinde kullanılan ikinci kuşak antipsikotikler serotonin antagonizması yaparak prefrontal dopamin düzeyini artırmakta ve şizofreninin negatif belirtilerine etkili olmaktadır (Öztürk and Uluşahin, 2014).

2.1.4.7.4. GABA (Gaba- Amino Bütirik Asit) Hipotezi

Gaba-Amino-Bütirik-Asit (GABA), glutamattan glutamik asit dekarboksilaz enzimiyle meydana gelir. Sentezlendikten sonra veziküler inhibitör aminoasit

taşıyıcısı ile sinapta bulunan vezikül içine alınır ve uyarı gelene kadar vezikül içinde depolanır. Sinaptik aralıkta görevini tamamlayan GABA'lar GABA gerilim pompası olarak bilinen GABA taşıyıcıları ile etkileri sonlandırılır (Stahl, 2014).

GABA'nın 3 temel reseptör tipi bulunmaktadır. Bunlar GABA_A, GABA_B ve GABA_C'dir. GABA_A ve GABA_C ligand kapılı iyon kanallarıyken, GABA_B G protein bağımlı reseptörlerdendir(Stahl, 2014).

GABA santral sinir sitemindeki ana inhibitör nörotransmitterdir(Yang and Tsai, 2017). GABA beyinde dopaminerjik ve glutamaterjik nöronlarda düzenleyici olarak görev yapmakta; GABA aktivasyonun azaldığı durumda ise dopaminerjik hiperaktivasyon meydana gelmektedir. Kortikal dopamin artışı ise şizofreni belirtileri ile ilişkilendirilmektedir (Karakuş et al., 2017).

Şizofreninin nörogelişimsel bir hastalık olduğu düşünülmekte olup, prefrontal kortekste parvalbümin içeren hatalı GABA reseptörlerinin bulunması glutamat üzerinde yeterince inhibitör etki gösterememekte, bunun sonucunda aşağı yönlü glutamat reseptörleri aşırı aktive olmaktadır. Glutamat reseptörlerinde hiperaktivite mezolimbik yolağın aşırı uyarılmasına yola açarak nükleus akumbensten aşırı dopamin salınımına yol açmakta bu da şizofreni deki pozitif belirtilere yol açmaktadır (Stahl, 2014).

Şizofrenide GABA ile ilgili yapılan çalışmalarda GABA üretimin sağlayan glutamik asit dekarboksilaz enziminde defekt olduğu bu sebeple prefrontal kortekste kompensatuar GABA_A reseptör artışı olduğu düşünülmektedir (Stahl, 2014, Öztürk and Uluşahin, 2014).

2.1.4.7.5. Noradrenalin (NA)

Noradrenalin, tirozin aminoasidinin 2 basamaklı bir enzim sistemiyle dopamine, dopaminin ise DOPA beta hidroksilaz enzimiyle etkileşimi sonucu oluşur. Sentezlenen noradrenalin adenosin trifosfat ve trimogranin adlı protein ile veziküllerde depolanır ve uyarı geldiğinde üçlü şekilde salınır. Az bir miktar noradrenalin ise sitoplazmik aralıkta serbest olarak bulunur (UĞUZ and YURDAGÜL, 2002). Veziküllerden presinaptik aralığa salınan ve görevini tamamlayan noradrenalin monoamin oksidaz (MAO) ve katokol-o-metil transferaz

(KOMT) enzimiyle yıkılır. Noradrenalin sisteminde α ve β olmak üzere 2 alt reseptör sistemi bulunmaktadır. Bunlar α_1 , α_2 , α_3 ve β_1 , β_2 olmak üzere alt gruplara ayrılır. Bunlardan α_2 akson terminallerinde bulunup otoreseptör olarak görev almaktadır (Stahl, 2014).

Şizofreni etiolojisindeki diğer birçok nörotransmitter gibi noradrenalinin rolü de tam olarak belli değildir. Nöroleptik ilaçların antipsikotik ilaçları desteklemek için kullanılması noradrenalinin şizofrenide ki rolü üzerine etkilere dikkat çekmiştir (Yamamoto and Hornykiewicz, 2004). Yapılan çalışmalarda ilaç kullanmayan şizofreni hastalarında, sağlıklı kontrollere göre bazal NA seviyelerinin arttığı özellikle akut ve paranoid şizofreni ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (Bondy et al., 1984). Şizofrenide artmış noradrenalin düzeylerinin duygusal girdi miktarını arttırdığı; artmış noradrenalin düzeylerin şizofrenin negatif belirtilerine iyi geldiği düşünülmektedir (Karakuş et al., 2017).

2.1.4.7.6. Asetilkolin (ACH)

Asetilkolin, dolaşımında serbest olarak bulunan kolinin; asetil kolin esteraz enzimi ile etkileşimi ile meydana gelmektedir. Sinaptik aralıkta asetilkolinin yıkılması ise; asetilkolin esteraz enzimi sayesinde meydana gelmektedir (Ulus and Cansev, 2010). Kolinerjik reseptörler, nikotinik ve muskuranik olmak üzere ikiye ayrılır. Muskuranik reseptörler beyinde kalpte salgı bezlerinde gastrointestinal sistemde bronşlarda ve damar çeperinde yaygın olarak bulunmakta olup; M1, M2, M3, M4ve M5 olmak üzere 5 alt tipi bulunmaktadır. Nikotinik reseptörler ise otonomik ganglionlarda, adrenal medullada ve nöromusküler kavşak sonrası çizgili kasta bulunmaktadır (Sulak and Malas).

Yapılan çalışmalarda şizofreni tansı almadan prodromal dönemde, yönetici, işlevlerde bozukluk, dikkat bozukluğu ve hafıza sorunları gibi bilişsel işlevlerde bozukluk olduğu tespit edilmiştir (Fusar-Poli et al., 2012, Sunderland et al., 1987). İlaç kullanmayan şizofreni, hastalarında ekstrapiramidal belirtilerin görülmesi dopamin ve asetilkolin arasında ki dengesizliğe işaret etmektedir (Tani et al., 2015). Bazı araştırmacılar kolinerjik sistemde özellikle muskuranik respörlerin şizofreni patofizyolojisi ile ilişkili olabileceğini vurgulamış; yapılan postmortem çalışmalarda beyinde muskuranik reseptör miktarının yaygın olarak azaldığı tespit edilmiştir

(Raedler et al., 2007, Mancama et al., 2003). Muskuranik reseptör miktarında azalma depresyon ve bipolar hastalarda da görüldüğü için şizofreniye özgü olduğu düşünülmemektedir (Raedler et al., 2007)

Readler ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada muskuranik resptörlerin sadece bilişsel işlevlerde bozukluğa yol açmadığı muskuranik resptörlerde meydana gelen down regülasyonun aşağı yönlü iletide azalmaya yol açarak dopaminerjik hiperaktiviteye yol açabileceğini belirtmişlerdir (Raedler et al., 2003)

2.1.4.7.7. Endokannabinoid Sistem

Endokannabinoid sistem iştah, duygudurum ve hafıza gibi birçok alanda fiziksel ve davranışsal düzenlemelerde bulunan, lipit reseptör ve enzimleri içeren nöromodülatör bir sistemdir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar endokannabinoid sistemin psikiyatrik rahatsızlıklar ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (Fakhoury, 2017).

Şizofreni patofizyolojisinde özellikle nörotransmitter sistemleri üzerinde durulmuş fakat mevcut ilaçların tedavide etkinliğinin sınırlı olması farklı nörotransmitter sistemlerinin araştırılmasını gerekli kılmıştır. Esrar tüm zamanların en çok kullanılan yasadışı maddesidir. Genellikle başlangıç yaşı ergenlik dönemine gelmekte ve bu yaş grubunda beyin gelişimin devam etmesi sebebiyle etkilenme daha fazla olmaktadır (Malone et al., 2010). Esrar kullanan bireylerde genetik yatkınlık varsa psikotik belirtiler meydana gelmektedir (Müller-Vahl and Emrich, 2008).

Tetra-hidro-kannabinolun keşfinden sonra araştırmalar bu alana yoğunlaşmış beyinde kannabinoid reseptörü CB1 bulunmuştur (Schubart et al., 2013) Bu reseptörün noradrenalin, dopamin ve asetilkolin gibi nörotransmitterlerin üzerinde düzenleyici etkisi olduğu keşfedilmiştir (Dalton et al., 2011). CB1 reseptörü aynı zamanda prefrontal kortekste GABA için inhibitör nöromodülatör olarak görev yapmaktadır (Eggan et al., 2010).

Pozitif ve negatif belirtileri olan ve fensiklidin ile tedavi edilen farelerde prefrontal korteks, hipokampus, cerebellum ve substantia nigra da CB1 reseptör düzeylerinde azalma tespit edilmiştir (Vigano et al., 2009). Şizofreni alanında yapılan postmortem ve nörogörüntüleme çalışmalarında beynin bazı bölgelerinde CB1 resptör düzeyinde artma olduğu tespit edilmiştir (Urigüen et al., 2009).

2.1.5. Şizofrenide Tanı ve Klinik Özellikler

Şizofreni de tanı koyma, hastanın kendisinden ve yakınlarından alınan öykü ve klinik gözlem ile konulmaktadır. Tanı koyarken bir takım özel tanı ölçütleri geliştirilmiş olup tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunlardan en yaygın olarak kullanılanları Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) ve International Classification of Disease (ICD-10)'dir.

2.1.5.1. DSM 5 Tanı Kriterleri

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. Darmadağın konuşma (örn. sık sık konudan sapma gösterme ya da anlaşılma konuşma).
4. İleri derecede dağınık davranış ya da katatoni davranışı.
5. Silik (negatif) belirtiler [duygusal katılımda azalma ya da kalkışamama (avolisyon)].

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 eşikaltı 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 ikiüçlü (bipolar) bozukluk dışlanır, çünkü ya 1) açık evre belirtileriyle eşzamanlı olarak yeğın (majör) depresyon ya da mani dönemleri ortaya çıkmamıştır ya da 2) açık evre belirtilerinin olduğu sırada duygudurum dönemleri ortaya çıkmışsa bile, bunlar hastalığın açık ve artakalan dönemlerinin toplam süresinin 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 diğeri belirtilerin yanı sıra belirgin sanrılar ya da varsanılar da en az bir aylık (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir süreyle varsa, ayrıca şizofreni tanısı da konur.

2.1.5.2. ICD-10 Tanı Kriterleri

Aşağıdaki A'dan D'ye kadar olan belirtilerden çok açık olarak en az birinin, çok açık değilse genellikle iki yada daha fazlasının, ya da E'den H'ye kadar olan belirtilerden en az ikisinin bir ay yada daha uzun süre bulunması gerekir.

A. Düşünce yankılanması, düşünce sokulması, ya da çekilmesi ve düşünce yayılması;

B. Kontrol edilme, etkilenme ya da edilgenlik sanrıları (beden, kol bacak hareketleri ile ya da özgül düşünce, eylem ve duyularla ilgili olarak);

C. Hastanın davranışları üzerinde hastaya açıklama yapan ya da kendi aralarında tartışan sesler işitme ya da bedenin bir yerinden geldiği algılan işitme varsanıları;

D. Kültürel olarak uymayan gerçekleşme olanağı bulunmayan başka türlü inatçı sanrılar, dinsel politik kimlik ya da insanüstü yeteneğe sahip olma gibi;

E. Herhangi türden inatçı varsanılar; haftalarca aylarca süren, açık bir duygulanım yükü olmayan yarı oluşmuş ya da çabuk sönen sanrılarla birlikte olan.

F. Düşüncenin akışında konuşma dağınıklığı, tutarsız konuşma ve sözcük uydurmalarına yol açan kopmalar ya da kaymalar.

G. Taşkınlık, durum alış, balmumu esnekliği, karşıtıcılık, konuşmama ve stupor gibi davranışlar.

H. Sıklıkla toplumdan çekilme ve toplumsal becerilerde düşmeye yol açan belirgin aldırmazlık, konuşma fakirliği ve duygusal tepkilerde küntlük ya da uygunsuzluk gibi 'eksi' belirtileri; bu belirtilerin çökkünlüğe ya da antipsikotik ilaçlara bağlı olmaması gerekir.

İ. Hastanın davranışların genel niteliğinde ilgi yitimi, amaçsızlık, aylıklık, yalnız kendiyile olma, toplumdan çekilme şeklinde görülen, süreklilik gösteren belirgin bir değişme olur.

2.1.6. Şizofreni de Klinik Belirti ve Bulgular

Şizofreni de klinik belirtiler hastalığın farklı evrelerinde farklı belirtiler gösterebilir.

2.1.6.1. Hastalık öncesi belirti ve Bulgular

Şizofreni tanılı kişilerin geçmiş öyküsü alındığında ergenlik ve genç erişkinlik döneminde şizoid veya şizotipal kişilik özellikleri gösterdiği; çoğunlukla içe kapanık olduğu ve az arkadaşı olduğu öğrenilir. Bu dönemde sosyal etkinliklerde azalma, okul başarısında düşüklük ve obsesif davranışlarda artış gözlenebilir.

Şizofreni tansı konulan kişilerde prodromal belirtilerin varlığı tanı sonrası öyküde alınabilir. Genellikle tanı konulmadan yıllar ya da aylar içinde prodromal belirtiler vardır (Soygür et al., 2007).

2.1.6.2. Genel Görünüm ve Davranış

Şizofreni birden fazla belirtinin bir arada bulunduğu bir hastalık olması sebebiyle tipik bir görünüm sergilemez. Fakat genellikle öz bakımda azalma, dağınıklık toplumsal içe çekilme ve ilgisizlik gözlenir (Öztürk and Uluşahin, 2014).

2.1.6.3. Konuşma

Şizofreni de düşünce süreçlerindeki değişikliklerle birlikte dil kullanımında da değişiklikler görülür. Kelimeler ya da kalıplar kişinin ürettiği yeni içerikleri ifade den kavramlara dönüşebilir. Bu dönüşüm kişinin anlaşılabilirliğini azaltır.

Konuşmada hızlanma yavaşlama basmakalıp yinelemeler çok konuşma az konuşmalar olabilir. Sorulan sorulara yandan ya da uygunsuz cevaplar verilebilir (Soygür et al., 2007).

2.1.6.4. Düşünce bozuklukları

Şizofreni hastalarında düşüncenin akışında, düşünce içeriğinde ve biçiminde birtakım bozukluklar görülebilir. Düşüncenin biçim bozukluğunda, düşünce hızında artma azalma, çağrışımlar arasında düzensizlik, uydurma sözcükler ya da sesler, düşünce süreçlerinde blok ya da kaymalar yer almaktadır. Bazen de düşünce içeriğinde fakirleşme görülebilir (Öztürk and Uluşahin, 2014, Soygür et al., 2007).

Şizofreni de düşünce içeriğinde bozulmada öne çıkan bulgu sanrılardır. Sanrı belli bir çağ ve toplum içinde gerçekle örtüşmeyen ve mantıklı bir açıklama ile değişmeyen düşüncedir (Öztürk and Uluşahin, 2014). Sanrı içinde; kötülük görme (perseküsyon), alınma (referans), kontrol edilme, büyüklük sanrıları (grandiyözite), kıskançlık sanrıları (jaluzik), suçluluk sanrıları, somatik sanrılar, erotomanik sanrılar ve düşünce yayılması düşünce okunması düşünce sokulması ve düşünce çıkarılması gibi etkilenme sanrıları yer almaktadır (Sarkhel, 2009).

2.1.6.5. Algı Bozuklukları

Şizofrenide kliniğine algı bozuklukları sıklıkla eşlik eder. En sık görüle algı bozuklukları varsanılar ve illüzyonlardır. Ortamda dış uyaran yok iken algılama olmasına varsanı adı verilir. Varsanılar genellikle 5 duyuyu içeren görme, dokunma, işitme, koku ve tat ile ilgilidir. Şizofrenide en sık görülen varsanı işitsel varsanıdır.

2.1.6.6. Bilişsel (Kognitif) Bozukluklar

Şizofreni hastalarında bilişsel alanda birçok farklı yeti etkilenebilmektedir. Bilişsel yetilerde kayıp iş, sosyal yaşam ve günlük yaşamsal aktivite gibi birçok alanı da etkilemektedir (McGurk et al., 2007).

Genellikle bilinç ve yönelim bozukluğu yoktur. Negatif belirtilerin ön planda olduğu hastalarda vurdumduymazlık, ilgisizlik sebebiyle yanlış yanıtlar verilebilir. Fakat uygun sorularla yönelimin yerinde olduğu tespit edilebilir. Zekâ da genellikle gerilik beklenmez fakat son yıllarda yapılan çalışmalarda uzun süreli şizofreni tanısı olan hastaların genel topluma göre zekâ katsayılarında düşüklük olduğu tespit edilmiştir. Kaba bellek muayenesi genellikle doğaldır (Öztürk and Uluşahin, 2014). Son yıllarda yapılan nöropsikiyatrik testler sonucunda önemli bilişsel bozukluklar saptanmıştır. Şizofreni hastalarında kişinin günlük yaşamında dikkatini toplama, çözüm üretme ve akıl yürütme gibi anlık ve prefrontal korteksle bağlantısı olan kısa süreli bir bellek tipi olan çalışma belleğinin etkilendiği düşünülmektedir (Lett, Voineskos et al. 2014, Fuster 2015).

2.1.7. Klinik gidiş ve Sonlanış

Şizofreni de ilk belirtiler genellikle sinsi başlangıçlı olan prodromal döneme ait belirtilerdir. Bu belirtiler genellikle ergenlik dönemi ve genç erişkinlik döneminde başlar. Prodromal dönem de uykusuzluk, depresif belirtiler, özbakımda azalma, dikkati sürdürme de güçlük ve toplumsal içe çekilme belirtileri görülebilir. Prodromal dönem birkaç ay ya da birkaç yıla kadar sürmektedir (Karakuş et al., 2017).

Şizofrenide hastalık belirtilerinin ilk çıkış yaşı erkeklerde 22,5 iken kadınlarda 25.4'tür. Erkeklerde ilk negatif belirtilerin çıkış yaşı ortama 24 iken; ilk pozitif belirtilerin çıkış yaşı erkeklerde 26,7 kadınlarda ise 30,9 'tur (Häfner et al., 1995). En sık görülen başlangıç belirtiu duygusal belirtiler ve negatif belirtilerdir (Häfner et al., 2003).

Yapılan çalışmalarda hastaneye ilk yatıştan sonraki 10 yıllık süreçte %10-20 iyileşme olduğu; hastaların %50 sinde ise belirtilerde alevlenme, yeniden yatış, duygusal belirtiler ve kötüye gidiş gösterilmiştir (Sarkhel, 2009). Geçirilen her psikotik atak hastanın işlevselliğini bozar. Zaman içinde hastalığın pozitif belirtileri azalırken negatif belirtiler ve ön plana çıkar (Lehman et al., 2004).

Şizofreni de gidişi olumlu etkileyen etmenler; normal zekaya sahip olma, kadın cinsiyet, evli olma, ailede şizofreni olmaması, prenatal komplikasyon öyküsünün

bulunmaması, hastalığın 20 yaş ya da daha geç başlaması, ani başlangıç, sanrı ve varsanıların baskın olması, negatif belirtilerin olmaması, başlatıcı etmenlerin strese bağlı olması, sosyoekonomik düzeyin iyi olması ve sosyal desteğin iyi olması olarak sıralanabilir. Şizofreni de gidişi olumsuz etkileyen etmenler ise; hastalığın erken yaşlarda başlaması, negatif belirtilerin baskın olması, sinsiz başlangıç, hastalık öncesi kişiliğin şizoid ya da şizotipal olması, alkol ya da madde kullanımının olması, tedaviye geç başlama, çoklu ve uzun süreli hastane yatışlarının olması gidişi olumsuz etkileyen etmenlerdir (Öztürk and Uluşahin, 2014).

2.1.8. Şizofreni de İntihar ve Şiddet

Şizofreni de yaşam boyu intihar riski %4 ila %6 olarak tespit edilmiş olup; intihar davranışı yaşam beklentisinin azalmasında önemli bir rol oynamaktadır (Palmer et al., 2005, Popovic et al., 2014, Yazici et al., 2018). İntihar girişimleri emir veren işitsel varsanıların sonucunda ya da eşik eden depresif belirtilerin varlığında gerçekleşebilir. Depresif belirtiler genellikle psikotik belirtilerin alevlendiği dönemde ya da postpsikotik dönemde görülebilir(Soygür et al., 2007). Şizofrenide uzun süreli izlem çalışmalarında hastaların %30-40'ında depresif belirtilerin ortaya çıktığı gözlemlenmiştir (Sands and Harrow, 1999).

Şizofrenide sık rastlanılan sorunlardan bir tanesi de saldırganlıktır. Psikiyatrik hastalıklar içerisinde şiddet ve saldırganlığa eğilimi en fazla olan grup şizofreni tanımlı hastalardır. Yapılan bir çalışmada şiddete eğilim normal popülasyona göre 2-5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (Karakuş et al., 2017).

2.1.9. Tedavi

Şizofrenide ilaç kullanımını tedavinin en önemli başmağını oluştursa da hasta ile iyi bir ilişki kurulması, güven ortamının sağlanması ve tedavide iş birliğini azaltacak bilişsel bozukluk, sosyal izolasyon ve sosyal desteğin azlığı gibi unsurların saptanıp çözüm yollarının aranması gerekmektedir (Soygür et al., 2007).

Şizofreni tedavisinde kullanılan ilaçlar dopamin, serotonin, noradrenalin ve asetilkolin gibi nörotransmitter sistemleri üzerinden etki etmektedir. 1952 yılında klorpromazin psikoz hastalarının tedavisindeki başarısından sonra bir çok yeni antipsikotik ilaç geliştirilmiştir (Soygür et al., 2007). Şizofrenide kullanılan

antipsikotik ilaçlar etki mekanizması ve yan etki profillerinin incelenmesi sonucu tipik ve atipik olmak üzere 2 grupta incelenmektedir.

Tipik antipsikotikler D2 reseptör üzerine güçlü afinitiyile bağlanma özellikleri göstermektedir. PET ile yapılan çalışmalarda D2 reseptörlerine yaklaşık %80 oranında bağlandıklarını daha fazla bağlanmanın ekstrapiramidal yan etkilere yol açtığı düşünülmektedir (Farde et al., 1992). Atipik antipsikotiklerin D2 ve 5HT2 reseptörlerine afiniteleri daha yüksektir. Tipik antipsikotiklere göre daha az ekstrapiramidal sistem yan etkisi ve prolaktin yüksekliği yaparlar (Soygür et al., 2007).

Şizofrenide elektro-konvülsif terapi ilaçlara dirençli ajite ve katatonik belirtileri olan hastalarda tercih edilmektedir (Öztürk and Uluşahin, 2014).

Düzenli ilca kullanımı olan hastalar da 1 yıl içinde psikotik belirtilerde alevlenme oranı %'40'dır. İlaç tedavisinin yanında aile tedavisi ile ailenin hastalıkla baş etme becerilerinin geliştirilmesi, aile içi gerginliğin azaltılmasına yönelik stratejiler ve aile üyelerine destek veren tedavi ekibinin varlığı tedaviye uyumu ve psikotik alevlenme oranını azaltmaktadır (Duman and Bademli, 2013).

2.2. ŞİZOFRENİDE NÖROGELİŞİMSEL VE NÖRODEGENERATİF HİPOTEZ

2.2.1. Nörogelişimsel Hipotez

Şizofrenin etiyolojisini açıklamaya çalışan birçok hipotez ortaya atılmış olup nörogelişimsel hipotezde bunlardan bir tanesidir. Nörogelişimsel modelde çevresel ve genetik risk etmenlerinin doğum öncesi, hamilelik dönemi, doğum sonrası dönemde ve erken ergenlik döneminde etkili olduğu ve nörogelişimsel yörüngeyi değiştirerek ergenlik ve erişkinlik döneminde hastalığa yol açtığı düşünülmektedir (Weinberger and Lipska, 1995).

Nörogelişimsel modelde erken dönemde genetik yatkınlığı olan bireylerde nörogelişimsel yörünge etkilenerek iç ve dış uyaranlara karşı zedelenebilirlik artar (Fatemi and Folsom, 2009). Hastalığa yatkın bireylerde ergenlik ve erken erişkinlik döneminde çevresel etmenler ve stresör etmenlerin etkisiyle hastalığın ortaya çıkışını

kolaylaştırır. Yapılan çalışmalarda kortikal hacmin ve kıvrım sayısının azalması, ventriküllerin genişlemesi şizofreni de nörogelişimsel hipotezi destekleyen bulgulardır (Weinberger and Lipska, 1995). Psikotik belirtiler ortaya çıkmadan risk faktörlerin erken ergenlik döneminde sinaptik budanma ve yeniden organizayona etki ederek yörüngeyi değiştirdiği düşünülmekte olup; yapılan gri madde ile ilgili görüntüleme çalışmaları bu bulguyu desteklemektedir (Feinberg, 1982, Sun et al., 2009).

2.2.1.2. Çift Vuruş Teorisi

İkinci vuruş teorisi, perinatal ve postnatal dönemde meydana gelen gelişimsel bozukluğun hastalığa yatkınlığı arttırdığı erken ergenlik döneminde yaşanan olumsuz olaylar sonucu hastalığın ortaya çıkışını kolaylaştırdığını savunmaktadır.

Şizofreni açısından yüksek riskli ergenlerde yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında çift vuruş hipotezini destekleyen kanıtlar bulunmuştur (Bloemen et al., 2010).

2.2.1.3. Fizyolojik Beyin Gelişimi ve Nörogelişimsel Hipotezdeki İzdüşümü

Beyin gelişiminde 3 temel aşama bulunmaktadır.

1.Hamilelik döneminde nöron gelişimi ve bağlantılar oluşur.

2.Doğumdan 6 yaşına kadar beyin erişkin beynin %95'ine ulaşır ve beyin gelişiminin en hızlı olduğu dönemdir.

3.6 yaşından erken erişkinlik dönemine kadar beyaz cevher gelişimi ve sinaptik bağlantı gelişimi devam eder (Groeschel et al., 2010).

Bu 3 aşamadan herhangi bir dönemde ortaya çıkan hasar psikiyatrik hastalığa yatkınlığı artırır.

Gebelik döneminde; annenin madde ve esrar kullanımı (Semple et al., 2005), influenza, herpes simpleks ve toxoplasma gondii enfeksiyonlarını geçirmesi (Altamura et al., 2014, Brown and Derkits, 2009), prematüre doğum (Nosarti et al., 2012), doğum komplikasyonları (Cannon et al., 2002), kromazomal anomaliler, yetersiz beslenme şizofreniye yatkınlığı artırmaktadır.

Çocukluk döneminde; düşük sosyoekonomik düzey sebebiyle yetersiz beslenme çocukluk çağı enfeksiyonları, ebeveyn ihmali ve çocukluk çağı travmalarının şizofreni riskini arttırmaktadır (Brown, 2011).

Ergenlik döneminde; madde kullanımı (De Hert et al., 2011) ve kafa travması (Orlovska et al., 2014) şizofreni riskini arttırmaktadır.

2.2.2. Nörodegeneratif Hipotez

Nörodegenerasyon sinir sisteminin spesifik bölgelerindeki nöronların farklı mekanizmalarla progresif ve irreversibl kaybıdır. Bu hipotez şizofreninin kronik ve ilerleyici bir hastalık olduğunu; biyokimyasal değişiklikler sonucu nörolojik işlevlerdeki kayba bağlı olarak davranışsal değişikliklerin meydana geldiğini savunmaktadır (Hardy and Gwinn-Hardy, 1998).

Şizofreninin ortaya çıkışıyla ilgili birçok hipotez öne sürülmüş olup, bu hipotezlerden bir tanesi de nörodegenerasyondur. Nörodegenerasyonun gelişiminde, genetik etmenler, gri cevher kaybı, katekolamin metabolizmasındaki değişiklikler, dopamin sentezindeki değişiklikler dopaminerjik presinaptik değişiklikler, enfeksiyonlar, çocukluk çağı travmaları, annede madde kötüye kullanımı, BDNF gibi nörotrofik maddelerin eksikliği, beyinde insülin disregülasyonu, artmış oksidatif stres ve nöronal apoptozis gibi bir çok etmen yer almaktadır (Archer et al., 2014, Patel et al., 2017)

2.2.2.1. Beyinde Morfolojik Değişikler

Yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında şizofreni hastalarında morfolojik farklılıklar olduğu tespit edilmiştir. Yapılan bir Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRI) çalışmasında temporal lob hacminde % 74 frontal lob hacminde % 66,67 ve %59 unda beyin hacminin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha küçük olduğu saptanmıştır (Hulshoff Pol and Kahn, 2008).

Şizofreni hastalarında yapılan izlem çalışmalarında talamusta yıllık %7 oranında kayıp olduğu tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda gri ve beyaz cevher sonucu 3. ve lateral ventriküllerde genişleme olduğu bu genişlemenin ilk atak psikoz ve erken başlangıçla ilişkisi olduğu düşünülmektedir (Rund, 2009)

Davis ve arkadaşlarının yaptığı postmortem çalışmalar sonucunda oligodentrositlerin beyaz cevher hacminde azalmadan sorumlu olabileceği düşünülmüştür (Davis et al., 2003). Yapılan çalışmalar oligodentrosit sayısı ve miyelinizasyon gen ifadesi değişikliklerin şizofrenide prefrontal kortekste ki beyaz cevher hacminin azalmasıyla ilişkili olabileceği tespit edilmiştir (Bartzokis et al., 2011).

2.2.2.2. Nöroplastisite ve Bağlantı Değişiklikleri

Şizofrenide ilerleyici nörodegenerasyonu açıklayacak başka bir mekanizma nöroplastisitenin azalmasıdır. Nöroplastisite; sinir sisteminin iç ve dış uyarılara karşı yapısal ve işlevsel özelliklerini uyarılma becerisidir (Voss et al., 2018). Nöroplastisite bağlantılar arasındaki budanma, hafıza ve öğrenme gibi beyin işlevlerinin gelişimini ve işlevlerini normal bir biçimde yerine getirmesine olanak sağlar (Patel et al., 2017). Nöroplastisite kısa süreli yada uzun süreli etkilere sahip olabilir. Kısa süreli plastisite, sinaptik plastisite olarak da adlandırılır. Sinaptik plastisite sinaptik aktiviteye bağlı olarak çok kısa zaman aralıklarında çalışır ve sinaptik etkinlik ve gücü düzenler (Fioravante and Regehr, 2011). Sinaptik plastisite, deneyimlerin duygu, düşünce ve davranışları değiştirebilmesine olanak sağlar (Ozdemir and Ozdemir, 2016). Uzun süreli nöroplastisite ise sinirsel devreleri düzenleyen, kortikal ağların yapısında ya da işleyişinde kalıcı değişikliklere yol açan deneyimlere bağlı mekanizmalar bütünüdür (Yang et al., 2011).

Merkezi sinir sisteminde nöroplastik değişiklikler şu şekildedir: 1. Dendritlerde dallanmanın artması ya da azalması 2. Dendrit boylarında uzama 3. Yeni sinaps oluşumu 4. Dendritlerde budanma 5. Var olan sinapsların azalması ya da artması 6. Yeni nöron oluşumu 7. Nöron ölümü, 8. Beyin metabolitlerinde artma ya da azalma 9. Nöronların sstereze karşı dirençlerinin artması 10. Nöronların sinaps sonrası etkinliklerinde değişiklikler 11. Nörotrofik faktörlerin etkinliklerinde değişiklik. Tüm bunların sonucunda var olan sinapslarda etkinlik artabilir, azalabilir yeni bağlantılar kurulabilir ya da var olan bağlantılar güçlenebilir (Fis and Berkem, 2009, Aoyama et al., 2014).

Nöroplastisitenin çeşitli nedenler sebebiyle kaybı sonucunda dentritik dallanmada azalma, dendrit boylarında kısalma, var olan sinapsların azalması, nöron ölümü ve

nöronların strese karşı dirençsiz hale gelmesi şizofreni de devam eden nörodegenerasyonu açıklayan başka bir mekanizmadır.

2.2.2.3. Biyokimyasal Değişiklikler

Şizofrenide nörodegenerasyon hipotezinin değişkenlerinden bir tanesi de biyokimyasal değişkenlerdir.(Najas-García et al., 2014). Bu alanda yapılan çalışmalarda dopamin fazlalığının sadece şizofrenide pozitif belirtilere yol açmadığı aynı zamanda oksidatif stres sonucu hücre ölümü ve nörodegenerasyon da rol oynadığı gösterilmiştir(Gaur et al., 2008).

Dopamin hipotezi şizofreniyi açıklamakta yetersiz kalınca farklı nörotransmitter ve reseptör sistemleri üzerinde çalışmalar artmıştır. Bunlardan bir tanesi de glutamat reseptörü olan NMDA reseptörüdür. NMDA reseptör hipofonksiyon hipotezi olarak bilinen bu teori; inhibe edici yollardaki inhibisyonun azalması sonucu uyarıcı nöronlarda aşığıya doğru aşırı uyarıma yol açmakta ve internöronlar üzerinde NMDA reseptörlerinin eksikliği kortikal bölgelerde glutamat artışına yol açmakta; net etki tüm yollardaki inhibisyonun ortana kalkması olarak sonuçlanmaktadır (Özdemir and Özdemir, 2016). Kortikal alanlarda glutamat artışı ve aşırı NMDA uyarımı eksitotoksisteye ve bunun neticesinde nörodegenerasyona yol açtığı düşünülmektedir. Glutamata bağlı NMDA kanalları aracılığı ile ortama yüksek miktarda sodyum ve kalsiyum girişi olur. Ortamda kalsiyum fazlalığı oksidatif strese neden olan serbest radikalleri artırır (Coyle and Puttfarcken, 1993).

Nörotrofik faktörlere yeterince maruz kalmayan nöronlar serotonin veya glutamat ile aşırı uyarılı ve bu uyarılma apoptozis yollarını aktive eder. Hücrelerde ki Bax/Bcl-2 aktivasyonu hücre ölümünü gösterir. Yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre % 50 daha fazla Bax/Bcl-2 aktivasyonu olduğu tespit edilmiştir (Lawrie et al., 2002).

2.3. BEYİN KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR (BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR- BDNF)

Nörotrofik faktörler yetişkin beyindeki nöroplastisite de ve nörogelişiminde önemli rol oynamaktadır. Bunlar sinir büyüme faktörü (NGF), Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF), nörotrofin 3 (Lewin and Barde, 1996), nörotrofin 4/5 gibi büyük dimerik polipeptid ailesidir (Maisonpierre et al., 1990, Lewin and Barde, 1996, Huang and Reichardt, 2001).

Bir çok nöromodülatör faktör sinaptik nöroplastisiteye etkilemekte fakat diğer nöromodülatör faktörlerin aksine BDNF sinaptik plastisite de kilit rol oynamaktadır (Park and Poo, 2013).

2.3.1. BDNF'nin nörobiyolojisi

BDNF yetişkin beyinde bulunan en baskın nörotrofindir. Yapılan çalışmalarda BDNF'in santral ve periferik sinir sisteminde farklı etkilere yol açtığı tespit edilmiştir (Sasi et al., 2017). Memelilerde BDNF gen yapısı yüksek oranda korunmuş olup nöronlarda üretilir ve hücreye özeldir.

BDNF üretimini sağlayan nöronların beyinden çıkarılması beyinde ki BDNF düzeylerini ciddi miktarda azaltmakta olup bazı kortikal dokularda BDNF olduğu saptanmıştır (Rauskolb et al., 2010). Beyinde mikrogliaların da BDNF kaynağı olduğu bulunmuş olup omurda da öğrenemeye dayalı gelişimde etkili olduğu; eksikliğinde kortikal yapılarda öğrenmeye dayalı gelişimin sekteye uğradığı tespit edilmiştir (Parkhurst et al., 2013).

Periferik sinir sisteminde BDNF hücre ölümünü önlerken ; santral sinir sisteminde sinaptik nöroplastisiteden sorunludur (Sendtner et al., 1992, Rauskolb et al., 2010) . BDNF'in santral sinir sisteminde kaybı nöron miktarında azalmaya yol açmazken omurga yoğunluğunda ve dentritik karışıklıkta azalmaya yol açar (Rauskolb et al., 2010). Bu durum santral sinir sistemindeki BDNF'in hayatsal fonksiyonları sürdürme de değil farklılaşmayı sağladığı düşünülmektedir.

2.3.2. BDNF Türleri

Yeni yapılan çalışmalarda bdnf geninden 3 farklı protein üretildiği bulunmuştur (Hempstead, 2015). Bunlar öncü BDNF, BDNF olarak anılan olgun BDNF ve prodomain BDNF'tir. Üç BDNF türü de aktiftir.

Öncü BDNF endoplazmik retikulum için pre-proBDNF adı verilen bir sinyal peptidi içerir. Pre-proBDNF 129 aminoasit içermektedir (Hempstead, 2015). Taşıyıcı yolda sinyal peptidi öncü BDNF'ten ayrılır ve öncü BDNF hücre dışı proteazlar ile parçalanarak 118 aminoasitlik olgun BDNF'e dönüşür (Pang et al., 2004, Hempstead, 2015)

2.3.3. BDNF Reseptörleri

Nörotrofinler tropomyozin reseptör kinaz ve p75 nörotrofin reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterirler (Dechant and Barde, 2002, Murer et al., 2001). BDNF TrkB reseptörüne yüksek afiniteye bağlanır ve TrkB nin BDNF için uyarılmış aktivasyonu nöroplastisite için önemlidir (Kuipers and Bramham, 2006). Fizyolojik koşullar altında dimerik olgun BDNF p75 nörotrofin reseptörüne daha düşük afinite ile bağlanırken pro-BDNF daha yüksek afinite ile bağlanmaktadır (Kuipers and Bramham, 2006).

Pro-BDNF'in p75 NTR'ye bağlanması sinaptik plastisite de negatif etkiye sahipken olgun BDNF'nin ifadesinde ki artış ve TrkB reseptörüne yüksek afinite ile bağlanması sinaptik plastisite üzerine olumlu etkiye sahiptir (Hempstead, 2015).

BDNF'in TrkB reseptörüne bağlanması sonrası sonrası TrkB reseptörü dimerize olarak intrinsik protein kinaz aktivasyonu kazanır ve otofosforilasyon olur bunun sonucunda hücre içi kaskad sistemleri aktive olur (Park and Poo, 2013).

2.3.4. BDNF ve Glutamat İlişkisi

BDNF ve nörotransmitter sistemdeki kaskadlar karşılıklı etkileşerek sinaptik plastisitenin gelişimini hızlandırır. BDNF beyinde başlıca öğrenme, hafıza ve sinaptik plastisitenin temelini oluşturan glutamaterjik sinapslarda bulunur (Sasi et al., 2017). Plastisiteye neden olan nöronal aktivite sonucunda ortama BDNF ve glutamat salgılanır. BDNF tirozin kinaz B (TrkB) reseptörüne bağlanarak düzenleyici sinyal kaskadlarını aktive eder. Presinaptik BDNF-TrkB aktivasyonu nörotransmitter salınımı artırırken postsinaptik BDNF-TrkB aktivasyonu iyonotrofik glutamat reseptörlerinin açık kalma süresini ve işlevunu artırır. BDNF glutamaterjik nöronların aşağı yönlü uyarımları sırasında mevcut kaskadı modüle eder (Sasi et al., 2017).

2.3.5. Sinaptik plastisite ve Uzun Süreli Potansiyelizasyon

Sinaptik plastisite kavramı 1949 yılında Hebb tarafından öne sürüldü. Hebb bazı hücrelerin kendi aralarında iletişimi güçlendirirken bazılarının iletişimi azalttığı ifade etti (Leal et al., 2017) O zamandan bu zamana sinaptik plastisite kavramı üzerinde birçok çalışma yapılmıştır.

Uzun süreli kuvvetlenrime ve uzun süreli depresyon sinaptik plastisitenin hücrel modellerini oluşturmaktadır (Sasi et al., 2017). Hipokampüsteki uzun süreli kuvvetlendirme en çok çalışılan sinaptik plasitisite alanıdır. Yapılan çalışmalarda üç çeşit sinaptik kuvvetlendirme şekli gösterilmiştir. Bunlar kısa süreli kuvvetlendirme, erken uzun süreli kuvvetlendirme ve geç uzun süreli kuvvetlendirmedir. Kısa süreli kuvvetlendirme ve erken uzun süreli kuvvetlendirme var olan proteinleri modifikasyonunu içerir ve geçicidir. Geç uzun süreli kuvvetlendirme ise gen ekspresyonunu içeri ve kalıcıdır (Kandel, 2001)

2.3.6. BDNF ve Nöroplastisite

BDNF sinaptik plasitisite için önemli bir nörotrofin olup yapılan bir çok çalışmada uzun süreli kuvvetlendirme için BDNF'nin gerekli olduğu tespit edilmiştir (Korte et al., 1995).

BDNF'nin uzun süreli kuvvetlendirme üzerine etkileri en iyi hipokampüsün CA1 bölgesinde gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada homozigot ve heterozigot BDNF geni kapatılmış farelerin uzun süreli kuvvetlendirme etkisinde azalma olduğu gösterilmiştir (Korte et al., 1995). Yapılan başka bir çalışmada ise 2-3 hafta boyunca BDNF gen ekspresyonu durdurulan farelere 30 dakikalık BDNF uygulaması sonrası uzun süreli potansiyelizasyonun tekrar başladığı ve CA1 nöronlarında sinaptik iletimi tersine çevirdiği tespit edilmiştir (Patterson et al., 1996). Hipokampal gelişim için pre ve post sinaptik BDNF aktivasyonu ve TrkB reseptör aktivasyonu gerekli olup, glutamaterjik sistem ile etkileşimleri sinaptik plastisiteye katkı sağlamaktadır (Sasi et al., 2017).

2.3.7. BDNF'in Psikiyatrik Hastalıklarda ki Rolü

BDNF ve TrkB reseptör sistemindeki değişiklikler şizofreni, anksiyete bozukluğu, otizm spektrum bozuklukları ve depresyon gibi bir psikiyatrik hastalıkla ilişkilendirilmektedir (Autry and Monteggia, 2012).

Majör depresif bozukluk hastalarında yapılan çalışmalarda erken yaşam olayları ve akut stresin depresyona yatkınlık oluşturduğu ve BDNF düzeylerinin stres sonucunda azaldığı tespit edilmiştir (Charney and Manji, 2004). Majör depresif bozuklukta BDNF düzeylerinin azaldığı antidepresan tedavi ile BDNF düzeylerinin arttığı ve normale geldiği bulunmuştur (Ahmed et al., 2015). İntihar sonrası ölen ve majör depresif bozukluğu olan kişilerden postmortem alınan hipokampus bölgesindeki serum örneklerinde BDNF ve TrkB seviyelerinin azaldığı tespit edilmiştir (Castrén and Rantamäki, 2010).

Bipolar duygulanım bozukluğu tanısı alana hastalarda yapılan çalışmalarda valproik asit ve lityum tedavisi sonrası BDNF düzeylerinin arttığı tespit edilmiş olup TrkB reseptörünün aşağı yollarda antidepresan ilaç tedavilerine benzer sinyal etkinliği gösterdiğine dair veriler mevcuttur (Hashimoto et al., 2002).

Post travmatik stres bozukluğunda korku hafızası önemli bir rol oynamaktadır. Yapılan hayvan çalışmalarında V66M BDNF mutasyonu olan kemirgenlerde yapılan çalışmada anormal korku hafızası bulunmuştur (Monteggia et al., 2004). Hipokampüste BDNF gen ifadesi silinmesi korku oluşumunu engellemektedir. TrkB antagonisti verişerek yapılan bir çalışmada korku öğrenmesinin engellendiğinin bulunmuş olup; bununda post travmatik stres bozukluğunda olası tedavi hedefleri arasında yer almaktadır (Andero et al., 2011).

2.3.8. BDNF ve Şizofreni

Şizofreni hastalarında serum BDNF düzeyleri ile ilgili yapılmış birçok çalışma vardır. Yapılan çalışmaların bir çoğunda serum BDNF düzeyleri düşük bulunurken (Toyooka et al., 2002, Grillo et al., 2007, Ikeda et al., 2008, Zhang et al., 2008, Vinogradov et al., 2009, Xiu et al., 2009) (Rizos et al., 2010) az sayıda çalışmada ise BDNF düzeyleri yüksek bulunmuştur (Gama et al., 2007, Reis et al., 2008). Yapılan bir meta analiz de ise ilaç kullanımı olmayan ve olan şizofreni hastalarının sağlıklı

kontrol grubuna göre serum BDNF düzeyleri düşük bulunmuştur (Green et al., 2011).

Ayrıca ilk atak ilaç kullanmayan şizofreni hastalarından alınan BOS ve plasma örneklerinde de BDNF düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (Pillai et al., 2010).

Antipsikotik ilaçların serum ve plasma BDNF düzeyleri üzerine etkisini araştıran çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalardan bir tanesinde Klozapin kullanan şizofreni hastalarında klozapin dozu ile BDNF düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunurken aynı korelasyon eş değer dozdaki tipik antipsikotiklerle bulunmamıştır (Pedrini et al., 2011). En az 6 ay antipsikotik ilaç kullanan ve 5 yıllık hastalık sürecine sahip kronik şizofreni hastalarında BDNF düzeylerinin normal kontrollere göre düşük olduğu ve BDNF düzeylerinin hastalığın negatif belirti şiddeti ile negatif korelasyon gösterdiği ancak ilaç kullanım süresi ve dozuyla ilişkili olmadığını bulunmuştur (Tan et al., 2005). Yapılan başka bir çalışmada haloperidol ve risperidonun hipokampüste BDNF düzeylerini azaltırken klozapin ve olanzapinin BDNF düzeylerini arttırdığı bulunmuştur (Pillai et al., 2010). Fakat yapılan başka bir çalışmada klozapinin hipokampüste tam tersi etkisi olabileceği de söylenmektedir (Durany and Thome, 2004).

Şizofreni etyolojisi araştırılırken genetik birçok çalışma yapılmıştır. BDNF ile ilişkili en çok V66 M geni ve C270T geni incelenmiştir (Autry and Monteggia, 2012). V66M polimorfizmi azalmış BDNF salınımla ilişkili bulunmuştur (Numata et al., 2006). C270T polimorfizmi BDNF geninin kodlanmayan 5 bölgesinde bulunmaktadır. Bu gen ile şizofreni arasındaki ilişki net olmamakla birlikte şizofreni hastalarıyla sağlıklı kontrollerde yapılan bir çalışmada bu alelin sıklığının arttığını göstermektedir (Nanko et al., 2003).

2.3.9. BDNF ve Nörobilişsel işlevler

BDNF ile yapılan hayvan modelleme çalışmalarında BDNF'nin öğrenme hafıza bilişsel işlevler duyguların algılanması ve düzenlenmesi gibi beynin daha üst düzey işlevlerinde da işlevi olduğunu göstermiştir (Sasi et al., 2017).

Son dönemde yapılan bir metaanaliz çalışmasında serum BDNF ve nörokognitif işlevler arasındaki korelasyonlar değerlendirilmiştir. Bu meta-analizde akıl yürütme ve problem çözme, dikkat ve tüm nörokognitif fenotipleri içeren çalışmalar meta-analize dahil edilmiştir. Bu meta-analizde dikkat ve serum BDNF düzeyleri arasında anlamlılık yokken akıl yürütme ve problem çözme ile tüm nörokognitif testleri serum BDNF düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (Ahmed et al., 2015).

2.4. SİNİR BÜYÜME FAKTÖRÜ (NERVE GROWTH FACTOR-NGF)

Nörotrofinler özellikle beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve sinir büyüme faktörü (NGF), merkezi ve periferik sinir sistemlerinin nörogelişimi ve korunmasında çok önemli modülatörlerdir.

2.4.1. NGF'nin Nörobiyolojisi

Nöron büyüme faktörü nörotrofinler arasında en kapsamlı incelenen moleküldür. 118 aminoasitten oluşmaktadır. NGF nöronal rejenerasyonu, nöronal farklılaşmayı ve sempatik ve duyuşsal nöronlarda ağrı duyusunu düzenlemektedir (Sofroniew et al., 2001). NGF, bağışıklık ve sinir hücreleri ile melanositler, düz kas hücreleri, melanositler, fibroblastlar ve Schwann hücreleri gibi periferik hücreler tarafından endojen olarak proNGF olarak üretilir (Sofroniew et al., 2001). ProNGF endoplazmik retikulum lümenine taşınır. Buaradan ekzositoz ile hücre içine atılarak matur formu olan NGF 'ye dönüşür (Aarao et al., 2018).

NGF mast hücreleri, lenfositler ve makrofajlarda inflamasyonu tetiklerken; fibroblastlar ve keratinositler üzerinde doku onarımını indükler. Schwan hücresi oligodentrosit ve nöronları etkileyerek farklılaşma, olgunlaşma plastisite, apoptozis ve hücre göçünü sağlamaktadır (Aarao et al., 2018).

2.4.2. NGF Reseptörleri

Diğer nörotrofinlerde olduğu gibi NGF'nin bağlandığı iki ana reseptör vardır. Bunlar TrkB ve p75 reseptörleridir. NGF TrkB 'ye yüksek afinite ile bağlanırken P75 e düşük afinite ile bağlanmaktadır. NGF'nin TrkB'ye bağlanması otodoforilasyona yol açar ve P13K/akt yolunu aktive ederek nöronal sağ kalım ve farklılaşmaya yol açar. P75 reseptörüne bağlanma ise c-Jun Kinaz yolunu aktive ederek apoptozis yolağını indükler. P75 reseptörü aynı zamanda TrkB reseptörünün aktivasyon sonrası kaskad sistemlerini de modüle eder (Niederhauser et al., 2000).

2.4.3. NGF'nin Psikiyatrik Hastalıklarda ki Rolü

NGF şizofreni, bipolar bozukluk ve depresyon gibi diğer psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisi ile ilişkilendirilmektedir.

Yapılan bir çalışmada intihar mağdurlarının hipkampüsünde sağlıklı kontrollere göre NGF düzeyleri daha düşük bulunmuştur (Dwivedi et al., 2005). Depresyon tanısı almış hastaların antidepresan tedavi sonrası NGF düzeylerinde artış tespit edilmiştir (Alfonso et al., 2006). Ratlarda yapılan bir çalışmada NGF'nde antidepresanlar gibi etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir (Overstreet et al., 2010).

2.4.4. NGF ve Şizofreni

NGF sadece nöronların gelişiminde değil nöronların farklılaşması korunması, hayatta kalması, dentrit dallanması ve sinaptik plastisitede rol oynayarak beynin yapısal gelişimin etkilemektedir (Large et al., 1986). Her ne kadar periferik NGF ölçümünün santral NGF düzeylerini yansıtmadığını söyleyen çalışmalar olsada NGF kan beyin bariyerini en iyi geçen nörotrofindir. Şizofreni alanında yapılan çalışmalar antipsikotik tedavi sonrası Periferik NGF düzeylerinin arttığını tespit etmişlerdir (Tang et al., 2003).

NGF düzeyleri hem otizm gibi nörogelişimsel hem de diğer psikiyatrik rahatsızlıklar arasında ilişki bulunmuştur (Qin et al., 2017)Qin, Feng et al. 2016, Rao, Martinez-Cengotitabengoa et al. 2017). Şizofreni bu konuda ki araştırmaların yeni ilgi alanlarından biridir. Şizofreninin nörotrofin hipotezine göre; şizofreni hastalarının beyinlerindeki değişiklikler nörotrofik faktörleri içeren gelişmekte olan süreçlerin bozulmasının sonucu olmaktadır. Bu hipotez esas olarak şizofrenide BDNF'nin

anormal regülasyonu, özellikle şizofreni hastalarında azalan periferik kan BDNF seviyeleri ile desteklenmiştir. Birkaç meta-analiz ile birlikte, klinik çalışmalardan elde edilen tutarsız bulgular nedeniyle, şizofrenide NGF'nin düzenlenmesi belirsizliğini korumaktadır. Ancak bu konuda son zamanlarda yapılan bir metaanaliz azalmış periferik kan NGF seviyesi ile şizofreni hastalığının psikopatolojisinin ilişkili olduğunu göstermiştir (Qin, Wu et al. 2017). İlaç kullanımının NGF-beta düzeylerine etkisini araştıran bir çalışmada başlangıçta kontrol grubuna göre yüksek bulunan NGF ve BDNF düzeyleri 40 günlük antipsikotik kullanımı (klozapin ve risperidon) sonrası azalmış ancak bunlardan sadece NGF-beta düzeyleri anlamlılık düzeyine ulaşmıştır. Bununla birlikte NGF düzeylerinin kontrollerden farklı olmadığını ve tedavi ile değişmediğini bildiren çalışmalarda mevcuttur (Lee and Kim 2009).

Yapılan birçok çalışmada serum NGF düzeylerinin şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre azaldığı bildirilmiştir. Periferik kanda ki NGF'nin azalmasının yanı sıra serebrosipinal sıvıda da NGF seviyelerinin ve NGF reseptör düzeylerinin azaldığı gösterilirken (Zakharyan et al., 2014); NGF otoantikörlerinin arttığı bulunmuştur (Klyushnik et al., 1999).

2.5. GLİAL HÜCRE DİZİSİ KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR (GLİAL CELL LINE-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR-GDNF)

GDNF ve BDNF psikiyatrik bozuklukların patogenezi ve tedavisi ile ilişkili olan sinaptik plastisite temel rol oynayan belirteçlerdir.

2.5.1. GDNF'nin Nörobiyolojisi

GDNF merkezi sinir sisteminde yaygın olarak üretilir ve dopaminerjik nöronları korurken; aynı zamanda onarılmasını sağlar (Ortmann and Hellenbrand, 2018). GDNF'nin ilk izolasyonundan sonra (Lin et al., 1993) yapılan çalışmalar sonrası GDNF ligand ailesinin 4 üyesi olduğu tespit edildi. Bunlar GDNF, Neurturin, Artemin ve Persephin'dir (Airaksinen and Saarma, 2002)

İnsanlarda ve kemirgenlerde GDNF'nin 2 formu eksprese edilmektedir. Bunlar uzun form olan α -pro-GDNF ve 78 sekanslık bir dizinin kesilmesi sonucu oluşan β -pro-

GDNF'dir.(Suter-Crazzolara and Unsicker, 1994). α -pro-GDNF ve β -pro-GDNF aynı dokularda farklı oranlarda eksprese edilmektedir (Airavaara et al., 2011). α - ve β -pro-GDNF'nin salgılanma şekilleri birbirinden farklıdır. α -pro-GDNF yapısal olarak salgılanırken, β -pro-GDNF aktiviteye bağlı olarak salgılanmaktadır (Lonka-Nevalaita et al., 2010).

2.5.2. GDNF Reseptörleri

GDNF ve GNF ligand ailesinin keşfinden sonra reseptör sistemleri araştırılmaya başlanmıştır. GDNF ve diğer 3 liganda GDNF aile reseptörü α adı verilen bir reseptör ailesine bağlanarak etki gösterir. GFR α reseptör ailesinin 1-4 e kadar 4 farklı alt tipi bulunmaktadır (Airaksinen and Saarma, 2002)

GDNF ligand ailesi GFR α reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanır fakat hücre içi alana sahip olmadıkları için plazma membranına lipid bir parça ile tutunurlar (Airaksinen and Saarma, 2002). GDNF ve GFR α kompleksi reseptör tirozin kinaz (RET) sistemini aktive eder. Bu sistem klasik RET sistemine benzer şekilde işleyerek Ras / MAP kinaz ve PI3K / AKT yollarını aktive eder (Ibáñez, 2013).

2.5.3. GDNF ve Psikiyatrik Hastalıklar

GDNF, şizofreni, bipolar bozukluk, anksiyete, depresyon obsesif-kompulsif bozukluk otizm ve bağımlılık gibi birçok psikiyatrik hastalığın etyolojisinde yer alabileceği düşünülmekte olup hakkında birçok çalışma yapılmaktadır (Ibanez and Andressoo, 2017).

GDNF'nin anksiyete ve depresyondaki rolü son dönemde yapılan GDNF gen polimorfizminin keşfinden sonra anlaşılmaya başlanmıştır(Ibanez and Andressoo, 2017). Depresyon hastalarında yapılan çalışmalarda serum GDNF düzeyleri sağlıklı kişilere göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (Lin and Tseng, 2015). Yapılan başka bir çalışma da ise ilk atak depresyon hastaları ile sağlıklı kontroller arasında fark saptanmazken tekrarlayan depresif atak gösteren hastalarda ilk atak depresyon hastalarına göre GDNF düzeyleri anlamlı oranda düşük bulunmuştur (Lee et al., 2016).

Depresyon belirtileri oluşturularak modellenen farelere fluoksetin ile tedavi sonrası serum GDNF düzeyleri ölçülmüş tedavi öncesine göre anlamlı yükselme tespit

edilmiştir (Ibanez and Andressoo, 2017). Fakat GDNF'nin tedavi de etkinliği henüz tam olarak anlaşılammış olup ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Son dönemde bipolar hastalarda yapılan bir çalışmada manik dönemde serum GDNF düzeyleri depresif döneme göre daha yüksek bulunmuştur (Tunca et al., 2015). Bu da depresif bozukluk hastalarında düşük bulunmasını anlamlı kılar fakat. Yapılan çalışmalar birbiriyle çeişkili sonucalar içermektedir. Tedavi alan obsesif kompulsif bozukluk alan hastalarda GDNF düzeyleri antidepresan kullanımı arasında pozitif korelasyon saptanmış olup daha önce yapılan çalışmayla benzer sonuçlara ulaşılmıştır (Tunca et al., 2015, Fontenelle et al., 2012).

Nörotrofik faktörle ve dikkat eksikliği hiperaktivite ile ilgili son dönemde yapılan bir çalışmada sağlıklı kontrollere göre GDNF düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (Shim et al., 2015).

2.5.4. GDNF ve Şizofreni

Şizofreni, bipolar manik epizod ve bipolar/unipolar depresyon, obsesif kompulsif bozukluk tanılı hastalarla yapılan bir çalışmada serum GDNF düzeylerinin mani grubunda sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunurken şizofreni grubunda düşük bulunduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada BDNF düzeyleri tüm hasta gruplarında düşük bulunmuştur. Bu çalışma yazarlar tarafından mani ve şizofreni hastalarında glial işlevlerin diğer major psikiyatrik rahatsızlıklardan farklılık gösterdiği şeklinde yorumlanmıştır (Tunca et al., 2015).

Bir başka çalışma uzun süreli antipsikotik kullanımına bağlı olduğu düşünülen ve Tardiv diskinezi (TD) olarak adlandırılan hareket bozukluğuna sahip şizofreni hastalarında serum GDNF düzeylerinin normal kontroller ve TD 'si olmayan şizofrenisi olan hastalardan daha düşük olduğunu tespit etmiştir. Bu durum GDNF'nin nöroprotektif etkisine işaret edebilir (Ye et al., 2018).

Yeni yapılan başka bir çalışma şizofreni hastaları ve ilk atak depresif hastalar ve sağlıklı kontroller serum GDNF düzeyleri arasında bir fark olmadığını bildirmiştir (Skibinska et al., 2017). Yine başka bir çalışmada şizofreni hastalarıyla sağlıklı kontroller arasında serum GDNF düzeyleri arasında fark bulamamakla birlikte, aynı çalışmada GDNF düzeyleri sağlıklı kontrollerde işlem belleği ile şizofreni

hastalarında ise dikkat eksikliği ile ilişkili bulunmuştur (Niitsu et al., 2014). Sonuç olarak GDNF düzeyleri şizofreni patogenezi arasındaki ilişki henüz yeterince araştırılmış değildir ve yeni çalışmalara ihtiyaç var gibi gözükmektedir.

2.6. KLOTHO

Klotho ismini yaşamın ipliğini çeviren yaşam tanrıçasından alan bir antiaging proteindir (Kuro-o et al., 1997). Klotho Kuro-o ve ark tarafından tavşan tipi sodyum potasyum pompasını aşırı ekspere eden fareler geliştirmeye çalışırken NHE-1 transgeninin klotho promoter bölgesinin sokulması sonucu erken yaşlanma fenotipinin ortaya çıkması sonucu keşfedilmiştir. Klotho eksikliği olan (Klotho^{-/-}) farelerin sonraki analizi, yürüme bozukluğu, amfizem, osteoporoz, arteryoskleroz, hipomiyelinasyon, hipokampal nörodejenerasyon ve kognitif defisitler gibi sistemik yaşa bağlı anormallikleri ortaya çıkarmıştır (Chen et al., 2013, Kuro-o et al., 1997, Nagai et al., 2003).

2.6.1. Klotho'nun Biyolojik Özellikleri

İnsanlarda Klotho geni, kromozom 13 üzerinde bulunur (Tohyama et al., 2004). Klotho'un membrana bağlı formu FGF23 için koreseptördür (Urakawa et al., 2006). sKlotho, iyon kanallarını modüle eder (Cha et al., 2009, Chang et al., 2005), bir antioksidan görevi görür, insülin / IGF1 sinyalini inhibe eder ve oligodendrosit olgunlaşmasını artırır. Klotho ağırlıklı olarak böbrekte bulunur, fakat aynı zamanda beyin, akciğer, iskelet kası, idrar torbası, testis ve yumurtalıklarda da bulunur (Kuro-o et al., 1997). Bazı gruplar Klotho ve bilişsel performans arasında bir ilişki saptamışlardır (Degaspari et al., 2015, Dubal et al., 2014, Nagai et al., 2003). Ancak moleküler mekanizmalarla ilgili çok az şey bilinmektedir. Klotho'nun beyinde ve varsayılan bir reseptör tanımlanmamıştır.

Klotho büyük bir ekstrasellüler daha küçük bir intrasellüler yapısı olan bir transmembran proteindir. Klotho İnsülin/IGF1 'i inhibe ederek antioksidan enzim yapımını arttıran FOXO transkripsiyon faktörünü aktive eder. Bunun sonucunda süperoksit dizmutaz ve katalaz gibi antioksidan enzimlerin ekspresyonunu arttırarak yaşlanmayı ve oksidatif stresi baskılar (Kurosu et al., 2005). Aynı zamanda p53/p21,

siklik AMP, prtein Kinaz C gibi hücre içi yolakları etkiler. İyon kanallarının aktivitesini düzenleyerek glikosidaz enzimi gibi görev görür.

Bizim mekanizma anlayışımızın çoğu, Klotho'nun FGF23 için koreceptor olarak hareket ederek böbrekteki vitamin D, kalsiyum ve fosfat seviyelerini düzenlemesinden kaynaklanır (Kuro-o, 2012, Kurosu et al., 2005, Urakawa et al., 2006). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda özel spesifik antikörler kullanılarak daha kısa salgılanan bir klotho izoformu beyinde tespit edilmiştir. Salgılanan rekombinant Klotho'nun hipokampal hücrelere FGF23 ile birlikte uygulanmasının, Akt yolunun aktivasyonu yoluyla nöronal morfolojiyi ve sinaptik yoğunluğu etkilemesidir (Hensel et al., 2016).

2.6.2 Klotho ve Bilişsel İşlevler

Klotho hem bilişsel işlevlerle hem de yaşlanma ile ilişkilidir ve klothonun geninin fazla ifade edilmesinin ömrü uzattığı, ifadedeki azalmanın ise kısa ömür ve bilişsel yıkımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Tsuji-kawa et al., 2003, Morar et al., 2018). Farelerde yapılan çalışmalarda Klotho geninin inaktivasyonu yaşlanmaya neden olup ömrü azaltırken Klotho geni indüklenmiş farelerde ömrün uzadığı tespit edilmiştir (Kurosu et al., 2005). KL-VS olarak bilinen ve klotho geninin insanlardaki varyantı olartak kabul edilen gen; homozigot genotipe sahip bireylerde kısa ömür ile ilişkililikten heterozigot olan bireyler uzun ömürlüdür (Arking et al., 2002)

Klotho büyük bir ekstrasellüler daha küçük bir intrasellüler yapısı olan bir transmembran proteindir. Klotho İnsülin/IGF1 'i inhibe ederek antioksidan enzim yapımını arttıran FOXO transkripsiyon faktörünü aktive eder. Bunun sonucunda süperoksit dizmutaz ve katalaz gibi antioksidan enzimlerin ekspresyonunu arttırarak yaşlanmayı ve oksidatif stresi baskılar (Kurosu et al., 2005). Aynı zamanda p53/p21 , siklik AMP , prtein Kinaz C gibi hücre içi yolakları etkiler. İyon kanallarının aktivitesini düzenleyerek glikosidaz enzimi gibi görev görür.

Klotho geninde mutasyon olan farelerde bilişte ciddi derecede bozulma vardır. Bu da artmış oksidatif stresle ilişkilendirilmiştir (Nagai et al., 2003). Buna karşılık KL-VS genetik varyantı heterozigot olan bireyler artmış biliş seviyeleri yüksek klotho serum düzeyleriyle ilişkilendirilmiştir (Dubal et al., 2014). Farelerde yapılan başka bir

çalışmada klotho ‘nun Hipokampus ve kortekste NMDA R alt birimi olan GluN2B yi postsinaptik alanda arttırdığı gösterilmiş olup; bununda beyinde bilişsel sistemleri güçlendirdiği düşünülmüştür (Dubal et al., 2014). Tüm bu bilgiler ışığında klotho yaşlanmayı geciktirip ömrün uzamasını sağlarken aynı zamanda yaşlanmadan bağımsız olarak bilişsel işlevleri de arttırdığı düşünülmektedir.

2.6.3. Klotho ve Psikiyatrik Hastalıklar

Klotho ile ilgili diyabet hastağı (Zhang and Liu, 2018), böbrek yetmezliğı (Kimura et al., 2018), kanser (Mao et al., 2018) gibi dahili hastalıklarda çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar ışığında klothonun koruyucu olabileğine dair kanaat oluşmuş ve genetik, klinik, prospektif ve birçok farklı boyutta çalışmalar ile devam etmektedir.

Psikiyatrik hastalıklarda ise serum düzeyi itibariyle geriatrik depresyonu olan bireylerde EKT öncesi ve sonrası değerlendirme yapılmış, beyin omurilik sıvısında klotho miktarının EKT sonrası anlamlı ölçüde yükseldiğı gösterilmiş, serumdaki yükselme ise anlamlı düzeye ulaşmamıştır (Hoyer et al., 2018). Depresyon hastalarında yapılan bir çalışmada sağlıklı kontrol grubu antidepresan tedavi önce ve sonrası şeklinde 3 grup karşılaştırılması yapılmış hasta grup ve sağlıklı kontroller ile tedavi öncesi ve sonrasında klotho düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (Sartorius et al., 2019).

Bipolar duygulanım bozukluğu manik dönem olan hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda klotho serum düzeyleri karşılaştırılmış sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (Barbosa et al., 2017).

SSRI’lar ile yapılan bir çalışmada klotho geninde tek nükleotid rs1207568 polimorfimine sahip kişilerin antidepresana yanıtla ilişkili olduğu gösterilmiştir

2.6.4. Klotho ve Şizofreni

Klotho ile şizofreni hastalarında bir çalışma da serum düzeyi değerlendirmemiş genetik ve nörobilişsel sonuçlara odaklanmıştır. Bu çalışmaya göre KL-VS olarak bilinen ve klotho geninin kognitif işlevler ile özellikle bellek ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Morar et al., 2018). Remisyonda ve şizofreni akut alevlenme dönemindeki hastalarda klotho düzeylerini değerlendiren bir çalışmada kontrol

grubuna göre yüksek bulunmuş; fakat istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır (Yazici et al., 2019)

Şizofrenide klothonun serum düzeylerini, bunun klinik belirtilerle ilişkisini ve nörobilişsel testlerdeki değişimlerle ilişkisi araştıran geniş çaplı bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada bahsedilen konular araştırılacak ve bunların biyobelirteçleri ile ilişkisi değerlendirilecektir.

2.7. ŞİZOFRENİ HASTALARINDA BİLİŞSEL İŞLEVLER

Bilişsel işlevler; yönelim, bilinç, dikkat, algılama, hafıza, kavram oluşturma, zeka, dil, gerçeği değerlendirme yetisi, düşünme, eyleme geçme ve eylem seçimi, problem çözme, duygu tanıma gibi zihinsel süreçlerden oluşmaktadır (Öztürk and Uluşahin, 2014).

Şizofreni negatif ve pozitif belirtilerin yanı sıra bilişsel işlevlerde bozulmayla giden ve yeti yitimine yol açan kronik bir hastalıktır. Şizofrenide bir çok nörobilişsel alan etkilenmekte fakat en sık etkilenen alanlar; dikkat, sözel bellek, yürütücü işlevler ve çalışma belleğidir (Ceylan and ve İntihar, 2009). Şizofreni hastalarında yapılan nörobilişsel testlerin sağlıklı kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığı çalışmalarda birçok bilişsel alanda bozulmanın olduğu gösterilmiştir (Heinrichs and Zakzanis, 1998).

Şizofreni de premorbid bilişsel kapasitesi iyi olan kişilerde psikoz sonrası nörobilişsel işlevlerde kötüleşme olduğu gösterilmiştir (Keefe and Eesley, 2006). Bilişsel bozukluklar şizofreninin bütün evrelerinde görülmekte olup psikoz açısından riskli olan gruplarda yapılan çalışmalarda nörobilişsel performansta bozulma ve işlevsellikte azalma olduğu gözlenmektedir (Brewer et al., 2006, Addington and Barbato, 2012).

Yapılan birçok çalışmada bilişsel bozulmanın şizofreninin erken döneminde başladığını fakat hastalığın ilerleyen döneminde buna paralel olarak artma olmadığını göstermektedir (Mockler et al., 1997). Şizofreni hastalarında ilerleyen yaşlarda belli bir miktar bilişsel bozulma gözlenmekle birlikte bu bozulmanın yaşla artan bilişsel bozulmadan farklı olmadığı tespit edilmiştir (Rajji et al., 2013).

2.7.1. Şizofrenide Bilişsel Bozuklukların Kliniğe Yansıması

Şizofreni hastalarındaki bilişsel bozulmalar psikoz öncesi dönemde(Lencz et al., 2006) ilk atak döneminde (Saykin et al., 1994) ve ailede hasta olmayan bireylerde de (Sitskoorn et al., 2004) varlığı hastalığın ilerlemesinden yada ilaç yan etkilerinden bağımsız bir süreç olduğunu düşündürmektedir.

Şizofrenide pozitif ve negatif belirtiler ile bilişsel işlevler arasında ki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma yapılmıştır. Negatif belirtilerin görsel motor ve görsel uzamsal bozuklukla ilişkili iken pozitif belirtilerin daha kötü sözel bellekle ilişkili olduğu bulunmuştur (Addington et al., 1991). Farklı şizofreni gruplarıyla yapılan çalışmalarda bilişsel işlevlerin pozitif belirtilerle ilişkisinin zayıf olduğu negatif belirtilerle daha güçlü olduğu gösterilmiştir (Kaneko, 2018).

Şizofreninin erken yaşta başlaması geç yaşta başlamasına göre daha fazla nörobilişsel yıkıma yol açmakta (Rajji et al., 2009); daha sık ve uzun süre hastanede yatışa yol açmaktadır (Fujii and Wylie, 2003). Şizofreni hastalarında hastalığın süresi ve hastanede kalış sayısı bilişsel işlevleri negatif yönde etkilerken eğitim pozitif yönde etkilemektedir (Keefe and Easley, 2006). Bilişsel işlevler hastalığın tipinden, tedavisiz geçen süreden bağımsız olup(Galderisi et al., 2009); kullanılan antipsikotik ilacın türünden (Davidson et al., 2009); nikotin ve madde kullanımıyla (Galderisi et al., 2009) ilişkisi bulunmamıştır.

2.7.2. Şizofrenide Bilişsel Bozuklukların Yaygınlığı

Şizofreni hastalarının en az %75 'inde bilişsel işlevlerde bozukluk olduğu düşünülmekte olup yapılan bir çalışmada yatarak tedavi gören şizofreni hastalarında bilişsel bozulma %85 olduğu bu oranın normal popülasyonda %5 civarında olduğu tespit edilmiştir (Harvey, 1999).

Tek yumurta ikizlerinde yapılan bir çalışmada şizofreni tanısı almış ve almamış. Kardeşler bilişsel işlevler açısından karşılaştırılmış; şizofreni tanısı almış kardeşlerin % 85 şizofreni tanısı almamış kardeşlere göre bilişsel testlerde daha kötü performans göstermiştir (Lieberman et al., 2007).

Remsiyonda olan şizofreni hastalarında sanrı varsanı oranı %20-40 arasında değişirken bilişsel işlev bozukluğu %85 oranında görülmekte olup (Palmer et al., 2005); kişinin sosyal ve mesleki yaşantısını etkilemektedir.

Şizofreni hastalarında bilişsel işlevler ile cinsiyet arasındaki ilişkiye bakan çalışmalar yapılmış çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. 1997 de yapılan bir çalışmada Wisconsin kart eşleştirme testi (WKET) yapılmış; erkeklerin test sonuçlarının kadınlarınkine göre daha düşük olduğu görülmüştür (Seidman et al., 1997). Kadınlar ile erkeklerin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada WKET uygulanması sırasında PET ile prefrontal kan akımına bakılmış. Kadınlarda kan akımının daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Esposito et al., 1996).

2.7.3. Şizofrenide Bilişsel Bozukluklarda Nörogörüntüleme

Bilişsel işlevlerin görüntüleme yöntemleri açısından değerlendirildiği çalışmalarda şizofreni hastalarında özellikle prefrontal korteks, talamus ve serebellumun etkilendiği gösterilmiştir (Soygür et al., 2007).

Temel olarak prefrontal korteks insan beynindeki en büyük kortikal bölgedir. Prefrontal korteks kortiko-kortikal bağlantılar kurarak bilginin alınması işlenmesi ve bütünleştirilmesini ve nihayetinde uygun yanıt verilebilmesini sağlar. Prefrontal korteks, alınan uyarıyı önem sırasına göre dizmek, uyarıyı içselleştirmek, dikkati uygun bir alana yönlendirmek, olayların anlık analizini yapıp o andaki bölümlerini kontrol etmek, fikirleri özetlemek ve diğer "yönetici (executive) işlevleri" düzenlemekle görevli kortikal alandır (Özen).

Şizofrenide yürütücü işlevlerde meydana gelen bozukluk prefrontal korteksin temel rolüne gösterirken, bellek işlevlerindeki bozukluklar ise temporal-hipokampal işlevlerde ki kaybı göstermektedir. Şizofreni hastalarında Dorsolateral prefrontal kortekste hacim azalması bulunmakta olup nörobilişsel bozuklukların bu hacim azalmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (Çakır, 2008). Orbitofrontal korteksin girus rektusunun viziospasyal çalışma belleği ile ilişkili olduğu saptanmışken; sol orta frontal girus hacminin sözel çalışma belleği ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Çakır, 2008).

Şizofreni hastalarında fMRI görüntüleme çalışmalarında dinlenme anında frontal kortekste ki kan akımının azaldığı frontal lob işlevini sağlayan nöropsikolojik test yapıldığı sırada kan akımını arttığı fakat sağlıklı kişilere göre kan akımının düşük olduğu bulunmuştur (Köroğlu, 2015).

Temporal bellek, emosyon lob, işitsel ve görsel bilişsel işlevlerinin merkeziyken limbik bölge ve temporal lobun alt bölgeleri ise öğrenme ve hatırlamadan sorumludur. Sözel olmayan bellek sağ temporal lob hacmi ile ilişkiliyken; sözel bellek sol temporal lob hacmi ile ilişkili bulunmuştur (Baddeley et al., 2003).

2.7.4. Şizofrenide Görülen Bilişsel Bozukluklar

Şizofrenide tüm bilişsel alanlar yaygın olarak etkilenmektedir. Bu alan da yapılan bir meta analizde şizofreni hastalarında dikkat, yürütücü işlevler, dil işlevleri, global bilişsel işlevler ve bellek işlevlerinde sağlıklı kontrol grubuna göre bozulmalar olduğu saptanmıştır (Fioravante and Regehr, 2011).

2.7.4.1. Dikkat

Dikkat, kişinin duyu organları ile çevreden aldığı uyarıları tanımasını, bu uyarılara odaklanmasını, uyarının işlendiği sürece dikkatin sürdürülmesini sağlayan ve daha ileri düzey işleme için uyarının zihinsel alıcılara yönlendirilmesini sağlayan işlemler bütünüdür (Harvey, 1999, Çelikbaş and Ergün, 2018). Dikkat tüm yaşamımız içinde bilgi işleme süreçleri açısından kritik öneme sahip bir süreçtir (Çelikbaş and Ergün, 2018).

Seçici dikkat çevresel uyarıların olmadığı varsayılarak bazı uyarılara odaklanma olarak adlandırılırken dikkati sürdürme ya da vijilans terimi hedefteki uyarıyı ayırt edip o uyarı üzerinde dikkati sürdürme anlamına gelmektedir (Keefe and Eesley, 2006). Dikkati sürdürme problemi şizofreni hastalarında sıklıkla bildirilmiş olup; yapılan bir çalışmada hastaların günlük işlerini tedavilerini, sosyal konuşmalarını, işle ilgili yönergeleri takip etmede zorluklar ve televizyon izlemek kitap okuma gibi sosyal aktiviteleri yapmaktan zorlanmalarına yol açmaktadır (Keefe and Eesley, 2006).

2.7.4.2. Bellek

Bellek bilginin işlenmesi, depolanması ve gerektiğinde geri çağrılmasını içeren sistemler bütünüdür (Green, 1996). Belleğin farklı çeşitleri bulunmakta olup şizofreni hastalarında bazı bellek bozulmaları ön plandadır.

İşlemsel bellek, epizodik bellek, sözel bellek, görsel bellek belleğin alt türlerinden bir kaçıdır. İşlemsel bellek motor hareketleri ve beceri gerektiren işleri öğrenmeyi içeren bir bellek türüken; epizodik bellek ise gün içinde yaşanan olayları ve kişileri aynı zamanda gün içinde yapılması planlanan işleri hatırlamayı içeren bir türüdür (Green, 1996).

Görsel bellek, daha önce görülen nesnelerin biçim ayrıntı konum gibi özelliklerinin görsel olarak hatırlanmasını içermektedir. Soyut şekillerin kodlanması ve hatırlanmasında sağ prefrontal korteks ve sağ temporal lob etkiliyken; sağ temporal lob yüzlerin hatırlanmasında etkili bir alandır (Sözen, 2005). Görsel belleği değerlendiren testler genellikle gösterilen şeklin daha sonra hatırlanarak çizilmesi ya da bulunmasını içermektedir. Yapılan bir çalışmada ilk atak psikoz hastaları akut alevlenme döneminde görsel bellek testlerinin bozulduğu tespit edilmiştir (Keefe and Easley, 2006).

Sözel bellek, sözel bilgilerin öğrenilmesi ve hatırlanması ile ilgili bellek türüdür. Sözel belleğin sol prefrontal korteks ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Gleißner et al., 1998).

Bellek yapısal olarak 2 formu bulunmaktadır. 'İmplicit' (örtük) ve 'explicit'(açık) olarak adlandırılan bu bellek alt türlerinden 'İmplicit' bilinç dışı hatırlama süreçlerini ifade ederken; 'explicit' ise bilinçli olarak klaydeilen ve hatırlanan süreçleri ifade etmektedir (Ceylan and ve İntihar, 2009).

Semantik bellek, implicit belleğin bir türü olup, kelimelerin ve anlamlarının depolandığı yerdir. Semantik bellek temporal lob yapılarıyla ilişkilidir ve şizofrenide formal düşünce bozukluğu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Goldberg et al., 1998).

2.7.4.3. Çalışma Belleği

Çalışma belleği kısa süreli belleğin bir türü olup kapasitesi 6-7 kadar bilgiyle sınırlıdır. Kısa veya yakın bellek olarak adlandırılan çalışma belleği, gerek duyulmuş bilgilerin akılda tutulması ve uzun süreli hafızaya aktarıldığı işlemlerin bütünü olarak tanımlanmaktadır (Nelson et al., 1990).

Çalışma belleği şizofreni de en çok çalışılan alt bellek türü olup bilişsel bozulmanın ana bileşeni olduğu düşünülmektedir. Şizofrenide bozulmuş olan bellek planlanma dikkat ve zeka alanlarının çalışma belleği ile arasında güçlü bir korelasyon saptanmıştır (Keefe and Easley, 2006). Bu alanda yapılan çalışmalarda çalışma belleği kullanıldığında prefrontal bölge nöronlarında ateşleme meydana geldiği çalışma belleği kullanımı sona erdiğinde ateşlemenin söndüğü tespit edilmiştir. Bu çalışmaların sonucunda çalışma belleğinin prefrontal korteksin rol aldığı tespit edilmiştir (Harvey, 1999).

2.7.4.4. Yürütücü İşlevler

Yürütücü işlevler terimi probleme çözme kavramsallaştırma planlama karar verme zihinsel esneklik bozucu etkiye karşı koyabilme ve tepki ketlemesi yapabilme gibi davranışın daha kompleks ve üzerinde düşünmeyi gerektiren yönlerini içermektedir (Karakaş and Karakaş, 2000).

Şizofrenide yürütücü işlevlerle ilgili yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Yürütücü işlevlerin belirlenmesinde kullanılan testler Wisconsin Kart Eşleştirme Testi (WKET) , Stroop testi, Hanoi Kulesi Testi ve Halstead Kategori Testi gibi testler kullanılmaktadır (Karakaş and Karakaş, 2000).

İşlevsel görüntüleme çalışmalarının kullanıldığı bir çalışmada şizofreni hastalarında yürütücü işlevleri ölçen testler sırasında dorsolateral prefrontal kortekte (DLFC) hipoaktivite olduğu saptanmıştır (Minzenberg et al., 2009)

Yürütücü işlevlerin değerlendirildiği başka bir çalışmada ilk atak psikoz hastaları ve kronik şizofreni hastaları karşılaştırılmış ilk atak psikoz hastalarının ilk yanıt verme süreleri sağlıklı kontrol grubuna göre daha hızlı iken kronik hastalarda ilk yanıt verme sürelerinin sağlıklı kontrol grubu ile aynı fakat sonraki adımı düşünme sürelerinin daha hızlı olduğu bulunmuştur (Joyce et al., 2002).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN ÖRNEKLEMİ

Bu çalışma Temmuz 2017 ve Temmuz 2019 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalında yürütülmüştür. Bu çalışmada Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Psikiyatri Erkek Servisinde yatarak tedavi gören şizofreni hastaları ve sağlıklı gönüllü olmak üzere 2 grup oluşturulmuştur. Şizofreni hastaları vaka grubu, sağlıklı gönüllüler ise kontrol grubu olarak seçilmiştir.

Çalışmamıza Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Psikiyatri Erkek Servisinde yatarak tedavi gören DSM V tanı kriterlerince şizofreni tanılı ve akut alevlenme döneminde olan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya sadece erkek hastalar alınmıştır. Araştırmaya katılmaya gönüllü olan şizofreni tanılı hastalar hekim tarafından muayene edilip, onamları alınacaktır. Vasisi olan hastaların vasileri ile görüşülüp onam alınacaktır. Kontrol grubu hasta grubu ile yaş, cinsiyet, eğitim durumu ve süresi açısından eşleştirilmiştir. Çalışmaya okum yazma bilen bilişsel işlevleri etkileyecek sistemik ve/veya nörolojik hastalığı bulunmayan, psikiyatrik tanı almamış ve psikiyatrik ilaç kullanımı olmayan kişiler dahil edilmiştir. Kontrol grubu ile yüz yüze görüşme yapılmış çalışma hakkında bilgi verilmiş ve çalışmaya katılmak isteyenlerden yazılı onam alınmıştır. Çalışmaya 18-65 yaş arası hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan ve dışlanma kriterlerini bulundurmayan 41 hasta, 43 kontrol grubu alınmıştır.

HASTA GRUBUNUN DAHİL EDİLME KRİTERLERİ:

1.DSM-V ve ICD 10 kriterlerine göre şizofreni tanılı olma

- 2.Çalışmaya katılmaya gönüllü olma
- 3.18-65 yaşları arasında olma
- 4.En az ilk okul mezunu olma
5. Şizofreni akut alevlenme ile psikiyatri erkek servisinde yatıyor olma
6. Uygulanan bilişsel testleri alabilecek klinik uyuma sahip olma

KONTROL GRUBUNUN DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

- 1.DSM-V ve ICD-10 kriterlerine göre psikiyatrik bozukluk tanısı olmamama
- 2.Çalışmaya katılmaya gönüllü olma
- 3.18-65 yaşları arasında olma
- 4.En az ilkokul mezunu olma

TÜM KATILIMCILAR İÇİN DIŞLAMA KRİTERLERİ

- 1.18-65 yaşları dışında olanlar
- 2.Okur-yazar olmayanlar
- 3.Ek psikiyatrik bozukluk tanısı olanlar
- 4.Ağır nörolojik/metabolik hastalık öyküsü (bilinen)
- 5.Zeka geriliği olanlar (klinik anamnezle detaylandırılacaktır)
- 6.Alkol ya da madde kullanım bozukluğu olanlar
- 7.Son altı ay içinde elektro-konvulziv tedavi almış olanlar

3.2. GEREÇLER

Çalışmaya katılan hasta grubunun tanısı önce DSM V yönelimli klinik görüşme ile konulacak ve sosyodemografik veri formu doldurulacaktır. Yatışın ilk günü (gerekirse testlere uyum sağlayabilmesini beklemek amacı ile ilk 3 gün içinde) hastalık belirtilerini ve bilişsel işlevlerini eş zamanlı olarak değerlendirmek için, klinik değerlendirmede Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS), Pozitif Ve

Negatif Belirti Ölçeği (PANSS) , Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI), İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği; bilişsel değerlendirmede Wechsler Bellek Skalası-Görsel Üretim Alt Testi (Wechsler Memory Scale III Visual ReproductionSubtest) Stroop testi, uygulanacaktır. Hastanın ilk uygulamadan 20 gün sonra testler tekrarlanacaktır. Çalışmaya katılan kontrol grubuna DSM V yönelimli klinik görüşme yapılacak psikiyatrik tanı almayan kişiler çalışmaya dahil edilecektir. Kontrol grubuna sosyodemografik veri formu doldurulacak; bilişsel değerlendirmede Wechsler Bellek Skalası-Görsel Üretim Alt Testi (Wechsler Memory Scale III Visual Reproduction Subtest) Stroop testi, uygulanacaktır.

3.2.1 Sosyodemografik Veri Formu

Sosyodemografik veri formu hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik verilerini ve hastalık verilerini toplamak amacıyla hazırlanmıştır. Bu formun içeriğinde yaş, cinsiyet, boy, kilo, eğitim durumu ve süresi, medeni durum, kişinin kiminle yaşadığı, nerede yaşadığı, çalışma durumu, mesleği, yaşadığı hanenin toplam geliri, prodromal dönem süresi, prodromal dönem başlangıcından tedavi başvurusuna kadar geçen süre, ilk tanı yaşı, hastanede yatış süresi ve sayısı, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, ailede psikotik bozukluk öyküsü, ailede duygudurum bozukluk öyküsü, intihar düşüncesi veya girişimi, adli olay, ek hastalık ve şimdiki yatışta ilaç kullanımı ve dozları ile ilgili bilgiler yer almaktadır (Ek 1).

3.2.2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)

Şizofreni veya diğer bir psikotik bozukluklarda pozitif ve negatif belirtiler, genel psikopatolojiyi değerlendirmekte ve bu belirtilerin düzeyini ölçmektedir. Yaklaşık 1 hafta gibi tanımlanmış bir süre içinde 30-40 dakika süren yarı yapılandırılmış bir ölçektir. Ölçeğin 18 maddesi kısa psikiyatrik değerlendirme ölçeğinden 12 maddesi ise psikopatoloji değerlendirme ölçeğinden alınarak uyarlanmıştır(Kostakoğlu et al., 1999). Ölçek, toplam 30 maddeden oluşur ve yedi puanlı şiddet değerlendirmesi içerir. Yedi puanlı değerlendirme sistemi kullanılmaktadır. 1=yok, 2=çok hafif, 3= hafif, 4= orta, 5=orta/ağır, 6=ağır, 7=çok ağır. PANSS puanlaması her maddenin puanlarının toplanmasıyla yapılmaktadır. Maddelerin 7 tanesi pozitif belirtileri, 7 tanesi negatif belirtileri, 16 tanesi ise genel psikopatoloji belirtilerini içermektedir(Kay et al., 1987). Türkçe geçerliği ve güvenilirliği Kostakoğlu, Batur et

al. (1999) tarafından yapılmıştır. Pozitif Sendrom Alt ölçeği puan aralığı 7-34, Negatif Sendrom Alt ölçeği puan aralığı 7-41 ve Genel Psikopatoloji Alt ölçeği puan aralığı 16-67 olarak bulunmuştur.

3.2.3. Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI)

Klinik Global izlenim ölçeği Guy (1976) tarafından, her yaş grubunda tüm psikiyatrik bozuklukların klinik araştırma amacıyla seyrini değerlendirmek için geliştirilmiştir. Klinik global izlenim ölçeğinde hastalığın şiddeti, düzelme ve yan etki şiddetidir olmak üzere 3 alt parametre bulunmaktadır. Hastalığın şiddeti ve düzelme parametreleri 1-7 ye kadar yan etki 1-4 arası puanlanmaktadır. Psikiyatrik bozuklukları olan kişilerin sağaltıma yanıtlarını değerlendirmek amacıyla yapılandırılmıştır.

3.2.4. İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi (IGD)

Tek bir ölçü kullanarak, kişilerin klinik gidişini izlemeye yardımcı genel bir ölçektir. İGD ölçeğiyle sadece psikolojik, sosyal ve mesleki işlevsellik derecelendirilebilir. Fiziksel veya çevresel kısıtlamalara bağlı işlevsellik bozulmaları değerlendirilemez. Ölçekle yapılan değerlendirme, o sıradaki veya geçmişteki bir dönem için klinisyen tarafından 1-100 arasında bir puan verilerek yapılır.

3.2.5. Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS)

Kısa psikiyatrik değerlendirme ölçeği 18 maddeden oluşmaktadır. Klinisyen görüşme süresince hastanın durumunu değerlendirmeli ve bu maddelerdeki belirtilerin varlığını ve derecesini saptamalıdır. Aşağıdaki altı madde değerlendirilirken, hastanın son üç gün boyunca ki durumu göz önüne alınmalıdır: 2 (ruhsal anksiyete), 10 (düşmanlık), 11 (şüphencilik), 12 (varsanlı davranış), 15 (garip düşünce içeriği) ve 16 (körleşmiş veya uygunsuz duygulanım) başlıklarını değerlendirirken kuşkuya düşüldüğü takdirde, görüşmeci hastanın çevresindeki kişilerden bilgi almalıdır. Görüşmenin tümü 30 dakikadan daha fazla zaman almaz. Gün içi değişkenliklerden kaçınmak için ölçek aynı saatlerde uygulanmalıdır. Ölçek, tanı aracı olmamakla birlikte günlük değişiklikleri saptamak için geliştirilmiştir. Normal işlev daima 0 olarak derecelendirilir. 0: Yok 1: Çok hafif 2: Hafif 3: Orta 4: Orta-şiddetli 5:

Şiddetli 6: Aşırı derecede şiddetli şeklinde 7 puanlı değerlendirme sistemin içermektedir.

3.2.6. Nöropsikiyatrik Testler

3.2.6.1. Wechsler Bellek Skalası-Görsel Üretim Alt Testi (Wechsler Memory Scale III Visual ReproductionSubtest)

Wechsler (1987) tarafından geliştirilmiştir. Görsel öğrenme ve bellek işlevlerinin değerlendirilmesinde kullanılır. WMS-Görsel bellek alt testi, geometrik desenler çizili olan 3 karttan oluşur. Birinci ve ikinci kartlarda birer, üçüncü kartta ise yan yana 2 şekil yer almakta olup her kart deneğe 10 saniye gösterildikten sonra, gördüğü şekli çizmesi istenir. Testi yapan kişinin alabileceği en yüksek puan 14'tür. 40 dk sonra, deneğin şekilleri tekrar çizmesi istenir. Değerlendirmede, anlık bellek skoru ve geciktirilmiş kendiliğinden hatırlama skoru belirlenmiştir.

3.2.6.2. Stroop Testi

Stroop testi 1935 yılında J. R. Stroop tarafından geliştirilen üç kısımdan oluşan bir bilişsel kontrol testidir (Stroop, 1935). Testin birinci kısmında deneklere renk isimleri sunulur ve olabildiğince hızlı okumaları istenir. İkinci bölümde renkli mürekkeple basılı nokta kümelerinin renklerinin olabildiğince hızlı söylenmesi istenir. Üçüncü bölümdeyse sunulan rengin adından farklı renkten mürekkeple yazılan kelimelerin olabildiğince hızlı (ve yüksek sesle) okunması istenir. Örneğin 'mavi' kelimesi kırmızı veya sarı mürekkeple yazılmıştır. Bu deneylerden çıkan ve "Stroop etkisi" olarak adlandırılan sonuç, deneklerin, farklı renkten mürekkeple yazılan renk adlarını (örneğin mavi renkle yazılı 'kırmızı' kelimesini) okumakta oldukça zorlanmaları, doğru okuyabilmek için uzunca bir zaman harcamaları ve yazılı kelimeyi değil, mürekkebin rengini söylemeleridir (örneğimizde doğru okuma 'kırmızı' olacakken, deneğin 'mavi' demesi). Bu testin bilişsel psikoloji açısından önemi, görsel algıyla (burada renk) sembolik-semantik algı (burada rengin adı) arasında bir çatışma meydana geldiğinde, görsel algının ağır basmasıdır. Başka bir deyişle görsel algı daha temel, daha ilkeldir ve semantik süreçlerden önce gelmektedir. Nesne veya renk isimlerini söylemenin bunlarla ilgili kelimeleri okumadan daha uzun zaman aldığı Mckeen Cattell tarafından bulunmuş olup, olayın temelde bir renk-kelime bozucu

etkisi -color-word interference difference olduğu ise Stroop tarafından gösterilmiştir. Stroop testi beyin hasarı sonucunda işlevsel bozuklukların değerlendirilmesinde kullanılan nöropsikolojik bir frontal bölge testidir.

Stroop Testi'nin Türk toplumu için uyarlama çalışmasını Karakaş tarafından 2004 yılında yapılmıştır.

3.3. BİYOLOJİK ÖRNEKLERİN TOPLANMASI

Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi Psikiyatri Erkek servisinde şizofreni tanısı ile yatan hastaların, yatışının 1. Gününde ve yatışının 20. Gününde; Kontrol grubunun ise görüşme sırasında 5 ml venöz kanı biyokimya tüpüne (BD Vacutainer SST TM II Advance plastic tubes, Silica Gel, U.K.) alındı. Oda sıcaklığında koagülasyon işleminin tamamlanması için 2 saat beklendikten sonra Fizyoloji A.D. laboratuvarında protokole uygun olarak 15 dakika 10000g 'de santrifüj (Thermo Scientific, Centrifuge SL16R, UK) edildi. Serum numuneleri eppendorflarda toplandı ve numunelerin analiz gününe kadar -80° C'de saklandı.

3.4. BİYOKİMYASAL ANALİZLER

Çalışmamızda serum GDNF (Bioassay Technology Laboratory, Catalog No: E0122Hu, China), BDNF (Bioassay Technology Laboratory, Catalog No: E1302Hu, China), NGF (Bioassay Technology Laboratory, Catalog No: E2102Hu, China) ve Klotho (Bioassay Technology Laboratory, Catalog No: E2781Hu, China) antikor düzeyi ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle değerlendirilmiş olup aşağıda belirtilen kit protokolü uygulanmıştır:

Solüsyonların Hazırlanması: Biyokimyasal analiz için, numuneler -80°C'den çıkartılarak oda sıcaklığında (22-24°C) bekletildi. Tüm reaktifler de kullanılmadan önce protokole uygun olarak hazırlandı. Yıkama solüsyonunu hazırlamak için, 20 ml yıkama konsantresi (Wash Concentrate Buffer 25X) 500ml distile su ile seyreltildi ve 1x yıkama solüsyonu elde edildi. Standartlar da kit protokolüne uygun hazırlandı.

Belirlenen standart kuyucuklarına 50 µL hazırlanan standart solüsyonu eklendi. Diğer kuyucuklara 40 µL serum numunesi ve 10 µL anti-molekül- antikoru eklendi.

Sonra 50 µL streptavidin-HRP blank- kontrol-kuyucuğu dışındaki kuyucuklara eklenip karıştırıldı. Üzerleri kapatılarak 37 ° C’de 60 dakika inkübe edildi.

İnkübasyon sonrası 5 kez yıkama solüsyonu ile aspire edilip yıkandı (Biotek ELX-800 Washer, USA). Solüsyondan iyice arındırıldıktan sonra sıra ile 50’şer µL substrate solution-A ve substrate solution-B’den her kuyucuğa eklendi. Üzerleri tekrar kapatılarak 37 ° C’de 60 dakika karanlıkta inkübe edildi. İnkübasyonu takiben 50 µL stop solüsyonu kuyucuklara eklendi. Mavi renk sarı renge dönüştü ve bu renk reaksiyon fazını takiben 450 nm dalga boyunda (Biotek ELX50 Reader Instruments, Vinoski, VT, USA) absorbans değerleri ölçüldü. Sonuçlar NGF için mililitrede pikogram (pg/ml) diğer moleküller için mililitrede nanogram (ng/ml) olarak ifade edildi. GDNF için testin ölçü aralığı 0.05ng/ml-20ng/ml, duyarlılığı 0.02 ng/ml; BDNF için testin ölçü aralığı 0.05ng/ml-10ng/ml, duyarlılığı 0.023 ng/ml; NGF için testin ölçü aralığı 7pg/ml-1500pg/ml, duyarlılığı 3.48 pg/ml; Klotho için testin ölçü aralığı 0.05ng/ml-20ng/ml, duyarlılığı 0.001 ng/ml idi.

3.5. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Güç analizi: İki ortalamanın karşılaştırılması için örnek genişliği belirleme; Tip I hata: 0.05 düzeyinde (%95 güvenle) karar Tip II hata: 0.10 düzeyinde tutularak güç analizi yapılmıştır. Klotho için daha önce şizofreni serum düzeyi çalışması bulunmayıp Diyabetli hastalarda yapılan bir çalışmada tip 2 diyabet grubu grubu ile kontrol grubunun karşılaştırmasında ortalama klotho düzeyleri arasındaki fark 317.72; SD ise grup 1 için 16.44; grup 2 için 36.67olarak tespit edilmiş iki grup arasındaki 317.72 birimlik farkı saptayan örneklem büyüklüğü 2 olarak tespit edilmiş olup testin gücü %90’dır (Zhang et al., 2008).

Bu çalışmada ortalamalar arasındaki farkın yanında klinik ve nörobilişsel işlevler ile korelasyon da değerlendirileceği için örneklem büyüklüğü bu analizlere de izin verecek şekilde geniş tutulmuştur.

Çalışmanın verileri Windows 22.0 yazılım paketi ile çalışan bilgisayarda SPSS 17.00 programına girilecektir ve bu proram aracılığı ile değerlendirilmiştir. Önce tanımlayıcı analizler ve frekans analizleri yapılacak daha sonra grupların

karşılaştırılmasına geçilmiştir. Gruplar değerlendirildiğinde; Kolmogorov Smirnov testi'in normal dağılımına uyan değişkenlerin ortalamasını karşılaştırmak için Student-t testi, karşılaştırmada normal dağılıma uymayan değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kolmogrov Simirnov testinde Skewness ve Kurtosis değerleri -1,5 +1.5 arasında ise normal dağılım olarak kabul edilmiştir (Tabachnick et al., 2007). Bağımlı değişkenler normal dağılım gösteriyorsa Paired Sample T testi, göstermiyorsa Wilcoxon Testi ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmada elde edilen PANSS, IGD, CGI, Stroop testi ve Weshler Memory Bellek Testi skorları lineer değişkeler olup bunlar gruplar arasında karşılaştırılacak kendi aralarında ve molekül düzeyleri ile ise pearson korelasyon analizi yapılmıştır. Kategorik değişkenler ki-kare analizi ile değerlendirilmiştir. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Araştırmada örneklem hasta (H) ve sağlıklı kontrol (K) olacak şekilde iki gruba ayrılmıştır. Araştırmaya 42 şizofreni hastası, 43 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Çalışmaya sadece erkek hasta ve erkek kontrol grubu dahil edilmiştir. (Tablo 1a)

H grubunun yaş ortalaması $37,47 \pm 10,72$, K grubunun yaş ortalaması $36,27 \pm 10,14$ 'tür. İki grup arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($t=0,529$, $p=0,598$). (Tablo 1a)

Eğitim süreleri yıl olarak incelendiğinde H grubunun $8,21 \pm 3,04$ yıl, K grubunun $10,04 \pm 3,47$ yıldır. İki grup arasında eğitim yılı açısından anlamlı fark saptanmadı ($t= -2,58$ $p=0,12$). (Tablo 1a)

Tablo 1a. Çalışmaya katılan Hasta ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri

		Hasta		Sağlıklı Kontrol		p
Sosyodemografik Veriler (n=85)		n	%	n	%	
Yaş	18-29	12	28,6	14	32,6	0,598
	30-39	13	31	14	32,6	
	40-49	11	26,2	13	30,2	
	50-65	6	14,2	5	11,6	
Eğitim	0-5	16	38,1	10	23,4	0,12
	6-8	15	35,7	7	16,2	
	9-12	10	23,8	21	48,8	
	>12	1	2,4	5	11,6	
Toplam		42	100,0	43	100,0	

Hasta ve kontrol grubu Vücut kitle indeksi açısından değerlendirildiğinde hasta grubu VKİ ortalaması $26,39 \pm 0,93$, K grubunun VKİ ortalaması $26,66 \pm 0,51$ 'dir. İki grup arasında VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($t=-0,250$, $p=0,803$). (Tablo1b)

Hasta ve kontrol grubu boy açısından değerlendirildiğinde hasta grubu boy ortalaması $172,42 \pm 6,96$, K grubunun boy ortalaması $175,09 \pm 6,91$ 'dir. İki grup arasında boy açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($t=-1,770$, $p=0,80$). (Tablo 1b)

Hasta ve kontrol grubu kilo açısından değerlendirildiğinde hasta grubu kilo ortalaması $78,30 \pm 18,13$, K grubunun kilo ortalaması $81,93 \pm 12,66$ 'dir. İki grup arasında kilo açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($t=-1,065$, $p=0,290$). (Tablo 1b)

Tablo 1b. Araştırmaya Katılan Hasta ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri

Sosyodemografik Veriler (n=85)	Hasta		Sağlıklı Kontrol		t	p
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma		
Boy (Cm)	172,42	6,96	175,09	6,91	-1,770	0,80
Vücut Kitle İndeksi (VKİ)	26,39	0,93	26,66	0,51	0,250	0,803
Kilo (Kg)	78,30	18,13	81,93	12,66	-1,065	0,290
Toplam	42	100,0	43	100,0		

Medeni durumları iki grup arasında karşılaştırıldığında H grubun %73,8'i (31 kişi) bekarken %16,7'si (7 kişi) evli ve %9,52 (4 kişi) boşanmış, SK grubunun %27,9'u (12 kişi) bekar, %72,1'ü (31 kişi) evliyken boşanmış kimse yoktur. (p= 0.004) (Tablo 1c)

Hasta grubunda %59,52'u (25 kişi) ebeveynleri ile yaşarken %16,6'sı (7 kişi) eş ve çocukları ile %14,2 (6 kişi) yakın akrabaları ile yaşarken kontrol grubunda %18,6'sı ebeveynleri ile %72,1 kişi eşi ve çocukları ile %7 kişi yalnız yaşamaktadır. (Tablo 1c)

Tablo 1c. Araştırmaya Katılan Hasta ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri

		Hasta		Sağlıklı Kontrol		p
Sosyodemografik Veriler (n=85)		n	%	n	%	
Medeni Durum						
Evli		7	16,7	31	72,1	<0.001*
Bekar		31	73,8	12	27,9	
Boşanmış/Dul		4	9,5	0		
Birlikte yaşanan kişiler						
Anne, baba, kardeş		25	59,5	8	18,6	<0.001*
Yakınları		6	14,3	1	2,3	
Eş, çocuklar		7	16,6	31	72,1	
Yalnız		3	7,2	3	7	
Sosyal kurum		1	2,4	0	0	
Toplam		42	100,0	43	100,0	

(* Pearson Ki-kare testi)

Çalışma durumu incelendiğinde H grubunda çalışan 3 kişi (%7,14), SK grubunda çalışan 42 kişi (%97,67) 'dir. (Tablo 1d)

Tablo 1d. Araştırmaya Katılan Hasta ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri

	Hasta		Sağlıklı Kontrol		p
	n	%	n	%	
Sosyodemografik Veriler (n=85)					
Çalışma durumu					
Çalışmıyor	39	92,8	1	2,4	<0.001*
Çalışıyor	3	7,2	42	97,6	
Mesleği					
Memur	1	2,4	7	16,	<0.001*
İşçi	6	14,3	32	74,4	
Esnaf	0	0	2	4,7	
Emekli	3	7,1	2	4,7	
Öğrenci	2	4,8	0	0	
Diğer	3	7,1	0	0	
Mesleği yok	27	64,3	0	0	
Yaşadığı Hanenin Geliri					
0-1000	3	7,1	0	0	<0.001*
1000-2000	21	50	0	0	
2000-3000	14	33,3	15	34,9	
3000-4000	2	4,8	16	37,2	
4000 üzeri	2	4,8	12	27,9	
Toplam	42	100,0	43	100,0	

(* Pearson Ki-kare testi)

Araştırmaya katılan H grubunun %83,3 'ü, K grubunun %60,4 'ü sigara kullanmaktadır (p<0,001). (Tablo 1d).

Araştırmaya katılan H grubunun %21,4'ü (9 kişi) ilde %59,5'i (25 kişi) ilçede %19,1'i (6kişi) köyde yaşarken K grubunun %58.1'ü (25 kişi) ilde %41,9'i (18 kişi) ilçede yaş(p<0.001). (Tablo 1d).

Araştırmaya katılan H grubunun %38,1'ü (16 kişi) daha önce adli olayı varken %61,9'u (36 kişi) adli olay yoktur. (p<0.001) (Tablo 1d).

Tablo 1d. Çalışmaya katılan Hasta ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri

		Hasta		Sağlıklı Kontrol		p
		n	%	n	%	
Sosyodemografik Veriler (n=85)						
Sigara						
İçiyor		35	83,3	26	60,4	<0.001*
İçmiyor		7	26,7	17	39,6	
Yaşadığı Bölge						
İl		9	21,4	25	58,1	<0.001*
İlçe		25	59,5	18	41,9	
Köy		8	19,1	0	0	
Adli olay						
Var		16	38,1	0	0	<0.001*
Yok		26	61,9	0	0	
Toplam		42	100,0	43	100	

(* Pearson Ki-kare testi)

4.2. KLİNİK VERİLER

Hasta grubunun klinik geçmiş verileri incelendiğinde; grubun ortalama hastalık ortalama hastalık başlangıç yaşı $21,80 \pm 3,98$ yıl; prodromal dönem $21,92 \pm 28,44$ ay, prodromal dönemden hastane başvurusuna kadar geçen süre $43,90 \pm 56,87$ ay, hastanede yatış süresi $156,90 \pm 162,88$ gün hastanede yatış sayısı ise $4,59 \pm 4,10$ dur. (Tablo 2a)

Tablo 2a. Şizofreni Hastalarının Özgeçmiş Özellikleri

Özgeçmiş Özellikleri (n=42)	Ortalama	SS	EKD	EBD
Hastalığın Başlangıç Yaşı	21,80	3,98	14	31
Prodromal dönem (Ay)	21,92	28,44	-	120
Prodromal Dönem Başlangıcından Hastane Başvurusuna kadar geçen süre (Ay)	43,90	56,87	-	252
Hastanede yatış süresi (Gün)	156,90	162,88	-	570
Hastanede yatış sayısı	4,59	4,10	-	17

SS: Standart Sapma, EKD: En Küçük Değer, EBD: En Büyük Değer

Hastaların soygeçmiş özellikleri incelendiğinde hastaların akrabalarından %52,4'ünde (22 kişi) psikiyatrik hastalık öyküsü %45,2 'sinde (19 kişi) psikotik bozukluk öyküsü %7,1'inde (3kişi) duygudurum bozukluğu öyküsü bulunmaktadır. (Tablo 2b)

Hastaların özgeçmiş verileri incelendiğinde %33,3'ünde (14 kişi) daha önce ya da şimdi intihar düşüncesi olduğu %28,6 'sının (12 kişi) daha önce %4,8'inin (2 kişi) hastaneye yatmadan önce intihar düşüncesi bulunmaktadır.

Tablo 2b. Hastaların Soygeçmiş Özellikleri

Soygeçmiş özellikleri (n=42)	Var		Yok	
	N	%	n	%
Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü	22	52,4	20	47,6
Ailede Psikotik Bozukluk Öyküsü	19	45,2	23	54,8
Ailede Duygudurum Bozukluk Öyküsü	3	7,1	39	92,9
Toplam	42	100.0	42	100.0

4.3. KLİNİK ÖLÇEKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hasta grubu Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, Kısa Psikiyatrik Değerlendirme ölçeği, İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği ve Klinik Global İzlenim ölçekleri ile değerlendirilmiştir. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, Kısa Psikiyatrik Değerlendirme ölçeğinden elde edilen sonuçların ortalama değeri incelendiğinde hasta grubunun 1. Gün PANSS ölçeği pozitif belirtiler alt ölçeği ortalama $22,80 \pm 7,75$, PANNS negatif belirtiler alt ölçeği ortalama $23,54 \pm 7,50$, PANNS genel belirtiler alt ölçeği de $37,90 \pm 8,27$ olarak saptanmıştır. Hasta grubunun 20.gün PANSS ölçeği pozitif belirtiler alt ölçeği ortalama $17,26 \pm 5,38$, PANNS negatif belirtiler alt ölçeği ortalama $18,85 \pm 6,66$, PANNS genel belirtiler alt ölçeği de $30,39 \pm 8,38$ olarak saptanmıştır. (Tablo 3a)

Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI) hastalık şiddeti alt grubu incelendiğinde hastaların 1. gününde ortalama CGI puanı $3,95 \pm 0,98$ 'dir. Hastaların 20. Gün CGI hastalık şiddeti alt ölçeğinde puan $3,92 \pm 1,05$ 'tir. Kısa psikiyatri değerlendirme ölçeği (BPRS) değerlendirildiğinde hastaların 1. Gün değeri $33,95 \pm 11,75$ iken 20.gün değeri $25,14 \pm 8,48$ 'dir. (Tablo 3b)

Tablo 3a. Hastalarda Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğinin Değerlendirilmesi

Klinik ölçekler (n=42)	HASTA 1. GÜN				HASTA 20.GÜN				
	Ort.	SS	EKD	EBD	Ort.	SS	EKD	EBD	p
PANSS pozitif	22,80	7,75	11	41	17,26	5,38	8	30	<0.001*
PANSS negatif	23,54	7,50	9	41	18,85	6,66	7	34	<0.001*
PANSS genel	37,90	8,27	19	59	30,39	8,38	18	60	<0.001*
PANSS toplam	84,54	18,08	56	138	66,43	15,38	36	95	<0.001*

SS: Standart Sapma, EKD: En Küçük Değer, EBD: En Büyük Değer

(* Paired sample T test ** Wilcoxon Testi)

Tablo 3b. Hastalarda BPRS, IGD ve CGI ölçeklerinin Değerlendirilmesi

Klinik ölçekler (n=42)	HASTA 1. GÜN				HASTA 20.GÜN				
	Ort.	SS	EKD	EBD	Ort.	SS	EKD	EBD	p
BPRS	33,95	11,75	6	65	25,14	8,48	9	45	<0.001*
IGD	33,5		18	49	44,5		19	80	<0.001**
CGI									
Hastalık Şiddeti	4,80	1,13	1	6	3,92	1,05	1	6	<0.001*
Düzelme	3,95	0,21	3	4	2,82	0,58	2	4	<0.001*
Yan Etki	1,21	0,51	1	3	1,41	0,74	1	3	0.070**

4.4. KLİNİK ÖLÇEKLERİN HASTA GRUPLARI ARASINDA KARŞILAŞTIRILMASI

Hastaların 1.ve 20 gün PANSS pozitif PANSS negatif PANSS genel PANSS toplam BPRS, Klinik Global İzlenim ölçeğinde hastalık şiddeti ve düzelme alt testleri pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0.05$) ($p<0.001^*$) (Tablo 3a, 3b) Hastaların 1.ve 20 gün Klinik Global İzlenim ölçeği yan etki açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. ($p=0.070^{**}$) (Tablo 3b)

4.5. HASTA GRUPLARINDA KLİNİK ÖLÇEKLERİN BİLİŞSEL İŞLEVLERLE İLİŞKİSİ

Hastaların 1. Gün ölçeklerinden PANSS pozitif PANSS negatif PANSS genel PANSS toplam ve BPRS ölçeklerinin, hastaların 1. Gün Weschler Görsel Bellek testleri arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. (Tablo 5a)

Tablo 5a. Hastaların 1. Gününde PANSS pozitif PANSS negatif PANSS genel PANSS toplam ve BPRS ölçeklerinin Wechler Bellek Ölçeği (WMS)-Görsel Bellek Testinin Ortalama Puanları İle İlişkisi

Nörobilişse Testler (n=42)	PANSS pozitif	PANSS negatif	PANSS genel	PANSS toplam	BPRS	
Weschler Görsel Bellek Testi						
1 Dakika	,076	,017	-,076	-,079	-,164	r
	,631	,913	,630	,618	,300	p
45. dakika	,195	,022	-,064	-,031	-,005	r
	,217	,892	,687	,843	,976	p

* $p<0.05$, ** $p<0.001$

Hastaların 1. gün klinik ölçeklerinden Klinik global izlenim hastalık Şiddeti, düzelme ve yan etki alt parametreleri ve IGD ölçeklerinin; hastaların 1. Gün Weschler Görsel Bellek testleri arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. (Tablo 5b)

Tablo 5b. Hastaların 1. Gününde Klinik Global İzlenim Hastalık Şiddeti, Düzelme ve Yan Etki alt parametreleri ve IGD ölçeklerinin Wechler Bellek Ölçeği (WMS)-Görsel Bellek Testinin Ortalama Puanları ile İlişkisi

Nörobilişse Testler (n=42)	CGI Hastalık şiddeti	CGI Düzel me	CGI Yan etki	IGD	
Weschler Görsel Bellek Testi					
1 Dakika	-,043	-,168	-,087	,053	r
	,786	,287	,584	,741	p
45. dakika	-,089	-,230	-,021	,003	r
	,575	,142	,893	,987	p

* $p<0,05$, ** $p<0,001$

Hastaların 1. gün klinik ölçeklerinden PANSS pozitif PANSS negatif PANSS genel PANSS toplam ve IGD ölçeklerinin, hastaların 1. Gün Stroop testi arasında yapılan korelasyon analizinde PANSS toplam puanı ile Renkli kelimeleri doğru okuma sayısı arasında negatif yönde korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). PANSS toplam puanı arttıkça yani hastalık şiddeti arttıkça renkli kelimeleri doğru okuma sayısı azalmaktadır. (Tablo 5c) PANSS toplam puanı ile renkli kelimeleri yanlış okuma arasında pozitif yönde korelasyon mevcuttur. PANSS toplam puanı arttıkça renkli kelimeleri yanlış okuma sayısı artmaktadır. (Tablo 5c)

Tablo 5c. Hastaların 1. Gününde PANSS pozitif PANSS negatif PANSS genel PANSS toplam ve IGD ölçeklerinin Stroop Testinin Ortalama Puanları İle İlişkisi

Nörobilişse Testler (n=42)	PANSS pozitif	PANSS negatif	PANSS genel	PANSS toplam	IGD	
STROOP TESTİ						
Kelime okuma doğru	,217	-,054	-,293	-,288	,193	r
	,188	,736	,060	,065	,220	p
Kelime okuma yanlış	,217	,054	,293	,288	-,193	r
	,168	,736	,060	,065	,220	p
Kelime okuma spontan düzeltme	-,020	-,558**	-,180	-,111	-,016	r
	,902	,000	,255	,485	,921	p
Kelimeleri okuma süre	,152	-,191	,028	,112	-,385*	r
	,335	,226	,862	,482	,012	p
Kelime rengi söyleme doğru	-,128	,070	,039	-,062	-,054	r
	,420	,659	,809	,697	,732	p
Kelime rengi söyleme yanlış	,155	,025	,069	,188	,042	r
	,327	,875	,662	,234	,793	p
Kelime rengi söyleme spontan düzeltme	-,006	-,333**	-,345*	-,273	,058	r
	,968	,031	,025	,081	,713	p
Kelime rengini söyleme süre	-,038	-,247	-,055	-,062	-,025	r
	,811	,115	,731	,698	,873	p
Kutu rengi söyleme doğru	-,122	,228	-,039	-,015	,290	r
	,442	,145	,808	,924	,062	p
Kutu rengi söyleme yanlış	,122	-,228	,039	,015	-,290	r
	,442	,146	,808	,924	,062	p
Kutu rengi söyleme spontan düzeltme	,113	,023	,278	,275	0,16	r
	,477	,883	,074	,079	,922	p
Kutu rengi söyleme süre	,159	-,105	,211	,265	-,360*	r
	,316	,506	,179	,090	,019	p

PANSS genel puanı ile hastaların 1. Gün Stroop testi arasında yapılan korelasyon analizinde renkli kelimelerin rengini söyleme spontan düzeltme sayıları arasında negatif yönde korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). PANSS genel puanı arttıkça spontan düzeltme sayısı da azalmaktadır. (Tablo 5c).

PANSS negatif puanı ile hastaların 1. Gün Stroop testi arasında yapılan korelasyon analizinde renkli kelimeleri okuma söyleme spontan düzeltme ve renkli kelimelerin rengini söyleme spontan düzeltmesayıları arasında negatif yönde korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). PANSS negatif puanı arttıkça spontan düzeltme sayısı da azalmaktadır. (Tablo 5c).

İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi ile 1. Gün Stroop testi arasında yapılan korelasyon analizinde IGD ile renkli kelimeleri okuma süresi arasında negatif yönde korelasyon tespit edilmiştir. Hastaların işlevselliği arttıkça renkli kelimeleri okuma süresi azalmaktadır. (Tablo 5c)

İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi ile 1.Gün Stroop testi arasında yapılan korelasyon analizinde IGD ile renkli kutuların rengini doğru okuma arasında pozitif yönde korelasyon tespit edilmiştir. Hastaların işlevselliği arttıkça renkli kutuların rengini doğru söyleme sayısı artmaktadır. (Tablo 5c)

İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi ile 1. Gün Stroop testi arasında yapılan korelasyon analizinde IGD ile renkli kutuların rengini söyleme süresi arasında negatif yönde korelasyon tespit edilmiştir. Hastaların işlevselliği arttıkça renkli kutuların rengini söyleme süresi azalmaktadır. (Tablo 5c)

Hastaların 1. gün klinik ölçeklerinden Klinik global izlenim hastalık Şiddeti, düzelme ve yan etki alt parametreleri ve BPRS ölçeklerinin; hastaların 1. Gün Stroop testi arasında yapılan korelasyon analizinin istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ($p<0.05$) (Tablo 5d)

Tablo 5d. Hastaların 1. Gününde CGI Hastalık Şiddeti, Düzeltme ve Yan Etki ve BPRS ölçeklerinin Stroop Testinin Ortalama Puanları ile İlişkisi

Nörobilişsel Testler (n=42)	CGI Hastalık şiddeti	CGI Düzeltme	CGI Yan Etki	BPRS	
STROOP TESTİ					
Kelime okuma doğru	-,219	-,074	,124	-,167	r
	,163	,639	,433	,289	p
Kelime okuma yanlış	,219	,074	-,124	,167	r
	,163	,639	,433	,289	p
Kelime okuma spontan düzeltme	,050	,066	,106	,014	r
	,753	,680	,503	,931	p
Kelimeleri okuma süre	,172	,105	,062	,169	r
	,277	,508	,039	,283	p
Kelime rengini söyleme doğru	,229	-,127	,807	,132	r
	,144	,425	-,057	,406	p
Kelime rengini söyleme yanlış	-,177	,141	,719	,086	r
	,262	,374	,716	,588	p
Kelime rengini söyleme spontan düzeltme	-,056	,086	,097	-,108	r
	,724	,196	,542	,496	p
Kelime rengini söyleme süre	-,029	-,081	-,145	-,099	r
	,854	,612	,358	,531	p
Kutuların rengini söyleme doğru	-,131	,081	,098	-,061	r
	,427	,612	,535	,699	p
Kutuların rengini söyleme yanlış	,131	,131	,057	,061	r
	,407	,407	,721	,699	p
Kutuların rengini söyleme spontan düzeltme	-,105	,156	-,057	,194	r
	,506	,325	,721	,219	p
Kutuların rengini söyleme süre	,196	,062	,215	,281	r
	,212	,697	,172	,072	p

* p<0.05, **p<0.001

Hastaların 20. Gün ölçeklerinden PANSS pozitif PANSS negatif PANSS genel PANSS toplam ve BPRS, CGI Hastalık Şiddeti, Düzeltme, Yan Etki ve IGD ölçekleri ile hastaların 20. Gün Weschler Görsel Bellek testleri arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. (Tablo 5e, 5f)

Tablo 5e. Hastaların 20. Gününde PANSS pozitif PANSS negatif PANSS genel PANSS toplam ve BPRS ölçeklerinin Wechler Bellek Ölçeği (WMS)-Görsel Bellek Testinin Ortalama Puanları İle İlişkisi

Nörobilişse Testler (n=41)	PANSS pozitif	PANSS negatif	PANSS genel	PANSS toplam	BPRS	
Weschler Görsel Bellek Testi						
1 Dakika	,092	-,029	,066	,067	-,021	r
	,569	,859	,682	,675	,899	p
45. dakika	,086	-,241	-,176	-,135	-,087	r
	,593	,128	,271	,401	,587	p

Tablo 5f. Hastaların 20. Gününde Klinik Global İzlenim Hastalık Şiddeti, Düzeltme ve Yan Etki alt parametreleri ve IGD ölçeklerinin Wechler Bellek Ölçeği (WMS)-Görsel Bellek Testinin Ortalama Puanları İle İlişkisi

Nörobilişse Testler (n=41)	CGI Hastalık şiddeti	CGI Düzel me	CGI Yan etki	IGD	
Weschler Görsel Bellek Testi					
1 Dakika	-,012	,065	-,092	-,039	r
	,939	,687	,566	,837	p
40. dakika	-,150	-,047	,142	,258	r
	,348	,769	,377	,103	p

Hastaların 20. gün klinik ölçeklerinden PANSS pozitif PANSS negatif PANSS genel PANSS toplam ve BPRS ölçeklerinin PANSS negatif puanı ile hastaların 20. Gün Stroop testi arasında yapılan korelasyon analizinde renkli kelimeleri okuma söyleme spontan düzeltme sayıları arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). PANSS negatif puanı arttıkça spontan düzeltme sayısı da artmaktadır. (Tablo 5g).

Hastaların 20. gün klinik ölçeklerinden BPRS ile hastaların 20. Gün Stroop testi arasında yapılan korelasyon analizinde BPRS puanı ile Renkli kelimeleri okuma spontan düzeltme sayısı arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$) BPRS puanı arttıkça renkli kelimele okuma spontan düzeltme sayısı artmaktadır.

Hastaların 20. gün klinik ölçeklerinden Klinik global izlenim hastalık Şiddeti, düzelme ve yan etki alt parametreleri ve IGD ölçeklerinin; hastaların 20. Gün Stroop testi arasında yapılan korelasyon analizinde renkli kelimelerin rengini yanlış söyleme sayısı arasında negatif korelasyon saptanmıştır. ($p<0.05$) Hastalık düzeldikçe renkli kelimeleri yanlış söyleme sayısı azalmaktadır.(Tablo 5h)

Hastaların 20. gün klinik ölçeklerinden Klinik global izlenim hastalık Şiddeti, düzelme ve yan etki alt parametreleri ve IGD ölçeklerinin; hastaların 20. Gün Stroop testi arasında yapılan korelasyon analizinde renkli kutuların rengini söyleme süresi arasında negatif korelasyon saptanmıştır. ($p<0.05$) İşlevsellik arttıkça renkli kelimeleri söyleme süresi azalmaktadır.(Tablo 5h)

Tablo 5g. Hastaların 20. Gününde PANSS pozitif PANSS negatif PANSS genel PANSS toplam ve BPRS ölçeklerinin Stroop Testinin Ortalama Puanları İle İlişkisi

Nörobilişse Testler (n=41)	PANSS pozitif	PANSS negatif	PANSS genel	PANSS toplam	BPRS	
STROOP TESTİ						
Kelime okuma doğru	-,094	,010	-,057	-,062	-,118	r
	,558	,952	,722	,702	,461	p
Kelime okuma yanlış	,088	-,012	,050	,055	,118	r
	,585	,942	,754	,734	,461	p
Kelime okuma spontan düzeltme	,205	,413**	,145	,303	,350*	r
	,198	,007	,364	,054	,025	p
Kelimeleri okuma süre	,103	,291	,088	,174	,208	r
	,521	,065	,584	,278	,192	p
Kelime rengi söyleme doğru	,119	,064	,055	,108	-,067	r
	,458	,691	,731	,503	,677	p
Kelime rengi söyleme yanlış	-,168	-,233	-,074	-,212	-,176	r
	,295	,143	,644	,182	,272	p
Kelime rengi söyleme spontan düzeltme	-,213	,056	-,044	-,152	-,201	r
	,181	,728	,785	,341	,207	p
Kelime rengini söyleme süre	,058	,034	,030	,010	-,178	r
	,716	,835	,853	,952	,264	p
Kutu rengi söyleme doğru	,064	,121	,000	,088	,004	r
	,692	,452	,999	,585	,981	p
Kutu rengi söyleme yanlış	-,064	-,121	,000	-,088	-,004	r
	,692	,452	,999	,585	,981	p
Kutu rengi söyleme spontan düzeltme	,024	,083	,241	,118	-,027	r
	,883	,608	,129	,463	,867	p
Kutu rengi söyleme süre	-,181	,216	,239	,066	-,016	r
	,256	,176	,133	,683	,921	p

Tablo 5h. Hastaların 20. Gününde CGI Hastalık Şiddeti, Düzeltme ve Yan Etki ve IGD ölçeklerinin Stroop Testinin Ortalama Puanları İle İlişkisi

Nörobilişsel Testler (n=41)	CGI Hastalık şiddeti	CGI Düzeltme	CGI Yan Etki	IGD	
STROOP TESTİ					
Kelime okuma doğru	-,116	,180	,080	,107	r
	,471	,260	,620	,504	p
Kelime okuma yanlış	,115	-,184	-,073	-,098	r
	,475	,250	,651	,541	p
Kelime okuma spontan düzeltme	,167	,036	,118	-,148	r
	,296	,823	,463	,355	p
Kelimeleri okuma süre	,158	-,122	,065	-,223	r
	,323	,446	,686	,160	p
Kelime rengini söyleme doğru	,066	,196	,143	,194	r
	,684	,220	,371	,225	p
Kelime rengini söyleme yanlış	-,275	-,333*	-,114	-,147	r
	,081	,034	,476	,357	p
Kelime rengini söyleme spontan düzeltme	,067	,069	-,292	-,079	r
	,680	,670	,064	,625	p
Kelime rengini söyleme süre	,113	-,087	,087	-,222	r
	,481	,590	,589	,164	p
Kutuların rengini söyleme doğru	-,149	,179	,122	,130	r
	,351	,263	,448	,419	p
Kutuların rengini söyleme yanlış	,149	-,179	-,122	-,130	r
	,351	,263	,448	,419	p
Kutuların rengini söyleme spontan düzeltme	,142	,050	-,113	-,155	r
	,376	,758	,482	,334	p
Kutuların rengini söyleme süre	,216	-,009	-,169	- ,316*	r
	,175	,956	,292	,044	p

4.6. HASTALARDA KLİNİK ÖLÇEK VERİLERİNİN KLOTHO, BDNF, GDNF VE NGF İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Hastalarda 1. Ve 20. Günde yapılan klinik ölçeklerinden PANSS pozitif PANSS negatif PANSS genel PANSS toplam ve BPRS ölçekleri ile BDNF, GDNF, NGF ve Klotho Düzeyleri arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. (Tablo 6a)

Tablo 6a. Hastaların 1. Gününde yapılan PANSS pozitif PANSS negatif PANSS genel PANSS toplam ve BPRS ölçeklerinin BDNF, GDNF, NGF ve Klotho Düzeyleri ile Karşılaştırılması

Nöroplastisite markerları (n=42)	PANSS pozitif	PANSS negatif	PANSS genel	PANSS toplam	IGD	
BDNF	,079	,119	-,024	,012	,078	r
	,620	,454	,882	,941	,626	p
GDNF	,037	,078	-,049	-,032	,067	r
	,818	,622	,760	,843	,671	p
NGF	,068	,101	,038	,021	-,023	r
	,671	,524	,810	,897	,887	p
KLOTHO	,091	,153	,027	,062	,080	r
	,569	,334	,866	,698	,615	p

* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$

Hastalarda 1. Ve 20. Gününde yapılan klinik ölçeklerinden CGI Hastalık Şiddeti, Düzeltme ve Yan Etki alt parametreleri ve IGD ölçek verilerinin BDNF, GDNF, NGF ve Klotho Düzeyleri arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. (Tablo 6b)

Tablo 6b. Hastaların 1. Gününde yapılan CGI Hastalık Şiddeti, Düzeltme ve Yan Etki alt parametreleri ve IGD ölçek verilerinin BDNF, GDNF, NGF ve Klotho Düzeyleri ile Karşılaştırılması

Nörobilişse Testler (n=42)	CGI Hastalık şiddeti	CGI Düzelme	CGI Yan etki	BPRS	
BDNF	-,177	,063	,116	-,032	r
	,261	,691	,465	,838	p
GDNF	-,237	,086	,079	-,065	r
	,130	,587	,621	,682	p
NGF	-,205	,079	,114	,036	r
	,192	,619	,474	,823	p
KLOTHO	-,152	,075	,121	-,011	r
	,338	,636	,444	,946	p

Tablo 6c. Hastaların 20. Gününde yapılan PANSS pozitif PANSS negatif PANSS genel PANSS toplam ve BPRS ölçeklerinin BDNF, GDNF, NGF ve Klotho Düzeyleri ile Karşılaştırılması

Nörobilişse Testler (n=41)	CGI Hastalık şiddeti	CGI Düzelme	CGI Yan etki	BPRS	
BDNF	-,138	-,070	-,175	-,127	r
	,389	,663	,273	,430	p
GDNF	-,255	-,216	-,082	-,178	r
	,107	,175	,610	,265	p
NGF	-,070	,000	-,180	-,074	r
	,664	,998	,260	,646	p
KLOTHO	-,117	-,040	-,179	-,077	r
	,465	,803	,263	,633	p

Tablo 6b. Hastaların 20. Gününde yapılan CGI Hastalık Şiddeti, Düzeltme ve Yan Etki alt parametreleri ve IGD ölçek verilerinin BDNF, GDNF, NGF ve Klotho Düzeyleri ile Karşılaştırılması

Nöroplastisite markerları (n=41)	PANSS pozitif	PANSS negatif	PANSS genel	PANSS toplam	IGD	
BDNF	-,066	-,062	-,241	-,179	,069	r
	,683	,701	,129	,263	,668	p
GDNF	-,174	-,156	-,206	-,238	,105	r
	,277	,331	,196	,134	,512	p
NGF	,003	-,016	-,210	-,118	,038	r
	,985	,919	,187	,462	,813	p
KLOTHO	-,006	-,099	-,243	-,174	,026	r
	,970	,539	,125	,275	,871	p

4.7. NÖROBİLİŞSEL ÖLÇEK VERİLERİ

4.7.1. Hasta grupları arasında Weschler Görsel Bellek Testinin Karşılaştırılması

Hasta grupları 1. Gün ve 20. Gün olarak karşılaştırıldığında hastaların 1. Gün weschler görsel bellek testi 1 dk ortalama süre $8.73 \pm 3,04$ 20. Gün 1 dk ortalama $11,29 \pm 9,86$ olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. (Tablo 7a)

Hasta grubu 1. Gün ve 20. Gün şeklinde karşılaştırıldığında weschler görsel bellek testi 1 dk ortalama puanı $5,19 \pm 3,74$ 20. Gün 40 dk ortalama $6,63 \pm 4,10$ olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p < 0.05$). Yapılan Paired sample T test'inde hastaların 20. Gün Weschler Görsel Bellek testi puanı 1. Gün puanından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. (Tablo 7a)

Tablo 7a. Hasta Grupları arasında Weschler Görsel Bellek Testinin Karşılaştırılması

Nörobilişsel testler (n=42)	Hasta 1. gün		Hasta 20. Gün		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	p
Weschler Görsel Bellek Testi					
1.dk	8,73	3,04	11,29	9,86	,103
40.dk	5,19	3,74	6,63	4,10	<0.001*

(* Paired sample T test ** Wilcoxon Testi)

4.7.2. Hastaların 1. Günü ile Sağlıklı Kontrol Grubu arasında Weschler Görsel Bellek Testinin Karşılaştırılması

Hastaların 1. Günü ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında hastaların 1. Gün wechler görsel bellek testi 1 dk ortalama süre $8,73 \pm 3,04$ kontrol gurubu 1. Dk $11 \pm 2,07$ olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p < 0,05$). Yapılan Paired sample T test'inde sağlıklı kontrol grubunun wechler görsel bellek 1. Dk test puanları hastaların 1. Gün test puanlarına göre daha yüksektir. (Tablo 7b)

Hastaların 1. Günü ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında hastaların 1. Gün wechler görsel bellek testi 40 dk ortalama puanı $5,19 \pm 3,74$ kontrol gurubu 40. dk $10,86 \pm 2,17$ olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p < 0,05$). Yapılan Paired sample T test'inde sağlıklı kontrol grubunun wechler görsel bellek 40. Dk test puanları hastaların 40. Gün test puanlarına göre daha yüksektir. (Tablo 7b)

Tablo 7b. Hastaların 1. Günü ile Sağlıklı Kontrol Grubu arasında Weschler Görsel Bellek Testinin Karşılaştırılması

Nörobilişsel testler (n=84)	Hasta 1. gün		Sağlıklı Kontrol		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	P
Weschler Görsel Bellek Testi					
1.dk	8,73	3,04	11	2,07	0,000*
40.dk	5,19	3,74	10,86	2,17	0,000*

(* Independent sample T test)

4.7.3. Hastaların 20. Günü ile Sağlıklı Kontrol Grubu arasında Weschler Görsel Bellek Testinin Karşılaştırılması

Hastaların 20. Günü ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında hastaların 20. Gün weschler görsel bellek testi 1 dk ortalama süre $11,29 \pm 9,86$ kontrol gurubu 1. Dk $11 \pm 2,07$ olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ($p > 0,05$). (Tablo 7c)

Hastaların 20. Günü ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında hastaların 20, Gün weschler görsel bellek testi 40 dk ortalama puanı $6,63 \pm 4,10$ kontrol gurubu 40. dk $10,86 \pm 2,17$ olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p < 0,05$). Yapılan Paired sample T test'inde sağlıklı kontrol grubunun weschler görsel bellek 40. Dk test puanları hastaların 40. Gün test puanlarına göre daha yüksektir. (Tablo 7c)

Tablo 7c. Hastaların 20. Günü ile Sağlıklı Kontrol Grubu arasında Weschler Görsel Bellek Testinin Karşılaştırılması

Nörobilişsel testler (n=83)	Hasta 20. Gün		Sağlıklı Kontrol		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	P
Weschler Görsel Bellek Testi					
1.dk	11.29	9,86	11	2,07	0,850
40.dk	6,63	4.10	10,86	2,17	0,000*

(* Independent sample T test)

4.7.4. Hasta Grupları arasında Stroop Testinin Karşılaştırılması

Hastalara 1. Gün ve 20. Günde yapılan Stroop testinin alt parametreleri açısından karşılaştırıldığında hastaların 1. Gün Stroop testi renkli kelimeleri doğru okuma sayısı $58,95 \pm 3,18$ 20. Gün ortalama $59,36 \pm 2,02$ olarak saptanmıştır. Hastaların 1. Gün Stroop testi renkli kelimeleri yanlış okuma sayısı $1,04 \pm 3,18$ 20. Gün ortalama $0,609 \pm 2,02$ olarak saptanmıştır ($p < 0,05$). Hastaların 1. Gün Stroop testi renkli kelimeleri okuma spontan düzeltme sayısı ortalama $0,238 \pm 0,820$ 20. Gün ortalama $,463 \pm 1,46$ olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlılık yoktur. (Tablo 7d)

Hastaların 1. Gün Stroop testi renkli kelimeleri okuma süresi ortalama $49,07 \pm 28,18$ 20. Gün ortalama süre $51,82 \pm 37,27$ olarak saptanmıştır. (Tablo 7b) Hastaların 1. Gün Stroop testi renkli kelimelerin rengini doğru söyleme sayısı ortalama $51,76 \pm 13,84$ 20. Gün ortalama $55,53 \pm 11,02$ kontrol gurubu ortalama $58,32 \pm 2,85$ olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. (Tablo 7d)

Hastaların 1. Gün Stroop testi renkli kelimelerin rengini yanlış söyleme sayısı ortalama $7,52 \pm 11,29$ 20. Gün ortalama $3,12 \pm 7,69$ olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Yapılan Paired Sample t testinde hastalar 20. Günde 1. Güne göre ranklı kelimeleri yanlış söyleme alt parametresinde daha az yanlış yapmıştır. (Tablo 7d)

Hastaların 1. Gün Stroop testi renkli kelimelerin rengini söyleme spontan düzeltme sayısı ortalama $5,38 \pm 4,97$ 20. Gün ortalama $3,21 \pm 3,43$ olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Yapılan Paired Sample t testinde hastalar 20. Günde 1. Güne göre ranklı kelimelerin rengini söyleme spontan düzeltme alt parametresinde daha az spontan düzeltme yapmıştır. (Tablo 7d)

Hastaların 1. Gün Stroop testi renkli kelimelerin rengini söyleme süresi ortalama $125,97 \pm 52,56$ 20. Gün ortalama $114,36 \pm 65,92$ olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. (Tablo 7d)

Hastaların 1. Gün Stroop testi renkli kutuların rengini doğru söyleme sayısı ortalama $58,57 \pm 4,01$ 20. Gün ortalama $59,36 \pm 2,98$ olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Yapılan Paired Sample t testinde hastalar 20. Günde 1. Güne göre renkli kutuların rengini doğru söyleme sayısı daha fazladır. (Tablo 7d)

Hastaların 1. Gün Stroop testi renkli kutuların rengini yanlış söyleme sayısı ortalama $1,42 \pm 4,01$ 20. Gün ortalama $0,631 \pm 2$, olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Yapılan Paired Sample t testinde hastalar 20. Günde 1. Güne göre renkli kutuların rengini yanlış söyleme sayısı daha azdır. (Tablo 7d)

Hastaların 1. Gün Stroop testi renkli kutuların rengini söyleme spontan düzeltme sayısı ortalama $1,59 \pm 1,88$ 20. Gün ortalama $0,804 \pm 1,40$ olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Yapılan Paired Sample t testinde hastalar 20. Günde 1. Güne göre renkli kutuların rengini söyleme spontan düzeltme sayısı daha azdır. (Tablo 7d)

Hastaların 1. Gün Stroop testi renkli kutuların rengini söyleme süresi ortalama $69,73 \pm 37,41$ 20. Gün ortalama $63,19 \pm 31,45$ olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. (Tablo 7d)

Tablo 7d. Hasta Grupları arasında Stroop Testinin Karşılaştırılması

Nörobilişsel testler (n=127)	Hasta 1. gün		Hasta 20. Gün		
	Ort.	SS	Ort.	SS	p
STROOP TESTİ					
Kelime okuma doğru	58,95	3,18	59,36	2,02	0,400
Kelime okuma yanlış	1,04	3,18	,609	2,02	0,371
Kelime okuma spontan düzeltme	,238	,820	,463	1,46	0,391
Kelime okuma süre	49,07	28,18	51,82	37,27	0,547
Kelime rengi söyleme doğru	51,76	13,84	55,53	11,02	0,97
Kelime rengi söyleme yanlış	7,52	11,29	3,12	7,69	0,001*
Kelime rengi söyleme spontan düzeltme	5,38	4,97	3,21	3,43	0,001*
Kelime rengi söyleme süre	125,97	52,56	114,36	65,92	0,145
Kutu rengi söyleme doğru	58,57	4,01	59,36	2,98	0,001*
Kutu rengi söyleme yanlış	1,42	4,01	,631	2,98	0,001*
Kutu rengi söyleme spontan düzeltme	1,59	1,88	,804	1,40	0,006*
Kutu rengi söyleme süre	69,73	37,41	63,19	31,45	0,60

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

(* Paired sample T test ** Wilcoxon Testi)

4.7.5. Hastaların 1. Gün Stroop Testi ile Kontrol grubunun Stroop Testinin Karşılaştırılması

Hastaların 1. Gün Stroop testi renkli kelimeleri okuma süresi ortalama $49,07 \pm 28,18$ kontrol grubu ortalama süre $30,18 \pm 6,58$ olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). Yapılan Paired Sample T testinde hastalar 1. Günde renkli kelimeleri kontrol grubuna göre daha uzun sürede tamamlamıştır. (Tablo 7e)

Hastaların 1. Gün Stroop testi renkli kelimelerin rengini doğru söyleme sayısı ortalama $51,76 \pm 13,84$ kontrol gurubu ortalama $58,32 \pm 2,85$ olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). Yapılan Paired Sample T testinde hastaların 1. Günde renkli kelimelerin rengini doğru söyleme sayısı kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. (Tablo 7e)

Hastaların 1. Gün Stroop testi renkli kelimelerin rengini yanlış söyleme sayısı ortalama $7,52 \pm 11,29$ kontrol gurubu ortalama $1,53 \pm 2,67$ olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p < 0.05$). Yapılan Paired Sample T testinde hastaların 1. Günde renkli kelimelerin rengini yanlış söyleme sayısı kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. (Tablo 7e)

Hastaların 1. Gün Stroop testi renkli kelimelerin rengini söyleme spontan düzeltme sayısı ortalama $5,38 \pm 4,97$ kontrol gurubu ortalama $3,11 \pm 4,47$ olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p < 0.05$). Yapılan Paired Sample T testinde hastaların 1. Günde renkli kelimelerin rengini söyleme spontan düzeltme sayısı kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. (Tablo 7e)

Hastaların 1. Gün Stroop testi renkli kelimelerin rengini söyleme süresi ortalama $125,97 \pm 52,56$ kontrol gurubu ortalama $71,04 \pm 17,05$ olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p < 0.05$). Yapılan Paired Sample T testinde hastaların 1. Günde renkli kelimelerin rengini söyleme süresi kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. (Tablo 7e)

Hastaların 1. Gün Stroop testi renkli kutuların rengini yanlış söyleme sayısı ortalama $1,42 \pm 4,01$ kontrol gurubu ortalama $0,279 \pm 0,766$ olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p < 0.05$). Yapılan Paired Sample T testinde hastaların 1. Günde

renkli kutuların rengini yanlış söyleme sayısı kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. (Tablo 7e)

Hastaların 1. Gün Stroop testi renkli kutuların rengini söyleme spontan düzeltme sayısı ortalama $1,59 \pm 1,88$ kontrol gurubu ortalama $0,511 \pm 1,03$ olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). Yapılan Paired Sample T testinde hastaların 1. Günde renkli kutuların rengini söyleme spontan düzeltme sayısı kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. (Tablo 7e)

Hastaların 1. Gün Stroop testi renkli kutuların rengini söyleme süresi ortalama $69,73 \pm 37,41$ kontrol gurubu ortalama $40,95 \pm 8,98$ olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p < 0.05$). Yapılan Paired Sample T testinde hastaların 1. Günde renkli kutuların rengini söyleme süresi kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. (Tablo 7e)

4.7.6. Hastaların 20. Gün Stroop Testi ile Kontrol grubunun Stroop Testinin Karşılaştırılması

Hastaların 20. Günde renkli kelimeleri okuma ortalama süre $51,82 \pm 37,27$ kontrol gurubu ortalama süre $30,18 \pm 6,58$ olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). Yapılan Paired Sample T testinde hastalar 20. Günde renkli kelimeleri okumayı kontrol grubuna göre daha uzun sürede tamamlamıştır. (Tablo 7f))

Hastaların 20. Gün renkli kelimelerin rengini söyleme süresi ortalama $114,36 \pm 65,92$ kontrol gurubu ortalama $71,04 \pm 17,05$ olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). Yapılan Paired Sample T testinde hastaların 20. Günde renkli kelimelerin rengini söyleme süresi kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. (Tablo 7f)

Hastaların 20. Gün ortalama $63,19 \pm 31,45$ kontrol gurubu ortalama $40,95 \pm 8,98$ olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). Yapılan Paired Sample T testinde hastaların 20. Günde renkli kutuların rengini söyleme süresi kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. (Tablo 7f)

Tablo 7e. Hastaların 1. Günü ile Sağlıklı Kontrol Grubu arasında Stroop Testinin Karşılaştırılması

Nörobilişsel testler (n=127)	Hasta 1. gün		Sağlıklı Kontrol		
	Ort.	SS	Ort.	SS	p
STROOP TESTİ					
Kelime okuma doğru	58,95	3,18	59,90	,609	0,063
Kelime okuma yanlış	1,04	3,18	,093	,609	0,063
Kelime okuma spontan düzeltme	,238	,820	,069	,337	0,224
Kelime okuma süre	49,07	28,18	30,18	6,58	0,000**
Kelime rengi söyleme doğru	51,76	13,84	58,32	2,85	0,004**
Kelime rengi söyleme yanlış	7,52	11,29	1,53	2,67	0,001**
Kelime rengi söyleme spontan düzeltme	5,38	4,97	3,11	4,47	0,002**
Kelime rengi söyleme süre	125,97	52,56	71,04	17,05	0,030*
Kutu rengi söyleme doğru	58,57	4,01	59,81	,500	0,053
Kutu rengi söyleme yanlış	1,42	4,01	,279	,766	0,075
Kutu rengi söyleme spontan düzeltme	1,59	1,88	,511	1,03	0,002**
Kutu rengi söyleme süre	69,73	37,41	40,95	8,98	0,000*

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

(* Independent sample T test ** Mann Whitney U testi)

Tablo 7f. Hastaların 20. Günü ile Sağlıklı Kontrol Grubu arasında Stroop Testinin Karşılaştırılması

Nörobilişsel testler (n=82)	Hasta 20. Gün		Sağlıklı Kontrol		
	Ort.	SS	Ort.	SS	p
STROOP TESTİ					
Kelime okuma doğru	59,36	2,02	59,90	,609	,107
Kelime okuma yanlış	,609	2,02	,093	,609	0,123
Kelime okuma spontan düzeltme	,463	1,46	,069	,337	0,101
Kelime okuma süre	51,82	37,27	30,18	6,58	0,001*
Kelime rengi söyleme doğru	55,53	11,02	58,32	2,85	0,123
Kelime rengi söyleme yanlış	3,12	7,69	1,53	2,67	0,217
Kelime rengi söyleme spontan düzeltme	3,21	3,43	3,11	4,47	0,906
Kelime rengi söyleme süre	114,36	65,92	71,04	17,05	0,000*
Kutu rengi söyleme doğru	59,36	2,98	59,81	,500	0,349
Kutu rengi söyleme yanlış	,631	2,98	,279	,766	0,464
Kutu rengi söyleme spontan düzeltme	,804	1,40	,511	1,03	0,280
Kutu rengi söyleme süre	63,19	31,45	40,95	8,98	0,000*

(* Independent sample T test ** Mann Whitney U testi)

4.8. NÖROPLASTİSİTE MARKERLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

4.8.1. Hasta Grubunda BDNF, GDNF, NGF ve Klotho Düzeyleri

Hastaların 1. Gün BDNF düzeyleri ortalama $1,28 \pm 1,93$ 20. Gün ortalama $1,81 \pm 2,91$ olarak saptanmış olup; yapılan Paired Sample T testinde hastaların 20. Gün BDNF değeri 1. Gün BDNF değerine göre yüksek bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p < 0,05$). (Tablo 8a)

Tablo 8a. Hastaların 1. günü ile Hastaların 20. Gününde BDNF, GDNF, NGF ve Klotho Düzeyleri

Nörobilişsel biyobelirteç (n=42)	Hasta 1. gün		Hasta 20. Gün		
	Ort.	SS	Ort.	SS	p
BDNF	1,28	1,93	1,81	2,91	0,032
GDNF	2,28	3,39	2,91	4,16	0,167**
NGF	167,39	260,32	225,51	447,20	0,206
KLOTHO	2,04	3,14	2,81	2,81	0,096

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

(* Paired sample T test ** Wilcoxon Testi)

4.8.2. Hastaların 1. Günü ile Kontrol Grubunda BDNF, GDNF, NGF ve Klotho Düzeyleri

Hastaların 1. Gün BDNF düzeyleri ortalama $1,28 \pm 1,93$ kontrol grubu ortalama $5,01 \pm 4,60$ olarak saptanmış olup; yapılan Independent Sample T testinde kontrol grubunun BDNF düzeyleri hastaların 1. Gün BDNF düzeylerine göre daha yüksek saptanmıştır ($p < 0,05$). (Tablo 8b)

Hastaların 1. Gün GDNF düzeyleri ortalama $2,28 \pm 3,39$ kontrol grubu ortalama $8,33 \pm 7,13$ olarak saptanmış olup; yapılan Independent Sample T testinde kontrol

grubunun GDNF düzeyleri hastaların 1. Gün GDNF düzeylerine göre daha yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). (Tablo 8b)

Hastaların 1. Gün NGF düzeyleri ortalama $167,39\pm 260,32$ kontrol gurubu ortalama $677,28\pm 732,60$ olarak saptanmış olup; yapılan Independent Sample T testinde kontrol grubunun NGF düzeyleri hastaların 1. Gün NGF düzeylerine göre daha yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). (Tablo 8b)

Hastaların 1. Gün Klotho düzeyleri ortalama $2,04\pm 3,14$ kontrol gurubu ortalama $8,33\pm 9,19$ olarak saptanmış olup; yapılan Independent Sample T testinde kontrol grubunun Klotho düzeyleri hastaların 1. Gün Klotho düzeylerine göre daha yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). (Tablo 8b)

Tablo 8b. Hastaların 1. Günü ile Kontrol Grubunda BDNF, GDNF, NGF ve Klotho Düzeyleri

Nörobilişsel biyobelirteç (n=84)	Hasta 1. Gün		Sağlıklı Kontrol		
	Ort.	SS	Ort.	SS	P
BDNF	1,28	1,93	5,01	4,60	0.000*
GDNF	2,28	3,39	8,33	7,13	0.000**
NGF	167,39	260,32	677,28	732,60	0.000*
KLOTHO	2,04	3,14	8,33	9,19	0,000*

(* Independent sample T test ** Mann Whitney U Testi)

4.8.2. Hastaların 20. Günü ile Kontrol Grubunda BDNF, GDNF, NGF ve Klotho Düzeyleri

Hastaların 20. Gün BDNF düzeyleri ortalama $1.81\pm 2,91$ kontrol gurubu ortalama $5,01\pm 4,60$ olarak saptanmış olup; yapılan Independent Sample T testinde kontrol grubunun BDNF düzeyleri hastaların 20. Gün BDNF düzeylerine göre daha yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). (Tablo 8c)

Hastaların 20. Gün GDNF düzeyleri ortalama $2,91 \pm 4,16$ kontrol gurubu ortalama $8,33 \pm 7,13$ olarak saptanmış olup; yapılan Independent Sample T testinde kontrol grubunun GDNF düzeyleri hastaların 20. Gün GDNF düzeylerine göre daha yüksek saptanmıştır ($p < 0.05$). (Tablo 8c)

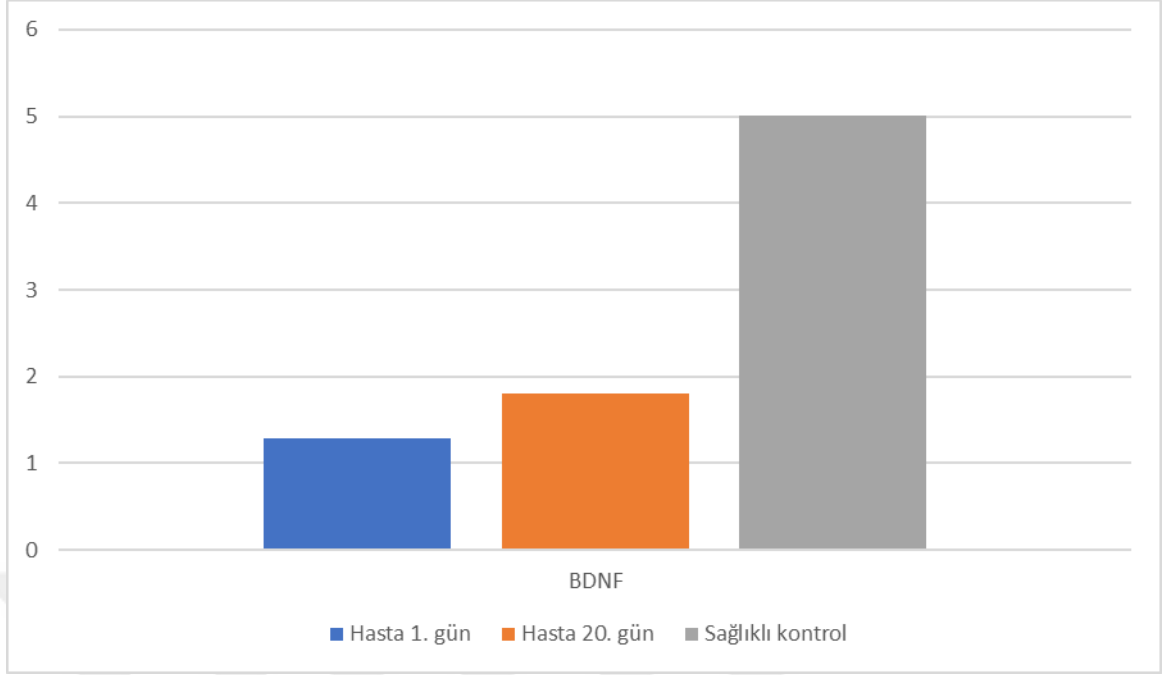
Hastaların 20. Gün NGF düzeyleri ortalama $225,51 \pm 447,20$ kontrol gurubu ortalama $677,28 \pm 732,60$ olarak saptanmış olup; yapılan Independent Sample T testinde kontrol grubunun NGF düzeyleri hastaların 20. Gün NGF düzeylerine göre daha yüksek saptanmıştır ($p < 0.05$). (Tablo 8c)

Hastaların 20. Gün Klotho düzeyleri ortalama $2,81 \pm 2,81$ kontrol gurubu ortalama $8,33 \pm 9,19$ olarak saptanmış olup; yapılan Independent Sample T testinde kontrol grubunun Klotho düzeyleri hastaların 20. Gün Klotho düzeylerine göre daha yüksek saptanmıştır ($p < 0.05$). (Tablo 8b)

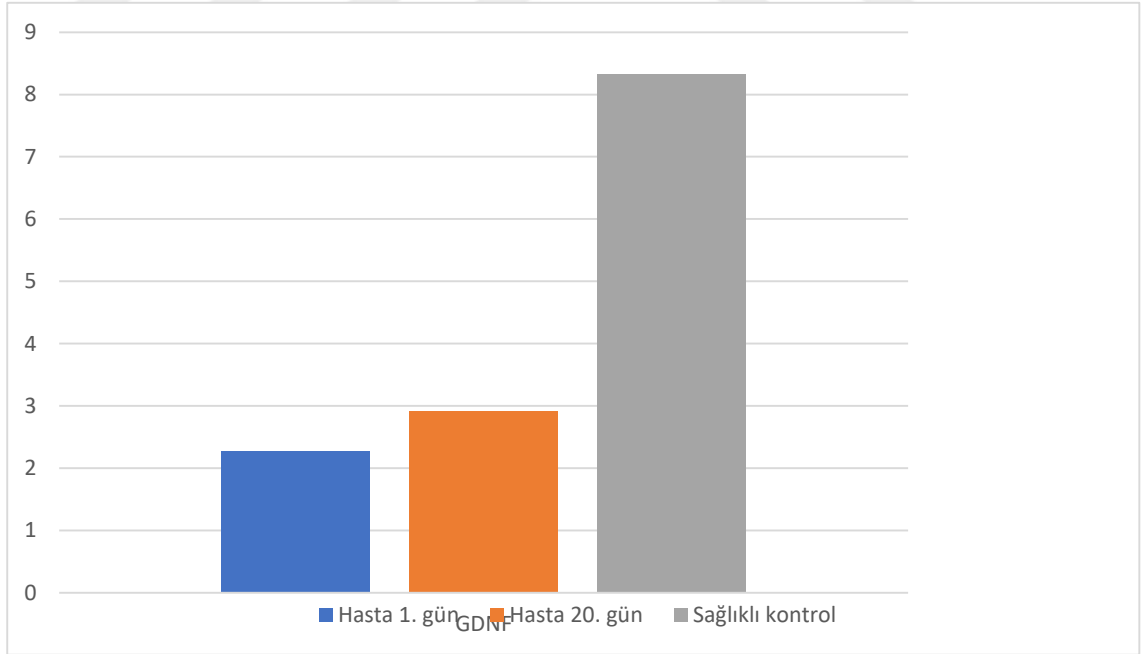
Tablo 8c. Hastaların 20. Günü ile Kontrol Grubunda BDNF, GDNF, NGF ve Klotho Düzeyleri

Nörobilişsel biyobelirteç (n=83)	Hasta 20. Gün		Sağlıklı Kontrol		
	Ort.	SS	Ort.	SS	P
BDNF	1,81	2,91	5,01	4,60	0.000*
GDNF	2,91	4,16	8,33	7,13	0.000**
NGF	225,51	447,20	677,28	732,60	0.001*
KLOTHO	2,81	2,81	8,33	9,19	0,000*

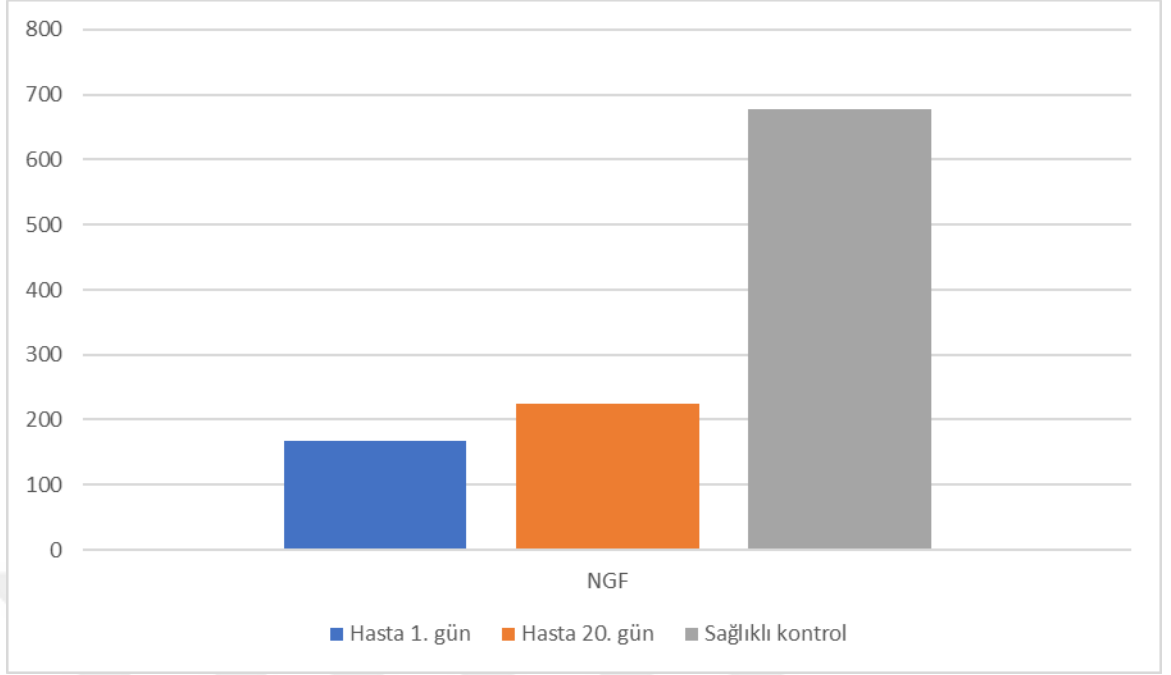
(* Independent sample T test ** Main Whitney U testi)



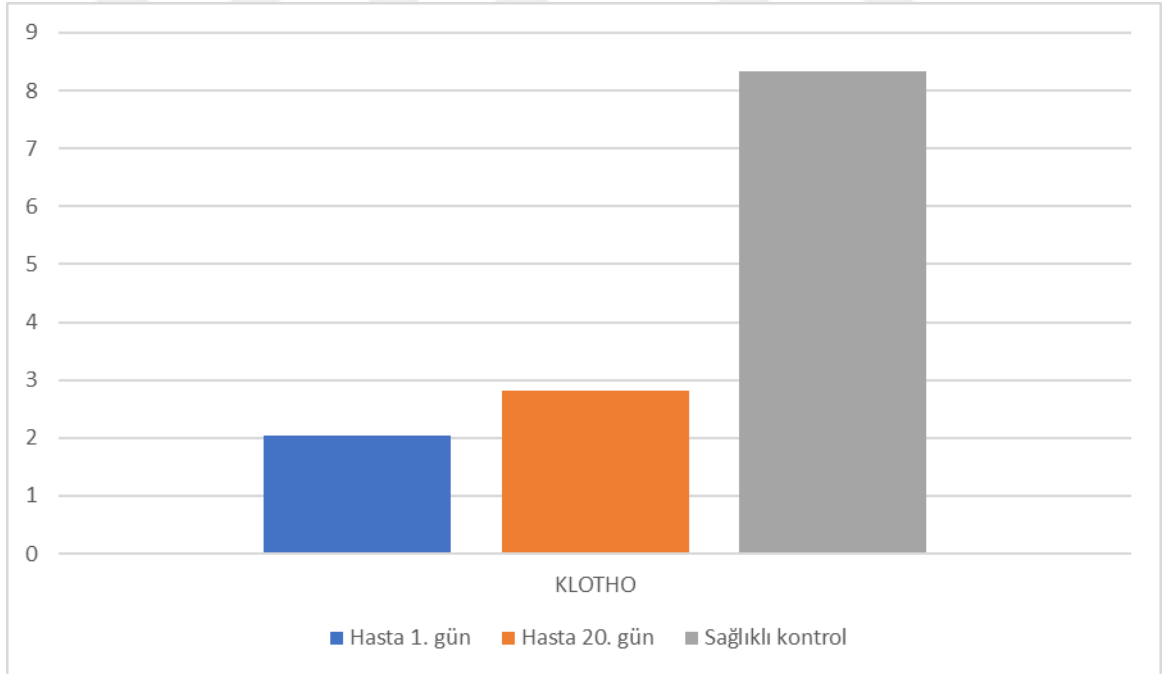
Şekil 1. Hasta ve Kontrol Grubunda BDNF Düzeyleri



Şekil 2. Hasta ve Kontrol Grubunda GDNF Düzeyleri



Şekil 3. Hasta ve Kontrol Grubunda NGF Düzeyleri



Şekil 4. Hasta ve Kontrol Grubunda KLOTHO Düzeyleri

4.9. NÖROBİLİŞSEL TESTLER İLE BDNF GDNF NGF VE KLOTHO DÜZEYLERİNİN KORELASYON ANALİZİ

4.9.1. Hastaların 1. gün ve 20. Gün Weschler Görsel Bellek Testi ve Stroop testi Sonuçlarının BDNF GDNF NGF ve Klotho düzeylerinin korelasyon analizi

Hastaların 1. Gün ve 20. Weschler Görsel Bellek Testi ve Stroop testi sonuçları ile BDNF GDNF NGF ve Klotho düzeylerinin hastaların 1. Gün ve 20. gün değerleri ile ilişkisini değerlendirmek için yapılan Pearson korelasyon analizlerinde istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Hasta grupları 1. ve 20. gün o Weschler Görsel Bellek Testi ve Stroop testi sonuçları ile BDNF GDNF NGF ve Klotho düzeyleri tek bir grup olarak alınıp korelasyon analizi yapıldığında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

4.9.2. Sağlıklı Kontrol grubunun Weschler Görsel Bellek Testi ve Stroop testi ile BDNF GDNF NGF ve Klotho düzeylerinin korelasyon analizi

Sağlıklı Kontrol grubunun Weschler Görsel Bellek Testi ve Stroop testi ile BDNF GDNF NGF ve Klotho düzeyleri ile ilişkisini değerlendirmek için yapılan Pearson Korelasyon analizi sonucunda GDNF ile Weschler Görsel Bellek Testi arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Kontrol grubunda GDNF düzeyi arttıkça 1. Ve 40. Dakika test puanları azalmaktadır. (Tablo 9a)

Tablo 9a. Sağlıklı Kontrol grubunun Weschler Görsel Bellek Testi ile BDNF GDNF NGF ve Klotho düzeylerinin korelasyon analizi

Nörobilişse Testler (n=42 Kontrol grubu)	BDNF	GDNF	NGF	Klotho	
Weschler Görsel Bellek Testi					
1 Dakika	-,238	-,317*	-,127	-,194	r
	,066	,038	,418	,212	p
40. dakika	-,258	-,304*	-,106	-,181	r
	,094	,047	,500	,204	p

Sağlıklı Kontrol grubunun Stroop testi ile BDNF GDNF NGF ve Klotho düzeyleri ile yapıla Pearson Korelasyon analizi sonucunda BDNF, GDNF, NGF ve Klotho ile Stroop testinin renkli kelimeleri okuma ve renkli kelimerin rengini söyleme süresi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Kontrol grubunda BDNF, GDNF, NGF ve Klotho düzeyleri arttıkça okuma süresi artmaktadır. (Tablo 9b)

Sağlıklı Kontrol grubunun Stroop testi ile BDNF GDNF NGF ve Klotho düzeyleri ile yapıla Pearson Korelasyon analizi sonucunda BDNF, GDNF, NGF ve Klotho a ile Stroop testinin renkli kelimelerin rengini yanlış söyleme sayısı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). GDNF düzeyleri arttıkça yanlış söyleme sayısı artmaktadır. (Tablo 9b)



Tablo 9b. Sağlıklı Kontrol grubunun Stroop Testi ile BDNF GDNF NGF ve Klotho düzeylerinin korelasyon analizi

Nörobilişsel Testler (n=42 Kontrol grubu)	BDNF	GDNF	NGF	Klotho	
STROOP TESTİ					
Kelime okuma doğru	-,290	-,233	-,107	,198	r
	,059	,132	,496	,204	p
Kelime okuma yanlış	,290	,232	,107	,198	r
	,059	,132	,496	,204	p
Kelime okuma spontan düzeltme	-,165	-,169	-,161	-,158	r
	,291	,280	,304	,310	p
Kelimeleri okuma süre	,309*	,309*	,401**	,407**	r
	,043	,044	,008	,007	p
Kelime rengini söyleme doğru	-,237	-,289	-,081	-,128	r
	,126	,060	,606	,414	p
Kelime rengini söyleme yanlış	,154	,228	,050	,069	r
	,326	,142	,751	,662	p
Kelime rengini söyleme spontan düzeltme	,207	,197	-,004	,115	r
	,183	,205	,978	,464	p
Kelime rengini söyleme süre	,467**	,480**	,329*	,459**	r
	,002	,001	,031	,002	p
Kutuların rengini söyleme doğru	-,030	-,196	-,018	-,010	r
	,848	,208	,911	,949	p
Kutuların rengini söyleme yanlış	,251	,314*	,096	,164	r
	,105	,040	0,539	,293	p
Kutuların rengini söyleme spontan düzeltme	,146	-,085	-,065	-,081	r
	,350	,587	,677	,605	p
Kutuların rengini söyleme süre	-,231	,239	253	,280	r
	,137	,122	,102	,069	p

* p<0,05, **p<0,001

4.10. TÜM ÖRNEKLEMDE BDNF, GDNF, NGF VE KLOTHO DÜZEYLERİNİN AYRI AYRI KARŞILIKLI KORELASYON ANALİZİ

Tüm gruplarda ayrı ayrı BDNF, GDNF, NGF ve Klotho düzeylerinin birbiriyle karşılıklı pearson korelasyon analizi yapılmıştır. ($p < 0.05$)

Tablo 10a. Hastaların 1. Gününde BDNF, GDNF, NGF ve Klotho düzeylerinin karşılıklı korelasyon analizi

Nöroplastisite Belirteçleri (n=42)	BDNF	Klotho	GDNF	NGF	
BDNF	1	,988**	,965**	,872**	r
	-	,000	,000	,000	p
Klotho	,988**	1	,936**	,882**	r
	,000	-	,000	,000	p
GDNF	,965**	,936**	1	,874**	r
	,000	,000	-	,000	p
NGF	,872**	,882**	,874**	1	r
	,000	,000	,000	-	p

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$

Tablo 10b. Hastaların 20. Gününde BDNF, GDNF, NGF ve Klotho düzeylerinin karşılıklı korelasyon analizi

Nöroplastisite Belirteçleri (n=41)	BDNF	Klotho	GDNF	NGF	
BDNF	1	,932**	,726**	,965**	r
	-	,000	,000	,000	p
Klotho	,932**	1	,546**	,959**	r
	,000	-	,000	,000	p
GDNF	,726**	,546**	1	,532**	r
	,000	,000	-	,000	p
NGF	,965**	,959**	,532**	1	r
	,000	,000	,000	-	p

Hastaların 1. Ve 20. Gününde alınan BDNF, GDNF, NGF ve Klotho düzeylerini korelasyon analizinde bütün biyobelirteç birbiriyle ilişkili saptanmıştır (Tablo 10a, 10b)

Tablo 10c. Sağlıklı Kontrol Grubunun BDNF, GDNF, NGF ve Klotho düzeylerinin karşılıklı korelasyon analizi

Nöroplastisite Belirteçleri (n=41)	BDNF	Klotho	GDNF	NGF	
BDNF	1	,932**	,726**	,965**	r
	-	,000	,000	,000	p
Klotho	,932**	1	,546**	,959**	r
	,000	-	,000	,000	p
GDNF	,726**	,546**	1	,532**	r
	,000	,000	-	,000	p
NGF	,965**	,959**	,532**	1	r
	,000	,000	,000	-	p

* p<0,05, **p<0,001

Sağlıklı kontrol grubundan alınan BDNF, GDNF, NGF ve Klotho düzeylerini korelasyon analizinde bütün biyobelirteç birbiriyle ilişkili saptanmıştır (Tablo 10c)

4.11 DİĞER KORELASYON ANALİZLERİ

Hastaların sosyodemografik verileri ile nöroplastisite belirteçleri arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile değerlendirilmiş sosyodemografik veriler ile klinik ölçekler ve nörobilişsel testler arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (p>0.05).

Sağlıklı kontrol Grubunun sosyodemografik verileri ile nöroplastisite belirteçleri Pearson korelasyon analizi ile değerlendirilmiş sosyodemografik veriler ile ve nöroplastisite belirteçleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (p>0.05).

4.12 REGRESYON ANALİZİ

4.12.1.Hastaların 1. Gününde Biyobelirteç Öngördürücüleri

Hasta Grubunun 1. gününde nörotrofik faktörler ve BDNF'nin düzeyleri için öngördürücüleri tespit etmek amacıyla daha önceki analizlerde anlamlı sonuçlar elde edilen bilişsel testler ve diğer moleküllerin düzeylerinden oluşan regresyon modeli kuruldu. Bu modele göre BDNF düzeyleri için GDNF, NGF, ve Klotho öngördürücüyü. (Tablo 12a)

Tablo 12a. Hastaların 1. gününde BDNF düzeyleri için Öngördürücüler

Hasta grubu 1. gün (n=42)	BDNF		
	aR ² =,995		
	Beta	t	p
KLOTHO	,724	14,729	,000
GDNF	,355	7,448	,000
NGF	-,078	-2,173	,036

Hasta Grubunda nörotrofik faktörler ve GDNF'nin düzeyleri için öngördürücüleri tespit etmek amacıyla daha önceki analizlerde anlamlı sonuçlar elde edilen bilişsel testler ve diğer moleküllerin düzeylerinden oluşan regresyon modeli kuruldu. Bu modele göre GDNF düzeyleri için BDNF, NGF ve Klotho öngördürücüyü. Tablo 12b)

Tablo 12b. Hastaların 1. Gününde GDNF düzeyler için Öngördürücüler

Hasta grubu 1. gün (n=42)	GDNF		
	aR ² =,997		
	Beta	t	p
BDNF	1,672	7,448	,000
KLOTHO	-,909	-3,889	,000
NGF	,219	2,956	,005

Hastaların 1. gününde nörotrofik faktörler ve NGF'nin düzeyleri için öngördürücüleri tespit etmek amacıyla daha önceki analizlerde anlamlı sonuçlar elde edilen bilişsel testler ve diğer moleküllerin düzeylerinden oluşan regresyon modeli kuruldu. Bu modele göre NGF düzeyleri için BDNF, GDNF ve Klotho kan düzeyleri öngördürücüydü. (Tablo 12c)

Tablo 12c. Hastaların 1. Gününde NGF düzeyleri için Öngördürücüler

Hasta grubu 1. gün (n=42)	NGF		
	aR ² =,905		
	Beta	t	p
BDNF	-1,424	-2,173	,036
GDNF	,853	2,956	,005
KLOTHO	1,491	3,048	,004

Hastaların 1. gününde nörotrofik faktörler ve Klotho düzeyleri için öngördürücüleri tespit etmek amacıyla daha önceki analizlerde anlamlı sonuçlar elde edilen bilişsel testler ve diğer moleküllerin düzeylerinden oluşan regresyon modeli kuruldu. Bu modele göre Klotho düzeyleri için BDNF, GDNF ve NGF kan düzeyleri öngördürücüydü. (Tablo 12d)

Tablo 12d. Hastaların 1. Gününde Klotho düzeyleri için Öngördürücüler

Hasta grubu 1. gün (n=42)	Klotho		
	aR ² =,992		
	Beta	t	p
BDNF	1,175	14,729	,000
GDNF	-,313	-3,889	,000
NGF	,132	3,048	,004

4.12.2. Hastaların 20. Gününde Biyobelirteç Öngördürücüleri

Hasta Grubunun 20. gününde nörotrofik faktörler ve BDNF'nin düzeyleri için öngördürücüleri tespit etmek amacıyla daha önceki analizlerde anlamlı sonuçlar elde edilen bilişsel testler ve diğer moleküllerin düzeylerinden oluşan regresyon modeli

kuruldu. Bu modele göre BDNF düzeyleri için GDNF, NGF ve Klotho öngördürücüyü. (Tablo 12e)

Tablo 12e. Hastaların 20. gününde BDNF düzeyleri için Öngördürücüler

Hasta Grubu 20. gün (n=41)	BDNF		
	aR ² =,997		
	Beta	t	p
GDNF	,300	20,166	,000
NGF	,844	19,334	,000
KLOTHO	-,041	-,919	,364

Hastaların 20. Gününde nötotrofik faktörler ve GDNF'nin düzeyleri için öngördürücüleri tespit etmek amacıyla daha önceki analizlerde anlamlı sonuçlar elde edilen bilişsel testler ve diğer moleküllerin düzeylerinden oluşan regresyon modeli kuruldu. Bu modele göre GDNF düzeyleri için BDNF ve NGF öngördürücüyü. (Tablo 12f)

Tablo 12f. Hastaların 20. Gününde GDNF düzeyleri için Öngördürücüler

Hasta grubu 20. gün (n=41)	GDNF		
	aR ² =,970		
	Beta	t	p
NGF	-2,575	-13,382	,000
KLOTHO	,162	1,155	,256
BDNF	3,059	20,166	,000

Hastaların 20. gününde nörotrofik faktörler ve NGF'nin düzeyleri için öngördürücüleri tespit etmek amacıyla daha önceki analizlerde anlamlı sonuçlar elde edilen bilişsel testler ve diğer moleküllerin düzeylerinden oluşan regresyon modeli kuruldu. Bu modele göre NGF düzeyleri için BDNF, GDNF ve Klotho kan düzeyleri öngördürücüyü. (Tablo 12g)

Tablo 12g. Hastaların 20. Gününde NGF düzeyleri için Öngördürücüler

Hasta grubu 20. gün (n=41)	NGF		
	aR ² =,996		
	Beta	t	p
KLOTHO	,130	2,831	,007
BDNF	1,078	19,334	,000
GDNF	-,322	-13,382	,000

Hasta Grubunda nörotrofik faktörler ve Klotho düzeyleri için öngördürücüleri tespit etmek amacıyla daha önceki analizlerde anlamlı sonuçlar elde edilen bilişsel testler ve diğer moleküllerin düzeylerinden oluşan regresyon modeli kuruldu. Bu modele göre Klotho düzeyleri için NGF kan düzeyleri öngördürücüydü. (Tablo 12h)

Tablo 12h. Hastaların 20. Gününde Klotho düzeyleri için Öngördürücüler

Hastalar 20. Gün (n=41)	Klotho		
	aR ² =,960		
	Beta	t	p
BDNF	-,550	-,919	,364
GDNF	,215	1,155	,256
NGF	1,375	2,831	,007

4.12.3. Sağlıklı Kontrol Grubunda Biyobelirteç Öngördürücüleri

Sağlıklı kontrol grubunda nörotrofik faktörler ve BDNF düzeyleri için öngördürücüleri tespit etmek amacıyla daha önceki analizlerde anlamlı sonuçlar elde edilen bilişsel testler ve diğer moleküllerin düzeylerinden oluşan regresyon modeli kuruldu. Bu modele göre BDNF düzeyleri için Klotho NGF ve GDNF öngördürücüydü. (Tablo 12i)

Sağlıklı kontrol Grubunda nörotrofik faktörler ve GDNF'nin düzeyleri için öngördürücüleri tespit etmek amacıyla daha önceki analizlerde anlamlı sonuçlar elde edilen bilişsel testler ve diğer moleküllerin düzeylerinden oluşan regresyon modeli

kuruldu. Bu modele göre GDNF düzeyleri için BDNF kan serum düzeyi öngördürücüdür. (Tablo12i)

Tablo 12i. Sağlıklı Kontrol Grubunda BDNF düzeyler için Öngördürücüler

Kontrol Grubu (n=42)	BDNF		
	aR ² =,968		
	Beta	t	p
GDNF	,328	2,590	,014
NGF	-,345	-2,300	,028
KLOTTHO	,944	4,234	,000
Weschler 1 dk	-,355	-1,435	,161
Weschler 4o dk	,312	1,263	,215
Stroop kutu süre	-,048	-,517	,609
Stroop renkli kelimeleri okuma süre	-,016	-,212	,833
Stroop renkli kelime söyleme süre	,028	,279	,782
Stroop kutu yanlış	,039	,692	,494

Tablo 12i. Sağlıklı Kontrol Grubunda GDNF düzeyler için Öngördürücüler

Kontrol Grubu (n=42)	GDNF		
	aR ² =,949		
	Beta	t	p
Weschler 1. Dk	,057	,178	,860
Weschler 40. Dk	-,156	-,496	,623
Stroop kutuların rengini söyleme süresi	,006	,049	,961
Stroop renkli kelimeleri söyleme süresi	-,058	-,615	,543
Stroop renkli kelimeleri okuma süresi	-,031	-,246	,807
Stroop kutuların rengini yanlış söyleme	,129	1,924	,063
NGF	-,215	-1,084	,286
KLOTTHO	,609	1,845	,074
BDNF	,515	2,590	,014

Sağlıklı kontrol grubunda nörotrofik faktörler ve NGF'nin düzeyleri için öngördürücüleri tespit etmek amacıyla daha önceki analizlerde anlamlı sonuçlar elde edilen bilişsel testler ve diğer moleküllerin düzeylerinden oluşan regresyon modeli kuruldu. Bu modele göre NGF düzeyleri için Klotho ve BDNF Düzeyleri öngördürücüydü. (Tablo12j)

Tablo 12j. Sağlıklı Kontrol Grubunda NGF düzeyler için Öngördürücüler

Kontrol grubu (n=42)	NGF		
	aR ² =,962		
	Beta	t	p
KLOTHO	1,483	9,866	,000
WESCHLER1DK	-,167	-,610	,546
WESCHLER4ODK	,141	,519	,607
Stroop kutu süre	,085	,850	,401
Stroop renkli kelimeleri okuma süre	,026	,319	,752
Stroop renkli kelime söyleme süre	-,201	-1,979	,056
Stroop kutu yanlış	,071	1,196	,240
BDNF	-,401	-2,300	,028
GDNF	-,160	-1,084	,286

Sağlıklı kontrol Grubunda nörotrofik faktörler ve Klotho'nun düzeyleri için öngördürücüleri tespit etmek amacıyla daha önceki analizlerde anlamlı sonuçlar elde edilen bilişsel testler ve diğer moleküllerin düzeylerinden oluşan regresyon modeli kuruldu. Bu modele göre kloho düzeyleri için BDNF ve NGF düzeyleri öngördürücüydü. (Tablo 12k)

Tablo 12k. Sağlıklı kontrol Grubunda Klotho düzeyleri için Öngördürücüler

Kontrol Grubu (n=42)	KLOTHO		
	aR²=,987		
	Beta	t	p
Weschler 1 dk	,100	,629	,534
Weschler 4o dk	-,058	-,368	,715
Stroop kutu süre	-,038	-,641	,526
Stroop renkli kelimeleri okuma süre	,030	,623	,537
Stroop renkli kelime söyleme süre	,094	1,563	,128
Stroop kutu yanlış	-,070	-2,095	,044
BDNF	,373	4,234	,000
GDNF	,154	1,845	,074
NGF	,504	9,866	,000

5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı, şizofreni tanılı akut psikotik alevlenme ile psikiyatri kliniğinde yatrak tedavi görmekte olan hastaların bilişsel işlevlerini, sağlıklı kontroller ile karşılaştırmak, hasta ve sağlıklı kontrollerde bilişsel işlevlerin BDNF, GDNF, NGF ve Klotho ile ilişkisini incelemektir. Bu doğrultuda 42 şizofreni hastası ve 42 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir.

Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun sosyodemografik verileri incelendiğinde, hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında yaş, eğitim seviyesi, boy, kilo ve BMI açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun medeni durumu ve birlikte yaşadığı kişiler karşılaştırıldığında hasta grubunda bekar ve boşanmış olma durumu sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksektir. Bu bulgu literatürle uyumlu olarak saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarında bekar kalma ve boşanma oranlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Riecher-Rössler and Häfner, 2000, Usall et al., 2001). Hasta grubunu daha çok ebeveynleri ya da yakın akrabaları ile yaşadığı, sağlıklı kontrol grubunun ise eş ve çocuklarıyla yaşadığı tespit edilmiştir. Bu durum hastaların hastalık sebebiyle aile kurma ve ilişkiyi devam ettirmekte güçlük sebebiyle boşanmaların fazla olmasından kaynaklanabilir (Köroğlu, 2015).

Hasta ve sağlıklı grup çalışma ve yaşadığı hane geliri açısından karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre, hasta grubunda hane geliri ve çalışma oranı anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen hastalar şizofreni akut alevlenme ile hastanede yatan ve genellikle sık ve çoklu hastane yatışı olan; genel işlevselliği bozulmuş olan hastalardır. Şizofreni hastalarıyla yapılan bir çalışmada remisyonda şizofreni hastalarının %53,5'inin çalışabildiği saptanmıştır (Doğanavşargil, 2010). Hastaların çalışamama nedenleri arasında hastalığın etkisi, iş

verenlerin şizofreni hastaları ile çalışmak istememesi, damgalama ve hastalık sebebiyle düşük maaş yer almaktadır (Işık et al.).

Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında sigara içme oranının sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada normal toplumda sigara içme oranının %25 olarak bulunmuşken şizofreni hastalarında bu oran %70 olarak bulunmuşken başka bir çalışmada bu %88 olarak bulunmuştur (Kelly and McCreadie, 1999). Bizim hastalarımızda %83,3 olarak bulunan bu oran literatür ile uyumludur.

Şizofrenide hastalık belirtilerinin ilk görülme yaşı erkeklerde 22.5 iken kadınlarda 25.4'tür (Häfner et al., 1995). Prodromal dönem ise birkaç ay ya da birkaç yıla kadar sürmektedir (Karakuş et al., 2017). Bizim çalışmamızda hastalığın başlangıç yaşı ortalama 21,8'ken prodromal dönem ortalama 21,92 ay olarak saptanmıştır.

Hastaların soygeçmiş özellikleri incelendiğinde ortalama %42,5 kişinin ailesinde psikotik bozukluk tanısı olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda şizofreni tanılı kişilerin ailelerinde şizofreni olma olasılığı normal topluma göre 10 kat daha fazladır.(Koroğlu, 2015). Anne ve babası şizofreni tanısı almış kişilerde şizofreni olma olasılığı %35-46 olarak saptanmışken; anne ya da babası şizofreni tanısı almış kişilerde bu oran %12,5-13,8 olarak tespit edilmiştir (Keshavan et al., 2005). Genetik yük arttıkça hastalık riski artmaktadır.

Hastaların 1. Gün ve 20. Gün PANSS, CGI, IGD ve BPRS ölçekleri değerlendirildiğinde hastaların 20. Gün PANSS ve BPRS ölçek puanları, 1. Gün ölçek puanlarına göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Bu da hastaların aldığı tedavilerden fayda gördüğü şeklinde değerlendirilmiştir. Hastaların IGD puanları değerlendirildiğinde 20. Gün ölçek puanları 1. Gün ölçek puanlarına göre daha yüksektir. Hastaların işlevsellik düzeyleri artmıştır. Klinik Global İzlenim ölçeğinde yan etki alt parametresi incelendiğinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamışken hastalık şiddeti azalmış; düzelme alt parametre ölçek puanı artmıştır.

Hasta ve sağlıklı kontrol grubuna Stroop ve Weschler Görsel Bellek Testi uygulanmıştır. Bu testlerden Stroop yürütücü işlev fonksiyonlarını ölçerken, Weschler Görsel Bellek Testinin 1. dakikası görsel anlık belleği ölçerken 40. Dakikası uzun süreli bellek ve öğrenilen bilgiyi yeniden hatırlamayı test etmektedir. Hasta ve kontrol grubunda yapılan bilişsel ölçeklerde, test puanlarının hasta

grubunda daha düşük olması ve bu durumun nöroplastisite ile ilişkili olduğu düşünülen BDNF, GDNF, NGF ve Klotho ile korele olacağı öngörülmüştür.

Şizofrenide tüm bilişsel alanlar yaygın şekilde etkilenmekte olup; bu alanda yapılan bir meta analizde dikkat, yürütücü işlevler, bellek fonksiyonları, dil işlevleri ve global bilişsel işlevlerin şizofreni hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre bozulmalar olduğu saptanmıştır (Ünal, 2003, Fioravanti et al., 2012).

Şizofreni hastalarının en az %75'inde bilişsel işlevlerde bozukluk olduğu düşünülmekte olup yatarak tedavi olan şizofreni hastalarında bu oran %85'ken normal popülasyonda %5 olarak saptanmıştır (Harvey, 1999).

Yürütücü işlevler probleme çözme, kavramsallaştırma, planlama, karar verme, zihinsel esneklik, bozucu etkiye karşı koyabilme ve tepki ketlemesi yapabilme gibi davranışın daha kompleks ve üzerinde düşünmeyi gerektiren yönlerini içermekte olup; değişen ortam ve durumlar karşısında davranışı esnetebilme ve yeni duruma adapte edebilme yetisidir (Barch et al., 2009). Yürütücü işlevler şizofreni hastalarında belirsiz, değişen ve karmaşık ortamlarda en çok etkilenen bilişsel alandır (Botvinick et al., 2001). Yürütücü işlevlerde ki bu eksiklik kişilerarası ilişkilerde (Bozikas et al., 2006), düşük benlik saygısı (Wang et al., 2013), düşük yaşam kalitesi (Addington and Addington, 2000), ve sosyal izolasyona yol açmaktadır. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubunu yürütücü işlevlerini test etmek için Stroop testi, görsel anlık belleği değerlendirmek için Weschler Görsel Bellek testi uygulanmıştır.

Hastaların 1. Ve 20. Gün klinik değerlendirme ölçekleri ile Stroop ve Weschler Görsel bellek testleri karşılaştırıldığında klinik ölçekler ile Weschler Görsel bellek ölçeği arasında korelasyon saptanmamıştır. Hastaların 1. Gününde yapılan Stropp testi ile klinik ölçekler karşılaştırıldığında PANSS genel puanı ile renkli kelimeleri spontan düzeltme sayısı arasında negatif korelasyon saptanmıştır. PANSS genel puanı arttıkça spontan düzeltme sayısı azalmaktadır. PANSS negatif alt ölçek puanı ile renkli kelimeleri okuma spontan düzeltme sayısı ve renkli kelimelerin rengini söyleme spontan düzeltme sayısı arasında negatif korelasyon saptanmıştır. PANSS negatif ölçek puanı arttıkça kelimeleri okuma ve rengini söyleme spontan düzeltme sayıları azalmaktadır. Hastaların 20. Gün Stropp testi ile klinik ölçekleri karşılaştırıldığında PANSS genel puanı ile renkli kelimeleri spontan düzeltme sayısı arasında pozitif korelasyon saptanmışken, PANSS negatif alt ölçek puanı ile renkli

kelimleri okuma spontan düzeltme sayısı arasında negatif korelasyon saptanmıştır. PANSS negatif ölçek puanı arttıkça kelimleri okuma spontan düzeltme sayıları artmaktadır Şizofreni de bilişsel fonksiyonları inceleyen bir çalışmada PANSS negatif puanı ile bilişsel işlevler arasında negatif yönde korelasyon olduğu tespit edilmiştir (Santosh et al., 2013). Bu çalışma da Stroop testi ile PANSS negatif ve PANSS toplam puanları arasında korelasyon saptanmış olup literatür ile benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Hastaların 1. Gününde yapılan CGI testi ile Stroop testi arasında korelasyon saptanmazken 20. Günde CGI düzelme alt parametresi puanları ile renkli kelimelerin rengini yanlış söyleme sayısı arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Hastalar iyileştikçe renkli kelimelerin rengini yanlış söyleme sayısı azalmaktadır. Yürütücü işlevler terimi probleme çözme kavramsallaştırma planlama karar verme zihinsel esneklik bozucu etkiye karşı koyabilme ve tepki ketlemesi yapabilme gibi davranışın daha kompleks ve üzerinde düşünmeyi gerektiren yönlerini içermektedir. Hastalarda akut dönemde dikkat dağınıklığı ve kompleks davranışları yönlendirme yeteneği azalmış olduğunda hastalığın şiddeti arttıkça test skorları kötüleşmektedir (Karakaş and Karakaş, 2000). PANSS genel alt ölçeğinin içeriğinde dikkat dağınıklığı, sosyal kaçınma, dürtüsellik gibi parametreler yer almaktadır. Bu alanda yapılan bir çalışmada iç görüsü iyi olan hastaların bilişsel fonksiyonlarının daha iyi olduğu PANSS G12 alt parametresi ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (Grover et al., 2018).

Hastaların 1. Ve 20. Günde yapılan İGD ölçeği ile Stroop testi arasında negatif korelasyon saptanmıştır. 1. Günde yapılan korelasyon analizinde işlevsellik arttıkça renkli kelimeleri okuma süresi ve renkli kutuların rengini söyleme süresi azalmaktadır. Hastaların bilişsel işlevleri ile işlevselliği arasında yakın ilişki bulunmaktadır. Bilişsel işlev bozukluğu hastanın sosyal ilişkilerinde ve diğer günlük yaşam deneyimlerinde problemlere yol açarak hastalarda yeti yitimine, yaşam kalitesinde bozulmaya, çalışma, sosyal alanlarda işlev bozukluklarına sebep olmaktadır (Bellack et al., 1999).

Hastaların 1. gün ve 20. günde yapılan klinik ölçekleri ile Klotho, BDNF, GDNF VE NGF düzeyleri arasında ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. Yapılan çalışmalarda PANSS negatif puanları ile GDNF düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır. (Skibinska, Kapelski et al. 2017, Ye, Zhan et al. 2018).

Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun Stroop ve Weschler Görsel Bellek Testi karşılaştırıldığında kontrol grubu hasta grubuna göre daha iyi performans gösterdi. Şizofreni hastalarında tüm bilişsel alanlarda yaygın bozulmalar mevcut olup bu alanda yapılan bir metaanalizde şizofreni hastalarının sağlıklı kontrol grubuna göre bilişsel testlerde daha kötü performans gösterdiği tespit edilmiştir (Fioravanti et al., 2012).

Hasta ve kontrol grubunun BDNF, GDNF, NGF ve Klotho düzeyleri karşılaştırıldığında kontrol grubunun BDNF, GDNF, NGF ve Klotho düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti. Hastaların 1. Ve 20. Gün düzeyleri karşılaştırıldığında hastaların 20. Gün kan düzeylerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiş olup sadece BDNF düzeyi istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmıştır. Bu durum hastaların tedaviyle nöroplastisite biyobelirteçlerinde artış olabileceğini, bunda hastalarda nörodegenartif süreci yavaşlatabileceğini düşündürmektedir. Fakat bunun için daha geniş örnekleme ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu alanda özellikle BDNF nörogelişimsel hipotez üzeri ne en çok çalışılan biyobelirteçtir (Green et al., 2011).

Antipsikotik ilaçların serum ve plasma BDNF düzeyleri üzerine etkisini araştıran çalışmalardan bir tanesinde Klozapin kullanan şizofreni hastalarında klozapin dozu ile BDNF düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunurken aynı korelasyon eş değer dozdaki tipik antipsikotiklerle bulunmamıştır (Pedrini et al., 2011). Şizofreni hastalarında serum BDNF düzeyleri ile ilgili yapılmış çalışmaların bir çoğunda serum BDNF düzeyleri düşük bulunurken (Toyooka et al., 2002, Grillo et al., 2007, Ikeda et al., 2008, Zhang et al., 2008, Vinogradov et al., 2009, Xiu et al., 2009) (Rizos et al., 2010) az sayıda çalışmada ise BDNF düzeyleri yüksek bulunmuştur (Gama et al., 2007, Reis et al., 2008). Yapılan bir meta analiz de ise ilaç kullanımı olmayan ve olan şizofreni hastalarının sağlıklı kontrol grubuna göre serum BDNF düzeyleri düşük bulunmuştur (Green et al., 2011).

Şizofrenide NGF düzeylerini inceleyen bir meta de analiz azalmış periferik kan NGF seviyesi ile şizofreni hastalığının psikopatolojisinin ilişkili olduğunu göstermiştir (Qin, Wu et al. 2017). Bu alanda yapılan çalışmalarda serum NGF düzeylerinin şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre azaldığı bildirilirken; serebrosipinal sıvıda da NGF seviyelerinin ve NGF reseptör düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (Zakharyan et al., 2014). NGF ve antipsikotik ilaç kullanımı araştıran bir çalışmada antipsikotik kullanımının NGF serum seviyelerini arttırdığı tespit edilmiştir (Tang et

al., 2003). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak kam NGF düzeyleri şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuş tedavinin 20. Gününde 1. Güne göre artış saptanmıştır.

Farklı psikiyatrik hastalık gruplarında GDNF serum düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada şizofreni hastalarında serum GDNF düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır (Tunca et al., 2015). Farklı psikiyatrik hastalık gruplarında GDNF serum düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada şizofreni hastalarında serum GDNF düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır (Tunca, Akdede et al. 2015). İlaç kullanımı olmayan ilk atak psikoz hastalarının 8 hafta boyunca 2. 4. 6. Ve 8. haftalarda kan GDNF düzeyleri takip edilmiş; başlangıçta sağlıklı kontrol grubuna göre düşük saptanan GDNF düzeyleri antipsikotik ilaç kullanımı ile artmıştır (Xiao, Ye et al. 2016). GDNF kan düzeyi ile klinik ölçekleri değerlendiren bir çalışmada sadece kadın hastalara çalışmaya dahil edilmiş; serum GDNF düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna anlamlı farklılık saptanmamıştır (Skibinska, Kapelski et al. 2017) Bizim çalışmamızda serum GDNF düzeyleri sağlıklı kontrollere göre düşük tespit edilmiştir.

Klotho psikiyatrik hastalıklarda yeni çalışılmaya başlanmış bir biyobelirteç olup, şizofreni hastalarında serum kan düzeylerini ölçen tek bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada akut alevlenme ve remisyon döneminde olan şizofreni hastaları ile sağlıklı kontroller karşılaştırılmış; klotho düzeyleri şizofreni de daha yüksek bulunmuş fakat istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (Yazici et al., 2019). Bizim çalışmamızda klotho düzeyleri sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuş; tedavinin 20. Gününde istatistiki olarak anlamlı olmayan artış göstermiştir.

Nöroplastisite biyobelirteçleri ile nörobilişsel testler hastaların 1. Gününde, 20. Gününde ve sağlıklı kontrol grubunda ayrı ayrı korelasyon analizleri yapılmıştır. Hastaların 1. Ve 20. Gününde yapılan nörobilişsel testler ile nöroplastisite biyobelirteçleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Hastaların 1. Ve 20. Gününde yapılan nörobilişsel testler ile nöroplastisite biyobelirteçleri arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. Bu alanda yapılan çalışmalardan birinde BDNF ile hayvan modellemesi yapılmış; BDNF'nin duyguların algılanması ve düzenlenmesi, öğrenme, hafıza ve diğer nörobilişsel gibi beynin daha üst düzey işlevlerinde yer aldığını göstermiştir (Sasi et al., 2017). Son dönemde yapılan bir meta analiz çalışmasında serum BDNF ve nörokognitif işlevler

arasındaki korelasyonlar değerlendirilmiş; akıl yürütme ve problem çözme, dikkat ve tüm nörokognitif fenotipleri içeren çalışmalar dahil edilmiştir. Bu meta-analizde dikkat ve serum BDNF düzeyleri arasında anlamlılık yokken akıl yürütme ve problem çözme ile tüm nörokognitif testleri serum BDNF düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (Ahmed et al., 2015). Stroop testi yürütücü işlevleri ölçen bir testtir. Yürütücü işlevler arasında probleme çözme, planlama, karar verme zihinsel esneklik bozucu etkiye karşı koyabilme ve tepki ketlemesi yapabilme gibi davranışın daha kompleks ve üzerinde düşünmeyi gerektiren yönlerini içermektedir (Karakaş and Karakaş, 2000). Literatürde yapılan çalışmalarda şizofreni ile BDNF arasında bilişsel işlevler açısından ilişki saptanmış olup, bu çalışmada ilişki saptanmamıştır.

Bu çalışmada sağlıklı kontrol grubunda nöroplastisite biyobelirteçleri ile nörobilişsel karşılaştırıldığında Weschler Görsel bellek testi 1. Ve 40. dk test puanları ile GDNF arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Son dönemde yapılan bir çalışmada GDNF düzeyleri sağlıklı kontrollerde çalışma belleği ile şizofreni hastalarında ise dikkat eksikliği ile ilişkili bulunmuştur (Niitsu et al., 2014) Çalışma belleği kısa veya yakın bellek olarak adlandırılmakta olup, gerek duyulan bilgilerin akılda tutulması ve uzun süreli hafızaya aktarıldığı işlemlerin bütünüdür (Nelson et al., 1990) Weschler görsel bellek testi de öğrenme ve bellek işlevlerini ölçer. Sağlıklı kontrol grubunda GDNF düzeylerinin artması çalışma belleğini olumsuz etkiliyor olabilir. Alternatif bir bakış açısı GDNF düzeylerinin reseptör düzeyinde, direnç sebebiyle kompensatuar olarak artması olabilir.

Bu çalışmada sağlıklı kontrol grubunda nöroplastisite biyobelirteçleri ile nörobilişsel karşılaştırıldığında Stroop testinin renkli kelimeleri okuma süresi ve renkli kelimelerin rengini söyleme süresi arasında tüm biyomarkerlar arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır. Bu durum sağlıklı kontrol grubunun impulsif yanıtta ziyade daha çok düşünerek cevap verdiği kanaatini oluşturmuştur. Stroop testinde renkli kelimelerin rengini yanlış okuma ile GDNF arasında pozitif korelasyon saptanmış olup bilgi işleme sürecinde dağılan dikkatten kaynaklı olabileceği düşünülmüştür. Öyle görünüyor ki GDNF şizofreni hastalarında ve sağlıklı kontrol grubunda farklı sistemler üzerinden çalışıyor gibi görünmektedir.

Tüm gruplarda ayrı ayrı BDNF, GDNF, NGF ve Klotho düzeyleri birbiriyle karşılaştırıldığında tüm belirteçler arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır.

Hastaların 1. Gününde yapılan regresyon analizinde GDNF, NGF ve Klotho, BDNF için öngördürücü olduğu saptanmışken, BDNF, NGF ve Klotho GDNF için öngördürücüdür. Hastaların 1. Gününde yapılan regresyon analizinde BDNF, GDNF ve Klotho, NGF için öngördürücü olduğu saptanmışken, BDNF, NGF ve GDNF ise Klotho için öngördürücüdür. Hastaların 20. Gününde yapılan regresyon analizinde GDNF, NGF ve Klotho, BDNF için öngördürücü olduğu saptanmışken, BDNF ve NGF, GDNF için öngördürücüdür. Hastaların 20. Gününde yapılan regresyon analizinde BDNF, GDNF ve Klotho, NGF için öngördürücü olduğu saptanmışken, NGF ise Klotho için öngördürücüdür. Hastaların 1. Gün ve 20. Gün regresyon analizleri değerlendirildiğinde NGF BDNF için Klotho GDNF için negatif öngördürücüdür. NGF, bağışıklık ve sinir hücreleri düz kas hücreleri, melanositler, fibroblastlar ve Schwann hücreleri gibi periferik hücreler tarafından endojen olarak salgılanır (Sofroniew et al., 2001). Klotho ise ağırlıklı olarak böbrekte bulunmakla birlikte beyin, akciğer, iskelet kası, idrar torbası, testis ve yumurtalıklarda da bulunmaktadır (Kuro-o, 2012). Bu iki molekül incelendiğinde periferik sistemde bir çok farklı organ ve hücre sistemi tarafından üretilmekte olup nöroinflamasyondan kansere kadar osteoporoz, yaşlanma gibi birçok hastalıkta rol almaktadır (Arao et al., 2018, Kuro-o et al., 1997). Birçok farklı sistemden etkilenen bu moleküller GDNF ve BDNF'yi farklı mekanizmalarla negatif yönde etkiliyor olabilir. BDNF ve GDNF daha çok merkezi sinir sistemi işlevlerinde rol almakta olup birbirlerini pozitif yönde etkilemektedir. Hasta grubunda yapılan regresyon analizinde BDNF ve GDNF'nin serum düzeyleri NGF için öngördürücü olduğu saptanmıştır. BDNF NGF için pozitif öngördürücü ilen GDNF negatif öngördürücüdür. Tüm bu bilgi ve bulgular ışığında BDNF çalışılan tüm moleküller ile iş birliği içinde çalışıyor gibi görünmektedir.

Regresyon analizinde sağlıklı kontrol grubu kendi içinde değerlendirildiğinde BDNF GDNF, NGF ve Klotho öngördürücü olarak saptanmıştır. Hasta Grubu ve sağlıklı kontrol grubunun regresyon analizleri ele alındığında çalışılan moleküller sağlıklı grupta ve hasta grubunda farklı mekanizmalar ile çalışıyor olabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmamızda şizofreni akut alevlenme döneminde yatan ve hastaneye yatışı gereken şizofreni hastaları değerlendirilmiş olup, remisyon dönemdeki değerleri bilinmemektedir. Bilişsel işlevler üzerine kısıtlı sayıda test kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu sebeple ancak bilişsel fonksiyonlarda

belli alanlar hakkında yorum yapmak mümkün olmuştur. Nörobilişsel işlevlerin farklı alanlar da değerlendirilerek yapılan testlerin sonuçları ile çalışmanın tekrarlanması önemlidir. Kan BDNF, GDNF, NGF ve Klotho birçok değişkenden etkilenmeleri ve bu nöropeptitlerin çalışılması için özel yöntemlere ihtiyaç duyulması, pratik kullanımı zor ayrıca hata payı yüksek bir yöntemdir. Şizofreni hastalığının yaygınlığı dikkate alındığında, çalışmadaki örneklem sayısının artırılması çalışmanın sonuçlarının gücünü artırabilir.

Çalışmamızın güçlü yönleri ise literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında farklı çeşitlilikte nörokognitif testlere yer verilmiş olması, şizofreni tanısının deneyimli bir psikiyatrist tarafından DSM V kriterlerine göre doğrulanmış olması, dışlama kriterleri itibari ile madde kullanımı ve bedensel hastalıklar gibi karıştırıcı faktörlerin büyük ölçüde ekarte edildiği homojen kabul edilebilecek bir örnekleme ulaşılmış olmasıdır. Daha önce BDNF, GDNF ve NGF'nin şizofreni hastalarında kan serum düzeyleri değerlendirilmiş olup; bizim çalışmamızda ilk defa 3 nörotrofik faktör nörobilişsel testler ile birlikte değerlendirilmiştir. Klotho psikiyatrik hastalıklarda yeni bir belirteç olarak çalışılmaya başlanmış olup ilk defa bu kadar büyük bir örneklem grubunda kan serum seviyeleri ölçülmüş; nörobilişsel testlerle ilişki incelenmiştir. Daha önce 4 biyobelirteci bir arada değerlendiren bir çalışma bulunmamakta olup bu anlamda çalışmamızın literatüre katkı sağlanacağı düşünülmektedir.

6. SONUÇ

Bu çalışma bilişsel işlevler ile nörotrofik faktörler ve klothonun ilişkili olabileceğini göstermiştir. Bu çalışmanın sonuçları daha öncekilere benzer şekilde şizofrenide akut alevlenme döneminde bilişsel işlev bozukluklarının olduğunu bazı test alt parametrelerinde tedavi ile düzelmeler olduğunu teyit emektedir. Şizofreni hastalarında BDNF, GDNF, NGF ve Klotho düzeylerinin sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğu ve şizofrenide tedavinin 20. gününde BDNF de birinci güne göre istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşan yükselme olduğunu tespit edilmiştir. Bu çalışmada sağlıklı kontrol grubunda BDNF, GDNF ve Klotho bazı bilişsel işlevlerle pozitif korelasyon göstermiş olup; GDNF diğer nörotrofik faktörlerden daha farklı işlemektedir. Klotho'nun kan serum düzeyi ilk defa bilişsel işlevlerle birlikte değerlendirilmiş bu anlamda literatüre kazandırılmıştır.

KAYNAKLAR

- AARAO, T. L. S., DE SOUSA, J. R., FALCAO, A. S. C., FALCAO, L. F. M. & QUARESMA, J. A. S. 2018. Nerve Growth Factor and Pathogenesis of Leprosy: Review and Update. *Front Immunol*, 9, 939.
- ABI-DARGHAM, A. 2007. Alterations of serotonin transmission in schizophrenia. *Int Rev Neurobiol*, 78, 133-64.
- ADDINGTON, J. & ADDINGTON, D. 2000. Neurocognitive and social functioning in schizophrenia: a 2.5 year follow-up study. *Schizophrenia research*, 44, 47-56.
- ADDINGTON, J., ADDINGTON, D. & MATICKA-TYNDALE, E. 1991. Cognitive functioning and positive and negative symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 5, 123-134.
- ADDINGTON, J. & BARBATO, M. 2012. The role of cognitive functioning in the outcome of those at clinical high risk for developing psychosis. *Epidemiology and psychiatric sciences*, 21, 335-342.
- AGERBO, E., BYRNE, M., EATON, W. W. & MORTENSEN, P. B. 2004. Marital and labor market status in the long run in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 61, 28-33.
- AGHAJANIAN, G. K. & MAREK, G. J. 2000. Serotonin model of schizophrenia: emerging role of glutamate mechanisms. *Brain Res Brain Res Rev*, 31, 302-12.
- AHMED, A. O., MANTINI, A. M., FRIDBERG, D. J. & BUCKLEY, P. F. 2015. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and neurocognitive deficits in people with schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry research*, 226, 1-13.
- AIRAKSINEN, M. S. & SAARMA, M. 2002. The GDNF family: signalling, biological functions and therapeutic value. *Nature Reviews Neuroscience*, 3, 383.
- AIRAVAARA, M., PLETNIKOVA, O., DOYLE, M. E., ZHANG, Y. E., TRONCOSO, J. C. & LIU, Q.-R. 2011. Identification of novel GDNF isoforms and cis-antisense GDNFOS gene and their regulation in human

- middle temporal gyrus of Alzheimer disease. *Journal of Biological Chemistry*, 286, 45093-45102.
- ALFONSO, J., FRICK, L. R., SILBERMAN, D. M., PALUMBO, M. L., GENARO, A. M. & FRASCH, A. C. 2006. Regulation of hippocampal gene expression is conserved in two species subjected to different stressors and antidepressant treatments. *Biological psychiatry*, 59, 244-251.
- ALTAMURA, A. C., BUOLI, M. & POZZOLI, S. 2014. Role of immunological factors in the pathophysiology and diagnosis of bipolar disorder: comparison with schizophrenia. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 68, 21-36.
- ANDERO, R., HELDT, S. A., YE, K., LIU, X., ARMARIO, A. & RESSLER, K. J. 2011. Effect of 7, 8-dihydroxyflavone, a small-molecule TrkB agonist, on emotional learning. *American Journal of Psychiatry*, 168, 163-172.
- ANDREASSEN, O. A., HARBO, H. F., WANG, Y., THOMPSON, W. K., SCHORK, A. J., MATTINGSDAL, M., ZUBER, V., BETTELLA, F., RIPKE, S. & KELSOE, J. 2015. Genetic pleiotropy between multiple sclerosis and schizophrenia but not bipolar disorder: differential involvement of immune-related gene loci. *Molecular psychiatry*, 20, 207.
- AOYAMA, Y., MOURI, A., TORIUMI, K., KOSEKI, T., NARUSAWA, S., IKAWA, N., MAMIYA, T., NAGAI, T., YAMADA, K. & NABESHIMA, T. 2014. Clozapine ameliorates epigenetic and behavioral abnormalities induced by phencyclidine through activation of dopamine D1 receptor. *Int J Neuropsychopharmacol*, 17, 723-37.
- ARCHER, T., RICCI, S., GARCIA, D. & RICCIARDI, M. R. 2014. Neurodegenerative aspects in vulnerability to schizophrenia spectrum disorders. *Neurotoxicity research*, 26, 400-413.
- ARKING, D. E., KREBSOVA, A., MACEK, M., SR., MACEK, M., JR., ARKING, A., MIAN, I. S., FRIED, L., HAMOSH, A., DEY, S., MCINTOSH, I. & DIETZ, H. C. 2002. Association of human aging with a functional variant of klotho. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99, 856-61.
- ATEŞ, İ. & ABAY, E. 2001. Şizofreninin genetiği. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 4, 53-59.

- AUTRY, A. E. & MONTEGGIA, L. M. 2012. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacological reviews*, 64, 238-258.
- BADDELEY, A. D., KOPELMAN, M. D. & WILSON, B. A. 2003. *The handbook of memory disorders*, John Wiley & Sons.
- BARBOSA, I. G., ROCHA, N. P., ALPAK, G., VIEIRA, E. L. M., HUGUET, R. B., ROCHA, F. L., DE OLIVEIRA DINIZ, B. S. & TEIXEIRA, A. L. 2017. Klotho dysfunction: A pathway linking the aging process to bipolar disorder? *J Psychiatr Res*, 95, 80-83.
- BARCH, D. M., BRAVER, T. S., CARTER, C. S., POLDRACK, R. A. & ROBBINS, T. W. 2009. CNTRICS final task selection: executive control. *Schizophrenia bulletin*, 35, 115-135.
- BARTZOKIS, G., LU, P. H., AMAR, C. P., RAVEN, E. P., DETORE, N. R., ALTSHULER, L. L., MINTZ, J., VENTURA, J., CASAUS, L. R. & LUO, J. S. 2011. Long acting injection versus oral risperidone in first-episode schizophrenia: differential impact on white matter myelination trajectory. *Schizophrenia research*, 132, 35-41.
- BELLACK, A. S., GOLD, J. M. & BUCHANAN, R. W. 1999. Cognitive rehabilitation for schizophrenia: problems, prospects, and strategies. *Schizophrenia bulletin*, 25, 257-274.
- BINBAY, T., ULAŞ, H., ELBI, H. & ALPTEKIN, K. 2011. Türkiye’de psikoz epidemiyolojisi: Yaygınlık tahminleri ve başvuru oranları üzerine sistematik bir gözden geçirme. *Turk Psikiyatri Derg*, 22, 40-52.
- BLOEMEN, O., DE KONING, M., SCHMITZ, N., NIEMAN, D., BECKER, H., DE HAAN, L., DINGEMANS, P., LINSZEN, D. & VAN AMELSVOORT, T. 2010. White-matter markers for psychosis in a prospective ultra-high-risk cohort. *Psychological medicine*, 40, 1297-1304.
- BONDY, B., ACKENHEIL, M., BIRZLE, W., ELBERS, R. & FRÖHLER, M. 1984. Catecholamines and their receptors in blood: evidence for alterations in schizophrenia. *Biological psychiatry*.
- BORA, E., FORNITO, A., RADUA, J., WALTERFANG, M., SEAL, M., WOOD, S. J., YÜCEL, M., VELAKOULIS, D. & PANTELIS, C. 2011. Neuroanatomical abnormalities in schizophrenia: a multimodal voxelwise

- meta-analysis and meta-regression analysis. *Schizophrenia research*, 127, 46-57.
- BOTVINICK, M. M., BRAVER, T. S., BARCH, D. M., CARTER, C. S. & COHEN, J. D. 2001. Conflict monitoring and cognitive control. *Psychological review*, 108, 624.
- BOZIKAS, V. P., KOSMIDIS, M. H., KIOSSEOGLOU, G. & KARAVATOS, A. 2006. Neuropsychological profile of cognitively impaired patients with schizophrenia. *Comprehensive psychiatry*, 47, 136-143.
- BRADLEY, A. J. & DINAN, T. G. 2010. A systematic review of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in schizophrenia: implications for mortality. *Journal of Psychopharmacology*, 24, 91-118.
- BREWER, W. J., WOOD, S. J., PHILLIPS, L. J., FRANCEY, S. M., PANTELIS, C., YUNG, A. R., CORNBLATT, B. & MCGORRY, P. D. 2006. Generalized and specific cognitive performance in clinical high-risk cohorts: a review highlighting potential vulnerability markers for psychosis. *Schizophrenia bulletin*, 32, 538-555.
- BROWN, A. S. 2011. The environment and susceptibility to schizophrenia. *Progress in neurobiology*, 93, 23-58.
- BROWN, A. S. & DERKITS, E. J. 2009. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *American Journal of Psychiatry*, 167, 261-280.
- BROWN, A. S., HOOTON, J., SCHAEFER, C. A., ZHANG, H., PETKOVA, E., BABULAS, V., PERRIN, M., GORMAN, J. M. & SUSSER, E. S. 2004. Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring. *American Journal of Psychiatry*, 161, 889-895.
- BYRNE, M., AGERBO, E., BENNEDSEN, B., EATON, W. W. & MORTENSEN, P. B. 2007. Obstetric conditions and risk of first admission with schizophrenia: a Danish national register based study. *Schizophr Res*, 97, 51-9.
- CANETTA, S., SOURANDER, A., SURCEL, H.-M., HINKKA-YLI-SALOMÄKI, S., LEIVISKÄ, J., KELLENDONK, C., MCKEAGUE, I. W. & BROWN, A. S. 2014. Elevated maternal C-reactive protein and increased risk of

- schizophrenia in a national birth cohort. *American Journal of Psychiatry*, 171, 960-968.
- CANNON, M., JONES, P. B. & MURRAY, R. M. 2002. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *American Journal of Psychiatry*, 159, 1080-1092.
- CANTOR-GRAAE, E. & SELTEN, J. P. 2005. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry*, 162, 12-24.
- CASTRÉN, E. & RANTAMÄKI, T. 2010. The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: reactivation of developmental plasticity. *Developmental neurobiology*, 70, 289-297.
- CESKOVA, E., KASPAREK, T., ZOURKOVÁ, A. & PRIKRYL, R. 2006. Dexamethasone suppression test in first-episode schizophrenia. *Neuroendocrinology letters*, 27, 433-437.
- CEYLAN, M. & VE İNTIHAR, Ç. M. Ş. 2009. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri. Şizofreni 1. cilt içinde. Uzun Ö, editör. 4. Baskı. İstanbul: İncekara Kâğıt Mat. San. ve Dış Tic. Ltd. Şti, 1231-1240.
- CHA, S. K., HU, M. C., KUROSU, H., KURO-O, M., MOE, O. & HUANG, C. L. 2009. Regulation of renal outer medullary potassium channel and renal K(+) excretion by Klotho. *Mol Pharmacol*, 76, 38-46.
- CHANG, Q., HOEFS, S., VAN DER KEMP, A. W., TOPALA, C. N., BINDELS, R. J. & HOENDEROP, J. G. 2005. The beta-glucuronidase klotho hydrolyzes and activates the TRPV5 channel. *Science*, 310, 490-3.
- CHARLSON, F. J., FERRARI, A. J., SANTOMAURO, D. F., DIMINIC, S., STOCKINGS, E., SCOTT, J. G., MCGRATH, J. J. & WHITEFORD, H. A. 2018. Global epidemiology and burden of schizophrenia: findings from the global burden of disease study 2016. *Schizophrenia bulletin*, 44, 1195-1203.
- CHARNEY, D. S. & MANJI, H. K. 2004. Life stress, genes, and depression: multiple pathways lead to increased risk and new opportunities for intervention. *Sci. Stke*, 2004, re5-re5.
- CHEN, S., BROQUERES-YOU, D., YANG, G., WANG, Z., LI, Y., WANG, N., ZHANG, X., YANG, F. & TAN, Y. 2013. Relationship between insulin

- resistance, dyslipidaemia and positive symptom in Chinese antipsychotic-naive first-episode patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 210, 825-9.
- CHENG, S. C., WALSH, E. & SCHEPP, K. G. 2016. Vulnerability, Stress, and Support in the Disease Trajectory from Prodrome to Diagnosed Schizophrenia: Diathesis-Stress-Support Model. *Arch Psychiatr Nurs*, 30, 810-817.
- CHOWDARI, K. V., MIRNICS, K., SEMWAL, P., WOOD, J., LAWRENCE, E., BHATIA, T., DESHPANDE, S. N., FERRELL, R. E., MIDDLETON, F. A. & DEVLIN, B. 2002. Association and linkage analyses of RGS4 polymorphisms in schizophrenia. *Human molecular genetics*, 11, 1373-1380.
- CHUMAKOV, I., BLUMENFELD, M., GUERASSIMENKO, O., CAVAREC, L., PALICIO, M., ABDERRAHIM, H., BOUGUELERET, L., BARRY, C., TANAKA, H. & LA ROSA, P. 2002. Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99, 13675-13680.
- CORCORAN, C., WALKER, E., HUOT, R., MITTAL, V., TESSNER, K., KESTLER, L. & MALASPINA, D. 2003. The stress cascade and schizophrenia: etiology and onset. *Schizophrenia bulletin*, 29, 671-692.
- COYLE, J. T. & PUTTFARCKEN, P. 1993. Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders. *Science*, 262, 689-695.
- ÇAKIR, S. 2008. Şizofreni ve Kognitif Bozukluklar. *Klinik Psikiyatri*, 11, 9-16.
- ÇELIKBAŞ, Z. & ERGÜN, S. 2018. Şizofrenide nörobilişsel bozukluklar ve işlevsellikle ilişkisi. *Çağdaş Tıp Dergisi*, 8, 183-187.
- DALTON, V., LONG, L., WEICKERT, C. & ZAVITSANOU, K. 2011. Paranoid schizophrenia is characterized by increased cannabinoid CB1 receptor binding in the dorsolateral prefrontal cortex.
- DAVIDSON, M., GALDERISI, S., WEISER, M., WERBELOFF, N., FLEISCHHACKER, W. W., KEEFE, R. S., BOTER, H., KEET, I. P., PRELIPCEANU, D. & RYBAKOWSKI, J. K. 2009. Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform

- disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST). *American Journal of Psychiatry*, 166, 675-682.
- DAVIS, K. L., STEWART, D. G., FRIEDMAN, J. I., BUCHSBAUM, M., HARVEY, P. D., HOF, P. R., BUXBAUM, J. & HAROUTUNIAN, V. 2003. White matter changes in schizophrenia: evidence for myelin-related dysfunction. *Archives of general psychiatry*, 60, 443-456.
- DE HERT, M., WAMPERS, M., JENDRICKO, T., FRANIC, T., VIDOVIC, D., DE VRIENDT, N., SWEERS, K., PEUSKENS, J. & VAN WINKEL, R. 2011. Effects of cannabis use on age at onset in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia research*, 126, 270-276.
- DECHANT, G. & BARDE, Y.-A. 2002. The neurotrophin receptor p75 NTR: novel functions and implications for diseases of the nervous system. *Nature neuroscience*, 5, 1131.
- DEGASPARI, S., TZANNO-MARTINS, C. B., FUJIHARA, C. K., ZATZ, R., BRANCO-MARTINS, J. P., VIEL, T. A., BUCK HDE, S., ORELLANA, A. M., BOHMER, A. E., LIMA LDE, S., ANDREOTTI, D. Z., MUNHOZ, C. D., SCAVONE, C. & KAWAMOTO, E. M. 2015. Altered KLOTHO and NF-kappaB-TNF-alpha Signaling Are Correlated with Nephrectomy-Induced Cognitive Impairment in Rats. *PLoS One*, 10, e0125271.
- DENNERSTEIN, L., LEHERT, P., BACKSTROM, T. C. & HEINEMANN, K. 2009. Premenstrual symptoms -- severity, duration and typology: an international cross-sectional study. *Menopause Int*, 15, 120-6.
- DOĞANAVŞARGIL, G. Ö. 2010. *Şizofreni ve depresyonda içselleştirilmiş damgalanma ve yaşam kalitesi*. DEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- DOORDUIN, J., DE VRIES, E. F., WILLEMSSEN, A. T., DE GROOT, J. C., DIERCKX, R. A. & KLEIN, H. C. 2009. Neuroinflammation in schizophrenia-related psychosis: a PET study. *Journal of Nuclear Medicine*, 50, 1801-1807.
- DRAY, A., DAVIES, J., OAKLEY, N., TONGROACH, P. & VELLUCCI, S. 1978. The dorsal and medial raphe projections to the substantia nigra in the rat: electrophysiological, biochemical and behavioural observations. *Brain research*, 151, 431-442.

- DUBAL, D. B., YOKOYAMA, J. S., ZHU, L., BROESTL, L., WORDEN, K., WANG, D., STURM, V. E., KIM, D., KLEIN, E., YU, G. Q., HO, K., EILERTSON, K. E., YU, L., KURO-O, M., DE JAGER, P. L., COPPOLA, G., SMALL, G. W., BENNETT, D. A., KRAMER, J. H., ABRAHAM, C. R., MILLER, B. L. & MUCKE, L. 2014. Life extension factor klotho enhances cognition. *Cell Rep*, 7, 1065-76.
- DUMAN, Z. Ç. & BADEMLI, K. 2013. Kronik psikiyatri hastalarının aileleri: sistematik bir inceleme. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 5, 78-94.
- DURANY, N. & THOME, J. 2004. Neurotrophic factors and the pathophysiology of schizophrenic psychoses. *European psychiatry*, 19, 326-337.
- DWIVEDI, Y., MONDAL, A. C., RIZAVI, H. S. & CONLEY, R. R. 2005. Suicide brain is associated with decreased expression of neurotrophins. *Biological psychiatry*, 58, 315-324.
- EBERT, M., LOOSEN, P. & NURCOMBE, B. 2003. A Lange Medical Book, Current Psikiyatri Tanı ve Tedavi, Güneş Kitabevi LTD. ŞTĐ. Ankara, 260-278.
- EGGAN, S. M., STOYAK, S. R., VERRICO, C. D. & LEWIS, D. A. 2010. Cannabinoid CB1 receptor immunoreactivity in the prefrontal cortex: comparison of schizophrenia and major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 35, 2060.
- ELLISON-WRIGHT, I. & BULLMORE, E. 2009. Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 108, 3-10.
- ESPOSITO, G., VAN HORN, J. D., WEINBERGER, D. R. & BERMAN, K. F. 1996. Gender differences in cerebral blood flow as a function of cognitive state with PET. *Journal of Nuclear Medicine*, 37, 559-564.
- FAKHOURY, M. 2017. Role of the Endocannabinoid System in the Pathophysiology of Schizophrenia. *Mol Neurobiol*, 54, 768-778.
- FARDE, L., NORDSTRÖM, A.-L., WIESEL, F.-A., PAULI, S., HALLDIN, C. & SEDVALL, G. 1992. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine: relation to extrapyramidal side effects. *Archives of general psychiatry*, 49, 538-544.

- FATEMI, S. H. & FOLSOM, T. D. 2009. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophrenia bulletin*, 35, 528-548.
- FEINBERG, I. 1982. Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *Journal of psychiatric research*, 17, 319-334.
- FIORAVANTE, D. & REGEHR, W. G. 2011. Short-term forms of presynaptic plasticity. *Curr Opin Neurobiol*, 21, 269-74.
- FIORAVANTI, M., BIANCHI, V. & CINTI, M. E. 2012. Cognitive deficits in schizophrenia: an updated metanalysis of the scientific evidence. *BMC psychiatry*, 12, 64.
- FIS, N. P. & BERKEM, M. 2009. Nörotransmitter sistemlerinin gelismesi ve psikopatolojiye yansimalari. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*, 19, 312.
- FITZPATRICK, P. F. 1999. Tetrahydropterin-dependent amino acid hydroxylases. *Annual review of biochemistry*, 68, 355-381.
- FONTENELLE, L. F., BARBOSA, I. G., LUNA, J. V., ROCHA, N. P., MIRANDA, A. S. & TEIXEIRA, A. L. 2012. Neurotrophic factors in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry research*, 199, 195-200.
- FORD, C. P. 2014. The role of D2-autoreceptors in regulating dopamine neuron activity and transmission. *Neuroscience*, 282, 13-22.
- FUJII, D. E. & WYLIE, A. M. 2003. Neurocognition and community outcome in schizophrenia: long-term predictive validity. *Schizophrenia Research*, 59, 219-223.
- FUSAR-POLI, P., MCGUIRE, P. & BORGWARDT, S. 2012. Mapping prodromal psychosis: a critical review of neuroimaging studies. *European Psychiatry*, 27, 181-191.
- GALDERISI, S., DAVIDSON, M., KAHN, R. S., MUCCI, A., BOTER, H., GHEORGHE, M. D., RYBAKOWSKI, J. K., LIBIGER, J., DOLLFUS, S. & LÓPEZ-IBOR, J. J. 2009. Correlates of cognitive impairment in first episode schizophrenia: the EUFEST study. *Schizophrenia research*, 115, 104-114.
- GAMA, C. S., ANDREAZZA, A. C., KUNZ, M., BERK, M., BELMONTE-DE-ABREU, P. S. & KAPCZINSKI, F. 2007. Serum levels of brain-derived

neurotrophic factor in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Neurosci Lett*, 420, 45-8.

- GARNER, B., PHASSOULIOTIS, C., PHILLIPS, L. J., MARKULEV, C., BUTSELAAR, F., BENDALL, S., YUN, Y. & MCGORRY, P. D. 2011. Cortisol and dehydroepiandrosterone-sulphate levels correlate with symptom severity in first-episode psychosis. *Journal of psychiatric research*, 45, 249-255.
- GAUR, N., GAUTAM, S., GAUR, M., SHARMA, P., DADHEECH, G. & MISHRA, S. 2008. The biochemical womb of schizophrenia: a review. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 23, 307-327.
- GEDDES, J. R. & LAWRIE, S. M. 1995. Obstetric complications and schizophrenia: a meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 167, 786-93.
- GEDDES, J. R., VERDOUX, H., TAKEI, N., LAWRIE, S. M., BOVET, P., EAGLES, J. M., HEUN, R., MCCREADIE, R. G., MCNEIL, T. F., O'CALLAGHAN, E., STOBER, G., WILLINGER, U. & MURRAY, R. M. 1999. Schizophrenia and complications of pregnancy and labor: an individual patient data meta-analysis. *Schizophr Bull*, 25, 413-23.
- GLEIBNER, U., HELMSTAEDTER, C. & ELGER, C. 1998. Right hippocampal contribution to visual memory: a presurgical and postsurgical study in patients with temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 65, 665-669.
- GOLDBERG, T. E., ALOIA, M. S., GOUROVITCH, M. L., MISSAR, D., PICKAR, D. & WEINBERGER, D. R. 1998. Cognitive substrates of thought disorder, I: the semantic system. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1671-1676.
- GONZALEZ-BLANCH, C., CRESPO-FACORRO, B., ALVAREZ-JIMENEZ, M., RODRIGUEZ-SANCHEZ, J. M., PEREZ-IGLESIAS, R., PELAYO-TERÁN, J. M., MARTINEZ-GARCIA, O. & VAZQUEZ-BARQUERO, J. L. 2008. Lack of association between clinical and cognitive change in first-episode psychosis: the first 6 weeks of treatment. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 53, 839-847.
- GOTTESMAN, I. I. 1991. *Schizophrenia genesis: The origins of madness*, WH Freeman/Times Books/Henry Holt & Co.

- GRATACOS, M., GONZALEZ, J. R., MERCADER, J. M., DE CID, R., URRETAVIZCAYA, M. & ESTIVILL, X. 2007. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met and psychiatric disorders: meta-analysis of case-control studies confirm association to substance-related disorders, eating disorders, and schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 61, 911-22.
- GREEN, M. F. 1996. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *The American journal of psychiatry*.
- GREEN, M. J., MATHESON, S. L., SHEPHERD, A., WEICKERT, C. S. & CARR, V. J. 2011. Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis. *Mol Psychiatry*, 16, 960-72.
- GRILLO, R. W., OTTONI, G. L., LEKE, R., SOUZA, D. O., PORTELA, L. V. & LARA, D. R. 2007. Reduced serum BDNF levels in schizophrenic patients on clozapine or typical antipsychotics. *J Psychiatr Res*, 41, 31-5.
- GROESCHEL, S., VOLLMER, B., KING, M. & CONNELLY, A. 2010. Developmental changes in cerebral grey and white matter volume from infancy to adulthood. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 28, 481-489.
- GROVER, S., SAHOO, S., NEHRA, R., CHAKRABARTI, S. & AVASTHI, A. 2018. Association of neurocognitive deficits and insight in schizophrenia. *Asian journal of psychiatry*, 36, 112-117.
- HÄFNER, H., FÄTKENHEUER, B. & NOWOTNY, B. 1995. New perspectives in the epidemiology of schizophrenia. *Psychopathology*.
- HÄFNER, H., MAURER, K., LÖFFLER, W., DER HEIDEN, W. A., HAMBRECHT, M. & SCHULTZE-LUTTER, F. 2003. Modeling the early course of schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 29, 325-340.
- HANSEN, A. M., PERSSON, R., GARDE, A. H., KARLSON, B. & ORBAEK, P. 2006. Diurnal profiles of salivary cortisol on workdays among construction workers versus white-collar workers. *Scandinavian Journal of Work Environment and Health*, 32, 22-26.
- HARDY, J. & GWINN-HARDY, K. 1998. Genetic classification of primary neurodegenerative disease. *Science*, 282, 1075-1079.

- HARRISON, P. J. 1999. The neuropathology of schizophrenia: a critical review of the data and their interpretation. *Brain*, 122, 593-624.
- HARVEY, P. 1999. The nature and management of cognitive dysfunction in patients with schizophrenia. *Directions in Psychiatry*, 19, 21-35.
- HASHIMOTO, R., TAKEI, N., SHIMAZU, K., CHRIST, L., LU, B. & CHUANG, D.-M. 2002. Lithium induces brain-derived neurotrophic factor and activates TrkB in rodent cortical neurons: an essential step for neuroprotection against glutamate excitotoxicity. *Neuropharmacology*, 43, 1173-1179.
- HATTORI, E., LIU, C., BADNER, J. A., BONNER, T. I., CHRISTIAN, S. L., MAHESHWARI, M., DETERA-WADLEIGH, S. D., GIBBS, R. A. & GERSHON, E. S. 2003. Polymorphisms at the G72/G30 gene locus, on 13q33, are associated with bipolar disorder in two independent pedigree series. *The American Journal of Human Genetics*, 72, 1131-1140.
- HEINRICHS, R. W. & ZAKZANIS, K. K. 1998. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12, 426.
- HEMPSTEAD, B. L. 2015. Brain-derived neurotrophic factor: three ligands, many actions. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, 126, 9.
- HENSEL, N., SCHON, A., KONEN, T., LUBBEN, V., FORTHMANN, B., BARON, O., GROTHE, C., LEIFHEIT-NESTLER, M., CLAUS, P. & HAFFNER, D. 2016. Fibroblast growth factor 23 signaling in hippocampal cells: impact on neuronal morphology and synaptic density. *J Neurochem*, 137, 756-69.
- HOENICKA, J., GARRIDO, E., MARTINEZ, I., PONCE, G., ARAGUES, M., RODRIGUEZ-JIMENEZ, R., ESPANA-SERRANO, L., ALVIRABOTERO, X., SANTOS, J. L., RUBIO, G., JIMENEZ-ARRIERO, M. A. & PALOMO, T. 2010. Gender-specific COMT Val158Met polymorphism association in Spanish schizophrenic patients. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 153B, 79-85.
- HOYER, C., SARTORIUS, A., AKSAY, S. S., BUMB, J. M., JANKE, C., THIEL, M., HAFFNER, D., LEIFHEIT-NESTLER, M. & KRANASTER, L. 2018.

- Electroconvulsive therapy enhances the anti-ageing hormone Klotho in the cerebrospinal fluid of geriatric patients with major depression. *European Neuropsychopharmacology*, 28, 428-435.
- HUANG, E. J. & REICHARDT, L. F. 2001. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci*, 24, 677-736.
- HULSHOFF POL, H. E. & KAHN, R. S. 2008. What happens after the first episode? A review of progressive brain changes in chronically ill patients with schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 34, 354-366.
- IBÁÑEZ, C. F. 2013. Structure and physiology of the RET receptor tyrosine kinase. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 5, a009134.
- IBANEZ, C. F. & ANDRESSOO, J. O. 2017. Biology of GDNF and its receptors - Relevance for disorders of the central nervous system. *Neurobiol Dis*, 97, 80-89.
- IKEDA, Y., YAHATA, N., ITO, I., NAGANO, M., TOYOTA, T., YOSHIKAWA, T., OKUBO, Y. & SUZUKI, H. 2008. Low serum levels of brain-derived neurotrophic factor and epidermal growth factor in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res*, 101, 58-66.
- INGRAM, R. E. & LUXTON, D. D. 2005. Vulnerability-stress models. *Development of psychopathology: A vulnerability-stress perspective*, 46.
- IŞIK, I., SAVAŞ, G. & KILİÇ, N. Şizofreni Hastalığına Sahip Bireylerin Çalışma Hayatı Konusunda Yaşadıkları Güçlükler.
- JAVITT, D. C. 2007. Glutamate and schizophrenia: phencyclidine, N-methyl-d-aspartate receptors, and dopamine–glutamate interactions. *International review of neurobiology*, 78, 69-108.
- JOËLS, M. 2008. Functional actions of corticosteroids in the hippocampus. *European journal of pharmacology*, 583, 312-321.
- JONES, P. B. 2013. Adult mental health disorders and their age at onset. *The British Journal of Psychiatry*, 202, s5-s10.
- JOYCE, E., HUTTON, S., MUTSATSA, S., GIBBINS, H., WEBB, E., PAUL, S., ROBBINS, T. & BARNES, T. 2002. Executive dysfunction in first-episode schizophrenia and relationship to duration of untreated psychosis: the West London Study. *The British Journal of Psychiatry*, 181, s38-s44.

- KALKSTEIN, S., HURFORD, I. & GUR, R. C. 2010. Neurocognition in schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci*, 4, 373-90.
- KANDEL, E. R. 2001. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science*, 294, 1030-1038.
- KANEKO, K. 2018. Negative Symptoms and Cognitive Impairments in Schizophrenia: Two Key Symptoms Negatively Influencing Social Functioning. *Yonago Acta Med*, 61, 91-102.
- KAPUR, S. & REMINGTON, G. 1996. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 153, 466-76.
- KARAKAŞ, S. & KARAKAŞ, H. M. 2000. Yönetici işlevlerin ayrıştırılmasında multidisipliner yaklaşım: Bilişsel psikolojiden nöroradyolojiye. *Klinik Psikiyatri*, 3, 215-222.
- KARAKUŞ, G., KOCAL, Y. & SERT, D. 2017. Şizofreni: Etyoloji, klinik özellikler ve tedavi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 26, 251-267.
- KAY, S. R., FISZBEIN, A. & OPLER, L. A. 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 13, 261-276.
- KEEFE, R. S. & EESLEY, C. E. 2006. Neurocognitive Impairments.
- KELLY, C. & MCCREADIE, R. G. 1999. Smoking habits, current symptoms, and premorbid characteristics of schizophrenic patients in Nithsdale, Scotland. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1751-1757.
- KESHAVAN, M. S., DIWADKAR, V. A., MONTROSE, D. M., RAJARETHINAM, R. & SWEENEY, J. A. 2005. Premorbid indicators and risk for schizophrenia: a selective review and update. *Schizophrenia research*, 79, 45-57.
- KHANDAKER, G., ZIMBRON, J., LEWIS, G. & JONES, P. 2013. Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia: a systematic review of population-based studies. *Psychological medicine*, 43, 239-257.
- KHANDAKER, G. M., PEARSON, R. M., ZAMMIT, S., LEWIS, G. & JONES, P. B. 2014. 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*, 71, 1121-1128.

- KIMURA, T., SHIIZAKI, K., AKIMOTO, T., SHINZATO, T., SHIMIZU, T., KUROSAWA, A., KUBO, T., NANMOKU, K., KURO-O, M. & YAGISAWA, T. 2018. The impact of preserved Klotho gene expression on antioxidative stress activity in healthy kidney. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 315, F345-F352.
- KLECKNER, N. W. & DINGLELINE, R. 1988. Requirement for glycine in activation of NMDA-receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Science*, 241, 835-837.
- KLYUSHNIK, T., DANILOVSKAYA, E., VATOLKINA, O., TURKOVA, I., TSUTSUL'KOVSKAYA, M. Y., ORLOVA, V. & KALEDA, V. 1999. Changes in serum levels of autoantibody to nerve growth factor in patients with schizophrenia. *Neuroscience and behavioral physiology*, 29, 355-357.
- KORTE, M., CARROLL, P., WOLF, E., BREM, G., THOENEN, H. & BONHOEFFER, T. 1995. Hippocampal long-term potentiation is impaired in mice lacking brain-derived neurotrophic factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 92, 8856-8860.
- KOSTAKOĞLU, A., BATUR, S., TIRYAKI, A. & GÖĞÜŞ, A. 1999. Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi*, 14, 23-32.
- KÖROĞLU, E. 2015. Klinik Psikiyatri. 2. baskı. *Ankara, HYB Basım Yayın*.
- KÖROĞLU, E., GÜLEÇ, C. & ŞENOL, S. 2007. Psikiyatri temel kitabı. *Ankara: HYB Basım Yayın*, 265-278.
- KUIPERS, S. D. & BRAMHAM, C. R. 2006. Brain-derived neurotrophic factor mechanisms and function in adult synaptic plasticity: new insights and implications for therapy. *Curr Opin Drug Discov Devel*, 9, 580-6.
- KURO-O, M. 2012. Klotho and betaKlotho. *Adv Exp Med Biol*, 728, 25-40.
- KURO-O, M., MATSUMURA, Y., AIZAWA, H., KAWAGUCHI, H., SUGA, T., UTSUGI, T., OHYAMA, Y., KURABAYASHI, M., KANAME, T., KUME, E., IWASAKI, H., IIDA, A., SHIRAKI-IIDA, T., NISHIKAWA, S., NAGAI, R. & NABESHIMA, Y. I. 1997. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*, 390, 45-51.

- KUROSU, H., YAMAMOTO, M., CLARK, J. D., PASTOR, J. V., NANDI, A., GURNANI, P., MCGUINNESS, O. P., CHIKUDA, H., YAMAGUCHI, M., KAWAGUCHI, H., SHIMOMURA, I., TAKAYAMA, Y., HERZ, J., KAHN, C. R., ROSENBLATT, K. P. & KURO-O, M. 2005. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. *Science*, 309, 1829-33.
- LARGE, T. H., BODARY, S. C., CLEGG, D. O., WESKAMP, G., OTTEN, U. & REICHARDT, L. F. 1986. Nerve growth factor gene expression in the developing rat brain. *Science*, 234, 352-355.
- LARUELLE, M., ABI-DARGHAM, A., CASANOVA, M. F., TOTI, R., WEINBERGER, D. R. & KLEINMAN, J. E. 1993. Selective abnormalities of prefrontal serotonergic receptors in schizophrenia: a postmortem study. *Archives of general psychiatry*, 50, 810-818.
- LAURSEN, T. M., NORDENTOFT, M. & MORTENSEN, P. B. 2014. Excess early mortality in schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol*, 10, 425-48.
- LAWRIE, S. M., WHALLEY, H. C., ABUKMEIL, S. S., KESTELMAN, J. N., MILLER, P., BEST, J. J., OWENS, D. G. & JOHNSTONE, E. C. 2002. Temporal lobe volume changes in people at high risk of schizophrenia with psychotic symptoms. *The British Journal of Psychiatry*, 181, 138-143.
- LEAL, G., BRAMHAM, C. R. & DUARTE, C. B. 2017. BDNF and Hippocampal Synaptic Plasticity. *Vitam Horm*, 104, 153-195.
- LEE, B.-H., HONG, J.-P., HWANG, J.-A., NA, K.-S., KIM, W.-J., TRIGO, J. & KIM, Y.-K. 2016. Plasma glial cell line-derived neurotrophic factor in patients with major depressive disorder: a preliminary study. *Acta neuropsychiatrica*, 28, 45-50.
- LEHMAN, A. F., LIEBERMAN, J. A., DIXON, L. B., MCGLASHAN, T. H., MILLER, A. L., PERKINS, D. O., KREYENBUHL, J., MCINTYRE, J. S., CHARLES, S. C. & ALTSHULER, K. 2004. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *American Journal of psychiatry*, 161.
- LENCZ, T., SMITH, C. W., MCLAUGHLIN, D., AUTHER, A., NAKAYAMA, E., HOVEY, L. & CORNBLATT, B. A. 2006. Generalized and specific

- neurocognitive deficits in prodromal schizophrenia. *Biological psychiatry*, 59, 863-871.
- LEWIN, G. R. & BARDE, Y. A. 1996. Physiology of the neurotrophins. *Annu Rev Neurosci*, 19, 289-317.
- LEWIS, C. M., LEVINSON, D. F., WISE, L. H., DELISI, L. E., STRAUB, R. E., HOVATTA, I., WILLIAMS, N. M., SCHWAB, S. G., PULVER, A. E. & FARAONE, S. V. 2003. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia. *The American Journal of Human Genetics*, 73, 34-48.
- LIEBERMAN, J. A., STROUP, T. S. & PERKINS, D. O. 2007. *The American psychiatric publishing textbook of schizophrenia*, American Psychiatric Pub.
- LIN, L. F., DOHERTY, D. H., LILE, J. D., BEKTESH, S. & COLLINS, F. 1993. GDNF: a glial cell line-derived neurotrophic factor for midbrain dopaminergic neurons. *Science*, 260, 1130-1132.
- LIN, P.-Y. & TSENG, P.-T. 2015. Decreased glial cell line-derived neurotrophic factor levels in patients with depression: a meta-analytic study. *Journal of psychiatric research*, 63, 20-27.
- LONKA-NEVALAITA, L., LUME, M., LEPPÄNEN, S., JOKITALO, E., PERÄNEN, J. & SAARMA, M. 2010. Characterization of the intracellular localization, processing, and secretion of two glial cell line-derived neurotrophic factor splice isoforms. *Journal of Neuroscience*, 30, 11403-11413.
- LU, B. 2003. BDNF and activity-dependent synaptic modulation. *Learning & Memory*.
- MAISONPIERRE, P. C., BELLUSCIO, L., FRIEDMAN, B., ALDERSON, R. F., WIEGAND, S. J., FURTH, M. E., LINDSAY, R. M. & YANCOPOULOS, G. D. 1990. NT-3, BDNF, and NGF in the developing rat nervous system: parallel as well as reciprocal patterns of expression. *Neuron*, 5, 501-9.
- MALONE, D. T., HILL, M. N. & RUBINO, T. 2010. Adolescent cannabis use and psychosis: epidemiology and neurodevelopmental models. *British journal of pharmacology*, 160, 511-522.

- MAN, L., LV, X., DU, X.-D., YIN, G., ZHU, X., ZHANG, Y., SOARES, J. C., YANG, X.-N., CHEN, X. & ZHANG, X. Y. 2018. Cognitive impairments and low BDNF serum levels in first-episode drug-naive patients with schizophrenia. *Psychiatry research*, 263, 1-6.
- MANCAMA, D., ARRANZ, M., LANDAU, S. & KERWIN, R. 2003. Reduced expression of the muscarinic 1 receptor cortical subtype in schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 119, 2-6.
- MAO, S., WANG, X., WU, L., ZANG, D. & SHI, W. 2018. Association between klotho expression and malignancies risk and progression: A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta*, 484, 14-20.
- MARTIN, A., MOWRY, B., REUTENS, D. & ROBINSON, G. 2015. Executive functioning in schizophrenia: Unique and shared variance with measures of fluid intelligence. *Brain and cognition*, 99, 57-67.
- MCGURK, S. R., TWAMLEY, E. W., SITZER, D. I., MCHUGO, G. J. & MUESER, K. T. 2007. A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 164, 1791-802.
- MEADOR-WOODRUFF, J. H. & KLEINMAN, J. E. 2002. Neurochemistry of schizophrenia: glutamatergic abnormalities.
- MILLAN, M. J., FONE, K., STECKLER, T. & HORAN, W. P. 2014. Negative symptoms of schizophrenia: clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models and prospects for improved treatment. *Eur Neuropsychopharmacol*, 24, 645-92.
- MILLER, B. J., BUCKLEY, P., SEABOLT, W., MELLOR, A. & KIRKPATRICK, B. 2011. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biological psychiatry*, 70, 663-671.
- MINZENBERG, M. J., LAIRD, A. R., THELEN, S., CARTER, C. S. & GLAHN, D. C. 2009. Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 66, 811-822.
- MISSALE, C., NASH, S. R., ROBINSON, S. W., JABER, M. & CARON, M. G. 1998. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev*, 78, 189-225.

- MOCKLER, D., RIORDAN, J. & SHARMA, T. 1997. Memory and intellectual deficits do not decline with age in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 26, 1-7.
- MONTEGGIA, L. M., BARROT, M., POWELL, C. M., BERTON, O., GALANIS, V., GEMELLI, T., MEUTH, S., NAGY, A., GREENE, R. W. & NESTLER, E. J. 2004. Essential role of brain-derived neurotrophic factor in adult hippocampal function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101, 10827-10832.
- MORAR, B., BADCOCK, J. C., PHILLIPS, M., ALMEIDA, O. P. & JABLENSKY, A. 2018. The longevity gene Klotho is differentially associated with cognition in subtypes of schizophrenia. *Schizophrenia research*, 193, 348-353.
- MULLE, J. G. 2015. The 3q29 deletion confers >40-fold increase in risk for schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 20, 1028-9.
- MURER, M. G., YAN, Q. & RAISMAN-VOZARI, R. 2001. Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*, 63, 71-124.
- MÜLLER-VAHL, K. R. & EMRICH, H. M. 2008. Cannabis and schizophrenia: towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 8, 1037-1048.
- NAGAI, T., YAMADA, K., KIM, H. C., KIM, Y. S., NODA, Y., IMURA, A., NABESHIMA, Y. & NABESHIMA, T. 2003. Cognition impairment in the genetic model of aging klotho gene mutant mice: a role of oxidative stress. *FASEB J*, 17, 50-2.
- NAJAS-GARCÍA, A., RUFIÁN, S. & ROJO, E. 2014. Neurodevelopment or neurodegeneration: review of theories of schizophrenia. *Actas Esp Psiquiatr*, 42, 185-95.
- NANKO, S., KUNUGI, H., HIRASAWA, H., KATO, N., NABIKA, T. & KOBAYASHI, S. 2003. Brain-derived neurotrophic factor gene and schizophrenia: polymorphism screening and association analysis. *Schizophrenia research*, 62, 281.

- NELSON, H. E., PANTELIS, C., CARRUTHERS, K., SPELLER, J., BAXENDALE, S. & BARNES, T. R. 1990. Cognitive functioning and symptomatology in chronic schizophrenia. *Psychological Medicine*, 20, 357-365.
- NICHOLS, D. E. & NICHOLS, C. D. 2008. Serotonin receptors. *Chem Rev*, 108, 1614-41.
- NIEDERHAUSER, O., MANGOLD, M., SCHUBENEL, R., KUSZNIR, E., SCHMIDT, D. & HERTEL, C. 2000. NGF ligand alters NGF signaling via p75NTR and TrkA. *Journal of neuroscience research*, 61, 263-272.
- NIITSU, T., SHIRAYAMA, Y., MATSUZAWA, D., SHIMIZU, E., HASHIMOTO, K. & IYO, M. 2014. Association between serum levels of glial cell-line derived neurotrophic factor and attention deficits in schizophrenia. *Neuroscience letters*, 575, 37-41.
- NORTON, N., WILLIAMS, H. J. & OWEN, M. J. 2006. An update on the genetics of schizophrenia. *Current opinion in psychiatry*, 19, 158-164.
- NOSARTI, C., REICHENBERG, A., MURRAY, R. M., CNATTINGIUS, S., LAMBE, M. P., YIN, L., MACCABE, J., RIFKIN, L. & HULTMAN, C. M. 2012. Preterm birth and psychiatric disorders in young adult life. *Archives of general psychiatry*, 69, 610-617.
- NUECHTERLEIN, K. H. & DAWSON, M. E. 1984. A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophrenia bulletin*, 10, 300.
- NUMATA, S., UENO, S.-I., IGA, J.-I., YAMAUCHI, K., HONGWEI, S., OHTA, K., KINOUCI, S., SHIBUYA-TAYOSHI, S., TAYOSHI, S. Y. & AONO, M. 2006. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism in schizophrenia is associated with age at onset and symptoms. *Neuroscience letters*, 401, 1-5.
- ORLOVSKA, S., PEDERSEN, M. S., BENROS, M. E., MORTENSEN, P. B., AGERBO, E. & NORDENTOFT, M. 2014. Head injury as risk factor for psychiatric disorders: a nationwide register-based follow-up study of 113,906 persons with head injury. *American journal of psychiatry*, 171, 463-469.

- ORTMANN, S. D. & HELLENBRAND, D. J. 2018. Glial cell line-derived neurotrophic factor as a treatment after spinal cord injury. *Neural regeneration research*, 13, 1733.
- OVERSTREET, D. H., FREDERICKS, K., KNAPP, D., BREESE, G. & MCMICHAEL, J. 2010. Nerve growth factor (NGF) has novel antidepressant-like properties in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 94, 553-560.
- OZDEMIR, O. & OZDEMIR, P. G. 2016. Glutamatergic System and Schizophrenia. *Psikiyatride Guncel Yaklasimlar*, 8, 394-405.
- ÖZDEMİR, O. & ÖZDEMİR, P. G. 2016. Glutamat sistemi ve şizofreni. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 8, 394-405.
- ÖZEN, N. E. Şizofrenide Gözlenen Bilişsel Bozukluklar ve Değerlendirilmesi: Bir Gözden Geçirme.
- ÖZTÜRK, P. D. O. & ULUŞAHİN, P. D. A. 2014. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları* Ankara Pelin Ofset Matbaacılık san. .
- PALMER, B. A., PANKRATZ, V. S. & BOSTWICK, J. M. 2005. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Arch Gen Psychiatry*, 62, 247-53.
- PANG, P. T., TENG, H. K., ZAITSEV, E., WOO, N. T., SAKATA, K., ZHEN, S., TENG, K. K., YUNG, W.-H., HEMPSTEAD, B. L. & LU, B. 2004. Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity. *Science*, 306, 487-491.
- PARK, H. & POO, M.-M. 2013. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nature Reviews Neuroscience*, 14, 7.
- PARKHURST, C. N., YANG, G., NINAN, I., SAVAS, J. N., YATES III, J. R., LAFAILLE, J. J., HEMPSTEAD, B. L., LITTMAN, D. R. & GAN, W.-B. 2013. Microglia promote learning-dependent synapse formation through brain-derived neurotrophic factor. *Cell*, 155, 1596-1609.
- PATEL, S., SHARMA, D., KALIA, K. & TIWARI, V. 2017. Crosstalk between endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in schizophrenia: The dawn of new therapeutic approaches. *Neurosci Biobehav Rev*, 83, 589-603.

- PATTERSON, S. L., ABEL, T., DEUEL, T. A., MARTIN, K. C., ROSE, J. C. & KANDEL, E. R. 1996. Recombinant BDNF rescues deficits in basal synaptic transmission and hippocampal LTP in BDNF knockout mice. *Neuron*, 16, 1137-1145.
- PEDRINI, M., CHENDO, I., GRANDE, I., LOBATO, M. I., BELMONTE-DE-ABREU, P. S., LERSCH, C., WALZ, J., KAUER-SANT'ANNA, M., KAPCZINSKI, F. & GAMA, C. S. 2011. Serum brain-derived neurotrophic factor and clozapine daily dose in patients with schizophrenia: a positive correlation. *Neurosci Lett*, 491, 207-10.
- PENNER, J. D. & BROWN, A. S. 2007. Prenatal infectious and nutritional factors and risk of adult schizophrenia. *Expert Rev Neurother*, 7, 797-805.
- PERALA, J., SUVISAARI, J., SAARNI, S. I., KUOPPASALMI, K., ISOMETSA, E., PIRKOLA, S., PARTONEN, T., TUULIO-HENRIKSSON, A., HINTIKKA, J., KIESEPPA, T., HARKANEN, T., KOSKINEN, S. & LONNQVIST, J. 2007. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry*, 64, 19-28.
- PICCHIONI, M. M. & MURRAY, R. M. 2007. Schizophrenia. *BMJ*, 335, 91-5.
- PILLAI, A., KALE, A., JOSHI, S., NAPHADE, N., RAJU, M. S., NASRALLAH, H. & MAHADIK, S. P. 2010. Decreased BDNF levels in CSF of drug-naive first-episode psychotic subjects: correlation with plasma BDNF and psychopathology. *Int J Neuropsychopharmacol*, 13, 535-9.
- POPOVIC, D., BENABARRE, A., CRESPO, J. M., GOIKOLEA, J. M., GONZALEZ-PINTO, A., GUTIERREZ-ROJAS, L., MONTES, J. M. & VIETA, E. 2014. Risk factors for suicide in schizophrenia: systematic review and clinical recommendations. *Acta Psychiatr Scand*, 130, 418-26.
- QIN, X., WU, H., CAO, C., LOH, Y. & CHENG, Y. 2017. A meta-analysis of peripheral blood nerve growth factor levels in patients with schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 22, 1306-1312.
- RAEDLER, T., BYMASTER, F., TANDON, R., COPOLOV, D. & DEAN, B. 2007. Towards a muscarinic hypothesis of schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 12, 232.

- RAEDLER, T. J., KNABLE, M. B., JONES, D. W., URBINA, R. A., GOREY, J. G., LEE, K. S., EGAN, M. F., COPPOLA, R. & WEINBERGER, D. R. 2003. In vivo determination of muscarinic acetylcholine receptor availability in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160, 118-127.
- RAJJI, T., ISMAIL, Z. & MULSANT, B. 2009. Age at onset and cognition in schizophrenia: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 195, 286-293.
- RAJJI, T. K., VOINESKOS, A. N., BUTTERS, M. A., MIRANDA, D., ARENOVICH, T., MENON, M., ISMAIL, Z., KERN, R. S. & MULSANT, B. H. 2013. Cognitive performance of individuals with schizophrenia across seven decades: a study using the MATRICS consensus cognitive battery. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 21, 108-118.
- RAUSKOLB, S., ZAGREBELSKY, M., DREZNJAK, A., DEOGRACIAS, R., MATSUMOTO, T., WIESE, S., ERNE, B., SENDTNER, M., SCHAERENWIEMERS, N. & KORTE, M. 2010. Global deprivation of brain-derived neurotrophic factor in the CNS reveals an area-specific requirement for dendritic growth. *Journal of Neuroscience*, 30, 1739-1749.
- REIS, H. J., NICOLATO, R., BARBOSA, I. G., TEIXEIRA DO PRADO, P. H., ROMANO-SILVA, M. A. & TEIXEIRA, A. L. 2008. Increased serum levels of brain-derived neurotrophic factor in chronic institutionalized patients with schizophrenia. *Neurosci Lett*, 439, 157-9.
- RIECHER-RÖSSLER, A. & HÄFNER, H. 2000. Gender aspects in schizophrenia: bridging the border between social and biological psychiatry. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 102, 58-62.
- RIZOS, E. N., PAPADOPOULOU, A., LASKOS, E., MICHALOPOULOU, P. G., KASTANIA, A., VASILOPOULOS, D., KATSAFOUROS, K. & LYKOURAS, L. 2010. Reduced serum BDNF levels in patients with chronic schizophrenic disorder in relapse, who were treated with typical or atypical antipsychotics. *World J Biol Psychiatry*, 11, 251-5.
- ROZENDAAL, B., MCEWEN, B. & CHATTARJI, A. 2009. Stress, memory and the amygdale. *Nat Rev Neurosci*, 10, 423-433.

- RUND, B. R. 2009. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? *Nordic journal of psychiatry*, 63, 196-201.
- SAHA, S., CHANT, D., WELHAM, J. & MCGRATH, J. 2005. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS medicine*, 2, e141.
- SANDS, J. R. & HARROW, M. 1999. Depression during the longitudinal course of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 25, 157-172.
- SANTOSH, S., DUTTA ROY, D. & KUNDU, P. S. 2013. Psychopathology, cognitive function, and social functioning of patients with schizophrenia. *East Asian Arch Psychiatry*, 23, 65-70.
- SARKHEL, S. 2009. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry, 10 [sup] th Edition. *Indian journal of psychiatry*, 51, 331-331.
- SARTORIUS, A., GILLES, M., PFEIFER, A. M., DEUSCHLE, M., HOYER, C., HAFFNER, D., LEIFHEIT-NESTLER, M. & KRANASTER, L. 2019. Peripheral levels of the anti-aging hormone Klotho in patients with depression. *J Neural Transm (Vienna)*, 126, 771-776.
- SASI, M., VIGNOLI, B., CANOSSA, M. & BLUM, R. 2017. Neurobiology of local and intercellular BDNF signaling. *Pflugers Arch*, 469, 593-610.
- SAYIN, A. 2008. Dopamin Reseptörleri ve Sinyal İletim Özellikleri. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 11.
- SAYKIN, A. J., SHTASEL, D. L., GUR, R. E., KESTER, D. B., MOZLEY, L. H., STAFINIAK, P. & GUR, R. C. 1994. Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 51, 124-131.
- SCHMITZ, Y., BENOIT-MARAND, M., GONON, F. & SULZER, D. 2003. Presynaptic regulation of dopaminergic neurotransmission. *J Neurochem*, 87, 273-89.
- SCHUBART, C. D., SOMMER, I. E. C., FUSAR-POLI, P. & BOKS, M. P. 2013. Cannabidiol as a potential treatment for psychosis. *Eur Neuropsychopharmacol. Neuropsychopharmacology*.
- SEIDMAN, L. J., GOLDSTEIN, J. M., GOODMAN, J. M., KOREN, D., TURNER, W. M., FARAONE, S. V. & TSUANG, M. T. 1997. Sex differences in

- olfactory identification and Wisconsin Card Sorting performance in schizophrenia: relationship to attention and verbal ability. *Biological Psychiatry*, 42, 104-115.
- SELTEN, J.-P. & CANTOR-GRAAE, E. 2005. Social defeat: risk factor for schizophrenia? *The British Journal of Psychiatry*, 187, 101-102.
- SEMPLE, D. M., MCINTOSH, A. M. & LAWRIE, S. M. 2005. Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *J Psychopharmacol*, 19, 187-94.
- SENDTNER, M., HOLTMANN, B., KOLBECK, R., THOENEN, H. & BARDE, Y.-A. 1992. Brain-derived neurotrophic factor prevents the death of motoneurons in newborn rats after nerve section. *Nature*, 360, 757.
- SHIM, S.-H., HWANGBO, Y., YOON, H.-J., KWON, Y.-J., LEE, H.-Y., HWANG, J.-A. & KIM, Y.-K. 2015. Increased levels of plasma glial-derived neurotrophic factor in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Nordic journal of psychiatry*, 69, 546-551.
- SITSKOORN, M. M., ALEMAN, A., EBISCH, S. J., APPELS, M. C. & KAHN, R. S. 2004. Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia research*, 71, 285-295.
- SKIBINSKA, M., KAPELSKI, P., PAWLAK, J., RAJEWSKA-RAGER, A., DMITRZAK-WEGLARZ, M., SZCZEPANKIEWICZ, A., CZERSKI, P. & TWAROWSKA-HAUSER, J. 2017. Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) serum level in women with schizophrenia and depression, correlation with clinical and metabolic parameters. *Psychiatry Res*, 256, 396-402.
- SOFRONIEW, M. V., HOWE, C. L. & MOBLEY, W. C. 2001. Nerve growth factor signaling, neuroprotection, and neural repair. *Annual review of neuroscience*, 24, 1217-1281.
- SOYGÜR, H., ALPTEKİN, K., ATBAŞOĞLU, E. C. & HERKEN, H. 2007. Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar. 1. Baskı. *Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları*, 500.
- SÖZEN, D. 2005. SBST Sözel Bellek ve WMS Görsel Bellek Testleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. *İstanbul Ticaret Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 5, 73-83.

- STAHL, S. M. 2014. *Stahl's essential psychopharmacology: Prescriber's guide*, Cambridge University Press.
- STEFANSSON, H., SARGINSON, J., KONG, A., YATES, P., STEINTHORSDOTTIR, V., GUDFINNSSON, E., GUNNARSDOTTIR, S., WALKER, N., PETURSSON, H. & CROMBIE, C. 2003. Association of neuregulin 1 with schizophrenia confirmed in a Scottish population. *The American Journal of Human Genetics*, 72, 83-87.
- STEINER, J., WALTER, M., GLANZ, W., SARNYAI, Z., BERNSTEIN, H.-G., VIELHABER, S., KÄSTNER, A., SKALEJ, M., JORDAN, W. & SCHILTZ, K. 2013. Increased prevalence of diverse N-methyl-D-aspartate glutamate receptor antibodies in patients with an initial diagnosis of schizophrenia: specific relevance of IgG NR1a antibodies for distinction from N-methyl-D-aspartate glutamate receptor encephalitis. *JAMA psychiatry*, 70, 271-278.
- STRAUB, R. E., JIANG, Y., MACLEAN, C. J., MA, Y., WEBB, B. T., MYAKISHEV, M. V., HARRIS-KERR, C., WORMLEY, B., SADEK, H. & KADAMBI, B. 2002. Genetic variation in the 6p22. 3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. *The American Journal of Human Genetics*, 71, 337-348.
- STROOP, J. R. 1935. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental psychology*, 18, 643.
- SULAK, O. & MALAS, M. A. Kolinerjik sistemin morfogenetik olaylarda ve kanser oluşumundaki rolü. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 9.
- SUN, D., PHILLIPS, L., VELAKOULIS, D., YUNG, A., MCGORRY, P. D., WOOD, S. J., VAN ERP, T. G., THOMPSON, P. M., TOGA, A. W. & CANNON, T. D. 2009. Progressive brain structural changes mapped as psychosis develops in 'at risk' individuals. *Schizophrenia research*, 108, 85-92.
- SUNDERLAND, T., TARIOT, P. N., COHEN, R. M., WEINGARTNER, H., MUELLER, E. A. & MURPHY, D. L. 1987. Anticholinergic sensitivity in patients with dementia of the Alzheimer type and age-matched controls: a dose-response study. *Archives of General Psychiatry*, 44, 418-426.

- SUTER-CRAZZOLARA, C. & UNSICKER, K. 1994. GDNF is expressed in two forms in many tissues outside the CNS. *Neuroreport*, 5, 2486-2488.
- TABACHNICK, B. G., FIDELL, L. S. & ULLMAN, J. B. 2007. *Using multivariate statistics*, Pearson Boston, MA.
- TAN, Y. L., ZHOU, D. F., CAO, L. Y., ZOU, Y. Z. & ZHANG, X. Y. 2005. Decreased BDNF in serum of patients with chronic schizophrenia on long-term treatment with antipsychotics. *Neurosci Lett*, 382, 27-32.
- TANDON, R. 2012. The nosology of schizophrenia: toward DSM-5 and ICD-11. *Psychiatric Clinics*, 35, 557-569.
- TANG, X., NECKEL, N. D. & SCHRAMM, L. P. 2003. Locations and morphologies of sympathetically correlated neurons in the T10 spinal segment of the rat. *Brain research*, 976, 185-193.
- TANI, M., AKASHI, N., HORI, K., KONISHI, K., KITAJIMA, Y., TOMIOKA, H., INAMOTO, A., HIRATA, A., TOMITA, A., KOGANEMARU, T., TAKAHASHI, A. & HACHISU, M. 2015. Anticholinergic Activity and Schizophrenia. *Neurodegener Dis*, 15, 168-74.
- TIENARI, P. 1990. Gene-environment interaction in adoptive families. *Search for the Causes of Schizophrenia*. Springer.
- TOHYAMA, O., IMURA, A., IWANO, A., FREUND, J. N., HENRISSAT, B., FUJIMORI, T. & NABESHIMA, Y. 2004. Klotho is a novel beta-glucuronidase capable of hydrolyzing steroid beta-glucuronides. *J Biol Chem*, 279, 9777-84.
- TORREY, E. F., BARTKO, J. J. & YOLKEN, R. H. 2012. Toxoplasma gondii and other risk factors for schizophrenia: an update. *Schizophrenia bulletin*, 38, 642-647.
- TOYOOKA, K., ASAMA, K., WATANABE, Y., MURATAKE, T., TAKAHASHI, M., SOMEYA, T. & NAWA, H. 2002. Decreased levels of brain-derived neurotrophic factor in serum of chronic schizophrenic patients. *Psychiatry Res*, 110, 249-57.
- TSUANG, M. T., TOHEN, M. & JONES, P. 2011. *Textbook of psychiatric epidemiology*, John Wiley & Sons.

- TSUJIKAWA, H., KUROTAKI, Y., FUJIMORI, T., FUKUDA, K. & NABESHIMA, Y. 2003. Klotho, a gene related to a syndrome resembling human premature aging, functions in a negative regulatory circuit of vitamin D endocrine system. *Mol Endocrinol*, 17, 2393-403.
- TUNCA, Z., AKDEDE, B. K., ÖZERDEM, A., ALKIN, T., POLAT, S., CEYLAN, D., BAYIN, M., KOCUK, N. C., ŞİMŞEK, S. & RESMI, H. 2015. Diverse glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) support between mania and schizophrenia: a comparative study in four major psychiatric disorders. *European Psychiatry*, 30, 198-204.
- UĞUZ, Ş. & YURDAGÜL, E. 2002. Noradrenerjik sistem ve depresyon. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 5, 19-23.
- ULUS, İ. H. & CANSEV, M. 2010. Kolin'in Merkezi ve Periferik Kolinergik Nöronlarda ve Kolinergik İletimdeki İşlevi.
- URAKAWA, I., YAMAZAKI, Y., SHIMADA, T., IJIMA, K., HASEGAWA, H., OKAWA, K., FUJITA, T., FUKUMOTO, S. & YAMASHITA, T. 2006. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature*, 444, 770-4.
- URANOVA, N. A., VIKHREVA, O. V., RACHMANOVA, V. I. & ORLOVSKAYA, D. D. 2011. Ultrastructural alterations of myelinated fibers and oligodendrocytes in the prefrontal cortex in schizophrenia: a postmortem morphometric study. *Schizophrenia research and treatment*, 2011.
- URIGÜEN, L., GARCÍA-FUSTER, M. J., CALLADO, L. F., MORENTIN, B., LA HARPE, R., CASADÓ, V., LLUIS, C., FRANCO, R., GARCÍA-SEVILLA, J. A. & MEANA, J. J. 2009. Immunodensity and mRNA expression of A2A adenosine, D2 dopamine, and CB1 cannabinoid receptors in postmortem frontal cortex of subjects with schizophrenia: effect of antipsychotic treatment. *Psychopharmacology*, 206, 313-324.
- USALL, J., ARAYA, S., OCHOA, S., BUSQUETS, E., GOST, A. & MARQUEZ, M. 2001. Gender differences in a sample of schizophrenic outpatients. *Comprehensive psychiatry*.
- ÜNAL, S. 2003. Şizofrenide bilişsel işlev bozuklukları ve belirti oluşumu ile ilişkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 4, 46-53.

- VAN DEN HEUVEL, M. P. & FORNITO, A. 2014. Brain networks in schizophrenia. *Neuropsychol Rev*, 24, 32-48.
- VAN OS, J., KENIS, G. & RUTTEN, B. P. 2010. The environment and schizophrenia. *Nature*, 468, 203-12.
- VELING, W., SUSSER, E., VAN OS, J., MACKENBACH, J. P., SELTEN, J.-P. & HOEK, H. W. 2008. Ethnic density of neighborhoods and incidence of psychotic disorders among immigrants. *American Journal of Psychiatry*, 165, 66-73.
- VIGANO, D., GUIDALI, C., PETROSINO, S., REALINI, N., RUBINO, T., DI MARZO, V. & PAROLARO, D. 2009. Involvement of the endocannabinoid system in phencyclidine-induced cognitive deficits modelling schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 12, 599-614.
- VINOGRADOV, S., FISHER, M., HOLLAND, C., SHELLY, W., WOLKOWITZ, O. & MELLON, S. H. 2009. Is serum brain-derived neurotrophic factor a biomarker for cognitive enhancement in schizophrenia? *Biol Psychiatry*, 66, 549-53.
- VOSS, P., THOMAS, M. E., GUERCIO, G. D. & DE VILLERS-SIDANI, E. 2018. Dysregulation of auditory neuroplasticity in schizophrenia. *Schizophr Res*.
- WANG, C.-S., WU, J. Y.-W., CHANG, W.-C. & CHUANG, S.-P. 2013. Cognitive functioning correlates of self-esteem and health locus of control in schizophrenia. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 9, 1647.
- WEINBERGER, D. R. & LIPSKA, B. K. 1995. Cortical maldevelopment, anti-psychotic drugs, and schizophrenia: a search for common ground. *Schizophrenia research*, 16, 87-110.
- WENDER, P. H., ROSENTHAL, D., KETY, S. S., SCHULSINGER, F. & WELNER, J. 1974. Crossfostering: A research strategy for clarifying the role of genetic and experiential factors in the etiology of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 30, 121-128.
- WHITEFORD, H. A., DEGENHARDT, L., REHM, J., BAXTER, A. J., FERRARI, A. J., ERSKINE, H. E., CHARLSON, F. J., NORMAN, R. E., FLAXMAN, A. D. & JOHNS, N. 2013. Global burden of disease attributable to mental

- and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 382, 1575-1586.
- WOHL, M. & GORWOOD, P. 2007. Paternal ages below or above 35 years old are associated with a different risk of schizophrenia in the offspring. *Eur Psychiatry*, 22, 22-6.
- XIU, M. H., HUI, L., DANG, Y. F., HOU, T. D., ZHANG, C. X., ZHENG, Y. L., CHEN, D. C., KOSTEN, T. R. & ZHANG, X. Y. 2009. Decreased serum BDNF levels in chronic institutionalized schizophrenia on long-term treatment with typical and atypical antipsychotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 33, 1508-12.
- YAMAMOTO, K. & HORNYKIEWICZ, O. 2004. Proposal for a noradrenaline hypothesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 28, 913-22.
- YANG, A. C. & TSAI, S. J. 2017. New Targets for Schizophrenia Treatment beyond the Dopamine Hypothesis. *Int J Mol Sci*, 18.
- YANG, Y. Q., SUN, S., YU, Y. Q., LI, W. J., ZHANG, X., XIU, M. H., CHEN, D. C., DE YANG, F., LIU, H., LI, C., KOSTEN, T. R. & ZHANG, X. Y. 2011. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenic patients with tardive dyskinesia. *Neurosci Lett*, 502, 37-40.
- YAZICI, E., CIMEN, Z., AKYOLLU, I. I. U., YAZICI, A. B., TURKMEN, B. A. & EROL, A. 2018. Depressive Temperament in Relatives of Patients with Schizophrenia Is Associated with Suicidality in Patients with Schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 16, 302-309.
- YAZICI, E., MUTU PEK, T., GUZEL, D., YAZICI, A. B., AKCAY CINER, O. & EROL, A. 2019. Klotho, vitamin D and homocysteine levels during acute episode and remission periods in schizophrenia patients. *Nord J Psychiatry*, 73, 178-184.
- YE, F., ZHAN, Q., XIAO, W., SHA, W. & ZHANG, X. 2018. Altered serum levels of glial cell line-derived neurotrophic factor in male chronic schizophrenia patients with tardive dyskinesia. *Int J Methods Psychiatr Res*, e1727.

- ZAKHARYAN, R., ATSHEMYAN, S., GEVORGYAN, A. & BOYAJYAN, A. 2014. Nerve Growth Factor and Its Receptor in Schizophrenia. *BBA Clinical*, 1, 24-29.
- ZALESKY, A., FORNITO, A., SEAL, M. L., COCCHI, L., WESTIN, C.-F., BULLMORE, E. T., EGAN, G. F. & PANTELIS, C. 2011. Disrupted axonal fiber connectivity in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 69, 80-89.
- ZHANG, L. & LIU, T. 2018. Clinical implication of alterations in serum Klotho levels in patients with type 2 diabetes mellitus and its associated complications. *Journal of diabetes and its complications*, 32, 922-930.
- ZHANG, X. Y., ZHOU, D. F., WU, G. Y., CAO, L. Y., TAN, Y. L., HAILE, C. N., LI, J., LU, L., KOSTEN, T. A. & KOSTEN, T. R. 2008. BDNF levels and genotype are associated with antipsychotic-induced weight gain in patients with chronic schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 33, 2200-5.
- ZHANG, Y., LIN, L., LIN, C.-P., ZHOU, Y., CHOU, K.-H., LO, C.-Y., SU, T.-P. & JIANG, T. 2012. Abnormal topological organization of structural brain networks in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 141, 109-118.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Betül Türkmen

Doğum yeri ve tarihi: 21.10.1989- Adapazarı SAKARYA

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu: 05375586744-betulaslan54@gmail.com

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi 2008-2014

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

2014-2015 Pratisyen Hekim

2015-2020 Asistan Hekim

IV- Mesleki Deneyimi

2014-2015 Yenikent Devlet Hastanesi, Pratisyen hekim

2015-2020 Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Asistan Doktor

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yazici, E., Cilli, A. S., Yazici, A. B., Baysan H., Ince M., Bosgelmez S., Bilgic S., **Aslan B**, and A. Erol (2017). "Antipsychotic Use Pattern in Schizophrenia Outpatients: Correlates of Polypharmacy." Clin Pract Epidemiol Ment Health 13: 92-103.

Yazici E, Cimen Z, Akyollu IU, Yazici AB, **Turkmen BA**, Erol A. Depressive Temperament in Relatives of Patients with Schizophrenia Is Associated with Suicidality in Patients with Schizophrenia. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2018 Aug 31;16(3):302-309. doi: 10.9758/cpn.2018.16.3.302. PubMed PMID: 30121980; PubMed Central PMCID: PMC6124869.

VII- Bilimsel Etkinlikleri

2019 BAP Projesi (Şizofrenide Nöroplastisite ile İlişkili Etmenler)

VIII- Diğer Bilgiler

8. Uluslararası Psikofarmakoloji Kongresi ve 4. Uluslararası Çocuk ve Ergen Psikofarmakolojisi Sempozyumu, 2015

11. Uluslararası Psikofarmakoloji Kongresi ve 4. Uluslararası Çocuk ve Ergen Psikofarmakolojisi Sempozyumu, 2019

Kişiler Arası İlişkiler Psikoterapisi Kursu Modul A

Aile Terapisi Kursu

Bilişsel davranışçı Terapi Temel Eğitim/ Süpervizyon Eğitimi



EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAYI

rak Tarih ve Sayısı: 30/07/2018-E.10276



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : 16214662/050.01.04/63
Konu : Etik kurul Başvuru Dosyası Hk.

Sayın Doç. Dr. Esra YAZICI
Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi
Psikiyatri Anabilim Dalı

İlgi : 21.06.2018 tarihli ve 63 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "Şizofrenide Akut Dönemde Nöroplastisite İle İlişki Etmenler: Klotho ve D-serin ile BDNF, GDNF, NGF Düzeylerinin Değerlendirilmesi" isimli klinik araştırma başvuru dosyanız ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; etik ve bilimsel açıdan bir sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir ve uygun bulunmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof.Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER
Etik Kurulu Başkanı

EK :
25.07. 2018 tarih ve 02 sayılı Etik Kurul Kararı (3 sayfa)

Yücel DEMİR
Etik Kurulu Sekr.

Güvenli Elektronik
İmzalı Aslı İle Aynıdır.

30.07.2018.

Evrakı Doğrulamak İçin : <http://193.140.253.232/envision.Sorgula/BelgeDogrulama.aspx?V=BE5F4EETS>

Fakülte Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dekanlığı, Korucuk Kampüsü, Korucuk, Adapazarı/Sakarya
Tel:264 295 6630 Faks:264 295 6629
E-Posta :tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ :www.tip.sakarya.edu.tr



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Şizofrenide Akut Dönemde Nöroplastisite İle İlişki Etmenler: Klotho ve D-serin ile BDNF, GDNF, NGF Düzeylerinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	YOK

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Korucuk/ SAKARYA
	TELEFON	0264 295 31 29
	FAKS	0264 295 66 29
	E-POSTA	yuceld@sakarya.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Esra YAZICI			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Psikiyatri Anabilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	DESTEKLEYİCİ	Doç. Dr. Esra YAZICI			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>				
Diger ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Şizofrenide Akut Dönemde Nöroplastisite İle İlişki Etmenler: Klotho ve D-serin ile BDNF, GDNF, NGF Düzeylerinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	YOK

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
				Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	21.06.2018	0.1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	21.06.2018	0.1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>		Doç. Dr. Esra YAZICI tarafından ıslak imzalı		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
	DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>		İlaç dışı klinik araştırma üst başvurusu, ilaç dışı klinik araştırma başvuru formu, Akış şeması, Hastane yönetici onayı, Araştırma Protokolu, BGOF, Araştırmanın yayın amaçlı olduğuna dair belge, Araştırmanın akademik amaçlı olacağına dair belge, Sorumluluk paylaşım belgesi, Bütçe formu, özgeçmişler, literatür		
	Karar No: <u>2</u>		Tarih: <u>25.07.2018</u>			
KARAR BİLGİLERİ	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmış katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					
	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

olumlu.

Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Şizofrenide Akut Dönemde Nöroplastisite İle İlişki Etmenler: Klotho ve D-serin ile BDNF, GDNF, NGF Düzeylerinin Değerlendirilmesi							
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		YOK							
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER (Başkan)	Halk Sağlığı	Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ünal ERKORKMAZ (Başkan Yardımcısı)	Biyoistatistik	Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. M. İhsan USLAN (Bilgilendirmeden Sorumlu Başkan Yardımcısı)	Gastroenteroloji	Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. A. Serhan CEVRIOĞLU	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet GÜVEN	KBB Hastalıkları	Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Öner ÖZDEMİR	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Pelin TANYERİ	Tıbbi Farmakoloji	Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ertuğrul GÜÇLÜ	Enfeksiyon Hastalıkları	Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Cemil BİLİR	Tıbbi Onkoloji	Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Derya GÜZEL	Fizyoloji	Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Osman Necmettin ŞAFAK	Deontoloji	Beyhekim Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Op. Dr. Necattin FIRAT	Genel Cerrah	SEAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Avukat Arda GİRGİN	Hukuk	ABG Hukuk Bürosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Efrahim FINDIK	Şef	Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK-2 : ETİK KURUL ONAYI DÜZELTME



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı :16214662/050.01.04/ 216
Konu :Etik Kurul Başvuru Dosyası Hk.

Sayın Doç. Dr. Esra YAZICI
Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi
Psikiyatri Anabilim Dalı

İlgi : 18.11.2019 tarihli ve 216 sayılı değişiklik başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "**Şizofrenide Akut Dönemde Nöroplastisite İle İlişki Etmenler: Klotho ve D-serin ile BDNF, GDNF, NGF Düzeylerinin Değerlendirilmesi**" isimli klinik araştırma başvuru dosyanız ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın isminin "**Şizofrenide Akut Dönemde Nöroplastisite İle İlişkili Etmenler**" olarak değiştirilmesinde etik ve bilimsel açıdan bir sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir ve uygun bulunmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Doç. Dr. Cemil BİLİR
Etik Kurulu Başkanı

EK :
27.11. 2019 tarih ve 05 sayılı Etik Kurul Kararı (3 sayfa)

Yücel DEMİR
Etik Kurulu Sekr.

Güvenli Elektronik
İmzalı Aslı ile Aynıdır.

05.11.2019

Evrakı Doğrulamak İçin : <http://193.140.253.232/envision.Sorgula/BelgeDogrulama.aspx?V=BENN69FA>

Fakülte Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dekanlığı, Korucuk Kampüsü, Korucuk, Adapazarı/Sakarya
Tel:264 295 6630 Faks:264 295 6629
E-Posta :tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ :www.tip.sakarya.edu.tr



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Şizofrenide Akut Dönemde Nöroplastisite İle İlişki Etmenler: Klotho ve D-serin ile BDNF, GDNF, NGF Düzeylerinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	YOK

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Korucuk/ SAKARYA
	TELEFON	0264 295 31 29
	FAKS	0264 295 66 29
	E-POSTA	yuceld@sakarya.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Esra YAZICI			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Psikiyatri Anabilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ	Doç. Dr. Esra YAZICI			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik çalışması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Diğer ise belirtiniz				
	TEK MERKEZ	<input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ	<input type="checkbox"/>	
	ULUSAL	<input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI	<input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Cemil BİLİR
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Şizofrenide Akut Dönemde Nöroplastisite İle İlişki Etmenler: Klotho ve D-serin ile BDNF, GDNF, NGF Düzeylerinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	YOK

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	18.11.2019	0.2
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	18.11.2019	0.2	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	Doç. Dr. Esra YAZICI tarafından istak imzalı	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
	DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>	İlaç dışı klinik araştırma üst başvurusu, İlaç dışı klinik araştırma başvuru formu, Akış şeması, Hastane yönetici onayı, Araştırma Protokolü, BGOF, Araştırmanın yayın amaçlı olduğuna dair belge, Araştırmanın akademik amaçlı olacağına dair belge, Sorumluluk paylaşım belgesi, Bütçe formu, özgeçmişler, literatür	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 5	Tarih: 27.11.2019		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

durumta. Değişiklik kabul edildi.

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Cemil BİLİR
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Sizofrenide Akut Dönemde Nöroplastisite İle İlişki Etmenler: Klotho ve D-serin ile BDNF, GDNF, NGF Düzeylerinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	YOK

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU										
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu								
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Doç. Dr. Cemil BİLİR								
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Katılım *	İmza		
Doç. Dr. Cemil BİLİR (Başkan)	Tıbbi Onkoloji	Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	X	K	E	H	X	H	
Doç. Dr. Ünal Erkorkmaz (Başkan Yardımcısı)	Biyostatistik	Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	X	K	E	H	X	H	
Prof. Dr. M. İhsan USLAN (Bilgilendirmeden Sorumlu Başkan Yardımcısı)	Gastroenteroloji	Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	X	K	E	H	X	H	
Prof. Dr. A. Serhan CEVRİOĞLU	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	X	K	E	H	X	H	
Prof. Dr. Mehmet GÜVEN	KBB Hastalıkları	Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	X	K	E	H	X	H	
Prof. Dr. Pelin TANYERİ	Tıbbi Farmakoloji	Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E		K	X	E	H	X	H
Doç. Dr. Ertuğrul GÜÇLÜ	Enfeksiyon Hastalıkları	Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	X	K	E	H	X	H	
Dr. Öğr. Üyesi. Derya GÜZEL ERDOĞAN	Fizyoloji	Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E		K	X	E	H	X	H
Uzm. Dr. Osman Necmettin ŞAFAK	Deontoloji	Beyhekim Hastanesi	E	X	K	E	H	X	H	
Op. Dr. Necattin FIRAT	Genel Cerrah	SEAH	E	X	K	E	H	X	H	
Avukat Arda GİRGİN	Hukuk	ABG Hukuk Bürosu	E	X	K	E	H	X	H	
Efrahim FİNDİK	Şef	Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	X	K	E	H	X	H	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Cemil BİLİR
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK-3: SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Adı Soyadı	
Dosya numarası	
Boy /kilo/ BMI	
Cinsiyet	1. Kadın ()
	2. Erkek ()
Doğum tarihi / yaş	
Telefon numarası	
Görüşme tarihi	
1. Medeni durumu	1. bekar () 2. evli () 3. dul () 4. boşanmış ()
2. Eğitim durumu	1. okur yazar değil () 2. okur yazar () 3. İlk okul Mezunu () 4. Orta okul mezunu () 5. Lise Mezunu () 6. Üniversite ve Üzeri ()
3. Eğitim seviyesi(yıl)	

4. Kimlerle yaşadığı	1. Ebeveynleri ile () 2. Yakınları ile () 3. eş ve çocukları ile () 4. yalnız () 5. sosyal kurum () 6. Evsiz ()
5. Yaşadığı bölge	1. il () 2. ilçe () 3. köy ()
6. Çalışma durumu	1. çalışıyor () 2. çalışmıyor ()
7. Meslek	1. memur () 2. işçi () 3. esnaf () 4. emekli () 5. öğrenci () 6. diğer ()
8. Yaşadığı hanenin aylık gelir miktarı	1. 0-1000TL () 2. 1000-2000 TL () 3. 2000-3000 TL () 4. 3000-4000 TL () 5. 4000-.... ()
9. Hastalığın başlangıç yaşı
10. Prodromal dönem ay

11. Prodromal dönem başlangıcından tedavi başvurusuna kadar geçen tedavisiz süre ay
12. Toplam hastanede yatış sayısı	
13. Hastanede toplam yatış süresi	
14. Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü	1. var () 2. yok ()
15. Ailede psikotik bozukluk öyküsü	1. var () 2. Yok ()
16. Ailede duygudurum bozukluğu öyküsü	1. var () 2. yok ()
17. İntihar düşüncesi	1. var () a . Daha önce () b . Şimdi () 2. yok ()
18. İntihar girişimi	1. Var () a. Daha önce () b. Şimdi () 2. Yok ()
19. Adli olay	1. Var () 2. Yok ()
20. Ek hastalık madde kullanım öyküsü	1. alkol kullanımı () 2. madde kullanımı () 3. sigara kullanımı () 4. gebelik ()

	5. hepatit () 6. hıv () 7. tiroit problemleri () 8. diğer.. ()		
21. Şu an tedavi alıyor mu?	1. evet () 2. hayır ()		
22. Tedavi başvurusu sonrası kullandığı ilaçlar (hastanın rutin uygulanan tedavisine müdahalede bulunulayacak yalnızca bilgi alınacaktır)	a. Olanzapin b. Risperidon c. Paliperidon d. Aripirazol e. Ketiyapin f. Klozapin g. Amisülpirid h. Norodol i. Klorpromazin j. Lityum k. Valproik asit l. Biperiden hidroklorür m. Diğer		
PANSS skoru		Yatışının 1. gününde	Taburculuk öncesi
	1. pozitif ölçek 2. negatif ölçek 3. genel psikopatoloj		

	i örneği		
	4. toplam puan		
23. IGD			
24. CGI			
25. BPRS			
26. STROOP TESTİ			
27. BDNF düzeyi			
28. WESCHLER GÖRSEL ZEKA BELLEK			
29. GDNF düzeyi			
30. NGF düzeyi			
31. Klotho düzeyi			
32. D- serin düzeyi			