TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

‘Nörotrofik ve Vasküler Büyüme Faktörlerinin Serum Düzeylerinin Şizofreni Hastalarında Araştırılması’

Dr. Şeyda NART

PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

2022

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

‘Nörotrofik ve Vasküler Büyüme Faktörlerinin Serum Düzeylerinin Şizofreni Hastalarında Araştırılması’

Dr. Şeyda NART

PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Elif TATLIDİL YAYLACI

Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Aslıhan Özlem POLAT IŞIK

Etik Kurulu Onayı: GOKAEK – 05 Mart 2021

Proje No: 2021/56

2022

TEŞEKKÜR

Bugünlere gelmemi sağlayan, üzerimde büyük emekleri olan, desteklerini, sevgilerini ve özverilerini hiç esirgemeyen sevgili aileme,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, her daim yanımda olup desteğini hep hissettiğim kıymetli tez danışmanım Doç. Dr. Elif TATLIDİL YAYLACI'ya,

Birlikte çalışma şansını yakaladığım, akademik gelişimim yanında kişisel gelişimimde de büyük emeği geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Aslıhan Özlem POLAT IŞIK, Prof. Dr. Mustafa YILDIZ, Prof. Dr. Cem CERİT ve Dr. Öğr. Üyesi Bahadır GENİŞ' e,

Uzmanlık eğitimim boyunca çalışmaktan ve tanımaktan mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Tezimle ilgili olarak mesai dışında da fedakarca yardımlarını esirgemeyen KOÜ psikiyatri ailesi hemşire, sekreter, güvenlik görevlisi ve diğer personellerine,

Çalışma sürecimde bana yardımcı olan KOÜ Biyokimya Ana Bilim Dalı Arş. Gör. Özgür Doğa Özsoy'a,

2021/56 proje numaralı çalışmamıza desteklerinden ötürü Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinatörlüğü'ne

Her türlü zorlukta yanımda olup bana güven veren sevgili eşim Ömer'e,

Kendilerinden mesleğim ve yaşam adına çok şey öğrendiğim hastalarıma

En derin duygularımla teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER 3

KISALTMALAR DİZİNİ 5

ÖZET 6

ABSTRACT 7

1. GİRİŞ VE AMAÇ 8

2. GENEL BİLGİLER 11
2.1. ŞİZOFRENİ 11
2.1.1. Tanım 11
2.1.2. Epidemiyoloji 11
2.1.3. Etyoloji 12
2.1.3.1. Genetik Etkenler 12
2.1.3.2. Biyokimyasal Etkenler 12
2.1.3.2.1. Dopamin Hipotezi 12
2.1.3.2.2. Serotonin ve Nöradrenalin Hipotezleri 13
2.1.3.2.3. GABA Hipotezi 13
2.1.3.3. Beyinde Yapısal ve İşlevsel Bozukluklar 13
2.1.4. Gidiş ve Sonlanış 14
2.1.5. Şizofreni Tedavisinin Evreleri 15
2.1.5.1. Akut Psikozun Tedavisi 15
2.1.5.2. Sürdürüm Döneminde Tedavi 15
2.2. İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ (IGF-1) 16
2.2.1. Genel Bilgiler 16
2.2.1.1. IGF-1'in Kimyasal Yapısı 16
2.2.1.2. IGF'in Bağlayıcı Proteinleri ve Reseptörleri 16
2.2.1.3. IGF-1'in Sentez ve Salınımı 16
2.2.1.4. IGF-1'in Dolaşım Düzeyleri ve Görevleri 16
2.2.2. IGF-1'in Santral Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri 17
2.2.3. IGF-1'in Şizofreni ile İlişkisi 18
2.3. GLİAL HÜCRE KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR (GDNF) 20
2.3.1. Tanımı ve Genel Özellikleri 20
2.3.2. GDNF ve Psikiyatrik Hastalıklar 20
2.3.3. GDNF ve Şizofreni İlişkisi 21
2.4. EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ (EGF) 22
2.4.1. Tanımı ve Genel Özellikleri 22
2.4.2. EGF'nin Santral Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri 23
2.4.3. EGF ve Psikiyatrik Hastalıklar 24
2.4.4. EGF ve Şizofreni İlişkisi 24

3. GEREÇ VE YÖNTEM 26
3.1. ÖRNEKLEM 26
3.2. YÖNTEM 27

3.3. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI 27
3.3.1. Olgu Rapor Formu 28
3.3.2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) 28
3.3.3. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CŞDÖ) 28
3.4. VERİLERİN ANALİZİ 28

4. BULGULAR 29
4.1. Katılımcıların Genel Yapısı 29
4.2. Hastaların Psikiyatrik Özgeçmişleri 31
4.3. Hastaların PANSS ölçek puanlarına ilişkin bulgular 31
4.4. Hasta ve Kontrol Grubunun Serum Biyolojik Belirteçlerinin Karşılaştırılmasına İlişkin Veriler 33
4.5. Hastaların Serum Biyolojik Belirteç Düzeylerinin Zaman İçerisindeki Değişimlerinin Karşılaştırılmasına İlişkin Veriler 34
4.6. Hastaların Serum Biyolojik Belirteç Düzeylerinin Zaman İçerisindeki Değişimlerinin PANSS ölçek puanlarıyla Karşılaştırılmasına İlişkin Veriler 35

5. TARTIŞMA 38
5.1. Şizofreni ve IGF-1 Düzeyi Arasındaki İlişkinin Tartışılması 39
5.2. Şizofreni ve GDNF Düzeyi Arasındaki İlişkinin Tartışılması 41
5.3. Şizofreni ve EGF Düzeyi Arasındaki İlişkinin Tartışılması 43
5.4. Çalışmamızın Kısıtlılıkları 45

6. SONUÇ 46

KAYNAKLAR 47

EKLER 54

KISALTMALAR DİZİNİ

BPB	Bipolar Bozukluk
BPRS	Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği
ÇŞDÖ	Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği
DEHB	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DSM-5	Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı 5. Baskısı
EGF	Epidermal Büyüme Faktörü
EGFR	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
GABA	γ-aminobütirik asit
GDNF	Glial Hücre Kaynaklı Nörotrofik Faktör
GH	Büyüme Hormonu
GFL	Glial Hücre Kaynaklı Nörotrofik Faktör Ligand Ailesi
GWAS	Genom Boyu İlişkilendirme Çalışmaları
IGF	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IGFBP	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein
MDB	Major Depresif Bozukluk
NMDA	N-Metil-D Aspartat
NO	Nitrik Oksit
OKB	Obsesif Kompulsif Bozukluk
PANSS	Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği
SAPS	Pozitif Belirti Değerlendirme Ölçeği
SANS	Negatif Belirti Değerlendirme Ölçeği

ÖZET

Amaç: Araştırmamızın amacı; GDNF, IGF-1 ve EGF serum düzeylerinin şizofreni hastalarının akut ve remisyon dönemlerindeki tespiti ve bunun sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılarak incelenmesi ile bu belirteçlerin yapısal ya da durumsal belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını saptamaktır.

Yöntem: Çalışmamız DSM 5'e göre Şizofreni tanısı konulan ve atak döneminde olan 44 hasta ile 44 sağlıklı kontrol üzerinde yürütüldü. Hastalardan araştırılması planlanan belirteçlere bakılmak üzere başvuru sırasında, 4. ve 8. haftalarda kan örneği alındı ve PANSS uygulandı. Kontrollerden de araştırılması planlanan belirteçlere bakılmak üzere bir kez kan örneği alındı.

Bulgular: Şizofreni hastalarında ilk başvuru anında, tedaviden sonra 4. ve 8. haftalardaki serum EGF düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre serum GDNF düzeyinde anlamlı farklılık sadece 8. haftada bulunurken; serum IGF-1 düzeyinde anlamlı farklılık 4. ve 8. haftada bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamızda hastalarda serum EGF düzeylerinin kontrol grubundan düşük olması ve antipsikotik tedavi sonrasında anlamlı bir değişim göstermemesi, EGF'nin yapısal bir biyobelirteç adayı olabileceğini düşündürmektedir.

Şizofreni hastalarında başvuru sırasındaki serum GDNF düzeyi ile PANSS pozitif alt ölçek puanı arasında ve 8. haftadaki serum GDNF düzeyi ile PANSS toplam ve negatif alt ölçek puanları arasında negatif korelasyon bulunması, tedavi alan hastalarda GDNF düzeyinin hastalık şiddetini öngörebileceğini, GDNF'nin durumsal bir biyobelirteç adayı olabileceğini düşündürmektedir. Şizofreni hastalarında 8. haftadaki PANSS toplam ve negatif alt ölçek puanları ile serum IGF-1 düzeyinin negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Ek olarak IGF-1'in şizofreni etyolojisinde rol oynayabileceği, aynı zamanda durumsal bir belirteç adayı olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, EGF, IGF-1, GDNF

ABSTRACT

Objective: The aim of our research is to determine serum levels of GDNF, IGF-1 and EGF in patients with schizophrenia during the acute and remission periods by comparing them with the healthy control group and to reveal whether these markers can be used as state or trait biomarkers (GDNF, IGF-1 and EGF) .

Material and methods: Our study was conducted with 44 patients who were diagnosed with schizophrenia according to DSM 5 and in the acute phase, and 44 healthy controls. To look at the markers planned to be investigated, blood samples were taken from the patients and controls at the time of admission, 4th and 8th weeks of study, respectively. PANSS was also applied to the patients.

Results: Serum EGF levels were found as significantly lower in schizophrenia patients at the time of first admission, at 4th and 8th weeks after treatment, compared to the control group. While a significant difference in serum GDNF level in schizophrenia patients compared to the control group was found only at the 8th week; significant difference in serum IGF-1 level was found at the 4th and 8th weeks.

Conclusion: According to our study, the fact that serum EGF levels were lower in patients than in the control group and did not show a significant change after antipsychotic treatment suggests that EGF may be a trait biomarker candidate.

In patients with schizophrenia, negative correlation between serum GDNF level and PANSS positive subscale score at the admission, and negative correlation between serum GDNF level and PANSS total and negative subscale scores at 8th week suggests that GDNF levels can predict disease severity in patients receiving treatment, and that GDNF may be a state biomarker candidate. It was found that at 8th week PANSS total and negative subscale scores and serum IGF-1 levels were negatively correlated in patients with schizophrenia. In addition, it is thought that IGF-1 may play a role in the etiology of schizophrenia and may also be a candidate for a state biomarker.

Keywords: Schizophrenia, EGF, IGF-1, GDNF

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni genç yaşta başlayan, kişinin insan ilişkilerinden ve gerçeklerden uzaklaşarak, kendine özgü bir içe kapanım dünyasında yaşamaya başladığı, duyuş ve davranışlarda önemli bozuklukların görüldüğü ağır bir hastalıktır. Hem yaygınlığı hem de genç yaşta ortaya çıkarak kişinin hayatında kayıplara yol açması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur[1].

Şizofreni ataklar ile seyreden kronik bir hastalıktır ve gidişatını en çok yordayan faktörlerden birinin erken tanı ve tedavi olduğu bilinmektedir. Günümüzde tanı yalnızca tanımlayıcı kriterlere dayalı olarak ilk psikotik ataktan sonra koyulur ve bugüne kadar bu tanıya yardımcı olacak kesinleşmiş hiçbir biyokimyasal test olmadığından klinisyenin değerlendirmesine bağımlıdır[1].

Tedavisi medikal, psikolojik ve psikososyal alanların birlikte ele alınmasını gerektirir. Şizofreni hastalarında tedaviye rağmen, ilk atak sonrası alevlenme riski oldukça yüksektir. Yaklaşık her iki hastadan biri, hastaneden çıktıktan sonra düzenli ilaç kullanımına rağmen tekrar atak geçirmektedir. Atak sayısının artışı ile kronikleşme arasında ilişki mevcut olup, atak sayısı arttıkça kronikleşme artmaktadır. Hastalığın seyrini önceden tahmin etmek oldukça zordur. Hastalık tanısı aldıktan sonraki beş yıllık seyir hastalığın gidiş ve sonlanışı hakkında bilgi verebilir[2].

Tıbbi literatürde biyolojik belirteç, "nesnel olarak ölçülebilen ve normal biyolojik sürecin, patolojik sürecin veya bireyin terapötik müdahaleye verdiği yanıtın göstergesi olarak kabul edilebilen bir özellik" olarak tanımlanmaktadır. Biyolojik belirteçler yapısal, durumsal ve endofenotipik olabilir. Yapısal biyolojik belirteçler kalıcıdır ve bozukluğun başlangıcından önce, bozukluk sırasında ve remisyondan sonra var olan patolojileri gösterir. Bunlar, hangi bireylerin bozukluk için risk altında olduğunu belirlemek için kullanılabilir. Öte yandan, durumsal biyolojik belirteçler geçicidir, klinik durumla ilişkilidir, bozukluğun başlangıcında ve bozukluk sırasında mevcuttur, ancak remisyonla normalleşir[3]. Endofenotipik biyolojik belirteçler, aslında genler ve spesifik fenotipler arasındaki ilişkiye dayanan, yapısal biyolojik belirteçlerin bir alt grubudur; kalıcıdırlar ve hastaların aile üyelerinde de normal popülasyona göre daha farklı olarak saptanırlar[4].

Hastalığa erken tanı koyma, tedaviye erken başlanması, şizofreni geliştirebilecek risk gruplarının saptanıp yakın gözleme alınması, hastalığın sınıflandırılması, hangi hastanın tedaviye yanıt verip hangisinin tedaviye direnç geliştirebileceğinin öngörülmesi gibi alanlarda yapısal belirteçler yardımcı olabilir. Bu nedenle şizofrenide yapısal belirteçlerin saptanması için son yıllarda ilgili çalışmalar giderek artmaktadır. Şizofreni hastalığına ilişkin durumsal biyolojik belirteçlerin saptanması ayrıca hastalık durumunun nesnel olarak izlenmesinde, hastalığın gidişatını öngörmede, hastanın tedavi uyumunun gözlenmesinde yardımcı olmak için önem arz etmektedir. Bu sebeple spesifik biyolojik belirteç tespit etmek birçok çalışmanın temelini oluşturmaktadır.

Glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF), sinir sistemindeki dopaminerjik, kolinerjik ve serotonerjik nöronların nöronal gelişimi, rejenerasyonu ve hayatta kalması açısından önemli bir nörotrofik faktördür. GDNF, noradrenerjik fonksiyonun düzenlenmesinde, nöronların ve glial hücrelerin oksidatif stresten korunmasında da rol oynar. Yapılan bir çalışmada GDNF düzeyinin şizofreni hastalarında antipsikotik tedaviye yanıt ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir[5].

Epidermal büyüme faktörü (EGF) sinir hücresinin proliferasyonu, büyümesi, farklılaşması ve rejenerasyonu ile yakından ilgilidir. Yapılan bir çalışmada EGF düzeyinin şizofreni hastalarında hastalık süresiyle ilişkili olabileceği buna karşın tedavi ile EGF düzeyinde herhangi bir değişiklik olmadığı saptanmıştır[6,7].

İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) çocukluk çağı büyümesinde önemli rolü olan ve yetişkinlerde anabolik etkileri olan insüline benzeyen molekül yapısında bir hormondur. Yapılan bir çalışmada şizofreni hastalarında IGF-1 düzeyinin PANSS pozitif skoru ile negatif yönde korele olduğu bulunmuştur[8].

Sonuç olarak araştırmamızın amacı; GDNF, IGF-1 ve EGF'lerin şizofreni hastalarının akut ve remisyon dönemlerindeki düzeylerinin tespiti ve bunun sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılarak incelenmesi ile bu belirteçlerin yapısal ya da durumsal belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını saptamaktır. Ayrıca ilgili moleküllerin serum düzeylerine antipsikotiklerin etkisinin bulunup bulunmadığının test edilmesi ve bu düzeylerin psikotik belirtiler açısından değerlendirilmesi yapılacaktır. Şizofrenide biyolojik belirteçler üzerine yapılan çalışmaların son yıllarda başlamış olması ve bununla ilişkili

yeterli verilerin olmaması, çalışmamızın bu alanda önemli bir katkı sağlayacağını düşündürmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ŞİZOFRENİ

2.1.1. Tanım

Şizofreni genç yaşta başlayan, kişinin insan ilişkilerinden ve gerçeklerden uzaklaşarak, kendine özgü bir içe kapanım dünyasında yaşadığı, duyuş ve davranışlarda önemli bozuklukların görüldüğü, beynin yapı ve işleyişinde değişiklerin gözlendiği, kronik seyirli biyolojik bir beyin hastalığıdır. Ciddi ruhsal bozuklukların en yaygın olanlarından birisidir[1].

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı beşinci baskısı (DSM-5)'nda şizofreni bir spektrum olarak tanımlanır. Şizofreni tek bir hastalık gibi değerlendirilse de, heterojen etiyolojilere sahip bir grup bozukluğu içerir ve hastaların klinik görünümleri, tedaviye yanıtları ve gidişleri farklıdır. Belirti ve bulgular çeşitlidir. Algı, duygu, biliş, düşünme ve davranış alanlarında farklılaşmaları içerir. Bu belirtilerin ortaya çıkış şekli hastalar arasında değişkenlik gösterir[2].

2.1.2. Epidemiyoloji

Şizofreni her tür toplumda ve coğrafyada sık görülen ruhsal bozukluklardandır. Yaşanılan coğrafyaya, cinsiyete ve yerleşime göre (göçmen/yerleşik) sıklığı değişir[1]. Amerika'da yapılan geniş alan çalışmasında şizofreni ve şizofreniform bozukluğun bir yıllık yaygınlığı % 1 ve yaşam boyu yaygınlığı ise % 1,5 olarak saptanmıştır. Dünya genelinde her yıl yaklaşık olarak 2 milyon yeni vaka ortaya çıkmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre şizofreni sıklığı Avrupa ve Asya'da % 0,85'tir. Türkiye'de yapılan sistematik bir gözden geçirme çalışmasında şizofreninin yaşam boyu prevelansı 1000 kişide 8,9 olarak bulunmuştur[9].

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1990 yılında yapılan ilk Global Hastalık Yükü çalışmasında 15-44 yaş grubunda en fazla yetiyitimine yol açan on hastalık arasında yer alır. Aynı çalışmanın 2010 yılındaki tekrarında en fazla yetiyitimine yol açan hastalık grubu olan ruhsal hastalıklar ve madde kullanım bozuklukları grubundaki hastalıklar arasında şizofreni yetiyitim ağırlığı açısından ilk sıradadır. Bu sebeple toplumsal,

ekonomik ve duygusal maliyeti çok ağırdır. Uygulanan tedavinin masrafları, üretim ve iş gücü kaybı ile ciddi bir maliyet oluşturmaktadır[1].

2.1.3. Etyoloji

Günümüzde şizofreninin birden fazla etkenin bir araya gelmesi ile oluşan bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Bu kapsamda oluşturulan ve kabul gören çift vuruş varsayımına göre; genetik veya çevresel faktörler beyin gelişiminin erken dönemlerine etki etmekte ve bu sırada meydana gelen bir bozukluk kişi için yatkınlığa neden olmakta, yaşamının ilerleyen dönemlerinde ise kişinin bir stres faktörü ile karşılaşması sonucu şizofreni belirtileri oluşmaktadır[10].

2.1.3.1. Genetik Etkenler

Birçok şizofreni formunda genetik etkenlerin katkısı vardır ve şizofreniye yatkınlıkta varyansın yüksek oranlarda olmasının genetik farklılıklara bağlı olduğu öne sürülmektedir[2]. Araştırmalar kalıtımda tek genli modeli dışlamakta, çok genli-çok etkenli kalıtımsal geçiş modelini desteklemektedir[1].

Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) genetik varyantların kalıtıma katkısını herhangi bir hipotezden bağımsız şekilde inceleyen, güçlü bir yöntemdir. 2014 yılında uluslararası işbirliği ile yapılan bir çalışmada (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomic Consortium 2014) birbirinden farklı 108 genomik risk lokusu tespit edilmiştir. Aralarında tedavi için hedef genler (DRD2, GRM3), glutametarjik sinir iletiminde görevli genler (GRIN2A, SRR, CLCN3, GRIA1) olduğu gibi, nöronal kalsiyum iletimi (CACNA1C, CACNA11, CACNB2, RIMS1) ve genel sinaptik iletim ile ilişkili olanlar (KCTD13, CNTN4, PAK6) gibi beklenmedik aday mekanizmalar saptanmıştır[11].

2.1.3.2. Biyokimyasal Etkenler

2.1.3.2.1. Dopamin Hipotezi

Dopamin varsayımına göre, şizofreni hastalarında mezolimbik, mezokortikal ya da nigrostriatal dopaminerjik nöronların etkinliğinde dengesizlik mevcuttur. Subkortikal yapılarda aşırı dopamin etkinliği, prefrontal kortikal yapılarda ise azalmış dopamin etkinliği olur; subkortikal mezolimbik dopamin yayılımındaki aşırı etkinlik artı belirtilere, mezokortikal dopamin yayılımındaki azalma ise eksi belirtilere ve bilişsel kayıplara yol

açar. Şizofreni hastalarında görülen hipofrontalite ise mezokortikal dopaminerjik nöronların etkinliğindeki azalma ile ilişkilidir[1].

2.1.3.2.2. Serotonin ve Nöradrenalin Hipotezleri

Güncel teoriler, şizofrenide hem negatif hem de pozitif belirtilerin nedenini, serotonin fazlalığına bağlamaktadır. Ayrıca norepinefrinin ödül yolağında selektif nöronal dejenerasyon yaparak, şizofreni semptomatolojisinde, anhedoni-duygusal doyum yönünden azalmış kapasite ile ilgili olabileceği düşünülmektedir[2].

2.1.3.2.3. GABA Hipotezi

γ-aminobütirik asit (GABA), nöronlar üzerine inhibitör etkili, aminoasit yapıda bir nörotransmitterdir. Şizofrenide GABA ile ilgili bulgular kortikal GABA'erjik ara nöronlarda azalma, prefrontal kortekste GABA-A reseptör yoğunluğunda artma, hipokampüste GABA gerialım bölgelerinde azalma olarak sıralanabilir. GABA sentezinde sorumlu olan glutamik asit dekarboksilaz enziminin mRNA'sında da azalma saptanmıştır. Bu bulgular GABA hücre sayısında ve GABA taşınımında azalma ile uyumludur. GABA'nın dopamin aktivitesi üzerinde düzenleyici etkisi de vardır ve inhibitör GABA'erjik nöron kaybı dopaminerjik nöronlarda etkinlik artışına yol açmaktadır[1].

2.1.3.3. Beyinde Yapısal ve İşlevsel Bozukluklar

20. yüzyıl sonlarında, araştırmacılar primer olarak limbik sistem ve bazal ganglion olmak üzere, serebral korteks, talamus ve beyin sapındaki nöropatolojik veya nörokimyasal anormallikleri içeren, şizofreninin potansiyel nöropatolojik temellerini ortaya çıkarmaya yönelik adımlar atmıştır. Şizofreni hastalarında, yaygın biçimde bildirilen beyin hacminde kayıp, beyin işlevlerine aracılık eden akson, dentrit ve sinapslarınyoğunluğundaki azalmanın sonucu gibi görülmektedir. Şizofreni belirtilerinin sıklıkla ergenlik döneminde geliştiği şeklindeki gözlemlere dayanan teoriye göre, bu gelişme dönemi sırasındaki aşırı sinaptik budanma şizofreni hastalığı ile sonuçlanmaktadır[2].

Hastalığın erken döneminde, kortikal gri madde hacminde azalma gösterilmiştir. Postmortem çalışmalarda şizofreni hastalarında amigdala, hipokampüs ve parahipokampal girus hacminde azalma olduğu gösterilmiştir[2].

Şizofrenide hipokampüs boyutu sadece küçülmekle kalmayıp işlevsel olarak da anormal bir hal alır. Bunun da glutamat transmisyonundaki bozulmanın bir belirteci olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca şizofreni hastalarının beyin dokusu kesitlerinde hipokampüste bulunan nöronlarda dezorganizasyon gözlenmiştir. Talamustaki toplam nöron, oligodendrosit ve astrosit sayısının da şizofreni hastalarında yüzde 30-45 oranında azaldığı gösterilmiştir[2].

2.1.4. Gidiş ve Sonlanış

Premorbid belirtilerin genellikle sadece retrospektif olarak tanınmasına karşın, premorbid belirti örüntüsü hastalığın ilk kanıtları olabilir. Prodromal sendrom açık psikotik belirtilerin başlamasından önce bir ya da birkaç yıl sürebilmektedir[2].

Şizofreninin klasik gidişi alevlenmeler ve düzelmeler şeklindedir. İlk psikotik ataktan sonra hasta giderek iyileşir ve sonra uzun zaman içerisinde işlevsellik göreceli olarak normalleşebilir. Bununla birlikte hastalar depreşme ile karşılaşabilir ve tanıdan sonraki 5 yıl boyunca izlenen hastalık örüntüsü genellikle uzun dönem gidişat açısından önemli bir yordayıcı olarak değerlendirilmektedir[2].

Şizofreni hastalarının yaklaşık üçte-biri sınırda veya bütünleşmiş bir sosyal yaşama sahip olsa da, birçoğu amaçsız, aktif olmayan, sıklıkla hastane yatışlarının olduğu, evsizlik ve fakirlikle karakterize bir yaşama sahiptirler[2].

Birçok çalışma şizofreni için ilk hastaneye yatıştan sonraki 5 ile 10 yıllık dönemde hastaların sadece yaklaşık % 10 ile 20'sinin iyi gidişe sahip olarak tanımlanabileceğini göstermiştir. Yaklaşık her iki hastadan biri, düzenli ilaç kullanımına rağmen tekrar atak geçirmektedir. Atak sayısı ile kronikleşme arasında pozitif korelasyon mevcut olup, atak sayısı arttıkça kronikleşme artmaktadır[2].

Hastalığın seyrini önceden tahmin etmek oldukça zordur ancak iyi prognoz göstergeleri olarak; hastalığın geç başlangıç göstermesi, belirgin presipite edici etkenlerin olması, akut başlangıç göstermesi, hastalık öncesi işlevsellik düzeyinin yüksek olması, duygudurum bozukluğu ya da belirtilerinin olması, evli olması, ailede duygudurum bozukluğu öyküsü olması ve pozitif belirtilerin ağırlıkta olması sayılabilir. Kötü prognoz göstergeleri olarak ise; genç başlangıç göstermesi, presipite edici bir etkenin olmaması, sinsi başlangıç göstermesi, hastalık öncesi işlevsellik düzeyinin düşük olması, içe çekilme-

otistik davranışlarının olması, bekâr ya da boşanmış olması, ailede şizofreni öyküsünün olması, kötü destek sistemlerinin olması, negatif belirtilerin ağırlıkta olması, nörolojik bulgu ve belirtilerin olması, perinatal travma öyküsünün olması, üç yıl içinde düzelme olmaması ve çok sayıda atak olması sayılabilir[2].

2.1.5. Şizofreni Tedavisinin Evreleri

Şizofreni tedavisinde kullanılan ilaçların çok çeşitli farmakolojik özellikleri vardır, fakat beyindeki postsinaptik dopamin reseptörlerini antagonize etme kapasitesi hepsinde ortaktır. Şizofreni tedavisinde kullanılan ilaçlar birinci kuşak antipsikotikler ve ikinci kuşak antipsikotikler olarak da adlandırılan serotonin dopamin antagonistleri olarak iki ana grup şeklinde kategorize edilebilir[2].

2.1.5.1. Akut Psikozun Tedavisi

Akut psikotik belirtiler derhal müdahale gerektirir. Bu evre genelde 4-8 hafta sürer. Akut şizofreni tipik olarak ciddi ajitasyon ile ilişkilidir. Ajitasyon, korkutucu sanrılar, varsanılar veya diğer nedenlerden kaynaklanabilir. Psikoza bağlı gelişen ajitasyonla mücadelede çeşitli seçenekler vardır. Antipsikotikler hastaların nispeten hızlı bir şekilde yatışmasını sağlayabilir. Oldukça ajite hastalarda antipsikotiklerin kas içi uygulanması daha hızlı etki sağlar. Akut psikoz sırasındaki ajitasyon için benzodiazepinler de etkilidir. Ayrıca benzodiazepin kullanımı psikotik hastaları kontrol altında tutmak için gerekli antipsikotik miktarını azaltabilir[2].

2.1.5.2. Sürdürüm Döneminde Tedavi

Sürdürüm döneminde hastalık görece olarak düzelmiştir. Bu dönemdeki hedefler psikotik depreşmeyi önlemek ve hastaya işlevselliğin artması konusunda destek olmaktır. Stabil hastalardan antipsikotik tedavisini sürdürenlerde, sürdürmeyenlere göre depreşme oranı daha düşüktür. Verilere göre tedavi alanlarda 1 yıl içinde depreşme oranı % 16-23 iken, tedavi almayanlarda % 53-72'dir. Birden fazla sayıda atak geçiren hastalarda genellikle önerilen sürdürüm tedavisi süresi en az 5 yıl olmakla birlikte birçok uzman farmakoterapi kullanma süresini sınırlandırmamaktadır. Tedaviye uyumsuzluk ise uzun süreli antipsikotik tedavi kullanan kişilerde sıktır. Hastaların % 40-50'sinin ortalama 1-2 sene içinde düzenlenen tedaviye uymamaya başladığı tahmin edilmektedir[2].

2.2. İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ (IGF-1)

2.2.1. Genel Bilgiler

2.2.1.1. IGF-1'in Kimyasal Yapısı

İnsülin benzeri yapısal özellikleri nedeniyle 'İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri' olarak isimlendirilmiştir. Yapısal olarak proinsülin formuna sahip olmaları, metabolik olarak da hipoglisemiye neden olmaları insüline benzer özelliklerindendir[12].

Büyüme faktörleri içerisinde etkisi en çok araştırılan faktörler, İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF) 1 ve 2 olmuştur[13]. Bu faktörlerden IGF-1 yapısal olarak 70 aminoasitten oluşan ve insüline %40 oranında benzerlik gösteren bir polipeptidtir[12]. Özellikle karaciğer tarafından üretilen ve tüm dokularda bulunan bu protein insanda büyüme ve gelişmeye katkıda bulunur. IGF-2 ise 67 aminoasitten oluşan, esas olarak karaciğerde üretilen, özellikle embriyogenezde eksprese edilerek fetal büyümede etkin rol alan bir polipeptidtir[12].

2.2.1.2. IGF'in Bağlayıcı Proteinleri ve Reseptörleri

İnsülin benzeri büyüme faktörleri kanda serbest olarak veya spesifik bağlayıcı proteinlerle birlikte bulunurlar. Bağlayıcı proteinler IGF'leri proteolitik degredasyondan koruyarak yarılanma ömrünü uzatır. Altı ayrı IGF bağlayıcı protein (IGFBP) tanımlanmıştır[12].

IGF'ler hedef hücre membranında bulunan reseptörlerine bağlanarak hücredeki etkilerini başlatırlar. Üç farklı tip IGF reseptörü tanımlanmıştır. Bunlar; insülin reseptörü, tip 1 IGF ve tip 2 IGF reseptörleridir[12].

2.2.1.3. IGF-1'in Sentez ve Salınımı

IGF-1, büyüme hormonunun etkisiyle karaciğerde sentezlenir ve dolaşıma katılır. Büyüme hormonunun birçok dokuda IGF sentez ve salınımını düzenlediği ve bu şekilde hormonun otokrin ve parakrin etkilerini değiştirdiği gösterilmiştir[12].

2.2.1.4. IGF-1'in Dolaşım Düzeyleri ve Görevleri

IGF-1'in serum düzeyinde kısa süreli ani değişimlerin olmadığı ve oldukça stabil seyrettiği bildirilmiştir[14]. IGF-1, GH'ya bağımlı olarak, bu hormonun anabolik ve

mitojenik etkilerinin birçoğuna aracılık etmektedir. IGF-1, DNA sentezinde, dokuların onarımı, düzenlenmesi ve çeşitlilik göstermesinde önemli görevler üstlenir. Ayrıca IGF-1, vücutta hemen hemen her organın büyümesinde ve işlevinde görev almaktadır[12].

Büyüme hormonuna ek olarak, beslenme durumu da her yaşta IGF-1 üretiminin önemli bir düzenleyicisidir. Serum IGF-1 seviyelerinin korunması için kişinin günlük ortalama 1500 kilokalori enerji alması gerekmektedir. Eğer günlük kalori alımı 800'ün altına düşerse büyüme hormonuna cevap verilmesi mümkün olmayacaktır. Bu nedenle IGF-1 yeterli protein ve enerji alımının iyi bir göstergesidir[15,16].

IGF-1 seviyeleri doğumdan önce düşük seviyelerdedir. Çocukluk ve ergenlik döneminde zirveye çıkar ve 20 yaş sonrası keskin bir şekilde düşüş gösterir[14].

Bu üç faktörün kontrol edildiği şartlarda bile serum IGF-1 düzeylerinin kişiler arasında farklılık gösteriyor olması, genetik belirleyicilerin dolaşımdaki IGF-1'i düzenleyebileceği hipotezini ortaya çıkarmıştır. Bu görüş iki ikiz ve birkaç popülasyon çalışmasının IGF-1'in kalıtsal bir fenotip olduğunu göstermesi ile desteklenmiştir. IGF-1 fenotipinin kalıtsal belirleyicilerinin olduğu, henüz netleşmemiş bazı faktörlerin büyüme hormonundan bağımsız olarak serum IGF-1 düzeyleri üzerinde etkili olabileceği öne sürülmektedir[14].

2.2.2. IGF-1'in Santral Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri

IGF-1'in kan beyin bariyerini geçebildiği ve insanda beyin gelişimini nörogenez, myelinizasyon, nöroproteksiyon, sinaptogenez ve dentritik büyüme basamaklarında etkilediği bildirilmiştir[17].

IGF-1 sisteminin endojen nöroprotektif bir sistem olduğu ve IGF-1'in nöronal hasarı önlemeye yönelik bir ajan olduğu öne sürülmüştür. IGF-1'in nöroprotektif etkisini araştıran çalışmalarda, beyinde IGF-1'in bir proteaz tarafından des 1-3 IGF-1'e ve bir tripeptid olan GPE'ye parçalandığı saptanmıştır. Yapılan deneylerde GPE'nin nöroprotektif ve antiapoptotik özellikleri olduğu bulunmuştur. Yine bu tripeptid için sıçan ve insan beyninde spesifik bağlanma bölgesi olduğu bulunmuş, bu nedenle IGF-1'in hem kendi reseptörü ve hem de GPE prohormonu üzerinden nöroprotektif fonksiyon gösterdiği ileri sürülmüştür[17].

IGF-1'in santral sinir sisteminde nöroprotektif ve antiapoptotik etkileri mevcuttur[18]. IGF-1'in temelde hücre büyümesinden ve trofik destekten sorumlu olduğu bilinse de, bazı kaynaklarda hücre döngüsünü hızlandırarak daha hızlı yaşlanmaya ve hücre ölümüne de sebep olabileceğini saptanmıştır[19].

Ayrıca IGF-1'in serin-treonine spesifik protein kinaz sinyal yolağının (Akt/PKB yolu) aktivasyonu yoluyla merkezi sinir sistemindeki miyelinizasyonu arttırdığı, glutamattan kaynaklı apoptozu önleyerek oligodendrosit olgunlaşmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir[20]. Bununla ilişkili olarak, şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda, superior frontal lobda oligodendrosit yoğunluğu ve dağılımındaki azalma ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür[21].

Ayrıca IGF-1'in nöronal kök hücrelerin proliferasyonu ve korunmasında etkili büyüme faktörlerinden biri olduğu gösterilmiştir[22]. Gelişim dönemindeki patolojik durumların GH-IGF-1 ekseninin bozulmasına yol açarak şizofreni riskini artırabileceği bildirilmiştir[23].

2.2.3. IGF-1'in Şizofreni ile İlişkisi

IGF-1'in beynin nörogelişimi için nöroprotektif ve antiapoptotik etkileri olduğu bilinmektedir. İn vitro çalışmalarda IGF-1'in hipoglisemiye, hipoksiye, ozmotik strese ya da β amiloid birikimine maruz kalan nöronal hücrelerde apoptozisi bloke ettiği gösterilmiştir[17].

Düşük IGF-1 düzeylerinin nöronal büyüme ve diferansiasyonu engellediği, apoptozisi artırdığı saptanmıştır. Sonuç olarak beyinde nörogelişimsel bozukluklukların gelişimine yatkınlığı artırabileceği, bu durumun şizofreni ile sonuçlanabileceği öne sürülmektedir. Düşük IGF-1 düzeylerinin gözlendiği düşük doğum ağırlığı, aşırı zayıflık ve kısa boylulukta şizofreni gelişim riskinin de arttığı; 2,5 kilogramın altında doğan bebeklerde şizofreni gelişme riskinin iki kat arttığı saptanmıştır. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde serum IGF-1 düzeylerinin normalin altında olduğu, bunun beynin enfeksiyon gibi çevresel maruziyetlerle başa çıkabilme yetisini azaltarak nörogelişimsel bozukluklara yatkınlığı artırdığı öne sürülmüştür Bu durum erken erişkinlik döneminde bozulmuş kognitif fonksiyonlarla düşük doğum ağırlığı arasındaki ilişkinin gösterilmesiyle de desteklenmektedir[23].

Şizofreninin düşük IGF-1 düzeyleri ile ilişkisi genetik çalışmalar ile de desteklenmiştir; şizofreni patogeneziyle ilişkili olduğu düşünülen kromozom 12p13q24 üzerindeki bölgelerin, IGF-1 genini kodlayan bölgelere yakın olduğu belirtilmiştir[23].

Şizofreni hastalarında miyelinizasyon kusurlarında oligodentrositlerin rolü göz önüne alındığında, IGF-1'in miyelin ve oligodendrosit uyarıcı etkisi nedeniyle psikoz tanısı olan hastalar için potansiyel bir tedavi hedefi olabileceği belirtilmiştir[24].

Şizofreni hastalarında ilk psikotik dönem sırasında IGF-1 düzeylerinin negatif belirtilerle korele olduğu bulunmuştur. Bu bulgu, IGF-1 sinyallemesindeki değişikliklerin şizofreninin patofizyolojisine katkıda bulunabileceğini ve artmış IGF-1 seviyelerinin şizofrenideki yapısal bir kusurun hafifletilmesi için telafi edici bir yanıt oluşturduğunu düşündürmektedir[25].

Bu alanda yapılan başka bir çalışmada ise IGF-1 düzeyleri tedavi almamış hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş olup bu durumun şizofreni hastalarında IGF-1 direncinden kaynaklanabileceği vurgulanmıştır[26].

IGF-1 reseptörlerinin hipokampüste yoğun olarak bulunması, IGF-1'in eksikliği durumunda bu bölgenin daha fazla etkilenebileceğini düşündürmektedir[27].

Hipokampüs disfonksiyonunun şizofreni hastalarında işitsel halüsinasyonların oluşumundan sorumlu olduğu görüşü[28,24] dikkate alınırsa, Venkatasubramanian ve ark.'nın (2007) çalışmasında belirttiği gibi IGF-1 düzeyleriyle işitsel halüsinasyon şiddeti arasında negatif yönde bir ilişkinin olması da IGF-1'in şizofreni patogenezinde potansiyel bir rolü olabileceğini desteklemekle[29] birlikte IGF-1'in şizofrenide potansiyel bir tedavi ajanı olabileceğini de düşündürmektedir[24].

Farklı iki çalışmadaysa, psikoz tanısı alıp ilaç kullanmayan hastalar ile kontrol grubu arasında IGF-1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını bildirilmiştir[25,30].

Yapılan çalışmalar, IGF-1 ile şizofreni arasındaki ilişkiye ışık tutmaya çalışmıştır. Fakat aralarında nasıl bir ilişki olduğu tam olarak kesinleştirilememiştir.

2.3. GLİAL HÜCRE KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR (GDNF)

2.3.1. Tanımı ve Genel Özellikleri

Glial hücre kaynaklı GDNF proteini, GDNF ligand ailesinin (GFL) ilk bulunan üyesidir. Diğer GFL üyeleri nörturin, artemin ve persefindir. İnsanlarda GDNF geni tarafından kodlanır ve nöronlar, glial hücreler, iskelet kas hücreleri tarafından sentezlenir. Hipotalamus, substantia nigra ve talamus dahil olmak üzere memeli beyinlerinde yaygın olarak dağılım gösterir[31].

İlk olarak prepro-GDNF olarak sentezlenir ve proteolize uğrayarak 134 aminoasitlik son halini alır. TGFβ süperailesinin bir üyesi olan GDNF 'nin hedef reseptörleri GFRα1 ve Ret tirozin kinazdır. GDNF hipokampal sinaptogenezde, GABA ve serotonin eksprese eden nöronların farklılaşmasında, dopamin eksprese eden nöronların farklılaşması ve canlılığının korunmasında görev alır[32].

Kan beyin bariyeri ve kan sinir bariyerinin bütünlüğünün ve işlevinin korunmasını destekler. Motor nöronlar için güçlü bir nörotrofik faktör olarak görev yapar. Motor nöron ve hedef dokular arasında yeni sinapsların kurulmasına yardımcı olduğu ve nöronların büyümesini sağladığı, apoptozisini önlediği gösterilmiştir. GDNF ayrıca böbrek gelişimi ve spermatogeneziste de rol oynar[33].

2.3.2. GDNF ve Psikiyatrik Hastalıklar

GDNF ve reseptörlerinin keşfedilen nöroprotektif etkileri nöropsikiyatrik hastalıkların patogenezinde rol oynayabileceklerini düşündürmektedir. Son yıllarda orta beyindeki dopamin eksprese eden nöronlar üzerine olan etkilerinin keşfedilmesi ile psikiyatri alanında GDNF ile ilgili araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. Bağımlılık, depresyon, obsesif kompulsif bozukluk (OKB), anksiyete, otizm, bipolar bozukluk (BPB), dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve şizofreni dahil olmak üzere bir dizi nöropsikiyatrik hastalıkta GDNF ve reseptörlerinin olası rollerini araştıran bir çok çalışma yapılmıştır[32].

Hem BPB'da hem de şizofrenide glial hücreler azalır. Bozulmuş glial hücre fonksiyonları, duygudurum bozukluklarında, özellikle manik dönemde, sinaptik glutamat alımının azalmasına ve hücre dışı glutamat toksisitesine neden olur. Bu nedenle manide artan GDNF seviyeleri, eksik glial hücrelerin glutamat toksisitesine karşı nörotrofik desteği

arttırmak için adaptif bir süreç olarak açıklanabilir. Yapılan bir çalışmada BPB hastalarında manik atak sırasında, sağlıklı kontrollere göre önemli derecede yükselmiş serum GDNF düzeyleri saptanmıştır[34]. Barbosa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise ötimik durumdaki BPB hastalarındaki GDNF düzeylerinin manik ataktaki BPB hastaları ve ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır[35]. Zhang ve arkadaşlarının BPB ve sağlıklı kontrol grubu arasında yaptığı bir çalışmada hem manik hem de depresif atakta GDNF düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre düşük seyrettiği ve tedavi sonrasında GDNF düzeyinde artış olduğu gözlemlenmiştir[36]. Bu sonuç, bipolar bozukluğun farklı dönemlerinde kan GDNF düzeyinin değişip değişmediğini netleştirmek için daha iyi yürütülmüş çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

OKB hastalarında GDNF seviyeleri, hastalık süresi ve kullanılan antidepresan dozları ile pozitif bir korelesyon gösterirken içgörü puanları ile negatif bir korelasyon göstermiştir[34].

Şimdiye kadar gerçekleştirilen çalışmaların çoğu depresyonlu hastalarda dolaşımdaki GDNF düzeylerinin önemli ölçüde azaldığı konusunda hemfikirdir[31]. Depresyonda kan beyin bariyerindeki artan geçirgenliğin GDNF'nin geçmesine izin verecek düzeyde olduğunu kanıtlayan doğrudan sonuçlar olmasa da, bir çalışma artan inflamatuar sitokin düzeyinin kan beyin bariyerindeki geçirgenliği arttırarak GDNF düzeyini BOS'ta arttırdığını ve periferik kanda azalttığını göstermiştir[31,37]. Etkin tedaviler ile GDNF'de artış olacağı vurgulanmış ve GDNF düzeyinin depresyonda biyobelirteç olabileceği belirtilmiştir[35,38]. Yapılan bir çalışmada farelerde fluoksetin tedavisinin hipokampüste GDNF protein ve mRNA seviyesini arttırdığı gözlemlenmiştir[39].

DEHB tanısı olan 86 çocukta yapılan bir çalışmada sağlıklı kontrollere göre GDNF düzeylerinin arttığı bulunmuştur[40].

2.3.3. GDNF ve Şizofreni İlişkisi

Şizofreni hastalarında diğer hastalık grupları ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında saptanan düşük GDNF seviyeleri ile uzun hastalık süresi arasında bir ilişki olduğu görülmüştür[34]. GDNF, dopamin eksprese eden nöronlar için koruyucu bir protein olduğundan; azalmış GDNF seviyeleri, bozulmuş dopaminerjik işlev bozukluğu ile ilişkili olabilir. Yapılan bir çalışmada atipik antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen şizofreni

hastalarında tedavi sonrasında serum GDNF düzeylerinde artış gözlenmiştir[5]. Bu da GDNF'nin şizofreni etyolojisinde ve farmakolojik tedavide rolü olabileceği düşündürmektedir. Şizofreni hastalarının %75-85'inde bilişsel bozukluk bildirilmektedir ve altta yatan mekanizmalar hala tam olarak anlaşılamamıştır ve şu anda bu bozukluklara yönelik etkin tedaviler bulunmamaktadır. Bilişsel bozukluğun patofizyolojisini açıklamaya yönelik yapılan bir çalışmada şizofrenide GDNF serum düzeylerinin tam olarak biyobelirteç olmasa da sıkça görülen dikkat eksiklikleriyle ilişkili olabileceği belirtilmiştir[41].

2.4. EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ (EGF)

2.4.1. Tanımı ve Genel Özellikleri

Epidermal büyüme faktörü (EGF) olgun formun proteoliz ile meydana geldiği 1217 amino asit kalıntısından oluşan bir öncü olarak sentezlenir. Olgun formu 6'sı sistein olan 53 amino asit kalıntısından oluşan bir polipeptittir. Bu sisteinler, EGF'nin biyolojik aktivitesini sürdürmek için önemli olan üç molekül içi disülfid bağı oluşturur. EGF öncüsü, in vivo hücre-hücre etkileşiminde önemli bir role sahip olabilir. Bir hücredeki EGF öncüsü ile komşu hücredeki EGF reseptörü arasındaki etkileşimler, hücre göçünü, büyümesini ve morfolojik değişiklikleri desteklemektedir[6].

EGF; submaksiller bez, ince bağırsak, böbrek, pankreas, hipofiz bezi ve beyinde sentezlenir. Tükürük, kan, beyin omurilik sıvısı, idrar, amniyotik sıvı, prostat sıvısı, pankreas sıvısı ve anne sütü gibi vücut sıvılarında bulunur. EGF mRNA seviyesi olfaktör bulbus, bazal hipotalamus ve serebellumda en yüksek seviyelerde tespit edilmiştir. EGF reseptörleri EGFR, ErbB-1 ve HER1 olarak adlandırılır[6].

EGF'ye benzer yapıya sahip diğer EGF aile üyeleri arasında dönüştürücü büyüme faktörü (TGF), amphiregulin (AR), heparin bağlayıcı EGF benzeri büyüme faktörü (HB-EGF), betaselülin (BTC) ve heregulin (NDF/HRG) olarak da adlandırılan neu farklılaşma faktörü yer alır. EGF aile üyeleri beyindeki nöronların gelişimi, bakımı ve modülasyonunda önemli rollere sahiptir. EGF, TGF, AR, HB-EGF ve BTC; EGFR için ligandlardır ve bu nedenle EGF agonistleri olarak adlandırılırlar. NDF/HRG, ErbB-3 ve ErbB-4 için liganddır[6].

2.4.2. EGF'nin Santral Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri

EGF, ektodermal ve mezodermal hücrelerin proliferasyonunu uyarır. Ayrıca serebral kortikal nöronların hayatta kalmasını ve büyümesini uyarır. Merkezi sinir sisteminde çeşitli nöronların farklılaşmasını, olgunlaşmasını ve hayatta kalmasını arttırır[42].

EGF'nin nöronlar üzerindeki etkileri, sadece nöronlar üzerindeki doğrudan etkiden değil, aynı zamanda glial hücreler aracılığıyla ikincil bir etkiden de kaynaklanmaktadır. Glial hücreler, EGF'ye yanıt olarak nörotrofik faktörleri serbest bırakabilir ve/veya nöronal-glial etkileşim yoluyla etkileri olabilir. Bu faktörler veya etkileşimler, EGFR'yi ifade etmeyen nöronlar üzerinde dolaylı etkilerle sonuçlanabilir. Öte yandan, bu faktörlerin ve etkileşimlerin EGFR'ye sahip nöronların EGF yanıtlarını arttırdığı veya modüle ettiği de düşünülmektedir[6].

Hipokampal nöronlarda eksprese edilen EGFR, EGF bağlanmasıyla aktive olan bir hücre içi tirozin kinaz alanına sahiptir. İntrinsik tirozin kinazın aktivasyonu, hücre proliferasyonununu, farklılaşmasını ve canlılığının korunmasını indükler. EGFR, serebellar Purkinje hücrelerinde doğum sonrası 11. gün gibi erken bir tarihte tespit edilmiş ve bu seviyede yetişkinlik boyunca kaldığı gözlemlenmiştir[6].

İn vivo ve in vitro olarak yapılan nörobiyolojik çalışmalarda EGF'nin hipokampal nöronlarda hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun N-metil-d-aspartat (NMDA) reseptör aracılı artışını sağladığı saptanmıştır ve hipokampal nöronlardaki sinaptik plastisitenin düzenlenmesi ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıcahipokampal nöronları anoksi ve nitrik oksit (NO) toksisitesine karşı korumaktadır[6].

Dopamin alımını ve dopaminerjik nöronlarda uzun süreli sağkalımı arttırır. EGF'nin dopaminerjik nöronlar üzerindeki bu etkisinin, glial hücre aracılı ikincil bir etki ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. EGF, glutamat toksisitesine karşı dopaminerjik nöronları korur. Birçok araştırma EGF'nin nörogenezde de yer aldığını göstermiştir. Ayrıca, beynin çeşitli bölgelerinden kültürlenmiş astrositlerde EGF, bir mitojen görevi görür. Ek olarak, EGF, astrositlerde in vitro olarak glutamin sentetaz aktivitesinde bir artışa neden olur[6].

EGF, normal yetişkin beyninde kök veya progenitör hücrelerin çoğalmasını ve göçünü destekler. EGF'nin retina nöroepiteli, koku alma epiteli, embriyonik mezensefalon

ve yetişkin striatumun nöronal öncü hücrelerinin proliferasyonunu uyardığı bildirilmektedir[6].

EGF'nin iskemik beyinde nörogenez üzerindeki etkisi son zamanlarda gösterilmiştir. EGF ve albüminin intraventriküler uygulanması, serebral iskemiden sonra yaralı fare striatumunda nöronal replasmanı 100 kata kadar arttırmıştır. Bu veriler, EGF ve albümin uygulamasının, hasarlı beyinde endojen nörogenezi indüklemek ve beynin kendi kendini onarmasını desteklemek için kullanılabileceğini düşündürmektedir[6].

2.4.3. EGF ve Psikiyatrik Hastalıklar

Major depresif bozukluk (MDB) ve Bipolar bozuklukta (BPB) EGF ile alakalı sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. MDB hastalarında yapılan bir çalışmada EGF reseptörü olan ErbB-3 ekspresyonunun azaldığı ve antidepresan tedavi sonrasında ErbB-3 mRNA seviyelerinin arttığı, bu artışın da klinik iyileşme ile ilişkili olabileceği gözlenmiştir. Başka bir çalışmada ise MDB hastalarındaki bilişsel değişikliklerin, EGF genindeki tek nükleotid polimorfizmi ile ilişkili olabileceği gözlenmiştir. Ek olarak rs11569017-TT genotipine sahip MDB hastalarında plazma EGF düzeyi sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük olarak bulunmuştur. Bütün bunlar göz önünde bulundurulduğunda EGF geni ve reseptör ekspresyonunun MDB'deki klinik iyileşmeyi belirleyebileceği düşünülmektedir[43].BPB'de periferik EGF düzeylerini araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Yapılan bir çalışmada BPB hastalarında EGF düzeyleri sağlıklı kontrollere yüksek bulunmuştur[44].

2.4.4. EGF ve Şizofreni İlişkisi

EGF'nin merkezi sinir sisteminde dopaminerjik nöronların gelişiminde etkin rol oynadığı ve uzun süreli sağ kalımını arttırdığı bilinmektedir. Postmortem şizofreni hastalarında yapılan bir çalışmada dopaminerjik nöron projeksiyonlarının yer aldığı putamen ve prefrontal kortexte EGF seviyeleri kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. Aynı çalışmada şizofreni hastalarında prefrontal kortekste EGFR ekspresyonunun artarken, EGF'nin konsantrasyonunun azaldığı gözlemlenmiştir. EGFR ekspresyonundaki artışın EGF regülasyon bozukluğundan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. EGFR ekspresyonundaki artış, şizofreninin dopaminerjik hiperfonksiyon hipotezi ile tutarlıdır. Bozulmuş EGF/EGFR sinyallemesinin şizofreni hastalarının beyinlerinde nörokimyasal

veya fonksiyonel kusurlara nasıl yol açtığı sorusunu ele almak için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır[45].

Glutamat, şizofreni etiyolojisinde rol oynayan bir nörotransmitterdir. EGF'nin ön beyinde glutamat salınımını azalttığı gösterilmiştir. Ön beyindeki dopaminerjik nöronlarla glutamaterjik nöronlar arasında karşılıklı sinaptik ilişki mevcuttur. Bu bölgedeki EGF değişikliklerinin, dopaminerjik ve glutamaterjik sistemlerde fonksiyon bozukluğuna neden olarak şizofreni etiyolojisinde rol oynayabileceği varsayılabilir. Ayrıca glutamaterjik fonksiyon bozukluğunun şizofrenideki dopamin hipoteziyle de uyumlu olması bu düşünceyi desteklemektedir[46].

Birçok çalışmada şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre serum EGF seviyelerinin önemli ölçüde düşük seyrettiği gözlenmiştir. İlaç tedavisi kullanmayan hastaların serumlarında bile EGF seviyeleri, aynı yaştaki kontrollere göre önemli ölçüde düşük bulunmuştur. Bu da tıbbi tedavilerinden bağımsız olarak, şizofreni hastalarının hem merkezi hem de periferik organlarında EGF ekspresyonunun bozulduğunu düşündürmektedir[7].

Haring ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise herhangi bir ilaç tedavisi almayan ilk atak şizofreni hastalarında serum EGF düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek seyrettiği, yaklaşık 7 aylık antipsikotik ilaç tedavisinden sonra EGF düzeylerinin düştüğü gözlemlenmiştir[47].

EGF gen polimorfizmi ile şizofreni arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda, özellikle erken başlangıçlı şizofreni ile EGF gen A16G polimorfizmi arasında ilişki olduğu bulunmuştur[46].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÖRNEKLEM

Bu araştırma için Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 05.03.2021 tarih ve 2021/56 proje numarası ile onay alınmıştır. Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir.

Bu çalışmaya, 01.03.2021 ile 31.03.2022 tarihleri arasında, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğinden takipli ya da kliniğinde yatarak tedavi gören araştırma hakkında bilgilendirilen ve araştırmaya katılmayı kabul eden DSM 5'e göre şizofreni tanısı konulmuş, atak döneminde olan, içleme ve dışlama kriterlerini karşılayan 44 hasta ve yine çalışmaya katılmayı kabul eden 44 kontrol grubu dahil edilmiştir. Kontrol grubuna, hastane bilgi yönetimi sistemi üzerinden duyuru yapılarak ulaşılmıştır. Hasta grubu ile yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilen, içleme ve dışlama kriterlerini karşılayan gönüllüler kontrol grubu olarak çalışmaya dâhil edilmiştir. Tüm katılımcılara çalışma hakkında bilgi verilmiştir. Bilgilendirilmiş onam formu okunarak doldurmaları istenmiştir.

Hasta Grubu Dahil Etme Kriterleri

1. DSM-5 kriterlerine göre şizofreni tanısına sahip kişiler
2. 18 yaş üstündeki kişiler
3. Klinik olarak normal ve üstü zekaya sahip kişiler
4. DSM-5 kriterlerine göre ek psikiyatrik hastalığı olmayan kişiler

Hasta Grubu Dışlama Kriterleri

1. Beyin damar hastalığı, kronik kalp hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, diyabetes mellitus gibi hastalıkları olan kişiler
1. Kadın hastalarda gebeliği olan kişiler
2. Psikoaktif madde kullanan kişiler

Kontrol Grubu Dahil Etme Kriterleri

1. 18 yaş üstündeki kişiler
2. Klinik olarak normal ve üstü zekaya sahip kişiler
3. DSM-5 kriterlerine göre psikiyatrik hastalığı olmayan kişiler

4. Beyin damar hastalığı, kronik kalp hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, diyabetes mellitus gibi kronik fiziksel hastalıkları olmayan kişiler
5. Gebe olmayan kişiler
6. Psikoaktif madde kullanmayan kişiler
7. Birinci derece yakınlarında şizofreni tanısı olmayan kişiler

3.2. YÖNTEM

Çalışmamızda hastaların atak döneminde olup olmadığı klinik görüşme ve Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) ile değerlendirildi. PANSS testinde belirgin hastalık olarak tanımlanan 95 puan ve üzerinde olan hastalar akut dönemde olarak değerlendirilerek çalışmamıza dahil edildi[48]. İlk görüşmede hastalar ile ilgili sosyodemografik verilerin yer aldığı Olgu Rapor Formu dolduruldu, PANSS ve Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CŞDÖ) uygulandı ve tedaviye başlanmadan önce araştırılması planlanan biyolojik belirteçlere (serum IGF-1, GDNF ve EGF) bakılmak üzere kan örneği alındı. Sonrasında hastaların klinik durumuna göre uygun tedavi başlandı. Şizofreni tedavisinde antipisikotik tedaviden kişinin klinik olarak fayda görmesi ilaç başlandıktan yaklaşık olarak 4. ve 8. hafta sonrasına denk gelmektedir[1]. Bu sebeple tedaviden sonraki 4. ve 8. haftalarda PANSS, CŞDÖ uygulaması ve planlanan biyolojik belirteçlere (serum IGF-1, GDNF ve EGF) bakılmak üzere kan örneği alma işlemi tekrarlandı.

Kontrol grubuna da aynı şekilde aydınlatılmış onam formu imzalatıldı ve sosyodemografik verilerin yer aldığı Olgu Rapor Formu dolduruldu. Kontrol grubundan bir defaya mahsus planlanan biyolojik belirteçlere (serum IGF-1, GDNF ve EGF) bakılmak üzere kan örneği alındı.

Hasta ve kontrol grubundan venöz kan örnekleri alınarak ve 3500 r.p.m ile 10 dakika santrifüj edilerek elde edilen serumlar donduruldu, laboratuvar incelemelerine kadar tüm örnekler -80°C'de saklandı, ELISA tekniği ile serum GDNF, IGF-1 ve EGF düzeyleri standart kit kurallarına uyularak ölçüldü.

3.3. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

Araştırmada veri toplama aracı olarak üç form kullanılmıştır. Bunlar Olgu Rapor Formu, Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) ve Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CŞDÖ)'dir.

3.3.1. Olgu Rapor Formu

Çalışmada, hastaların, yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, yaşam biçimi, çalışma durumu, boy, kilo, beden kitle göstergesi, şizofreni hastalığı başlangıç yaşı, hastalık süresi, toplam yatış sayısı, almakta olduğu tedaviler, bilinen tıbbi hastalıklar, ailede psikiyatrik hastalık öyküsünün olup olmadığı, sigara ve alkol kullanımının olup olmadığının sorgulandığı, klinisyen tarafından doldurulan bir veri formu kullanıldı.

3.3.2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)

Kay ve arkadaşları tarafından geliştirilen 30 maddelik ve 7 puanlı şiddet değerlendirilmesi içeren yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir[49]. Otuz psikiyatrik parametreden 7'si pozitif belirtiler alt ölçeğine, 7'si negatif belirtiler alt ölçeğine, geri kalan 16'sı da genel psikopatoloji alt ölçeğine aittir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Kostakoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır[50].

3.3.3. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CŞDÖ)

1992 yılında Addington ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş şizofreni hastalarında depresyonu değerlendirmek, depresif belirtilerin düzeyini ve şiddet değişimini ölçmeye yarayan, görüşmeci tarafından uygulanan bir ölçektir[51]. Toplam 9 maddeden oluşmakta, dörtlü likert tipi ölçüm sağlamaktadır. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenirlilik çalışmasında kesme puanının 11/12 olarak kabul edildiği belirtilmiştir[52].

3.4. VERİLERİN ANALİZİ

Elde edilen veriler SPSS-26.0 programı ile değerlendirildi. Hesaplamalar frekansların dağılımları ve yüzdelerdeki kare, bağımsız iki grup kıyaslamalarında Student-T testi, nonparametrik grup karşılaştırmaları Mann-Whitney u veya Median test ile yapıldı. Hesaplamalarda anlamlılık sınırı olarak "0.05" değeri kullanıldı. Uygun değişkenlere regresyon analizi uygulandı. Etki büyüklüğü=0.50; α=0.05 ve Power (1-β)=0.80 alınarak G*Power programı ile güç analizi yapıldığında her grup (hasta ve kontrol) için minimum 64 kişi ile çalışılması gerektiği belirlendi.

4. BULGULAR

4.1. Katılımcıların Genel Yapısı

Çalışmaya 44 hasta, 44 kontrol grubu olmak üzere toplam 88 kişi katılmıştır. Çalışmaya katılan kişilerin yaş, cinsiyet, eğitim durumu, medeni durumu, çalışma durumu, yaşam şekli, sigara kullanım durumu, alkol kullanım durumu ve vücut kitle indeksi ile ilgili veriler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Hasta ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Verileri				
		Hasta (n=44)	Kontrol (n=44)	P
Yaş (Ort±SS)		38±11	31,5±10	0.848
Cinsiyet (N/%)	Kadın	16 (%36,4)	20 (%45,5)	0.515
	Erkek	28 (%63,6)	24 (%54,5)	
Eğitim (N/%)	İlkokul ve altı	**6 (%13,6)**	**2 (%4,5)**	**<0.001**
	Ortaokul	6 (%13,6)	2 (%4,5)	
	Lise	21 (%47,7)	4 (%9,1)	
	Lisans ya da lisans üstü	11 (%25)	36 (%81,8)	
Medeni Durum (N/%)	Evli	11 (%25)	20 (%45,5)	0.074
	Bekar	33 (%75)	24 (%54,5)	
Çalışma Durumu (N/%)	Çalışıyor	**4 (%9,1)**	**35 (%79,5)**	**<0.001**
	Çalışmıyor	40 (%90,9)	9 (%20,5)	
Yaşam Şekli (N/%)	Anne-baba ile	**26 (%59,1)**	**5 (%11,4)**	**<0.001**
	Eş ile	11 (%25)	20 (%45,5)	
	Diğer	7 (%15,9)	19 (%43,2)	
Sigara (N/%)	Var	21 (%47,7)	14 (%31,8)	0.191
	Yok	23 (%52,3)	30 (%68,2)	
Alkol (N/%)	Var	**1 (%2,3)**	**13 (%29,5)**	**0.001**
	Yok	43 (%97,7)	31 (%70,5)	
Vücut Kitle İndeksi (Ort)		25	25	0.757

Çalışmaya katılan hastaların % 36,4'ü kadın, % 63,6'sı erkektir, yaş ortalaması 38±11'dir. Kontrol grubunun % 45,5'i kadın, % 54,5'i erkektir, yaş ortalaması 31,5±10'dir. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmaya katılan hastaların % 13,6'sı ilkokul ve altı, % 13,6'sı ortaokul, % 47,7'si lise, % 25'i üniversite mezunudur. Kontrol grubunun % 4,5'i ilkokul ve altı, % 4,5'i ortaokul, % 9,1'i lise, % 81,8'i üniversite mezunudur. Hasta ve kontrol grubu arasında eğitim durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Çalışmaya katılan hastaların % 25'i evli, % 75'i bekarken, kontrol gurubunun % 45,5'i evli, % 54,5'i bekardır. Hasta ve kontrol grubu arasında medeni durum açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmaya katılan hastaların az bir kısmı çalışırken (% 9,1), büyük kısmı herhangi bir işte çalışmamaktadır (% 90,9). Buna karşın kontrol grubunun büyük kısmı çalışırken (% 79,5), az bir kısmı herhangi bir işte çalışmamaktadır (% 20,5). Hasta ve kontrol grubu arasında çalışma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Çalışmaya katılan hastaların % 59,1'i anne-babası ile, % 25'i eşi ile yaşarken, % 15,9'u ise bu iki durum dışında yaşamını devam ettirmektedir. Kontrol grubunun %11,4'ü anne-babası ile, % 45,5'i eşi ile yaşarken, % 43,2'si ise bu iki durum dışında yaşamını devam ettirmektedir. Hasta ve kontrol grubu arasında yaşam şekli açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Çalışmaya katılan hastaların % 47,7'si sigara kullanıyorken, % 52,3'ü sigara kullanmamaktadır. Kontrol grubunun ise % 31,8'i sigara kullanıyorken % 68,2'si sigara kullanmamaktadır. Hasta ve kontrol grubu arasında sigara kullanma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmaya katılan hastaların sadece biri (% 2,3) alkol kullanıyorken, geri kalanı (% 97,7) alkol kullanmamaktadır. Kontrol grubunun ise % 29,5'i alkol kullanıyorken % 70,5'i alkol kullanmamaktadır. Hasta ve kontrol grubu arasında alkol kullanma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Her iki grubun da vücut kitle indeksi ortalama 25 olarak saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubu arasında vücut kitle indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

4.2. Hastaların Psikiyatrik Özgeçmişleri

Çalışmaya katılan hastaların hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, yatış sayısı ve başvuru anındaki tedavi durumu ile ilgili veriler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Hastaların Psikiyatrik Özgeçmişleri		
n=44		
Hastalık başlangıç yaşı (ortanca (%25-75 aralık))		23 (18.2-31.7)
Hastalık süresi (ortanca (%25-75 aralık))		7.5 (3.0-19.7)
Yatış sayısı (ortanca (%25-75 aralık))		1 (1.0-2.7)
Başvuru anındaki tedavi durumu (N/%)	Yok	26 (%59)
	Var	18 (%41)

Çalışmaya katılan hastaların hastalık başlangıç yaşı 23 (18,2-31,7), hastalık süresi 7,5 yıl (3,0-19,7), psikiyatri kliniğinde yatış sayısı 1 (1,0-2,7) olarak saptanmıştır. Başvuru anında tedavi alan hastaların oranı % 41 iken, başvuru anında herhangi bir tedavi almayan hastaların oranı % 59 olarak saptanmıştır.

4.3. Hastaların PANSS ölçek puanlarına ilişkin bulgular

Çalışmaya katılan hastaların başvuru anında, tedaviden sonraki 4. haftada ve tedaviden sonraki 8. haftada ölçülen PANSS toplam puanı, PANNS pozitif alt ölçek puanı, PANSS negatif alt ölçek puanı ve PANSS genel alt ölçek puanı ile bunların zaman içindeki değişimlerini karşılaştıran veriler Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Hasta Grubunun Farklı Ölçüm Zamanlarındaki PANSS Toplam ve Alt Ölçek Puanlarının Karşılaştırması						
	PANSS-1* (n:44) Ortanca (%25-75 aralık)	PANSS-2** (n:37) Ortanca (%25-75 aralık)	PANSS-3*** (n:35) Ortanca (%25-75 aralık)	P 2-1	P 3-2	P 3-1
Toplam Puan	107.5 (95.5-125.5)	83.0 (73.0-99.0)	75.0 (67.0-83.0)	**<0.001**	0.136	**<0.001**
Pozitif	29.5 (25.0-33.0)	22.0 (17.0-26.0)	18.0 (15.0-19.0)	**<0.001**	**0.004**	**<0.001**
Negatif	28.0 (24.0-35.5)	21.0 (18.0-29.0)	20.0 17.0-21.0)	**<0.001**	0.118	**<0.001**
Genel	52.5 (46.2-59.7)	38.0 (34.5-44.5)	37.0 (35.0-42.0)	**<0.001**	1.000	**<0.001**

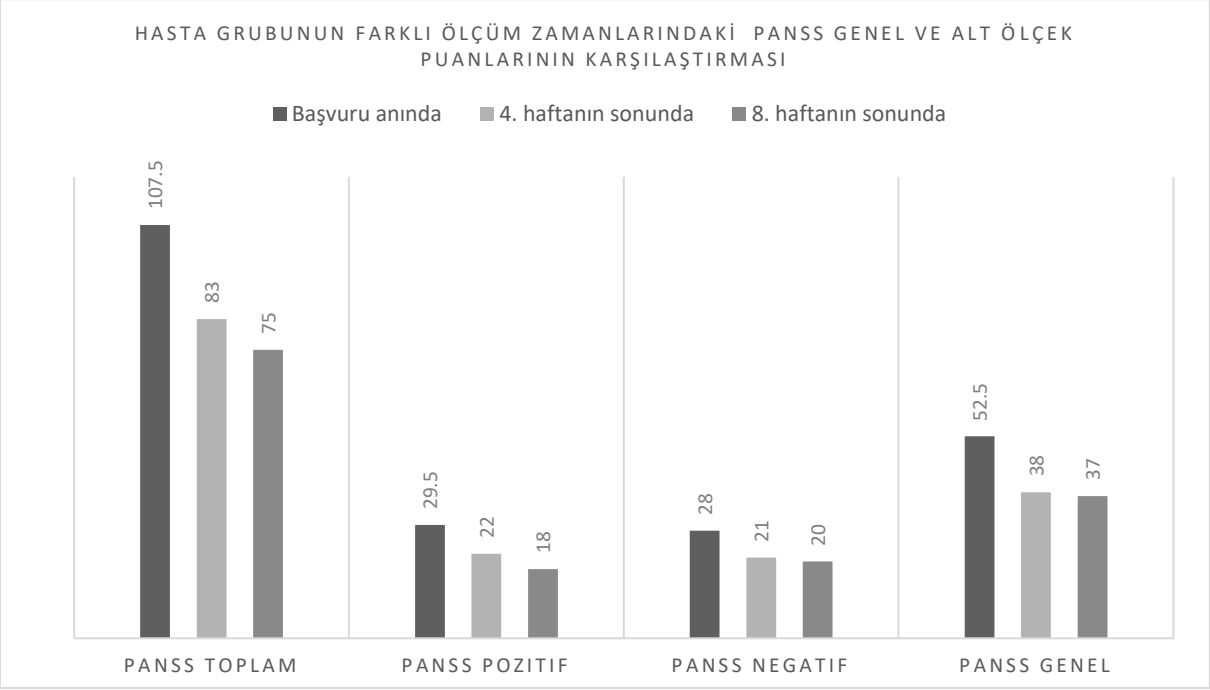
Kullanılan istatistiksel test: Friedman İki-Yönlü Varyans Analizi / *PANSS-1: Hastaların ilk başvuru anındaki PANSS değerleri / **PANSS-2: Hastaların tedaviden sonraki 4. haftadaki PANSS değerleri / ***PANSS-3: Hastaların tedaviden sonraki 8. haftadaki

PANSS değerleri / P 2-1: Hastaların ilk başvuru anı ile tedaviden sonraki 4. haftadaki PANSS değerlerinin karşılaştırılması / P 3-2: Hastaların tedaviden sonraki 4. hafta ile tedaviden sonraki 8. haftadaki PANSS değerlerinin karşılaştırılması / P 3-1: Hastaların ilk başvuru anı ile tedaviden sonraki 8. haftadaki PANSS değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 3'te görüldüğü üzere hastaların ilk başvuru anı ile tedaviden sonraki 4. haftadaki PANSS değerlerinden toplam puan, pozitif alt ölçek, negatif alt ölçek ve genel alt ölçekler arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Yine hastaların ilk başvuru anı ile tedaviden sonraki 8. haftadaki PANSS değerlerinden toplam puan, pozitif alt ölçek, negatif alt ölçek ve genel alt ölçekler arasında da istatiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Bununla birlikte hastaların tedaviden sonraki 4. hafta ile tedaviden sonraki 8. haftadaki PANSS değerlerinden sadece pozitif alt ölçekler arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanırken toplam puan, negatif alt ölçek ve genel alt ölçekler arasında da istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmaya katılan hastaların zaman içerisindeki PANSS ölçek puanları arasındaki değişim Grafik 1'de gösterilmiştir.

Grafik 1: Hastaların PANSS ölçek puanlarının zaman içerisindeki değişimi



Grafik 1'de görüldüğü gibi PANSS toplam puan, PANSS pozitif alt ölçek puanı, PANSS negatif alt ölçek puanı ve PANSS genel alt ölçek puanında tedaviyle beraber zaman içerisinde düşüş meydana gelmiştir.

4.4. Hasta ve Kontrol Grubunun Serum Biyolojik Belirteçlerinin Karşılaştırılmasına İlişkin Veriler

Hasta ve kontrol grubu için serumda bakılan biyolojik belirteçlerin düzeyleri ve birbiriyle olan ilişkisi Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4: Hasta ve kontrol grubundaki biyolojik belirteçlerin serum düzeylerinin karşılaştırılması

	Hasta-İlk başvuru anında (n:44) Ortanca (%25-75 Aralık)	Hasta-4. haftanın sonunda (n:37) Ortanca (%25-75 Aralık)	Hasta-8. haftanın sonunda (n:35) Ortanca(%25-75 Aralık)	Kontrol (n:44) Ortanca (%25-75 Aralık)	P1	P2	P3
IGF1	17.3 (12.4-27.5)	**14.0* (11.1-27.0)**	**12.7* (6.1-28.8)**	26.4 (11.9-33.8)	0.093	**0.034**	**0.011**
GDNF	3.9 (3.1-8.8)	4.0 (2.2-9.2)	**2.0* (1.0-8.7)**	7.7 (3.5-10.0)	0.068	0.076	**0.002**
EGF	**39.9* (32.5-70.2)**	**35.8* (27.8-65.8)**	**43.2* (35.9-95.6)**	88.3 (51.8-106.0)	**<0.001**	**<0.001**	**0.005**

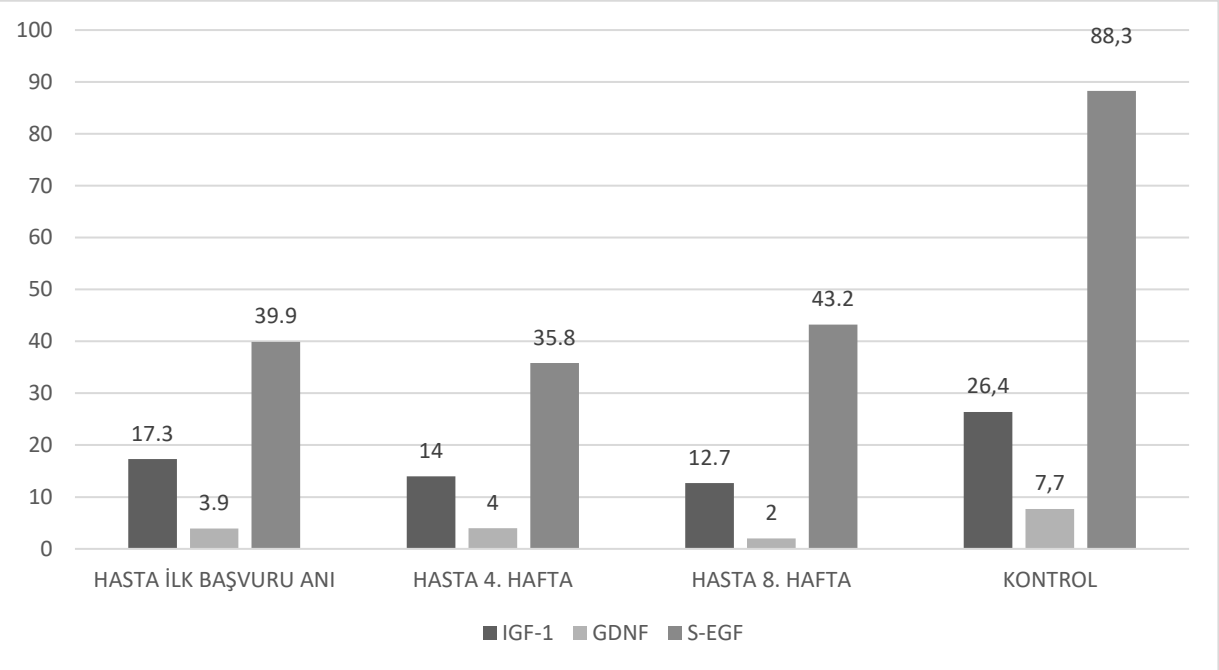
Kullanılan istatistiksel test: Mann-Whitney U testine / P1: İlk başvuru anındaki hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki serum düzeyi karşılaştırması / P2: 4. haftanın sonundaki hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki serum düzeyi karşılaştırması / P3: 8. haftanın sonundaki hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki serum düzeyi karşılaştırması

Tablo 4'te görüldüğü üzere ilk başvuru anında hastada bakılan serum IGF-1 düzeyi ile kontrol grubunda bakılan serum IGF-1 düzeyi arasında anlamlı fark saptanmazken, tedaviden sonraki 4. haftada ve tedaviden sonraki 8. haftada bakılan serum IGF-1 düzeyi ile kontrol grubunda bakılan serum IGF-1 düzeyi arasında anlamlı fark bulunmuştur. İlk başvuru anında ve tedaviden sonraki 4. haftada bakılan serum GDNF düzeyi ile kontrol grubunda bakılan serum GDNF düzeyi arasında anlamlı fark saptanmazken, tedaviden sonraki 8. haftada bakılan serum GDNF düzeyi ile kontrol grubunda bakılan serum GDNF düzeyi arasında anlamlı fark bulunmuştur. Son olarak ilk başvuru anında, tedaviden

sonraki 4. haftada ve tedaviden sonraki 8. haftada bakılan serum EGF düzeyi ile kontrol grubunda bakılan serum EGF düzeyi arasında anlamlı fark bulunmuştur.

Çalışmaya katılan hastaların zaman içerisindeki serum IGF-1, GDNF ve EGF düzeylerinin değişimi ile kontrol grubunun serum IGF-1, GDNF ve EGF düzeyleri Grafik 2'de gösterilmiştir.

Grafik 2: Hastaların ve kontrol grubunun serum biyolojik belirteç düzeyleri



Grafik 2 'de görüldüğü gibi hastaların her üç dönemde bakılan serum IGF-1, GDNF ve EGF düzeylerinin bazıları istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da kontrol grubundan daha düşük olduğu saptanmıştır. Hastaların serum IGF-1 düzeyi zamanla azalırken, serum GDNF düzeyi zaman içerisinde önce artıp sonra azalma eğilimi göstermiştir. Serum EGF düzeyi ise önce azalıp sonra artma eğilimi göstermiştir.

4.5. Hastaların Serum Biyolojik Belirteç Düzeylerinin Zaman İçerisindeki Değişimlerinin Karşılaştırılmasına İlişkin Veriler

Hastaların üç ayrı zamanda bakılan serum biyolojik belirteç düzeylerinin zaman içerisindeki değişimleri ve birbirleriyle karşılaştırılması Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5: Hastaların serum biyolojik belirteç düzeylerinin karşılaştırılması						
	İlk başvuru anında (n:44) Ortanca (%25-75 Aralık)	4. haftanın sonunda (n:37) Ortanca (%25-75 Aralık)	8. haftanın sonunda (n:35) Ortanca(%25-75 Aralık)	P 2-1	P 3-2	P 3-1
IGF1	17.3 (12.4-27.5)	14.0 (11.1-27.0)	12.7 (6.1-28.8)	0.098	0.098	0.098
GDNF	3.9 (3.1-8.8)	**4.0* (2.2-9.2)**	**2.0* (1.0-8.7)**	1.0	**0.001**	**0.007**
EGF	39.9 (32.5-70.2)	35.8 (27.8-65.8)	43.2 (35.9-95.6)	0.187	0.187	0.187

Kullanılan istatistiksel test: Friedman İki-Yönlü Varyans Analizi / P 2-1: Hastaların ilk başvuru anı ile tedaviden sonraki 4. haftadaki serum biyolojik belirteç düzeylerinin karşılaştırılması / P 3-2: Hastaların tedaviden sonraki 4. hafta ile tedaviden sonraki 8. haftadaki serum biyolojik belirteç düzeylerinin karşılaştırılması / P 3-1: Hastaların ilk başvuru anı ile tedaviden sonraki 8. haftadaki serum biyolojik belirteç düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 5'te görüldüğü üzere hastaların serum IGF-1 ve EGF düzeylerinin tedaviyle beraber zaman içerisindeki değişim düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Hastaların serum GDNF düzeylerinde ise tedaviden sonraki 4. hafta ile ilk başvuru anı arasında anlamlı fark saptanmazken, tedaviden sonraki 8. hafta ile tedaviden sonraki 4. hafta ve yine tedaviden sonraki 8. hafta ile ilk başvuru anı arasında anlamlı fark bulunmuştur.

4.6. Hastaların Serum Biyolojik Belirteç Düzeylerinin Zaman İçerisindeki Değişimlerinin PANSS ölçek puanlarıyla Karşılaştırılmasına İlişkin Veriler

Hastaların ilk başvuru anındaki toplam PANSS, pozitif alt ölçek, negatif alt ölçek ve genel alt ölçek puanlarının ilk başvuru anındaki serum IGF-1, GDNF ve EGF düzeyleriyle karşılaştırılması Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: İlk başvuru anındaki PANSS puanlarıyla ile serum biyolojik belirteç düzeylerinin karşılaştırılması				
		İlk başvuru anında		
		IGF-1	GDNF	EGF
PANSS Toplam	Korelasyon Katsayısı	-0,60	-0.106	-0,019
	P	0.697	0,494	0,903
PANSS Pozitif	Korelasyon Katsayısı	-0,253	**-0.301***	0,028
	P	0,097	**0,047***	0,857
PANSS Negatif	Korelasyon Katsayısı	-0,191	-0.095	-0,168
	P	0,213	0,538	0,277
PANSS Genel	Korelasyon Katsayısı	-0,005	-0.065	0,63
	P	0,976	0,676	0,683

Kullanılan istatistiksel test: Spearman's Rho Korelasyon Analizi

Tablo 6'da görüldüğü üzere sadece PANSS pozitif alt ölçek puanının serum GDNF düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiği saptanırken, diğer değişkenler arasında anlamlı düzeyde herhangi bir ilişki bulunmamıştır.

Hastaların tedaviden sonra 4. haftadaki toplam PANSS, pozitif alt ölçek, negatif alt ölçek ve genel alt ölçek puanlarının tedaviden sonra 4. haftadaki serum IGF-1, GDNF ve EGF düzeyleriyle karşılaştırılması Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: 4. haftanın sonundaki PANSS puanlarıyla ile serum biyolojik belirteç düzeylerinin karşılaştırılması				
		4. haftanın sonunda		
		IGF-1	GDNF	EGF
PANSS Toplam	Korelasyon Katsayısı	0,044	-0.164	-0,109
	P	0.797	0.333	0,522
PANSS Pozitif	Korelasyon Katsayısı	-0,25	-0.230	-0,077
	P	0.881	0,170	0,652
PANSS Negatif	Korelasyon Katsayısı	-0,068	-0.119	-0,145
	P	0.689	0,484	0,393
PANSS Genel	Korelasyon Katsayısı	0,131	-0.081	-0,066
	P	0.440	0,635	0,612

Kullanılan istatistiksel test: Spearman's Rho Korelasyon Analizi

Tablo 7'de görüldüğü üzere değişkenler arasında anlamlı düzeyde herhangi bir ilişki bulunmamıştır.

Hastaların tedaviden sonra 8. haftadaki toplam PANSS, pozitif alt ölçek, negatif alt ölçek ve genel alt ölçek puanlarının tedaviden sonra 8. haftadaki serum IGF-1, GDNF ve EGF düzeyleriyle karşılaştırılması Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8: 8. haftanın sonundaki PANSS puanlarıyla ile serum biyolojik belirteç düzeylerinin karşılaştırılması				
		8. haftanın sonunda		
		IGF-1	GDNF	EGF
PANSS Toplam	Korelasyon Katsayısı	**-0.461***	**-0.466***	**-0.542***
	P	**0,005***	**0,005***	**0,001***
PANSS Pozitif	Korelasyon Katsayısı	-0.157	-0.297	-0,323
	P	0.367	0,083	0,058
PANSS Negatif	Korelasyon Katsayısı	**-0.500***	**-0,484***	**-0,621***
	P	**0,002***	**0,003***	**<0,001***
PANSS Genel	Korelasyon Katsayısı	-0.266	-0,216	-0,239
	P	0,123	0,213	0,166

Kullanılan istatistiksel test: Spearman's Rho Korelasyon Analizi

Tablo 8'de görüldüğü üzere toplam PANSS puanının, serum IGF-1, GDNF ve EGF düzeyleri ile negatif korelasyon gösterdiği; PANSS negatif alt ölçek puanının, serum IGF-1, GDNF ve EGF düzeyleri ile negatif korelasyon gösterdiği saptanırken, PANSS pozitif alt ölçek ve PANSS genel alt ölçek puanlarının serum IGF-1, GDNF ve EGF düzeyleri ile anlamlı düzeyde herhangi bir ilişki bulunmamıştır.

5. TARTIŞMA

Şizofreninin patofizyolojisinde monoamin hipotezi, immüno-inflamatuar hipotez, nöroendokrin ve nöroplastisite hipotezine dayalı olarak biyolojik faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir. Şizofreninin nörobiyolojik açıdan doğasını anlama çabalarına katkıda bulunmak için bu çalışmada atak dönemindeki şizofreni hastalarında serum GDNF, EGF ve IGF-1 düzeyleri ve bu düzeylerin tedaviyle birlikte değişimi incelenmiştir. Bu doğrultuda çalışmaya 44 şizofreni hastası ve 44 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir.

Çalışmamızı oluşturan iki grubun sosyodemografik verileri incelendiğinde cinsiyet, yaş ortalaması, medeni durum, sigara kullanımı ve vücut kitle indeksi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Şizofreni Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 15-44 yaş grubunda en fazla yeti yitimine yol açan on hastalık arasında yer alır[1]. Çalışmamızda tüm katılımcıların çalışma durumları incelendiğinde, hasta grubunda % 9.1 oranında (n=4) sağlıklı kontrol grubunda % 79.5 oranında (n:35) çalışan kişi saptanmıştır. Bu sonuç literatürde olduğu gibi hastalığın yeti yitimine neden olduğu ve işlevselliği olumsuz yönde etkilediğini destekler niteliktedir[1].

Şizofreni hastalığının ilerleyici seyretmesi nedeniyle, hastalara verilen sosyal destek oldukça önemlidir. Çalışmamızın sonuçlarında da görüldüğü gibi hasta grubunda çalışan kişi yüzdesi, sağlıklı kontrollere göre oldukça düşüktür. Bu da hastaların ekonomik olarak bağımsızlıklarını kazanmalarını güçleştirmektedir. Ayrıca şizofreni hastalığında pozitif ve negatif belirtilerin şiddeti ile ilişkili olarak hastaların hem ihtiyaçlarını karşılamaları hem de tedavilerini tek başlarına sürdürmeleri güçleşmekte, bu sebeple hasta yakınlarının desteğine ihtiyaç duyulmaktadır[1]. Çalışmamızda, kişilerin kimlerle yaşadığını incelediğimizde, şizofreni tanılı bireylerin ebeveynleri ile beraber yaşama oranları, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Şizofrenide hastalık başlangıcı erkeklerde en sık 15-25, kadınlarda 25-35 yaşlarındadır[1]. Bizim çalışmamızda ise hastalık başlangıç yaşı 23 (18.2-31.7) bulunmuştur.

Çalışmamızda şizofreni hastalarında başvuru anı ve tedaviden sonraki 4. haftadaki PANSS değerlerinden toplam puan, pozitif alt ölçek, negatif alt ölçek ve genel alt ölçekler arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. PANSS-toplam puanda başvuru anı ile

tedaviden sonraki 4. hafta arasında yaklaşık % 22 (107.7/83.0) değişim tespit edilmiştir. Buna ek olarak hastaların başvuru anı ile tedaviden sonraki 8. haftadaki PANSS değerlerinden toplam puan, pozitif alt ölçek, negatif alt ölçek ve genel alt ölçekler arasında da istatiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. PANSS-toplam puanda başvuru anı ve tedaviden sonraki 8. hafta arasında yaklaşık % 30 (107.5-75.0) değişim tespit edilmiştir. Bu da çalışmamıza katılan hastalarda antipsikotik tedavi ile klinik belirtilerde belirgin iyileşme sağlandığına işaret eder niteliktedir[48].

5.1. Şizofreni ve IGF-1 Düzeyi Arasındaki İlişkinin Tartışılması

IGF-1 ve şizofreni ile ilgili bugüne kadar yapılmış olan çalışmalar birbirlerinden oldukça farklı sonuçlar ortaya koymuştur. Palomino ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada, ilk atak psikoz hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında IGF-1 düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır[25]. Demirel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da benzer biçimde, şizofreni hastaları ile sağlıklı kontroller arasında IGF-1 düzeylerinde anlamlı bir fark tespit edilmemiştir[30]. Petrikis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise ilk atak şizofreni hastalarında, IGF-1 düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar, IGF-1 düzeylerindeki yüksekliği IGF reseptörlerindeki dirençle ilişkili olabileceği şeklinde yorumlamışlardır[26].

Yapılan başka bir çalışmada yukarıdaki çalışmalardan farklı olarak, şizofreni tanılı olup herhangi bir ilaç tedavisi almayan hastalarda, IGF-1 değerleri sağlıklı kontrole göre düşük tespit edilmiş ve Pozitif Belirti Değerlendirme Ölçeği (SAPS) skoru ile serum IGF-1 değerleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Aynı çalışmada şizofreni hastalarının sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde daha yüksek plazma insülin seviyelerine ve daha düşük IGF-1 seviyelerine sahip olduğu ayrıca IGF-1 seviyelerinin hastalardaki insülin seviyeleri ile negatif ilişkili olduğu bildirilmiştir[29]. Benzer bir çalışmada 26 sağlıklı kontrol ve 30 şizofreni tanılı hasta grubu karşılaştırılmış ve şizofreni hastalarında IGF-1 düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu ayrıca PANSS pozitif alt ölçek puanı ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur[8]. Yeşilkaya ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise remisyondaki şizofreni grubunda, tedaviye dirençli şizofreni grubu ve sağlıklı kontrol grubuna göre serum IGF-1 düzeylerinin düşük olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada sağlıklı kontrol grubu ve tedaviye dirençli şizofreni grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır[53]. Başka bir çalışmada klozapin kullanan obez

şizofreni hastalarında, IGF-1 değerlerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır[54].

Çalışmamızda tedavi ile birlikte hasta grubunun PANSS değerlerinde anlamlı bir düşüş olmuştur bu da antipsikotik tedavi ile klinik belirtilerde belirgin iyileşme sağlandığına işaret etmektedir[48]. Hasta grubumuzda, kontrol grubuna göre her üç zamanda da serum IGF-1 düzeyinin sayısal olarak düşük olduğu, ancak tedaviden sonraki 4. haftada ve 8. haftada bakılan serum IGF-1 düzeyi ile kontrol grubunda bakılan serum IGF-1 düzeyi arasındaki farkın anlamlılığa ulaştığı tespit edilmiştir. Şizofreni hastalarında, başvuru sırasında kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermeyen IGF-1 düzeyinin, ilerleyen haftalarda kontrol grubuna göre düşük olması, Yeşilkaya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada remisyondaki hastalarda IGF-1 düşüklüğünü destekler niteliktedir[53]. Bazı kaynaklar IGF-1'nin hücre döngüsünü hızlandırarak daha hızlı yaşlanma ve hücre ölümüne sebep olabileceğini saptamıştır[18]. Çalışmamızda akut alevlenme dönemindeki şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre IGF-1 düzeyinin farklılık göstermezken ilerleyen haftalarda daha düşük seyretmesi, antipsikotik tedavinin şizofreni hastalarında IGF-1 düzeyine etki ederek nörodejenerasyonu azalttığını böylece klinik belirtilerde iyileşmeyi sağladığını düşündürmektedir. Yeşilkaya ve arkadaşlarının çalışmasında tedaviye dirençli şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre IGF-1 düzeyinde anlamlı farklılığın saptanmamış olması devam eden nörodejenerasyonu gösteriyor olabilir[53]. Ayrıca hasta grubumuzda 8. haftadaki PANSS toplam ve negatif alt ölçek puanları ile serum IGF-1 düzeyinin negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Palomino ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ilk psikotik dönemdeki şizofreni hastalarında IGF-1 düzeylerinin negatif belirtiler ile negatif korele olduğu[55], çalışmamızda ise 8. Haftada PANSS toplam ve negatif alt ölçek puanları ile negatif korele olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki IGF-1 düzeyindeki değişikliklerin şizofrenide görülen yapısal bir kusurun hafifletilmesi çabası olarak tanımlanabilir. Bu da tedavi almakta olan hastaların IGF-1 düzeylerinin düşük olmasının, hastalardaki tedavi yanıtını öngörebileceğini düşündürmektedir. Tüm bunlara ek olarak IGF-1'in şizofreni etyolojisinde rol oynayabileceği, aynı zamanda durumsal bir belirteç adayı olabileceği düşünülebilir.

Serum IGF-1 düzeyi birçok genetik, endokrinolojik ve çevresel faktörlerden etkilenebilmektedir[56]. Hastalar vücut kitle indeksi açısından sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılabilir olsa da beslenme durumu açısından bir değerlendirme yapılmamıştır.

IGF-1 düzeyinin düşük olması yetersiz beslenme ile ilişkili olabilir[15]. Ayrıca çalışmamızda IGF-1 biyoaktivitesini düzenlemede rol oynayabilecek IGF bağlayıcı proteinler ölçülmemiştir[12].

5.2. Şizofreni ve GDNF Düzeyi Arasındaki İlişkinin Tartışılması

GDNF ve şizofreni ile ilgili yapılan çalışmalar farklı sonuçlar ortaya koymaktadır. Tang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, antipsikotik tedavi altındaki şizofreni hastalarının serum GDNF düzeyleri incelenmiş ve bilişsel işlevlerle ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında serum GDNF düzeyleri bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır[57].

Niitsu ve arkadaşlarının en az 3 aylık antipsikotik tedavi kullanan, klinik olarak stabil dönemde olan 63 şizofreni hastasında, serum GDNF düzeyinin bilişsel işlevlerle ilişkisini araştırmak amacıyla yaptıkları bir çalışmada, şizofreni hastaları ile sağlıklı kontroller arasında serum GDNF düzeyleri benzer saptanmıştır. Bu çalışmada şizofreni hastalarında serum GDNF düzeylerinin Negatif Belirti Değerlendirme Ölçeği'nin (SANS) dikkat eksikliği kısmı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuç şizofrenide GDNF ile negatif semptomların patofizyolojisinin ilişkili olabileceği yönünde değerlendirilmiştir[41]. Xiao ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir çalışmada ise ilaç kullanımı olmayan ilk atak şizofreni hastalarında atipik antipsikotik tedavinin serum GDNF düzeyine olan etkisi araştırılmak istenmiş ve bu amaçla 138 tedavisiz şizofreni hastasına atipik antipsikotik tedavi başlanmıştır. Hastaların 0, 2, 4, 6 ve 8. haftalarda serum GDNF düzeyleri incelenmiştir. Serum GDNF düzeyleri, şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde daha düşük saptanmıştır. Şizofreni hastalarında klinik semptomlarda azalma ile serum GDNF düzeylerinde anlamlı bir artış bildirilirken, klinik semptomlarda iyileşme gözlenmeyenlerde ise serum GDNF düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır[5]. Xiao ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada ise tedavi almayan 58 ilk atak şizofreni hastasında serum GDNF düzeyi ile bilişsel işlevlerin ilişkisi araştırılmış, serum GDNF düzeyi şizofreni hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre önemli ölçüde düşük saptanmıştır[58]. Tunca ve ark. tarafından yapılan ve farklı hastalık gruplarında serum GDNF düzeylerini araştıran bir diğer çalışmada, 33 şizofreni hastası incelenmiş, şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre azalmış serum GDNF düzeyleri saptanmıştır. Şizofreni grubu akut ve stabil dönem olarak iki alt gruba ayrıldığında ise klinik durumun

GDNF düzeyine etkisi saptanmamıştır. Üstelik aynı çalışmada, hastalık süresi ile serum GDNF düzeylerindeki azalmanın ilişkili olduğu tespit edilmiştir[34]. Yapılan başka bir çalışmada 3 ay boyunca herhangi bir tedavi almayan şizofreni hasta grubunda serum GDNF düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre önemli ölçüde düşük saptanmıştır. Şizofreni hastalarına uygulanan Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeğinin genişletilmiş versiyonunda (BPRS-E): BPRS-toplam ve BPRS-manik alt testleri serum GDNF düzeyi ile negatif korelasyon göstermiştir[59]. Son zamanlarda yayınlanan daha önce herhangi bir antipsikotik tedavi almayan 45 şizofreni hastasında serum GDNF düzeyi ile tedavisiz geçen süre arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, şizofreni hastalarında serum GDNF düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük saptanmıştır. Ayrıca şizofreni hastalarında serum GDNF düzeyi ile PANSS negatif alt ölçek puanı arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Başka bir deyişle düşük GDNF düzeylerinin şiddetli negatif belirtilerle ilişkili olduğu bulunmuştur[60]. Skibinska ve arkadaşları tarafından yapılan şizofreni atak döneminde değerlendirilen hastalardan tedavi başvuru sırasında ve tedaviden sonraki 8. haftada alınan kan örneklerinde serum GDNF düzeyi sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda serum GDNF düzeyi arasında anlamlı bir fark izlenmese de nispeten şizofreni hastalarında serum GDNF düzeyi düşük olarak saptanmıştır. Şizofreni hastalarında başlangıçta daha yüksek saptanan GDNF düzeyinde, 8 haftalık tedaviden sonra düşüş tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada başlangıçtaki GDNF düzeyi ile PANSS negatif alt ölçeği arasında negatif korelasyon bulunmuştur[61].

Literatürdeki verilerin geneline baktığımızda şizofreni hastalarında GDNF düzeylerinin kontrollere göre düşük olduğunu, hatta negatif belirti şiddeti artıkça GDNF düzeyindeki düşüşün belirginleştiğini söyleyebiliriz. GDNF, dopamin eksprese eden nöronlar için koruyucu bir protein olduğundan; şizofreni hastalarında azalmış GDNF seviyeleri, dopaminerjik işlev bozukluğu ile ilişkili olabilir[33]. Bizim çalışmamızda şizofreni hastalarında GDNF düzeylerinde başvuru sırasında ve 4. haftada kontrol grubuna göre anlamlı farklılık gözlenmemiş, literatürdeki verilere paralel olarak hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılığa sadece 8. haftadaki ölçümde ulaşılmıştır. Birçok çalışmada şizofreni hastalarında kontrollere göre GDNF düzeyi düşük iken, çalışmamızda akut psikotik dönemdeki şizofreni hastalarında GDNF düzeyi kontrol grubundan farklılık göstermemiştir. Bu sonuca göre akut dönemde şizofrenide görülen nörotoksik etkinliği

telafi etmeye yönelik GDNF'nin nispeten arttığı, kontrol grubu ile aradaki farklılığı ortadan kaldırdığı düşünülebilir. Klinik iyileşmeyle uyumlu olarak 8. haftada görülen GDNF düşüşü, nörotoksisitenin azalması ile ilişkilendirilebilir.

Ayrıca çalışmamızda şizofreni hastalarında başvuru sırasındaki serum GDNF düzeyi ile PANSS pozitif alt ölçek puanı arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu sonuç GDNF düzeyinin hastalığın pozitif belirti şiddetini öngörebileceği şeklinde yorumlanabilir. Son olarak 8. haftadaki serum GDNF düzeyi ile PANSS toplam ve negatif alt ölçek puanları arasında negatif korelasyon bulunması, tedavi alan hastalarda GDNF düzeyinin negatif belirti ve hastalık şiddetini öngörebileceği, GDNF'nin durumsal bir biyobelirteç adayı olabileceği düşünülebilir. Xiao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ilk psikotik dönemdeki şizofreni hastalarında ilerleyen haftalarda GDNF düzeyinde yükselme görülürken bizim çalışmamızda düşüşün gözlenmesi, çalışmamıza dahil edilen şizofreni hastalarının bir kısmının kronik şizofreni hastası olması ve tedavi almakta iken akut alevlenme yaşayan hastaların çalışmamıza dahil edilmiş olmasından kaynaklanmış olabilir[5].

5.3. Şizofreni ve EGF Düzeyi Arasındaki İlişkinin Tartışılması

EGF'nin beyinde özellikle dopaminerjik nöronların büyümesi ve sağ kalımına etkisi bilindiğinden şizofreni hastalarında EGF ve EGF reseptör anormalliklerinin meydana gelmiş olabileceği düşünülmektedir[6,7]. Bu sebeple şizofreni ve EGF ilişkisini inceleyen oldukça fazla sayıda çalışma yapılmaktadır. Bu çalışmaların sonuçları farklı yönlerde değişimler bildirmiştir. Hashimoto ve arkadaşlarının, daha önce ilaç tedavisi almayan ve ilaç tedavisi alan şizofreni hastalarında serum EGF düzeylerini inceledikleri bir çalışmada, şizofreni hastaları ile kontrol grubu arasında serum EGF düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı çalışmada hasta grupları kombine edilerek incelendiğinde serum EGF düzeyi ile Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçek (BPRS) puanı arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir[62]. Haring ve arkadaşlarının ilk atak şizofreni hastalarında tedavi ile serum EGF düzeyindeki değişimi incelediği bir çalışmada, antipsikotik tedavi öncesinde şizofreni hastalarında serum EGF düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Şizofreni hastalarında serum EGF düzeyinde 7 aylık antipsikotik tedavi sonrasında anlamlı bir düşüş olduğu ve bu düşüşün pozitif semptomlardaki azalma ile önemli ölçüde ilişkili olduğu tespit edilmiştir[47].

İkeda ve ark. yaptıkları bir çalışmada serum EGF düzeyi kronik şizofreni hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre düşük olarak saptanırken hastalık süresi arttıkça serum EGF düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir[63]. Futamura ve arkadaşlarının, şizofreni hastalarının serum ve beyindeki EGF düzeylerini incelemiş olduğu bir çalışmada, şizofreni hastalarında serum EGF düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük olduğu ve hastalık süresi ile serum EGF düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Şizofreni hastaları tedavi alan ve almayan grup olarak incelendiğinde ise antipsikotik tedavinin serum EGF düzeyi ile ilişkili olmadığı tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada postmortem şizofreni hastalarının beyinlerinde bazı bölgelerde kontrol grubuna kıyasla EGF düzeyleri önemli ölçüde azalırken, EGFR ekspresyonunun arttığı ve bu artışın EGF regülasyon bozukluğundan kaynaklanabileceği tahmin edilmiştir. Bu sonuçlar tıbbi tedaviden bağımsız olarak, şizofreni hastalarında hem merkezi hem de periferik organlarda EGF ekspresyonunun bozulduğu şeklinde yorumlanmıştır[45]. Yakın zamanda Zhang ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, daha önce ilaç tedavisi almayan ve ilaç tedavisi alan şizofreni hastalarında, sağlıklı kontrol grubuna göre serum EGF düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır. Her iki gruptaki şizofreni hastalarında serum EGF düzeyi ile PANSS genel alt ölçek puanı arasında negatif korelasyon olduğu tespit edilmiştir[7]. Yine Zhang ve arkadaşlarının tedavinin şizofreni hastalarında serum EGF düzeyindeki değişimini incelemek üzere yaptığı başka bir çalışmada ise, şizofreni hastalarında serum EGF düzeyinin sağlıklı kontrol grubundan anlamlı derecede düşük olduğu ve EGF düzeyinde tedavi ile anlamlı derecede değişimin olmadığı saptanmıştır. Bazal EGF düzeyinin PANSS pozitif ve genel alt ölçek puanı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca hem bazal EGF düzeyinin hem de serum EGF düzeyindeki değişimin klinik yanıt ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir[64].

Bizim çalışmamızda da literatürdeki önceki sonuçların geneliyle uyumlu biçimde serum EGF düzeyinin şizofreni hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre her üç zamanda da anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir. EGF'nin merkezi sinir sisteminde dopaminerjik nöronların gelişiminde etkin rol oynadığı, ayrıca glutamat toksisitesini önleyerek nöron sağ kalımını arttırdığı bilinmektedir[6]. Futamura ve arkadaşları postmortem şizofreni hastalarının prefrontal kortekslerinde EGFR ekspresyonunun artarken, EGF'nin konsantrasyonunun azaldığı gözlemlemiştir. Yine aynı çalışmada da çalışmamız ile uyumlu olarak hastaların serumlarında EGF düzeyleri kontrollere göre düşük tespit

edilmiştir[45]. Çalışmamızda EGF düzeyinindeki düşüklüğün, şizofreni hastalarının beyinlerinde nörokimyasal veya fonksiyonel kusurlar olduğunu gösterdiği ve şizofreninin dopaminerjik hiperfonksiyon hipotezi ile de uyumlu olduğu söylenebilir. Çalışmamızda hasta grubunda serum EGF düzeylerinde antipsikotik tedavi sonrasında anlamlı bir değişim göstermemesi, EGF'nin yapısal bir biyobelirteç adayı olabileceğini düşündürmektedir.

Son olarak şizofreni hastalarında 8. haftada bakılan serum EGF düzeyinin PANSS toplam ve negatif alt ölçek puanı ile negatif korele olduğu tespit edilmiştir. Bu da hastalık şiddetinin artışıyla EGF düzeyindeki düşüşün belirginleştiğini işaret etmektedir. Literatürdeki genel gözlemleri ve bizim bulgularımızı birlikte ele aldığımızda serum EGF düzeylerinin, hastalık psikopatolojisi ile bağlantılı olabileceği ve potansiyel olarak hastalık şiddetiyle de ilişki gösteren yapısal bir biyobelirteç olarak önerilebileceğini göstermektedir.

5.4. Çalışmamızın Kısıtlılıkları

Hasta ve kontrol gruplarındaki olgu örnekleminin görece az sayıdan oluşması nedeniyle hastalar arasında ilk atak ya da kronik şizofreni ayrımı yapılamamıştır. Çalışmaya dahil ettiğimiz şizofreni hastalarının kullanmış olduğu ilaçlar her ne kadar benzer ilaç grupları olsa da birebir aynı ilaç ve doz olmamaları sebebiyle ilaç etkileri tam olarak dışlanamamıştır. Serum IGF-1, GDNF, EGF'nin sadece serum düzeyleri ölçülmüş olup bu ölçümün merkezi sinir sistemindeki miktarı ne kadar yansıttığı tam olarak bilinememektedir. Bu nedenle, bulguların bizim örneklemimizin dışında herhangi bir şekilde genellenmesi dikkatli bir şekilde yapılmalıdır ve bu sonucu doğrulamak için büyük ölçekli klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Serum IGF-1, GDNF, EGF'nin tedavinin ilerleyen dönemlerinde de incelenmesi sonuçların güvenilirliğini arttırabilir. Son olarak sağlıklı kontrol grubu çoğunlukla eğitim düzeyi yüksek populasyondan oluşmakta olup bu durum grupların homojen dağılımını etkilemiştir.

6. SONUÇ

1. Çalışmamız atak dönemindeki şizofreni hastalarında tedavi ile serum IGF-1, EGF, GDNF düzeylerindeki değişimi uzunlamasına kesitsel olarak inceleyen ilk çalışmadır.
2. Çalışmamızda şizofreni hastalarında tedaviden sonra PANSS toplam puanında yaklaşık % 30 azalma tespit edilmiştir.
3. Şizofreni hastalarında 4. haftada ve 8. haftada bakılan serum IGF-1 düzeyinin, kontrol grubuna göre düşük olduğu bulunmuştur.
4. Şizofreni hastalarında 8. haftadaki PANSS toplam ve negatif alt ölçek puanı ile serum IGF-1 düzeyinin negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.
5. Şizofreni hastalarında 8. haftadaki serum GDNF düzeyinin, kontrol grubuna göre düşük olduğu bulunmuştur.
6. Şizofreni hastalarında başvuru sırasındaki serum GDNF düzeyi ile PANSS pozitif alt ölçek puanı arasında negatif korelasyon bulunduğu ve 8. haftadaki serum GDNF düzeyi ile PANSS toplam ve negatif alt ölçek puanı arasında negatif korelasyon bulunduğu tespit edilmiştir.
7. Şizofreni hastalarında serum EGF düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre her üç zamanda da düşük olduğu bulunmuştur.
8. Şizofreni hastalarında serum EGF düzeyinde antipsikotik tedavi sonrasında anlamlı bir değişim tespit edilmemiştir.
9. Son olarak şizofreni hastalarında 8. haftada bakılan serum EGF düzeyinin PANSS toplam ve negatif alt ölçek puanı ile negatif korele olduğu tespit edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Bölüm 16: Şizofreni. Editörler: Öztürk MO, Uluşahin A. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*. 14. Baskı. Nobel Tıp Yayınevleri Ltd. Şti. 2016:189-248.

2. Uzun Ö. Bölüm 7: Şizofreni Spektrumu ve Psikotik Bozukluklar. Editörler: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Çeviri Editörü: Bozkurt A. *Kaplan & Sadock Psikiyatri*. 11. Baskı. Güneş Tıp Kitapevleri. 2016:300-323.

3. Aronson JK, Ferner RE. Biomarkers-A General Review. *Curr Protoc Pharmacology*, 2017;76(1):9.23.1-9.23.17.

4. Aydın O, Taş C, Aydın PU ve ark. Şizofreni Hastalarının Anneleri İle Sağlıklı Kontrollerin Yürütücü İşlev, Sosyal Biliş ve Plazma Oksitosin Düzeylerinin Karşılaştırılması: Yeni Bir Endofenotip Arayışı. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 2017;18(4):307-313.

5. Xiao W, Ye F, Ma L, ve ark. Atypical antipsychotic treatment increases glial cell line-derived neurotrophic factor serum levels in drug-free schizophrenic patients along with improvement of psychotic symptoms and therapeutic effects. *Psychiatry Research*, 2016;246:617-622.

6. Wong RWC, Guillaud L. The role of epidermal growth factor and its receptors in mammalian CNS. *Cytokine Growth Factor Reviews*, 2004;15(2-3):147-156.

7. Zhang X, Xiao W, Chen KY, ve ark. Decreased Serum EGF in First-episode and Chronic Schizophrenia Patients: Negative Correlation with Psychopathology. *Scientific Reports 2020 10:1*, 2020;10(1):1-7.

8. Chao XL, Jiang SZ, Xiong JW, ve ark. The association between serum insulin-like growth factor 1 and cognitive impairments in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 2020;285:1-26

9. Kocal Y, Karakuş G, Sert D. Şizofreni: Etyoloji, Klinik Özellikler ve Tedavi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 2017;26(2):251-267.

10. Khan A, Powell SB. Sensorimotor Gating Deficits in "Two-Hit" Models of Schizophrenia Risk Factors. *Schizophreni Research*, 2018;198:68-83.

11. Saka MC. Şizofreni Genetiği. Editörler: Esen Danacı A, Böke Ö, Saka MC ve ark. *Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar*. 3. Baskı. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. 2021:289-300.

12. Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Journal of Animal Science*, 1995;16(1):3-34.

13. Rosen CJ. Insulin-Like Growth Factor I and Calcium Balance: Evolving Concepts of an Evolutionary Process. *Endocrinology*, 2003;144(11):4679-4681.

14. Kao PC, Matheny AP, Lang CA. Insulin-like growth factor-I comparisons in healthy twin children. *The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism*, 1994;78(2):310-312.

15. Melmed S. *The Pituitary*. Fourth Edition. Mica Haley Publisher. 2017:85-127

16. Beaune B, Blone S, Fellmann N, ve ark. Serum insulin-like growth factor I and physical performance in prepubertal Bolivian girls of a high and low socio-economic status. *European journal of applied physiology and occupational physiology*, 1997;76(1):98-102.

17. Gluckman PD, Guan J, Williams C, ve ark. Asphyxial brain injury-the role of the IGF system. *Molecular and cellular endocrinology*, 1998;140(1-2):95–99.

18. Burman P, Deijen JB. Quality of life and cognitive function in patients with pituitary insufficiency. *Psychotherapy and psychosomatics,* 1998;67(3):154-167.

19. Bassil F, Fernagut PO, Bezard E, ve ark. Insulin, IGF-1 and GLP-1 signaling in neurodegenerative disorders: targets for disease modification? *Progress in neurobiology,* 2014;118:1-18.

20. Ness JK, Mitchell NE, Wood TL. IGF-I and NT-3 signaling pathways in developing oligodendrocytes: differential regulation and activation of receptors and the downstream effector Akt. *Developmental neuroscience*, 2002;24(5):437-445.

21. Hof PR, Haroutunian V, Copland C, ve ark. Molecular and cellular evidence for an oligodendrocyte abnormality in schizophrenia. *Neurochemical research,* 2002;27(10):1193-1200.

22. Supeno NE, Pati S, Hadi RA, ve ark. IGF-1 acts as controlling switch for long-term proliferation and maintenance of EGF/FGF-responsive striatal neural stem cells. *International journal of medical sciences,* 2013;10(5):522-531.

23. Gunnell D, Holly JMP. Do insulin-like growth factors underlie associations of birth complications, fetal and pre-adult growth with schizophrenia? *Schizophrenia research,* 2004;67(2-3):309-311.

24. Khalil RB. Recombinant human IGF-1 for patients with schizophrenia. *Medical Hypotheses,* 2011;77(3):427-429.

25. Palomino A, González-Pinto A, Martinez-Cengotitabengoa M, ve ark. Relationship between negative symptoms and plasma levels of insulin-like growth factor 1 in first-episode schizophrenia and bipolar disorder patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry,* 2013;44:29-33.

26. Petrikis P, Boumba VA, Tzallas AT, ve ark. Elevated levels of Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) in drug-naïve patients with psychosis. *Psychiatry research,* 2016;246:348-352.

27. Doré S, Kar S, Quirion R. Insulin-like growth factor I protects and rescues hippocampal neurons against β-amyloid- and human amylin-induced toxicity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,* 1997;94(9):4772-4777.

28. Gisabella B, Bolshakov VY, Benes FM. Regulation of synaptic plasticity in a schizophrenia model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,* 2005;102(37):13301-13306.

29. Venkatasubramanian G, Chittiprol S, Neelakantachar N, ve ark. Insulin and insulin-like growth factor-1 abnormalities in antipsychotic-naive schizophrenia. The American journal of psychiatry, 2007;164(10):1557-1560.

30. Demirel A, Demirel OF, Emül M, ve ark. Relationships between IGF-1, schizophrenia, and treatment of metabolic syndrome. *Comprehensive psychiatry,* 2014;55(6):1391-1397.

31. Lin PY, Tseng PT. Decreased glial cell line-derived neurotrophic factor levels in

patients with depression: A meta-analytic study. *Journal of psychiatric research,* 2015;63:20-27.

32. Ibáñez CF, Andressoo JO. Biology of GDNF and its receptors - Relevance for disorders of the central nervous system. *Neurobiology of disease,* 2017;97(Pt B):80–89.

33. Cintrón-Colón AF, Almeida-Alves G, Boynton AM, ve ark. GDNF synthesis, signaling, and retrograde transport in motor neurons. *Cell and tissue research,* 2020;382(1):47-56.

34. Tunca Z, Kivircik Akdede B, Özerdem A, ve ark. Diverse glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) support between mania and schizophrenia: A comparative study in four major psychiatric disorders. *European Psychiatry,* 2015;30(2):198-204.

35. Barbosa IG, Huguet RB, Sousa LP, ve ark. Circulating levels of GDNF in bipolar disorder. *Neuroscience Letter,* 2011;502(2):103-106.

36. Zhang X, Zhang Z, Sha W, ve ark. Effect of treatment on serum glial cell line-derived neurotrophic factor in bipolar patients. *Journal of affective disorders,* 2010;126(1-2):326–329.

37. Lundborg C, Hahn-Zoric M, Biber B, ve ark. Glial cell line-derived neurotrophic factor is increased in cerebrospinal fluid but decreased in blood during long-term pain. *Journal of neuroimmunology,* 2010;220(1-2):108-113.

38. Zhang X, Zhang Z, Sha W, ve ark. Electroconvulsive therapy increases glial cell-line derived neurotrophic factor (GDNF) serum levels in patients with drug-resistant depression. *Psychiatry Research,* 2009;170(2-3):273-275.

39. Ubhi K, Inglis C, Mante M, vd. Fluoxetine ameliorates behavioral and neuropathological deficits in a transgenic model mouse of α-synucleinopathy. *Experimental neurology,* 2012;234(2):405-416.

40. Shim SH, Hwangbo Y, Yoon HJ, ve ark. Increased levels of plasma glial-derived neurotrophic factor in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Nordic journal of psychiatry,* 2015;69(7):546-551.

41. Niitsu T, Shirayama Y, Matsuzawa D, ve ark. Association between serum levels of glial cell-line derived neurotrophic factor and attention deficits in schizophrenia. *Neuroscience Letter*, 2014;575:37-41.

42. Airaksinen MS, Saarma M. The GDNF family: signalling, biological functions and therapeutic value. *Neuroscience,* 2002;3(5):383-394.

43. Galvez-Contreras AY, Campos-Ordonez T, Lopez-Virgen V, ve ark. Growth factors as clinical biomarkers of prognosis and diagnosis in psychiatric disorders. *Cytokine & Growth factor reviews,* 2016;32:85-96.

44. Yamamori H, Ishima T, Yasuda Y, ve ark. Assessment of a multi-assay biological diagnostic test for mood disorders in a Japanese population. *Neuroscience Letter,* 2016;612:167-171.

45. Futamura T, Toyooka K, Iritani S, ve ark. Abnormal expression of epidermal growth factor and its receptor in the forebrain and serum of schizophrenic patients. *Molecular Psychiatry*, 2002;7(7):673-682.

46. Hänninen K, Katila H, Anttila S, ve ark. Epidermal growth factor a61g polymorphism is associated with the age of onset of schizophrenia in male patients. *Journal of Psychiatric Research,* 2007;41(1-2):8-14.

47. Haring L, Koido K, Vasar V, ve ark. Antipsychotic treatment reduces psychotic symptoms and markers of low-grade inflammation in first episode psychosis patients, but increases their body mass index. *Schizophrenia Research*, 2015;169(1-3):22-29.

48. Leucht S, Kane JM, Kissling W, ve ark. What does the PANSS mean? *Schizophrenia Research*, 2005;79(2-3):231-238.

49. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 1987;13(2):261-276.

50. Kostakoğlu AE, Batur S, Tiryaki A, ve ark. Reliability and Validity of the Turkish version of the Positive and Negative Syndrome Scale. *Türk Psikoloji Derg*isi 1999;14:23-34.

51. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. *The British Journal of Psychiatry,* 1993;22:39-44.

52. Aydemir Ö, Danacı AE, Deveci A, ve ark. Calgary Depresyon Ölçeğinin şizofreni hastalarında geçerlik ve güvenirlilik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi,* 2000;37(2):82-86.

53. Yesilkaya UH, Gica S, Ilnem MC, ve ark. Evaluation of IGF-1 as a novel theranostic biomarker for schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research,* 2021;140:172-179.

54. Wu MK, Huang CY, Liou YJ, ve ark. Glucose-insulin homeostasis, lipid profiles and GH-IGF-IGFBP axis in clozapine-treated schizophrenic obesity versus non-psychiatric obesity. *International journal of obesity,* 2008;32(3):436-442.

55. Palomino A, González-Pinto A, Martinez-Cengotitabengoa M, ve ark. Relationship between negative symptoms and plasma levels of insulin-like growth factor 1 in first-episode schizophrenia and bipolar disorder patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry,* 2013;44:29-33.

56. Rosen CJ, Pollak M. Circulating IGF-I: New Perspectives for a New Century. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM,* 1999;10(4):136-141.

57. Zhang X, Tang X, Zhou C, ve ark. Serum BDNF and GDNF in Chinese male patients with deficit schizophrenia and their relationships with neurocognitive dysfunction. *BMC Psychiatry,* 2019;19(254):1-9.

58. Xiao W, Ye F, Liu C, ve ark. Cognitive impairment in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia: Relationships with serum concentrations of brain-derived neurotrophic factor and glial cell line-derived neurotrophic factor. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry,* 2017;76:163-168.

59. Chu CS, Chu CL, Wu CC, Lu T. Serum nerve growth factor beta, brain- and glial-derived neurotrophic factor levels and psychopathology in unmedicated patients with schizophrenia. *Journal of the Chinese Medical Association: JCMA,* 2018;81(6):577-581.

60. Tikir B, Asan O, Uzdogan A, ve ark. Association of Glial Cell-Line Derived Neurotrophic Factor and Nerve Growth Factor with Duration of Untreated Psychosis and Clinical Symptoms in Drug-Naive Schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology,* 2021;31(3):252-260.

61. Skibinska M, Kapelski P, Pawlak J, vd. Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) serum level in women with schizophrenia and depression, correlation with clinical and metabolic parameters. *Psychiatry Research,* 2017;256:396-402.

62. Hashimoto K, Shimizu E, Komatsu N, vd. No changes in serum epidermal growth factor levels in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research,* 2005;135(3):257-260.

63. Ikeda Y, Yahata N, Ito I, ve Low serum levels of brain-derived neurotrophic factor and epidermal growth factor in patients with chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research,* 2008;101(1-3):58-66.

64. Zhang X, Xiao W, Chen KY, ve ark. Serum Epidermal Growth Factor is Low in Schizophrenia and Not Affected by Antipsychotics Alone or Combined With Electroconvulsive Therapy. *Frontiers in Psychiatry,* 2020;11(104):1-7

EKLER

Ek 1: Olgu Rapor Formu

Ek 2: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)

Ek 3: Calgary Şizofreni Depresyon Ölçeği

Ek 1: Olgu Rapor Formu

Tarih: ……...

<u>Kod :</u>

Cinsiyet: Erkek ( ) Kadın ( )

Yaş: .....

Eğitim (Başarı ile tamamladığı yıl): .....

Medeni Durum:

Evli ( ) Bekar ( ) Boşanmış/Dul/Ayrı ( )

Yaşam Biçimi:

Anne Baba ( ) Eş-Çocuk ( )

Yalnız ( ) Diğer ( ).....

Meslek: .....

Şimdiki İş Yaşamı:

Çalışıyor ( ) Çalışmıyor ( )

Boy:.....

Kilo:.....

BKG: .....

Aile öyküsü: .....

Ek Hastalık:.....

Hastalık Başlangıç Yaşı: .....

Hastalığın Süresi/Yıl: .....

Toplam Hastane Yatış Sayısı: .....

Sigara: Yok ( ) Var ( ) ise ..... Miktar/Gün

Alkol: Yok ( ) Var ( ) Var ise belirtiniz: .....

Madde Kul. : Yok ( ) Var ( ) Var ise belirtiniz: .....

Kullandığı ilaçlar:

Ek 2: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)

Ad, Soyad: Tarih:

Uygulayan doktor:

PANSS

Pozitif Belirtiler	Yok (1)	Çok Hafif (2)	Hafif (3)	Orta Düzeyde (4)	Orta Derecede Ağır (5)	Ağır (6)	Çok Ağır (7)
P1 Sanrılar	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P2 Düşünce dağınıklığı	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P3 Varsanılar	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P4 Taşkınlık	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P5 Büyüklük duyguları	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P6 Şüphecilik kötülük	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P7 Düşmanca tutum	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
						Skor:	☐

Negatif Belirtiler	Yok (1)	Çok Hafif (2)	Hafif (3)	Orta Düzeyde (4)	Orta Derecede Ağır (5)	Ağır (6)	Çok Ağır (7)
N1 Duygulanımda küntleşme	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
N2 Duygusal içeçekilme	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
N3 İlişki kurmada güçlük	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
N4 Pasif biçimde kendini toplumdan çekme	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
N5 Soyut düşünme güçlüğü	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
N6 Konuşmanın kendiliğinden ve akıcılığının kaybı	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
N7 Steriotipik düşünme	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
						Skor:	☐

Genel Psikopatoloji	Yok (1)	Çok Hafif (2)	Hafif (3)	Orta Düzeyde (4)	Orta Derecede Ağır (5)	Ağır (6)	Çok Ağır (7)
G1 Bedensel kaygı	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G2 Anksiyete	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G3 Suçluluk duyguları	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G4 Gerginlik	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G5 Manyerizm	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G6 Depresyon	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G7 Motor yavaşlama	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G8 İşbirliği kuramama	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G9 Olağandışı düşünce	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G10 Yönetim bozukluğu	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G11 Dikkat azalması	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G12 Yargılama ve içgörü	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G13 İrade bozukluğu	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G14 Dürtü kontrolsüzlüğü	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G15 Zihinsel aşırı uğraş	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G16 Aktif biçimde sosyal	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Toplam skor: ☐ **Skor:** ☐

Ek 3: Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği

Calgary Şizofrenide Depresyon Olçeği Uygulayan: Tarih:

Hasta No:

1. Depresyon: Son iki hafta boyunca ruh halinizi nasıl tanımlarsınız? Yeterince neşelenebiliyor muydunuz, yoksa son zamanlarda aşırı çökkün ya da üzüntülü müydünüz? Son iki hafta içinde, her gün ne kadar sıklıkta kendinizi [KENDİ KELİMELERİ] hissediyorsunuz? Gün boyu?

- ☐ 0. Yok
- ☐ 1. Hafif: Sorulduğunda biraz üzüntü ya da güvensizlik ifade eder
- ☐ 2. Orta: Son iki hafta boyunca zamanın neredeyse yarısından fazlasında süren belirgin çökkün duygudurum: her gün var
- ☐ 3. Şiddetli: Her gün zamanının yarısından fazlasında süren, olağan motor ve toplumsal işlevselliği etkileyen belirgin çökkün duygudurum

2. Umutsuzluk: Geleceğinizi nasıl görüyorsunuz? Sizin için herhangi bir gelecek var mı? Yoksa yaşam oldukça umutsuz mu görünüyor? Kendinizi koyuverdiniz mi yoksa hala çaba göstermek için neden var mı?

- ☐ 0. Yok
- ☐ 1. Hafif: Son iki hafta boyunca bazen umutsuzluğa kapılmış ama hala gelecek için belli düzeyde umut taşıyor
- ☐ 2. Orta: Son iki hafta boyunca ısrarlı, orta düzeyde umutsuzluk duygusu. İşlerin daha iyiye gidebileceği konusunda ikna edilebiliyor
- ☐ 3. Şiddetli: Israrlı ve sıkıntı veren umutsuzluk duygusu

3. Değersizlik Duygusu: Başka insanlarla karşılaştırdığınızda, kendinizi nasıl görüyorsunuz? Kendinizi başka insanlardan daha mı iyi, daha mı kötü, yoksa yaklaşık aynı düzeyde mi görüyorsunuz? Kendinizi başkalarından aşağıda ya da hatta değersiz mi hissediyorsunuz?

- ☐ 0. Yok
- ☐ 1. Hafif: Kısmen aşağılık duygusu var; değersizlik duygusu düzeyine ulaşmıyor.
- ☐ 2. Orta: Kişi kendini değersiz hissediyor; ama zamanının yarısının azında
- ☐ 3. Şiddetli: Kişi zamanın yarısından fazlasında kendisini değersiz hissediyor. Öyle olmadığı konusunda ikna edilebiliyor

4. Suçlulukla İlgili Alınma Düşünceleri: Bir konuda itham edildiğiniz ya da hatta haksız yere suçlandığınız duygusuna kapıldınız mı? Hangi konuda? (Doğrulanabilir itham ya da suçlamaları dahil etmeyin. Suçluluk sanrılarını dışlayın)

- ☐ 0. Yok
- ☐ 1. Hafif: Kişi zamanın yarısından azında kendini itham altında hisseder ama suçlu hissetmez
- ☐ 2. Orta: İtham altında olduğuna dair ısrarlı duygular ve/veya ara sıra suçlu olduğuna dair duygular
- ☐ 3. Şiddetli: Suçlu olduğuna dair ısrarlı duygular. İkna edilmeye çalışılınca, öyle olmadığını kabul eder

5. Patolojik Suçluluk: Geçmişte yapmış olabileceğiniz önemsiz şeylerden dolayı kendinizi kabahatli bulma eğiliminde misiniz? Bu konuyla bu derecede uğraşmayı hakkettiğinizi düşünüyor musunuz?

- ☐ 0. Yok
- ☐ 1. Hafif: Kişi bazen bazı küçük kabahatler konusunda olması gerekenden daha fazla suçluluk duyar, ama bu, zamanın yarısından azını alır
- ☐ 2. Orta: Kişi çoğu zaman (zamanın yarısından fazlasında) önemini abarttığı geçmiş eylemleri konusunda suçluluk duyar
- ☐ 3. Şiddetli: Kişi çoğu zaman kötü giden her şey için, hatta kendi hatası olmasa bile kendini kabahatli hisseder

6. Sabah Depresyonu: Son iki hafta boyunca, kendinizi çökkün hissederken, bu çökkünlüğün günün belli bir zamanında daha kötüleştiğini fark ettiniz mi?

- ☐ 0. Yok: Depresyon yok
- ☐ 1. Hafif: Depresyon var ama gün içi değişkenlik yok
- ☐ 2. Orta: Depresyonun sabahları kötüleştiği kendiliğinden belirtilir
- ☐ 3. Şiddetli: Sabahları belirgin biçimde daha kötü olan ve işlevselliğin bozulduğu depresyon akşamları düzelir

7. Erken Uyanma: Sabahları normalden daha erken mi uyanıyorsunuz? Bu, haftada kaç kez oluyor?

- ☐ 0. Yok: Erken uyanma yok
- ☐ 1. Hafif: Ara sıra (en çok haftada iki kez) olağan ya da gerekli uyanma zamanından en az 1 saat önce uyanıyor
- ☐ 2. Orta: Çoğunlukla (haftada en fazla 5 kez) olağan ya da gerekli uyanma zamanından en az 1 saat önce uyanıyor
- ☐ 3. Şiddetli: Her gün uyanma zamanından en az 1 saat önce uyanıyor

8. Özkıyım: Hayatın yaşamaya değer olmadığını hissediyor musunuz? Yaşamınıza son vermek hiç içinizden geçti mi? Kendinize ne yapabileceğinizi düşündünüz? Gerçekten denediniz mi?

- ☐ 0. Yok
- ☐ 1. Hafif: Sıklıkla keşke ölmüş olsaydım biçiminde düşünceler ya da ara sıra özkıyım düşünceleri
- ☐ 2. Orta: Üzerinde uğraşılmış özkıyım tasarısı ama girişimde bulunulmamıştır
- ☐ 3. Şiddetli: Açıkça ölümle sonuçlanmak üzere hazırlanmış özkıyım girişimi (örn.: şans eseri fark edilme ya da etkisiz yöntem)

9. Gözlenen Depresyon: Tüm görüşme boyunca görüşmecinin gözlemlerine dayanır. Görüşmede uygun anlarda sorulan "Kendinizi ağlamaklı hissediyor musunuz?" sorusu bu gözle için gerekli bilgiyi sağlayabilir.

- ☐ 0. Yok
- ☐ 1. Hafif: Görüşmenin belirgin olarak yansız konuşmalarını içeren bölümlerinde bile kişi üzgün ya da kederli görünmektedir.
- ☐ 2. Orta: Kişi görüşme boyunca sıkkın, tek düze bir ses tonuyla üzgün ve kederli görünmektedir ve bazen ağlar ya da ağlamaklı olur.
- ☐ 3. Şiddetli: Kişi sıkıntı veren konularda boğulacak gibi olur, sıklıkla derin iç çeker ve açıkça ağlar, ya da kişi ısrarlı olarak ıstıraptan donakalmış durumdadır ancak görüşmeci depresyonun varolduğundan emindir.

Skor: ☐