



T.C.  
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RUH SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Şizofreni Hastalarında Optik Koherans  
Tomografi Bulgularının Bilişsel İşlevler,  
Psikotik Belirtiler ve İnflamatuvar  
Biyobelirteçler ile İlişkisi**

Dr. Ayşe KURTULMUŞ  
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Prof.Dr. İsmet KIRPINAR  
İSTANBUL  
OCAK 2018

## ÖNSÖZ

*Psikiyatri uzmanlık eğitimim boyunca öğrenme ve öğretmeye duyduğu tutkuyu büyük bir hayranlıkla izlediğim, asistanı olmayı bir şans ve onur olarak gördüğüm değerli hocam Prof. Dr. İsmet Kırpınar'a,*

*Bilgi, birikim ve deneyimlerinden yararlandığım, birlikte çalışma imkânı bulduğum kıymetli hocalarım Doç. Dr. Erdem Deveci, Yrd. Doç. Dr. Ahmet Öztürk, Öğr. Gör. Dr. Onur Yılmaz, Uzm. Dr. Çiğdem Dilek Şahbaz ve Uzm. Dr. Ebru Şahan'a,*

*Yalnızca mesleki eğitimimle kalmayıp, hayata dair pek çok konuda bana ablalık yapan Yard. Doç. Dr. Aynur Görmez'e,*

*Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Gülsen Babacan Yıldız, Yard. Doç. Dr. Vahdet Görmez ve Yard. Doç. Dr. Cahid Örengül'e,*

*Bu çalışmanın ortaya çıkmasında değerli katkıları bulunun Prof. Dr. Mehmet Hakan Özdemir, Prof. Dr. Abdurrahim Koçyiğit, Uzm. Dr. Ahmet Elbay ve Öğr. Gör. Eray Metin Güler'e,*

*Başta Dr. Gamze Sönmez Avaroğlu olmak üzere Fatih Toplum Ruh Sağlığı Merkezi'nin tüm çalışanlarına,*

*Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım, kliniği ikinci evim olarak hissetmeme neden olan, her biri birbirinden kıymetli sevgili asistan arkadaşlarıma,*

*Birlikte çalıştığımız psikolog arkadaşlarıma, kliniğimizin hemşire ekibine, yardımcı sağlık personellerine, tıbbi sekreterlerine ve güvenlik görevlilerimize,*

*Berber büyüdüğüm, tez süreci dahil hayatımın her anında yanımda olan, varlıklarına her daim müteşekkir olduğum kıymetli dostlarıma,*

*Tezimin her aşamasında yardımını benden esirgemeyen, hayatımı güzelleştiren sevgili Fatih'e,*

*Ve son olarak, sevgi ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, beni şefkatle yetiştiren, minnetimi kelimelerle ifade edemeyeceğim, en büyük şükür sebeplerim sevgili babam Numan Kurtulmuş, annem Sevgi Kurtulmuş ve biricik kardeşlerim İsmail ve Emir'e*

*Teşekkürlerimle...*

## ÖZET

**Giriş:** Şizofreni hastalarında beyin görüntüleme çalışmaları hastalığın patofizyolojisinde rol oynayan nörodejeneratif süreçleri destekler nitelikte; gri madde hacminde azalma, ventriküler genişleme gibi çeşitli yapısal değişikliklerin olduğunu ve bu değişikliklerin bilişsel işlev bozuklukları ile korelasyon gösterdiğini ortaya çıkarmaktadır. Optik Koherans Tomografi (OKT), psikiyatrik hasta grubunda yeni yeni kullanılmaya başlanmış noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. Yapılan az sayıdaki çalışmada, şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla retinal katmanlarda incelmeye olduğu saptanmış ve bu bulguların santral sinir sistemindeki yıkımın bir göstergesi olabileceği öne sürülmüştür. Bu çalışmada şizofreni hastalarında OKT bulgularının bilişsel işlevler, klinik parametreler ve şizofreni patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen inflamatuvar biyobelirteçlerle ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

**Yöntem:** Çalışmaya DSM-5' e göre şizofreni tanısı almış 50 hasta ve hastalarla yaş ve cinsiyet bakımından eşleşmiş 40 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Deneklere bilişsel işlevleri değerlendirmek için Wisconsin Kart Eşleme testi, Stroop testi, İz Sürme Testi, Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi uygulanmıştır. Hastalık şiddeti Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) ile değerlendirilmiştir. OKT aracılığıyla deneklerin retinal sinir lifi tabakası (RSLT), ganglion hücre tabakası (GHT), iç pleksiform tabaka (IPT), koroid ve makula kalınlıkları değerlendirilmiştir. Ayrıca serum örneklerinden ELISA yöntemi ile IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  düzeyleri ölçülmüştür. Tüm katılımcıların açlık glukoz, trigliserid, HDL-kolesterol ve CRP düzeyleri de değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla her üç sitokin düzeyinin de anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır ( $p < 0.001$ ). Hasta grubunda IL-1 $\beta$  düzeyleri ile İz Sürme- B formu süresi arasında ters ( $p = 0.03$ ), SBST Anlık bellek puanları arasında pozitif bir ilişki ( $p = 0.05$ ); IL-6 ile 5. kart düzeltme sayısı ile pozitif ( $p = 0.03$ ), WKET tamamlanan kategori sayısı ile ters ( $p = 0.04$ ) bir korelasyon saptanmıştır. Gruplar arasında OKT parametrelerinden IPT kalınlığının hasta grubunda anlamlı olarak daha ince olduğu ( $p = 0.04$ ), diğer parametrelerin gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermediği saptanmıştır. Ayrıca hasta grubunda; koroid kalınlığı ile Stroop 2. Kartı tamamlama süresi arasında ters ( $p = 0.05$ ), SBST anlık bellek puanları ( $p = 0.002$ ) ve WKET perseveratif olmayan hata sayısı ( $p = 0.02$ ) arasında pozitif bir

ilişki; RSLT kalınlığı ile SBST anlık bellek puanları arasında pozitif bir ilişki ( $p=0.04$ ); GHT kalınlığı ile ise WKET ilk kategoriye tamamlamada kullanılan deneme sayısı ( $p=0.03$ ) arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. Hastalarda OKT parametreleri ile sitokin düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır.

**Sonuç:** Çalışmamızda şizofreni hastalarında IPT kalınlığında anlamlı bir inceleme saptanmıştır. Retinal katman kalınlıklarının çeşitli bilişsel testlerle korele olduğunun gözlenmesi OKT parametrelerinin santral nörodejenerasyonu yansıttığı varsayımını desteklemektedir. Bu nedenle, bu alanda daha büyük örneklem gruplarıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca, bulgularımız şizofreni hastalarında anormal immün yanıt hipotezini desteklerken, çeşitli bilişsel alt testlerin de sitokin düzeyleri ile ilişkili olduğu gözlenmektedir. Şizofrenide sıklıkla üzerinde durulan inflamatuvar süreçlerin, hastalığın patofizyolojisinde nasıl bir rol oynadığının belirlenebilmesi ve klinik pratikte hangi belirtilerle ilinti olduğunun saptanması şizofreninin tedavi seçeneklerinin gelişmesine yardımcı olacaktır.

## ABSTRACT

### **The Relation of Optical Coherence Tomography Findings with Psychotic Symptoms, Cognitive Functions and Inflammatory Biomarkers in Patients with Schizophrenia**

**Introduction:** Neuroimaging studies have revealed that there are some structural changes such as gray matter volume reduction, ventricular enlargement in patients with schizophrenia, which support the neurodegenerative hypothesis of the disease, and some studies indicating that these changes are correlated with the level of cognitive impairment. Optical Coherence Tomography (OCT) is a noninvasive imaging technique and psychiatric use of OCT is relatively new. Decreased thickness of retinal sublayers has been reported in patients with schizophrenia and it has been thought that these changes might be a sign of CNS neurodegeneration. The aim of our study is to investigate the relation of OCT findings with cognitive functions and inflammatory biomarkers which is thought to play a role in pathophysiology of schizophrenia.

**Methods:** Fifty patients who were diagnosed with schizophrenia according to DSM-5 and age and sex-matched 40 healthy controls were recruited in the study. Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Stroop Test, Trail Making Test (TMT), Oktem Verbal Memory Process Test and Reading the mind in the eyes test were applied to evaluate cognitive functions in subjects. Symptom severity was assessed with Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Retinal nerve fiber layer (RNFL), ganglion cell layer (GCL), inner plexiform layer (IPL), choroid and macular thickness were measured and recorded automatically by a spectral OCT device. IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in plasma samples. Fasting glucose, triglycerides, HDL cholesterol and CRP levels were also measured in all subjects.

**Results:** The levels of all three cytokines were significantly higher in the patient group compared to the control group ( $p < 0.001$ ). In the patient group, IL-1 $\beta$  levels were reversely correlated with the time to perform TMT-B ( $p = 0.03$ ) and positively correlated with the immediate memory scores ( $p = 0.05$ ). There was a positive correlation between IL-6 and Stroop 5th card number of correction ( $p = 0.03$ ), and a reverse correlation between IL-6 and WCST number of categories ( $p = 0.04$ ). IPL was found to be significantly thinner in patients than the controls ( $p = 0.04$ ), and the other OCT parameters did not show any significant difference

between the groups. In patients; choroidal thickness was reversely correlated with Stroop 2nd card time scores ( $p = 0.05$ ) and positively correlated with immediate memory scores ( $p = 0.002$ ) and WCST non-perseverative error count ( $p = 0.02$ ) There was also a positive correlation between RNFL thickness and immediate memory scores ( $p = 0.04$ ). GCL thickness was also positively correlated with WCST number of trials to complete the first category scores ( $p = 0.03$ ). There was no relationship between OCT parameters and cytokine levels in the patient group.

**Conclusion:** In our study, IPT thickness was significantly decreased in patients with schizophrenia. Retinal layer thicknesses were also correlated with various cognitive tests. These findings support the hypothesis that OCT parameters might reflect central neurodegeneration. For this reason, further studies are needed to be done with large sample groups. On the other hand, our findings support the hypothesis of abnormal immunity in schizophrenia, and it is observed that various cognitive subtests are related to cytokine levels. Identification of the role of inflammatory processes in the pathophysiology of the disease and its relation with disease symptoms in clinical practice will help to develop treatment options for schizophrenia.

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
RESİMLER DİZİNİ.....	xiii
KISALTMALAR.....	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Şizofreni ve İnflamasyon.....	4
2.1.1. İmmün Sistem ve İnflamatuvar Yanıt.....	5
2.1.2. Şizofreni patogenezinde immün sistemin rolünü destekleyen epidemiyolojik, genetik, postmortem çalışmalar ve nörogörüntüleme çalışmaları.....	10
2.1.3. Şizofreni patogenezinde rol oynayan immün sistem elemanları.....	14
2.1.4. İmmün disregulasyon şizofreninin ortaya çıkmasına nasıl yol açar?.....	21
2.1.5. Antiinflamatuvar tedavi seçenekleri.....	27
2.2. Şizofreni Hastalarında Beyin Görüntüleme ve Optik Koherans Tomografi (OKT) Bulguları.....	28
2.2.1. Şizofreni hastalarında beyin görüntüleme bulguları.....	28
2.2.2. Retina: Beyne açılan pencere!.....	29
2.2.3. Optik Koherans Tomografi (OKT).....	29
2.2.4. OKT ve nörodejeneratif hastalıklar.....	31

2.2.5. OKT ve bilişsel işlevler.....	31
2.2.6. Psikiyatrik hastalıklarda OKT.....	32
2.2.7. Şizofreni hastalarında yapılan oftalmolojik çalışmalar.....	33
2.3. Şizofreni Hastalarında Bilişsel İşlevler.....	35
2.3.1.Şizofreni hastalarında bilişsel alanlarda gözlenen değişiklikler.....	36
2.3.2. Bilişsel işlev bozukluklarının hastalık evresi ve hastalık süresi ile ilişkisi.....	43
2.3.3. Şizofrenide gözlenen bilişsel bozulmanın nörobiyolojisi.....	45
2.3.4. Bilişsel işlev bozukluğu tedavisinde kullanılan ajanlar.....	48
2.3.5. Şizofreni hastalarında bilişsel bozulma ile ilişkili nöroanatomik bölgeler.....	49
2.3.6. Bilişsel işlev bozuklukları ile inflamatuvar biyobelirteçlerin ilişkisi.....	54
2.3.7. MSS'nde gözlenen yapısal/işlevsel değişiklikler ile sitokin düzeylerinin ilişkisi.....	59
3. YÖNTEM ve GEREÇLER.....	61
3.1. Katılımcılar.....	61
3.1.1. Olguların seçim ölçütleri.....	62
3.2. Çalışmada kullanılan gereçler.....	63
3.2.1. Sosyodemografik ve klinik veriler formu.....	63
3.2.2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) .....	63
3.2.3. Nöropsikolojik testler.....	64
3.2.4. Optik Koherans Tomografi.....	69
3.2.5. İnflamatuvar sitokinlerin belirlenmesi.....	72
3.3. İstatistiksel Analizler.....	72
4. BULGULAR.....	73
4.1. Sosyodemografik Veriler.....	73



4.2. Hastaların Klinik Özellikleri.....	74
4.3. Biyokimyasal Parametreler.....	76
4.4. İnflamatuvar Biyobelirteçler.....	77
4.5. Kognitif İşlevler.....	79
4.5.1. Stroop testi.....	79
4.5.2. İz sürme testi.....	80
4.5.3. SBST.....	80
4.5.4. WKET.....	81
4.6. OKT Bulguları.....	82
4.7. Sitokin Düzeyleri ile Klinik Özellikler, Kognitif Parametreler ve OKT bulgularının İlişkisi.....	84
4.8. OKT Bulguları ile Klinik Özellikler ve Kognitif Testlerin İlişkisi.....	89
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>95</b>
5.1. Periferik Sitokin Düzeyleri.....	95
5.2. OKT Bulguları.....	97
5.3. Periferik Sitokinler ile Bilişsel İşlevlerin İlişkisi.....	100
5.4. Periferik Sitokin Düzeyleri ve OKT.....	102
5.5. OKT Bulguları ve Bilişsel İşlevlerin İlişkisi.....	103
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>105</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>107</b>

## **TABLolar DİZİNİ**

**Tablo 1.** Sitokinler, Kaynak Hücreler ve Etki Mekanizmaları

**Tablo 2.** Grupların Sosyodemografik Özellikleri

**Tablo 3.** Hastaların Klinik Özellikleri

**Tablo 4.** Hastaların Tedavi Dağılımı

**Tablo 5.** Hasta ve Kontrol Gruplarının Açlık Glukoz, Trigliserid ve HDL-Kolesterol Düzeyleri

**Tablo 6.** Hasta ve Kontrol Gruplarında İnflamatuar Belirteçler

**Tablo 7.** Hasta ve Kontrol Gruplarının Stroop Testi Puanları

**Tablo 8.** Hasta ve Kontrol Gruplarının İz Sürme Testi ve Gözler Testi Puanları

**Tablo 9.** Hasta ve Kontrol Gruplarının SBST puanları

**Tablo 10.** Hasta ve Kontrollerin WKET puanları

**Tablo 11.** Hasta ve Kontrollerin OKT ölçümleri

**Tablo 12.** Hasta Grubunda Sitokin Düzeylerinin Klinik Özellikler ile İlişkisi

**Tablo 13.** Hasta Grubunda Sitokin Düzeyleri ile OKT Parametrelerinin İlişkisi

**Tablo 14.** Hasta Grubunda Sitokin Düzeyleri ile Kognitif Testlerin İlişkisi

**Tablo 15.** Kontrol Grubunda Sitokin Düzeyleri ile OKT parametrelerinin İlişkisi

**Tablo 16.** Kontrol Grubunda Sitokin Düzeylerinin Kognitif Test Puanları ile İlişkisi

**Tablo 17.** Hasta Grubunda OKT Parametrelerinin Klinik Özelliklerle İlişkisi

**Tablo 18.** Hasta Grubunda OKT Parametreleri ile Kognitif Testlerin İlişkisi-1

**Tablo 19.** Hasta Grubunda OKT Parametreleri ile Kognitif Testlerin İlişkisi-2

**Tablo 20.** Kontrol Grubunda OKT Parametreleri ile Sosyodemografik Özellikler ve Biyokimyasal Parametrelerin İlişkisi

**Tablo 21.** Kontrol Grubunda OKT Parametreleri ile Kognitif Testlerin İlişkisi-1

**Tablo 22.** Kontrol Grubunda OKT Parametreleri ile Kognitif Testlerin İlişkisi-2



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1. Maternal İmmün Aktivasyon (MIA) modeli

Şekil-2. Kinürenin yolağı

Şekil-3. Psikoz gelişiminde immün sistem elemanlarının olası rolü (Özet)

Şekil-4. Grupların ortalama IL-1 $\beta$  düzeyleri

Şekil-5. Grupların ortalama IL-6 ve TNF- a düzeyleri

Şekil-6. Grupların IPT kalınlıklarının karşılaştırılması

## RESİMLER DİZİNİ

**Resim-1.** Optik Koherans Tomografi (OKT) ile Retinal Sinir Lifi Tabakası (RSLT)'nın incelenmesi

**Resim-2.** Stroop Testi Kartları

**Resim-3.** Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) bilgisayar sürümü

**Resim-4.** Ganglion Hücre Tabakası (GHT), İç Pleksiform Tabaka (İPT) ve Koroid kalınlığının ölçümü

**Resim-5.** Makula kalınlığının ölçümü

## **KISALTMALAR**

**BOS:** Beyin omurilik sıvısı

**IL:** İnterlökin

**TNF:** Tümör Nekroz Faktör

**CRP:** C-reaktif Protein

**OKT:** Optik Koherans Tomografi

**NK:** Natural Killer Cell (Doğal Öldürücü Hücre)

**IL-1Ra:** IL-1 Reseptör Antagonisti

**Th:** Yardımcı T lenfosit

**Ts:** Sitotoksik T lenfosit

**sTNFR:** Soluable Tumor Necrosis Receptor

**IFN:** İnterferon

**MHC:** Major Histocompatibility Complex

**MSS:** Merkezi Sinir Sistemi

**MS:** Multipl Skleroz

**HLA:** Human Leukocyte Antigen

**MIA:** Maternal İmmün Aktivasyon

**LPS:** Lipopolisakkarit

**HPA:** Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal Aks

**sIL-2R:** Soluable Interleukin 2 Receptor

**TSPO:** Translokator protein

**Treg:** Regulator T lenfosit

**PV:** Parvalbumin

**RSLT:** Retinal Sinir Lifi Tabakası

**GHT:** Ganglion Hücre Tabakası

**IPT:** İç Pleksiform Tabaka

**DLPFK:** Dorsolateral Prefrontal Korteks

**PHG:** Parahipokampal Girus

**WKET:** Wisconsin Kart Eşleme Testi

**5-HT:** 5-Hidroksitriptamin

**LSD:** Liserjik Asit Dietilamid

**DTI:** Difüzyon Tensör Görüntüleme

**OFK:** Orbitofrontal Korteks

**LTP:** Long Term Potentiation (Uzun süreli potansiyasyon)

**hsCRP:** High sensitive CRP

**SBST:** Sözel Bellek Süreçleri Testi

**BKİ:** Beden Kitle İndeksi

**PANSS:** Pozitif ve Negatif Sendromlar Ölçeği

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Şizofreni halüsinasyon, delüzyon gibi belirtiler dışında bilişsel işlev bozukluklarını da kapsayan kronik seyirli, toplumda %1 oranında görülen psikiyatrik bir hastalıktır. Etyolojisi hala tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber, nörogelişimsel ve nörodejeneratif mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir. Şizofreni hastalarında; nöronlar arası bağlantıların düzenlenmesi, sinaps oluşumu ve uzun süreli potansiyalizasyon ile sinapsların güçlendirilmesi gibi nörogelişimsel basamaklarda anormallikler olduğu bilinmektedir. Sinaps oluşumu ve sinapsların güçlendirilmesinde ortaya çıkan bu aksamalar sonucu oluşan hatalı nöronal devreler özellikle ergenlik döneminde sinaptik budanmanın başlamasıyla elimine edilir ve bu yıkımla beraber ergenlik/erken erişkinlik döneminde hastalık semptomları ortaya çıkar.

Bahsi geçen nörogelişimsel anomalilere neden olan faktörler hala tam olarak aydınlatılamamış olsa da genetik yatkınlıkla beraber çevresel stresörlere yaşamın erken dönemlerinde maruziyetin hastalık patofizyolojisinin gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Genetik faktörlerin şizofreni gelişimindeki rolü yanında monozigot ikizlerde bile yalnız %45-55 oranında konkordans görülmesi sadece genetik faktörlerin değil, epigenetik, çevresel faktörlerin de hastalık gelişiminde rol oynadığını ortaya koymaktadır [1].

İnflamatuar süreçler, şizofreni patogenezine katkıda bulunduğu düşünülen mekanizmalardan biridir. Şizofreni ve inflamatuvar süreçlerin ilişkisi üzerine pek çok çalışma yapılmış olup bu çalışmalardan elde edilen veriler psikotik semptomların ortaya çıkışında immün sistem ve nöroinflamatuvar yanıtın rolünü açığa çıkarmaktadır [2-5]. Bu çalışmalar temel alınarak “immün hipotez” şizofreni etyolojisinde üzerinde durulan bir teori olarak öne çıkmış ve immün sistem değişiklikleri ve nöroinflamasyonun şizofreni de gözlenen ilerleyici nörolojik yıkımla ilişkili olduğu üzerinde büyük ölçüde uzlaşma sağlanmıştır [6, 7]. Bu bağlamda, gelişimsel süreçte ortaya çıkan anormal immün yanıt, genetik yatkınlık dahilinde, nörogelişimsel sekel kaskadını başlatarak kümülatif olarak beyin patolojilerine ve şizofreni gelişimine neden olabilmektedir.



Yapılan epidemiyolojik çalışmalar yaşamboyu geçirilen ciddi enfeksiyonların ve otoimmün hastalıkların şizofreni riskini artırdığını açığa çıkarmıştır [8]. Ayrıca otoimmün hastalık prevalansının şizofreni hastalarında ve hastaların birinci derece yakınlarında yüksek olduğu saptanmıştır [9]. Bu veriler immün hastalıklar ve psikoz arasında ilişki olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. Bu ilişkinin nedeni olarak her iki durum için ortak genetik yatkınlık ve patofizyolojide rol oynayan ortak yollar üzerinde durulmaktadır. Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarında sitokin kaskadının aşırı aktivasyonu ve özellikle proinflamatuvar sitokin yanıtının arttığı bildirilmiştir. Hem kronik hem ilk epizod hastalarla yapılan pek çok çalışmada hastaların beyin omurilik sıvısı (BOS) ya da periferik kanlarında IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, CRP düzeylerinde yükseklik saptanmıştır [4, 10-12].

Çalışmalardan elde edilen veriler şizofrenide anormal immün yanıt ve sitokin kaskadı aktivasyonuna işaret etmekte olsa da hastalarda gözlenen bu anormal immün yanıtın nedeni hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Önceleri perinatal dönemde TORCH grubu enfeksiyonlara maruziyetin immün yanıtı yol açarak sitokin kaskadını aktive edebileceği ve bu aktivasyonun nöronal gelişimi etkileyebileceği düşünülmektedir. Ancak daha sonraları yapılan çalışmalarda hastalık patojeni olmaksızın gözlenen inflamatuvar yanıtın da nöronların normal gelişim sürecini etkileyerek şizofreni gelişimine zemin hazırladığı ortaya çıkarılmış ve şizofreni gelişiminde immün sistemin rolü hastalarda immün sistem ilişkili genlerde bozuklukların saptandığı genetik çalışmalar ile desteklenmiştir [4, 13-15]. Bu bulgular immün sistem disfonksiyonunun şizofreni patofizyolojisinde rol oynayan mekanizmalardan biri olduğunu düşündürmektedir.

Şizofreni hastalarında beyin görüntüleme çalışmaları hastalığın patofizyolojisinde rol oynayan nörogelişimsel/nörodejeneratif bozulmaları destekler nitelikte; gri madde hacminde azalma, ventriküler genişleme gibi çeşitli yapısal değişikliklerin olduğunu ortaya çıkarmıştır ve bu değişiklikler hastalık süresi, özellikle de akut alevlenmelerin süresi ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca nöropsikolojik testlerle yapılan çalışmalarda saptanan bilişsel bozuklukların da nörogörüntüleme teknikleri aracılığıyla elde edilen bulgularla korelasyon gösterdiği bilinmektedir. Öte yandan, şizofreni hastalarında gözlenen söz konusu bilişsel yıkım ve nörogörüntüleme bulgularının hastaların sağlıklı birinci derece yakınlarında da hastalıktan bağımsız olarak gözlenebildiği tespit edilmiştir. Bu nedenle bu değişiklikler şizofreni için bir endofenotip adayı olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca şizofreni patofizyolojisinde etkili

olduğu ve nörogelişimsel/nörodejeneratif bozulma ile ilişkili olduğu düşünölen artmış sitokin yanıtı da bilişsel işlevlerde gözlenen bozulma ile ilişkilendirilmiştir [16, 17].

Optik Koherans Tomografi (OKT), optik sinir lifi tabakası ve optik sinirin yüksek çözünürlükte kesitsel görüntülerinin elde edilmesini sağlayan non-invaziv bir görüntöleme yöntemidir. Nöronal harabiyet ile ilgili fikir vermesi açısından önemli olan bu yöntem psikiyatrik hasta grubunda yeni yeni kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan az sayıdaki çalışmada, şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla özellikle retinal sinir lifi tabakası ve ganglion hücre tabakalarında incelme olduğu saptanmış ve OKT bulguları “beyne açılan bir pencere” olarak tanımlanarak, bu bulguların santral sinir sistemindeki yıkımın bir göstergesi olabileceği öne sürölmüştür [18]. Literatürde şu ana kadar şizofreni hastalarında OKT bulguları ve bilişsel fonksiyonları karşılaştıran herhangi bir çalışma yapılmamış olsa da psikiyatri dışı hasta gruplarıyla yapılan çalışmalarda OKT bulguları ile beyin görüntöleme bulguları ve bilişsel bozulma düzeyleri arasında korelasyon olduğu tespit edilmiştir [19].

Bu çalışmada ilk aşamada öncelikli olarak şizofreni hastalarında Optik Koherans Tomografi bulgularının bilişsel işlevler ve psikotik belirtiler ile ilişkisi ve bu bulguların hastalık şiddeti ve bilişsel bozulmanın derecesini yansıtır yansıtmadığının araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmanın ana varsayımı, merkezi sinir sistemi (MSS)'ndeki dejenerasyonun bir yansıması olan bilişsel işlevlerdeki bozulma ile yine santral dejenerasyonu yansıttığı düşünölen OKT bulguları arasında anlamlı bir korelasyon olduğu şeklindedir. İkinci varsayım ise bilişsel bozulma, OKT bulguları gibi nörodejenerasyonu yansıttığı düşünölen özelliklerin, şizofreni etyolojisinde de üzerinde durulan ve yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarında yükselmiş olduğu bildirilen inflamatuvar biyobelirteçler ile ilişkisinin olduğudur. İnflamatuvar biyobelirteçler seçilirken literatürdeki veriler göz önünde bulundurulmuş ve şizofreni ve inflamasyon ilişkisi üzerine yapılan çalışmalardan elde edilen veriler değerlendirilerek, en tutarlı sonuçların bildirildiği IL-6, TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'nin çalışmaya dahil edilmesine karar verilmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Şizofreni ve İnflamasyon

Psikotik bozuklukların gelişiminde immün sistemin rolü ile ilişkili ortaya atılan ilk hipotezler yüzyıllar öncesine dayanmaktadır. İlk olarak 1845 yılında Esquirol psikotik bozuklukların epidemik görünümünden bahsetmiştir. 1876 yılında Rosenblum tifoid ve malarya ateşinin psikoza iyileştirebildiğini öne sürmüştür. Şizofreni üzerine bugüne kadar yayınlanmış ilk immünopatolojik çalışmalardan biri olan Bruce ve Peebles'in çalışmalarında, özellikle hastalığın akut evresinde lökosit miktarının artmış olduğu saptanmıştır [20, 21]. Meninger, 1. Dünya Savaşı sonrası görülen influenza pandemisine yakalanan 200 kişide psikotik semptomların ortaya çıktığını ve bu tablonun bireylerin üçte birinde de *dementia praecox* ile uyumlu olduğunu bildirmiştir [22-24]. 1927 yılında Wagner-Jauregg sifilitik psikozun tedavisinde malaryal parazitlerin inokulasyonunu keşfederek Nobel ödülü kazanmıştır. Yine o tarihlerde Tramer'in kış ve bahar aylarında doğanlarda şizofreni riskinin arttığını bildirmesi ve Faceus'un şizofreni hastalarının BOS'larında beyin yapılarına karşı gelişen otoantikörleri tanımlaması ile bu alandaki çalışmalar devam etmiştir. Mednick ve ark.'nın 1957 influenza pandemisine yakalanan bireylerin çocuklarında erişkin dönemde şizofreni riskinin arttığını bildirmesi ile hastalık gelişiminde prenatal enfeksiyonların, 1992 yılında Robert Smith'in şizofreni gelişiminde Makrofaj-T lenfosit teorisini ortaya atmasıyla da immün hücre disfonksiyonunun etkisine dikkat çekilmiştir [25].

Şizofreni ve anormal immün yanıt ilişkisi üzerine bildirilen bu ilk gözlemlerden sonra günümüze kadar bu alanda pek çok çalışma yapılmış olup bu çalışmalardan elde edilen veriler ışığında psikotik semptomların ortaya çıkmasında immün sistem ve nöroinflamatuvar yanıtın rol oynadığı ve immünolojik disfonksiyonun şizofreninin multifaktöryal etyolojisine katkı sağladığı düşünülmektedir. Özellikle 1980'li yıllardan itibaren bu çalışmalar temel alınarak "immün hipotez" şizofreni etyolojisinde üzerinde durulan bir teori olarak öne çıkmıştır.

Genom çapında ilişkilendirme çalışmalarından elde edilen sonuçlar şizofreninin immünopatolojik temeli ile ilgili güçlü kanıtlar sağlamaktadır [26-28]. Pek çok araştırmacı tarafından şizofreni hastalarının BOS'larında, kanlarında ve beyinlerinde çeşitli immün sistem anormallikleri olduğu tutarlı bir şekilde bildirilmiştir [29-31]. Ayrıca şizofreni hastalarında yapılan nörogörüntüleme çalışmaları ve postmortem çalışmalar da nöroinflamasyonu destekleyecek immünolojik değişiklikler olduğunu ortaya çıkarmaktadır [32-34].

Yapılan çalışmalar şizofreni-inflamasyon ilişkisini açıkça ortaya çıkarmaktayken, özellikle nörogelişimsel süreçte etkilenen bireylerde bu riskin daha çok arttığı düşünülmektedir. Bu bağlamda, gelişimsel süreçte ortaya çıkan anormal immün yanıtın nörogelişimsel, nörometabolik ve nöroendokrin yolları etkileyerek genetik yatkınlık dahilinde şizofreniye yakalanma riskini artırdığı düşünülmektedir.

### **2.1.1. İmmün sistem ve inflamatuvar yanıt**

İmmün sistem, canlıyı enfeksiyonlar başta olmak üzere organizmaya yabancı her türlü madde ve biyolojik etkene karşı koruyan, özelleşmiş hücre ve dokulardan oluşan bir sistemdir. İmmün sistem hücreleri kemik iliğindeki pluripotente kök hücreden köken alır. Pluripotente kök hücre daha sonra myeloid ve lenfoid hücre serilerini oluşturmak üzere myeloid progenitör ve lenfoid progenitör hücrelere farklılaşır. Myeloid seri; trombositler, eritrositler, granülositler (bazofiller, eozinofiller ve nötrofiller), monositler ve dentritik hücrelerden oluşurken, lenfoid seri ise T ve B lenfositler ve doğal öldürücü (NK) hücrelerden oluşmaktadır.

Bağışıklık sistemi başlıca doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemi olarak ikiye ayrılır. Doğal bağışıklık, enfeksiyonlara karşı ilk koruyucu bariyer niteliğindedir ve patojenleri tanıyarak ortadan kaldırmak amacıyla organizmada hazır bulunan sistemdir. Doğal bağışıklıkta önceden duyarlanmaya gerek yoktur ve başlıca elemanları nötrofil ve makrofajlar gibi fagositik hücreler, kompleman sistemi ve sitokinlerdir. Kazanılmış immün yanıt ise lenfositlerle oluşur ve doğal bağışıklıktan daha güçlü bir cevaptır. Humoral ve hücresel olmak üzere ikiye ayrılır. Humoral yanıt B lenfositler ve antikorlarla oluşurken, hücresel yanıt T lenfositlerle oluşur.

### 2.1.1.1. Sitokinler

Sitokinler; aktive olmuş lenfosit ve makrofajlar başta olmak üzere doğal ve kazanılmış immün sistem hücreleri tarafından üretilen ve diğer hücrelerin düzenlenmesinde rol oynayan protein yapıda moleküllerdir. İnflamasyonun en potent ajanları olan sitokinler ilk kez Zinsser ve Tamiya (1926) tarafından tanımlanmıştır. Enfeksiyöz hastalıklarda, hücreler arası iletişimde, hücrelerin farklılaşması ve aktivasyonunda, doku onarımında rol oynarlar. Sentezlendiği hücreye (otokrin etki) etki edebileceği gibi, komşu hücelere (parakrin etki) ya da uzaktaki hücelere (endokrin etki) de etki edebilirler. Hedef hücrede reseptörlerine bağlanarak, JAK/STAT yolunu aktive eder.

İşlevlerine göre 3 ana grupta özetlenebilirler;

1. Antiinflamatuvar etkili sitokinler: IL-4, IL-10, IL-13, TGF- $\beta$
2. Proinflamatuvar sitokinler: TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IFN- $\gamma$
3. Hematopoez yapanlar: IL-3, IL-7

**Tablo 1. Sitokinler, Kaynak Hücreler ve Etki Mekanizmaları**

<b>Sitokinler</b>	<b>Reseptörleri</b>	<b>Kaynak Hücre</b>	<b>Etkileri</b>
<b>IL-1<math>\beta</math> ve <math>\alpha</math></b>	IL-1R Tip 1,2	Monosit/Makrofajlar Endotel hücreleri	-TNF- $\alpha$ ve IL-6 ile birlikte iltihabın sistemik etkisinden sorumludur (ateş, akut faz protein sentezi) -TNF- $\alpha$ ile birlikte akut ve kronik iltihabın her basamağını uyarır -Endotelde prokoagülandır, adezyon moleküllerini artırır -T lenfositleri aktive ederek, IL-2 salınımını artırır -Fagosit aktivasyonunu sağlar -ACTH, glukokortikoidler ve $\beta$ -endorfinlerin salınımını artırır -Hematopoiezisi kolaylaştırır -Endojen IL-1 reseptör antagonisti ( <b>IL-1Ra</b> ), IL-1 aktivitesi için otoregülatör rol oynar
<b>IL-2</b>	IL-2R	Th1 lenfositler	-En önemli T hücre gelişme faktörüdür. Th ve Ts lenfositleri uyarır -B hücre proliferasyonunu uyarır -NK hücrelerini, B hücrelerini, makroajlar ve oligodendrositleri aktive eder
<b>IL-3</b>	IL-3R	Th lenfositler Mast hücreleri	-Multipotent kök hücre üreme ve farklılaşmasını destekler -Tüm hemopoetik hücreleri artırır
<b>IL-4</b>	IL-4R	Th2 lenfositler	-Antiinflamatuvar etkili -Aktive makrofajlardan IL-1,6,8 ve TNF- $\alpha$ salınımı, oksijen radikallerinin üretilmesini baskılar -B lenfositleri uyararak Ig üretimini (özellikle IgG1 ve IgE) artırır. Antikora bağlı immünite ve antijen sunumundan primer sorumlu olan sitokindir -Th2 hücreleri uyarırken, Th1 hücreleri baskılar

<b>IL-5</b>	IL-5R	Th2 lenfositler Mast hücreleri Eozinofiller	-B hücre farklılaşmasını ve hümmoral immüniteyi uyarır -Eozinofil kemotaksisi, diferansiasyonu ve IgE sentezini uyarır
<b>IL-6</b>	IL-6R	Makrofaj Th2 lenfositler B lenfositler	-TNF- $\alpha$ ve IL-1 $\beta$ ile birlikte iltihabın sistemik etkisinden sorumlu (ateş, akut faz protein sentezi) -B lenfositleri, Ig sentezini uyarır -Nötrofil aktivasyonunu uyarır, aktive olmuş nötrofillerin ömrünü uzatır - T hücre stimülasyonu için IL-1 ve TNF- $\alpha$ ile sinerjik etki göstermektedir  -Proinflamatuvar etkisi yanında, eriyebilen TNF reseptörü (sTNF) ve IL-1 reseptör antagoniti (IL- 1Ra) salınımı artırarak antiinflamatuvar etki gösterir
<b>IL-7</b>	IL-7R	Kemik iliği ve Timus hücreleri	-Kemik iliğinde B ve T lenfositlerin üretimini uyarır
<b>IL-8</b>	CXCR-1 CXCR-2	T lenfositler Makrofajlar	-Nötrofil, bazofil ve T hücre kemotaksisi
<b>IL-9</b>	IL-9R	Lenfositler	-Kemik iliğinde T hücre büyümesini uyarır
<b>IL-10</b>	IL-10R	Th2 lenfositler	- B lenfosit ve mast hücre aktivasyon ve farklılaşmasını uyarır  -T hücre farklılaşmasını inhibe eder  -Proinflamatuvar sitokin üretimini baskılar
<b>IL-12</b>	IL-12R	Makrofajlar B hücreleri	-Hüresel immünitenin düzenlenmesinde rol oynar -Th1 yapımını artırır, Th2 yapımını azaltır -IFN- $\gamma$ yapımını uyarır -NK toksisitesini uyarır

<b>IL-13</b>	IL-13R	Th2 lenfositler	-Antiinflamatuvar etkili -IgE sentezini uyarır
<b>IL-17</b>	IL-17R	Th1 ve Th2 lenfositler	- T lenfositleri uyarır -IFN- $\gamma$ sentezini uyarır
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	TGF-BR, Tip 1-3	Makrofajlar T ve B lenfositler	-Antiinflamatuvar etkilidir (antisitokin) -Kollajen sentezini uyarır
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	TNF-R1 TNF-R2	Makrofajlar Th1 lenfositler	-İnflamasyonda ilk salgılanan sitokinlerdir. İltihabın sistemik etkisinden sorumludur (ateş, akut faz protein sentezi) -IL-1 ile birlikte akut ve kronik iltihabın her basamağını uyarır -Nötrofilleri etkin hale getirir -Fagositlerin öldürme kapasitesini artırır -Lenfositleri uyarır -Fibrozisi hızlandırır
<b>TNF-<math>\beta</math></b>	TNF-R1 TNF-R2	Th1 lenfositler	-Hücre sitotoksitesi
<b>IFN- <math>\alpha</math> ve <math>\beta</math></b>	IFNAR	Makrofajlar, nötrofiller ve diğer somatik hücreler	-Antiviral etkili, fagositik aktivasyonu artırır - NK hücrelerini aktive eder -MHC-1 yapımını uyarır
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	IFNGR	Th1 lenfosit NK hücreleri	-Makrofajları, NK hücrelerini ve nötrofilleri uyarır -MHC-1 ve 2 ekspresyonunu artırır -Th2 hücrelerini inhibe eder



## **2.1.2. Şizofreni patogeneğinde immün sistemin rolünü destekleyen epidemiyolojik, genetik, postmortem çalışmalar ve nörogörüntüleme çalışmaları**

### **2.1.2.1. Epidemiyolojik çalışmalar**

Şizofrenide immün sistemin rolü ile ilgili öne sürülen hipotezler, enfeksiyonlar ve otoimmün disfonksiyon ile şizofreni arasında bağlantı kuran pek çok epidemiyolojik çalışma ile desteklenmiştir. Yapılan çalışmalarda, psikotik hastalarda otoimmün hastalıkların daha sık görüldüğü bildirilirken, aynı zamanda otoimmün hastalığı olan bireyler ve yakınlarının da psikotik bozukluklar için daha yüksek risk taşıdığı ortaya çıkmıştır [9]. Danimarka'da ülke çapında yapılan toplum temelli bir çalışmada, otoimmün hastalığı olanlar ve herhangi bir enfeksiyon nedeniyle hospitalizasyon öyküsü olanlarda şizofreni gelişimi riskinde artış olduğu, bu artışın enfeksiyon sayısı ile doğru orantı gösterdiği ve eğer enfeksiyon hastalık başlangıcına yakın bir dönemde ortaya çıktıysa riskin daha fazla olduğu bildirilmiştir [8].

#### **2.1.2.1.1. Psikoz ve enfeksiyon ilişkisi**

Prenatal dönemde patojen mikroorganizmalara maruz kalınmasının şizofreni etyolojisinde oynadığı rol uzun süredir tartışılmaktadır. İnfluenza epidemisi döneminde ve özellikle enfeksiyonların daha sık görüldüğü kış aylarında doğanlarda şizofreni riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir [13, 35]. Serolojik olarak saptanan çeşitli prenatal maternal enfeksiyonlar (*T.gondii*, *İnfluenza*, *HSV Tip-2*, *CMV*) ve gebelik döneminde artmış maternal CRP konsantrasyonları erişkin dönemde şizofreni gelişimi riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir [36, 37].

Önceleri şizofreni gelişiminde özellikle prenatal enfeksiyonlar üzerinde durulurken, yapılan çalışmalar neonatal ve infantil dönem, hatta erişkin dönemde görülen enfeksiyonların dahi şizofreni riskini artırabildiğini açığa çıkarmıştır. Yenidoğanlarda akut faz protein konsantrasyonlarında azalmanın yaşamın erken dönemlerinde enfeksiyona yatkınlığı artırarak erişkin psikozuna yatkınlık oluşturabileceği öne sürülmüştür [38]. Yine, erken çocukluk döneminde nörotrofik virus maruziyeti adolesan dönemde subklinik psikotik yaşantılarla

ilişkilendirilmiştir [39]. Çocukluk döneminde Merkezi Sinir Sistemi (MSS) viral enfeksiyonu geçirip hayatta kalan bireylerde erişkin dönemde şizofreni görülme sıklığının yaklaşık 2 kat artmış olduğu bildirilmiştir [40]. *Toxoplasma gondii*'ye prenatal dönem dışında maruz kalınmasının da şizofreni riskini artırdığı bildirilmiştir [41, 42]. Bu veriler şizofreniye yatkınlık oluşturan enfeksiyonların sadece prenatal döneme özgü olmadığını ortaya koymaktadır.

Yaşamın erken dönemlerinde maruz kalınan enfeksiyon ajanlarının nörogelişimsel anomalilere yol açarak, şizofreni gelişimine zemin hazırladığı düşünülmektedir. Ancak çoğu enfeksiyon ajanı plasentayı geçemediğinden merkezi hasara yol açan faktörlerin bu enfeksiyonlara yanıt olarak üretilen sitokinler gibi maternal veya fetal immün sistem elemanları olduğu düşünülmektedir.

#### **2.1.2.1.2. Otoimmünite ve psikoz**

Sadece enfeksiyonlar değil otoimmünite de psikoz ile ilişkilendirilmiştir. Multipl Skleroz (MS), Guillain Barre sendromu gibi otoimmün hastalıklarda sıklıkla psikotik semptomlar görülebilmektedir [43]. Guillain Barre'de spesifik bir enfeksiyon ajanına karşı (*Campylobacter jejuni*) oluşan özgül immün reaksiyonun akson kılıflarındaki glikolipid yapılar ile çapraz reaksiyon göstermesi sonucu nörolojik semptomlar ortaya çıkmaktadır.

Psikoz ve otoimmünite arasındaki ilişki iki yönlüdür. Otoimmün hastalıklarda psikoz gelişimi riskinde artış gözlenmesi yanında şizofreni hastalarında da otoimmün hastalıklara genel topluma göre daha sık rastlanmaktadır [8, 44, 45]. Hastalarda Sjögren sendromu, Tip-1 diabet, iridosiklit gibi otoimmün hastalıkların prevalansının arttığı bildirilmiştir. Psikoz hastalarında antigliadin antikor pozitifliğini ortaya çıkaran çalışmalar mevcuttur [43]. Bu bulgular otoimmün hastalıklar ve psikotik tabloların ortaya çıkmasında ortak bir otoimmün anomalinin rol oynuyor olabileceğini düşündürmektedir.

Psikotik hastalıklar ile otoimmün hastalıkların bazı ortak klinik özellikleri mevcuttur;

1. Relapslar ve remisyonlarla seyrederler.
2. Hastalığın aktif evresinden önce subklinik/prodromal bir dönem mevcuttur.
3. Aile bireyleri arasında eşhastalanım oranları yüksektir.

4. Her iki tablonun ortaya çıkmasında da multifaktöryel özellikler rol oynar. Genetik bir yatkınlık zemininde çevresel faktörlerin tetikleyici etkisiyle hastalık ortaya çıkmaktadır.

Otoimmün hastalıklar ve psikotik bozuklukların bir diğer ortak özelliği de her iki durum için de postpartum dönemde riskin arttığı bilinmesidir. Postpartum dönem immün aktivasyonun görüldüğü bir dönemdir ve pek çok otoimmün hastalığın başlangıcı için tetikleyici rol oynar. Postpartum psikoz da klinik pratikte sıklıkla karşılaşılan ve tanı kılavuzlarında yer alan bir kavramdır ve yapılan çalışmalarda postpartum dönemde psikoz riskinin (özellikle affektif psikoz) 22 kat arttığı gösterilmiştir. Postpartum psikoz hastalarıyla yapılan çalışmalar, hastalarda yüksek otoimmün tiroidit oranları, artmış monosit aktivasyonu, azalmış T hücre sayıları ve steroid direnci belirtileri olduğunu göstermektedir [43].

#### **2.1.2.2. Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları**

Şizofreni ve immün yanıt ilişkisini destekleyen bir diğer bulgu, genetik çalışmalardan elde edilen sonuçlardır. Kohort çalışmalarına göre şizofreniye yatkınlık ile ilişkili olan pek çok gen kromozom 6p22 üzerinde bulunmaktadır ve immünite ile ilişkili birçok gen de bu kromozom üzerinde yerleşmiştir [46, 47]. İmmün yanıtta aracılık eden HLA kompleks geni, antimikrobial yanıtta rol oynayan ve DNA onarımı ve metilasyonunda görevli histon proteinlerini kodlayan histon protein geni bu bölgede yerleşen immün sistem genlerine örnek olarak verilebilir [48-50].

2014 yılında yapılan bir genom çapında ilişkilendirme çalışmasında, şizofreni ile ilişkili 108 gen lokusu bulunmuştur ve bu genlerin bir kısmının adaptif immünite de rol oynayan CD19 ve CD20B lenfositlerinde eksprese edilen genler olduğu görülmektedir [51]. Antijen işlenmesi ve hücre adezyonu gibi T hücre fonksiyonlarında görevli belirli genlerin de şizofreniye yatkınlık ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [52]. Örneğin; T hücre aktivitesini düzenleyen T lenfosit antijen-4 geni (CTLA-4) ve CD28 geni şizofreni riski ile ilişkili bulunmuştur [53, 54]. Ayrıca epigenetik çalışmalarda da T hücre aktivitesini düzenleyen genlerin şizofreni hastalarında farklı olarak metilasyona uğradığı saptanmıştır [55].

Bazı ilişkilendirme çalışmaları, IL-1 $\beta$  gen varyasyonunun özellikle de -511C/T polimorfizminin şizofreni riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu, gen ekspresyonunu düzenleyen promoter bölgede yer alan bir polimorfizmdir ve T alleli C allele kıyasla transkripsiyon aktivitesinde artışa neden olmaktadır. Yine ilişkilendirme çalışmalarında, TNF- $\alpha$  polimorfizmlerinin de şizofreni gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [56].

### **2.1.2.3. Postmortem çalışmalar**

Postmortem çalışmalarda şizofreni hastalarının prefrontal kortekslerinde immün ilişkili genlerin (IFITM2, IFITM3, SERPINA3) ekspresyonunda artış olduğu bildirilmiştir [57, 58]. Ayrıca şizofreni hastalarının frontal korteksinde IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  mRNA düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir [59]. Bir başka çalışmada da kronik şizofreni hastalarının %40'ında MSS'nde IL-6, IL-8 ve IL-1 $\beta$  mRNA ekspresyonunun artmış olduğu bildirilmiştir [60]

### **2.1.2.4. Nörogörüntüleme çalışmaları**

Nörogörüntüleme çalışmaları, şizofreni hastalarında nöroinflamasyonu destekleyen kanıtlar ortaya çıkarmaktadır. Nöroinflamasyon sırasında mikroglyal aktivasyon sonucu beyinde benzodiazepin reseptörlerinin düzeyi artmaktadır. Benzodiazepin reseptör ligandı C-(R)-PK11195 kullanılarak yapılan PET çalışmalarında, hastalarda kontrol grubuna kıyasla hipokampal alanlarda artmış bağlanma potansiyeli olduğu bildirilmiştir [61]. Bir başka çalışmada da total gri cevherde yüksek bağlanma potansiyelleri saptanmıştır [32].

Literatürde nöroinflamasyonla periferik sitokin düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak yapısal görüntüleme çalışmalarında, lökositlerde artmış IL-6 düzeyleri şizofreni hastalarında sol hipokampal hacimde azalma ile ilişkili bulunmuştur [62]. Sağlıklı gönüllülerle yapılan çalışmalarda da yüksek periferik IL-6 düzeylerinin hipokampal gri madde hacminde azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır [63].

### 2.1.3. Şizofreni patogenezinde rol oynayan immün sistem elemanları

#### 2.1.3.1. İnflamatuar sitokinler

Kan beyin bariyerinin enfeksiyonlara karşı koruyucu etkisinden dolayı şizofreni gelişiminde sistemik enfeksiyonların rolüne genel olarak eleştirel yaklaşılmıştır. Ancak güncel çalışmalar, şizofreni hastalarında kan beyin bariyerinde bulunan monosit ve mikroglia hücrelerinin sinyalizasyonu ve bu hücrelerden salınan sitokin ve kemokin düzeylerinde değişiklikler olduğunu ortaya çıkarmıştır [4, 5, 64]. Sitokinler ve reseptörleri, fetal nöronal gelişim, migrasyon ve nöron sağkalımında önemlidir ayrıca astrosit ve mikroglia hücreleri arasında haberci olarak rol oynar [13, 65-67].

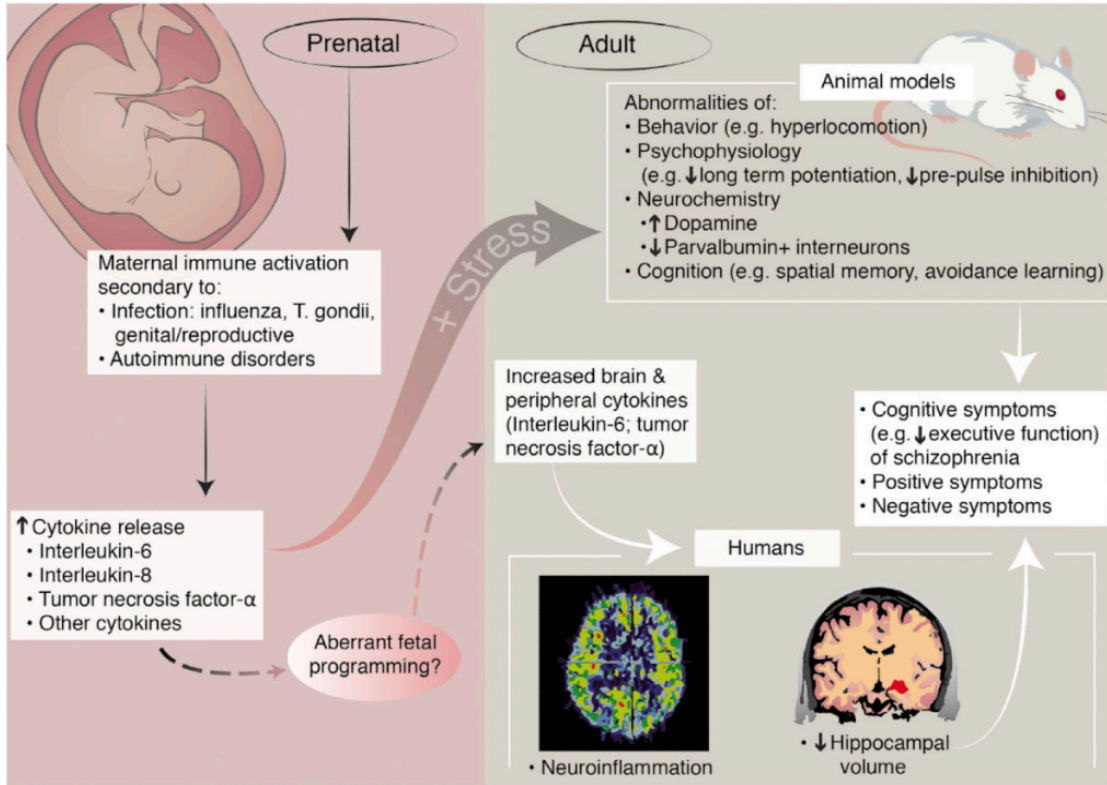
*T.gondii* gibi paraziter enfeksiyonlar dışında çoğu enfeksiyon ajanı plasentayı geçememektedir. Bu nedenle fetüs üzerine zararlı etkisi enfeksiyona karşı gelişen maternal/fetal veya plasental yanıtlar aracılığıyla olmaktadır. Bunlar arasında üzerinde en çok durulanı inflamasyonla ilişkili sitokin yanıtıdır. Çoğu sitokin plasentayı geçebilmektedir. Sitokinler immün yanıtın başlamasında ve sürmesinde görev alan çözünebilir proteinlerdir ve beyin-immün sistem arası etkileşimde kritik bir rol oynamaktadır. Enfeksiyonlar, enfeksiyona karşı erken savunma ve inflamasyonun başlaması ve/veya ilerlemesinde rol oynayan TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  gibi proinflamatuar sitokinleri aktive etmektedir.

Yapılan klinik çalışmalarda şizofreni hastalarının BOS'larında, kanlarında ve beyinlerinde anormal sitokin yanıtını destekleyen bulgular pek çok araştırmacı tarafından bildirilmiştir [4, 29, 30]. Bu bölümde şizofreni hastalarında yapılan klinik çalışmalardan ve şizofreni hayvan modelleriyle yapılan prelinik çalışmalardan elde edilen veriler gözden geçirilmiştir.

##### 2.1.3.1.1. Prelinik çalışmalar ve Maternal İmmün Aktivasyon (MIA) modeli

Maternal İmmün aktivasyon modeli; şizofreni, perinatal enfeksiyonlar ve anormal sitokin yanıt ilişkisini anlayabilmek adına literatüre önemli katkılar sağlamıştır. Bu modele göre

maternal enfeksiyonlar ve buna bağlı ortaya çıkan inflamatuvar yanıt amniyon sıvısı, plasenta, fetal dolaşım ve fetüs beyinde proinflamatuvar sitokin düzeylerini artırarak beyin gelişimini bozar ve bu da hem beyin gelişimi hem de davranışsal gelişim üzerinde uzun dönemli etkilere yol açarak erişkin dönemde nöropatolojik değişikliklerin ve psikozla ilişkili davranışların ortaya çıkmasına neden olur (Şekil-1).



Şekil-1. Maternal İmmün Aktivasyon (MIA) modeli (Girgis ve ark. 2014)

Bu alanda yapılan hayvan çalışmaları, erken dönemde monosit/mikroglia aktivasyonuna neden olan stimulanların veya genetik predispozan faktörlerin gelişimsel beyin anomalilerine yol açtığını ve ilerleyen dönemlerde mikroglia aktivasyonuna neden olan ikinci bir ‘vuruş’un da nöronal devrelerde ağır fonksiyonel anomalilere yol açtığını göstermektedir [43]. Gebe rodentlerde güçlü bir şekilde immün yanıtı uyaran çift sarmallı RNA poly I:C ve lipopolisakkarit (LPS) kullanılarak maternal immün yanıtın yavru üzerindeki etkileri incelenmiştir ve yavrularda şizofreni hastalarına benzer davranışsal, nörokimyasal, psikofizyolojik ve histolojik anormallikler ortaya çıktığı gözlenmiştir. Şizofreni patofizyolojisinde öne sürülen dopamin hipoteziyle tutarlı olarak, gebelere poly I:C verilmesi

ile orta ve geç gestasyonel dönemde fetüs beyinde mezensefalik nöron sayısının arttığı, dopamin nöron gelişiminde rol oynayan çeşitli genlerin ekspresyonunda değişiklikler olduğu bildirilmiştir [68].

Bir çalışmada maternal dönemde poly I:C enjeksiyonunun, yavruda ön uyaran aracılı inhibisyon (*prepulse inhibition*) anormalliklerine ve sosyal defisite yol açtığı ve IL-6 antikörlerinin eş zamanlı uygulanması ile bu anormalliklerin ortadan kalktığı bildirilmiştir. Ayrıca IL-6 knock-out farelerde de poly I:C uygulamasına rağmen söz konusu değişikliklerin ortaya çıkmadığı saptanmıştır [69]. Bir başka çalışmada ise gebe ratlara IL-6'nın doğrudan enjeksiyonu sonrası doğan yavruların erişkin dönemde IL-6 düzeylerinde yükseklik, hipokampal IL-6 mRNA düzeylerinde yükselme, hipokampal astrogliozis, nöronal kayıp ve uzamsal öğrenme bozuklukları gözlemlendiği bildirilmiştir [70].

Tüm bunlar MIA'un fetal beyin üzerindeki etkisine özellikle sitokinlerin aracılık ettiğini düşündürmektedir. Ayrıca MIA sonucu yavrularda gözlenen sitokin artışı dönemi şizofreninin ortaya çıktığı döneme tekabül etmektedir ve prenatal LPS maruziyeti sonrası tam da bu dönemde kanda proinflatuar sitokin düzeylerinde artış gözlenmektedir. Dahası bu yükseklik haloperidol ile geri dönmektedir [71, 72]. Bu bulgular şizofreninin etyopatogenezinde erişkin dönemde immün hiperaktiviteye yol açan anormal fetal programlanmanın rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Maternal immün aktivasyonun tek başına mı yoksa peripubertal strese yatkınlığı artırarak mı bu değişikliklere yol açtığı bilinmemektedir. Bu soruyu yanıtlamak üzere yapılan bir çalışmada, MIA ve peripubertal stresin sinerjik etki göstererek, sensorimotor kapılama defisiti ve davranışsal hipersensitiviteye yol açtığı, ancak bu iki etkenden birine tek başına maruz kalınması ile bu değişikliklerin ortaya çıkmadığı gözlenmiştir. Ayrıca bu iki etkenin birlikteliği hipokampusta dopamin düzeylerinde yükselmeye neden olmaktadır. MIA, peripubertal dönemde strese bağlı ortaya çıkan nöroimmünolojik bozulmalara yatkınlık oluşturarak hipokampus ve prefrontal alanlarda mikrogial aktivasyon, IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  yüksekliğine yol açmaktadır [73]. Bu değişiklikler muhtemelen nöronal fonksiyonlarda bozulmaya ve gözlenen davranışsal defisitlerin ortaya çıkmasına yol açar. Ayrıca mikrogiaları daha sonra karşılaşacak ikinci bir vuruş için daha duyarlı hale getirir.

Bu ikinci uyaran başka bir mikrobiyal ajan olabileceği gibi, HPA aksını etkileyen stres, adolesan veya postpartum dönemde gözlenen endojen hormonal veya immün değişiklikler de olabilir [43].

Özetle, prelinik çalışmalardan elde edilen bu sonuçlar, fetal dönemde enfeksiyonlara ya da maternal immün yanıt elemanlarına maruziyetin, immün işlevlerde bozukluğa yol açarak fetal dönem sonrasında da beyin üzerine zarar verici etkilerini sürdürdüğünü ve ilerleyen yıllarda anormal sitokin üretimine yatkınlık oluşturduğunu göstermektedir.

#### **2.1.3.1.2.Klinik çalışmalar**

Klinik çalışmalardan elde edilen veriler de maternal immün aktivasyon hipotezini desteklemektedir. Doğum sırasında yüksek TNF- $\alpha$  düzeyleri ve 2. ve 3. trimesterdaki yüksek IL-8 düzeyleri yavruda şizofreni riskinde artışa neden olur [74, 75]. Ellman ve ark. şizofreni hastalarında 2. ve 3. trimesterde yüksek maternal IL-8 düzeylerinin ventriküler serebrospinal sıvı hacminde artış, sol entorinal korteks, sağ posterior singulat ve birçok bazal ganglion yapısında ise hacim azalması ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir [76]. Kontrol grubunda fetal dönemde artmış maternal IL-8 düzeylerinin beyinde yapısal değişikliklere yol açmadığının gösterilmiş olması, inflamasyonun beyin hasarına yol açması için şizofreniye yatkınlık olması gerektiğini düşündürmektedir [77].

Şizofreni ve inflamatuvar sitokinler ilişkisi üzerine çok fazla uzunlamasına çalışma bulunmamaktadır. Bir doğum kohort çalışmasında, 9 yaşında artmış serum IL-6 konsantrasyonunun, 18 yaşında psikotik bozukluk gelişimi için riski 2 kat artırdığı saptanmıştır. Bu çalışmada ayrıca çocukluk dönemi IL-6 konsantrasyonları ile erken erişkin dönemde gözlenen eşik altı psikotik yaşantılar arasında güçlü bir doz-yanıt ilişkisi saptanmıştır [78]. Bir başka çalışmada artmış serum CRP düzeyleri ile ilerleyen dönemde geç ve çok geç başlangıçlı şizofreni gelişimi arasında bir ilişki saptanmıştır [79].

Pek çok kesitsel çalışmanın dahil edildiği metaanalizlerde şizofreni hastalarında sitokin düzeylerinde değişiklikler olduğu ve özellikle proinflamatuvar sitokin üretimine bir yatkınlık olduğu görülmektedir. Antipsikotik almayan ilk epizod psikoz hastalarında ve akut psikotik



alevlenmeler sırasında serum IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$  gibi proinflatuar sitokinlerin arttığı, IL-10 gibi antiinflatuar sitokinlerin düzeyinin azaldığı ve bu değişikliklerin antipsikotik tedavi ile remisyona ulaşıldıktan sonra normale döndüğü bildirilmiştir [4, 5]. Akut dönemde proinflatuar sitokin artışını destekleyen bu bulgular yanında kronik hastalarda ve yüksek risk grubunda da anormal sitokin yanıtını ortaya çıkaran çalışmalar mevcuttur. Spanakos ve ark., şizofreni hastalarında TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  düzeylerinde yükseklik saptamış olup bu yüksekliğin tıbbi tedavi altında olan kronik hastalar ve herhangi bir ilaç kullanmayan ilk epizod hastalar arasında bir fark göstermediğini bulmuşlardır [80]. Stojanovic ve ark., psikoz için artmış risk taşıyan kişilerde de serum IL-6 düzeylerinin yüksek olduğunu saptamıştır [81]. Ayrıca hastalarda prodromal dönemde de periferik proinflatuar sitokin artışı olduğu bildirilmiştir.

Şizofreni hastalarında sitokin düzeyleri ile ilgili yapılan 62 çalışmanın niceliksel olarak gözden geçirildiği bir yazıda IL-1 reseptör antagonisti, sIL-2R ve IL-6 düzeylerinde artış, IL-2 düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir [3]. 40 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde ise, IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TGF- $\beta$  düzeylerinin sadece akut faz sırasında yüksek olduğu, remisyona ulaşıldıktan sonra normal sınırlara döndüğü saptanmıştır. IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , sIL-2R düzeyleri ise hem akut fazda hem de remiyon döneminde yüksek bulunmuştur [4]. Sadece ilaç kullanmayan ilk atak psikoz hastalarının gözden geçirildiği bir metaanalizde ise hastalarda IL-1 $\beta$ , sIL-2 reseptör, IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir [5].

Antipsikotiklerin sitokin düzeyleri üzerine etkileri ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. Hastalarda tedavi sonrası IL-6 düzeylerinde düşüş olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur [4]. Song ve ark. 83 ilk epizod şizofreni hastası ile yaptıkları çalışmada periferik mononükleer kan hücrelerinde IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonunun daha yüksek olduğunu ve bu yüksekliğin antipsikotik tedavi ile gerilediğini bulmuşlardır [82]. Bir başka çalışmada ise kronik şizofreni hastalarında IL-6 düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu ve bu yüksekliğin tedavi için kullanılan antipsikotik dozundan bağımsız olduğu bildirilmiştir [83]. Ayrıca sağlıklı gönüllülerden alınan plazmada Toksik Şok Sendrom Toksini ile stimülasyon sonrası ortaya çıkan yüksek sitokin düzeylerinde de antipsikotik eklenmesi ile herhangi bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir [84]. Bu bulgular, antipsikotik tedavi ile sitokin düzeylerinde bir düşüş olsa da bu düşüşün antipsikotik etkisinden ziyade hastalık evresine bağlı olabileceğini akla getirmektedir. Potvin ve ark. nın metaanalizinde şizofreni hastalarında periferik IL-1RA, sIL-

2R ve IL-6 düzeylerinde yükselme olduğu bildirilmiştir. Yazarlar IL-6 ve IL-1RA düzeylerinin antipsikotik tedavi ile ilişkili olmadığını ileri sürmüşlerdir [3].

Bazı yazarlar serum sitokin düzeylerinin hastalık şiddeti ve süresi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir [4, 85-87]. Ancak bu konudaki veriler kısıtlıdır ve sitokin düzeyleri ile hastalık evresi, tedavi yanıtı ve hastalık süresi ilişkisini ortaya çıkaracak daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

### **2.1.3.2. Mikroglia ve monositler**

Mikroglialar MSS'nin makrofajları olarak tanımlanır. Bu hücreler de makrofajlara benzer şekilde myeloid prekürsör hücrelerden köken alırlar ve erken neonatal dönemde MSS'ne göç ederler. Normalde istirahat halinde bulunan mikroglia hücreleri, MSS'nde yaralanma ve inflamasyona neden olan faktörler, sistemik enfeksiyonlar gibi durumlarda aktive olur ve birtakım morfolojik değişikliklere uğrayarak yüzey reseptörlerini artırır, T hücrelerini aktive eder ve sitokinler, serbest radikaller dahil pek çok inflamatuvar medyatör salgılar. İmmün yanıt dışında mikroglialar, nörotrofik faktörleri üreterek, sinaps formasyonu ve sinaptik budanmayı düzenleyerek nörogelişim ve sinaptik işlevlerin sağlanmasında da rol oynar [43].

Nöroinflamasyon, MSS'nde bulunan mikroglia hücrelerinin etkinleşmesi ile karakterizedir. Etkinleşmiş mikroglia hücreleri Translokator protein (TSPO)'i yüksek düzeylerde eksprese eder ve bu ligand nörogörüntüleme çalışmalarında nöroinflamasyonu saptamak için kullanılır. PET ve TSPO ligandı kullanılarak yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında yeni başlangıçlı şizofreni ve akut alevlenme dönemlerinde nöroinflamasyon olduğuna dair veriler elde edilmiştir. Bu çalışmalarda gri cevher ve hipokampusta TSPO ligand bağlanmasındaki artış, nöroinflamasyonun gri madde kaybı ve kognitif bozulma ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir [32, 61].

Mikroglialar immün hafızaya sahiptir. Daha önceden aktive olmuş mikroglialar yeni stimulus karşısında daha kuvvetli yanıt verir. Bu nedenle erken gelişimsel dönemde maruz kalınan MSS enfeksiyonu veya sistemik enfeksiyonlar mikroglialar üzerinde tetikleyici etkiye yol açarak erişkin dönemde karşılaşılan yeni enfeksiyonlar karşısında artmış mikroglial

aktivasyona ve psikoz riskine neden olabilir. Klinik çalışmalarda erken çocukluk döneminde MSS enfeksiyonu geçiren bireylerde, ilerleyen yıllarda psikoz gelişimi riskinin artması, bu hipotezi destekleyen bulgulardan biridir [40].

Mikroglialarla aynı seriden köken alan monositlerle ilgili de çalışmalar mevcuttur. Psikoz hastalarında ortalama mutlak ve rölatif lökosit sayılarının yükselmiş olduğu ve artmış monosit sayıları dışında hastaların monositlerinde proinflamatuvar sitokin gen ekspresyonunun da artmış olduğu bildirilmiştir [43, 88].

### **2.1.3.3. Antinöronal hücre antikorları**

Şizofrenide immün mekanizmaların rolüne ilişkin ilk tartışılan hipotezlerden biri beyne karşı gelişen otoantikorların varlığıdır. İlk atak psikoz hastaları ve şizofreni hastalarında nöron hücre yüzeyi, NMDA reseptörleri ve voltaj kapılı potasyum kanalı kısımlarına karşı gelişen antikorların saptandığını bildiren çalışmalar mevcuttur [89-93]. Ketamin gibi NMDA reseptör antagonistlerinin sağlıklı kişilerde de psikotik tablonun açığa çıkmasına neden olduğu bilinmektedir [90, 91, 93, 94]. Ayrıca şizofreni benzeri psikotik tablolar yapan NMDA reseptör ensefalitinde de benzer otoantikorların saptanması ve immünoterapi aracılığıyla bu antikorların yok edilmesinin klinik olarak semptomlarda iyileşmeye yol açtığının gösterilmesi şizofreni hastalarında bu otoantikorların olası rolünü gündeme getirmiştir.

### **2.1.3.4. T lenfositler**

T hücreleri timustan köken alan ve kabaca CD8 (+) T sitotoksik ve CD4(+) T helper hücreler olarak ikiye ayrılan, hem proinflamatuvar hem antiinflamatuvar role sahip hücrelerdir. Şizofreni hastalarında T hücrelerinin rolü üzerinde de durulmaktadır. Akut psikotik hastalarda kontrollere kıyasla MSS'nde etkin lenfositlerin sayısının artmış olduğu gösterilmiştir [29, 95]. Postmortem çalışmalarda şizofreni hastalarının hipokampusunda immünohistolojik olarak hem T hem B lenfosit sayılarında artış olduğu gözlenmiştir. Bu değişiklikler özellikle negatif semptomları baskın olan hastalarda daha belirgindir [96]. Ancak periferik kan lenfosit düzeyleri ile ilişkili sonuçlar tutarsızdır ve lenfosit düzeylerinde artış yanında azalma olduğunu bildiren

çalışmalar da vardır [97-99]. Bergink ve ark. paranoid şizofreni hastalarının dolaşımında bulunan T lenfosit sayılarının azaldığını, ancak Th1, Th17 ve Treg hücre sayılarının arttığını bildirmişlerdir [100]. Ayrıca şizofreni hastalarıyla ilgili yapılan pek çok çalışmada da Treg hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilen IL-2R düzeylerinin artmış olduğu saptanmıştır [101, 102]. 2013 yılında yapılan bir metaanalizde CD56(+) hücrelerin sayısında ve CD4/CD8 T hücre oranlarında artış olduğu bildirilmiştir [31].

Şizofreni hastalarında T hücre sayıları dışında T hücre fonksiyonlarında da bozulma olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Tedavi altında olmayan şizofreni hastalarında T hücrelerinden IL-2 salınımında azalma olduğu gösterilmiştir [103]. Yine bir başka çalışmada gecikmiş deri hipersensitivite testinde, hastaların pek çok antijene karşı duyarlılığının azalmış olduğu bildirilmiştir [104].

#### **2.1.4. İmmün disregulasyon şizofreninin ortaya çıkmasına nasıl yol açar?**

##### **2.1.4.1. Nörotransmitter sistemi üzerine etkisi**

İnsanlarda immün medyatörlerin nörotransmitter sistemleri üzerine doğrudan etkisi tam olarak bilinmemektedir; ancak bu konuda üzerinde durulan çeşitli hipotezler bulunmaktadır. Deneysel hayvanlarında prenatal enfeksiyonlar ve inflamasyonun yavrunun nörotransmitter sisteminde bozulmalara yol açtığı gösterilmiştir.

Zalcman ve ark. rodentlere IL-6 verilmesi ile gezici keşif, kazıma davranışı, artmış lokomotor aktivite gibi şizofreni benzeri hiperdopaminerjik psikotik tablolarda gözlenen davranışsal semptomlara benzeyen davranışlar gözlemlenmiştir [105]. Tekrarlayan IL-6 uygulaması ile ratların amfetaminin stimüle edici etkisine duyarlılıklarının arttığı ortaya çıkmıştır [106]. Bu durum mezolimbik dopaminerjik sistem ile IL-6 arasında yakın bir etkileşim olduğunu ortaya çıkarmaktadır. Ayrıca astrositik hücre serilerinde metamfetamine hem akut hem de kronik maruziyet IL-6 mRNA ve protein düzeylerini yükseltmektedir [107].

Ketamin, fensiklidin gibi NMDA reseptör antagonistlerinin şizofreni benzeri tablolara yol açtığı bilinmektedir. Ketaminin psikomimetik etkilerine IL-6'nın aracılık ettiğine dair bulgular vardır. Farelerde, ketamin NADPH-oksidadaz aracılığı ile Parvalbumin içeren (PV+) nöronlarda hasara neden olur. Ayrıca IL-6 düzeylerini de artırır ve IL-6 antikorları ketaminin parvalbumin nöronları üzerindeki etkisini nötralize eder. IL-6 geni susturulmuş (knock out) farelerde de ketamin NADPH oksidazı aktive edememektedir ve PV+ nöronlarda hasara neden olmaz [108]. Dolayısıyla piramidal hücre aktivitesinin düzenlenmesi ve kognitif işlevlerde görevli olan PV+ nöronlar üzerine ketaminin bu yıkıcı etkisine IL-6'nın aracılık ettiği düşünülmektedir. Bu bulgular inflamatuvar sitokinlerin, özellikle IL-6'nın dopamin ve glutamat fonksiyonu ve kognitif işlevlerde etkili olduğunu düşündürmektedir [109].

Sitokinler koroid pleksustaki özgül yolaklar aracılığıyla veya kan beyin bariyerinin inflamasyon veya akut strese bağlı kısmi olarak daha geçirgen olduğu bölgelerden beyne ulaşabilir. MSS içerisinde, sitokin sinyali abartılır ve bu da mikrogliaları aktive ederek beyinde proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve proteazların salınımına yol açar. Bu araçlar İndolamin 2,3-dioksijenaz (IDO) adlı kinürenin yolağında rol oynayan ve triptofanı metabolize eden enzimi aktifleyerek, insanların MSS'nde bulunan tek doğal NMDA reseptör antagonisti olan kinürenik asit ve metaboliti kuinolonik asit konsantrasyonlarında artışa yol açar [110]. NMDA reseptör hipofonksiyonu hipotezinin şizofreni etyopatogenezinde üzerinde durulan en kuvvetli varsayım olması sitokinlerin bu etkilerinin şizofreni gelişimine katkı sağlayan mekanizma olabileceğini akla getirmektedir.

Kinürenik asitin psikotik tabloların ortaya çıkmasında olası rolünü destekleyen diğer kanıtlar siklooksijenaz inhibitörleri ile ilgili bulgulardır. COX-1 inhibisyonu kinürenik asit düzeylerini artırırken, COX-2 inhibisyonu azaltır [12, 111]. COX-1 inhibitörleri ile bireylerde psikotik semptomların, bilişsel bozulmanın ortaya çıkabildiği bilinmektedir [112]. Ayrıca bir selektif COX-2 inhibitörü olan celecoxib in şizofreni hastalarında klinik semptomlarda düzelmeye yol açtığı gösterilmiştir [113, 114].

Kinürenin yolağı ürünleri arasında NMDA reseptör agonistleri ve antagonistleri, serbest radikaller bulunmaktadır. Bu bileşenlerin nörotoksik etkileri nörodejeneratif hastalıklarda bilişsel bozulma gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. Ratlarda striatal kinolik asit enjeksiyonunun iNOS (inducible nitric oxid synthase) aktivitesini stimüle ettiği bildirilmiştir.

iNOS, nitrik oksit (NO) sentezinde rol oynar. Düşük konsantrasyonlarda NO kan damarlarının normal fizyolojik işlevlerinin sürdürülmesinde önemli iken, inflamasyona sekonder ortaya çıkan iNOS aktivitesi yüksek NO konsantrasyonlarına yol açarak hücre ölümüne neden olabilir [115]. İnflamatuar yanıtın nörotransmitter sistemleri üzerine etkisine aracılık ettiği düşünülen kinürenik asit yolağı aşağıda detaylı olarak ele alınmıştır.

İmmün sistemin nörotransmitter sistemleri üzerine etkisi yanında bu iki sistem arasındaki ilişkinin iki yönlü olduğu ve nörotransmitter sistemlerinin de immün sistem fonksiyonlarını etkilediği düşünülmektedir. T hücreleri dopamin reseptörlerini eksprese eder ve bu reseptörlerin uyarılması ile adezyon molekülerinin ve sitokinlerin üretimi artar [116, 117]. Tedavi altında olmayan şizofreni hastalarının T hücrelerinde dopamin D3 reseptörlerinin daha yüksek düzeyde eksprese edildiği ve proinflamatuvar sitokin IFN- $\gamma$  sentezinin arttığı gösterilmiştir [118].

#### **2.1.4.1.1. Kinürenik asit yolağı**

Kinürenik asit (KYNA), triptofan metabolizması ürünleri olan kinürenin yolağının bir ürünüdür ve insan beyinde nanomolar veya düşük mikromolar konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Endojen KYNA  $\alpha 7$  asetilkolin reseptörlerini, NMDA reseptörlerinin glisin bağlanma bölgelerini antagonize etmektedir ve bu iki reseptör de öğrenme, bellek gibi fonksiyonlarda görevlidir. Hayvan deneyleri KYNA düzeylerinde gözlenen ufak bir yükselmenin bile prefrontal kortekste bilişsel işlevlerle ilişkili olduğu bilinen asetilkolin, dopamin ve glutamat düzeylerini etkilediğini göstermektedir. Tam tersi de geçerlidir; KYNA düzeylerinde azalma, bu nörotransmitterlerin ekstrasellüler düzeylerinde artışa neden olmaktadır [119-121]. Bu nedenle KYNA'nın diğer nörotransmitterler üzerinde tonik bir regülasyona sahip olduğu düşünülmektedir.

Beyinde KYNA triptofanın ilk katabolik ürünü olan L-Kinürenin'in irreversible transaminasyonu ile üretilir. L-kinüreninin KYNA'ya dönüşümü çoğunlukla astrositlerde bulunan Kinürenin aminotrasferaz (KAT) tarafından katalize edilir. KYNA sentezi için bir kosubstrat olan 2-oksoasitler ve enerji gerekmektedir. Yeni sentezlenen KYNA hızlıca

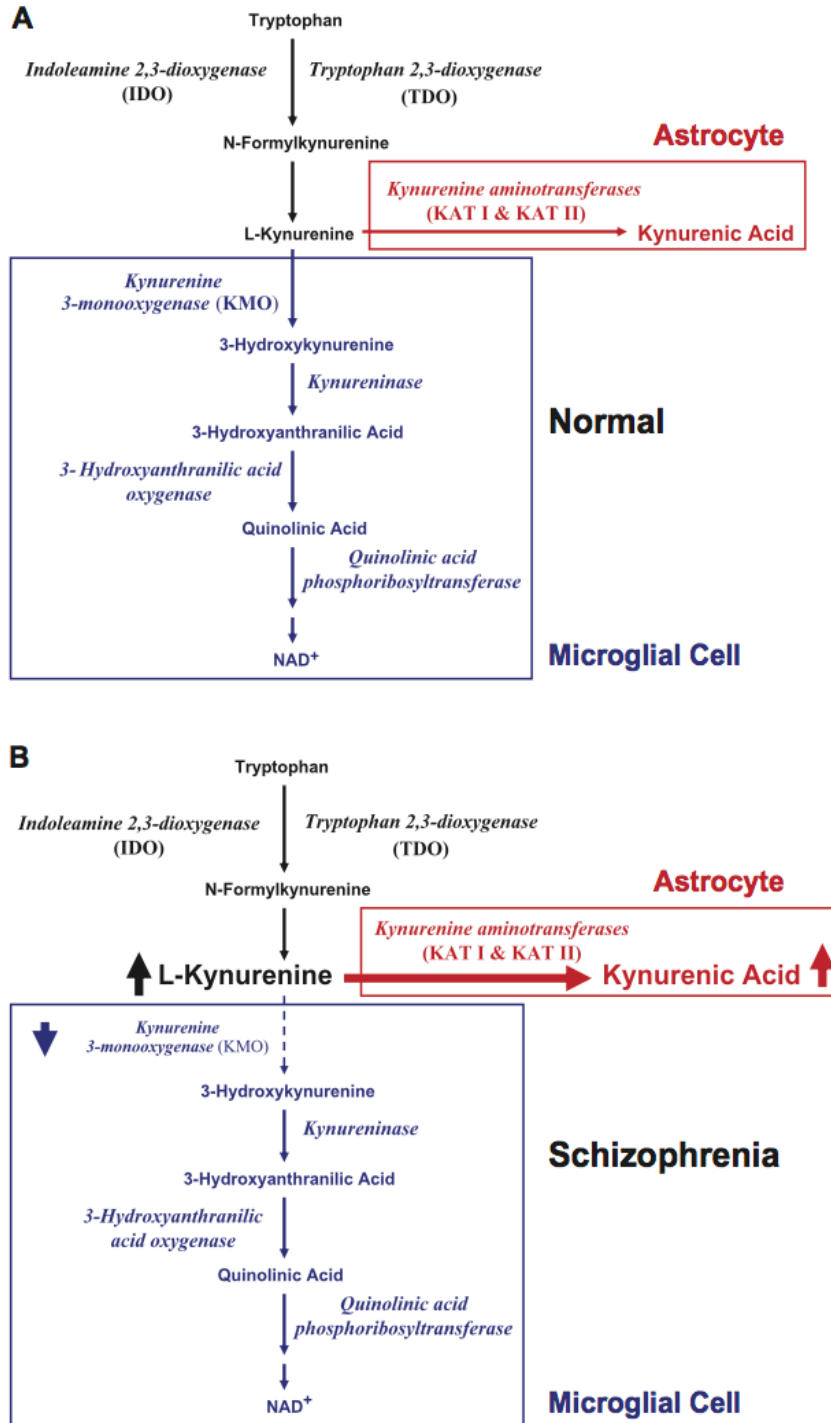
ekstrasellüler ortama salınarak  $\alpha 7$  ve NMDA reseptörlerine bağlanır. KYNA enzimatik yıkıma uğramaz, nonspesifik asit taşıyıcılara bağlanarak beyinden uzaklaştırılır.

KYNA dışında kinürenin yolağında 2 farklı nöroaktif molekül daha salgılanmaktadır; bir serbest radikal jeneratörü olan 3-hidroksikinürenin ve eksitotoksik NMDA agonisti olan kinolinik asit. Bu moleküller en nihayetinde bir enzim kofaktörü olan nikotinamid adenin dinükleotid (NAD)'a dönüşür. Kinürenik yolağın bu kolu ise mikroglia hücrelerinde gerçekleşmektedir [122].

L-Kinürenini 3-hidroksikinürenine dönüştüren, kinürenin 3-monooksijenaz (KMO), kinürenin yolağının ana kapı bekçisi olarak nitelendirilmektedir. Bu enzim periferik dokularda beyinden daha fazla aktivite göstermektedir ve beyinde daha düşük kapasite ve  $K_m$ 'e sahiptir [123]. Bu nedenle artan beyin L-kinürenin düzeyleri ile bu enzim astrositik KAT'a göre daha hızlı bir şekilde doygunluk gösterir. Bu da beyinde artan L-kinüreninden daha çok ilk yolak aracılığıyla KYNA sentezlenmesine neden olur (*Şekil-2*).

Şizofreni hastalarının prefrontal kortekslerinde, BOS'larında KYNA düzeylerinin artmış olduğu bildirilmiştir [124, 125]. Hayvan deneyleri kortikal KYNA üretiminin stimüle edilmesi ile görsel-uzamsal çalışma belleği, kavramsal öğrenme, hafıza ve ön uyaran aracılı inhibisyon defisitlerinin ortaya çıktığını göstermektedir [126-129]. Ayrıca yine hayvan deneylerinde antipsikotik sonrası beyin KYNA düzeylerinin düştüğü bildirilmiştir [130].

Şizofreni hastalarında, triptofandan L-kinürenin sentezinde ilk basamak enzim olan Triptofan 2-3 dioksijenaz (TDO) ekspresyonunun ve TDO immünopozitif hücre densitesinin prefrontal korteks ve anterior singulat kortekste artmış olduğu bildirilmiştir [131, 132]. Şizofreni hastalarında kinürenin yolağı bozuklukları ile ilgili öne sürülen bir diğer hipotez, bu yolağın ikinci kolunda rol oynayan KMO aktivitesinde azalma olduğu yönündedir. Sathyasaikumar ve ark. hastaların prefrontal kortekslerinde KMO aktivitesinin azalmış olduğunu bildirmişlerdir [133]. Bir başka çalışmada da şizofreni hastalarında bir endofenotip adayı olan gözle takip etme (eye tracking) ile kortikal KMO ekspresyonu ve aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir [134].



**Şekil 2. (A ve B): Kinürenin yolağı.** Kinürenin yolağı triptofanın indolamin 2,3-dioksijenaz veya triptofan 2,3-dioksijenaz aracılığıyla L- kinürenine dönüşümüyle başlar. Triptofandan oluşan L-kinürenin mikrogial hücrelerde ve astrositlerde farklı enzimler aracılığıyla metabolize edilir. Şizofreni hastalarında azalmış mikrogial kinürenin 3-monooksijenaz aktivitesi, oluşan L-kinüreninin büyük kısmının astrositler içerisinde kinürenin aminotransferaz aracılığıyla kinürenik asite dönüşmesine neden olur (Wonodi ve ark.,2010).



#### **2.1.4.2. Nörodejenerasyon üzerine etkisi**

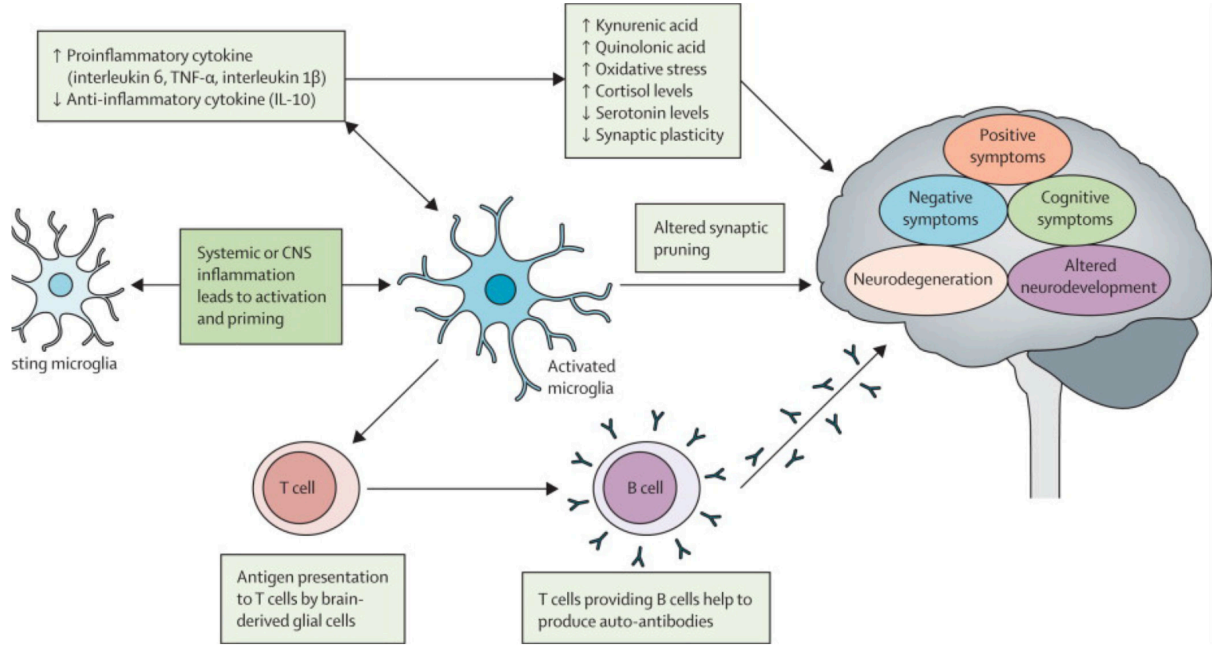
Şizofreni hastalarında gözlenen progresif klinik bozulma ve kognitif yıkım, kortikal gri madde hacminde azalma, histopatolojik olarak saptanan nöronal atrofi ve nöronal sinaps ve dendrit sayılarında azalma bu hastalarda ileri sürülen nörodejenerasyon hipotezini desteklemektedir. Alzheimer hastalığı gibi pek çok nörodejeneratif hastalıkta mikrogliyal aktivasyon nörodejenerasyondan sorumlu tutulmaktadır ancak mikrogliyal aktivasyonun şizofreni hastalarında nörodejenerasyona yol açan mekanizma olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Mikrogliyal aktivasyon oksidatif stresi artırarak ve nörotrofik desteği azaltarak nöron sağkalımına engel olur. Şizofrenide serum, plazma ve kırmızı kan hücrelerinde oksidatif stres markerlarında değişiklikler olduğu gösterilmiştir [135].

Yaşlı hastalarda da deliryum sonrası gelişen demans ve bilişsel bozulmada, demansta gözlenen klasik nöropatolojiler dışında başka mekanizmaların rol oynadığı bildirilmiştir. Deliryumun sık görülen bir nedeni olan sistemik inflamasyon bu ilişkinin altında yatan faktör olabilir. Yaşlılarda ağır sistemik hastalıkların, sonrasında bilişsel bozulma gelişimi için risk oluşturduğu bildirilmiştir [136, 137].

#### **2.1.4.3. Nörogelişim üzerine etkileri**

Erken dönem enfeksiyon/inflamasyonun beyin gelişimini etkilediğine dair hipotezler şizofrenide öne sürülen nörogelişimsel kuram ile örtüşmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarla saptanan şizofreni ve erken yaşam enfeksiyonları arasındaki ilişki altında yatan ortak patofizyolojik mekanizmaların varlığını akla getirmektedir. Hayvan çalışmalarında; gebe farelerde viral veya bakteriyel enfeksiyonların simülasyonu veya farelere IL-6'nın direk enjeksiyonu ile yavrularda erişkin dönemde duyusal kapılama defisitleri, anormal latent inhibisyon gibi şizofreni ile ilişkili fenotipik özelliklerin ortaya çıktığı ve bu değişikliklerin klozapin kullanımı ile düzeldiği gözlenmiştir [69]. Muhtemelen erken yaşam enfeksiyonları gen ekspresyonunu etkileyerek veya mevcut genetik yatkınlık dahilinde anormal immün yanıtı

yol açmaktadır ve bu da MSS'nde değişikliklere yol açarak, yaşamın ilerleyen dönemlerinde psikoz gelişimine zemin hazırlar.



**Şekil-3.** Psikoz gelişiminde immün sistem elemanlarının olası rolü (Özet) (Khandaker ve ark, 2015)

### 2.1.5. Antiinflamatuvar tedavi seçenekleri

Antiinflamatuvar ajanların kullanıldığı çalışmalardan elde edilen veriler de şizofrenide inflamatuvar yanıtın rolünü destekler niteliktedir. Bir siklooksijenaz-2 inhibitörü olan celecoxib veya aspirinin antipsikotik tedaviye eklenmesi sonucu hastaların Pozitif ve Negatif Semptomlar Ölçeği (PANSS) ve Klinik Global İzlem (KGI) puanlarında iyileşme olduğu gözlenmiştir [113, 114, 138]. Yine bir başka antiinflamatuvar ajan olan minosiklin ile yapılan çalışmalarda da antipsikotik tedaviye minosiklin eklenmesi ile negatif semptomlarda ve yürütücü işlevlerde gelişme gözlenmiştir [139]. Bu bulgular en azından yüksek sitokin yanıtı görülen hasta gruplarında antiinflamatuvar tedaviden fayda sağlanabileceğini düşündürmektedir.

## 2.2. Şizofreni Hastalarında Beyin Görüntüleme ve Optik Koherans Tomografi (OKT) Bulguları

### 2.2.1. Şizofreni hastalarında beyin görüntüleme bulguları

Şizofreni etyolojisinde genetik, çevresel, prenatal, nörogelişimsel ve nörodejeneratif faktörler gibi pek çok farklı etkenin rol oynadığı bilinmekle birlikte hastalığın nöropatolojisi henüz tam olarak ortaya çıkarılamamıştır. Bu nedenle, bu hasta grubunda gözlenen spesifik nöropatolojik anormallikleri saptayabilmek için farklı görüntüleme ve nöropatoloji yöntemleri sıklıkla kullanılmaktadır. Şizofreni hastalarında patolojide rol oynayan beyin bölgelerini lokalize etmek için yapılan ilk çalışma 1974 yılında Ingvar ve Franzen'in <sup>133</sup>Xenon kullanarak istirahat halinde yaptıkları çalışma olup bu çalışma ile hastaların kontrollere göre frontal kortekslerinde azalmış kan akımı ve oksipitotemporal alanlarda da görece artmış kan akımı olduğu gösterilmiştir [140]. Bu bulgular şizofrenide hipofrontalite kavramının öne atılmasına neden olmuştur.

Günümüze kadar yapılan pek çok çalışmaya rağmen şizofrenide tam olarak belirlenmiş, tanısal nitelik taşıyan nöropatolojik tanı koydurucu bulgular yoktur. Yapılan çalışmalardan elde edilen veriler özellikle temporal ve frontal loblarda hücresel, moleküler ve yapısal anomaliler olduğunu ortaya çıkarmaktadır [141]. Bunun dışında lateral ventriküllerde genişleme, gri madde hacminde azalma; anterior singulat korteks, korpus kallosum, talamus ve hipotalamus hacminde azalma bildirilen diğer bulgulardandır [142-146]. Ayrıca nöronal düzeyde de, talamik nöronal densite de azalma, nöron büyüklüğü ve dendritik dallanmalarda azalma, bazı internöronların sayısında ve oligodentrositlerin sayı ve işlevlerinde azalma olduğu bildirilmiştir [147].

Nörogörüntüleme çalışmaları, sadece kronik şizofrenlerde değil, ilk epizod psikoz hastalarında, hastalığın prodromal fazında ve şizofreni için yüksek risk taşıyan bireylerde de gri madde hacminde azalma olduğunu ortaya çıkarmaktadır [148-151]. Çocukluk dönemi başlangıçlı şizofreni olgularında hastalığın ilk yıllarından itibaren progressif bir gri madde hacim kaybı görülmektedir [152]. Bu bulgular, nörodejenerasyonun hastalığın erken yıllarından itibaren görülmeye başladığını düşündürmektedir. Ayrıca, yapılan çalışmalarda şizofreni

hastalarının çocuklarında da amigdala ve hipokampus hacminde azalma gibi yapısal değişiklikler gözleendiği bildirilmiştir [153].

### **2.2.2. Retina: Beyne açılan pencere!**

Vizüel yolak nörodejenerasyon alanında yapılan pek çok araştırmanın ilgi odağı olmuştur. Vizüel yolağın anatomik olarak ilk parçası olan retinanın in vivo incelenmesinin MSS' nde gözlenen dejeneratif süreçlerin erken tanısında umut vaat eden bir yöntem olabileceği düşünülmektedir. Retinadaki sinir aksonları lateral genikulat nükleus, mezensefalon, pretektum ve hipotalamus gibi pek çok beyin bölgesiyle sinaps yapmaktadır. Bu nedenle retina, MSS nin bir uzantısı olarak görülmektedir ve pek çok araştırmacı tarafından da "beyne açılan pencere" olarak nitelendirilmektedir [154, 155]. Retinal sinir lifi tabakasının (RSLT) miyelinsiz sinir aksonlarını içeriyor olması ve embriyolojik olarak MSS'nin bir uzantısı olarak görülmesi RSLT'ı nörodejenerasyonu değerlendirmek için ideal bir yapı haline getirmektedir. Dahası Alzheimer, Parkinson gibi pek çok nörodejeneratif hastalıkta ve MSS'nin inflamatuvar hastalıklarında vizüel işlevlerin etkilendiği gözlenmektedir. Bu nedenle retinal tabakaların hızlı ve noninvaziv değerlendirmesini sağlayan Optik koherans tomografi (OKT) diğer pek çok nörodejeneratif hastalık gibi şizofrenide de tamamlayıcı, diagnostik ve prognostik bilgiler sağlamak açısından umut vaat ediyor gibi görünmektedir.

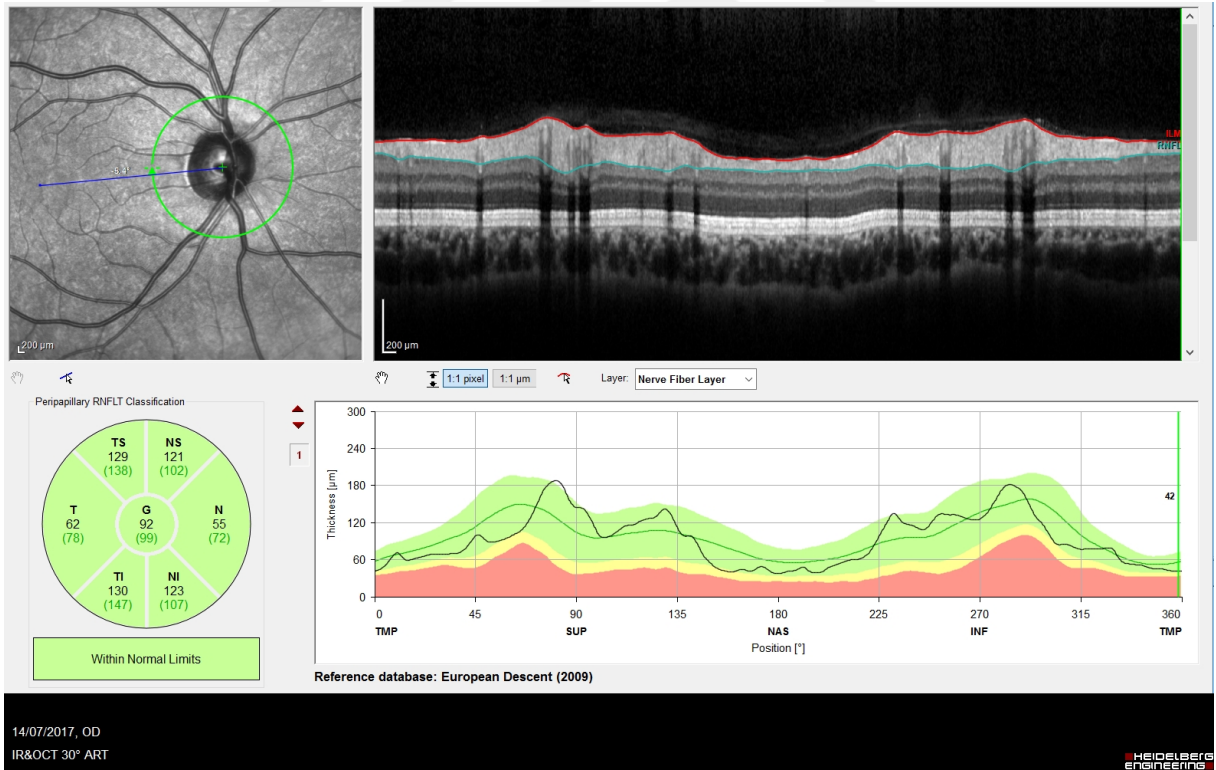
### **2.2.3. Optik Koherans Tomografi (OKT)**

Optik koherans tomografi, biyolojik dokularda yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntüleme sağlayan yeni bir yöntemdir. Bu teknik, farklı doku katmanlarına gönderilen ve bu katmanlardan yansıyan infrared ışınların gecikme zamanının ve yoğunluğunun ölçülmesi prensibine dayanır. Ultrasonografiye benzer şekilde dokuların kesitsel görüntülerini verir, ancak ultrasonografiye kıyasla daha yüksek çözünürlüktedir.

İlk olarak MIT'den Huang ve ark. tarafından bulunan bu teknik, sonrasında oftalmoloji ve nöroloji alanlarında kullanılmaya başlanmıştır [156]. Noninvaziv olması ve bilinen herhangi bir yan etkisinin olmaması nedeniyle kullanımı hızlı bir şekilde yaygınlaşmıştır. Bu yöntem ile

makula kalınlığı, makula hacmi, koroid kalınlığı yanında ganglion hücre tabakası (GHT), iç pleksiform tabaka (IPT), retinal sinir lifi tabakası (RSLT) gibi retinal katmanları değerlendirmek de mümkündür.

Konvansiyonel OKT cihazlarına kıyasla, spektral domain OKT cihazları, daha yüksek çözünürlükte görüntü elde edilmesini sağlayarak 1 mikrometreden küçük alanların bile birbirinden ayırt edilmesini sağlar. Böylece RSLT, GHT, IPT gibi farklı retinal katmanların görüntülerinin elde edilmesi mümkün olmaktadır. Retinal sinir lifi tabakası (RSLT) ganglion hücrelerinin aksonlarını, ganglion hücre tabakası (GHT) hücre gövdelerini ve iç pleksiform tabaka (IPT) hücre dendritlerini içermektedir. OKT ile ölçülebilen bir diğer parametre ise koroid kalınlığıdır. Koroid tabakası retinanın beslenmesini ve oksijenizasyonunu sağlayan tabakadır. Kan damarlarından oldukça zengin olan bu katmanın kalınlığı, vasküler hastalıklarda azalabilmektedir [157].



**Resim-1.** Optik Koherans Tomografi (OKT) ile Retinal Sinir Lifi Tabakası (RSLT)'nin incelenmesi

#### **2.2.4. OKT ve nörodejeneratif hastalıklar**

OKT; Multipl Skleroz (MS), Alzheimer Hastalığı, Parkinson Hastalığı, Nöromyelitis Optika, Spinocerebellar atrofi, Amniyotrofik lateral skleroz gibi inflamatuvar ve dejeneratif nörolojik hastalıklarda kullanılmaktadır. Bu hasta gruplarıyla yapılan çalışmalarda hastalığın klinik şiddetiyle retinal nöron dejenerasyonunun korelasyon gösterdiği bulunmuştur [158-162]. Bu nedenle OKT ile retinal nöronal kaybın tespit edilmesinin, nörodejenerasyon konusunda fikir verebileceği düşünülmektedir. Daha önce optik nörit atağı öyküsü olmayan MS hastalarında, RSLT kalınlığında azalma olduğu ve bu incelmenin MRG da saptanan beyin parankimi ve gri madde hacmindeki azalma ile korele olduğu tespit edilmiştir [163]. Ayrıca, MS gibi nörodejeneratif hastalıklarda GHT, IPT katmanlarının RSLT'na kıyasla daha yüksek yapısal- işlevsel korelasyon gösterdiği bildirilmiştir [164].

#### **2.2.5. OKT ve bilişsel işlevler**

Özellikle demans hastalarıyla yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar OKT bulgularının bilişsel bozulmanın düzeyini yansıtan bir parametre olabileceğini düşündürmektedir. Alzheimer hastalarında ve Hafif Bilişsel Bozulma (HBB) hastalarında kontrollere kıyasla RSLT kalınlığında azalma olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır ve bu çalışmalarda bilişsel bozulmanın ilerlemesiyle RSLT kalınlığında kümülatif bir azalma gözlemlendiği bildirilmektedir [165-167]. Bir çalışmada 1 yıl süresince kognitif işlevler açısından stabil olan HBB ve Alzheimer demans hastaları çalışmaya dahil edilmiş ve bilişsel işlevlerde progressif bir bozulma gözlenmeyen bu hastalarda başlangıçtaki ve 1 yıl sonraki OKT parametrelerinin (GH-IPT ve RSLT) birbirleri ile tutarlılık gösterdiği saptanmıştır [168].

Sadece demans hastalarında değil sağlıklı kontrollerde de çeşitli bilişsel alanların OKT bulguları ile korelasyon gösterdiğini bildiren çalışmalar mevcuttur. 427 sağlıklı yaşlı ile yapılan bir izlem çalışmasında, 2 yıl sonraki kontrollerde RSLT kalınlığı daha fazla olanların gecikmiş geri çağırma skorlarında daha az bozulma gözlemlendiği bildirilmiştir [169]. Normal bilişsel işlevleri olan gönüllülerin dahil edildiği bir başka çalışmada da RSLT kalınlığı ile epizodik bellek arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır [170].

Sağlıklı kontrollerde de, özellikle 40 yaşın altında olanlarda, RSLT kalınlığının kognitif performansla ilişkili olduğu bildirilmiştir [171].

## 2.2.6. Psikiyatrik hastalıklarda OKT

Psikiyatri alanında OKT kullanımı son zamanlarda gündeme gelen yeni bir yöntemdir ve bu alanda yapılan birkaç çalışma dışında çok fazla veri bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda en çok şizofreni hastalarında OKT bulguları üzerine odaklanılmıştır ancak bipolar bozukluk, majör depresyon, anoreksiya nervosa gibi hasta gruplarında da OKT bulgularını inceleyen çalışmalar mevcuttur.

Mehreban ve ark. bipolar hastalarda, RSLT kalınlığının kontrollere kıyasla anlamlı ölçüde azalmış olduğunu ve bu azalmanın hastalık şiddeti ile korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir [172]. Kalenderoğlu ve ark. nın çalışmalarında da genel RSLT kalınlığının bipolar hastalarda azalmış olduğu desteklenmiş ancak bu çalışmada GHT kalınlığının klinik parametrelerle RSLT kalınlığından daha iyi bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır [173].

Majör depresyon hastalarıyla yapılan çalışmaların sonuçları ise çelişkilidir. Yıldız ve ark. nın çalışmasında, hastalar ve kontroller arasında OKT parametreleri bakımından herhangi bir fark bulunamazken, bir başka çalışmada majör depresyon hastalarında kontrollere kıyasla RSLT, GHT ve IPT kalınlığının anlamlı ölçüde azalmış olduğu ve bu azalmanın rekürren atakları olanlarda ilk epizod hastalara göre daha belirgin olduğu gösterilmiştir [174, 175].

Anoreksiye Nervosa hastalarıyla yapılan bir çalışmada ise hastaların retinal ve koroidal kalınlıklarında kontrollere kıyasla farklılıklar gözlemlendiği bildirilmiştir ancak düşük örneklem sayısı (n=13) bu çalışmanın sonuçlarının genellenmesini mümkün kılmamaktadır [176].

## 2.2.7. Şizofreni hastalarında yapılan oftalmolojik çalışmalar

### 2.2.7.1. Elektoretinografi bulguları

Şizofreni hastalarıyla yapılan oftalmolojik çalışmalarda hastalarda farklı vizüel anomaliler olduğu bildirilmiştir. Elektoretinografi (ERG) kullanılarak yapılan çalışmalarda nesnelere hareketleri ve uzamsal ilişkilerini tanımda rol oynayan magnozeller yolakta anormallikler olduğu saptanmıştır. Ayrıca koni fotoreseptörlerinin elektriksel aktivitesini temsil eden  $\alpha$ -dalga amplitüdlerinde değişiklikler olduğu ve bu değişikliklerin pozitif semptomlarla ters korelasyon gösterdiği gözlenmiştir [177]. Dopamin ve serotonin transmisyonundaki bozulmaların ERG aktivitesini değiştirdiği düşünülmektedir [178].

### 2.2.7.2. OKT bulguları

Alzheimer, Parkinson, MS gibi nörodejeneratif hastalıklarda OKT nin kullanımının yaygınlaşması ile bir başka nörodejeneratif hastalık olan şizofrenide de OKT kullanımı son yıllarda gündeme gelen yeni bir araştırma alanı haline gelmiştir. May-Yin Chu ve ark. şizofreni ve şizoaffektif bozukluk hastalarıyla yaptıkları çalışmalarında hasta grubunda kontrollere kıyasla RSLT kalınlığı ve makula hacmi (MH)'nde incelmeye olduğunu saptamış ancak bu farkın anlamlı düzeyde olmadığını belirtmişlerdir. Bu çalışmada ayrıca, şizofreni hastalarında gözlenen MH azalması ile pozitif semptom şiddeti arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur [154]. Cabezon ve ark. ise şizofreni hastalarında RSLT kalınlığında anlamlı bir incelmeye olduğunu ortaya çıkarmışlardır [179].

Şizofreni hastalarında OKT ile yapılan bu ilk çalışmalardan elde edilen tutarsız sonuçlar sonrasında duyarlılığı daha yüksek olan spektral OKT ile yapılan çalışmalar ise tutarlı bir şekilde hastaların retinal katmanlarında incelmeye olduğunu göstermektedir. Lee ve ark. şizofreni hastalarında RSLT kalınlığı, Makula kalınlığı (MK) ve Makula hacmi (MH)'nde azalmaya olduğunu ortaya çıkarmışlardır. Bu çalışmada incelmenin derecesi kronik hastalarda daha belirgin bulunmuş ve hastalık süresi ile korele olduğu saptanmıştır [180]. Ascaso ve ark. yakın zamanda hastalık atağı öyküsü olan ve olmayan şizofreni hastalarını karşılaştırmış ve yakın



zamanda hastalık öyküsü olmayan hastaların RSLT kalınlığının kontrollere kıyasla anlamlı derecede azalma gösterdiğini saptamışlardır. Yazarlar bu durumu akut epizod sırasında gözlenen nöroinflamasyonun retina kalınlığını artırarak RSLT incelmelerini gizleyebileceğini öne sürerek açıklamışlardır [181]. Çelik ve arkadaşları, 40 tedaviye dirençli şizofreni, 41 kontrol, 41 tedaviye yanıt veren şizofreni hastasıyla yaptıkları çalışmada hastaların RSLT, GHT ve IPT kalınlıklarında kontrollere kıyasla anlamlı bir incelme olduğunu saptamışlardır. RSLT kalınlığı tedaviye yanıt veren ve tedaviye dirençli gruplar arasında fark göstermezken, GHT ve IPT kalınlıklarının tedaviye dirençli hastalarda tedaviye yanıt veren hastalara kıyasla daha ince olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada GHT ve IPT kalınlığının hastalık süresi, atak sayısı, PANSS ve KGİ ölçekleri skorlarıyla RSLT kalınlığına kıyasla daha güçlü bir korelasyon gösterdiği bulunmuştur [18].

### **2.2.7.3. OKT bulgularına neden olduğu düşünülen patofizyolojik mekanizmalar**

Dopamin retinada amakrin hücreler tarafından salınan ana katekolamindir ve modülatör olarak rol oynar. Retinada trofik işlevlerde görev alır [182]. Parkinson hastalığı gibi dopaminerjik sistemin etkilendiği hastalıklarda kontrast duyarlılığı, renk görüşü (color vision) bozuklukları gözlenmektedir [183]. Yine bu hastalarda RSLT kalınlığında incelme de gözlenen diğer bulgular arasındadır [184]. Bu nedenle dopaminin retinada sadece fonksiyonel bozukluklarda değil yapısal bozukluklarda da rol oynadığı düşünülmektedir.

Şizofreni hastalarında retinal dopamin düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir ve hastalarda gözlenen oftalmolojik değişikliklerden dopamin düzeylerindeki bu değişikliğin sorumlu olabileceği düşünülmektedir [185]. Dopaminejik yetmezlik retinada amakrin hücrelerin kaybına yol açar. Ganglion hücrelerine düzensiz dopamin girdileri glutamatın anormal üretimine neden olarak retinal liflerde atrofiye yol açan nörokimyasal sistemleri etkileyebilir [183].

Şizofrenide gözlenen nörodejeneratif süreçten sorumlu olduğu düşünülen glutamata bağlı eksitotoksisitedir. Fotoreseptör, bipolar ve ganglion hücrelerinin de nörotransmitter olarak glutamat salgıladığı ve retinada pek çok glutamat reseptörünün bulunduğu gösterilmiştir [186-189]. Glutamat nörotoksin gibi davranarak retinal ganglion hücrelerinde yıkıma neden

olabilmektedir [190]. Bu nedenle retinal katmanlarda gözlenen bu değişiklikler nörodejenerasyon ve nörokimyasal disregulasyonun bir sonucu olabilir.

### 2.3. Şizofreni Hastalarında Bilişsel İşlevler

Şizofreni, beyinde yaygın olarak işlev gören çeşitli nörotransmitter sistemlerini etkileyen, beyin yapılarında, fizyolojisinde ve nöronlar arası bağlantılarda değişikliklere yol açan ve bu değişikliklere bağlı olarak çeşitli affektif, bilişsel ve psikotik semptomların ortaya çıktığı bir hastalıktır.

Şizofreniyi ilk tanımlayan kişi olan Kraepelin şizofreni için “dementia praecox” kavramını kullanarak, şizofrenide gözlenen bilişsel yıkıma dikkat çekmiştir. Hastaların yaklaşık %80 inde ciddi bir bilişsel bozulma ( $\geq 1$  SD sapma altında) gözlenmektedir [191]. Bu alanda günümüze kadar yapılan metaanalizlerde, hastaların genel bilişsel performanslarının toplumdaki sağlıklı bireylerin 0.92-2 SD altında olduğu saptanmıştır [192, 193]. Şizofreni hastalarında gözlenen bilişsel bozulma;

1. Psikotik semptomlardan önce de bulunmaktadır
2. Hastalık seyri boyunca görece sabit seyrederek ve hastaların bazılarında 65 yaşından sonra progressif bir seyir gösterir
3. Hastalık evresinden bağımsızdır ve remisyon döneminde dahi devam etmektedir
4. Negatif semptomlarla ilişkili olsa da farklı bir antite olarak karşımıza çıkmaktadır [193].

Bilişsel işlev bozukluğu şizofreni genetik çalışmalarında sıklıkla kullanılan ve hastalık için öne sürülen endofenotip adaylarından biridir. Hastaların etkilenmemiş birinci derece yakınlarında da bilişsel işlevlerde bozulma gözlendiği bilinmektedir [194]. Hatta hastaların daha uzak akrabalarında da bilişsel işlev bozukluğu bildiren çalışmalar mevcuttur [195].

Bilişsel bozulmanın işlevsellik üzerine doğrudan bir etkisi bulunmaktadır. Bilişsel bozulmanın hastaların yaşam kalitesi ve işlevselliği ile ilgili en güçlü belirleyicilerden biri olduğu ve yaşam kalitesi ve işlevselliği hastalık seyrinde gözlenen hallüsinasyonlar, hezeyanlar gibi diğer semptomlardan daha çok etkilediği düşünülmektedir [196].

Ayrıca ilk epizod hastalarda, bilişsel bozulma şiddeti semptom relapsını ve kötü tedavi uyumunu öngörmektedir [197].

Bilişsel bozukluklar, hastalık evresinden bağımsız, yaşam boyu seyri ve yaşam kalitesi üzerine önemli etkisi göz önünde bulundurulduğunda şizofreni hastalarında en önemli tedavi hedeflerinden biri haline gelmektedir. Öte yandan tüm bunlara rağmen hala geçerli ve etkin bir tedavi seçeneğinin olmaması, hatta bir kısım antipsikotiklerin pozitif semptomları tedavi ederken bilişsel işlevlerde daha ileri bir bozulma meydana getiriyor olması klinik pratikte klinisyenlerin karşısına çıkan en önemli güçlüklerden biri olarak devam etmektedir.

Bu bölümde şizofreni hastalarında sıklıkla bozulma bildirilen bilişsel alanlar tartışılacak, sonrasında patofizyolojide rol oynadığı düşünülen nöroanatomik ve nörokimyasal etkenlerden ve potansiyel tedavi seçeneklerinden bahsedilecektir. Son olarak bilişsel işlevler ve inflamatuvar süreçlerle ilişkili olarak günümüze kadar yapılmış çalışmalardan elde edilen bulgular ele alınacaktır.

### **2.3.1.Şizofreni hastalarında bilişsel alanlarda gözlenen değişiklikler**

Şizofrenide genel olarak bütün yüksek bilişsel işlevler etkilenmektedir. Bazı araştırmacılar tarafından en çok epizodik bellek, işleme hızı ve işlem belleğinin etkilendiği iddia edilse de genel kabul bilişsel işlevlerde global bir etkilenme olduğu ve etkilenmenin hastalık evresinden bağımsız olduğu yönündedir [198]. Yüz çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde, şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla tüm bilişsel alanlarda bozulma gözlemlendiği ve bozulmanın özellikle işleme hızı ve epizodik bellek alanlarında daha belirgin olduğu sonucuna varılmıştır [199].

#### **2.3.1.1. Dikkat ve bilgi işleme**

Dikkat tamamen uyanık olarak mental enerjinin bir uyarana yönlendirilebilmesi, algılamanın seçici olarak belirli bir uyarana üzerinde odaklanabilmesidir. Dikkatle ilgili bozukluklar şizofrenide ilk tanımlanan bilişsel bozukluklar arasındadır ve Kraepelin ve

Bleuler'in ilk tanımlamalarından itibaren hastalık seyirinde gözlenen dikkat bozukluklarına vurgu yapılmıştır. Dikkat farklı bileşenlere ayrılarak incelenmektedir;

1. *Seçici Dikkat*: Bireyin belirlenmiş görevlere ilişkin uyarıları, uygun olmayan uyarılar arasından seçerek amaca yönelik uyarılar üzerinde odaklamasıdır.
2. *Bölünmüş Dikkat*: Dikkatin eşzamanlı birden fazla girdi arasında paylaşılmasıdır.
3. *Sürdürülen dikkat/ Vijilans*: Kişinin dikkatini zaman içinde hedef uyarı üzerinde sürdürebilmesidir [200].

Şizofreni hastaları ilgisiz uyarılardan çok ilgili uyarılara dikkatini verme (*seçici dikkat*) ve dikkatini bu uyarılar üzerinde sürdürme (*vijilans*) konusunda sağlıklı gruba göre daha düşük performans göstermektedir. Hastalarda gözlenen dikkat ve bilgi işleme bozuklukları hastalık evresinden bağımsızdır. Tedavi almamış ilk atak hastalarında, remisyonda olan hastalarda ve hatta hastaların sağlıklı yakınlarında dahi dikkat ve bilgi işleme süreçleri ile ilgili bozukluklar olduğu bilinmektedir [201].

Dikkat ve bilgi işlemedeki bozukluklar formel düşünce bozuklukları gibi dezoryantayon belirtileri ve pozitif semptomlar ile diğer bilişsel alanlara kıyasla daha ilişkili görünmektedir [202]. Öte yandan dikkati sürdürme becerilerindeki bozukluk hastaların sosyal becerilerini de etkileyerek sosyal eksiklikler, toplumsal roller ve beceri kazanmada sorunlara yol açar.

Dikkat bozuklukları şizofreni için belirlenmiş en güçlü endofenotip adaylarından biridir. Bu alanda yapılmış çalışmalar tutarlılıkla hastaların çocuklarında da hem sürekli dikkat hem de seçici dikkat alanlarında bozulmalar olduğunu bildirmektedir. New York Yüksek Risk Projesi'nde, global dikkat bozukluğunun şizofrenisi olan ve olmayan ebeveynlerin çocukları arasındaki en önemli ayırtedici parametre olduğu bildirilmiştir [203].

Dikkati değerlendirmek için kullanılan başlıca testler; Stroop Testi, Sürekli performans Testi, İz Sürme Testi ve İşaretleme Testi dir.

### 2.3.1.2. Bellek ve öğrenme

Bellek; beyinde depolanmış bilginin tekrar bilince çağırılma işlemidir. Bilgilerin, uyarıların beyne kaydedilmesi, saklanması ve zamanı geldiğinde yeniden hatırlanması yetisidir. Bellek genellikle bilginin kaydedilmesi ve hatırlanması arasında geçen süreye göre 3 bölüm halinde incelenir;

1. *Duyusal bellek*: Bilgilerin duyu sistemlerindeki anlık, ilk kaydını ifade eder. İmgelerin 0.2-0.3 sn gibi çok kısa sürelerde akılda tutulmasını sağlayan bellek türüdür.
2. *Çalışma belleği*: Bilginin kısa süreli depolanmasını ve depolanmış bilginin işlenip kullanılmasını sağlayan bellek bölümüdür. İlerleyen bölümde daha detaylı olarak ele alınmıştır.
3. *Uzun dönem (geri çağırma) belleği*: Gösterilebilir depo limitleri olmayan ve kişiye bilgi temeli sağlayan bölümdür. Birkaç dakika öncesinden onlarca yıl öncesine kadarki kişisel hatıralar ve pratikle öğrenilen becerileri içerir. Anderson tarafından *açık (explicit)* ve *örtük (implicit)* bellek olarak ikiye ayrılmıştır. *Örtük bellek*; bilinç düzeyine getirilemeyen bellektir. Huylar, yetenekler, kişinin performansı ile ortaya koyduğu diğer durumlar bu bellek içerisinde yer alır. *Açık bellek* ise; olaylar hakkındaki gerçeklerin, bilgilerin, deneyimlerin hatırlandığı ve bilinç düzeyine getirilebildiği bellektir. Açık bellek *epizodik bellek* ve *semantik bellek* başta olmak üzere alt bölümlere ayrılır. *Epizodik bellek*; kişisel anılar için kullanılan bellektir. Belirli bir yer ve zamanla bağlantılı kişisel bilgiler, duyular ve duygular bu kapsamdadır. *Semantik bellek* ise; genel bilgi belleği, dünya olayları ile ilgili bellektir. Genel, dünyayla ilgili somut bilgileri içerir [200].

Yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarının sözel belleklerinde ciddi bir bozulma olduğu ortaya konmuştur ve sözel bellek süreçlerinde gözlenen bu değişikliklerin şizofreni patolojisinde gözlenen ana semptomlardan biri olduğu düşünülmektedir [204]. Bellek süreçleri kodlama, kayıt ve geri çağırma ile oluşmaktadır. Bellek süreçlerini değerlendirmek için genellikle hastaya bir dizi kelime okunduktan sonra hastanın bu kelimeleri tekrar etmesi istenir (anlık bellek). Sonrasında belirli bir süre geçtikten sonra hastanın bu kelimeleri herhangi bir ipucu olmaksızın tekrarlaması istenerek hatırlama kapasitesi ve belirli ipuçlarını kullanarak geri çağırma yani tanıma kapasiteleri değerlendirilir. Kullanılan başlıca bellek testleri; Wechsler

Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu, Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, Boston Anlamlandırma Testi, Sayı Dizisi Öğrenme Testi, Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi, Rey-Osterreith Karmaşık Şekil Testi ve ÖKTEM Sözel Bellek Süreçleri Testi'dir.

Şizofrenide gözlenen bellek bozukluğunun temel nedeninin kodlama bozuklukları olduğu düşünülmektedir. Bellek süreçleri ile ilgili yapılan çalışmalarda, hastaların sağlıklı kişilere kıyasla hatırlamayı kolaylaştırmak için bilginin anlamsal yapısını daha az kullandıkları gözlenmektedir. Sözel bellek testlerinde hastaların öğrenme ve kendiliğinden hatırlama skorlarının kontrollerden daha düşük olduğu ancak tanıma skorlarının görece korunduğu bildirilmiştir [205].

Bu alanda yapılan çalışmalar, bellekle ilgili bozuklukların da dikkat ve bilgi işleme bozukluklarına benzer şekilde hastalık evresinden ve psikotik semptomların şiddetinden bağımsız olduğunu ve hastalık remisyona girdikten sonra dahi bellek ile ilgili problemlerin devam ettiğini göstermektedir [206]. Epizodik bellek bozukluklarının yüksek risk grubunda psikoz gelişimi için prediktör özellik taşıdığı düşünülmektedir [207]. Ayrıca hastaların çocuklarında da yakın bellek ve hatırlama skorlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir [208].

Farklı bellek işlevlerinde beynin farklı bölgeleri görev almaktadır. Epizodik bellek oluşumunda temel olarak medial temporal alan, hipokampus ve ilişkili orta hat yapıları rol oynarken, semantik bellek ve belleğe yardımcı anlamsal stratejileri kullanma görevleri sırasında frontal lob ve lateral temporal alanlar görev almaktadır. fMRI çalışmaları kelime listesi öğrenme sırasında medial temporal lobun, anlamsal bellek sisteminin kullanılması sırasında ise lateral temporal alanların aktive olduğunu göstermektedir [202].

### **2.3.1.3. Çalışma belleği**

Çalışma belleği, kısa süreli belleğin bir işlevidir ve kısa süreli bellek kavramının Baddeley ve Hitch (1974) tarafından geliştirilmesi ile öne sürülen bir modeldir. Belleğin hem bilginin kısa süre depolanmasına hem de bu depolanmış bilginin çalıştırılıp kullanılmasına izin veren bölümüdür. Bilginin bilinçli olarak işlenmesini sağlar [200].

Yürütücü işlevlerin gerçekleştirilebilmesi için aynı anda çok sayıda verinin zihne çağırılması ve zihinde tutulması gerekmektedir. Bu nedenle çalışma belleği, yürütücü işlevlerin yerine getirilebilmesinde de önemli rol oynamaktadır. Ayrıca çalışma belleğinin kortikal lokalizasyonu da yürütücü işlevlerin çoğu ile aynı gibi görünmektedir.

Çalışma belleği, şizofrenide en çok üzerinde durulan bellek alt tiplerinden biridir. Hem görsel-uzamsal hem de sözel çalışma belleği alanlarında şizofreni hastalarında bozukluklar olduğu bildirilmiştir [202].

Çalışma belleğinin değerlendirilmesinde; aritmetik ve sayı menzili, uzaysal menzil, harf-sayı sıralama, ileri-geri sayılar, 3-7 sürekli performans testi ve İz sürme testi kullanılmaktadır.

#### **2.3.1.4. Yürütücü işlevler**

Yürütücü işlevler, amaca yönelik etkinlikleri yapabilme yetileridir. Planlama, çalışma belleği, dikkat, problem çözme, mental esneklik, tepki ketlemesi, yaratıcılık gibi çok sayıda bilişsel işlevi içeren bir şemsiye terim olarak kullanılır [200]. Prefrontal lob başta olmak üzere frontal bölgeler bu işlevlerden sorumludur. Şizofreni hastalarında fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmalarında, yürütücü işlevlerin kullanıldığı görevler sırasında dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK), rostral-dorsal singulat kortekste aktivite azalması gözlenirken diğer prefrontal korteks alanlarında kompensatuar aktivite artışı gözlenmektedir [209].

Yürütücü işlevler için birçok farklı süreç ve yeti gerekmektedir; görev ile ilişkili bilgilerin tanınması ve kategorize edilmesi, görevi tamamlamak için gereken kuralın edinilmesi ve strateji geliştirilmesi, prepotent işlevsiz yanıtların inhibe edilmesi. Çalışmalar ilk yetinin parahipokampal girus (PHG) ve superior temporal girus hacmi ve bu bölgelerle ilintili semantik sistem işlevleri ile ilişkili olabileceğini, ikinci yetinin ise striatum bütünlüğü ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Üçüncü yeti ise anterior hipokampus ve anterior singulat bütünlüğü ile ilişkili olabilir. Muhtemelen frontotalamik etkileşimler ile ilişkili olan set

değiştirme defisitleri ve talamik anormallikler de üçüncü yetide bozulmaya neden olarak yürütücü işlevleri etkilemektedir [193].

Literatürde şizofreni hastalarında yürütücü işlevlerde bozulma olduğunu bildiren pek çok çalışma mevcuttur ve bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar yürütücü işlevlerin ilk ataktan itibaren hatta hastalık öncesi dönemde dahi bozuk olduğunu açığa çıkarmaktadır. Hastaların yürütücü işlevlerinde gözlenen bozulmanın hastalık süresince zamanla daha da kötüleştiğini ileri süren yazarlar da mevcuttur [210].

Yürütücü işlev bozuklukları hastaların içgörü düzeyleri ile ilişkili bulunmuş, ağır yürütücü işlev bozukluğu olan hastaların daha olasılıkla hastalığa karşı zayıf içgörü gösteren bireyler olduğu bildirilmiştir [211].

Yürütücü işlevleri değerlendirmek için; Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET), Stroop testi, Sözel Akıcılık Testi ve İz Sürme Testi-B formu sıklıkla kullanılan testler arasındadır.

### **2.3.1.5. Sosyal bilişsel işlevler**

Şizofrenide gözlenen bilişsel bozukluklar premorbid dönemde de gözlenmektedir ve hastaların sosyal ve mesleki işlevselliğinin öngördürücüleri olduğu düşünülmektedir. Bu alanda en yüksek öngördürücü değeri olan alanın sosyal bilişsel bozulmalar olduğu düşünülmektedir [212].

Sosyal biliş, kişinin kendisinin ve etkileşimde bulunduğu diğer kişilerin toplum içindeki ve çeşitli sosyal ortamlardaki durumlarını ve davranışlarını algılama ve anlamlandırma yetisi olarak tanımlanmaktadır. Kişinin diğerlerinin amaç, eğilim ve davranışlarını algılaması, yorumlaması ve bunlara karşılık vermesi sosyal bilişsel işlevler içinde yer almaktadır [213].

Genel olarak, sosyal biliş ve nörobilişin birbiriyle ilişkili fakat birbirinden bağımsız yapılar olduğu düşüncesi kabul görmektedir. Nörobilişsel ve sosyal bilişsel yetilerin nöral temellerini inceleyen çalışmalarda, sosyal ve sosyal olmayan uyaranların işlemlenmesinde farklı sistemlerin rol aldığı gözlenmektedir [214]. Sosyal biliş başlıca 5 temel alanda incelenmektedir; duygu algılama, sosyal algı, sosyal bilgi, atıfsal yanlılık ve zihin kuramı.



Duygu algılama; kişilerin yüz ifadesinden, ses tonlarından elde edilen duygusal bilgilerin yorumlanması ve kullanılması süreçlerini içermektedir. Şizofreni hastalarının duygu algılama görevlerinde kontrollere kıyasla ciddi bir başarısızlık gösterdikleri saptanmıştır. Bu bozukluk, hastalık evresinden bağımsızdır ve erken evre hastalarda, hatta yüksek risk grubundaki bireylerde dahi duygu algılama bozuklukları gözlenmektedir [215].

Atıfsal yanlılık; kişinin yaşadığı durum veya kendi ve diğerlerinin davranışlarının nedenleri hakkındaki gerçeğe bağdaşmayan olumlu veya olumsuz yargılarını yansıtmaktadır. Çoğunlukla perseküsyon sanrıları ile ilişkilidir. Psikotik belirtilerin şiddetinin atıfları olumsuz bir şekilde etkilediği bilinmektedir. Bununla beraber yüksek risk grubunda da atıf yanlılığı bildirilmiştir [216].

Sosyal algı, kişinin içinde bulunduğu duruma ait bilgi ve iletişimsel işaretlerden elde edilen sosyal ipuçlarıyla bir yargıya varabilme yetisidir. Sosyal bilgi ise, sosyal durumları belirleyen ve sosyal etkileşimlere öncülük eden roller, kurallar ve hedeflerin farkında olma durumudur. Sosyal algı ve bilginin şizofreni hastalarında bozulmuş olduğu gösterilmiştir ve bu bozulma remisyon dönemlerinde dahi devam etmektedir. Hastaların sağlıklı birinci derece yakınlarında da sosyal ipuçlarını algılamada bozukluk olduğu bildirilmiştir [217].

Zihin Kuramı, insanın sosyal etkileşiminde rol oynayan sosyal bilişsel yetilerin en önemlilerinden birisini anlatmak için kullanılan bir kavramdır. Başkalarının görünen davranışlarını zihinsel durumlarına atıfla açıklayabilme yetisi olarak tanımlanmıştır. Kişinin zihin kuramına sahip olması, diğer kişilerin kendisinden farklı bir zihne sahip olduğunu fark edebilmesini, kendisinin veya diğer kişilerin niyet, inanç, istek ve bilgisi gibi zihinsel durumlarını anlayabilmesini ve zihinsel olarak bunları temsil edebilme yetisine sahip olmasını gerektirmektedir. Şizofreni hastalarında zihin kuramı bozukluklarını inceleyen metaanalizlerde, hastalığın zihin kuramına genel etki büyüklüğünün 0.90-1.25 arasında olduğu bildirilmiştir [218]. Zihin kuramı bozukluğu şizofreninin yapısal (trait) özelliklerinden biri olarak değerlendirilmektedir. Yüksek risk grubunda ve şizotipal kişilik özellikleri taşıyan bireylerde de zihin kuramı bozuklukları bildirilmiştir [213].

### 2.3.2. Bilişsel işlev bozukluklarının hastalık evresi ve hastalık süresi ile ilişkisi

Şizofreni hastalarında gözlenen bilişsel bozulma hastalık evresinden bağımsızdır ve prodromal dönem ve remisyon dönemi dahil hastalığın tüm evrelerinde gözlenmektedir. Kronik şizofreni hastalarında yapılan uzunlamasına çalışmalarda semptom değişikliklerinin bilişsel işlevler üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir [219, 220]. Avrupa İlk Epizod Şizofreni Örnekleme çalışmasında 498 şizofreni ve şizofreniform bozukluk tanısı almış hasta çalışmaya dahil edilmiş ve bilişsel bozulma ile semptom şiddeti arasında sadece zayıf bir ilişki olduğu bildirilmiştir [221]. Ayrıca, antipsikotik tedavinin bilişsel işlevler üzerine kısmi olumlu bir etkisi olduğunu bildiren çalışmalar olsa da çalışmaların çoğunda hastalık süresince bilişsel bozulmanın değişmeden süreklilik gösterdiği gözlenmektedir [222].

Şizofreni hastalarında ilk psikotik epizod öncesinde de premorbid bilişsel bozulma olduğu bilinmektedir ancak bu bilişsel bozulmanın tam olarak ne zaman ortaya çıktığı bilinmemektedir. Bir kohort çalışmasında, sonradan şizofreni gelişen bireylerin şizofreni gelişmeyenlere göre, 8.,11. ve 15. yaşlarındaki bilişsel işlevlerinin daha bozuk olduğu ve bu bozukluğun kademeli bir şekilde artarak 15 yaşında en yüksek düzeye ulaştığı bildirilmiştir [223]. Bir başka çalışmada erişkin dönemde şizofreni tanısı alan 70 hastanın sağlıklı kontrollerle 9,13,16 yaşlarındaki bilişsel işlevleri kıyaslanmış, hastalar ve kontroller arasında 9 ve 13. yaşlarda anlamlı bir fark olmadığı ancak 16. yaşta yapılan değerlendirmelerde sonrasında şizofreni gelişen grupta kontrollere kıyasla bilişsel işlevlerin anlamlı ölçüde bozulmuş olduğu gözlenmiştir [224]. Bu çalışmaların sonuçları göz önünde bulundurularak şizofreni hastalarında bilişsel bozulma gelişimi için eşik yaş aralığının 13-16 yaş olduğu düşünülmektedir. Bu durum şizofreninin nöropatogenezinde üzerinde durulan sinaptik budanma hipotezi ile tutarlılık göstermektedir. Ergenlik dönemi ile başlayan anormal sinaptik budanma hastalarda gözlenen bilişsel işlev bozukluklarından sorumlu görünmektedir.

Çalışmalarda prodromal dönemde hastaların bilişsel işlevlerinin kontrollerin 0.4-0.5 SD altında olduğu, bu farkın ilk atak sonrası ve kronik dönemdeki hastalarda 0.9-1.4 SD'a yükseldiği bildirilmiştir [225-227]. 1037 kişinin dahil edildiği ve katılımcıların doğumdan itibaren izlendiği bir kohort çalışmasında katılımcılar 7,9,11,13 ve 18 yaşlarında çeşitli testlerle bilişsel işlevler açısından değerlendirilmiş ve sonrasında şizofreni gelişen 37 kişinin takipler süresince sözel IQ ve gecikmiş hatırlama performanslarının değişmediği, işleme hızı,

öğrenme, yürütücü işlevler ve motor fonksiyonlarında anlamlı bir azalma olduğu saptanmıştır [228]. Sosyal bilişsel işlevlerle ilgili yapılan çalışmalarda ise hastaların sosyal bilişsel alanlarında gözlenen bozulmanın premorbid dönem, ilk epizod hastalar ve kronik hastalar arasında farklılık göstermediği bildirilmiştir [229].

Şizofreni hastalarında gözlenen bilişsel bozulmanın yapısal ve fonksiyonel beyin anomalilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Total beyin hacminin kadın şizofreni hastalarında genel entellektüel yeti düzeyleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [193]. Farklı beyin bölgelerinde gözlenen yapısal anomaliler farklı bilişsel alanlardan sorumlu tutulmaktadır. Beyin parankiminde gözlenen kayıp özellikle hastalığın ilk yıllarında belirgindir. Zipparo ve ark. beyin parankimi kaybının hastalığın ilk 2-3 yılında progressif bir şekilde devam ettiğini ve bu kaybın nöropsikolojik bozulma ile korele olduğunu ancak 2-3 yıl sonra stabil seyrettiğini bildirmişlerdir [230].

Şizofrenide görülen bilişsel işlev bozukluklarının hastalık süresince seyri ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. Hastalık süresince bilişsel işlevlerde progressif bir bozulma bildiren çalışmalar yanında, bazı çalışmalarda da hastalık seyrinde bilişsel bozulmanın stabil seyrettiği hatta bilişsel işlevlerde bir miktar gelişme olduğu bildirilmiştir [198]. Pek çok metaanaliz ve sistematik gözden geçirmede, ilk psikotik atak sonrası bilişsel işlevlerin stabil seyrettiği sonucuna varılmıştır [221, 231, 232]. 65 yaşına kadar bilişsel işlevlerin stabil seyrettiği, 65 yaş sonrasında bilişsel işlevlerde belirgin bir bozulma olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca kronik olarak yataklı servislerde tedavi gören hastalar ile ayaktan tedavi gören hastaların da bilişsel işlevler ve bu işlevlerin zaman içindeki seyri bakımından farklılık gösterdiği bildirilmiştir [233].

Genel kanı şizofreni hastalarında zaman içerisinde bilişsel işlevlerin stabil seyrettiği yönünde olsa da bazı bilişsel alanlarda iyileşme olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. İlk epizod sonrası yapılan 3 yıllık izlem çalışmasında, semptomatik olarak remisyonundaki hastalarda sözel hafıza başta olmak üzere bilişsel işlevlerin başlangıçtaki düzeylerine göre gelişme gösterdiği bildirilmiştir [234]. Nemoto ve ark. taburculuk sonrası 5. yıl takiplerinde hastaların hafıza ve dikkat alanlarında belirgin iyileşme gösterdiğini, genel kognisyon ve işleme hızı alanlarında ise başlangıçta bir miktar artış sonrasında ise bir miktar gerileme olduğunu ancak yine de bu işlevlerin de bazal ölçümlere göre daha iyi seyrettiğini ifade etmişlerdir [235].

Bu alanda yapılan çalışmaların pek çoğunda karşılaşılan belirli kısıtlılıklar mevcuttur. 2-3 yıl gibi görece kısa takip sürelerinin yaşamboyu süren şizofreni hastalığının seyriyle alakalı bir sonuca varılmasını sağlamak hususunda ne denli yeterli olacağı tartışmalıdır. Öte yandan her ne kadar semptom şiddeti ve bilişsel bozulma arasında zayıf bir ilişki bildirilmiş olsa da çalışmaların pek çoğunda başlangıç noktası olarak alınan hastaneye ilk başvuru ve sonrasındaki 2-3 aylık periyot içerisinde hastaların devam eden psikotik semptomlarının dikkat- bellek gibi bilişsel işlevler üzerine fazladan bir olumsuz etkiye sahip olabileceği de sonuçlar değerlendirilirken göz önünde bulundurulması gereken faktörlerden biridir. Çalışmalardan elde edilen bulgular hastaların bilişsel işlevlerin seyri bakımından birbirinden farklı özellikler gösterebileceğini akla getirmektedir. Nihayetinde, şizofreni gibi heterojen bir hastalığın seyrinin de hastalar arasında değişkenlik göstermesi şaşırtıcı bir bulgu değildir.

### **2.3.3. Şizofrenide gözlenen bilişsel bozulmanın nörobiyolojisi**

#### **2.3.3.1. Dopaminerjik sistem**

Şizofrenide gözlenen bilişsel bozulmalardan temel olarak DLPFK ve ilişkili yapılar sorumlu tutulmaktadır. DLPFK te dopaminerjik transmisyon büyük oranda D1 reseptörleri aracılığı ile olur. Şizofreni hastalarında DLPFK'te azalmış dopaminerjik aktivite bildirilmiştir. Klozapin, olanzapin, ziprasidon gibi bazı ikinci kuşak antipsikotikler ile hayvan deneylerinde prefrontal dopamin düzeylerinin arttığı gözlenirken, aynı etki birinci kuşak antipsikotikler ile ortaya çıkmamaktadır [236].

Şizofreni hastalarında pozitif semptomlardan sorumlu olan mezolimbik yolakta artmış dopaminerjik aktivite ve dolayısıyla artmış D2 reseptör uyarımı yanında bilişsel bozulmanın kortikal dopaminerjik aktivitede azalmaya bağlı gözleniyor olması şizofreni tedavisinde karşılaşılan en büyük güçlüklerden biridir. İkinci kuşak antipsikotiklerin bilişsel işlevler üzerine tipik antipsikotiklere kıyasla üstün olmasının nedeni bu grup ilaçların çoğunlukla serotonerjik reseptörleri de belirli bir düzeyde etkileyerek dolaylı olarak kortikal dopamin artışına yol açmalarıdır.

### 2.3.3.2. Glutamaterjik sistem

MSS'nin temel eksitatör nörotransmitteri olan glutamat, sinaptik plastisitede, hafıza gibi yüksek bilişsel işlevlerde, nöroplastisitede rol oynar. Fensiklidin, ketamin gibi glutamat reseptör antagonistlerinin sağlıklı kişilerde şizofreniye benzer pozitif, negatif ve bilişsel semptomlara yol açtığı bilinmektedir. Bu alanda üzerinde en çok durulan reseptör bir iyonotropik glutamat reseptörü olan NMDA reseptörleridir. DLPGK'te NMDA reseptörleri yürütücü işlevler gibi yüksek bilişsel işlevlerde rol oynar. Hipokampusta ise NMDA reseptörleri öğrenme ve bellek süreçlerinde rol oynar. Bunun yanında NMDA reseptörleri vizüel kortekste de bulunmaktadır ve magnezelüler işlevler ve hareketlerin algılanmasında görev alır [237].

Şizofrenide asıl patolojinin NMDA reseptör hipofonksiyonu olduğu düşünülmektedir. NMDA hipofonksiyonuna bağlı tonik uyarı azalması, dopaminerjik nöronların yetersiz uyarımına yol açarak kortekste dopamin salınımını azaltabilir. Bu azalmış dopamin düzeyleri de bilişsel ve negatif semptomlardan sorumludur. Öte yandan mezolimbik bölgede glutamaterjik nöronlar GABA internöronlarıyla sinaps yaptığından, bu alanda azalmış glutamat düzeyleri GABA miktarının azalmasına dolayısı ile artmış dopamin konsantrasyonlarına neden olmaktadır.

### 2.3.3.3. Serotonerjik sistem

Şizofreni patogenezinde rolü olduğu düşünülen bir diğer nörotransmitter sistemi serotonindir. 5-HT ile yapısal benzerlik taşıyan LSD nin şizofreni benzeri psikotik semptomlara yol açması serotoninin rolünü destekleyen en önemli bulgulardan biridir. Ayrıca şizofreni tedavisinde kullanılan atipik antipsikotiklerin dopamin reseptörlerine kıyasla 5-HT reseptörlerine daha yüksek afinite gösterdiği bilinmektedir.

Serotoninin bilişsel bozulmadaki rolü tam olarak bilinmiyor olsa da serotonerjik etkileri ile tipik antipsikotiklerden ayrılan atipik antipsikotiklerin, tipiklerin aksine bilişsel bozulma yapmadığı hatta hastaların bilişsel işlevlerinde bir miktar düzelmeye sebep olabildiği göz önünde bulundurulunca serotonerjik mekanizmaların da bilişsel işlev bozukluklarına katkı

sağlıyor olabileceği düşünülmektedir. Bu etkinin doğrudan bir etki mi yoksa dopamin üzerinden dolaylı bir mekanizmayla mı ortaya çıktığı tam olarak bilinmemektedir.

Bilişsel işlevlerde rol oynadığı düşünülen serotonin reseptörleri 5-HT1A, 5-HT2A ve 5-HT6 dır. 5-HT1A reseptörleri başlıca hipokampusta, singulat gyrus ve raphe çekirdeğinde bulunmaktadır. Hipokampusta bulunana 5-HT1A reseptörlerinin bellekle ilişkili olduğu düşünülmektedir. 5-HT2A reseptörleri kortikal piramidal nöronlarda ve ventral tegmental alandaki dopaminerjik nöronlar üzerinde bulunur. Bu reseptörlerin uyarımı dopamin ve glutamat salınımını baskılamaktadır. 5-HT6 reseptörleri hipokampusta ve olfaktör kortekste bulunur [238]. Klozapin ve olanzapin gibi atipik antipsikotikler bu reseptörün ters agonisti olarak işlev görürler ve 5-HT6 üzerinden asetilkolin salınımını artırarak bilişsel işlevler üzerine etki ettikleri düşünülmektedir [239].

Nörogörüntüleme çalışmalarından elde edilen veriler çelişkilidir. İlaçsız takip edilen hastalarda kontrollere kıyasla azalmış 5-HT2 bağlanması olduğunu bildiren çalışmalar yanında hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur [240, 241]. Hurleman ve ark. küçük bir örneklem ile yaptıkları çalışmalarında, şizofreni için yüksek risk taşıyan bireylerde bazı beyin bölgelerinde 5-HT2A bağlanabilirliğinde azalma bildirmişlerdir [242].

#### **2.3.3.4. Kolinergik sistem**

Kolinergik sistemin bellek işlevlerinde görevli olduğu bilinmektedir ve demans hastalarında patofizyolojide rol oynayan temel mekanizmanın asetilkolin düzeylerinde azalma olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda ikinci kuşak antipsikotiklerden risperidon, ziprasidon, klozapin ve olanzapinin prefrontal bölgede asetilkolin salınımını artırdığı ancak birinci kuşak antipsikotiklerle benzer sonucun alınmadığı gösterilmiştir [243].

Şizofreni hastalarında bilişsel semptomların tedavisinde asetilkolinesteraz inhibitörlerinin kullanımı potansiyel bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmiş ancak bu alanda yapılan çalışmalardan ümit verici sonuçlar elde edilememiştir [244].

### 2.3.3.5. Noradrenerjik sistem

Noradrenerjik sistem özellikle dikkat ve çalışma belleği işlevlerinde önemli rol oynar. Guanfasin, klonidin gibi  $\alpha_2$  agonistik etki göstererek nöradrenalin otoinhibisyonu yapan maddelerin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tedavisinde kullanılıyor olması ve nöradrenarjik aktivite artışının dikkati bozuyor olması nöradrenalinin dikkat işlevlerinde önemini ortaya çıkarmaktadır. Nöradrenalinin bu etkisi, postsinaptik  $\alpha$ -adrenerjik reseptörler aracılığıyla prefrontal kortekste dopamin düzeyleri üzerindeki etkisine bağlanmaktadır.

### 2.3.4. Bilişsel işlev bozukluğu tedavisinde kullanılan ajanlar

NMDA hipofonksiyonu hipotezi bilişsel bozulmadan sorumlu tutulan ana mekanizma olduğundan tedavide NMDA reseptör agonistlerinin kullanımı gündeme gelmiştir. Bu amaçla glutamatın kullanımı uygun olmasa da NMDA reseptör ko-substratı olan glisin üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Oral yolla verilen glisin aracılığıyla ya da glisin geri alım inhibitörleri aracılığıyla NMDA reseptör aktivitesini artırmak amaçlanmıştır. Ancak bu alanda yapılan çalışmaların dahil edildiği bir metaanalize göre, glutamat pozitif modülatörleri ne genel bilişsel işlevlerde ne de özel olarak herhangi bir bilişsel işlev alanında plasebodan üstünlük göstermektedir [245].

Bilişsel işlev bozukluklarının tedavisinde tartışılan bir diğer ajan asetilkolindir. Asetilkolinin kognisyondaki önemi bilinmektedir ve günümüzde demans tedavisinde hedeflenen başlıca nörotransmitterdir. Ancak şizofreni hastalarında asetilkolinesteraz inhibitörleri ile yapılan çalışmalar zayıf sonuçlar vermiştir. Asetilkolinin doğrudan artırılmasını hedeflemek dışında  $\alpha_7$  nikotinik reseptör agonistlerinin kullanımı da gündeme gelen bir diğer tedavi seçeneğidir.  $\alpha_7$  reseptörleri beyinde hipokampus, korteks başta olmak üzere çeşitli bölgelerde bulunur ve dikkat, uzun süreli bellek, çalışma belleği gibi işlevlerde rol alır. Sıçanlarda  $\alpha_7$  reseptörlerinin aktivasyonunun korteks ve nukleus akkumbenste dopamin, asetilkolin ve glutamat girişini artırdığı bildirilmiştir [246]. Bir  $\alpha_7$  agonisti olan encenicline in asetilkolinin etkisini güçlendirdiği bildirilmiştir [247].

Bahsi geçen seçenekler şizofrenide bilişsel işlev bozukluklarının tedavisinde en çok üzerinde durulan ajanlar olsa da çalışmalardan elde edilen veriler bu ilaçların rutin kullanıma girmesi için yeterli kanıt sağlamamaktadır. Bu bağlamda, bilişsel işlev bozukluklarının tedavisi şizofreni hastalarında klinik pratikte karşılaşılan en önemli güçlükler arasında yer almaya devam etmektedir. Bu nedenle bilişsel bozulmanın patofizyolojisinde rol oynayan mekanizmaların aydınlatılması ve bu mekanizmalara yönelik yeni tedavi hedeflerinin geliştirilebilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### **2.3.5. Şizofreni hastalarında bilişsel bozulma ile ilişkili nöroanatomik bölgeler**

Şizofrenide gözlenen bilişsel bozuklukların nöroanatomik değişikliklerle ilişkilendirilmesi Kraepelin'e dayanmaktadır. Kraepelin (1919), şizofreni hastalarında gözlenen emosyon, istenç ve yargılama bozukluklarında frontal lob anomalilerinin rol oynuyor olabileceğini ileri sürmüştür. Daha sonra Johstone ve ark.'nın çalışmasında (1976), yapısal değişiklikler ile kognitif işlevler ilişkilendirilmiş olup, bu çalışmada BT görüntüleme ile saptanan lateral ventriküler genişlemenin bilişsel bozulma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [248].

Nörogörüntüleme bulguları ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkiye dair yapılan çalışmaların sonuçları tutarlı olmamakla beraber, elde edilen veriler şizofreni hastalarında total beyin, gri madde ve hipoakampus hacminde azalma, ventriküllerde genişleme, DLPFK aktivitesinde azalma olduğuna ve bu değişikliklerin bilişsel performans ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar sağlamaktadır.

#### **2.3.5.1. Total beyin hacmi ve ventrikül büyüklüğü**

Hemen hemen tüm bilişsel alanlar hem hastalarda hem de sağlıklılarda total beyin hacmiyle ilişkili bulunmuştur, bunlar içerisinde en güvenilir sonuçlar genel entellektüel yeti, dil, soyutlama/esneklik, sözel ve uzamsal akıl yürütmedir [193].

Hastalarda kortikal kalınlık; çalışma belleği, işleme hızı, sözel öğrenme ve yürütücü işlevlerle pozitif korele bulunmuştur [249]. Şizofreni hastalarında gri madde hacminin çalışma



belleği, dikkat, bilgi işleme hızı ve problem çözme becerisi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [250].

Üçüncü ventrikül genişlemesi ile dikkat/konsantrasyon ve yürütücü işlevlerde bozulma arasında ilişki olduğu bildirilmiştir [251].

DTI çalışmaları da şizofreni hastalarında beyaz madde projeksiyonlarında yaygın anomaliler olduğunu göstermiştir. Bu bozukluklar klinik semptomlar ve bilişsel bozulma derecesi ile ilişkili bulunmuştur [252].

### **2.3.5.2. Frontal lob**

Fonksiyonel görüntüleme çalışmalarından elde edilen veriler ışığında, DLPFK'in yürütücü işlevler, dikkat ve bellek fonksiyonlarından sorumlu bölge olduğu ve şizofreni hastalarında saptanan azalmış DLPFK aktivitesinin bilişsel bozulmadan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Şizofreni hastalarında istirahat halinde frontal bölge kan akımı ve glukoz metabolizmasında azalma olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bilişsel işlevlerin kullanımını gerektiren görevler sırasında da hastaların frontal bölge kan akımının kontroller kadar artmadığı bildirilmiştir [253].

Glahn ve ark (2005) N-geri testi sırasında hastaların DLPFK aktivasyonunda azalma bildirirken sadece DLPK'te değil prefrontal korteksin daha rostral ve ventrolateral/insular bölgelerinde de aktivasyonun azalmış olduğunu bildirmişlerdir. Aynı zamanda hastalarda DMPFK, anterior singulat korteks bölgelerinde de aşırı aktivasyon bildirilmiştir [254]. Bu nedenle işlem belleğinin sadece DLPFK'e sınırlı olmadığı, daha büyük bir network aktivitesinin rol oynadığı düşünülmektedir.

Benzer durum yürütücü işlevler için de geçerlidir. Minzenberg (2009) ve Li (2010) yürütücü işlevler sırasında şizofreni hastalarında DLPFK, posterior singulat gyrus, rostral-dorsal anterior singulat gyrus ve talamus aktivitesinin azalmış olduğunu, presuplementer motor alan, inferior parietal korteks aktivitesinin de arttığını bildirmişlerdir [209, 255].

Bellekle ilgili yapılan fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında (kodlama ve geri çağırma çalışmaları) DLPFK ve VLPFK başta olmak üzere çeşitli alanlarda aktivite azalması olduğu, medial temporal lob, talamus ve posterior singulat korteksi de içeren nonfrontal alanlarda ise aşırı aktivasyon olduğu bildirilmiştir. Sağlıklı kişilerde, sözel kodlama ve tanıma görevleri ile, kodlama sırasında yaygın bir frontal aktivasyon ve posterior singulat bölge aktivasyonu olduğu, benzer frontal aktivasyonun tanıma sürecinde de gözlemlendiği bildirilmiştir. Şizofreni hastalarında ise kodlama sırasında frontal bölgelerde bilateral aktivasyon yetersizliği olduğu, geri çağırma sürecinde ise sağ prefrontal aktivitenin normal, sol hemisfer aktivitesinin azalmış olduğu bildirilmiştir [256].

Şizofreni hastalarında frontal lob hacminin azalmış olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarında total frontal lob hacminin yürütücü işlevler, çalışma belleği, hafıza, sözel akıcılık, anlık hafıza ile ilişkili olduğu görülmektedir [193]. Nestor ve ark. frontal lob hacmi ile frontal lob görevlerinde gösterilen performans arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir [257]. Bir başka çalışmada frontal lob görevlerinde bozulma gösteren bir grup hastada bilateral prefrontal korteks hacminde azalma olduğu gösterilmiştir [258]

Seidman ve ark. kronik şizofrenlerle yaptıkları çalışmalarında, DLPFK hacminin IQ düzeyi, WKET performansı ve gecikmeli mantıksal bellek (delayed logical memory) ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Sol DLPFK IQ, WKET skoru, benzerlikler, anlık ve gecikmiş mantıksal hafıza (logical memory) ve anlık görsel kopyalama performansı ile ilişkili bulunurken, sağ DLPFK hacmi, sürekli performans görevinde azalmış hata sayısı ile ilişkilidir [259]. Bir başka çalışmada, kavramsal hafıza rölatif frontal lob hacmi ile ilişkili bulunmuştur [260].

Erkek hastalarda DMPFK hacmi dikkat ile ilişkili bulunurken, kadın hastalarda DLPFK gri madde hacmi dikkat ile, lateral ve medial orbitofrontal korteks (OFK) gri madde hacmi uzamsal bellekle, lateral OFK gri madde hacmi uzamsal yetilerle ve medial OFK gri madde hacmi sözel bellekle ilişkili bulunmuştur [261]. OFK'in girus rektus bölgesi görsel-uzamsal çalışma belleğinden sorumlu tutulurken, sol orta frontal girus hacmi sözel çalışma belleği ile ilişkilidir [262].

### 2.3.5.3. Temporal lob

Temporal lob görsel-işitsel bilişsel işlevlerden sorumludur. Ayrıca bellek ve emosyonların merkezidir. Sol temporal lob hacmi, sözel bellek ile ilişkili iken sağ temporal lob hacmi sözel olmayan bellek ile ilişkili bulunmuştur [263]. Şizofreni hastalarında temporal lob, hipokampus, parahipokampal alan ve amigdalada gözlenen hacim azalması bellek işlevlerindeki bozulmadan sorumlu tutulmaktadır.

Green ve ark. şizofreni hastalarında epizodik bellek kodlama işlevlerinin OFK beyaz madde hacmi ile, geri çağırma işlevlerinin posterior parietal korteks beyaz madde hacmi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir [264].

Kronik şizofrenlerde temporal lob hacminin resim adlandırma (picture naming) yetisi, ilk epizod hastalarda ise konsantrasyon/bilgi işleme hızı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [265, 266]. Bir başka çalışmada ise sözel ve sözel olmayan hafıza görevlerinde yüksek ve düşük performans sergileyen hastaların temporal lob hacimleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır [267].

Sol superior temporal girus hacmi sözel akıcılık, resim isimlendirme yetisi ile ilişkili bulunmuştur [265]. Bir başka çalışmada erkek hastalarda sağ ve sol posterior superior temporal girus gri madde hacmi soyutlama/kategorize etme, sol posterior superior temporal girus gri madde hacmi ise öğrenme ve epizodik bellek ile ilişkili bulunmuştur [268].

Parahipokampal girus (PHG) hacmi bellek, soyutlama, kategorize etme, yüksek sözel zeka gibi pek çok bilişsel işlev ile ilişkili bulunmuştur [193, 269]. Hem ilk atak hem kronik şizofren hastalarda PHG hacmi sözel zeka ile ilişkili bulunmuştur [266, 270]. Ayrıca PHG hacmi kronik şizofrenlerde Stroop renk-kelime bölümü ile, erkek kronik şizofrenlerde soyutlama/kategorize etme ile, ilk epizod ve kronik hastalarda ilişkisel öğrenme (associative learning) ile ve ilk epizod hastalarda hikaye hafızası (memory for stories) ile ilişkili bulunmuştur [268, 270, 271]. Şizofreni hastalarında epizodik geri çağırma sırasında parahippokampal aşırı aktivasyon olduğu bildirilmiştir [272].

Hastalarda bilateral amigdala hacminde azalma gözlendiği, özellikle sağ amigdala hacim azalmasının emosyonel öğrenme ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [273]. Yüzdeki

emosyonları tanıma görevleri sırasında da hastaların insulasında aşırı aktivasyon, amigdala, parahippokampal girus, fusiform girus, superior frontal girus ve lentiform nukleuslarında azalmış aktivasyon bildirilmiştir [255].

Şizofreni hastalarında hipokampus hacminde azalma da sıklıkla bildiren yapısal beyin değişikliklerinden biridir. Gür ve ark. hastalık tanısından bağımsız olarak bilateral hipokampal hacmin sözel ve uzamsal hafıza ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir [274]. Sağ hipokampus hacmi sözel akıcılık ve sayı sembolleri testi (digit symbol test) performansı ile de ilişkilendirilmiştir [275]. Psikoz hastalarında da hipokampal bölgelerde hacim azalmasının bilişsel bozulma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [276]. Başka bir çalışmada hastalık tanısından bağımsız olarak hem hasta hem kontrol grubunda sözel bellek testlerinde yüksek skorlar hipokampusta artmış volüm ile ilişkilendirilmiştir [277]. Bir başka çalışmada ise gecikmiş hafıza testinde düşük ve yüksek performans gösteren hastalar arasında hipokampal hacim açısından fark bulunamamıştır [267].

Hipokampal hacmin frontal işlevlerde de etkili olduğu bildirilirken bu durum hastalarda gözlenen yüksek bilişsel işlev bozukluklarında frontal-limbik döngüde gözlenen anomallilerin rol oynuyor olabileceğini akla getirmektedir. İlk epizod hastalarıyla yapılan çalışmalarda, anterior hipokampus hacminin yürütücü işlevler ve motor işlevlerle ilgili testlerde gösterilen performansla pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir [278, 279].

#### **2.3.5.4. Bazal ganglionlar ve serebellum**

Stratta ve ark (1997), şizofreni hastalarında yürütücü işlevler ve hedefe yönelik davranışlarda gözlenen bozulmanın striatal anomalilerle ilişkili olabileceğini ileri sürmüştür. WKET testinde düşük performans gösteren hastaların bazal ganglion yapılarında azalmış hacme sahip oldukları, total sağ striatum, sol kaudat nukleus, sağ putamen, bilateral putamen ve nukleus akübens hacminin azalmış olduğu bildirilmiştir [280]. Striatum kortikostriatotalamokortikal döngüler aracılığıyla bilişsel işlevlerde rol oynamaktadır. Striatum hacmi ile amaca yönelik davranış organizasyonu ve yürütücü işlevler arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır [280].

Ayrıca erkek şizofreni hastalarında serebellum anterior vermis hacminin azaldığı ve bu azalmanın düşük toplam ve sözel IQ skorlarıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir [281]. Normal sağlıklı bireylerde ve şizofrenisi olan kadınlarda sol ve sağ serebellar hacimin IQ skorları ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir [282].

### **2.3.6. Bilişsel işlev bozuklukları ile inflamatuvar biyobelirteçlerin ilişkisi**

İmmün sistem, organizmanın savunma sistemi olarak görev alması yanında merkezi sinir sisteminde de önemli role sahiptir. İnterlökinler, nöronal uyarılabilirliğin, sinaptik transmisyon ve plastisitenin, glial göç ve farklılaşmanın düzenlenmesine yardımcı olur [283]. İmmün ilişkili moleküllerin beyin dokusu inflamasyonu ve enfeksiyonu dışında normal beyin gelişimi ve sinaptik işlevlerde de rol oynadığı düşünülmektedir. Sağlıklı insanlarda da inflamasyon ve bilişsel işlevlerin ilişkili olduğunun gösterilmesi normal fizyolojik nörotransmisyonda da inflamatuvar sistemin rol oynadığı görüşünü desteklemektedir [284].

Öte yandan bazı interlökinleri kodlayan genler kromozom 22q13 te lokalizedir ve bu bölge bağlantı çalışmalarında şizofreni riski ile ilişkilendirilmiştir [285]. Ayrıca birinci bölümde detaylı bir şekilde ele alınan şizofreni hastalarında gözlenen artmış periferik ve BOS sitokin düzeyleri anormal bir immün yanıtı işaret etmektedir. Hastalarda gözlenen bu anormal immün yanıtın yapısal ve bilişsel değişikliklerle de ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu alanda diğer hasta grupları ile yapılan çalışmalar yol gösterici niteliktedir. Akut sistemik inflamasyonun bilişsel bozulmaya neden olduğunun gösterilmesi ve inflamasyonun nörodejeneratif hastalıkları hızlandırdığını gösteren hayvan çalışmaları inflamasyonun bilişsel bozulma gelişiminde nedensel bir rolü olduğunu düşündürmektedir [286-288].

Şizofreni hastalarında inflamasyonun bilişsel yıkıma katkı sağladığı düşüncesi Alzheimer hastalığında inflamatuvar süreçlerin rolünün gösterilmesi ve antiinflamatuvar ilaçların semptomları azalttığı bildirilmesi ile desteklenmiştir. İntlamatuvar biyobelirteçlerde yükseklik saptanan bir grup Alzheimer hastasında artmış inflamatuvar parametrelerin kortikal atrofinin artışı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [289]. Ayrıca Alzheimer hastalarında artmış IL-8 düzeylerinin sözel akıcılık yetilerinde bozulma ile ilişkili olduğu bildirilmiş ve bir grup hastada TNF- $\alpha$  inhibitörü antiinflamatuvar tedavinin sözel akıcılıkta düzelmeye neden olduğu

bulunmuştur [290, 291]. Hayvan çalışmaları da yüksek inflamatuvar sinyallerin direk olarak nöronal sinaptik dinamikleri ve nörotransmisyonu etkileyerek bilişsel işlevlerde bozulmaya neden olduğunu göstermektedir [283, 292]. İnsanlarda da hafif sistemik infeksiyonun medial temporal lobta glukoz metabolizmasını etkileyerek uzamsal bellekte bozulmaya yol açtığı bildirilmiştir [287].

Sitokinler kan beyin bariyerini geçerek direkt etki aracılığıyla ya da N.vagus boyunca sinyal transmisyonuna yol açarak santral etkilere neden olmaktadır. MSS'nde proinflamatuvar sitokinler mikroglial hücreleri uyarıp sitokin salınımına yol açarak glutamat toksisitesine yol açabilmektedir [293]. Ayrıca artmış periferik inflamasyon triptofan metabolizmasında değişikliklere yol açarak, kinürenin düzeylerinde yükselmeye neden olur. Kinürenin ise kan beyin bariyerini geçerek MSS'nde kuinolinik aside dönüşür ve nörotoksiteye yol açar [110].

### **2.3.6.1. IL-6**

Sağlıklı gruplarla yapılan çalışmalar IL-6 plazma düzeylerinin semantik akıcılık, işitsel tanıma hafızası, dikkat, çalışma belleği ve yürütücü işlevlerle ters ilişkili olduğunu göstermektedir [294, 295]. Yaşlılarla yapılan çalışmalarda IL-6 düzeyleri ile çalışma belleği, yürütücü işlevler, bilgi işleme hızı, dikkat, oryantasyon, anlık sözel geri çağırma, gecikmiş geri çağırma, psikomotor hız, semantik akıcılık ve prospektif bellek arasında ilişki olduğu bildirilmiştir [296-300]. Depresyon hastalarında da IL-6 düzeyleri ile sözel akıcılık arasında ters ilişki saptanmıştır [301]. Sağlıklı gönüllülerde endotoksin enjeksiyonu ile ortaya çıkan nonspesifik periferik immün aktivasyon serumda proinflamatuvar sitokin düzeylerini yükseltmektedir ve düşük mood, anksiyete ve kognitif performansta azalmaya yol açmaktadır [302].

Frydecka ve ark. nın çalışmasında şizofreni hastalarında yüksek IL-6 düzeyleri; görsel dikkat, vizuomotor işleme hızı, semantik bellek, çalışma belleği, set değiştirme yeteneği (task-switching) ve yürütücü işlevlerde bozulma ile ilişkili bulunmuştur. Yine aynı çalışmada IL-6 düzeyleri ile klorpromazin eşdeğer dozu ve hastalık süresi arasında da pozitif bir korelasyon saptanmıştır [16]. Miller ve arkadaşları, IL-6 düzeyleri ile kognitif fonksiyonlar

arasında ilişki olduğunu saptamışlardır [17]. Ayrıca şizofreni hastalarında IL-6 gen polimorfizmi hipokampal volüm ile ilişkili bulunmuştur [303].

Hayvan çalışmalarında hipokampusa düşük düzeylerde bile IL-6 enjeksiyonu ile uzun süreli potansiyalizasyon (LTP)'da bozulma gözlenmektedir [304]. Normal ratlarda IL-6 antikörlerinin uygulanması ile LTP ve hipokampus bağımlı uzamsal bellek ve öğrenmenin arttığı bildirilmiştir [305]. IL-6 geni susturulmuş (knock out) ratların radyal labirentte öğrenmelerinin arttığı, yüksek düzeyde IL-6 eksprese eden farelerde ise kaçınmayı öğrenmede bozukluklar ortaya çıktığı bildirilmiştir [306, 307]. Bu bozulmalar şizofreni hastalarında gözlenen kognitif defisitlerle ilişkilidir. Öte yandan prelinik çalışmalar fizyolojik koşullarda IL-6'nın katekolaminerjik nöronların sağkalımını sağladığını ayrıca hipokampus ve PFK'te serotonerjik ve dopaminerjik transmisyonu artırdığını göstermektedir [308]. Bu bulgular fizyolojik koşullarda IL-6'nın normal beyin gelişimi ve sinaptik işlevlerde de rol oynadığını ancak anormal immun yanıtın nörotoksositeye yol açarak bilişsel bozulmaya neden olabileceğini düşündürmektedir.

IL-6 düzeylerinin şizofreni semptomları ile ilişkisi çelişkilidir. Pozitif semptomlarla IL-6 düzeyleri arasında korelasyon olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur [309]. İlaç almayan şizofreni hastalarında negatif semptomlarla IL-6 düzeyleri arasında da pozitif korelasyon olduğunu bildiren bir çalışma mevcuttur ancak genellikle çalışmalar bu bulguları desteklememektedir [3, 4, 310].

### **2.3.6.2. TNF- $\alpha$**

TNF- $\alpha$  periferik etkilerine ek olarak MSS'nde de üretilir ve nöron büyümesi, farklılaşması ve apoptozunda rol oynar. Glutamaterjik nörotransmisyon, LTP ve uzun süreli depresyonda rol oynayarak bilişsel performansı etkilemektedir [311]. Hem insanlarla yapılan çalışmalar hem hayvan deneyleri artmış TNF- $\alpha$  düzeyleri ile bilişsel bozulma arasında ilişki olduğunu göstermektedir [312, 313].

Şizofreni hastalarında TNF- $\alpha$  düzeyleri ile PANSS bilişsel faktör puanları arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir [314]. Bipolar hastalarla yapılan bir çalışmada ise Rey işitsel

sözel öğrenme testi gecikmiş hatırlama skorları ile TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında ters bir ilişki bildirilmiştir [315]. Bir başka çalışmada şizofreni ve bipolar hastalarında genel bilişsel yetiler ile sTNFR-1 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir [316]. Hoseth ve ark. hem hasta hem kontrol grubunda sTNFR-1 düzeyleri ile sözel bellek arasında ters bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir [277].

### **2.3.6.3. IL-1 $\beta$**

Şizofreni ile ilişkilendirilen 22q13 bölgesinde yerleşen genlerden biri IL-1 $\beta$  genidir. IL-1 $\beta$  nörogelişimsel süreçlerde etkilidir. Hücre reseptörleri ve hücre içi koşullara bağlı olarak nöroprotektif veya nörotoksik etki gösterebilmektedir. Ayrıca konsantrasyona bağımlı olarak IL-1 $\beta$ 'nın insan MSS'nde öğrenme ve bellekte rol oynayan sinaptik plastisiteyi uyardığı veya baskıladığı bildirilmiştir [311]. Fizyolojik koşullar altında ve normal konsantrasyonlarda IL-1 $\beta$  hipokampus bağımlı bellek işlenmesi üzerine olumlu etki gösterirken, stres, yaşlanma gibi aşırı konsantrasyonlara yol açan durumlarda bellek süreçlerini bozmaktadır.

Fillman ve ark. yüksek periferik IL-1 $\beta$  mRNA ekspresyonu olan hastaların düşük sitokin düzeyi olan hastalara kıyasla sözel akıcılık testlerinde daha düşük performans gösterdiklerini ve yüksek inflamasyon grubunda sol pars opercularis (Broca alanı) hacminin %17 oranında azalmış olduğunu bildirmişlerdir [317]. Hope ve ark. nın çalışmasında da genel bilişsel işlevler IL-1RA ve sTNFR-1 düzeyleri ile ilişkili bulunurken IL-6 ve hsCRP düzeyleri ile ilişkili bulunamamıştır [316].

### **2.3.6.4. CRP**

Şizofreni hastalarında, CRP düzeylerindeki anormallikler genel entelektüel yeti, soyut düşünme-akıl yürütme, çalışma belleği, semantik bellek, öğrenme, dikkat, mental esneklik ve bilgi işleme hızı, genel kognisyon gibi bilişsel alanlarda bozulma ile ilişkilendirilmiştir [318]. Frydecka ve ark. CRP düzeyleri ile sözel öğrenme ve hafıza performansları arasında ters bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada aynı zamanda yüksek CRP düzeyleri yıkımla



seyreden kronik şizofreni alttipi ile ilişkili bulunmuştur. Bir başka çalışmada, yüksek CRP düzeyleri Stroop performansında düşüklük ile ilişkilendirilmiştir [16]. Hope ve ark. ise şizofreni ve bipolar hastalarında sözel kognisyon ve performansın CRP düzeyleri ile ilişkili olmadığını öne sürmüşlerdir [316].

Yeni relaps gösteren psikoz hastalarında, hastane yatışı sırasında saptanan CRP düzeylerinin dikkat, gecikmiş hafıza ve genel bilişsel performans ile ters ilişkili olduğu ancak tedavinin 4. haftasında bu ilişkinin ortadan kalktığı bildirilmiştir. Bu çalışmada, CRP düzeylerinin bilişsel performansta gözlenen uzun dönem değişiklikleri öngörmeye etkili olmadığı sonucuna varılmıştır [319].

Düşük inflamatuvar yanıtla sensitif olduğu bilinen hsCRP düzeyleri ve bilişsel işlevler arasında negatif bir ilişki olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur. hsCRP yüksekliğinin, frontal lob yolaklarını etkileyerek yürütücü işlevlerde bozulmaya yol açan serebral mikrostrüktürel disintegrasyonla ilişkili olabileceği düşünülmektedir [320].

#### **2.3.6.5. Antiinflamatuvar tedavinin bilişsel semptomlar üzerine etkisi**

Alzheimer hastalığının nöropatolojisinde inflamatuvar süreçlerin rolünün gösterilmesi ile bilişsel bozulmanın tedavisinde antiinflamatuvar ilaçların kullanımı gündeme gelmiştir. Ancak bu alanda günümüze kadar yapılmış çalışmalar, şizofreni hastalarında bilişsel bozukluk tedavisinde antiinflamatuvar ilaçların kullanımına dair yeterli kanıt sağlamamaktadır. 5 hafta süre ile selektif COX-2 inhibitörü olan celecoxibin 400 mg/gün dozunda risperidon tedavisine eklendiği bir çalışmada, celecoxib kullanan hastalarda plasebo grubuna kıyasla total PANSS skorunda daha fazla düşüş olduğu ve bu etkinin PANSS bilişsel faktör puanları üzerinde en belirgin olduğu bulunmuştur. Bu etkinin daha yakın hastalık başlangıcı olan ve daha kısa hastalık süresi olan hastalarda daha belirgin olduğu bildirilmiştir [321]. Minosiklin ile yapılan bir başka çalışmada ise erken dönem şizofreni hastalarında bilişsel işlevlerde düzelme olduğu, minosiklin grubunda plasebo grubuna kıyasla yürütücü işlevlerde gelişme gözlemlendiği bildirilmiştir [139].

COX-2 pek çok dokuda üretilebilmekteyken, MSS'nde de temel olarak frontal korteks, amigdala ve hipokampus gibi bilişsel işlevlerde rol oynayan alanlarda salgılanır. COX-2 aktivitesinin doku hasarı ve glutamat eksitasyonu ile stimüle ediliyor olması nöronal strese yüksek duyarlılığını göstermektedir. IL-2, IL-6 ve IL-10 COX-2'yi aktive ederken MSS'nde inflamatuvar yanıtı açar. COX-2 inhibisyonu PGE2'yi inhibe edip, Tip-1 immün yanıtı stimüle eder, kinürenik asit üretimini inhibe eder ve Tip1/Tip 2 immün yanıt oranını dengeler [322].

Müller ve ark. COX-2 inhibitörlerinin LTP'yi artırarak ve kolinerjik disfonksiyonu azaltarak öğrenme ve bellekte rol oynadığını öne sürmüştür [323]. Selektif COX-2 inhibitörü rofecoxibin beyinde inflamatuvar reaksiyonu baskıladığı ve kolinerjik nöronları koruduğu bildirilmiştir. Rofecoxib tedavisi ile kolinerjik hipofonksiyonun anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır [324]. Ayrıca COX-2 aşırı eksprese eden transgenik farelerde bellek defisitleri gelişmektedir [325].

### **2.3.7. MSS'nde gözlenen yapısal/işlevsel değişiklikler ile sitokin düzeylerinin ilişkisi**

Çalışmalar her zaman tutarlı sonuçlar vermese de genetik ilişkilendirme çalışmaları ve nörogörüntüleme çalışmaları, IL-1 gen kompleksinde gözlenen varyasyonların şizofreni riski ve şizofreni de gözlenen bazı nöroanatomik değişiklikler ile ilişkili olduğunu göstermektedir. IL-1 $\beta$  ve IL-1RN (IL-1 reseptör antagonist geni) nörogelişimsel süreçlerde, akut ve kronik nörodejenerasyonda rol oynar [1]. Şizofreni hastalarında tutarlı bir şekilde bildirilen ventriküler genişleme, temporal ve frontal lob hacminde azalma IL-1 kompleksi polimorfizmi ile ilişkili bulunmuştur. IL-1RN varyasyonları şizofreni hastalarında ventriküler genişleme ile ilişkili bulunmuş, IL-1RN allel 2 (TT veya CT genotipi) taşıyan hastaların, daha fazla IL-1 $\beta$  ürettikleri ve bu grupta yer alan hastaların bilateral ventriküler genişleme gösterdikleri bildirilmiştir [326]. Benzer şekilde allel 2 taşıyan hastalarda bifrontal-temporal gri madde hacminde ve genel beyaz madde hacminde azalma olduğu gözlenmiştir [327]. Bir PET çalışmasında şizofreni hastalarında IL-1 $\beta$  polimorfizminin (-511 C/T fonksiyonel polimorfizmi) dikkat gerektiren görevler sırasında sol DLPFK metabolik aktivitesinde azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Allel 2 taşıyan hastalar, allel 1 homozigot olanlara kıyasla azalmış metabolik aktivite gösterirler

[328]. Ayrıca yüksek bazal kortizol düzeylerinin de şizofreni hastalarında hipokampal hacim azalmasına neden olduğu bildirilmiş ve bu etkide IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  nın rolü olduğu öne sürülmüştür [329].

Bu alanda şizofreni hastalarında yapılan çok fazla çalışma olmasada, hayvan deneyleri, sağlıklı gönüllüler ve diğer hasta gruplarıyla yapılan çalışmalar immun süreçlerin beyinde özellikle hipokampal işlevleri ve nörogenezisi etkileyerek yapısal ve işlevsel değişikliklere yol açabileceğini göstermektedir. sTNFR-1 düzeyleri ile hipokampal hacim arasında negatif bir ilişki olduğu bildirilmiştir [277]. Bu bulgu, TNF- $\alpha$  sistemindeki aktivite artışının hipokampal hacim azalmasına neden olabileceğini düşündürmektedir. Hayvan deneylerinde TNF- $\alpha$  nın nöronların sağkalım ve proliferasyonunu inhibe ederek nörogenezisi baskıladığı bildirilmiştir [330]. Ayrıca TNF- $\alpha$  nın sistemik uygulanması hipokampal büyümeyi baskılamaktadır [331].

İnflamatuar yanıtın beyinde yapısal değişikliklere neden olabileceği diğer hasta gruplarıyla yapılan çalışmalarla da desteklenmektedir. Proinflamatuvar sitokine fetal dönemde maruziyetin, infantta beyaz madde lezyonlarına, periventriküler lökomalazi, serebral palsy ve mental retardasyon gibi nörogelişimsel anomalilere neden olduğu gösterilmiştir [1]. Meme kanseri hastalarıyla yapılan bir çalışmada yüksek TNF- $\alpha$  düzeyleri sol hipokampal hacimde azalma ile ilişkili bulunmuştur [332]. Depresyon hastalarında IL-6 ve CRP'nin sol ve sağ hipokampus hacmini etkilediği bildirilmiştir [333]. Anhedonisi olan bireylerde yüksek periferik inflamatuvar sitokin düzeyleri ödüle karşı azalmış ventral striatum yanıtı ile ilişkilendirilmiştir [334].

Sağlıklı 1316 yaşlıda yapılan bir çalışmada IL-6 ve CRP düzeyleri, hipokampal beyaz madde ve gri madde hacmi ile ilişkili bulunmuştur [335]. Bir başka çalışmada sağlıklı yaşlılarda beyin atrofisi sIL-4R, IL-6, IL-8 düzeylerinin geneli ile ilişkili bulunurken ayrı ayrı bu sitokinlerle ilişki saptanamamıştır [336]. 109 yaşlıda gri madde hacmi ve sol temporal korteksin lateral tarafları ile hsCRP düzeyleri arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur [337].

### 3. YÖNTEM ve GEREÇLER

Çalışmamız Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiş (Proje No:1.2017/37) ve Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 15.02.2017 tarihinde 71306642-050.01.04 karar no ile onaylanmıştır

#### 3.1. Katılımcılar

Çalışmaya Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniği veya Haseki EAH Fatih Toplum Ruh Sağlığı Merkezi'nde takip ve tedavisi süren ve çalışmaya alım ölçütlerini karşılayan 50 şizofreni hastası dahil edildi. Sağlıklı kontrol grubu için, hasta grubuyla yaş ve cinsiyet olarak eşleşmiş ve psikiyatrik görüşmede aktif psikopatoloji saptanmamış olan 40 katılımcı çalışmaya alındı. Araştırmaya katılanlara araştırmanın amacı anlatıldıktan sonra, yazılı aydınlatılmış onamları alındı.

Hastalar Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Kliniği'nde görüldü. Dış uyaranların test performansına etkisini minimize edebilmek için ortamın optimal sessizlik ve aydınlıkta olmasına, dış uyaranlardan yalıtılmış olmasına özen gösterildi. Hastalara Sosyo-Demografik Veri Formu, Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) ve Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) (Bilgisayar versiyonu), Stroop testi, İz Sürme Testi A ve B formu, Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST)'ni içeren nöropsikiyatrik test bataryası uygulandı. Nöropsikolojik testler fizyolojik ihtiyaçların test üzerine etkisini standardize edebilmek için öğleden önce 09.00-12.00 saatleri arasında yapıldı. Daha sonra göz polikliniklerine yönlendirilen hastaların OKT incelemeleri yapılarak, retinal sinir ağ tabakası, ganglion hücre tabakası, iç pleksiform tabaka, makula ve koroid kalınlıkları değerlendirildi. Ayrıca katılımcılardan IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeyleri yanında, hastaların genel metabolik durumlarını belirleyebilmek ve olası bir sistemik enfeksiyonu gösterebilmek için glukoz, trigliserid, HDL-kolesterol, CRP düzeyleri bakıldı. Bu amaçla katılımcılardan psikiyatri kliniğinde sorumlu bir hemşire tarafından öğleden önce 8.00-10.00 saatleri arasında açlık kan örneği alındı. Bu kan örnekleri Bezmialem Vakıf Üniversitesi biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

### **3.1.1. Olguların seçim ölçütleri**

#### **3.1.1.1. Dahil olma ölçütleri**

1. DSM-5 kriterlerine göre şizofreni tanısı almış olmak
2. 18-65 yaş arasında olmak
3. Okur-yazar olmak
4. Çalışma tanımı ve prosedürlerinin tam olarak açıklanmasının ardından yazılı onam alınmış olması

#### **3.1.1.2. Dışlama ölçütleri**

1. 18 yaşından küçük 65 yaşından büyük olmak
2. Mental retardasyon
3. Yüksek miyopi ( $> -6D$ )
4. Alkol ve madde bağımlılığı
5. Otoimmün hastalık öyküsü
6. Görme yollarını etkileyebilecek nörolojik veya sistemik hastalık
7. Bilinç kaybının da olduğu kafa travması ve diğer nörolojik bozukluklar
8. Primer oftalmolojik hastalık öyküsü
9. Komorbid major psikiyatrik tanı
10. Akut alevlenmede olan hastalar
11. Gönüllü onam vermeyenler
12. Okur- yazar olmayanlar

## **3.2. Çalışmada kullanılan gereçler**

### **3.2.1. Sosyodemografik ve klinik veriler formu**

Tarafımızca hazırlanan ve hastaların yaşı, cinsiyeti, medeni hali, eğitim ve çalışma durumu gibi sosyodemografik özellikleri ile hastalık başlangıç yaşı, süresi, atak sayısı, hospitalizasyon ve suisid girişimi öyküleri ve hastalık gidiş özellikleri, şu anda kullanmakta oldukları ve geçmişte kullandıkları tedaviler, ek tanıli psikiyatrik ve diğer tıbbi hastalıklar, alkol/sigara/madde kullanım durumları, aile öyküleri, boy ve vücut ağırlıkları gibi klinik değişkenleri içeren sosyodemografik ve klinik veriler formu tüm katılımcılara uygulandı.

Hastaların Beden Kitle İndeksleri (BKİ) vücut ağırlığının boy uzunluğunun metrekaresine bölünmesi ile hesaplanmıştır.

### **3.2.2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)**

Kay, Opler ve Fiszbein tarafından 1987 yılında geliştirilmiştir. 30 maddelik ve yedi puanlı şiddet değerlendirmesi içeren yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir. 30 maddeden 7 si pozitif sendrom alt ölçeğine, 7 si negatif sendrom alt ölçeğine ve geri kalan 16 sı genel psikopatoloji alt ölçeğine aittir. Bu ölçeğin SAPS ve SANS'a göre üstünlükleri, yarı yapılandırılmış standart bir görüşmenin tanımlanmış olması, pozitif ve negatif belirtilerin ayrımını sağlayan itemlerin eşit sayıda olması ve aralarındaki nisbi üstünlüğü ölçmesi, genel psikopatolojiyi ve bunun pozitif ve negatif sendromların ağırlığı üzerindeki etkisini değerlendirmesi, şizofreni hastalarında anarji, düşünce bozukluğu, aktivasyon, paranoid kavgacılık ve depresyon belirtilerinin ciddiyetini; pozitif, negatif ve genel psikopatoloji ölçeği itemlerindeki skorların toplamını ölçmesi şeklinde özetlenebilir. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Kostakoğlu ve arkadaşları tarafından 1999 yılında yapılmıştır.

### **3.2.3. Nöropsikolojik testler**

#### **3.2.3.1. İz sürme testi**

İz Sürme Testi, görsel-motor kavramsal tarama, motor hız, planlama, sayısal bilgi, soyut düşünme, uyarıcının fiziksel özellikleri tarafından yaratılan tepki eğiliminin ketlenmesi, set değiştirme, konsantrasyon ve engellenmeye karşı toleransı gerektiren bir testtir [338]. A ve B formu olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. A ve B bölümünün her biri için alıştırma ve test sayfaları mevcuttur. Testin A bölümünde, düzensiz olarak yerleştirilmiş, daire içerisine alınmış sayıların bulunduğu bir sayfa hastaya verilir. Hastadan bu daireleri sayıların sırasına göre çizerek birleştirmesi istenir. B bölümünde ise aynı sayfa üzerinde yine daireler içerisinde hem sayılar hem de harfler karışık olarak yerleştirilmiştir. Hastadan daireleri her seferinde bir sayı bir harf olacak şekilde değiştirerek birbiriyle birleştirmesi istenir (1-A-2-B gibi). Yürütücü işlevlerin göstergesi olarak kabul edilen B bölümündeki perseverasyon hataları hastayı yalnızca sayıları veya yalnızca harfleri birleştirmeye yönlendirebilir. Testin değerlendirilmesinde A ve B formularını tamamlama süreleri ve her bir formda yapılan hata sayıları kullanılmaktadır.

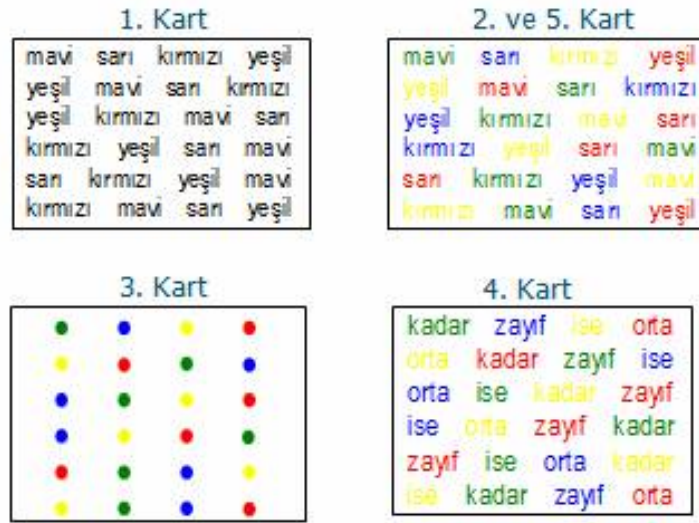
Çalışmamızda, B bölümünde testin orijinalinden farklı olarak, Türkçe karakterleri de içeren (“Ç”, “Ğ” ve “İ” harfleri) form kullanılmıştır. Testin tamamlanma süresinde katılımcılara herhangi bir sınırlama yapılmamıştır.

#### **3.2.3.2. Stroop testi**

Stroop Testi frontal bölge faaliyetini yansıtan ve 1935 yılında Stroop tarafından geliştirilmiş olan bir nöropsikolojik testtir. Daha sonraları testin çeşitli formları oluşturulmuştur. Stroop testinin Karakaş ve ark. tarafından geliştirilen BİLNOT Bataryası kapsamında yer alan Stroop Testi TBAG formu, orijinal Stroop testi ile Victoria formunun birleşiminden oluşturulmuştur [339]. Stroop Testi TBAG Formu 14.0 cm x 21.5 cm boyutlarındaki dört beyaz karttan oluşmaktadır. 1. kartın üzerinde beyaz zemin üzerine siyah olarak basılmış renk isimleri bulunmaktadır. 2. kartta farklı renklerde basılmış renk isimleri bulunmaktadır. Ancak her kelimenin basımında kullanılan renk, kelimenin ifade ettiği renkten

farklıdır; örneğin, “kırmızı” kelimesi sarı renkte basılmıştır. Bu kart tüm Stroop testlerinin temel uyarıcısı ve en kritik bölümüdür. 3. kartta farklı renklerde basılmış, 0.4 cm çapında daireler bulunmaktadır. 4. kartta ise farklı renklerde basılmış nötr kelimeler (“kadar”, “zayıf”, “ise”, “orta” kelimeleri) bulunmaktadır.

Stroop Testi TBAG formu beş bölüm halinde uygulanmaktadır. Bu bölümler ve ilgili kartlar, uygulama sıralarına göre şöyledir: Siyah olarak basılmış renk isimlerinin bulunduğu kartın (1. Kart) okunduğu 1. Bölüm; farklı renklerde basılmış renk isimlerinin bulunduğu kartın (2. Kart) okunduğu 2. Bölüm; renkli basılmış dairelerin bulunduğu karttaki (3. Kart) dairelerin renginin söylendiği 3. Bölüm; renk ismi olmayan nötr kelimelerin bulunduğu karttaki (4. Kart) kelimelerin renklerinin söylendiği 4. Bölüm ve farklı renklerde basılmış renk isimlerinin bulunduğu 2. Karttaki kelimelerin renklerinin söylendiği 5. Bölüm. Testin her aşamasında süre, hata ve düzeltme sayısı kaydedilmektedir (*Resim-2*).



*Resim-2.* Stroop Testi Kartları

Kelimenin yazılımlında kullanılan renk ile kelimenin ifade ettiği renk farklı olduğunda “Stroop etkisi” elde edilir. Stroop bozucu etkisi olarak da bilinen enterferans renk isimlerini söylemenin renkleri ifade eden kelimeleri okumadan daha uzun zaman almasından kaynaklanır. Stroop Testi kişinin algısal kurulumunu, değişen talepler doğrultusunda ve bir bozucu etki



altında değiştirebilme becerisini; alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini, odaklanmış dikkati ve bilgi işleme hızını ölçmektedir. Bu test uygunsuz uyaran inhibisyonunun en seçici değerlendirildiği test olarak kabul edilir ve frontal lob hasarlarına, özellikle de orbitofrontal dōngünün herhangi bir yerindeki hasara duyarlıdır (24, 29, 32).

Çeşitli lokalizasyonlardaki prefrontal lezyonların Stroop performansına olan etkisini araştıran çalışmalarda, sağ lateral prefrontal ve sol dorsolateral prefrontal korteks aktivasyonunun hata puanlarıyla yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sol medial frontal korteksin ise süre puanlarıyla ilişkili olan bozucu etki üzerine etkili olduğu ortaya konmuştur. Posner ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada Stroop performansından sol parietal lobun sorumlu olduğu bildirilmiştir (29, 30). Fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında, Stroop testi sırasında orbitofrontal korteks yanında anterior singulat korteksinde aktive olduğu gösterilmiştir (24, 29).

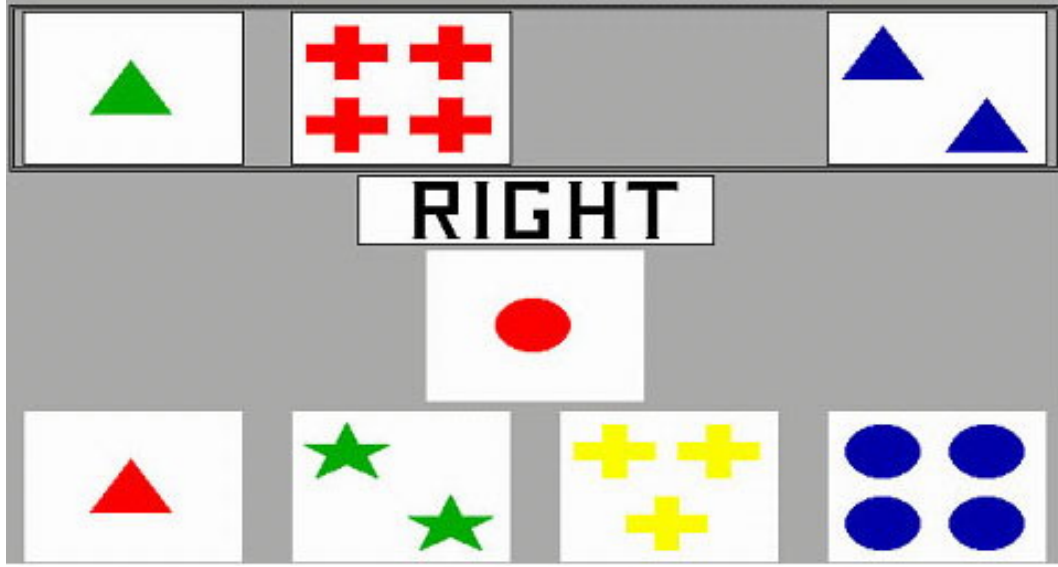
### **3.2.3.3. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET)**

Grant ve Berg (1948) tarafından geliştirilen Wisconsin Kart Eşleme Testi, bir işlevler kümesini ölçmektedir. Karmaşık dikkat, özellik belirleme, esneklik, çalışma belleği, soyut düşünme, kavramsallaştırma, irdeleme, amaca yönelik davranım oluşturma, bunu koruma ve gerektiğinde yeniden düzenlemeyi içeren bu küme, 'yürütücü işlevler' ile örtüşmektedir.

4 adet uyarıcı kart ve 64 tane tepki kartını içeren 2 kart destesinden oluşmaktadır. Kartların her birinde değişik renk ve sayıda şekiller bulunmaktadır. Kullanılan şekiller artı, daire, yıldız veya üçgen; şekillerin sayısı bir, iki, üç veya dört; şekillerin renkleri ise kırmızı, yeşil, mavi veya sarıdır (*Resim-3*). Dört uyaran kart ile tepki kartlarından belli bir kategoride eşleştirme yapabilme ilkesine göre uygulanan bu testte denekten istenen, her bir tepki kartını doğru olduğunu düşündüğü uyarıcı kart ile eşleştirmesidir. Her tepki sonrası yaptığı eşlemenin “doğru” veya “yanlış” olduğu belirtilmekte ve 10 doğru yanıt bir kategoriyi oluşurmaktadır. WKET’de denek aynı anda art arda 10 defa doğru eşleme yaptığında kişiye belirtilmeden eşleme kategorisi değiştirilerek bir sonraki kategoriye geçilir. Doğru eşleme kategorisi renk, şekil, sayı olarak sıralanır. Kişi 6 kategori oluşturana veya tüm kartlar bitene kadar test sürdürölmektedir. WKET’de denekler tepkilerini motor olarak, yani hareketleriyle

vermektedir. Bu tepkileri test uygulayıcısı, standart kayıt formunu kullanarak kaydetmektedir. WKET’de hesaplanan 12 puan şunlardır:

- 1) Toplam cevap sayısı: Toplam doğru ve yanlış sayısının toplamından oluşmaktadır.
- 2) Toplam yanlış sayısı
- 3) Toplam doğru sayısı
- 4) Perseveratif tepki sayısı: Ardışık 10 doğru tepkiden sonra da bir önceki kategori için doğru olan eşleme ilkesine göre veya birey tarafından geliştirilmiş bir perseverasyon ilkesine göre tekrarlanan tepkilerin toplamından oluşmaktadır.
- 5) Perseveratif olmayan hata sayısı: Toplam hata sayısından perseveratif hata sayısı çıkarılarak elde edilmektedir.
- 6) Perseveratif hata sayısı: Perseveratif olan tepkilerden aynı zamanda da yanlış olanlarıdır.
- 7) Tamamlanan kategori sayısı: Art arda 10 kez doğru tepkilerin verilmiş olduğu kategorilerin toplamını ifade etmektedir.
- 8) Perseveratif hata yüzdesi: Toplam perseveratif hata sayısının testteki toplam tepki sayısına bölünüp 100’le çarpılması, perseveratif hata yüzdesini vermektedir.
- 9) İlk kategoriye tamamlamada kullanılan deneme sayısı: İlk kategoriye ilişkin tepkilerin toplamı, ilk kategoriye tamamlamada kullanılan tepki sayısını oluşturmaktadır.
- 10) Kavramsal düzey tepki yüzdesi: Kavramsal düzey tepki sayısı (birbirini izleyen en az üç doğru tepkiden oluşan yanıtlar) nın toplam cevap sayısına bölünerek 100’le çarpılması ile elde edilmektedir.
- 11) Kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı: Deneğin art arda 5-9 doğru tepki verdiği, ancak ardışık 10 doğru tekrar ölçütüne ulaşamadığı tepki bloklarının sayısından oluşmaktadır.
- 12) Öğrenmeyi öğrenme puanı: En az üç kategoriye tamamlayan deneklerde hesaplanan bu puan için, her bir kategorideki hata sayısı o kategorideki toplam tepki sayısına bölünüp 100’le çarpılmakta ve böylece her kategorinin hata yüzdesi hesaplanmaktadır. Daha sonra bir önceki kategorinin hata yüzdesinden bir sonraki kategorinin hata yüzdesi çıkarılarak fark puanları hesaplanmakta, fark puanlarının ortalaması, öğrenmeyi öğrenme puanını oluşturmaktadır.



*Resim-3.* Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) bilgisayar sürümü

WKET dikkat, özellik belirleme, perseverasyon, çalışma belleği, yürütücü işlevler, kavramsallaştırma ve soyut düşünme gibi özelliklerle ilişkilendirilmektedir. Gerek soyutlama, akıl yürütme ve kavramsallaştırma becerisi, gerekse karmaşık dikkat (dikkati sürdürme, sebatlılık, amaca yönelik davranışı sürdürme, enterferansa/çeldiricilere direnç, uygun olmayan tepki eğilimini ketleme) frontal hasarlar sonucu bozulur.

Çalışmamızda WKET'in Berg (1948) tarafından geliştirilmiş olan klasik formunun bilgisayar sürümü kullanılmıştır. Bu sürümde bilgisayar ekranının alt bölümünde uyarıcı kartları bulunmaktadır. Denekten sırayla ekranın ortasına gelen tepki kartlarını bu uyarıcı kartlarıyla eşleştirmesi ve hangi kartla eşleştirdiğine göre 1,2,3,4 sayılarından birine basması (sırayla 1 en soldaki, 4 en sağdaki kartı temsil etmektedir) istenmektedir. Ancak çalışmamızda hastaların bilgisayar sürümüne kooperasyonu ile ilgili olası problemleri ekarte edebilmek için, test süresince hastaların yanında bulunularak hastalardan eşleştirdikleri kartı göstermeleri istenmiş, araştırmacı tarafından o kartlara uygun numaralara basılmıştır. Her bir eşleştirme sonrasında bilgisayar ekranında çıkan doğru/yanlış yazısı yanında araştırmacı tarafından da yanıtın doğru veya yanlış olduğu sözel olarak ifade edilmiştir. Her bir katılımcı için testin alt puanları yazılım tarafından otomatik olarak hesaplanmıştır. Özellikle hasta grubunda sadece birkaç katılımcının (n:9) üç ve üzeri kategoriye tamamlayabilmesi nedeniyle katılımcıların

çoğunda öğrenmeyi öğrenme puanı hesaplanamamış dolayısıyla da analizlere dahil edilmemiştir.

#### **3.2.3.4. Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST)**

Öget Öktem tarafından Rey İşitsel Sözel Öğrenme Test'inden (Rey Auditory Verbal Learning Test) yararlanılarak geliştirilmiştir. Sözel öğrenme ve bellek işlevlerinin değerlendirilmesinde kullanılır. Testte 15 tane birbiriyle ilişkisiz kelimedenden oluşan kelime listesi okunarak, her okumadan sonra denekten aklında kalanları sırası önemsiz bir şekilde tekrar etmesi istenir. Her seferinde deneğin cevapları kelimeleri hatırlama sırasına göre kaydedilir. Kelimeler bu şekilde 10 kere ya da tüm liste hatasız tekrar edilinceye kadar okunur. 30-40 dakika sonra denekten daha önce öğrenmiş olduğu kelimeleri hatırlaması (delayed recall, geciktirilmiş hatırlama) istenir. Deneğin hatırlayamadığı kelimeler için “tanıyarak hatırlama (recognition) denemesi yapılır. Bu amaçla, her bir kelimenin, o kelimeyle anlamsal olarak aynı kategoriden olan bir kelime ve fonetik olarak benzeyen bir kelime arasına karıştırılmış şekilde deneğe sunulması (örnek olarak, listedeki “davul” kelimesinin yerine “duvar”, “davul” ve “zurna” kelimeleri gösterilerek) ve bu kelimeler arasından hedef kelimenin tanınması beklenir.

Değerlendirmede anlık bellek puanı (ilk denemede söylenen kelime sayısı), toplam öğrenme puanı (her bir denemede söylenen kelimelerin toplamı), en yüksek öğrenme puanı (deneğin hatırlayabildiği en fazla kelime sayısı), tutarsızlık (üst üste en az iki veya aralıklı olarak en az üç öğrenme denemesinde söylendiği halde sonraki denemede hatırlanamayan kelime sayısı), geciktirilmiş kendiliğinden hatırlama puanı (30-40 dakika sonra doğru hatırlanan kelime sayısı), yanlış hatırlama puanı (30-40 dakika sonraki gecikmiş hatırlama esnasında yanlış hatırlanan kelime sayısı), tanıma puanı (ipucu ile hatırlanan kelime sayısı) ve toplam hatırlama puanı (kendiliğinden hatırlama ve tanıma puanlarının toplamı) belirlenmiştir.

### 3.2.4. Optik Koherans Tomografi

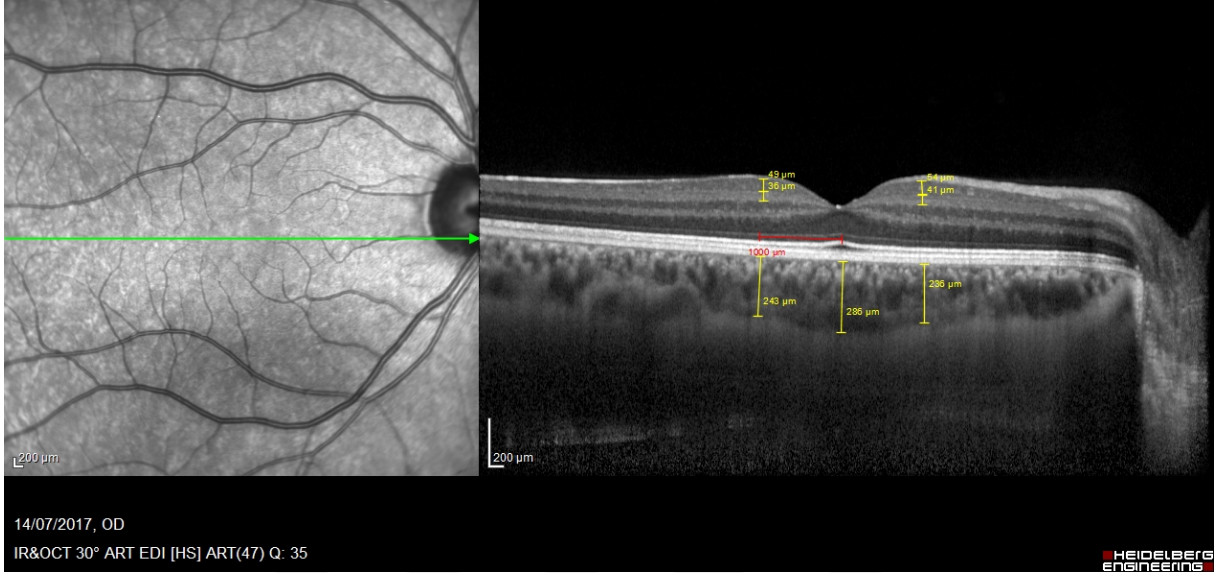
Katılımcılara öncelikle retinal katmanları etkileyebilecek oftalmolojik hastalıkların ekartasyonu amacıyla Bezialem Vakıf Üniversitesi Göz Hastalıkları polikliniğinde ayrıntılı oftalmolojik muayene yapılmıştır. Bu amaçla; görme keskinliği, intraoküler basınç ölçümü, göz hareketleri, ön segment ve retina muayenesi yapılmıştır. Oftalmolojik muayene sonrasında; glom, diyabetik retinopati, ileri derecede miyopi, hipertansif retinopati ve OKT'ye uyumu zorlaştıran ileri derecede katarakt saptanan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

OKT ölçümü için, hasta ile OKT teknisyeni karşılıklı oturtulur, hastanın çenesini cihaza yaslaması ve teknisyenin yönlendirdiği ışığa gözünü sabitlemesi istenir. Sabitleme sonrasında, önce sağ sonra sol gözden ölçümler alınır. Bu ölçüm sayesinde, retina-vitreus ara yüzeyinin ve makula bölgesinin, retina pigment epiteline kadar tüm katları ayrıntılı olarak değerlendirilir.

Peripapiller retinal sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığı ölçümleri, Heidelberg Spectralis OKT (yazılım versiyonu 5.3, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) cihazı ile pupil dilate edilmeden gerçekleştirildi. Optik disk merkezli 360 derecelik 3.4 mm çaplı dairesel taramalar yapıldı. Görüntüsü elde edilen peripapiller RSLT, Heidelberg Eye Explorer yazılımı (sürüm 1.9.10.0; Heidelberg Engineering) kullanılarak otomatik olarak superotemporal, temporal, inferotemporal, inferonazal, nazal ve superonasal segmentlere ayrıldı. Bu segmentlerdeki RSLT kalınlığı ve global RSLT kalınlığı cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı (*Resim-3*).

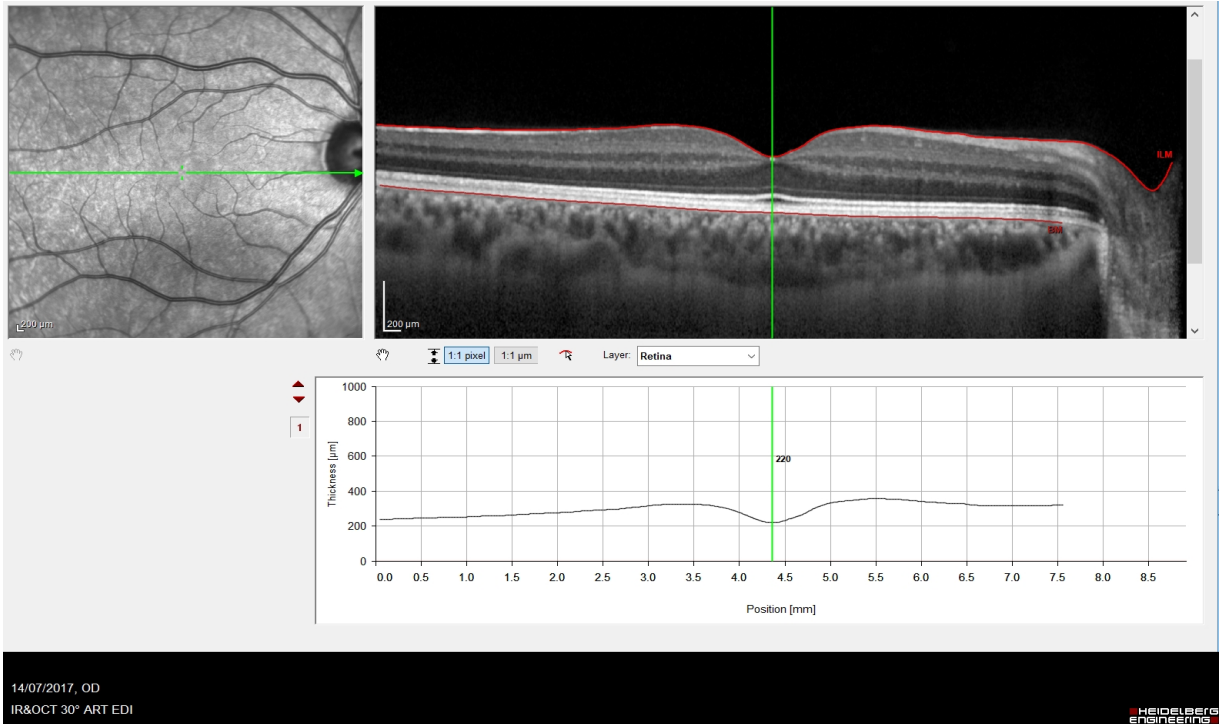
Gangliyon hücre tabakası, iç pleksiform tabaka ve koroid kalınlığı ölçümü aynı cihazın EDI (enhanced depth imaging) OKT modu ile yapıldı. Foveadan geçen yatay kesit, tarama çizgisi olarak alındı. Gangliyon hücre tabakası (GHT) ve İç pleksiform tabaka (İPT) kalınlıkları foveaya 1000 µm uzaklıktaki nasal ve temporal noktalardan ölçüldü. Ölçümler, cihazın verdiği ilk görüntünün cihaz yazılımında bulunan 4 kat büyütme seçeneği kullanılarak büyütülmesi ile yapıldı. Gangliyon hücre tabakası olarak en yüzeydeki hiperreflektif bir bant olan RSLT'nin alt sınırı ile hiporeflektif bir alan olan İPT'nin üst sınırı arasındaki nisbi hiperreflektif alan kabul edildi. GHT'nin alt sınırı ile nisbeten hiperreflektif bir alan olan iç nükleer tabakanın üst sınırı arasındaki alan ise İPT olarak tanımlandı.

Koroid kalınlığı ölçümü subfoveal bölgeden ve foveaya 1000 µm mesafede nasal ve temporal noktalardan alındı. RPE-BM'ye karşılık gelen hiperreflektif çizginin dış kısmı ile koroid-sklera kesişim bölgesine uyan hiporeflektif çizgi arasında kalan mesafe koroid kalınlığı olarak değerlendirildi (*Resim-4*).



**Resim-4.** Ganglion Hücre Tabakası (GHT), İç Pleksiform Tabaka (İPT) ve Koroid kalınlığının ölçümü

Makula kalınlığı için santral foveal kalınlıklar değerlendirildi (*Resim-5*). Tüm OKT ölçümleri aynı kişi tarafından hastaların sağ gözünden yapıldı.



**Resim-5.** Makula kalınlığının ölçümü

### 3.2.5. İnflamatuvar sitokinlerin belirlenmesi

Serum IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerinin ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi kullanılarak (Eastbiopharm – Human IL1 Beta ELISA Kit, Cat.No:CK-E10083, Eastbiopharm – Human IL-6 ELISA Kit, Cat.No:CK-E10140, Eastbiopharm – Human TNF Alpha ELISA Kit, Cat.No:CK-E10110) üreticinin direktiflerine göre ölçümü yapıldı. Serum örnekleri 450 nm dalga boyunda ELISA mikropalak okuyucuda (Thermo Scientific™ Varioskan™ Flash Multimode Reader) okundu ve sonuçlar pg/L ve ng/L olarak ifade edildi.

### 3.3. İstatistiksel Analizler

Tüm istatistiksel değerlendirmeler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) sürüm 22.0 (SPSS, Chicago, IL) ile yapılmıştır. Her iki grup için de tanımlayıcı istatistikler yapıldıktan sonra değişkenlerin dağılım özellikleri Kolmogorov Simirnov testi ile belirlenmiştir. Hasta ve kontrol gruplarında OKT bulguları, bilişsel işlevler ve inflamatuvar biyobelirteçler arasında anlamlı bir fark olup olmadığı normal dağılım gösteren değişkenler için Student's t-test, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann Whitney U testi kullanılarak araştırılmıştır. Ayrıca bu değişkenler arası korelasyonlar normal dağılım gösterenler için Pearson korelasyon testi, normal dağılım göstermeyenler için Spearman korelasyon testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Gruplar arasında sitokin düzeyleri üzerine yaş, cinsiyet, BKİ, sigara içiciliği gibi değişkenlerin etkisi ve İPT üzerine yaş, cinsiyet ve biyokimyasal parametrelerin etkisi ANCOVA analizi ile değerlendirilmiştir. Tüm analizler için  $p < 0.05$  olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Sosyodemografik Veriler

Çalışmaya 50 hasta, 40 kontrol olmak üzere toplam 90 kişi dahil edildi. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri *Tablo-2*'de özetlenmiştir. Hastaların yaş ortalaması  $42.38 \pm 10.95$ , kontrol grubunun yaş ortalaması  $38.90 \pm 11.91$  idi. Hasta grubundaki deneklerde kadınların sayısı 20 (%40) kadın iken kontrol grubunda kadın deneklerin sayısı 19 (%47.5) idi. Gruplar arasında yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktaydı (sırasıyla  $t=1.44$ ,  $p=0.15$ ;  $\chi^2=0.51$ ,  $p=0.53$ ).

Hasta grubunun eğitim düzeyi (yıl) ortalamaları  $7.76 \pm 3.98$ , kontrol grubunun ise  $11.10 \pm 5.39$  idi ( $t=-3.31$ ,  $p=0.02$ ). Hastaların %85.7'si çalışmıyor iken, kontrol grubunda bu oran anlamlı olarak daha azdı (%22.5,  $\chi^2=35.96$ ,  $p<0.001$ ). Hasta grubunda katılımcıların %83.7'si kontrol grubunda ise %40'ı bekar idi ( $\chi^2=18.24$ ,  $p<0.001$ ).

**Tablo 2. Grupların Sosyodemografik Özellikleri**

		HASTA		KONTROL		TOPLAM		p	t/ $\chi^2$
		N	%	N	%	N	%		
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	20	40.0	19	47.5	39	43.3	0.62	$\chi^2=0.51$
	Erkek	30	60.0	21	52.5	51	56.7		
<b>Yaş</b>		$42.38 \pm 10.95$		$38.90 \pm 11.91$		$40.83 \pm 11.46$		0.15	t=1.44
<b>Eğitim Düzeyi (yıl)</b>		$7.76 \pm 3.98$		$11.10 \pm 5.39$		$9.30 \pm 4.94$		0.02*	t=-3.31
<b>Meslek</b>	Çalışmıyor	42	85.7	9	22.5	51	57.3	<0.001**	$\chi^2=35.96$
	Çalışıyor/Öğrenci	7	14.3	31	77.5	38	42.7		
<b>Medeni Durumu</b>	Bekar	41	83.7	16	40	57	64	<0.001**	$\chi^2=18.24$
	Evli	8	16.3	24	60	32	36		
<b>Sigara</b>	Var	26	45.8	19	48.7	45	51.7	0.77	$\chi^2=0.26$
	Yok	22	54.2	20	51.3	42	48.3		
<b>BKİ</b>		$28.22 \pm 5.97$		$27.00 \pm 5.03$		$27.65 \pm 5.55$		0.31	t=1.02

\*p<0.5

\*\*p<0.1



Hasta ve kontrol grubunda sigara içen katılımcıların oranı benzer dağılım göstermekteydi (sırasıyla %45.8 ve %48.7,  $\chi^2=0.26$ ,  $p=0.67$ ). Beden Kitle İndeksleri (BKİ) açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamaktaydı (hasta grubu  $28.22\pm5.97$ , kontrol grubu  $27.00\pm5.03$ ,  $t=-1.02$ ,  $p=0.31$ )

#### 4.2. Hastaların Klinik Özellikleri

Hastaların ortalama hastalık başlangıç yaşı  $24.04\pm8.25$ , ortalama hastalık süresi  $18.44\pm9.84$  yıl idi. %83.3'ünde en az bir kez hospitalizasyon öyküsü bulunmaktaydı. Çalışmaya alınan hastalar içerisinde 7'si (%15.7) tedaviye dirençli şizofreni tanısını karşılamaktaydı. %20'sinde en az bir kez suisid girişimi öyküsü mevcuttu. Hasta grubunda PANSS toplam puan ortalaması  $66.49\pm14.50$ , Pozitif semptomlar alt ölçeği ortalaması  $15.28\pm6.35$ , Negatif Semptomlar alt ölçeği ortalaması  $18.66\pm6.36$  ve Genel Psikopatoloji alt ölçeği ortalaması  $32.79\pm6.78$  idi (Tablo-3).

Tablo 3. Hastaların Klinik Özellikleri

		Ortalama $\pm$ SD / N (%)
<b>Hastalık Başlangıç Yaşı</b>		24.04 $\pm$ 8.25
<b>Hastalık Süresi (yıl)</b>		18.44 $\pm$ 9.84
<b>Hospitalizasyon</b>	<i>Var</i>	40 (%83.3)
	<i>Yok</i>	8 (%16.7)
<b>Suisid Öyküsü</b>	<i>Var</i>	20 (%43.5)
	<i>Yok</i>	26 (%56.5)
<b>Klorpromazin Eşdeğer Dozu (mg)</b>		737.70 $\pm$ 473.03
<b>Tedaviye Dirençli</b>		7 (%15.2)
<b>PANSS</b>		66.49 $\pm$ 14.50
	<i>Pozitif</i>	15.28 $\pm$ 6.35
	<i>Negatif</i>	18.66 $\pm$ 6.36
	<i>Genel</i>	32.79 $\pm$ 6.78

Hastaların kullandıkları günlük antipsikotik dozu ortalama  $737.70 \pm 473.03$  mg klorpromazin eşdeğerindeydi. %74'ü en az iki antipsikotik kullanmakta idi. Klozapin kullananların oranı %28, olanzapin %16, risperidon/paliperidon %54, aripiprazol %20, ketiyapin %34, zuklopentiksol %28, sülpirid/amisülpirid %24, klorpromazin %10, haloperidol %4 idi. %64'ü depo antipsikotik kullanmaktaydı. %44'ü antidepresan, %10'u duygudurum düzenleyici ile güçlendirme tedavisi görmekteydi (Tablo-4).

**Tablo 4. Hastaların Tedavi Dağılımı**

		N (%)
<b>Antipsikotik Kombinasyonu</b>		37 (%74)
<b>Klozapin</b>		14 (%28)
<b>Klozapin Dışı İKA</b>	<i>Olanzapin</i>	8 (%16)
	<i>Risperidon/Paliperidon</i>	27 (%54)
	<i>Aripiprazol</i>	10 (%20)
	<i>Ketiyapin</i>	17 (%34)
<b>BKA</b>	<i>Haloperidol</i>	4 (%8)
	<i>Klorpromazin</i>	5 (%10)
	<i>Zuklopentiksol/Flupentiksazol</i>	14 (%28)
	<i>Sülpirid/Amisülpirid</i>	12 (%24)
<b>Depo Antipsikotik</b>		32 (%64)
<b>Antidepresan</b>		22 (%44)
<b>Duygudurum Düzenleyici</b>		5 (%10)

### 4.3. Biyokimyasal Parametreler

Hasta ve kontrol gruplarının açlık glukoz, trigliserid ve HDL-kolesterol düzeyleri *Tablo-5'* te verilmiştir. Hasta grubunda glukoz düzeylerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu gözlenirken ( $p=0.31$ ), trigliserit ve HDL-kolesterol düzeyleri gruplar arasında farklılık göstermemektedir (*sırasıyla*  $p=0.81$  ve  $p=0.39$ ).

**Tablo 5. Hasta ve Kontrol Gruplarının Açlık Glukoz, Trigliserid ve HDL-Kolesterol Düzeyleri**

	HASTA (N:42) ORTALAMA±SD	KONTROL (N:36) ORTALAMA±SD	<i>p</i>	t/Z
<i>Glukoz</i>	101.57±20.75	91.42±7.92	<b>0.01*</b>	t=2.93
<i>Trigliserid</i>	145.74±117.96	143.11±96.62	0.81	Z=-0.24
<i>HDL</i>	46.23±12.06	47.42±9.88	0.39	Z=-0.86

\* $p<0.5$   
\*\* $p<0.1$

#### 4.4. İnflamatuar Biyobelirteçler

Hasta ve kontrollerin sitokin ve CRP düzeylerine ait veriler *Tablo-6*'da gösterilmiştir. İki grup arasında akut inflamasyonu gösteren CRP düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p=0.08$ ).

Sitokin düzeyleri ise hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Hastaların hem IL-1 $\beta$ , hem IL-6 hem de TNF- $\alpha$  düzeyleri kontrollerin yaklaşık 3 katı yüksekliğindedir.

**Tablo 6. Hasta ve Kontrol Gruplarında İnflamatuar Belirteçler**

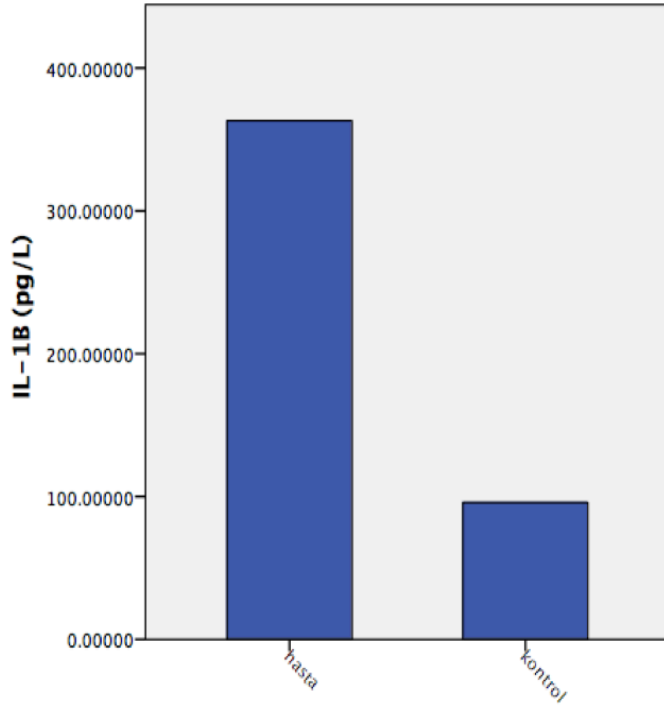
	HASTA (N:49) ORTALAMA $\pm$ SD	KONTROL (N:39) ORTALAMA $\pm$ SD	<i>p</i>	t/Z
<i>IL-1<math>\beta</math> (pg/L)</i>	363.27 $\pm$ 37.27	95.78 $\pm$ 16.08	<0,001**	t=44.47
<i>IL-6 (ng/L)</i>	67.02 $\pm$ 14.89	19.72 $\pm$ 6.18	<0,001**	t=20.17
<i>TNF-a (ng/L)</i>	118.28 $\pm$ 10.92	60.29 $\pm$ 9.08	<0,001**	t=26.89
<i>CRP (mg/dL)</i>	0.90 $\pm$ 1.71 (38.7)	0.38 $\pm$ 0.56 (37.3)	0.77	Z=-0.29

\* $p<0.5$

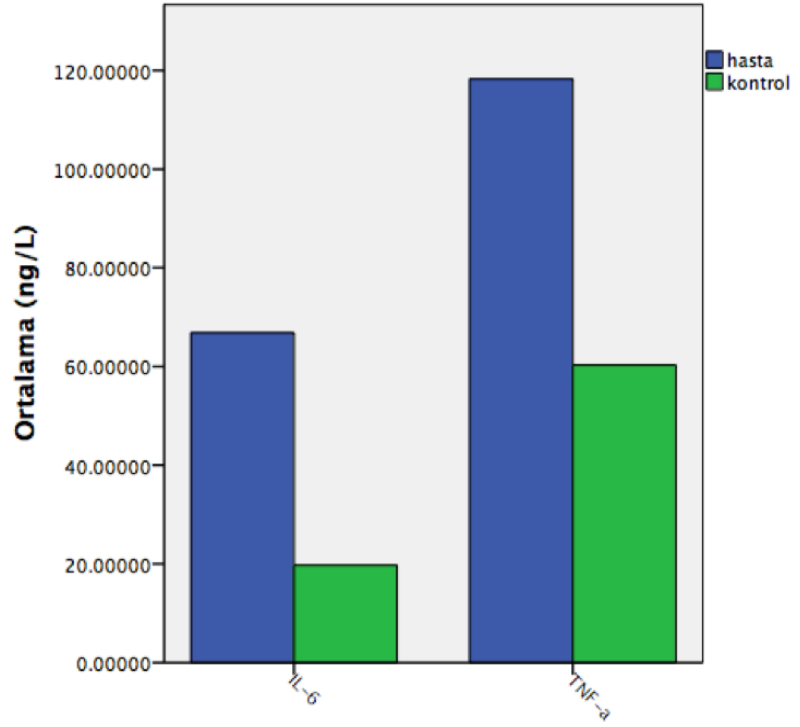
\*\* $p<0.1$

Yaş, cinsiyet, sigara içiciliği, BKİ gibi karıştırıcı faktörler göz önünde bulundurularak kovaryans analizi yapıldığında da; her üç sitokin düzeyi için gruplar arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı kalmaya devam etmiştir ( $p 0.001$ , TNF-a:  $F=485.51$ , *partial eta squared*=0.88; IL-6:  $F=256.04$ , *partial eta squared*=0.78; IL-1 $\beta$ :  $F=1308.55$ , *partial eta squared*=0.95).

**Şekil-4.** Grupların ortalama IL-1 $\beta$  düzeyleri



**Şekil-5.** Grupların Ortalama IL-6 ve TNF-a Düzeyleri



## 4.5. Kognitif İşlevler

### 4.5.1. Stroop testi

Grupların Stroop testi puanları *Tablo-7'* de gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre hasta grubunda Stroop 2., 3.,4. ve 5. Kartı tamamlama sürelerinin anlamlı derecede daha uzun olduğu gözlenmektedir (2. kart  $p=0.02$  3.,4. ve 5. Kart  $p<0.001$ ). Hasta grubunda 5.Kart hata sayılarının da kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır ( $p=0.005$ ) (*Tablo-7*).

**Tablo 7. Hasta ve Kontrol Gruplarının Stroop Testi Puanları**

	HASTA (N:46)	KONTROL (N:39)		
	ORTALAMA±SD	ORTALAMA±SD	<i>p</i>	t/Z
	(Sıra Ortalaması)	(Sıra Ortalaması)		
<b>STROOP Testi</b>				
<i>Kart 1- Süre (sn)</i>	13.24±3.74 (50.5)	21.13±4.96 (34.1)	<b>0,002**</b>	Z=-3.05
<i>Kart 1- Hata</i>	0.87±0.59 (42.9)	0.59±0.16 (43.1)	0.92	Z=-0.10
<i>Kart 1- Düzeltme</i>	0.00±0.00	0.00±0.00		
<i>Kart 2- Süre (sn)</i>	13.33±3.40 (48.0)	11.95±4.96 (45.8)	<b>0.02*</b>	Z=-2.28
<i>Kart 2- Hata</i>	0.33±1.45 (44.2)	0.26±0.16 (41.6)	0.23	Z=-1.21
<i>Kart 2- Düzeltme</i>	0.39±1.86 (42.4)	0.77±0.27 (43.7)	0.56	Z=-0.58
<i>Kart 3- Süre (sn)</i>	19.56±7.80 (52.6)	14.07±4.57 (31.6)	<b>&lt;0.001**</b>	Z=-3.91
<i>Kart 3- Hata</i>	0.20±0.75 (41.3)	0.28±0.65 (45.1)	0.23	Z=-1.21
<i>Kart 3- Düzeltme</i>	0.04±0.30 (39.5)	0.26±0.55 (47.1)	<b>0.01**</b>	Z=-2.67
<i>Kart 4- Süre (sn)</i>	26.15±11.53 (50.8)	18.63±6.89 (32.1)	<b>&lt;0.001**</b>	Z=-3.51
<i>Kart 4- Hata</i>	0.98±3.97 (43.2)	0.23±0.99 (41.7)	0.62	Z=-0.50
<i>Kart 4- Düzeltme</i>	0.09±0.29 (40.7)	0.21±0.47 (44.6)	0.21	Z=-1.25
<i>Kart 5- Süre (sn)</i>	39.40±16.68	27.80±10.0	<b>&lt;0.001**</b>	t=3.94
<i>Kart 5- Hata</i>	2.96±5.47 (49.8)	0.51±0.94 (35.0)	<b>0.002**</b>	Z=-3.01
<i>Kart 5- Düzeltme</i>	0.55±1.46 (36.1)	1.05±1.23 (49.9)	<b>0.002</b>	Z=-3.06

\* $p<0.5$

\*\* $p<0.1$

#### 4.5.2. İz sürme testi

*Tablo-8'* de gösterildiği üzere hem A formu, hem B formunda hastalar kontrollere kıyasla anlamlı ölçüde daha çok hata yapmışlar ve testi daha uzun sürede tamamlamışlardır (*süre*  $p<0.001$ , *hata*  $p=0.04$ ).

**Tablo 8. Hasta ve Kontrol Gruplarının İz Sürme Testi ve Gözler Testi Puanları**

	HASTA (N:45)	KONTROL (N:39)		
	ORTALAMA±SD	ORTALAMA±SD	<i>p</i>	t/Z
	(Sıra Ortalaması)	(Sıra Ortalaması)		
<b>İz Sürme Testi</b>				
<i>A formu süre (sn)</i>	70.91±34.37 (52.9)	42.84±20.00 (30.5)	<0.001*	Z=-4.20
<i>A formu hata</i>	0.24±0.05 (45.0)	0.57±0.22 (39.6)	0.07	Z=-1.82
<i>B formu süre (sn)</i>	182.08±85.59 (45.7)	112.37±68.81 (28.0)	<0.001*	Z=-3.57
<i>B formu hata</i>	1.21±1.58 (41.0)	0.63±0.73 (31.8)	0.04*	Z=-2.02

\* $p<0.5$   
\*\* $p<0.1$

#### 4.5.3. SBST

Öktem Sözel Bellek Süreçleri testinde hastaların anlık bellek, öğrenme puanı, en yüksek öğrenme, kendiliğinden hatırlama ve toplam hatırlama puanları kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde daha düşük bulunurken, tutarsızlık ve tanıma puanları daha yüksek saptanmıştır (*Tablo-9*).

**Tablo 9. Hasta ve Kontrol Gruplarının SBST puanları**

	<b>HASTA (N:45)</b>	<b>KONTROL (N:39)</b>		
	<b>ORTALAMA±SD</b>	<b>ORTALAMA±SD</b>	<b>p</b>	<b>t/Z</b>
	<b>(Sıra Ortalaması)</b>	<b>(Sıra Ortalaması)</b>		
<i>Anlık Bellek</i>	4.02±1.64 (33.3)	5.67±1.84 (53.1)	<0,001*	Z=-3.82
<i>Öğrenme Puanı</i>	72.44±21.53	108.03±22.77	<0,001*	t=-7.36
<i>En Yüksek Öğrenme</i>	9.78±2.67 (28.8)	13.29±2.17 (57.6)	<0,001*	Z=-5.50
<i>Tutarsızlık</i>	7.76±2.87 (46.7)	5.92±3.99 (36.4)	0.05*	Z=-1.96
<i>Kendiliğinden Hatırlama</i>	6.33±2.95 (27.6)	10.89±3.06 (56.2)	<0,001*	Z=-5.48
<i>Tanıma</i>	6.56±2.14 (49.8)	4.00±2.41 (26.9)	<0,001*	Z=-4.48
<i>Toplam Hatırlama</i>	12.51±2.84 (30.3)	14.58±0.98 (53.1)	<0,001*	Z=-4.70
<i>Yanlış Hatırlama</i>	0.42±0.76 (41.5)	0.34±0.63 (40.4)	0.79	Z=-0.26

\*p<0.5

\*\*p<0.1

#### 4.5.4. WKET

Hasta grubunda toplam yanlış, perseveratif tepki, perseveratif hata, ilk kategoriye tamamlamada kullanılan deneme sayısı, kavramsal düzey tepki yüzdesi anlamlı ölçüde daha yüksek saptanırken, toplam doğru sayısı, tamamlanan kategori sayısı ise anlamlı ölçüde daha düşük saptanmıştır. WKET puanlarına ilişkin hasta ve kontrol gruplarının ortalamaları *Tablo-10*'da gösterilmiştir.



**Tablo 10. Hasta ve Kontrollerin WKET puanları**

	HASTA (N:40)	KONTROL (N:37)		
	ORTALAMA±SD	ORTALAMA±SD	<i>p</i>	<i>t/Z</i>
	(Sıra Ortalaması)	(Sıra Ortalaması)		
<i>Toplam Doğru</i>	60.00±17.44	73.49±24.04	<b>0,007*</b>	t=-2.80
<i>Toplam Yanlış</i>	68.00±17.44	54.51±24.04	<b>0,007*</b>	t=2.80
<i>Perseveratif Tepki</i>	51.15±29.28 (45.3)	34.66±25.81 (29.6)	<b>0,002*</b>	Z=-3.11
<i>Perseveratif Olmayan Hata</i>	25.63±15.16 (42.8)	21.62±14.71 (34.9)	0.13	Z=-1.54
<i>Perseveratif Hata</i>	42.35±20.74	30.00±19.66	<b>0,01*</b>	t=2.64
<i>Tamamlanan Kategori Sayısı</i>	1.74±1.16 (29.7)	4.22±3.03 (47.8)	<b>&lt;0,001*</b>	Z=-3.62
<i>Perseveratif Hata Yüzdesi</i>	33.09±25.59 (45.2)	16.21±18.57 (31.0)	<b>0.005*</b>	Z=-2.80
<i>İlk Kategoriyi Tamamlamada Kullanılan Deneme Sayısı</i>	39.62±36.05 (36.2)	22.63±16.38 (30.7)	0.25	Z=-1.16
<i>Kavramsal Düzey Tepki Yüzdesi</i>	30.66±17.05	22.63±16.38	<b>0.004*</b>	t=-3.03
<i>Kurulumu Sürdürmede Başarısızlık</i>	1.25±1.66	0.97±1.09	0.39	t=0.86

\*p&lt;0.5

\*\*p&lt;0.1

#### 4.6. OKT Bulguları

Yapılan OKT incelemelerinde, hasta grubunda IPT kalınlığının kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde daha ince olduğu saptanmıştır ( $p=0.02$ ). RSLT global ya da alt kadran kalınlıkları ve GHT kalınlığı bakımından gruplar arasında fark gözlenmezken, makula ve koroid kalınlıklarının hasta grubunda azalmış olduğu gözlenmiş ancak bu farklılık istatistiki olarak anlamlı düzeye ulaşamamıştır (Tablo-11).

**Tablo 11. Hasta ve Kontrollerin OKT ölçümleri**

	HASTA (N:40)	KONTROL (N:37)	<i>p</i>	<i>t</i>
	ORTALAMA±SD	ORTALAMA±SD		
<b>RSLT Kalınlığı</b>				
<i>Global</i>	100.22±10.50	100.36±8.91	0.95	-0.06
<i>TS</i>	138.24±21.66	136.81±17.75	0.76	0.31
<i>T</i>	73.65±12.18	71.32±12.26	0.42	0.82
<i>TI</i>	141.24±22.84	142.42±21.72	0.83	-0.21
<i>NI</i>	114.00±24.31	121.44±21.10	0.17	-1.40
<i>N</i>	76.92±19.99	78.39±12.25	0.71	-0.38
<i>NS</i>	106.05±16.23	107.68±16.22	0.67	-0.43
<b>Makula Kalınlığı</b>	214.30±15.11	218.84±15.37	0.20	-1.31
<b>Koroid Kalınlığı</b>	279.18±76.73	297.00±54.03	0.25	-1.15
<b>GHT Kalınlığı</b>	48.38±5.83	48.53±7.40	0.93	-0.09
<b>IPT Kalınlığı</b>	40.50±3.54	42.70±4.06	<b>0.02*</b>	-2.49

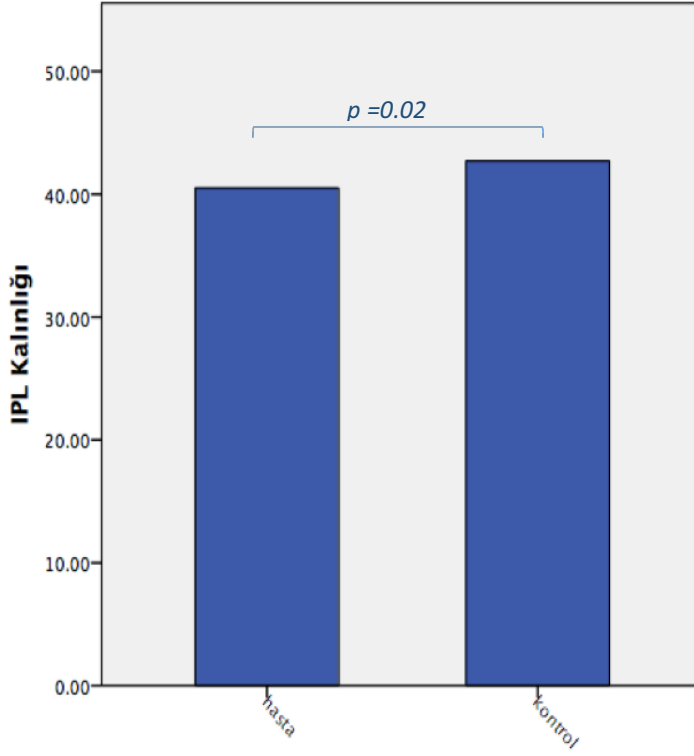
TS: Temporal-superior T: Temporal TI: Temporal-inferior NI: Nazal-inferior N:Nazal NS: Nazal-superior

\**p*<0.5

\*\**p*<0.1

Yaş, cinsiyet, trigliserid, glukoz, HDL düzeyleri gibi karıştırıcı faktörler göz önünde bulundurulduğunda da IPT kalınlığı bakımından gruplar arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı düzeyde kalmaya devam etmiştir. ( $F=4.6$ ,  $partial\ eta\ squared=0.08$ ,  $p=0.04$ ).

**Şekil-6.** Grupların IPT Kalınlıklarının Karşılaştırması



#### **4.7. Sitokin Düzeyleri ile Klinik Özellikler, Kognitif Parametreler ve OKT bulgularının İlişkisi**

*Tablo-12'* de hastaların sitokin düzeyleri ile klinik parametreler, kognitif testler ve OKT ölçümleri arasındaki korelasyonlar gösterilmiştir. Bu tabloya göre hasta grubunda sitokin düzeyleri ile klinik parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Hasta grubunda OKT parametreleri ile sitokin düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (*Tablo-13*).

**Tablo 12. Hasta Grubunda Sitokin Düzeylerinin Klinik Özellikler ile İlişkisi**

	IL-1 $\beta$		IL-6		TNF- $\alpha$	
	r <sup>1</sup>	p	r <sup>1</sup>	p	r <sup>1</sup>	p
<i>Hastalık Başlangıç Yaşı</i>	0.16	0.28	0.20	0.15	-0.13	0.39
<i>Hastalık Süresi</i>	-0.18	0.22	0.06	0.67	-0.08	0.58
<i>Klorpromazin Eşdeğer Dozu</i>	-0.04	0.79	0.02	0.91	0.01	0.93
<i>PANSS-Toplam</i>	-0.04	0.80	-0.01	0.97	0.04	0.81
<i>PANSS-Pozitif</i>	-0.09	0.57	0.01	0.94	0.13	0.40
<i>PANSS-Negatif</i>	-0.21	0.18	-0.01	0.95	-0.13	0.39
<i>PANSS-Genel</i>	-0.12	0.44	-0.03	0.84	0.10	0.51

\*p&lt;0.5

\*\*p&lt;0.1

<sup>1</sup>Değişkenlerin dağılım özelliklerine göre pearson veya spearman korelasyon analizi testi ile değerlendirilmiştir**Tablo 13. Hasta Grubunda Sitokin Düzeyleri ile OKT Parametrelerinin İlişkisi**

	IL-1 $\beta$		IL-6		TNF- $\alpha$	
	r <sup>1</sup>	p	r <sup>1</sup>	p	r <sup>1</sup>	p
<i>RSLT kalınlığı (global)</i>	-0.31	0.07	-0.03	0.84	0.20	0.25
<i>Koroid Kalınlığı</i>	0.18	0.29	-0.21	0.20	0.03	0.85
<i>IPT Kalınlığı</i>	0.13	0.45	-0.09	0.59	0.29	0.09
<i>GHT Kalınlığı</i>	-0.01	0.93	-0.11	0.50	-0.10	0.96
<i>Makula Kalınlığı</i>	-0.03	0.86	0.07	0.67	0.18	0.29

\*p&lt;0.5

\*\*p&lt;0.1

<sup>1</sup>Değişkenlerin dağılım özelliklerine göre pearson veya spearman korelasyon analizi testi ile değerlendirilmiştir

IL-1 $\beta$  düzeyleri ile ise İz Sürme Testi B formunu tamamlama süreleri arasında orta derecede ters bir ilişki saptanmıştır ( $r=-0.36$ ,  $p=0.03$ ). Ayrıca IL-1 $\beta$  düzeyleri ile anlık bellek puanları arasında yine orta güçte pozitif bir korelasyon mevcuttur ( $r=0.31$ ,  $p=0.05$ ).

Tablo-14'e göre IL-6 düzeyleri ile Stroop Testi 5.Kart Düzeltme sayıları arasında orta derecede pozitif bir korelasyon saptanırken, WKET tamamlanan kategori sayısı ile IL-6 düzeyleri arasında yine orta derecede ters bir korelasyon olduğu dikkat çekmektedir (*sırasıyla*  $r=0.32$ ,  $p=0.03$ ;  $r=-0.33$ ,  $p=0.04$ ).

**Tablo 14. Hasta Grubunda Sitokin Düzeyleri ile Kognitif Testlerin İlişkisi**

		IL-1 $\beta$		IL-6		TNF- $\alpha$	
		r <sup>1</sup>	p	r <sup>1</sup>	p	r <sup>1</sup>	p
<b>Stroop</b>	2. Kart Süre	-0.11	0.48	0.14	0.35	-0.27	0.08
	2. Kart Hata	0.11	0.49	-0.08	0.63	0.10	0.53
	2. Kart Düzeltme	0.03	0.87	-0.03	0.87	0.11	0.50
	5. Kart Süre	-0.23	0.13	0.14	0.35	-0.22	0.15
	5. Kart Hata	-0.14	0.36	-0.12	0.44	-0.05	0.76
	5. Kart Düzeltme	-0.06	0.72	0.32	<b>0.03*</b>	0.08	0.63
<b>İz Sürme Testi</b>	A Formu (sn)	-0.15	0.33	0.05	0.80	-0.02	0.89
	B Formu (sn)	-0.36	<b>0.03*</b>	-0.02	0.89	-0.07	0.69
<b>SBST</b>	Anlık Bellek	0.31	<b>0.05*</b>	-0.01	0.97	0.22	0.16
	Öğrenme Puanı	0.11	0.50	-0.10	0.53	0.26	0.10
	En Yüksek Öğrenme	-0.06	0.70	-0.06	0.69	0.25	0.11
	Kendiliğinden Hatırlama	0.06	0.70	-0.10	0.55	0.06	0.69
	Toplam Hatırlama	-0.17	0.30	-0.19	0.22	-0.03	0.85
<b>WKET</b>	Toplam Doğru	0.23	0.16	-0.08	0.61	-0.13	0.44
	Toplam Yanlış	-0.23	0.16	0.08	0.61	0.13	0.44
	Perseveratif Tepki	-0.16	0.33	0.12	0.47	0.09	0.61
	Perseveratif Olmayan Hata	0.03	0.84	-0.16	0.34	0.04	0.83
	Perseveratif Hata	-0.15	0.36	0.13	0.45	0.07	0.68
	Tamamlanan Kategori Sayısı	0.20	0.23	-0.33	<b>0.04*</b>	-0.12	0.47
	Perseveratif Hata Yüzdesi	-0.15	0.36	0.13	0.45	0.07	0.68
	İlk. Kategoriyi Tamamlamada Kullanılan Deneme Sayısı	-0.01	0.97	-0.02	0.90	0.08	0.66
	Kavramsal Düzey Tepki Yüzdesi	0.20	0.22	-0.09	0.60	-0.16	0.35

\*p<0.5

\*\*p<0.1

<sup>1</sup>Değişkenlerin dağılım özelliklerine göre pearson veya spearman korelasyon analizi testi ile değerlendirilmiştir

Kontrol grubunda ise koroid kalınlığı ile TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu dikkat çekmektedir ( $r=0.35$ ,  $p=0.04$ ) (Tablo-15).

**Tablo 15. Kontrol Grubunda Sitokin Düzeyleri ile OKT parametrelerinin İlişkisi**

	IL-1 $\beta$		IL-6		TNF- $\alpha$	
	r	p	r	p	r	p
<i>RSLT kalınlığı (global)</i>	-0.07	0.69	-0.11	0.52	0.32	0.06
<i>Koroid Kalınlığı</i>	0.02	0.90	0.25	0.15	0.35	<b>0.04*</b>
<i>IPT Kalınlığı</i>	0.08	0.66	-0.05	0.78	0.11	0.53
<i>GHT Kalınlığı</i>	0.01	0.95	0.12	0.50	0.17	0.32
<i>Makula Kalınlığı</i>	0.00	0.99	-0.19	0.27	-0.16	0.36

\* $p<0.5$   
\*\* $p<0.1$

Yine kontrol grubunda IL-1 $\beta$  düzeyleri ile Stroop 5. Kart okuma süreleri ( $r=-0.40$ ,  $p=0.02$ ), İz Sürme Testi A formunu tamamlama süreleri ( $r=-0.38$ ,  $p=0.02$ ) ve WKET perseveratif olmayan hata sayısı ( $r=-0.56$ ,  $p<0.001$ ) arasında ters bir korelasyon gözlenmiştir. Ayrıca, IL-6 düzeyleri ile SBST öğrenme puanı ve en yüksek öğrenme puanı arasında pozitif bir korelasyon gözlenmektedir ( $r=0.33$ ,  $p=0.05$ ) (Tablo-16).

**Tablo 16. Kontrol Grubunda Sitokin Düzeylerinin Kognitif Test Puanları ile İlişkisi**

		IL-1 $\beta$		IL-6		TNF- $\alpha$	
		r <sup>1</sup>	p	r <sup>1</sup>	p	r <sup>1</sup>	p
<b>Stroop</b>	2. Kart Süre	-0.21	0.21	-0.20	0.23	0.02	0.92
	2. Kart Hata	-0.07	0.69	-0.16	0.35	-0.08	0.62
	2. Kart Düzeltme	0.23	0.17	-0.09	0.61	-0.13	0.44
	5. Kart Süre	-0.40	<b>0.02*</b>	-0.10	0.56	0.10	0.55
	5. Kart Hata	-0.26	0.12	-0.21	0.22	0.13	0.43
	5. Kart Düzeltme	-0.13	0.45	-0.31	0.06	0.23	0.16
<b>İz Sürme Testi</b>	A Formu (sn)	-0.38	<b>0.02*</b>	-0.13	0.45	-0.10	0.56
	B Formu (sn)	-0.27	0.11	-0.19	0.28	-0.15	0.39
<b>SBST</b>	Anlık Bellek	0.01	0.94	0.26	0.12	0.19	0.26
	Öğrenme Puanı	0.20	0.23	0.33	<b>0.05*</b>	0.13	0.43
	En Yüksek Öğrenme	0.23	0.16	0.33	<b>0.05*</b>	0.09	0.61
	Kendiliğinden Hatırlama	0.27	0.11	0.24	0.16	0.12	0.47
	Toplam Hatırlama	0.18	0.29	0.08	0.65	0.12	0.47
<b>WKET</b>	Toplam Doğru	0.25	0.15	-0.06	0.74	0.12	0.50
	Toplam Yanlış	-0.25	0.15	0.06	0.74	-0.12	0.50
	Perseveratif Tepki	-0.32	0.07	-0.28	0.11	-0.09	0.63
	Perseveratif Olmayan Hata	-0.56	<b>&lt;0.001</b>	-0.16	0.35	0.09	0.61
	Perseveratif Hata	-0.31	0.08	-0.17	0.33	-0.20	0.25
	Tamamlanan Kategori Sayısı	0.21	0.23	0.12	0.50	0.15	0.40
	Perseveratif Hata Yüzdesi	-0.15	0.39	-0.10	0.59	-0.24	0.17
	İlk Kategoriye Tamamlamada Kullanılan Deneme Sayısı	0.04	0.81	-0.06	0.74	-0.10	0.59
Kavramsal Düzey Tepki Yüzdesi	0.25	0.15	-0.05	0.77	0.15	0.40	

\*p&lt;0.5

\*\*p&lt;0.1

<sup>1</sup>Değişkenlerin dağılım özelliklerine göre pearson veya spearman korelasyon analizi testi ile değerlendirilmiştir

#### 4.8. OKT Bulguları ile Klinik Özellikler ve Kognitif Testlerin İlişkisi

*Tablo-17'*de OKT bulguları ile hastaların klinik özellikleri ve kognitif testler arasındaki korelasyonlar gösterilmiştir. GHT kalınlığı ile hastalık süresi arasında pozitif bir korelasyon mevcutken, klorpromazin eşdeğer dozu ile negatif bir korelasyon olduğu görülmektedir (sırasıyla  $r=0.35$ ,  $p=0.03$ ;  $r=-0.32$ ,  $p=0.05$ ). Yine IPT ile hastalık süresi arasında pozitif bir korelasyon ( $r=0.47$ ,  $p=0.003$ ), koroid kalınlığı ile klorpromazin eşdeğer dozu arasında negatif bir korelasyon ( $r=-0.31$ ,  $p=0.05$ ) tespit edilmiştir.

**Tablo 17. Hasta Grubunda OKT Parametrelerinin Klinik Özelliklerle İlişkisi**

	RSLT		GHT		IPT		KOROİD		MAKULA	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
<i>Cinsiyet</i>		$0.94^1$		$0.24^2$		$0.41^3$		$0.65^4$		$0.99^5$
<i>Yaş</i>	-0.12	0.47	-0.02	0.92	0.17	0.31	-0.38	<b>0.02*</b>	0.04	0.82
<i>Hastalık Başlangıç Yaşı</i>	-0.26	0.13	-0.31	0.05	-0.13	0.44	-0.28	0.08	-0.21	0.19
<i>Hastalık Süresi</i>	0.10	0.55	0.35	<b>0.03*</b>	0.47	<b>0.003*</b>	-0.13	0.42	0.27	0.10
<i>Klorpromazin Eşdeğer Dozu</i>	-0.21	0.22	-0.32	<b>0.05*</b>	-0.11	0.53	-0.31	<b>0.05*</b>	-0.12	0.46
<i>PANSS-Toplam</i>	0.05	0.77	-0.09	0.62	0.26	0.13	-0.08	0.63	0.22	0.18
<i>PANSS-Pozitif</i>	0.09	0.60	0.07	0.66	0.01	0.94	-0.19	0.21	0.14	0.41
<i>PANSS-Negatif</i>	-0.03	0.87	-0.16	0.36	0.16	0.35	-0.06	0.73	0.19	0.25
<i>PANSS-Genel</i>	0.03	0.85	0.02	0.92	0.29	0.09	-0.23	0.16	0.24	0.16
<i>BKİ</i>	0.14	0.44	-0.13	0.45	-0.44	<b>0.01*</b>	0.36	<b>0.03*</b>	-0.37	<b>0.02*</b>
<i>Glukoz</i>	0.14	0.44	-0.33	0.06	-0.06	0.74	0.08	0.66	-0.16	0.37
<i>Trigliserid</i>	-0.35	0.07	-0.32	0.08	0.03	0.89	0.20	0.27	-0.17	0.36
<i>HDL</i>	0.44	<b>0.02*</b>	-0.03	0.86	0.43	<b>0.02*</b>	0.06	0.76	0.13	0.49

\* $p<0.05$

<sup>1</sup>Kadın  $102.47\pm 9.15$  Erkek  $98.47\pm 8.48$

<sup>2</sup>Kadın  $48.15\pm 5.18$  Erkek  $48.85\pm 8.99$

<sup>3</sup>Kadın  $42.44\pm 4.34$  Erkek  $42.93\pm 3.89$

<sup>4</sup>Kadın  $301.13\pm 59.56$  Erkek  $213.90\pm 50.86$

<sup>5</sup>Kadın  $218.88\pm 13.88$  Erkek  $218.80\pm 16.90$



Metabolik parametrelerden BKİ ile koroid kalınlığı arasında pozitif bir korelasyon olduğu gözlenirken ( $r=0.36, p=0.03$ ) yine BKİ ile IPT ve Makula Kalınlığı arasında ise ters bir korelasyon gözlenmektedir (sırasıyla;  $r=-0.44, p=0.01$  ve  $r=-0.37, p=0.02$ ). HDL-kolesterol düzeyleri ile de RSLT ve IPT kalınlıkları arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir (sırasıyla;  $r=0.44, p=0.02$  ve  $r=0.43, p=0.02$ ).

Kognitif testlere ilişkin olarak; koroid kalınlığı ile Stroop Testi 2. Kartı tamamlama süresi arasında ters bir korelasyon saptanmıştır ( $r=-0.35, p=0.05$ ) (Tablo-18). RSLT kalınlığı ve koroid kalınlığı ile SBST Anlık bellek puanları arasında pozitif bir korelasyon gözlenmektedir (sırasıyla  $r=0.38, p=0.04$ ;  $r=0.50, p=0.002$ ). WKET puanlarından perseveratif olmayan hata sayısı ile koroid kalınlığı arasında ve ilk kategoriyi tamamlamada kullanılan deneme sayısı ile GHT kalınlığı arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir (sırasıyla  $r=0.43, p=0.02$ ;  $r=0.43, p=0.03$ ) (Tablo-19).

**Tablo 18. Hasta Grubunda OKT Parametreleri ile Kognitif Testlerin İlişkisi-1**

	RSLT		GHT		IPT		KOROİD		MAKULA	
	r <sup>1</sup>	p	r <sup>1</sup>	p	r <sup>1</sup>	p	r <sup>1</sup>	p	r <sup>1</sup>	p
<b>Stroop</b>										
2. Kart Süre	-0.21	0.91	0.03	0.87	-0.01	0.98	-0.33	0.05*	-0.10	0.55
2. Kart Hata	0.19	0.28	0.15	0.40	0.18	0.32	0.07	0.69	-0.30	0.08
2. Kart Düzeltme			-0.12	0.50	0.06	0.73	0.29	0.09	-0.27	0.11
5. Kart Süre	-0.14	0.45	-0.20	0.25	-0.03	0.86	0.12	0.50	-0.20	0.25
5. Kart Hata	-0.09	0.63	0.16	0.38	0.23	0.19	-0.02	0.89	0.18	0.29
5. Kart Düzeltme	-0.30	0.09	-0.13	0.45	0.24	0.18	-0.14	0.42	0.16	0.34
<b>İz Sürme Testi</b>										
A Formu (sn)	-0.20	0.26	0.09	0.62	0.06	0.74	-0.19	0.26	-0.07	0.70
B Formu (sn)	-0.09	0.68	0.16	0.42	-0.01	0.95	-0.28	0.15	-0.05	0.80

\*p<0.5

<sup>1</sup>Değişkenlerin dağılım özelliklerine göre pearson veya spearman korelasyon analizi testi ile değerlendirilmiştir

**Tablo 19. Hasta Grubunda OKT Parametreleri ile Kognitif Testlerin İlişkisi-2**

	RSLT		GHT		IPT		KOROİD		MAKULA	
	r <sup>1</sup>	p	r <sup>1</sup>	p	r <sup>1</sup>	p	r <sup>1</sup>	p	r <sup>1</sup>	p
<b>SBST</b>										
<i>Anlık Bellek</i>	0.38	<b>0.04*</b>	-0.05	0.77	-0.18	0.31	0.50	<b>0.002</b>	0.08	0.63
<i>Öğrenme Puanı</i>	0.16	0.39	-0.12	0.51	-0.07	0.72	0.09	0.61	0.02	0.89
<i>En Yüksek Öğrenme</i>	0.18	0.34	-0.16	0.38	-0.18	0.31	0.10	0.58	-0.00	0.99
<i>Kendiliğinden</i>	0.19	0.32	-0.11	0.54	-0.23	0.22	0.16	0.37	-0.09	0.62
<i>Hatırlama</i>										
<i>Toplam Hatırlama</i>	0.16	0.40	0.01	0.95	-0.25	0.17	0.16	0.37	-0.11	0.54
<b>WKET</b>										
<i>Toplam Doğru</i>	-0.28	0.15	-0.11	0.55	0.23	0.23	0.001	0.99	0.09	0.61
<i>Toplam Yanlış</i>	0.28	0.15	-0.11	0.55	-0.23	0.23	-0.001	0.99	-0.09	0.61
<i>Perseveratif Tepki</i>	0.13	0.51	-0.05	0.80	-0.20	0.28	-0.23	0.20	-0.03	0.86
<i>Perseveratif Olmayan</i>	0.06	0.78	0.18	0.32	-0.004	0.98	0.43	<b>0.02*</b>	0.02	0.91
<i>Hata</i>										
<i>Perseveratif Hata</i>	0.12	0.55	-0.04	0.85	-0.24	0.21	-0.21	0.25	-0.01	0.95
<i>Tamamlanan Kategori</i>	-0.18	0.36	-0.08	0.68	0.01	0.98	0.31	0.09	0.07	0.72
<i>Sayısı</i>										
<i>Perseveratif Hata</i>	0.12	0.55	-0.04	0.85	-0.24	0.21	-0.21	0.25	-0.01	0.95
<i>Yüzdesi</i>										
<i>İlk Kategoriyi</i>	-0.06	0.79	0.43	<b>0.03*</b>	0.09	0.66	-0.30	0.12	0.19	0.35
<i>Tamamlamada</i>										
<i>Kullanılan Deneme</i>										
<i>Sayısı</i>										
<i>Kavramsal Düzey</i>	-0.29	0.12	-0.20	0.28	0.21	0.26	0.02	0.90	0.09	0.61
<i>Tepki Yüzdesi</i>										

\*p&lt;0.5

<sup>1</sup>Değişkenlerin dağılım özelliklerine göre pearson veya spearman korelasyon analizi testi ile değerlendirilmiştir

Kontrol grubunda da yaş ile GHT ve koroid kalınlıkları arasında ters bir korelasyon saptanmıştır ( $r=-0.41$ ,  $p=0.01$ ). Glukoz, trigliserid ve kolesterol düzeyleri ise kontrol grubunda OKT parametreleri ile ilişkili bulunmamıştır (Tablo-20).

RSLT kalınlığı ile Stroop Testi 2.Kartı okuma süreleri arasında pozitif bir korelasyon gözlenmiştir ( $r=0.37$ ,  $p=0.03$ ). GHT kalınlığı ile İz Sürme Testi A ve B formunu tamamlama süreleri arasında ters bir ilişki saptanmıştır (sırasıyla  $r=-0.36$ ,  $p=0.03$ ;  $r=-0.43$ ,  $p=0.01$ ). IPT kalınlığı ile, SBST Anlık Bellek puanları arasında pozitif bir korelasyon ( $r=0.37$ ,  $p=0.03$ ) gözlenmekteyken, WKET testinde toplam doğru sayısı ile pozitif ( $r=0.47$ ,  $p=0.01$ ), toplam yanlış sayısı ile negatif bir korelasyon ( $r=-0.47$ ,  $p=0.01$ ) olduğu gözlenmektedir. Yine WKET testinde tamamlanan kategori sayısı ve kavramsal düzey tepki yüzdesinin IPT kalınlığı ile pozitif (sırasıyla  $r=0.52$ ,  $p=0.002$ ;  $r=0.47$ ,  $p=0.01$ ), perseveratif hata yüzdesinin negatif korelasyon ( $r=-0.35$ ,  $p=0.04$ ) gösterdiği gözlenmektedir. Makula kalınlığının ise Stroop Testi 5. Kartı tamamlama süresi ve WKET testi toplam yanlış sayısı ile negatif (sırasıyla  $r=-0.45$ ,  $p=0.01$ ;  $r=-0.35$ ,  $P=0.04$ ), WKET testi toplam doğru sayısı ve kavramsal düzey tepki yüzdesi ile pozitif bir korelasyon ( $r=0.35$ ,  $p=0.04$ ) gösterdiği tespit edilmiştir (Tablo-21,22).

**Tablo 20. Kontrol Grubunda OKT Parametreleri ile Sosyodemografik Özellikler ve Biyokimyasal Parametrelerin İlişkisi**

	RSLT		GHT		IPT		KOROİD		MAKULA	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
<b>Cinsiyet</b>										
	0.18 <sup>1</sup>		0.78 <sup>2</sup>		0.72 <sup>3</sup>		0.70 <sup>4</sup>		0.99 <sup>5</sup>	
<b>Yaş</b>	-0.03	0.85	-0.41	<b>0.01*</b>	-0.003	0.98	-0.41	<b>0.01*</b>	-0.13	0.43
<b>BKİ</b>	0.17	0.34	-0.21	0.21	0.14	0.40	-0.26	0.14	0.05	0.75
<b>Glukoz</b>	0.01	0.97	-0.20	0.26	0.001	0.99	0.06	0.77	-0.05	0.78
<b>Trigliserid</b>	-0.06	0.74	-0.29	0.10	-0.22	0.21	-0.28	0.13	-0.16	0.38
<b>HDL</b>	-0.02	0.93	0.10	0.57	0.11	0.55	0.23	0.21	0.04	0.85

\*p<0.05

<sup>1</sup>Kadın 100.38±11.07 Erkek 100.10±10.32

<sup>2</sup>Kadın 47.12±5.12 Erkek 49.36±6.26

<sup>3</sup>Kadın 39.94±3.61 Erkek 40.93±3.52

<sup>4</sup>Kadın 285.46±81.35 Erkek 274.05±74.26

<sup>5</sup>Kadın 214.33±13.63 Erkek 214.27±16.53

**Tablo 21. Kontrol Grubunda OKT Parametreleri ile Kognitif Testlerin İlişkisi-1**

	RSLT		GHT		IPT		KOROİD		MAKULA	
	r <sup>1</sup>	p	r <sup>1</sup>	p	r <sup>1</sup>	p	r <sup>1</sup>	p	r <sup>1</sup>	p
<b>Stroop</b>										
2. Kart Süre	0.37	<b>0.03*</b>	-0.24	0.17	-0.19	0.28	0.10	0.58	-0.10	0.56
2. Kart Hata	0.29	0.09	-0.16	0.34	0.06	0.74	0.13	0.45	0.08	0.64
2. Kart Düzeltme	0.31	0.07	-0.19	0.26	0.25	0.15	-0.10	0.59	0.23	0.17
5. Kart Süre	0.15	0.41	-0.23	0.19	-0.31	0.07	0.17	0.33	-0.45	<b>0.01*</b>
5. Kart Hata	0.17	0.32	-0.30	0.07	-0.10	0.56	-0.02	0.94	-0.11	0.51
5. Kart Düzeltme	-0.30	0.09	-0.01	0.98	-0.21	0.22	0.16	0.38	0.26	0.14
<b>İz Sürme Testi</b>										
A Formu (sn)	-0.05	0.78	-0.36	<b>0.03*</b>	-0.31	0.06	-0.05	0.78	-0.31	0.07
B Formu (sn)	0.23	0.20	-0.43	<b>0.01*</b>	-0.26	0.14	-0.15	0.43	-0.26	0.15

\*p&lt;0.5

\*\*p&lt;0.1

<sup>1</sup>Değişkenlerin dağılım özelliklerine göre pearson veya spearman korelasyon analizi testi ile değerlendirilmiştir

**Tablo 22. Kontrol Grubunda OKT Parametreleri ile Kognitif Testlerin İlişkisi-2**

	RSLT		GHT		IPT		KOROİD		MAKULA	
	r <sup>1</sup>	p	r <sup>1</sup>	p	r <sup>1</sup>	p	r <sup>1</sup>	p	r <sup>1</sup>	p
<b>SBST</b>										
<i>Anlık Bellek</i>	-0.09	0.63	0.23	0.17	0.37	<b>0.03*</b>	0.06	0.75	0.26	0.13
<i>Öğrenme Puanı</i>	-0.25	0.16	0.31	0.07	0.15	0.381	0.25	0.16	0.09	0.59
<i>En Yüksek Öğrenme</i>	-0.27	0.11	0.17	0.34	-0.06	0.741	0.20	0.27	-0.06	0.73
<i>Kendiliğinden</i>										
<i>Hatırlama</i>	-0.25	0.14	0.25	0.14	0.07	0.691	0.28	0.11	0.18	0.28
<i>Toplam Hatırlama</i>	-0.07	0.69	0.07	0.67	-0.04	0.831	0.21	0.24	0.02	0.93
<b>WKET</b>										
<i>Toplam Doğru</i>	0.09	0.62	0.30	0.08	0.47	<b>0.01*</b>	-0.09	0.63	0.35	<b>0.04*</b>
<i>Toplam Yanlış</i>	-0.09	0.62	-0.30	0.08	-0.47	<b>0.01*</b>	0.09	0.63	-0.35	<b>0.04*</b>
<i>Perseveratif Tepki</i>	-0.01	0.94	-0.21	0.26	-0.23	0.21	0.06	0.75	-0.13	0.42
<i>Perseveratif</i>										
<i>Olmayan Hata</i>	0.18	0.31	-0.09	0.61	-0.06	0.73	-0.02	0.93	-0.002	0.99
<i>Perseveratif Hata</i>	-0.07	0.72	-0.29	0.10	-0.30	0.10	0.07	0.73	-0.17	0.35
<i>Tamamlanan</i>										
<i>Kategori Sayısı</i>	0.09	0.62	0.24	0.17	0.52	<b>0.002*</b>	-0.14	0.45	0.29	0.10
<i>Perseveratif Hata</i>										
<i>Yüzdesi</i>	-0.09	0.63	-0.29	0.09	-0.35	<b>0.04*</b>	0.12	0.51	-0.26	0.14
<i>İlk Kategoriyi</i>										
<i>Tamamlamada</i>										
<i>Kullanılan Deneme</i>	-0.01	0.97	-0.21	0.26	-0.07	0.73	-0.05	0.81	-0.09	0.65
<i>Sayısı</i>										
<i>Kavramsal Düzey</i>										
<i>Tepki Yüzdesi</i>	0.11	0.54	0.29	0.10	0.47	<b>0.01*</b>	-0.09	0.63	0.35	<b>0.04*</b>

\*p&lt;0.5

<sup>1</sup>Değişkenlerin dağılım özelliklerine göre pearson veya spearman korelasyon analizi testi ile değerlendirilmiştir

## 5. TARTIŞMA

Şizofreni; dünya üzerinde yaşamboyu yaklaşık 250 milyon kişiyi etkileyen kronik seyirli bir hastalıktır [340]. Hasta, hasta yakınları ve toplum için hem emosyonel hem maddi yükü son derece yüksektir. Şizofreni görülme sıklığının demografik faktörlerle ilişkili olarak çok fazla değişkenlik göstermediği göz önünde bulundurulursa tüm dünyada en önemli halk sağlığı sorunları arasında yerini korumaya devam ettiği söylenebilir. Nöropsikiyatrik hastalıklar arasında en çok çalışılanlardan biri olmasına rağmen, multifaktöryel ve poligenik doğası nedeniyle, hastalığın ortaya çıkmasında ve ilerlemesinde rol oynayan etiyolojik ve patofizyolojik mekanizmalar hala tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Hastalığın tek bir fenotip olarak karşımıza çıkmaktan ziyade heterojen bir bozukluklar grubu olmasından dolayı hastaları kategorize etme noktasında karşılaşılan güçlükler, klinik araştırmalardan tutarlı sonuçlar elde etmeyi ve elde edilen sonuçların yorumlanmasını güçleştirmektedir. Öte yandan tedavisiz geçen süre (duration of untreated psychosis, DUP) ile hastalığın klinik ve sosyal sonuçları arasında ters bir ilişki olduğuna dair artan kanıtlar, erken tanı ve tedavinin önemini gözler önüne sermektedir. Bu nedenle hastalığın etyolojisinde rol oynayan mekanizmaların belirlenerek, hastalık gelişimine katkı sağlayan risk faktörlerinin tanımlanması, erken dönemde tanısal nitelik taşıyan bulguların belirlenmesi son derece büyük bir önem arz etmektedir.

### 5.1. Periferik Sitokin Düzeyleri

Günümüze kadar yapılmış pek çok çalışmadan elde edilen sonuçlar hastalık gelişiminde, nörogelişimsel ve nörodejeneratif mekanizmaların rol oynadığını ortaya çıkarmıştır. Çalışmalardan elde edilen veriler inflamatuvar yolakların gerek nörogelişimsel gerekse nörodejeneratif bozukluklara yol açan ve/veya katkı sağlayan faktörlerden biri olarak şizofreni patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Ancak bu konuda yapılan çalışmaların kesitsel nitelikte olması, hastalıkla ilgili neden-sonuç ilişkisinin kurulmasını mümkün kılmamaktadır. Artmış proinflamatuvar yanıt, hastalık gelişiminde etkili olabileceği gibi hastalık seyrinde gözlenen nörodejeneratif mekanizmalara ikincil olarak da ortaya çıkabilir. Ayrıca çalışmalarda saptanan anormal sitokin yanıtın klinik pratikte hastalıkla

ilgili hangi parametrelerle ilişkili olduğunun belirlenmesi bu konuda sağlanacak gelişmeler için esas teşkil etmektedir.

Literatürde şizofreni hastalarında periferik sitokin düzeyleri ile ilgili yapılmış pek çok çalışma bulunmasına rağmen elde edilen veriler çelişkilidir [341]. İnflamatuvar biyobelirteçlerin tek bir hastalığa özgül olmayıp pek çok nonspesifik durumdan, sigara içiciliği, metabolik sendrom gibi şizofreni hastalarında sıklıkla karşılaşılan faktörlerden etkileniyor olması bu alanda yapılan çalışmaların güvenilirliğini azaltmaktadır. Çalışmaların çoğunda yaş, cinsiyet, BKİ, sigara içiciliği gibi sitokin düzeylerini etkilediği bilinen karıştırıcı faktörler göz önünde bulundurulmamıştır. Ayrıca sitokin düzeylerinin hastalık evresi ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur. Öte yandan klozapin, haloperidol gibi antipsikotiklerin de sitokin düzeylerini etkilediği gösterilmiştir [86, 342]. Tüm bu nedenler bu alanda yapılan çalışmaların tutarsız sonuçlar doğurmasına neden oluyor gibi görünmektedir.

Çalışmamızda şizofreni hastalarında hem IL-6, hem IL-1 $\beta$  hem de TNF- $\alpha$  düzeylerinde kontrollere kıyasla belirgin bir yükselme olduğu saptanmıştır. Yaş, cinsiyet, BKİ ve sigara içiciliği gibi karıştırıcı faktörler göz önünde bulundurulduğunda da bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı kalmaya devam etmiştir. CRP düzeyleri bakımından ise gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu durum literatürde şizofreni hastalarında CRP yüksekliğini gösteren bazı çalışmalardan [343, 344] farklı bir sonuç ortaya koymakta ise de hasta ve kontrol gruplarının akut inflamasyonu gösteren CRP düzeyleri bakımından benzer özellik göstermesi sitokin düzeylerinde saptanan yüksekliğin akut inflamatuvar bir durumdan ziyade kronik inflamatuvar bir süreci yansıttığını desteklemektedir. Ayrıca inflamatuvar süreçleri etkileyebileceği düşünülen aktif hastalığı olan bireyler, madde kullanımı olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Miller ve ark. (2011) metaanalizlerinde IL-1 $\beta$  ve IL-6 düzeylerinin akut dönemde yükseldiğini ve şizofreni için bir durumluluk belirteci olduğunu, TNF- $\alpha$  düzeylerinin ise akut dönem dışında da yüksek seyrettiğini ve hastalık için bir özellik belirteci olduğunu ileri sürmüştür [4]. Ayrıca yazarlar sitokin düzeylerinin özellikle de IL-6' nın hastalık süresi ve şiddeti ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. Çalışmamızda ise farklı olarak, her üç sitokin düzeyinin de kronik şizofren hastalarda yüksek olduğunu saptadık. Ayrıca elde ettiğimiz sonuçlara göre sitokin düzeylerindeki yükseklik hastalık süresi, şiddeti ve kullanılan

antipsikotik dozundan da bağımsız gibi görünmektedir. Her ne kadar Miller ve ark. (2011) 'nın sonuçlarından farklı olsa da literatürde sitokin düzeylerinin hastalık evresi ve klinik parametrelerle ilişkisine dair veriler çelişkilidir ve bizim bulgularımız ile uyumlu sonuçlar bildiren çalışmalar da mevcuttur [83, 345].

## 5.2. OKT Bulguları

Şizofreni hastalarında retinal katmanların OKT aracılığı ile incelenmesi konusu, son birkaç yıl içerisinde gündeme gelmiş görece yeni bir konu olup, literatürde bu alanda yapılmış çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Yapılan bu az sayıdaki çalışmada da genellikle RSLT tabakası üzerinde durulmuştur. Elde edilen verilerin çelişkili olduğu görülmektedir; hastaların kontrollerden farklılık göstermediğini bildiren çalışmalar yanında, özellikle kronik, tedaviye dirençli hasta gruplarında retinal katmanlarda incelmeye olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur [18, 154, 179-181]. Çalışmamızda ise RSLT kalınlığı bakımından gruplar arasında fark gözlenmemiştir.

Ascaso ve ark. (2015) son altı ay içerisinde akut atak öyküsü olmayan hastalarda kontrollere kıyasla RSLT kalınlığının azalmış olduğunu (sadece sağ RSLT, solda fark yok) ancak yakın zamanda atak geçirmiş olanların RSLT kalınlığı bakımından kontrollerden farklılık göstermediğini saptamış ve akut atak sırasında gözlenen inflamatuvar süreçlerin retinal katmanlardaki incelmeyi baskılıyor olabileceği sonucuna varmışlardır [181]. Hastalarımızda gözlenen yüksek sitokin düzeyleri göz önünde bulundurulduğunda, diğer çalışmalardan farklı olarak RSLT kalınlığının gruplar arasında farklılık göstermemesi hastaların yüksek inflamatuvar düzeylerinin RSLT gibi son derece vaskularize retinal katmanlarda gözlenen muhtemel incelemeleri baskılıyor olmasına bağlı olabilir. Bu nedenle şizofreni hastalarında, yüksek inflamasyon ve düşük inflamasyon gösteren grupların ayrılarak OKT parametrelerinin bu gruplar arası dağılımının incelendiği çalışmalar yol gösterici olabilir.

Chu ve ark. (2012) ise çalışmalarında hasta ve kontrol grupları arasında RSLT ve makula hacmi bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark bulamamışlar, çalışmalarından elde edilen verilerle yaptıkları retrospektif analizde gruplar arasında böylesine ufak değişiklikler gösteren bir parametre için anlamlı bir fark elde edebilmenin ancak çok büyük örneklem



gruplarıyla çalışılması halinde mümkün olabileceği sonucuna varmışlardır. Yazarlar RSLT kalınlığının gruplar arasında çok küçük bir değişkenlik gösterdiğini ve bu nedenle şizofreni için biyolojik bir belirteç olmaya elverişli olmadığını ileri sürmüşlerdir [154].

Ayrıca, her ne kadar çalışmamızda RSLT kalınlığı bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark ortaya çıkmasa da, hastaların ortalama kalınlıklarının Çelik ve ark. (2016) nın çalışması ile son derece benzer olduğu görülmektedir [18]. Bu durum çalışmaların sonuçları arasındaki farkın hasta gruplarından ziyade kontrol gruplarından kaynaklandığını düşündürmektedir.

Şizofreni hastalarında GHT ve IPT'yı değerlendiren tek çalışma ise Çelik ve ark. (2016) tarafından yapılmış olup, bu çalışmada hastalarda IPT ve GHT katmanlarında da incelenen gözlemlendiği bildirilmiştir [18]. RSLT tabakası hücre aksonlarını içermekteyken, GHT tabakası hücre gövdelerini, IPT tabakası ise hücre dendritlerini içermektedir. Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının sadece IPT kalınlığı bakımından farklılık göstermesi, şizofrenide ileri sürülen dendritik budanma varsayımını akla getirmektedir.

Ayrıca önceleri hastalarda gözlenen santral atrofinin temelinde gri madde değişikliklerinin yattığı düşünülmekteyken son yıllarda literatürde artan bir şekilde ak madde değişiklikleri üzerinde durulmaya başlanmıştır ve patofizyolojide rol oynayan asıl mekanizmanın ak madde değişiklikleri olabileceği üzerinde yoğunlaşmaktadır [346-348]. Bu bulgular hastalarda sıklıkla bildirilen beyin hacmindeki azalmaların aksonal hasardan ziyade miyelin anomalilerine bağlı olabileceğini de akla getirmektedir.

Şizofreni hastalarında koroid kalınlığı sadece tek bir çalışmada değerlendirilmiş olup, elde edilen veriler bizim çalışmamızdakine benzer şekilde gruplar arasında koroid kalınlığı bakımından anlamlı bir fark olmadığı yönündedir [18]. Makula kalınlığını inceleyen çalışmaların sonuçları da çelişkilidir. Lee ve ark. (2013) nın çalışmasında santral makula kalınlığı hasta grubunda azalmış bulunurken, Assoca ve ark. (2015) sadece sol gözde foveal kalınlığın anlamlı olarak azaldığını saptamışlar, sağ gözde herhangi bir fark bulamamışlardır [180, 181]. Ayrıca makula hacmini değerlendiren diğer bir çalışmada da gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır [154].

Retinal kalınlıkların hastalık parametreleri ile ilişkisi ile ilgili sonuçlar da çelişkilidir. Ascaso ve ark. yaşın etkisi göz önünde bulundurulduğunda RSLT kalınlığı ile hastalık süresi

arasında bir ilişki olmadığını belirtmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada yazarlar hastalık şiddeti ile RSLT kalınlığı ve makula kalınlığı arasında da bir ilişki bulamamışlardır [181]. Diğer çalışmalarda ise RSLT ve makula kalınlığı hastalık süresi ile; GHT ve IPT kalınlıkları ise hem hastalık şiddeti hem de hastalık süresi ile ilişki bulunmuştur ancak bu çalışmalarda yaş faktörünün muhtemel etkisi hesaba katılmamıştır [18, 180]. Çalışmamızda ise hastalık şiddeti ile OKT parametrelerinin herhangi biriyle ilişki saptanamamış olup, daha yüksek dozda antipsikotik kullanan hastaların GHT ve koroid kalınlıklarının daha ince olduğu saptanmıştır. Ayrıca hastalık süresi ile GHT ve IPT kalınlıkları arasında pozitif yönde bir ilişki gözlenmiştir.

Çalışmamızda hasta grubunda IPT ve RSLT kalınlığının trigliserid düzeyleri ile ters ilişkili olduğunu saptadık. Bu alanda yapılan çalışmalarda diabetik ve hiperkolesterolemik hayvan modellerinde kan-retina bariyerinin geçirgenliğinin artarak plazma komponentlerinin retinaya giriş yaptığı ve bunun sonucunda da retinal katmanlarda incelme olduğu gösterilmiştir [349]. Çalışmamızda gruplar arasında BKİ, kan lipid düzeyleri gibi metabolik parametreler farklılık göstermemektedir. RSLT, Makula ve GHT kalınlıklarının gruplar arasında farklılık göstermemesinin bir nedeni de bu olabilir. Önceki OKT çalışmalarının hiçbirinde hastaların metabolik durumları değerlendirilmemiştir. Bu nedenle şizofreni hastalarında OKT parametrelerin biyolojik belirteç olarak kullanımını araştıran çalışmalarda hastaların metabolik durumlarının da değerlendirilmesi gerekmektedir.

GHT ve IPT katmanlarının hacimleri yerine kalınlıklarına bakılmış olması çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır. GHT ve IPT nin değerlendirildiği tek çalışma olan Çelik ve ark. nın çalışmasında bu katmanların hacmi değerlendirilmiş olup, GHT bakımından çalışmaların sonuçları arasında gözlenen farklılık bu durumun sonucu olarak ortaya çıkmış olabilir [18]. Ancak literatürde başka hasta gruplarında bu tabakaların kalınlığına bakan çalışma örnekleri de mevcuttur [164, 350].

Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı ise kronik şizofren hastalarda antipsikotik kullanımının araştırılan parametreler üzerine etkisini dışlamanın mümkün olmamasıdır. Hastaların tedavi özelliklerine bakıldığında (Tablo-3) çoğunun (%74) kombine antipsikotik tedavi altında olduğu görülmektedir. Literatürde antipsikotik ilaçların retinal katmanlara etkisini inceleyen herhangi bir çalışma olmaması, tedavi bakımından böylesine çeşitlilik gösteren bir grupta sonuçların yorumlanmasını güçleştirmektedir.

### 5.3. Periferik Sitokinler ile Bilişsel İşlevlerin İlişkisi

Şizofrenide inflamatuvar biyobelirteçler ile bilişsel işlevler ilişkisi üzerine çok fazla çalışma bulunmamakla beraber, yapılan çalışmalarda genellikle inflamatuvar parametrelerden CRP ile bilişsel işlevlerin ilişkisi üzerinde durulmuştur [16, 318, 351]. Sitokin düzeyleri ile ilişkili yapılan az sayıdaki çalışmada ise genellikle PANSS kognitif faktör puanı, kognisyonun kısa değerlendirilmesi ölçeği gibi duyarlılığı daha düşük araçlar kullanılmıştır [314, 352, 353]. Özgül kognitif testlerin kullanıldığı çalışmalarda; IL-6 ile İz Sürme Testi A ve B formu performansları ve anlık bellek performansı arasında ters bir ilişki saptanırken, periferik IL-1 $\beta$  mRNA düzeyleri ile sözel akıcılık testi puanları arasında da ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir [16, 317]. TNF- $\alpha$  rs1800629 polimorfizmi ile nöropsikolojik test bataryası (RBANS) performansını karşılaştıran bir başka çalışmada ise iki parametre arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır [354].

Çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olarak hastalık şiddeti ile sitokin düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır [3, 4]. Bilişsel işlevlere ilişkin ise şizofreni hastalarında IL-1 $\beta$  düzeyleri yüksek olan hastaların iz sürme testi B formunu daha kısa sürede tamamladıklarını, SBST Anlık bellek puanlarının daha yüksek olduğunu saptadık. Ayrıca IL-6 düzeyleri ile de Stroop 5.kart düzeltme sayıları arasında pozitif, WKET tamamlanan kategori sayısı arasında ise negatif bir korelasyon saptadık. Bu bulgular hasta grubunda IL-1 $\beta$  düzeylerinin bilişsel performans ile pozitif, IL-6 düzeylerinin ise ters bir ilişki gösterdiğini düşündürmektedir.

Kontrol grubunda ise IL-6 ve IL-1 $\beta$  düzeyleri yüksek olanların belirli kognitif testlerde daha iyi bir performans gösterdikleri gözlenmiştir. IL-1 $\beta$  düzeyleri ile Stroop Testi 5. Kartı okuma süreleri, İz Sürme Testi A formunu tamamlama süreleri ve WKET perseveratif olmayan hata sayısı arasında ters, IL-6 düzeyleri ile de SBST En yüksek öğrenme puanı ve Toplam öğrenme puanı arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır. Bu bulgular periferik sitokinlerin, özellikle de IL-6'nın sağlıklı bireylerde semantik akıcılık, işitsel tanıma, dikkat, çalışma belleği, yürütücü işlevler gibi bilişsel işlevlerle ters bir ilişki gösterdiğini ileri süren çalışmalardan farklılık göstermektedir.

Çalışmalardan elde edilen veriler, IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$ 'nın sinaptik plastisite, nörogenez ve nöromodulasyon üzerine kompleks etkiler aracılığıyla; öğrenme, bellek gibi bilişsel işlevlere aracılık eden moleküler ve hücreyel yolaklarda önemli bir rol oynadığını göstermektedir [284]. Bu nedenle sitokin aracılı bilişsel süreçlerin çeşitli nöropsikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinde etkili olduğu düşünülmektedir.

IL-1 $\beta$ , mezensefalik progenitör hücrelerin dopaminerjik hücrelere dönüşümünde ve gelişmekte olan kortikal nöronlarda dendritik büyümenin düzenlenmesinde rol oynar [355, 356]. Bu etkisi göz önünde bulundurulduğunda, IL-1 $\beta$ 'nin prefrontal devrelerdeki dopaminerjik sistemi etkileyerek yürütücü işlevler, çalışma belleği gibi bilişsel alanlarda da düzenleyici bir işleve sahip olduğu düşünülebilir. Ayrıca IL-1 $\beta$ , hipokampusta nörotransmisyonu module ederek, LTP'ye aracılık eder. Yapılan çalışmalar, IL-1 $\beta$  düzeyleri ile hipokampus bağımlı bellek süreçleri arasındaki ilişkinin ters U benzeri bir örüntü gösterdiğini açığa çıkarmıştır. Bazal IL-1 $\beta$  düzeyleri normal bellek işlevleri için gerekli iken, fizyolojik düzeyden her iki yöndeki (artma ya da azalma) sapmalar bellek işlevlerinde bozulma ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca IL-1 $\beta$  reseptör geni susturulmuş farelerde sinaptik plastisitenin bozulmuş olduğu gösterilmiştir [357]. Çalışmamızda gözlenen hasta grubunda IL-1 $\beta$  düzeyleri ile anlık bellek ve dikkat işlevleri arasındaki pozitif ilişki IL-1 $\beta$  nın LTP ve nörotransmisyon üzerindeki rolünü destekler niteliktedir.

IL-6 ise MSS'nde hem nörodejeneratif hem de nöroprotektif süreçlere etki eden pek çok fizyolojik düzenekte rol oynamaktadır. Yüksek düzeyde IL-6 eksprese eden transgenik farelerin hipokampusunda nörogenezin azaldığı bildirilmiştir [358]. Ayrıca bir başka çalışmada yüksek IL-6 düzeyleri nöral kök hücre disfonksiyonuna neden olarak öğrenme ve bellek işlevlerinde bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir [359]. Bu bulgular yüksek IL-6 düzeylerinin nörodejeneratif hastalıklarda gözlenen bilişsel bozulmaya aracılık ediyor olabileceğini düşündürmektedir. Ancak IL-6'nın fizyolojik düzeylerdeki etkisi daha karmaşıktır. Bu konuda yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular IL-1 $\beta$  kadar tutarlı değildir. Radyal labirent öğrenme (radial maze learning) testinde IL-6 geni susturulmuş (knock-out) transgenik farelerin daha iyi bir bilişsel performans gösterdiği saptanmıştır [306]. Bir başka çalışmada ise IL-6 yoksunluğunun (deficiency) obje tanıma belleğini bozduğu ve bu transgenik farelerin alışılmış ve yeni objeleri birbirinden ayıramadıkları gösterilmiştir [360]. Bu çalışmalardan elde edilen veriler, bazal IL-6 düzeylerinin nörogenezise etki ederek, hipokampus bağımlı bazı öğrenme

ve bellek fonksiyonlarına aracılık ettiğini ancak bazı diğer işlevlerde ise rol oynamadığını düşündürmektedir.

Pek çok çalışmada IL-6'nın sinaptik plastisite üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Ekzojen IL-6 uygulanması, daha önce oluşturulmuş LTP süreçlerini etkilemeden yeni LTP oluşumuna engel olabilir [361]. Ayrıca LTP indüksiyonu sonrası IL-6 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Bu bulgular ışığında, IL-6'nın fizyolojik koşullarda, LTP üzerine IL-1 $\beta$ 'nin tersi etki ortaya çıkararak (negatif feedback aracılığıyla veya komşu sinapsların güçlendirilmesini engelleyerek), uzun dönem sinaptik plastisite ve hipokampus bağımlı öğrenmenin regülasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir. Sonuçta LTP'nin indüksiyonu, hem IL-1 $\beta$  hem de IL-6 üretimine neden olmaktadır ve IL-1 $\beta$  ve IL-6 birbirine ters etkiler ortaya çıkararak LTP üzerine adeta ince ayar mekanizması gibi etki etmektedirler. Preklinik çalışmalardan elde edilen bu bulgular çalışmamızda gözlenen IL-1 $\beta$  ve IL-6'nın hasta grubunda bilişsel işlevler üzerine ortaya koyduğu birbirine ters etkileri açıklayabilir [284].

IL-6'nın katekolaminerjik nöronların sağkalımı için gerekli olduğunu, ayrıca hipokampus ve PFC'te serotonerjik ve dopaminerjik transmisyonu uyardığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [308]. Sonuçta çalışmalardan elde edilen bulgular, bazal düzeylerde hem IL-6 hem de IL-1 $\beta$ 'nin nöroenez, sinaptik plastisite, nörotransmitter transmisyonu gibi süreçleri düzenlemek suretiyle normal bilişsel işlevlerin idamesinde önemli rol oynadığını göstermektedir. Bu nedenle sağlıklı bireylerde bazal düzeylerdeki IL-6 ve IL-1 $\beta$  düzeylerinin bilişsel performansla pozitif bir korelasyon göstermesi de şaşırtıcı bir bulgu olmayabilir. Preklinik çalışmalarda gösterilen sitokinlerin bilişsel işlevler üzerine doz bağımlı kompleks etkisi muhtemelen hasta ve kontrol gruplarında gözlenen farklı yöndeki etkilerini açıklamaktadır.

#### **5.4. Periferik Sitokin Düzeyleri ve OKT**

Şizofreni hastalarında gözlenen çeşitli santral yapısal değişiklikler ve yüksek sitokin düzeyleri birlikteliği santral atrofide inflamatuvar süreçlerin rol oynuyor olabileceğini akla getirmiştir. İnflamatuvar sitokinlerin nöroenezis, nöron göçü ve farklılaşması üzerine etkisi düşünüldüğünde hastalık seyrinde gözlenen yapısal değişikliklere inflamatuvar süreçlerin katkı sağladığı yönünde hipotezler gündeme gelmiştir.

Şizofreni hastalarında, geriatrik hastalarda ve major depresyon hastalarında yapılan çalışmalar yüksek sitokin ekspresyonunun hipokampus, ak madde ve gri madde hacminde azalma gibi yapısal değişiklikler ile ilişkili olduğunu göstermektedir [317, 333, 335]. Burdan yola çıkarak OKT bulgularının sitokin düzeyleri ile ilişkisini inceleyen çalışmamızda şizofreni hastalarında OKT parametreleri ile sitokin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Tersine, daha önceki çalışmalarda öne sürüldüğü gibi, hasta grubunda yüksek inflamatuvar düzeyler retinal katmanlardaki muhtemel dejenerasyonu gizliyor olabilir [181]. Kontrol grubunda TNF- $\alpha$  düzeyleri ile koroid kalınlığı arasında saptadığımız pozitif korelasyon bu varsayımın bir göstergesi olabilir. Ayrıca MSS ve retinal katmanların farklı anatomik yapıları göz önünde bulundurulduğunda inflamatuvar süreçler bu iki bölgede akut ve kronik dönemde farklı değişikliklere yol açarak, MRG çalışmaları ve OKT çalışmalarından farklı sonuçlar elde edilmesine neden olabilir.

### **5.5. OKT Bulguları ve Bilişsel İşlevlerin İlişkisi**

OKT ile bilişsel işlevlerin ilişkisi üzerine yapılan çalışmalar, çoğunlukla demans hastaları ve MS hastaları üzerine yoğunlaşmıştır. Bu çalışmalardan elde edilen veriler; Alzheimer ve MS hastalarında, OKT bulgularının MRG bulguları ile korelasyon gösterdiğini ve hem RSLT hem de GH-IPT tabakalarının bilişsel performansla özellikle de bellek işlevleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir [158, 163, 165, 170]. Bununla beraber OKT ve bilişsel işlevler ilişkisi üzerine yapılan çalışmalar sadece bu hasta gruplarına sınırlı değildir. Sağlıklı gönüllülerle yapılan çalışmalarda da RSLT kalınlığının bellek işlevleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [169, 171]. Ayrıca 60-80 yaş arası yaşlılarla yapılan bir çalışmada da GH-IPT (ganglion cell- inner plexiform layer) incelmesinin özellikle oksipital ve temporal lobta gri madde hacim azalması ile ilişkili olduğu ve GH-IPT kalınlığının nörodejenerasyonun bir belirteci olduğu gösterilmiştir [362]. Ancak son yıllarda ruhsal hastalıklarda retinal katmanları değerlendiren çalışmalar pek çok farklı hasta grubunda yapılmış olsa da, bu çalışmaların hiçbirinde OKT bulgularının bilişsel işlevler ile ilişkisi incelenmemiştir.

Çalışmamızda hasta grubunda koroid kalınlığının Stroop 2. kartı tamamlama süresi ile ters bir korelasyon, anlık bellek performansı ile ise pozitif bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Yine WKET perseveratif olmayan hata sayısı ile de koroid kalınlığı arasında

pozitif bir korelasyon gözlenmektedir. Ayrıca RSLT kalınlığı ile de anlık bellek performansı arasında orta güçte pozitif bir ilişki saptanmıştır. İlginç olarak GHT kalınlığı ise WKET ilk kategoriye tamamlamada kullanılan deneme sayısı ile pozitif bir korelasyon göstermiştir.

Kontrol grubunda ise bilişsel testlerle en güçlü korelasyon gösteren tabakanın IPT olduğu gözlenmektedir. IPT kalınlığı anlık bellek puanları ile, WKET doğru cevap sayısı, tamamlanan kategori sayısı, kavramsal düzey tepki yüzdesi ile pozitif bir korelasyon gösterirken, perseveratif hata yüzdesi ile ters bir ilişki göstermektedir. Makula kalınlığı ise Stroop 5. Kart tamamlama süresi ile ters, WKET toplam doğru sayısı ve kavramsal düzey tepki yüzdesi ile pozitif bir korelasyon göstermektedir. GHT kalınlığının ise dikkat testleri performansı ile korele olduğu gözlenmektedir. Şaşırtıcı olarak RSLT kalınlığı ise Stroop 2. kartı tamamlama süresi ile pozitif bir korelasyon göstermiştir.

Bu bulgular hasta ve kontrol gruplarında retinal katman kalınlıkları ile bazı bilişsel işlevler arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Hasta ve kontrol grupları arasında farklı yapısal-işlevsel ilişki paternlerinin görünüyor olması MRG çalışmalarının sonuçlarından farklı değildir. Bilişsel işlevlerle beyin hacmi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların pek çoğunda hasta ve kontrol grupları arasında farklı patternler izlendiği görülmektedir [193].

Hasta ve kontrol gruplarında farklı bilişsel testlerin OKT, sitokin düzeyleri gibi parametrelerle farklı korelasyon özellikleri gösteriyor olması, kabaca aynı bilişsel işlevleri ölçtüğü düşünülen testlerde bile birbirinden farklı bilişsel süreçlerin devreye giriyor olması ve testlerin anlaşılabilirliği ve uygulanabilirliğinin farklılık göstermesine bağlı olabilir.

## 6. SONUÇ

Şizofreni gelişiminde ve seyrinde rol oynayan çeşitli patofizyolojik mekanizmaların anlaşılması ve bu mekanizmaların klinikte hangi belirtilerle ilinti olduğunun saptanması kronik, ilerleyici bir hastalık olan ve işlevsellik, yaşam kalitesi gibi hastalık gidişine ilişkin parametreler üzerine son derece büyük bir etkisi olan şizofreninin tedavi seçeneklerinin gelişmesine yardımcı olacaktır. Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgular bir kez daha şizofreni patofizyolojisinde inflamatuvar süreçlerin rolüne dikkat çekmektedir. Gruplar arası proinflamatuvar sitokin düzeyi farklılıklarının beden kitle indeksi, sigara içiciliği gibi karıştırıcı faktörlerin etkilerinden bağımsız olarak ortaya konmuş olması çalışmamızın güçlü yanlarından biridir. Ayrıca çalışmamızda inflamatuvar sitokinlerin çeşitli bilişsel alt testler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular şizofreni hastalarında anormal inflamatuvar yanıtın bilişsel bozulmaya katkı sağladığını düşündürmektedir. İnflamatuvar süreçlerin hangi aşamada devreye girerek, hastalık seyrinde nasıl bir rol oynadığının daha iyi aydınlatılabilmesi için yüksek risk gruplarında ve şizofreni yakınlarında da inflamatuvar süreçleri değerlendiren ve bu süreçlerin şizofrenide endofenotip adayları olarak öne sürülen bilişsel bozulma, silik nörolojik belirtiler, yapısal değişiklikler gibi bulgularla ilişkisinin incelendiği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda OKT parametrelerinden IPT kalınlığının hasta grubunda anlamlı olarak daha ince olduğu saptanmıştır. Her ne kadar diğer OKT parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiş olsa da, özellikle retinal katman kalınlıklarının çeşitli bilişsel alt testlerle ilişkili olduğu göz önünde bulundurulduğunda, bu bulgular OKT parametrelerinin santral nörodejenerasyonu yansıttığı varsayımını desteklemektedir. Bu nedenle bu alanda daha büyük örneklem gruplarıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca çalışmamız, psikiyatri hastalarında OKT bulgularının metabolik parametrelerle ilişkisini gösteren ilk çalışmadır. Psikiyatri hastalarında gözlenen yüksek metabolik sendrom komirbiditeleri düşünüldüğünde, son yıllarda psikiyatri alanında oldukça gözde bir yöntem olan OKT ile yapılacak ileriki çalışmalarda hastaların metabolik durumlarının da göz önünde bulundurulmasının önemi ortaya çıkmıştır. Bu nedenle çalışmamız bu alanda yapılacak ileriki çalışmalara ışık tutucu niteliktedir.



Klinik görünüm, prognoz, tedavi yanıtı gibi pek çok yönden heterojen bir özellik gösteren şizofreni gibi bir hastalığın etyoloji bakımından da çeşitlilik göstermesi muhtemel görünmektedir. Hastalığın bu heterojen doğası, çalışmalardan elde edilen sonuçların da çelişkili olmasına neden olmaktadır. Bu nedenle bu alanda yapılacak çalışmalarda hastaların daha özgül alt gruplara ayrılması faydalı olabilir. Yapılan çalışmalar şizofreni hastaları arasında en azından yüksek inflamatuvar yanıt özellikleri gösteren bir alt grup olduğunu düşündürmektedir ve bazı araştırmacılar bu grubun hastaların yaklaşık %38 ini oluşturduğunu öne sürmüşlerdir [363]. Şizofreni hastalarında inflamatuvar parametrelerin klinik belirtilerle ilişkisini araştırmaya yönelik yapılacak ileriki çalışmalarda hastaların yüksek ve düşük inflamasyon gruplarına ayrılarak incelenmesi, inflamasyonun rolünün daha iyi anlaşılmasına olanak sağlayacaktır.

Öte yandan, hastalık için tipik, ayırdettirici bulguların araştırılması, hem yüksek risk grubu adaylarının erken dönemde belirlenerek yakın izlemine dolayısıyla da kötü prognozla ilişkili olduğu bilinen psikotik belirtilerin başlamasından itibaren tedavisiz geçen sürenin (DUP) kısaltılmasına olanak vermesi hem de hastalık için öne sürülen endofenotip adaylarının geliştirilerek genetik çalışmalara hız vermesi bakımından önemlidir.

## KAYNAKLAR

1. Fineberg, A.M. and L.M. Ellman, *Inflammatory cytokines and neurological and neurocognitive alterations in the course of schizophrenia*. Biological psychiatry, 2013. **73**(10): p. 951-966.
2. Drexhage, R.C., et al., *The mononuclear phagocyte system and its cytokine inflammatory networks in schizophrenia and bipolar disorder*. Expert review of neurotherapeutics, 2010. **10**(1): p. 59-76.
3. Potvin, S., et al., *Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review*. Biological psychiatry, 2008. **63**(8): p. 801-808.
4. Miller, B.J., et al., *Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects*. Biological psychiatry, 2011. **70**(7): p. 663-671.
5. Uptegrove, R., N. Manzanares-Teson, and N.M. Barnes, *Cytokine function in medication-naive first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis*. Schizophrenia research, 2014. **155**(1): p. 101-108.
6. Fudenberg, H., et al., *Is schizophrenia an immunologic receptor disorder? Medical hypotheses*, 1983. **12**(1): p. 85-93.
7. Stevens, J.R., *Pathophysiology of schizophrenia*. Clinical neuropharmacology, 1983. **6**(2): p. 77-90.
8. Benros, M.E., et al., *Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: a 30-year population-based register study*. Am J Psychiatry, 2011. **168**(12): p. 1303-10.
9. Eaton, W.W., et al., *Association of schizophrenia and autoimmune diseases: linkage of Danish national registers*. Am J Psychiatry, 2006. **163**(3): p. 521-8.
10. Hayes, L.N., et al., *Inflammatory molecular signature associated with infectious agents in psychosis*. Schizophrenia bulletin, 2014. **40**(5): p. 963-972.
11. Kunz, M., et al., *Serum levels of IL-6, IL-10 and TNF- $\alpha$  in patients with bipolar disorder and schizophrenia: differences in pro-and anti-inflammatory balance*. Revista brasileira de psiquiatria, 2011. **33**(3): p. 268-274.
12. Schwieler, L., et al., *Increased levels of IL-6 in the cerebrospinal fluid of patients with chronic schizophrenia—significance for activation of the kynurenine pathway*. Journal of psychiatry & neuroscience: JPN, 2015. **40**(2): p. 126.
13. Meyer, U., et al., *The neuropathological contribution of prenatal inflammation to schizophrenia*. Expert review of neurotherapeutics, 2011. **11**(1): p. 29-32.
14. Jia, P., et al., *Common variants conferring risk of schizophrenia: a pathway analysis of GWAS data*. Schizophrenia research, 2010. **122**(1): p. 38-42.
15. Stefansson, H., et al., *Common variants conferring risk of schizophrenia*. Nature, 2009. **460**(7256): p. 744-747.
16. Frydecka, D., et al., *Interleukin-6: the missing element of the neurocognitive deterioration in schizophrenia? The focus on genetic underpinnings, cognitive impairment and clinical manifestation*. European archives of psychiatry and clinical neuroscience, 2015. **265**(6): p. 449-459.

17. Miller, B., A. Mellor, and P. Buckley, *Interleukin-6 and cognition in non-affective psychosis*. Schizophr Bull, 2013. **39**: p. S242-S243.
18. Celik, M., et al., *Decreases in ganglion cell layer and inner plexiform layer volumes correlate better with disease severity in schizophrenia patients than retinal nerve fiber layer thickness: Findings from spectral optic coherence tomography*. European Psychiatry, 2016. **32**: p. 9-15.
19. He, X.-F., et al., *Optical coherence tomography assessed retinal nerve fiber layer thickness in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis*. International journal of ophthalmology, 2012. **5**(3): p. 401.
20. Bruce, L.C. and A. Peebles, *Quantitative and qualitative leucocyte counts in various forms of mental disease*. The British Journal of Psychiatry, 1904. **50**(210): p. 409-417.
21. Bruce, L.C. and A. Peebles, *Clinical and Experimental Observations on Katatonia*. The British Journal of Psychiatry, 1903. **49**(207): p. 614-628.
22. Menninger, K.A., *Psychoses associated with influenza: i. general data: statistical analysis*. Journal of the American Medical Association, 1919. **72**(4): p. 235-241.
23. Menninger, K.A., *Influenza and schizophrenia: an analysis of post-influenzal" dementia precox," as of 1918, and five years later*. American Journal of Psychiatry, 1926. **82**(4): p. 469-529.
24. Menninger, K.A., *The schizophrenic syndrome as a product of acute infectious disease*. Archives of Neurology & Psychiatry, 1928. **20**(3): p. 464-481.
25. Smith, R., *A comprehensive macrophage-T-lymphocyte theory of schizophrenia*. Medical hypotheses, 1992. **39**(3): p. 248-257.
26. Avramopoulos, D., et al., *Infection and inflammation in schizophrenia and bipolar disorder: a genome wide study for interactions with genetic variation*. PloS one, 2015. **10**(3): p. e0116696.
27. Consortium, S.W.G.o.t.P.G., *Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci*. Nature, 2014. **511**(7510): p. 421-427.
28. Debnath, M., G. Venkatasubramanian, and M. Berk, *Fetal programming of schizophrenia: select mechanisms*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2015. **49**: p. 90-104.
29. Nikkila, H.V., et al., *Increased frequency of activated lymphocytes in the cerebrospinal fluid of patients with acute schizophrenia*. Schizophr Res, 2001. **49**(1-2): p. 99-105.
30. Beumer, W., et al., *The immune theory of psychiatric diseases: a key role for activated microglia and circulating monocytes*. Journal of leukocyte biology, 2012. **92**(5): p. 959-975.
31. Miller, B.J., et al., *Meta-analysis of lymphocytes in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects*. Biol Psychiatry, 2013. **73**(10): p. 993-9.
32. Doorduyn, J., et al., *Neuroinflammation in schizophrenia-related psychosis: a PET study*. J Nucl Med, 2009. **50**(11): p. 1801-7.
33. Monji, A., et al., *Neuroinflammation in schizophrenia especially focused on the role of microglia*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2013. **42**: p. 115-121.
34. Najjar, S. and D.M. Pearlman, *Neuroinflammation and white matter pathology in schizophrenia: systematic review*. Schizophrenia research, 2015. **161**(1): p. 102-112.

35. Alan S. Brown and Elena J. Derkits, *Prenatal Infection and Schizophrenia: A Review of Epidemiologic and Translational Studies*. American Journal of Psychiatry, 2010. **167**(3): p. 261-280.
36. Canetta, S., et al., *Elevated maternal C-reactive protein and increased risk of schizophrenia in a national birth cohort*. Am J Psychiatry, 2014. **171**(9): p. 960-8.
37. Khandaker, G.M., et al., *Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia: a systematic review of population-based studies*. Psychol Med, 2013. **43**(2): p. 239-57.
38. Gardner, R.M., et al., *Neonatal levels of acute phase proteins and later risk of non-affective psychosis*. Transl Psychiatry, 2013. **3**: p. e228.
39. Khandaker, G.M., et al., *Childhood Epstein-Barr Virus infection and subsequent risk of psychotic experiences in adolescence: a population-based prospective serological study*. Schizophr Res, 2014. **158**(1-3): p. 19-24.
40. Khandaker, G.M., et al., *Childhood infection and adult schizophrenia: a meta-analysis of population-based studies*. Schizophr Res, 2012. **139**(1-3): p. 161-8.
41. Niebuhr, D.W., et al., *Selected infectious agents and risk of schizophrenia among U.S. military personnel*. Am J Psychiatry, 2008. **165**(1): p. 99-106.
42. Torrey, E.F., et al., *Antibodies to Toxoplasma gondii in patients with schizophrenia: a meta-analysis*. Schizophr Bull, 2007. **33**(3): p. 729-36.
43. Bergink, V., S.M. Gibney, and H.A. Drexhage, *Autoimmunity, inflammation, and psychosis: a search for peripheral markers*. Biological psychiatry, 2014. **75**(4): p. 324-331.
44. Benros, M.E., W.W. Eaton, and P.B. Mortensen, *The epidemiologic evidence linking autoimmune diseases and psychosis*. Biological psychiatry, 2014. **75**(4): p. 300-306.
45. Benros, M.E., et al., *A nationwide study on the risk of autoimmune diseases in individuals with a personal or a family history of schizophrenia and related psychosis*. American Journal of Psychiatry, 2014. **171**(2): p. 218-226.
46. Purcell, S.M., et al., *Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder*. Nature, 2009. **460**(7256): p. 748-752.
47. Stefansson, H., et al., *Common variants conferring risk of schizophrenia*. Nature, 2009. **460**(7256): p. 744-747.
48. Fellerhoff, B., et al., *Associations between Chlamydomydia infections, schizophrenia and risk of HLA-A10*. Molecular Psychiatry, 2007. **12**(3): p. 264-272.
49. Costa, E., et al., *GABAergic promoter hypermethylation as a model to study the neurochemistry of schizophrenia vulnerability*. Expert Review of Neurotherapeutics, 2009. **9**(1): p. 87-98.
50. Kawasaki, H. and S. Iwamuro, *Potential Roles of Histones in Host Defense as Antimicrobial Agents*. Infectious Disorders - Drug Targets, 2008. **8**(3): p. 195-205.
51. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics, C., *Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci*. Nature, 2014. **511**(7510): p. 421-427.
52. Aberg, K.A., et al., *A comprehensive family-based replication study of schizophrenia genes*. JAMA Psychiatry, 2013. **70**(6): p. 573-81.
53. Frydecka, D., et al., *The role of genetic variations of immune system regulatory molecules CD28 and CTLA-4 in schizophrenia*. Psychiatry Res, 2013. **208**(2): p. 197-8.

54. Liu, J., et al., *CTLA-4 confers a risk of recurrent schizophrenia, major depressive disorder and bipolar disorder in the Chinese Han population*. Brain Behav Immun, 2011. **25**(3): p. 429-33.
55. Liu, J., et al., *Methylation patterns in whole blood correlate with symptoms in schizophrenia patients*. Schizophr Bull, 2014. **40**(4): p. 769-76.
56. Fatjo-Vilas, M., et al., *Effect of the interleukin-1beta gene on dorsolateral prefrontal cortex function in schizophrenia: a genetic neuroimaging study*. Biol Psychiatry, 2012. **72**(9): p. 758-65.
57. Saetre, P., et al., *Inflammation-related genes up-regulated in schizophrenia brains*. BMC Psychiatry, 2007. **7**(1): p. 46.
58. Arion, D., et al., *Molecular evidence for increased expression of genes related to immune and chaperone function in the prefrontal cortex in schizophrenia*. Biological psychiatry, 2007. **62**(7): p. 711-721.
59. Rao, J.S., et al., *Increased neuroinflammatory and arachidonic acid cascade markers, and reduced synaptic proteins, in the postmortem frontal cortex from schizophrenia patients*. Schizophrenia research, 2013. **147**(1).
60. Fillman, S., et al., *Increased inflammatory markers identified in the dorsolateral prefrontal cortex of individuals with schizophrenia*. Molecular psychiatry, 2013. **18**(2): p. 206-214.
61. van Berckel, B.N., et al., *Microglia activation in recent-onset schizophrenia: a quantitative (R)-[11C]PK11195 positron emission tomography study*. Biol Psychiatry, 2008. **64**(9): p. 820-2.
62. Mondelli, V., et al., *Stress and inflammation reduce BDNF expression in first-episode psychosis: a pathway to smaller hippocampal volume*. The Journal of clinical psychiatry, 2011. **72**(12): p. 1677.
63. Marsland, A.L., et al., *Interleukin-6 covaries inversely with hippocampal grey matter volume in middle-aged adults*. Biological psychiatry, 2008. **64**(6): p. 484-490.
64. Müller, N., *Immunology of schizophrenia*. Neuroimmunomodulation, 2014. **21**(2-3): p. 109-116.
65. Mehler, M.F. and J.A. Kessler, *Cytokines in brain development and function*. Advances in protein chemistry, 1998. **52**: p. 223-251.
66. Bakhiet, M., et al., *Constitutive and inflammatory induction of  $\alpha$  and  $\beta$  chemokines in human first trimester forebrain astrocytes and neurons*. Molecular immunology, 2002. **38**(12): p. 921-929.
67. Mousa, A., et al., *Human first trimester forebrain cells express genes for inflammatory and anti-inflammatory cytokines*. Cytokine, 1999. **11**(1): p. 55-60.
68. Meyer, U., et al., *Preliminary evidence for a modulation of fetal dopaminergic development by maternal immune activation during pregnancy*. Neuroscience, 2008. **154**(2): p. 701-709.
69. Smith, S.E., et al., *Maternal immune activation alters fetal brain development through interleukin-6*. Journal of Neuroscience, 2007. **27**(40): p. 10695-10702.
70. Samuelsson, A.M., et al., *Prenatal exposure to interleukin-6 results in hypertension and alterations in the renin-angiotensin system of the rat*. The journal of physiology, 2006. **575**(3): p. 855-867.

71. Romero, E., et al., *Neurobehavioral and immunological consequences of prenatal immune activation in rats. Influence of antipsychotics*. *Neuropsychopharmacology*, 2007. **32**(8): p. 1791-1804.
72. Romero, E., et al., *Ontogeny of sensorimotor gating and immune impairment induced by prenatal immune challenge in rats: implications for the etiopathology of schizophrenia*. *Molecular psychiatry*, 2010. **15**(4): p. 372-383.
73. Giovanoli, S., et al., *Stress in puberty unmasks latent neuropathological consequences of prenatal immune activation in mice*. *Science*, 2013. **339**(6123): p. 1095-1099.
74. Buka, S.L., et al., *Maternal cytokine levels during pregnancy and adult psychosis*. *Brain, behavior, and immunity*, 2001. **15**(4): p. 411-420.
75. Brown, A.S., et al., *Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring*. *American Journal of Psychiatry*, 2004. **161**(5): p. 889-895.
76. Ellman, L.M., et al., *Structural brain alterations in schizophrenia following fetal exposure to the inflammatory cytokine interleukin-8*. *Schizophrenia research*, 2010. **121**(1): p. 46-54.
77. Ellman, L.M., et al., *Cognitive functioning prior to the onset of psychosis: the role of fetal exposure to serologically determined influenza infection*. *Biological psychiatry*, 2009. **65**(12): p. 1040-1047.
78. Khandaker, G.M., et al., *Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study*. *JAMA psychiatry*, 2014. **71**(10): p. 1121-1128.
79. Wium-Andersen, M.K., D.D. Ørsted, and B.G. Nordestgaard, *Elevated C-reactive protein associated with late-and very-late-onset schizophrenia in the general population: a prospective study*. *Schizophrenia bulletin*, 2013. **40**(5): p. 1117-1127.
80. Spanakos, G., et al., *Cytokine serum levels, autologous mixed lymphocyte reaction and surface marker analysis in never medicated and chronically medicated schizophrenic patients*. *Schizophrenia research*, 2001. **47**(1): p. 13-25.
81. Stojanovic, A., et al., *Increased serum interleukin-6 levels in early stages of psychosis: associations with at-risk mental states and the severity of psychotic symptoms*. *Psychoneuroendocrinology*, 2014. **41**: p. 23-32.
82. Song, X.Q., et al., *The interaction of nuclear factor-kappa B and cytokines is associated with schizophrenia*. *Biol Psychiatry*, 2009. **65**(6): p. 481-8.
83. Maes, M., et al., *Effects of atypical antipsychotics on the inflammatory response system in schizophrenic patients resistant to treatment with typical neuroleptics*. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2000. **10**(2): p. 119-24.
84. Himmerich, H., et al., *Impact of antipsychotics on cytokine production in-vitro*. *Journal of psychiatric research*, 2011. **45**(10): p. 1358-1365.
85. de Witte, L., et al., *Cytokine alterations in first-episode schizophrenia patients before and after antipsychotic treatment*. *Schizophrenia research*, 2014. **154**(1): p. 23-29.
86. Maes, M., H. Meltzer, and E. Bosmans, *Immune-inflammatory markers in schizophrenia: comparison to normal controls and effects of clozapine*. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1994. **89**(5): p. 346-351.
87. Maes, M., et al., *Interleukin-2 and interleukin-6 in schizophrenia and mania: effects of neuroleptics and mood stabilizers*. *Journal of psychiatric research*, 1995. **29**(2): p. 141-152.

88. Drexhage, R.C., et al., *Inflammatory gene expression in monocytes of patients with schizophrenia: overlap and difference with bipolar disorder. A study in naturalistically treated patients*. International Journal of Neuropsychopharmacology, 2010. **13**(10): p. 1369-1381.
89. Zandi, M.S., et al., *Disease-relevant autoantibodies in first episode schizophrenia*. Journal of neurology, 2011. **258**(4): p. 686-688.
90. Deakin, J., B.R. Lennox, and M.S. Zandi, *Antibodies to the N-methyl-D-aspartate receptor and other synaptic proteins in psychosis*. Biol Psychiatry, 2014. **75**(4): p. 284-91.
91. Lennox, B.R., A.J. Coles, and A. Vincent, *Antibody-mediated encephalitis: a treatable cause of schizophrenia*. Br J Psychiatry, 2012. **200**(2): p. 92-4.
92. Steiner, J., et al., *Increased prevalence of diverse N-methyl-D-aspartate glutamate receptor antibodies in patients with an initial diagnosis of schizophrenia: specific relevance of IgG NR1a antibodies for distinction from N-methyl-D-aspartate glutamate receptor encephalitis*. JAMA Psychiatry, 2013. **70**(3): p. 271-8.
93. Parthasarathi, U.D., et al., *Psychiatric presentation of voltage-gated potassium channel antibody-associated encephalopathy. Case report*. Br J Psychiatry, 2006. **189**: p. 182-3.
94. Zandi, M.S., et al., *Disease-relevant autoantibodies in first episode schizophrenia*. J Neurol, 2011. **258**(4): p. 686-8.
95. Nikkila, H., et al., *Abnormal distributions of T-lymphocyte subsets in the cerebrospinal fluid of patients with acute schizophrenia*. Schizophr Res, 1995. **14**(3): p. 215-21.
96. Busse, S., et al., *Different distribution patterns of lymphocytes and microglia in the hippocampus of patients with residual versus paranoid schizophrenia: further evidence for disease course-related immune alterations?* Brain Behav Immun, 2012. **26**(8): p. 1273-9.
97. Coffey, C.E., J.L. Sullivan, and J.R. Rice, *T lymphocytes in schizophrenia*. Biological Psychiatry, 1983.
98. DeLisi, L.E., et al., *An analysis of lymphocyte subpopulations in schizophrenic patients*. Biological Psychiatry, 1982.
99. Müller, N., et al., *Cellular immunity in schizophrenic patients before and during neuroleptic treatment*. Psychiatry research, 1991. **37**(2): p. 147-160.
100. Drexhage, R.C., et al., *An activated set point of T-cell and monocyte inflammatory networks in recent-onset schizophrenia patients involves both pro-and anti-inflammatory forces*. International Journal of Neuropsychopharmacology, 2011. **14**(6): p. 746-755.
101. Rapaport, M.H., et al., *Elevated levels of soluble interleukin 2 receptors in schizophrenia*. Archives of General Psychiatry, 1989. **46**(3): p. 291-292.
102. Rapaport, M.H. and J. Lohr, *Serum-soluble interleukin-2 receptors in neuroleptic-naive schizophrenic subjects and in medicated schizophrenic subjects with and without tardive dyskinesia*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 1994. **90**(5): p. 311-315.
103. Ginestet, D., H. Loo, and E. Zarifian, *Aberrant T cell-mediated immunity in untreated schizophrenic patients: deficient interleukin-2 production*. Am J Psychiatry, 1989. **1**(46): p. 609.
104. Riedel, M., et al., *Decreased T cellular immune response in schizophrenic patients*. Journal of psychiatric research, 2007. **41**(1): p. 3-7.
105. Zalcman, S., et al., *Interleukin-2 and-6 induce behavioral-activating effects in mice*. Brain research, 1998. **811**(1): p. 111-121.
106. Zalcman, S., I. Savina, and R.A. Wise, *Interleukin-6 increases sensitivity to the locomotor-stimulating effects of amphetamine in rats*. Brain research, 1999. **847**(2): p. 276-283.

107. Shah, A., et al., *Involvement of metabotropic glutamate receptor 5, AKT/PI3K signaling and NF- $\kappa$ B pathway in methamphetamine-mediated increase in IL-6 and IL-8 expression in astrocytes*. Journal of neuroinflammation, 2012. **9**(1): p. 52.
108. Behrens, M.M., S.S. Ali, and L.L. Dugan, *Interleukin-6 mediates the increase in NADPH-oxidase in the ketamine model of schizophrenia*. Journal of Neuroscience, 2008. **28**(51): p. 13957-13966.
109. Lewis, D.A., T. Hashimoto, and D.W. Volk, *Cortical inhibitory neurons and schizophrenia*. Nature Reviews Neuroscience, 2005. **6**(4): p. 312-324.
110. Walker, A.K., et al., *NMDA receptor blockade by ketamine abrogates lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in C57BL/6J mice*. Neuropsychopharmacology, 2013. **38**(9): p. 1609-1616.
111. Muller, N. and M. J Schwarz, *The role of immune system in schizophrenia*. Current immunology reviews, 2010. **6**(3): p. 213-220.
112. Tharumaratnam, D., S. Bashford, and S. Khan, *Indomethacin induced psychosis*. Postgraduate medical journal, 2000. **76**(901): p. 736-737.
113. Akhondzadeh, S., et al., *Celecoxib as adjunctive therapy in schizophrenia: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial*. Schizophrenia research, 2007. **90**(1): p. 179-185.
114. Müller, N., et al., *Celecoxib treatment in an early stage of schizophrenia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of celecoxib augmentation of amisulpride treatment*. Schizophrenia research, 2010. **121**(1): p. 118-124.
115. Pérez-Severiano, F., B. Escalante, and C. Ríos, *Nitric oxide synthase inhibition prevents acute quinolinate-induced striatal neurotoxicity*. Neurochemical research, 1998. **23**(10): p. 1297-1302.
116. Besser, M.J., Y. Ganor, and M. Levite, *Dopamine by itself activates either D2, D3 or D1/D5 dopaminergic receptors in normal human T-cells and triggers the selective secretion of either IL-10, TNF $\alpha$  or both*. Journal of neuroimmunology, 2005. **169**(1): p. 161-171.
117. Levite, M., et al., *Dopamine interacts directly with its D3 and D2 receptors on normal human T cells, and activates  $\beta$ 1 integrin function*. European journal of immunology, 2001. **31**(12): p. 3504-3512.
118. Ilani, T., et al., *A peripheral marker for schizophrenia: Increased levels of D3 dopamine receptor mRNA in blood lymphocytes*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2001. **98**(2): p. 625-628.
119. Wu, H.-Q., et al., *The astrocyte-derived  $\alpha$ 7 nicotinic receptor antagonist kynurenic acid controls extracellular glutamate levels in the prefrontal cortex*. Journal of molecular neuroscience, 2010. **40**(1-2): p. 204-210.
120. Zmarowski, A., et al., *Astrocyte-derived kynurenic acid modulates basal and evoked cortical acetylcholine release*. European Journal of Neuroscience, 2009. **29**(3): p. 529-538.
121. Wu, H., R. Pellicciari, and R. Schwarcz. *Bidirectional regulation of extracellular dopamine by endogenous kynurenic acid in the rat medial prefrontal cortex*. in *Abstr Soc Neurosci*. 2006.
122. Wonodi, I. and R. Schwarcz, *Cortical kynurenine pathway metabolism: a novel target for cognitive enhancement in schizophrenia*. Schizophrenia bulletin, 2010. **36**(2): p. 211-218.
123. BENDER, D.A. and G.M. McCREANOR, *Kynurenine hydroxylase: a potential rate-limiting enzyme in tryptophan metabolism*. 1985, Portland Press Limited.



124. Schwarcz, R., et al., *Increased cortical kynurenate content in schizophrenia*. Biological psychiatry, 2001. **50**(7): p. 521-530.
125. Erhardt, S., et al., *Kynurenic acid levels are elevated in the cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia*. Neuroscience letters, 2001. **313**(1): p. 96-98.
126. Shepard, P.D., et al., *Micromolar brain levels of kynurenic acid are associated with a disruption of auditory sensory gating in the rat*. Neuropsychopharmacology, 2003. **28**(8): p. 1454.
127. Erhardt, S., et al., *Endogenous kynurenic acid disrupts prepulse inhibition*. Biological psychiatry, 2004. **56**(4): p. 255-260.
128. Chess, A.C., et al., *Elevations of endogenous kynurenic acid produce spatial working memory deficits*. Schizophrenia bulletin, 2006. **33**(3): p. 797-804.
129. Chess, A.C., A.M. Landers, and D.J. Bucci, *L-kynurenine treatment alters contextual fear conditioning and context discrimination but not cue-specific fear conditioning*. Behavioural brain research, 2009. **201**(2): p. 325-331.
130. Ceresoli-Borroni, G., et al., *Chronic neuroleptic treatment reduces endogenous kynurenic acid levels in rat brain*. Journal of neural transmission, 2006. **113**(10): p. 1355-1365.
131. Miller, C.L., et al., *Expression of the kynurenine pathway enzyme tryptophan 2, 3-dioxygenase is increased in the frontal cortex of individuals with schizophrenia*. Neurobiology of disease, 2004. **15**(3): p. 618-629.
132. Miller, C.L., et al., *Upregulation of the initiating step of the kynurenine pathway in postmortem anterior cingulate cortex from individuals with schizophrenia and bipolar disorder*. Brain research, 2006. **1073**: p. 25-37.
133. Sathyaikumar, K.V., et al., *Impaired kynurenine pathway metabolism in the prefrontal cortex of individuals with schizophrenia*. Schizophrenia bulletin, 2010. **37**(6): p. 1147-1156.
134. Sathyaikumar, K., et al. *Impairment of kynurenine 3-monooxygenase in the frontal cortex of individuals with schizophrenia: association with the eye tracking endophenotype*. in *Abstr Soc Neurosci*. 2009.
135. Flatow, J., P. Buckley, and B.J. Miller, *Meta-analysis of oxidative stress in schizophrenia*. Biological psychiatry, 2013. **74**(6): p. 400-409.
136. Khandaker, G.M. and P.B. Jones, *Cognitive and functional impairment after severe sepsis*. Jama, 2011. **305**(7): p. 673-674.
137. Iwashyna, T.J., et al., *Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis*. Jama, 2010. **304**(16): p. 1787-1794.
138. Laan, W., et al., *Adjuvant Aspirin Therapy Reduces Symptoms of Schizophrenia Spectrum Disorders: Results From a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial [CME]*. Journal of Clinical Psychiatry, 2010. **71**(5): p. 520.
139. Levkovitz, Y., et al., *A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia*. Journal of Clinical Psychiatry, 2010. **71**(2): p. 138.
140. Franzen, G. and D.H. Ingvar, *Absence of activation in frontal structures during psychological testing of chronic schizophrenics*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1975. **38**(10): p. 1027-1032.
141. Wong, A.H.C. and H.H. Van Tol, *Schizophrenia: from phenomenology to neurobiology*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2003. **27**(3): p. 269-306.

142. Wright, I.C., et al., *Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia*. American Journal of Psychiatry, 2000. **157**(1): p. 16-25.
143. Shenton, M.E., et al., *A review of MRI findings in schizophrenia*. Schizophrenia research, 2001. **49**(1): p. 1-52.
144. Lawrie, S.M. and S.S. Abukmeil, *Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies*. The British Journal of Psychiatry, 1998. **172**(2): p. 110-120.
145. Arnone, D., et al., *Meta-analysis of magnetic resonance imaging studies of the corpus callosum in schizophrenia*. Schizophrenia research, 2008. **101**(1): p. 124-132.
146. Nelson, M.D., et al., *Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta-analytic study*. Archives of general psychiatry, 1998. **55**(5): p. 433-440.
147. Harrison, P.J. and D.R. Weinberger, *Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence*. 2005, Nature Publishing Group.
148. Bangalore, S.S., et al., *Untreated illness duration correlates with gray matter loss in first episode psychoses*. Neuroreport, 2009. **20**(7): p. 729.
149. Ellison-Wright, I. and E. Bullmore, *Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia*. Schizophrenia research, 2009. **108**(1): p. 3-10.
150. Witthaus, H., et al., *Gray matter abnormalities in subjects at ultra-high risk for schizophrenia and first-episode schizophrenic patients compared to healthy controls*. Psychiatry Research: Neuroimaging, 2009. **173**(3): p. 163-169.
151. Pantelis, C., et al., *Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison*. The Lancet, 2003. **361**(9354): p. 281-288.
152. Sporn, A.L., et al., *Progressive brain volume loss during adolescence in childhood-onset schizophrenia*. American Journal of Psychiatry, 2003. **160**(12): p. 2181-2189.
153. Keshavan, M.S., et al., *Decreased left amygdala and hippocampal volumes in young offspring at risk for schizophrenia*. Schizophrenia research, 2002. **58**(2): p. 173-183.
154. Chu, E.M.-Y., et al., *A window into the brain: an in vivo study of the retina in schizophrenia using optical coherence tomography*. Psychiatry Research: Neuroimaging, 2012. **203**(1): p. 89-94.
155. Yeap, S., et al., *Visual sensory processing deficits in Schizophrenia and their relationship to disease state*. European archives of psychiatry and clinical neuroscience, 2008. **258**(5): p. 305-316.
156. Huang, D., et al., *Optical coherence tomography*. Science (New York, NY), 1991. **254**(5035): p. 1178.
157. Guyton AC, H.J., *Eye*, in *Textbook of medical physiology*. 1996, Saunders WB: Philadelphia. p. 632-3.
158. Frohman, E.M., et al., *Optical coherence tomography: a window into the mechanisms of multiple sclerosis*. Nature Reviews Neurology, 2008. **4**(12): p. 664.
159. Stricker, S., et al., *Temporal retinal nerve fiber loss in patients with spinocerebellar ataxia type 1*. PLoS One, 2011. **6**(7): p. e23024.
160. Roth, N., et al., *Optical coherence tomography does not support optic nerve involvement in amyotrophic lateral sclerosis*. European journal of neurology, 2013. **20**(8): p. 1170-1176.

161. Schneider, E., et al., *Optical coherence tomography reveals distinct patterns of retinal damage in neuromyelitis optica and multiple sclerosis*. PloS one, 2013. **8**(6): p. e66151.
162. Roth, N.M., et al., *Photoreceptor layer thinning in idiopathic Parkinson's disease*. Movement Disorders, 2014. **29**(9): p. 1163-1170.
163. Siger, M., et al., *Optical coherence tomography in multiple sclerosis*. Journal of neurology, 2008. **255**(10): p. 1555-1560.
164. Saidha, S., et al., *Visual dysfunction in multiple sclerosis correlates better with optical coherence tomography derived estimates of macular ganglion cell layer thickness than peripapillary retinal nerve fiber layer thickness*. Multiple Sclerosis Journal, 2011. **17**(12): p. 1449-1463.
165. Paquet, C., et al., *Abnormal retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease*. Neuroscience letters, 2007. **420**(2): p. 97-99.
166. Iseri, P.K., et al., *Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease*. Journal of neuro-ophthalmology, 2006. **26**(1): p. 18-24.
167. Berisha, F., et al., *Retinal abnormalities in early Alzheimer's disease*. Investigative ophthalmology & visual science, 2007. **48**(5): p. 2285-2289.
168. Loh, E.H.-T., et al., *repeatability and reproducibility of retinal neuronal and axonal Measures on spectral-Domain Optical coherence Tomography in Patients with cognitive impairment*. Frontiers in Neurology, 2017. **8**: p. 359.
169. Méndez-Gómez, J.L., et al., *Peripapillary retinal nerve Fiber layer Thickness and the evolution of cognitive Performance in an elderly Population*. Frontiers in neurology, 2017. **8**.
170. Shen, Y., et al., *Retinal nerve fiber layer thickness is associated with episodic memory deficit in mild cognitive impairment patients*. Current Alzheimer Research, 2014. **11**(3): p. 259-266.
171. van Koolwijk, L.M., et al., *Association of cognitive functioning with retinal nerve fiber layer thickness*. Investigative ophthalmology & visual science, 2009. **50**(10): p. 4576-4580.
172. Mehraban, A., et al., *Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in bipolar disorder*. Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2016. **254**(2): p. 365-371.
173. Kalenderoglu, A., et al., *Can the retinal ganglion cell layer (GCL) volume be a new marker to detect neurodegeneration in bipolar disorder?* Comprehensive psychiatry, 2016. **67**: p. 66-72.
174. Yildiz, M., et al., *Duration of the depressive episode is correlated with ganglion cell inner plexiform layer and nasal retinal fiber layer thicknesses: Optical coherence tomography findings in major depression*. Psychiatry Research: Neuroimaging, 2016. **251**: p. 60-66.
175. Kalenderoglu, A., et al., *Optic coherence tomography shows inflammation and degeneration in major depressive disorder patients correlated with disease severity*. Journal of affective disorders, 2016. **204**: p. 159-165.
176. Moschos, M.M., et al., *Retinal and choroidal alterations in patients with anorexia nervosa without vision loss*. International Journal of Eating Disorders, 2016. **49**(4): p. 386-390.
177. Balogh, Z., G. Benedek, and S. Kéri, *Retinal dysfunctions in schizophrenia*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2008. **32**(1): p. 297-300.
178. Lavoie, J., et al., *The electroretinogram as a biomarker of central dopamine and serotonin: potential relevance to psychiatric disorders*. Biological psychiatry, 2014. **75**(6): p. 479-486.

179. Cabezon, L., et al., *Optical coherence tomography: a window into the brain of schizophrenic patients*. Acta Ophthalmologica, 2012. **90**(s249): p. 0-0.
180. Lee, W.W., et al., *Retinal Nerve Fiber Layer Structure Abnormalities in Schizophrenia and Its Relationship to Disease State: Evidence From Optical Coherence TomographyRNFL Structure in Schizophrenia*. Investigative ophthalmology & visual science, 2013. **54**(12): p. 7785-7792.
181. Ascaso, F.J., et al., *Retinal nerve fiber layer and macular thickness in patients with schizophrenia: Influence of recent illness episodes*. Psychiatry research, 2015. **229**(1): p. 230-236.
182. Witkovsky, P., *Dopamine and retinal function*. Documenta ophthalmologica, 2004. **108**(1): p. 17-39.
183. Inzelberg, R., et al., *Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease*. Vision research, 2004. **44**(24): p. 2793-2797.
184. Altintaş, Ö., et al., *Correlation between retinal morphological and functional findings and clinical severity in Parkinson's disease*. Documenta Ophthalmologica, 2008. **116**(2): p. 137-146.
185. Djamgoz, M., et al., *Neurobiology of retinal dopamine in relation to degenerative states of the tissue*. Vision research, 1997. **37**(24): p. 3509-3529.
186. Peng, Y.-W., et al., *Distribution of glutamate receptor subtypes in the vertebrate retina*. Neuroscience, 1995. **66**(2): p. 483-497.
187. Cohen, E.D. and R.F. Miller, *The role of NMDA and non-NMDA excitatory amino acid receptors in the functional organization of primate retinal ganglion cells*. Visual neuroscience, 1994. **11**(2): p. 317-332.
188. Ehinger, B., et al., *Bipolar cells in the turtle retina are strongly immunoreactive for glutamate*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1988. **85**(21): p. 8321-8325.
189. Jojich, L. and R.G. Pourcho, *Glutamate immunoreactivity in the cat retina: a quantitative study*. Visual neuroscience, 1996. **13**(1): p. 117-133.
190. Sucher, N.J., S.A. Lipton, and E.B. Dreyer, *Molecular basis of glutamate toxicity in retinal ganglion cells*. Vision research, 1997. **37**(24): p. 3483-3493.
191. Keefe, R.S. and W.S. Fenton, *How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment?* Schizophrenia bulletin, 2007. **33**(4): p. 912-920.
192. Heinrichs, R.W., *The primacy of cognition in schizophrenia*. American Psychologist, 2005. **60**(3): p. 229.
193. Antonova, E., et al., *The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review*. Schizophrenia research, 2004. **70**(2): p. 117-145.
194. McIntosh, A.M., et al., *Neuropsychological impairments in people with schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives*. The British Journal of Psychiatry, 2005. **186**(5): p. 378-385.
195. Glahn, D.C., et al., *Adjudicating neurocognitive endophenotypes for schizophrenia*. American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics, 2007. **144**(2): p. 242-249.
196. Nuechterlein, K.H., et al., *Neurocognitive predictors of work outcome in recent-onset schizophrenia*. Schizophrenia bulletin, 2011. **37**(suppl\_2): p. S33-S40.
197. Chen, E.Y., et al., *A prospective 3-year longitudinal study of cognitive predictors of relapse in first-episode schizophrenic patients*. Schizophr Res, 2005. **77**(1): p. 99-104.

198. Shmukler, A., et al., *Long-term trajectories of cognitive deficits in schizophrenia: A critical overview*. European Psychiatry, 2015. **30**(8): p. 1002-1010.
199. Schaefer, J., et al., *The global cognitive impairment in schizophrenia: consistent over decades and around the world*. Schizophrenia research, 2013. **150**(1): p. 42-50.
200. Kırpınar, İ., *Genç Psikiyatristin El Kitabı: Psikiyatrik Muayene ve Semiyoloji*. 2012, İstanbul: Timaş
201. Yıldız, Ö., *Bilişsel Rehabilitasyonun Şizofreni Tanılı Hastaların Tedavisindeki Etkinliği ve Psikososyal İşlevsellik Üzerindeki Etkisi*, in *Psikiyatri Anabilim Dalı*. 2009, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi: İstanbul.
202. Harvey PD, S.T., *Understanding and Treating Cognition in Schizophrenia* ed. H. Erkmen. 2002.
203. Cornblatt, B.A. and L. Erlenmeyer-Kimling, *Global attentional deviance as a marker of risk for schizophrenia: Specificity and predictive validity*. Journal of abnormal psychology, 1985. **94**(4): p. 470.
204. Saykin, A.J., et al., *Neuropsychological function in schizophrenia: selective impairment in memory and learning*. Archives of general psychiatry, 1991. **48**(7): p. 618-624.
205. Paulsen, J.S., et al., *The nature of learning and memory impairments in schizophrenia*. Journal of the International Neuropsychological Society, 1995. **1**(1): p. 88-99.
206. Hoff, A.L., et al., *Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia*. American Journal of Psychiatry, 1999. **156**(9): p. 1336-1341.
207. Valli, I., et al., *Episodic memory dysfunction in individuals at high-risk of psychosis: a systematic review of neuropsychological and neurofunctional studies*. Current pharmaceutical design, 2012. **18**(4): p. 443-458.
208. Deveci, E., *Şizofreni ve Duygudurum Bozukluklu Hastaların Çocuklarında Nörobilişsel Endofenotipler* in *Psikiyatri Anabilim Dalı* 2010, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Erzurum.
209. Minzenberg, M.J., et al., *Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia*. Archives of general psychiatry, 2009. **66**(8): p. 811-822.
210. Joyce, E., et al., *Executive dysfunction in first-episode schizophrenia and relationship to duration of untreated psychosis: the West London Study*. The British Journal of Psychiatry, 2002. **181**(43): p. s38-s44.
211. Green, M.F., *What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia?* The American journal of psychiatry, 1996. **153**(3): p. 321.
212. Fett, A.-K.J., et al., *The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2011. **35**(3): p. 573-588.
213. Yildirim, E. and K. Alptekin, *Sizofrenide Öne Çıkan Yeni Bir Boyut: Sosyal Bilis*. Dusunen Adam, 2012. **25**(4): p. 368.
214. Couture, S.M., D.L. Penn, and D.L. Roberts, *The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review*. Schizophrenia bulletin, 2006. **32**(suppl\_1): p. S44-S63.
215. Penn, D.L., L.J. Sanna, and D.L. Roberts, *Social cognition in schizophrenia: an overview*. Schizophrenia bulletin, 2008. **34**(3): p. 408-411.
216. Martin, J.A. and D.L. Penn, *Attributional style in schizophrenia: an investigation in outpatients with and without persecutory delusions*. Schizophrenia Bulletin, 2002. **28**(1): p. 131-141.

217. Toomey, R., et al., *Poor perception of nonverbal social–emotional cues in relatives of schizophrenic patients*. Schizophrenia research, 1999. **40**(2): p. 121-130.
218. Bora, E., M. Yücel, and C. Pantelis, *Theory of mind impairment: a distinct trait-marker for schizophrenia spectrum disorders and bipolar disorder?* Acta Psychiatrica Scandinavica, 2009. **120**(4): p. 253-264.
219. Harvey, P.D., et al., *Cognitive deficits and thought disorder: II. An 8-month followup study*. Schizophrenia Bulletin, 1990. **16**(1): p. 147.
220. Hughes, C., et al., *Longitudinal study of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia*. Schizophrenia research, 2003. **59**(2): p. 137-146.
221. Szöke, A., et al., *Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: meta-analysis*. The British Journal of Psychiatry, 2008. **192**(4): p. 248-257.
222. Keefe, R.S., et al., *Neurocognitive assessment in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) project schizophrenia trial: development, methodology, and rationale*. Schizophrenia Bulletin, 2003. **29**(1): p. 45.
223. Jones, P., et al., *Child developmental risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort*. The Lancet, 1994. **344**(8934): p. 1398-1402.
224. Fuller, R., et al., *Longitudinal assessment of premorbid cognitive functioning in patients with schizophrenia through examination of standardized scholastic test performance*. American Journal of Psychiatry, 2002. **159**(7): p. 1183-1189.
225. Khandaker, G.M., et al., *A quantitative meta-analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia*. Schizophrenia research, 2011. **132**(2): p. 220-227.
226. Heinrichs, R.W. and K.K. Zakzanis, *Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence*. Neuropsychology, 1998. **12**(3): p. 426.
227. Mesholam-Gately, R.I., et al., *Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review*. Neuropsychology, 2009. **23**(3): p. 315.
228. Meier, M.H., et al., *Neuropsychological decline in schizophrenia from the premorbid to the postonset period: evidence from a population-representative longitudinal study*. American Journal of Psychiatry, 2014. **171**(1): p. 91-101.
229. Green, M.F., et al., *Social cognition in schizophrenia, part 1: performance across phase of illness*. Schizophrenia bulletin, 2011. **38**(4): p. 854-864.
230. Zipparo, L., et al., *Investigating the neuropsychological and neuroanatomical changes that occur over the first 2–3 years of illness in patients with first-episode schizophrenia*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2008. **32**(2): p. 531-538.
231. Bozikas, V.P. and C. Andreou, *Longitudinal studies of cognition in first episode psychosis: a systematic review of the literature*. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry, 2011. **45**(2): p. 93-108.
232. Irani, F., et al., *Neuropsychological performance in older patients with schizophrenia: a meta-analysis of cross-sectional and longitudinal studies*. Schizophrenia bulletin, 2010. **37**(6): p. 1318-1326.
233. Rajji, T.K. and B.H. Mulsant, *Nature and course of cognitive function in late-life schizophrenia: a systematic review*. Schizophrenia research, 2008. **102**(1): p. 122-140.
234. Chang, W.C., et al., *Symptomatic remission and cognitive impairment in first-episode schizophrenia: a prospective 3-year follow-up study*. The Journal of clinical psychiatry, 2013. **74**(11): p. e1046-53.

235. Nemoto, T., et al., *Long-term course of cognitive function in chronically hospitalized patients with schizophrenia transitioning to community-based living*. Schizophrenia research, 2014. **155**(1): p. 90-95.
236. Soygür H, A.K., Atbaşoğlu EC, Herken H, *Şizofreni ve Bilişsel İşlevler*, in *Şizofreni ve Diğer Psikiyatrik Bozukluklar*, A.E. Akdede BB, Editor. 2007, TPD yayınları: Ankara. p. 236-248.
237. Kantrowitz, J.T. and D.C. Javitt, *Glutamate: New Hope for Schizophrenia Treatment: Research on Glutamatergic Dysfunction May Lead to Therapies Targeting Negative and Cognitive Symptoms*. Current Psychiatry, 2011. **10**(4): p. 68.
238. Gérard, C., et al., *Immuno-localization of serotonin 5-HT<sub>6</sub> receptor-like material in the rat central nervous system*. Brain research, 1997. **746**(1): p. 207-219.
239. Tamminga, C.A., *The neurobiology of cognition in schizophrenia*. The Journal of clinical psychiatry, 2006. **67**: p. 9-13; discussion 36-42.
240. Rasmussen, H., et al., *Decreased frontal serotonin<sub>2A</sub> receptor binding in antipsychotic-naive patients with first-episode schizophrenia*. Archives of General Psychiatry, 2010. **67**(1): p. 9-16.
241. Ngan, E.T., et al., *Decreased serotonin 2A receptor densities in neuroleptic-naive patients with schizophrenia: a PET study using [<sup>18</sup>F] setoperone*. American Journal of Psychiatry, 2000. **157**(6): p. 1016-1018.
242. Hurlemann, R., et al., *5-HT<sub>2A</sub> receptor density is decreased in the at-risk mental state*. Psychopharmacology, 2008. **195**(4): p. 579-590.
243. Stip, E., S. Chouinard, and L.J. Boulay, *On the trail of a cognitive enhancer for the treatment of schizophrenia*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2005. **29**(2): p. 219-232.
244. Singh, J., K. Kour, and M.B. Jayaram, *Acetylcholinesterase inhibitors for schizophrenia*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **1**: p. Cd007967.
245. Iwata, Y., et al., *Effects of glutamate positive modulators on cognitive deficits in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials*. Molecular psychiatry, 2015. **20**(10): p. 1151-1160.
246. Huang, M., et al., *The novel  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor agonist EVP-6124 enhances dopamine, acetylcholine, and glutamate efflux in rat cortex and nucleus accumbens*. Psychopharmacology, 2014. **231**(23): p. 4541-4551.
247. Prickaerts, J., et al., *EVP-6124, a novel and selective  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, improves memory performance by potentiating the acetylcholine response of  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptors*. Neuropharmacology, 2012. **62**(2): p. 1099-1110.
248. Johnstone, E., et al., *Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia*. The Lancet, 1976. **308**(7992): p. 924-926.
249. Ehrlich, S., et al., *Associations of cortical thickness and cognition in patients with schizophrenia and healthy controls*. Schizophrenia bulletin, 2011. **38**(5): p. 1050-1062.
250. Suazo, V., et al., *Structural correlates of cognitive deficit and elevated gamma noise power in schizophrenia*. Psychiatry and clinical neurosciences, 2014. **68**(3): p. 206-215.
251. Çakır, S., *Şizofreni ve Kognitif Bozukluklar*. Klinik Psikiyatri, 2008. **11**: p. 9-16.
252. Roalf, D.R., et al., *White matter microstructure in schizophrenia: associations to neurocognition and clinical symptomatology*. Schizophrenia research, 2015. **161**(1): p. 42-49.
253. Seethalakshmi, R., et al., *Regional brain metabolism in schizophrenia: An FDG-PET study*. Indian journal of psychiatry, 2006. **48**(3): p. 149.

254. Glahn, D.C., et al., *Beyond hypofrontality: A quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia*. Human brain mapping, 2005. **25**(1): p. 60-69.
255. Li, H., et al., *Facial emotion processing in schizophrenia: a meta-analysis of functional neuroimaging data*. Schizophrenia bulletin, 2009. **36**(5): p. 1029-1039.
256. Ragland, J.D., et al., *Event-related fMRI of frontotemporal activity during word encoding and recognition in schizophrenia*. American Journal of Psychiatry, 2004. **161**(6): p. 1004-1015.
257. Nestor, P.G., et al., *A new statistical method for testing hypotheses of neuropsychological/MRI relationships in schizophrenia: partial least squares analysis*. Schizophrenia research, 2002. **53**(1): p. 57-66.
258. Raine, A., et al., *An evaluation of structural and functional prefrontal deficits in schizophrenia: MRI and neuropsychological measures*. Psychiatry Research: Neuroimaging, 1992. **45**(2): p. 123-137.
259. Seidman, L.J., et al., *Relationship of prefrontal and temporal lobe MRI measures to neuropsychological performance in chronic schizophrenia*. Biological psychiatry, 1994. **35**(4): p. 235-246.
260. Maher, B.A., et al., *Frontal brain volume and context effects in short-term recall in schizophrenia*. Biological psychiatry, 1995. **37**(3): p. 144-150.
261. Gur, R.E., et al., *Reduced dorsal and orbital prefrontal gray matter volumes in schizophrenia*. Archives of general psychiatry, 2000. **57**(8): p. 761-768.
262. Szendi, I., et al., *Correlations between clinical symptoms, working memory functions and structural brain abnormalities in men with schizophrenia*. Psychiatry Research: Neuroimaging, 2006. **147**(1): p. 47-55.
263. Jones-Gotman, M., et al., *Learning and retention of words and designs following excision from medial or lateral temporal-lobe structures*. Neuropsychologia, 1997. **35**(7): p. 963-973.
264. Green, A.E., et al., *White matter correlates of episodic memory encoding and retrieval in schizophrenia*. Psychiatry Research: Neuroimaging, 2016. **254**: p. 188-198.
265. Vita, A., et al., *Language and thought disorder in schizophrenia: brain morphological correlates*. Schizophrenia Research, 1995. **15**(3): p. 243-251.
266. Hott, A.L., et al., *Anomalous lateral sulcus asymmetry and cognitive function in first-episode schizophrenia*. Schizophrenia Bulletin, 1992. **18**(2): p. 257.
267. Torres, I.J., et al., *Lack of an association between delayed memory and hippocampal and temporal lobe size in patients with schizophrenia and healthy controls*. Biological Psychiatry, 1997. **42**(12): p. 1087-1096.
268. Nestor, P.G., et al., *Neuropsychological correlates of MRI temporal lobe abnormalities in schizophrenia*. The American Journal of Psychiatry, 1993.
269. Crespo-Facorro, B., et al., *Neuropsychological functioning and brain structure in schizophrenia*. International Review of Psychiatry, 2007. **19**(4): p. 325-336.
270. DeLisi, L.E., et al., *16. Brain morphological changes in 1st episode cases of schizophrenia: Are they progressive?* Schizophrenia Research, 1991. **5**(3): p. 206-208.
271. Krabbendam, L., et al., *Cognitive performance in relation to MRI temporal lobe volume in schizophrenic patients and healthy control subjects*. The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences, 2000. **12**(2): p. 251-256.



272. Ragland, J.D., et al., *Prefrontal activation deficits during episodic memory in schizophrenia*. *Am J Psychiatry*, 2009. **166**(8): p. 863-74.
273. Exner, C., et al., *Impaired emotional learning and reduced amygdala size in schizophrenia: a 3-month follow-up*. *Schizophrenia research*, 2004. **71**(2): p. 493-503.
274. Gur, R.E., et al., *Temporolimbic volume reductions in schizophrenia*. *Archives of general psychiatry*, 2000. **57**(8): p. 769-775.
275. Sanfilipo, M., et al., *Cognitive performance in schizophrenia: relationship to regional brain volumes and psychiatric symptoms*. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2002. **116**(1): p. 1-23.
276. Mathew, I., et al., *Medial temporal lobe structures and hippocampal subfields in psychotic disorders: findings from the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP) study*. *JAMA psychiatry*, 2014. **71**(7): p. 769-777.
277. Hoseth, E., et al., *Association between cytokine levels, verbal memory and hippocampus volume in psychotic disorders and healthy controls*. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2016. **133**(1): p. 53-62.
278. Bilder, R.M., et al., *Anterior hippocampal volume reductions predict frontal lobe dysfunction in first episode schizophrenia*. *Schizophrenia research*, 1995. **17**(1): p. 47-58.
279. Szeszko, P.R., et al., *Neuropsychological correlates of hippocampal volumes in patients experiencing a first episode of schizophrenia*. *American Journal of Psychiatry*, 2002. **159**(2): p. 217-226.
280. Stratta, P., et al., *Association between striatal reduction and poor Wisconsin card sorting test performance in patients with schizophrenia*. *Biological Psychiatry*, 1997. **42**(9): p. 816-820.
281. Nopoulos, P.C., et al., *An MRI study of cerebellar vermis morphology in patients with schizophrenia: evidence in support of the cognitive dysmetria concept*. *Biological psychiatry*, 1999. **46**(5): p. 703-711.
282. Flaum, M., et al., *IQ and brain size in schizophrenia*. *Psychiatry research*, 1994. **53**(3): p. 243-257.
283. Boulanger, L.M., *Immune proteins in brain development and synaptic plasticity*. *Neuron*, 2009. **64**(1): p. 93-109.
284. McAfoose, J. and B. Baune, *Evidence for a cytokine model of cognitive function*. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2009. **33**(3): p. 355-366.
285. Lewis, C.M., et al., *Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia*. *The American Journal of Human Genetics*, 2003. **73**(1): p. 34-48.
286. Kullmann, J.S., et al., *Experimental human endotoxemia enhances brain activity during social cognition*. *Social cognitive and affective neuroscience*, 2013. **9**(6): p. 786-793.
287. Harrison, N.A., et al., *Peripheral inflammation acutely impairs human spatial memory via actions on medial temporal lobe glucose metabolism*. *Biological psychiatry*, 2014. **76**(7): p. 585-593.
288. Cunningham, C., et al., *Systemic inflammation induces acute behavioral and cognitive changes and accelerates neurodegenerative disease*. *Biological psychiatry*, 2009. **65**(4): p. 304-312.
289. Toledo, J.B., et al., *Relationship between plasma analytes and SPARE-AD defined brain atrophy patterns in ADNI*. *PloS one*, 2013. **8**(2): p. e55531.

290. Balldin, V.H., et al., *The relation between inflammation and neuropsychological test performance*. International Journal of Alzheimer's Disease, 2012. **2012**.
291. Tobinick, E.L. and H. Gross, *Rapid improvement in verbal fluency and aphasia following perispinal etanercept in Alzheimer's disease*. BMC neurology, 2008. **8**(1): p. 27.
292. Håvik, B., et al., *The complement control-related genes CSMD1 and CSMD2 associate to schizophrenia*. Biological psychiatry, 2011. **70**(1): p. 35-42.
293. Dantzer, R., et al., *From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain*. Nature reviews neuroscience, 2008. **9**(1): p. 46-56.
294. Gimeno, D., M.G. Marmot, and A. Singh-Manoux, *Inflammatory markers and cognitive function in middle-aged adults: the Whitehall II study*. Psychoneuroendocrinology, 2008. **33**(10): p. 1322-1334.
295. Marsland, A.L., et al., *Interleukin-6 covaries inversely with cognitive performance among middle-aged community volunteers*. Psychosomatic medicine, 2006. **68**(6): p. 895-903.
296. Lekander, M., et al., *Cytokines and memory across the mature life span of women*. Scandinavian journal of psychology, 2011. **52**(3): p. 229-235.
297. Jordanova, V., et al., *Markers of inflammation and cognitive decline in an African-Caribbean population*. International journal of geriatric psychiatry, 2007. **22**(10): p. 966-973.
298. Heringa, S., et al., *Markers of low-grade inflammation and endothelial dysfunction are related to reduced information processing speed and executive functioning in an older population—the Hoorn Study*. Psychoneuroendocrinology, 2014. **40**: p. 108-118.
299. Mooijaart, S.P., et al., *Circulating interleukin-6 concentration and cognitive decline in old age: the PROSPER study*. Journal of internal medicine, 2013. **274**(1): p. 77-85.
300. Simpson, E.E., et al., *Intracellular cytokine production and cognition in healthy older adults*. Psychoneuroendocrinology, 2013. **38**(10): p. 2196-2208.
301. de Oliveira, R.G., et al., *Interleukin-6 and verbal memory in recurrent major depressive disorder*. Neuro-endocrinology Letters, 2011.
302. Reichenberg, A., et al., *Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans*. Archives of general psychiatry, 2001. **58**(5): p. 445-452.
303. Kalmady, S.V., et al., *Relationship between interleukin-6 gene polymorphism and hippocampal volume in antipsychotic-naïve schizophrenia: evidence for differential susceptibility?* PLoS One, 2014. **9**(5): p. e96021.
304. Tancredi, V., et al., *The inhibitory effects of interleukin-6 on synaptic plasticity in the rat hippocampus are associated with an inhibition of mitogen-activated protein kinase ERK*. Journal of neurochemistry, 2000. **75**(2): p. 634-643.
305. Balschun, D., et al., *Interleukin-6: a cytokine to forget*. The FASEB journal, 2004. **18**(14): p. 1788-1790.
306. Braidà, D., et al., *Cognitive function in young and adult IL (interleukin)-6 deficient mice*. Behavioural brain research, 2004. **153**(2): p. 423-429.
307. Heyser, C.J., et al., *Progressive decline in avoidance learning paralleled by inflammatory neurodegeneration in transgenic mice expressing interleukin 6 in the brain*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1997. **94**(4): p. 1500-1505.
308. Zalcman, S., et al., *Cytokine-specific central monoamine alterations induced by interleukin-1,-2 and-6*. Brain research, 1994. **643**(1): p. 40-49.

309. Dimitrov, D.H., et al., *Differential correlations between inflammatory cytokines and psychopathology in veterans with schizophrenia: potential role for IL-17 pathway*. Schizophrenia research, 2013. **151**(1): p. 29-35.
310. Kim, Y.-K., L. Kim, and M.-S. Lee, *Relationships between interleukins, neurotransmitters and psychopathology in drug-free male schizophrenics*. Schizophrenia research, 2000. **44**(3): p. 165-175.
311. Misiak, B., et al., *Cytokines and C-reactive protein alterations with respect to cognitive impairment in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review*. Schizophrenia Research, 2017.
312. Swardfager, W. and S.E. Black, *Dementia: A link between microbial infection and cognition?* Nature Reviews Neurology, 2013. **9**(6): p. 301-302.
313. Yirmiya, R. and I. Goshen, *Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis*. Brain, behavior, and immunity, 2011. **25**(2): p. 181-213.
314. Zhang, X.Y., et al., *Interaction of BDNF with cytokines in chronic schizophrenia*. Brain, behavior, and immunity, 2016. **51**: p. 169-175.
315. Doganavsargil-Baysal, O., et al., *Levels of TNF- $\alpha$ , soluble TNF receptors (sTNFR1, sTNFR2), and cognition in bipolar disorder*. Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental, 2013. **28**(2): p. 160-167.
316. Hope, S., et al., *Inflammatory markers are associated with general cognitive abilities in schizophrenia and bipolar disorder patients and healthy controls*. Schizophrenia research, 2015. **165**(2): p. 188-194.
317. Fillman, S., et al., *Elevated peripheral cytokines characterize a subgroup of people with schizophrenia displaying poor verbal fluency and reduced Broca's area volume*. Molecular psychiatry, 2016. **21**(8): p. 1090-1098.
318. Bulzacka, E., et al., *Chronic peripheral inflammation is associated with cognitive impairment in schizophrenia: results from the multicentric FACE-SZ dataset*. Schizophrenia bulletin, 2016. **42**(5): p. 1290-1302.
319. Johnsen, E., et al., *The serum level of C-reactive protein (CRP) is associated with cognitive performance in acute phase psychosis*. BMC psychiatry, 2016. **16**(1): p. 60.
320. Wersching, H., et al., *Serum C-reactive protein is linked to cerebral microstructural integrity and cognitive function*. Neurology, 2010. **74**(13): p. 1022-9.
321. Müller, N., et al., *Beneficial antipsychotic effects of celecoxib add-on therapy compared to risperidone alone in schizophrenia*. American Journal of Psychiatry, 2002. **159**(6): p. 1029-1034.
322. Müller, N., M. Riedel, and M. Schwarz, *Psychotropic effects of COX-2 inhibitors—a possible new approach for the treatment of psychiatric disorders*. Pharmacopsychiatry, 2004. **37**(06): p. 266-269.
323. Müller, N., et al., *Clinical effects of COX-2 inhibitors on cognition in schizophrenia*. European archives of psychiatry and clinical neuroscience, 2005. **255**(2): p. 149-151.
324. Scali, C., et al., *The selective cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib suppresses brain inflammation and protects cholinergic neurons from excitotoxic degeneration in vivo*. Neuroscience, 2003. **117**(4): p. 909-919.
325. Andreasson, K.I., et al., *Age-dependent cognitive deficits and neuronal apoptosis in cyclooxygenase-2 transgenic mice*. Journal of Neuroscience, 2001. **21**(20): p. 8198-8209.

326. Papiol, S., et al., *Ventricular enlargement in schizophrenia is associated with a genetic polymorphism at the interleukin-1 receptor antagonist gene*. *Neuroimage*, 2005. **27**(4): p. 1002-1006.
327. Meisenzahl, E.M., et al., *Association of an interleukin-16 genetic polymorphism with altered brain structure in patients with schizophrenia*. *American Journal of Psychiatry*, 2001. **158**(8): p. 1316-1319.
328. Papiol, S., et al., *Effect of interleukin-16 gene functional polymorphism on dorsolateral prefrontal cortex activity in schizophrenic patients*. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 2007. **144**(8): p. 1090-1093.
329. Mondelli, V., et al., *Higher cortisol levels are associated with smaller left hippocampal volume in first-episode psychosis*. *Schizophrenia research*, 2010. **119**(1): p. 75-78.
330. Wu, M.D., et al., *Adult murine hippocampal neurogenesis is inhibited by sustained IL-16 and not rescued by voluntary running*. *Brain, behavior, and immunity*, 2012. **26**(2): p. 292-300.
331. Seguin, J.A., et al., *Proinflammatory cytokines differentially influence adult hippocampal cell proliferation depending upon the route and chronicity of administration*. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2009. **5**: p. 5.
332. Kesler, S., et al., *Reduced hippocampal volume and verbal memory performance associated with interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels in chemotherapy-treated breast cancer survivors*. *Brain, behavior, and immunity*, 2013. **30**: p. S109-S116.
333. Frodl, T., et al., *Reduced expression of glucocorticoid-inducible genes GILZ and SGK-1: high IL-6 levels are associated with reduced hippocampal volumes in major depressive disorder*. *Translational psychiatry*, 2012. **2**(3): p. e88.
334. Eisenberger, N.I., et al., *Inflammation-induced anhedonia: endotoxin reduces ventral striatum responses to reward*. *Biological psychiatry*, 2010. **68**(8): p. 748-754.
335. Satizabal, C., et al., *Circulating IL-6 and CRP are associated with MRI findings in the elderly The 3C-Dijon Study*. *Neurology*, 2012. **78**(10): p. 720-727.
336. Baune, B.T., et al., *Association between cytokines and cerebral MRI changes in the aging brain*. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 2009. **22**(1): p. 23-34.
337. Taki, Y., et al., *Correlation between high-sensitivity C-reactive protein and brain gray matter volume in healthy elderly subjects*. *Human brain mapping*, 2013. **34**(10): p. 2418-2424.
338. Lezak, M., *Neuropsychological Assessment*. 3rd ed. 1995: New York Oxford University Press.
339. Karakaş, S., et al., *Stroop Testi TBAG Formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenilirlik ve geçerlik*. *Klinik Psikiyatri*, 1999. **2**(2): p. 75-88.
340. van Os, J. and S. Kapur, *Schizophrenia*. *Lancet*, 2009. **374**(9690): p. 635-45.
341. Xu, H.-M., J. Wei, and G.P. Hemmings, *Changes of plasma concentrations of interleukin-1 alpha and interleukin-6 with neuroleptic treatment for schizophrenia*. *The British Journal of Psychiatry*, 1994. **164**(2): p. 251-253.
342. Tarazona, R., et al., *Chlorpromazine amplifies macrophage-dependent IL-10 production in vivo*. *The Journal of Immunology*, 1995. **154**(2): p. 861-870.
343. Miller, B.J., N. Culpepper, and M.H. Rapaport, *C-reactive protein levels in schizophrenia: a review and meta-analysis*. *Clin Schizophr Relat Psychoses*, 2014. **7**(4): p. 223-30.
344. Metcalf, S.A., et al., *Serum C-reactive protein in adolescence and risk of schizophrenia in adulthood: A prospective birth cohort study*. *Brain Behav Immun*, 2017. **59**: p. 253-259.

345. Lu, S., *Interleukin level in CSF of patients with first episode schizophrenia*. Chinese Mental Health Journal, 2003. **17**(3): p. 206-206.
346. Pérez-Iglesias, R., et al., *White matter defects in first episode psychosis patients: a voxelwise analysis of diffusion tensor imaging*. Neuroimage, 2010. **49**(1): p. 199-204.
347. Price, G., et al., *A volumetric MRI and magnetization transfer imaging follow-up study of patients with first-episode schizophrenia*. Schizophrenia research, 2006. **87**(1): p. 100-108.
348. Price, G., et al., *Abnormal brain connectivity in first-episode psychosis: a diffusion MRI tractography study of the corpus callosum*. Neuroimage, 2007. **35**(2): p. 458-466.
349. Acharya, N.K., et al., *Retinal pathology is associated with increased blood-retina barrier permeability in a diabetic and hypercholesterolaemic pig model: Beneficial effects of the LpPLA2 inhibitor Darapladib*. Diab Vasc Dis Res, 2017. **14**(3): p. 200-213.
350. van Dijk, H.W., et al., *Decreased retinal ganglion cell layer thickness in patients with type 1 diabetes*. Investigative ophthalmology & visual science, 2010. **51**(7): p. 3660-3665.
351. Dickerson, F., et al., *Elevated C-reactive protein and cognitive deficits in individuals with bipolar disorder*. Journal of affective disorders, 2013. **150**(2): p. 456-459.
352. Hori, H., et al., *Relationships between serum brain-derived neurotrophic factor, plasma catecholamine metabolites, cytokines, cognitive function and clinical symptoms in Japanese patients with chronic schizophrenia treated with atypical antipsychotic monotherapy*. World J Biol Psychiatry, 2017. **18**(5): p. 401-408.
353. Lv, M.H., et al., *Decreased serum TNF-alpha levels in chronic schizophrenia patients on long-term antipsychotics: correlation with psychopathology and cognition*. Psychopharmacology, 2015. **232**(1): p. 165-172.
354. Dickerson, F., et al., *The lymphotoxin Cys13Arg polymorphism and cognitive functioning in individuals with schizophrenia*. Schizophrenia research, 2007. **89**(1): p. 173-176.
355. Potter, E.D., Z.D. Ling, and P.M. Carvey, *Cytokine-induced conversion of mesencephalic-derived progenitor cells into dopamine neurons*. Cell and tissue research, 1999. **296**(2): p. 235-246.
356. Gilmore, J.H., et al., *Prenatal Infection and Risk for Schizophrenia: IL-1 [beta], IL-6, and TNF [alpha] Inhibit Cortical Neuron Dendrite Development*. Neuropsychopharmacology, 2004. **29**(7): p. 1221.
357. Avital, A., et al., *Impaired interleukin-1 signaling is associated with deficits in hippocampal memory processes and neural plasticity*. Hippocampus, 2003. **13**(7): p. 826-834.
358. Vallières, L., et al., *Reduced hippocampal neurogenesis in adult transgenic mice with chronic astrocytic production of interleukin-6*. Journal of Neuroscience, 2002. **22**(2): p. 486-492.
359. Monje, M.L., H. Toda, and T.D. Palmer, *Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis*. Science, 2003. **302**(5651): p. 1760-1765.
360. Hryniewicz, A., et al., *Impairment of recognition memory in interleukin-6 knock-out mice*. European journal of pharmacology, 2007. **577**(1): p. 219-220.
361. Li, A.-J., et al., *Interleukin-6 inhibits long-term potentiation in rat hippocampal slices*. Brain research, 1997. **748**(1): p. 30-38.
362. Ong, Y.-T., et al., *Retinal neurodegeneration on optical coherence tomography and cerebral atrophy*. Neuroscience letters, 2015. **584**: p. 12-16.
363. Zhang, Y., et al., *Cortical grey matter volume reduction in people with schizophrenia is associated with neuro-inflammation*. Translational psychiatry, 2016. **6**(12): p. e982.

