

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

**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA EKT ÖNCESİ VE
SONRASI PEROKSİZOM PROLİFERATİF
AKTİVATÖR(PPAR) GAMA RESEPTÖR
AKTİVİTESİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Erhan YÜKSEK

TEZ DANIŞMANI:
PROF. DR. İBRAHİM BALCIOĞLU

İSTANBUL - 2015

I. TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimin sürdüğü 4 yıl süresince bilgisinden, deneyiminden ve desteğinden faydalandığım gelecek meslek hayatımda hiç kuşkusuz önemli katkıları olacak olan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Alaattin Duran'a,

Asistanlık eğitimim boyunca ilgisi, tezimin hazırlanışı sırasında gösterdiği anlayış ve kolaylık nedeniyle Prof. İbrahim Balcıoğlu'na,

Her türlü fikir desteğini gördüğüm yardım sever tutumuyla Prof. Murat Emül'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca üzerime büyük emekleri geçen her birinden ayrı ayrı birçok şey öğrendiğim tüm hocalarım,

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, psikiyatri kliniği çalışanlarına

Aileme,

Destekleri için teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Erhan Yüksek
Temmuz 2015-İstanbul

II. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR.....	ii
II. İÇİNDEKİLER.....	iii
V. KISALTMALAR	v
VI. TABLO LİSTESİ	vi
VII. ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
III. ÖZET.....	viii
IV. ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ŞİZOFRENİ	3
2.2. Epidemiyoloji.....	3
2.3. ŞİZOFRENİ TANISI VE SINIFLANDIRMASI.....	4
2.4. ETYOLOJİ.....	5
2.5. ŞİZOFRENİ TEDAVİSİ.....	5
2.5.1. Antipsikotik İlaçlarla Tedavi	5
2.5.2. Elektrokonvulsif Terapi	6
2.6. ŞİZOFRENİ VE İNFLAMASYON.....	7
2.7. ŞİZOFRENİ VE METABOLİK SENDROM.....	7
2.8. PEROKSİZOM PROLİFERATÖR AKTİVE EDİLMİŞ RESEPTÖRLER.....	9
3. YÖNTEM VE GEREÇLER	11
3.1. Örnekleme.....	11
3.2. Çalışmada Kullanılan Gereçler	13
3.2.1. EKT.....	13

3.2.2. Sosyodemografik Veri Formu	13
3.2.3. DSM-IV Eksen Tanıları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Ölçeği (SCID-I):	14
3.2.4. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği:	14
3.2.6. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği	14
3.3. İSTATİKSEL İNCELEMELER	14
4. BULGULAR.....	16
4.1. SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİLER.....	16
5. TARTIŞMA.....	27
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	32
7. KAYNAKLAR	34
8. EKLER	43
EK 1. POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ (PANSS).....	43
EK 2. CALGARY ŞİZOFRENİDE DEPRESYON ÖLÇEĞİ	44
EK 3. SOSYODEMOGRAFİK VERİ ve KLİNİK TAKİP FORMU.....	48
EK 4. BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA ONAM FORMU	51

V. KISALTMALAR

AKŞ	: Açlık kan şekeri
BMI	: Beden kitle indeksi
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
COX	: Siklooksijenaz
CRP	: C- reaktif protein
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
HbA1c	: Glikozillenmiş Hemoglobin
HDL	: High Density Lipoprotein (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein)
IL-6	: İnterlökin 6
MetS	: Metabolik Sendrom
NF-Kb	: Nuclear Factor kappa B
NMDA	: N-Metil-D-Aspartat
PANSS	: Positive and Negative Syndrome Scale
PGE2	: Prostaglandin E2
PPAR	: Peroxisome Profileratör Active Edilmiş Reseptör
PPRE	: Peroksizom proliferatör cevap elementi
PUFA	: Polyunsaturated fatty acid
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TG	: Trigliserid
TNF-α	: Tümör nekroz faktör alfa
TZD	: Tiazolidinedionlar

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Sosyodemografik Veriler.....	17
Tablo 2. Hastaların Klinik Özelliklerinin Ortalama Değerleri	20
Tablo 3. Hastaların ve Sağlıklı Grubunun Metabolik Özellikleri.....	22
Tablo 4. Hastaların EKT Öncesi ve Sonrası Klinik Ölçekler ile Değerlendirilmesi	23
Tablo 5. PPAR γ değerlerinin EKT öncesi ve sonrası karşılaştırılması	23
Tablo 6. PPAR γ değerlerinin hasta ve sağlıklı grupta karşılaştırılması	25
Tablo 7. PPAR γ değerlerinin metabolik özellikler ile ilişkisi.	25
Tablo 8. PPAR γ değerlerinin hastalık özellikleri ile ilişkisi.....	26

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hastaların Çalışma Durumu	18
Şekil 2. Hastaların Medeni Durumu	18
Şekil 3. Hastaların Cinsiyeti	19
Şekil 4. Hastaların kullandıkları ilaçlar	19
Şekil 5. Hasta ve Sağlıklı grup metabolik parametreler	21
Şekil 6. Şizofreni Hastalarında EKT öncesi PPAR γ düzeyi	24
Şekil 7. Şizofreni Hastalarında EKT sonrası PPAR γ düzeyi	24
Şekil 8. Kontrol grubunda PPAR γ düzeyi	25

III. ÖZET

ŞİZOFRENİ HASTALARINDA EKT ÖNCESİ VE SONRASI PEROKSİZOM PROLİFERATİF AKTİVATÖR(PPAR) GAMA RESEPTÖR AKTİVİTESİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Erhan Yüksek

Amaç: PPAR γ antiinflamatuvar ve nöroprotektif bir moleküldür. Şizofreni etyolojisinde inflamasyonun önemli bir yeri vardır. Şizofreni hastalarında PPAR γ düzeyi azalmaktadır. Bu çalışmada dünyada ilk kez elektrokonvulsif terapinin (EKT) serum PPAR γ düzeyinin üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: EKT endikasyonu almış dirençli şizofreni hastalarının EKT öncesi ve sonrası serum PPAR γ düzeyleri ölçülmüştür. Çalışmaya 32 şizofreni hastası ve 31 sağlıklı kontrol alınmıştır. Hastalara sosyodemografik veri formu, PANNS ölçeği, Calgary depresyon ölçeği uygulanmıştır.

Bulgular: Katılımcıların yaş ortalaması $39,00 \pm 11,94$ bulundu. Hastaların 16'sı erkek, 16'sı kadındı. EKT sonrası PANNS puanlarında anlamlı düşme saptandı ($p < 0,001$). Sağlıklı grup ile hasta grubu arasında PPAR γ düzeyleri açısından anlamlı fark gözlenmedi ($p = 0,826$). Şizofreni hastalarında EKT öncesinde ve sonrasında serum PPAR γ düzeyleri anlamlı değişim göstermedi ($p = 0,096$).

Sonuç: Şizofrenide inflamasyon markerleri etiyoloji için önemlidir. PPAR γ metabolik hastalıklar ve şizofreni ile ortak ilişkisi kurulan bir moleküldür. Antipsikotik kullanan şizofreni hastaları ile sağlıklı grup arasında anlamlı fark olmaması antipsikotiklerin PPAR γ düzeylerini etkilediğini, dirençli şizofreni hastalarında bir ekleme tedavisi olan EKT sonrasında serum PPAR γ düzeyinde anlamlı bir değişimin olmaması bize şizofreni ile daha geniş katılımlı grupların çalışılması gerektiğini düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, PPAR-gamma, Metabolik Sendrom, İnflamasyon

İletişim Adresi: drerhanyukse@gmail.com

IV. ABSTRACT

COMPARISON OF PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTORS GAMMA (PPAR) ACTIVITY ON PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA BEFORE AND AFTER ECT

Dr. Erhan Yüksek

Aim: PPAR- γ is neuroprotective and antiinflammatory molecule. Inflammation has important place in the ethiology of schizophrenia. In this study we aim to analyze for the first time effect of ECT on serum PPAR- γ levels.

Methods: PPAR- γ levels of treatment resistant schizophrenia patients with ECT indication was measured before and after ECT. We have included 32 schizophrenia patients and 31 healthy controls into study. Patients are applied sociodemographic information question form, PANSS Scale, Calgary Depression Scale.

Results: the average age of the participants was $39,00 \pm 11,94$. 16 of the patients were male while the remaining 16 were female. Significant decrease was recorded in PANSS points after ECT ($p < 0,001$). There was no significant difference between PPAR- γ levels of healthy group and patients with schizophrenia group ($p = 0,826$). There was not significant difference on serum PPAR- γ levels in schizophrenia patients before and after ECT ($p = 0,096$).

Conclusion:, Inflammation markers is important in schizophrenia. PPAR- γ is the molecule that correlate with methabolic syndrome and schizophrenia. No significant differences between healthy group and patients with schizophrenia group with antipsychotic use gives rise to thought that antipsychotics influence PPAR- γ levels. No significant differences on PPAR- γ levels of treatment resistant patients with schizophrenia after ECT has thought it is necessary to study with wide participant groups of schizophrenia.

Key words: Schizophrenia, PPAR-gamma, Inflammation.

Contact address: drerhanyukse@gmail.com

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni toplumda % 1 oranında görülmekte olup, pozitif (hezeyan ve halüsinasyonlar), negatif ve bilişsel belirtilerle giden, nörobiyolojisi hala tam olarak aydınlatılamamış, birçok farklı klinik tablo ile ortaya çıkan bir ruh sağlığı sorunudur (Sadock and Sadock 2011). Hastaların üçte biri ile beşte biri arasında semptomlarda kalıcılık gözlenmekte, bu hastalarda iki veya daha fazla antipsikotik kullanımına rağmen düzelme olmaması durumunda ise “tedaviye dirençli şizofreni” ismi verilmektedir (Lieberman 1999). Elektrokonvulsif terapi (EKT) şizofreni tedavisinde 1930 yıllarından itibaren kullanılmaktadır (Sommer, Slotema et al. 2012). Tedaviye dirençli şizofreni vakalarında EKT iyi bir augmentasyon yöntemi olarak önerilmektedir (Porcelli, Balzarro et al. 2012).

PPAR’lar yağ asitleri ve onların okside deriveleri tarafından aktive edilebilen, gen ekspresyonunu regüle eden faktörlerin düzenlenmesinde görev alan nükleer reseptör proteinleridir. (Gervois, Fruchart et al. 2007). Bunların üç alt tipi tanımlanmıştır: PPAR α , β ve γ (Abbott 2009). Bu alt tiplerin hepsi gluko-lipid metabolizması ve inflamasyonda rol alır (Bensinger and Tontonoz 2008). PPAR’lar kardiyovasküler ve gluko-lipid anomalilerinin tedavisinde kullanılmak üzere sık çalışmıştır. Özellikle bir PPAR α agonisti olan fenofibrat ile PPAR γ agonisti olan thiazolidinedion pratikte kullanılmaktadır (Gervois, Fruchart et al. 2007). PPAR’lar psikiyatrik hastalıklarla üç ana yoldan ilişkilidir. Bunlar inflamasyonun azaltılması, nörotransmitter modülasyonu, metabolik regülasyonu sağlanması (Rolland, Deguil et al. 2013).

Çalışmalar PPAR γ düzeyinin şizofreni hastalarında serum düzeyinin düştüğünü göstermiştir (Martínez-Gras, Pérez-Nievas et al. 2011). PPAR α agonistinin direk dopaminerjik nöronlarda aktivite azalmasına yol açtığı deneysel çalışmalar ile gösterilmiştir (Melis, Carta et al. 2010). Bu bulgular PPAR’ların şizofreni ile ilişkili olduğunu, antipsikotik etkinlikte rol alabileceğini düşündürmüştür (Rolland, Deguil et al. 2013).

EKT etkili bir şizofreni tedavi yöntemidir (Rami, Bernardo et al. 2004). Ancak henüz etki mekanizması bilinmemektedir. Araştırmamızda PPAR γ düzeyini EKT öncesi ve sonrası düzeyi karşılaştırılacaktır. Bu çalışmanın hipotezleri i) psikotik alevlenme dönemindeki şizofreni hastalarında PPAR γ düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre düşük olacağı, ii) EKT sonrası PPAR γ düzeylerinin anlamlı biçimde yükseleceği, ii) Tedaviye dirençli şizofreni hastalarında EKT sonrası PPAR γ düzeyinin yükselmesine rağmen sağlıklılardan düşük olacağı, iii) PPAR γ düzeyindeki değişimin klinik ölçeklerle korele olacaktır.

Bu çalışmanın amacı Şizofreni hastalarının PPAR γ düzeylerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırma ve EKT' nin Şizofrenin hastalarındaki PPAR γ düzeyi üzerindeki etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ŞİZOFRENİ

Şizofreni ilişkilerden, gerçekten koparak otizm halini yaşayan, düşünce, duygu ve davranışı etkileyen ağır bir ruhsal bozukluktur (Öztürk and Uluşahin 2015). Bu ruhsal bozukluk tekrarlayan psikotik ataklar ile seyreden kronik bir psikiyatrik hastalıktır. Sosyal ve mesleki işlev kaybına neden olmaktadır. Şizofreninin karakteristik özelliği pozitif belirtiler içermesidir. Bunlar hezeyanlar, halisünasyonlar, dezorganize konuşma olmakla beraber, yine şizofreniye eşlik eden en önemli belirti kümesini negatif belirtiler oluşturmaktadır. Bunlara ise düzleşmiş affekt, konuşma içeriğinin fakirleşmesi örnek gösterilebilir (Nietzel and Wakefield 1996). Kognitif belirtiler ise son zamanlarda giderek önem kazanmaya başlamış, özellikle dikkat, hafıza ve eksekütif fonksiyonlarda belirgin düşüş dikkat çekmektedir.

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Şizofreni prevalansı uluslararası belirgin fark gözetmeden % 1 seviyesindedir. İnsidansı ise 10.000 insanda 1,5 yeni vaka kadardır (McGrath, Saha et al. 2008). Erkekler kadınlardan daha çok bu tanıyı almaktadır(1.4:1)(Abel, Drake et al. 2010). Ancak bu oran kadınlar yaşlandıkça değişmekte kadınların sayısı erkekleri geçmektedir.

Global Hastalık Yüğü çalışmasında en fazla yeti yitimine neden olan hastalık olmakla ruhsal hastalıklar grubunda ilk sırada yer almaktadır (Whiteford, Degenhardt et al. 2013). Genel topluma göre şizofrenleri tanısı almış hastaların % 20 oranında daha kısa yaşadıkları bilinmektedir. Bu durum sağlık hizmetlerine karşı daha az uyum göstermeleri ile ilişkilendirilmiştir (Hennekens, Hennekens et al. 2005).

Şizofreni gelişmesinde risk faktörleri olarak şehir yaşamı (Werbeloff, Levine et al. 2012), göç, kış aylarında doğum ve doğum komplikasyonları gösterilmektedir (Clarke, Harley et al.

2006). Bazı çalışmalar ise özellikler baba yaşının ileri olmasına dikkat çekmektedir(Miller, Messias et al. 2011)

2.3. ŞİZOFRENİ TANISI VE SINIFLANDIRMASI

Şizofreni tanısı konabilmesi için karakteristik semptomların olması ve mesleki ve sosyal yaşamın etkilenmesi, bu durumun en az altı ay süreyle devam etmesi ve bu durumu daha iyi açıklayacak başka bir rahatsızlığın olmaması gereklidir (Tandon, Gaebel et al. 2013).

Şizofreni tanısı için herhangi bir laboratuvar testi bulunmadığından tanı, klinik olarak konmaktadır. Şizofreni tanısını koymak için Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından hazırlanan DSM tanı kriterleri dikkate alınmaktadır. Yakın zamana kadar DSM-IV-TR tanı ölçütleri kullanılırken 2013 yılında Türkçe versiyonu basılan DSM-5 tanı kriterleri kitabının yayımlanmasıyla birlikte bazı yenilikler ve değişiklikler ortaya çıkmıştır(Tandon, Gaebel et al. 2013).

Şizofreni tanısı için iki önemli yenilik DSM-5'te dikkat çekmektedir. İlki, şizofreninin A ölçütünde yapılan değişikliktir. DSM-IV'te A tanı ölçütündeki belirtilerden en az ikisinin bulunması şartı bulunmaktaydı: Tek bir Schneideryen belirti diğer iki belirtiyeye eşdeğer sayılırken DSM-5 bu ayrıcalığa son vererek Schneideryen belirtiyi ortadan kaldırmaktadır. Diğer bir deyişle Schneideryen belirti şizofreni için artık patognomonik değildir. İkinci önemli değişiklik ise şizofreni alt tipleriyle ilgilidir. DSM-IV'te yer alan dezorganize, paranoid, ayrışmamış, rezidüel ve katatonik klasik alt tipleri DSM-5'te kaldırılmıştır. Buna gerekçe olarak alt tiplerin az kullanılması ve alt tiplerin varlığını düşündüren çalışmaların yöntem bakımından zayıf yönleri olması gösterilmiştir. Katatoninin ise bir ek tanımlayıcı olarak, şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar bölümünde yer alan tüm klinik tablolarda kullanılması önerilmiştir (Nietzel and Wakefield 1996).

2.4. ETYOLOJİ

Şizofrenin oluşma mekanizması halen bilinmemektedir. Bir çok farklı hastalığın benzer semptom ve bulgular ile seyretmesi ile oluşan bir sendrom olduğu düşünülmektedir (Fischer and Carpenter 2009). Bu heterojenite hastalığın altta yatan sebebinin bulunmasını güçleştirmekle. Bu durum hayvan modellerinin de hastalığa uyarlanmasını da zorlaştırır.

Çalışmalar daha çok genetik faktörler ve nörotransmitter sistemindeki aksamalara yönelik yapılmıştır. Genetik çalışmaların ana kaynağını monozigotik ve dizigotik ikiz çalışmaları oluşturmaktadır. Monozigotik ikizlerin genetik benzerliğinin %100 olmasına rağmen şizofreninin diğer kardeşte görülme oranı % 40-50 oranında görülmektedir. Dizigotik ikizlerde ise genetik benzerlik % 50 olmasına rağmen şizofreni görülme riski %10-20 oranında kalmaktadır. Bu çalışmalarda da görüldüğü gibi şizofreni en çok genetik faktörlerden etkilenmekte ancak bunun tek sorumlu olmadığı da açıkça monozigotik ikiz çalışmalarında gözlenmektedir (Kringlen 2000).

2.5. ŞİZOFRENİ TEDAVİSİ

2.5.1. Antipsikotik İlaçlarla Tedavi

Antipsikotik ilaçlar şizofreni tedavisinde ilk seçenektir. Çalışmalar şizofrenideki semptom ve davranışları üzerine etkili olduklarını göstermiştir (Buchanan, Kreyenbuhl et al. 2010). Antipsikotik tedavinin önemli yan etkileri bulunmaktadır ve bu durum çoğu zaman tedavi seçimini olumsuz etkilemektedir. Şizofreni hastalarının % 70 de semptomlarda kabul edilebilir seviyede iyileşme sağladıkları gözlenmiştir(Dixon, Lehman et al. 1995). Yapılan metaanaliz çalışmalarına göre klozapin hariç diğer antipsikotiklerin şizofreni tedavisinde birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir (Leucht, Corves et al. 2009). Antipsikotik ilaçlar iki grup halinde incelenmektedir. Atipik antipsikotiklerin ilk kullanıma gireni 1989 yılında

klozapin olmuştur. Son çalışmalarda dahi birinci nesil ve ikinci nesil antipsikotiklerin ayrımının nasıl yapılacağı konusunda kafa karışıklığı sürmektedir (Leucht, Corves et al. 2009).

2.5.2. Elektrokonvulsif Terapi

Elektrokonvulsif Terapi (EKT) düşük doz elektrik akımının elektrotlar yardımı ile beyine verilmesi ile nöbet oluşumunu sağlamak amacı ile kullanılmaktadır. Anestezi altında yapılan bu işlem ağır depresyon tedavisinde etkili olduğu gibi, bipolar bozukluk, şizofreni, şizoaffektif bozukluk, katatoni ve nöroleptik malign sendromda da etkili bir tedavi yöntemi olarak değerlendirilmektedir. Etkisi ve güvenilirliği açısından soru işaretleri barındırmamasına rağmen günümüzde ciddi anlamda stigmatize edilen bu yöntem tüm dünyada sıklıkla kullanılmaktadır (Lisanby 2007).

İlk olarak nöbetleri tetiklemek amacı ile kullanılan ajanlar kafur yağı ve metrazol olmuştur. 1938 yılında il kez EKT geliştirilmiş ve uygulanmaya başlanmıştır (Payne and Prudic 2009). EKT şizofreni tedavisinde etkin olarak kullanılmakta olan bir tedavi yöntemidir (Small, Milstein et al. 1982, Abraham and Kulhara 1987, Suzuki, Awata et al. 2006). Bu yöntem hastalarda hayat kalitesini artırmaktadır ve tedaviye dirençli şizofreni vakalarında iyi bir seçenektir (Garg, Chavan et al. 2011, Phutane, Thirthalli et al. 2011). Klozapine (Kupchik, Spivak et al. 2000) ve risperidona (Ravanić, Pantović et al. 2009) eklenerek EKT uygulaması yapılmış iki çalışmada belirgin fayda gösterilmiştir.

Yapılan bir çalışmada tek sefer EKT uygulamasında bile 1 saat sonra kanda lenfosit ve T8 hücrelerinde artışın gözlemlenmesi (Fischler, Bocken et al. 1992), İL 6 ve İL 1 beta düzeylerindeki artış (Lehtimäki, Keranen et al. 2008), Tümör nekroz alfa seviyesinde ise EKT uygulaması sonrası (Guloksuz, Rutten et al. 2014) azalma saptanmıştır. Yapılan bu çalışmaların sonuçları EKT ile inflamasyon arasında ilişki olabileceği fikrini ortaya koymuştur (Lehtimäki, Keranen et al. 2008). ECT' nin şizofreni hastalarındaki oksidatif stres düzeyini azalttığı

yönünde çalışmalar (Dahel, Al-Saffar et al. 2001) bulunsa da bunun aksi yönde çalışmalar da mevcuttur (Kartalci, Karabulut et al. 2011).

2.6. ŞİZOFRENİ VE İNFLAMASYON

Şizofreni ve inflamasyon ilişkisi birçok kez gösterilmiş farklı yönleri ile ortaya koyulmuş bir başlıktır (Kirkpatrick and Miller 2013). Prenatal infeksiyon ajanları tarafından etkilenen bireylerdeki şizofreni riskinin artması bu konuya odaklanmayı artırmıştır (Miller, Culpepper et al. 2013, Brown and Derkits 2014). Hayvan modelleri üzerinde yapılan birçok çalışma bunu desteklemiştir (Meyer, Feldon et al. 2009, Patterson 2009, Boksa 2010). Şizofreni hastalarının periferik kanlarındaki inflamatuvar sitokin seviyelerinin yüksekliği meta-analizlerle gösterilmiştir (Miller, Buckley et al. 2011). Diğer önemli çalışmalarda ise beyin omurilik sıvısında (BOS) artmış sitokin (Ganguli and Gubbi 1997), lökosit seviyesi (McAllister, Kammen et al. 1995, Nikkilâ°, Mî et al. 2014), mikroglia ve lenfosit aktivitesi (van Berckel, Bossong et al. 2008, Busse, Busse et al. 2012), oksidatif stres (Yao, Leonard et al. 2006) , anti-NMDA reseptörleri dikkat çekmektedir (Ezeoke, Mellor et al. 2013). Celecoxib ve aspirin gibi Non steroidal antienflamatuvar ilaçların ekleme tedavisinde antipsikotik özellikleri randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (Laan, Grobbee et al. 2010, Müller, Riedel et al. 2014). Literatürde oksidatif stres şizofrenide artmış olabileceği ve yada doğuştan antioksidatif mekanizmaların bu hastalarda yetersiz olabileceğini vurgulayan çalışmalarda mevcuttur (Maurer, Zierz et al. 2001, Srivastava, Barthwal et al. 2001).

2.7. ŞİZOFRENİ VE METABOLİK SENDROM

Metabolik sendrom giderek yaygınlaşan kardiyoasküler hastalıkların sıklığında yol açan genetik ve çevresel faktörler sonucu meydana gelen protombotik bir süreçtir (Grundy 1998).

Şizofrenide metabolik sendrom sıklığı % 37 olarak gösterilmiştir (Heiskanen, Niskanen et al. 2003). Antipsikotik kullanmamış şizofreni hastalarında bile diabet riskinin yüksek, kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin ise hasta olmayan kişilerle kıyasla iki katından daha fazla olduğu bilinmektedir (Hennekens, Hennekens et al. 2005). Şizofreni ve psikoz tablolarının tip iki diyabet riski açısından bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (Osby, Olsson et al. 2014).

Antipsikotik ilaçlarla tedavi kilo almaya, glukoz metabolizmasını bozmaya, tip 2 diabet başlangıcı oluşturmaya, metabolik sendrom geliştirmeye neden olduğu gösterilmiştir (Haupt and Newcomer 2001)

Statinler gibi bazı ilaçlar atipsikotiklerin oluşturdukları metabolik yan etkileri azaltmak için kullanılmış dislipidemi üzerine iyi gelmiştir (Marc De Hert, Kalnicka et al. 2006). Hayvalar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda bir PPAR gama agonisti olan rosiglitazon glukoz ve lipid seviyelerini düşürdüğü ancak insülin üzerine etkisi olmadığı gözlenmiştir. PPAR alfa agonisti olan fenofibrat'ın ise insülin seviyelerini de iyileştirdiği belirlenmiştir (Arulmozhi, Dwyer et al. 2006). PPAR gama gen polimorfizm'i olan zapi'nin indüklediği kilo alımı ile ilişkili olabileceği yapılan bir çalışmada bildirilmiştir (Herken, Erdal et al. 2009). Yakın zamanda yapılan bir çalışma ise bu sonucu doğrulamamış (Staeker, Leucht et al. 2012) ve PPAR gama ve PPAR alfa gen polimorfizm'i klozapin'in indüklediği kilo alımı ile ilgisi olmadığını gösteren bir çalışma yayınlanmıştır (Kang, Lee et al. 2011). Özellikle PPAR D'nin genetik varyasyonunun şizofrenideki obezite ile ilişkisi kurulmuştur (Hu, Jia et al. 2006, Sun, Liu et al. 2008).

2.8. PEROKSİZOM PROLİFERATÖR AKTİVE EDİLMİŞ

RESEPTÖRLER

Nükleer hormon reseptör süperfamilyasına dahil olan bu reseptörler ligant bağımlı transkripsiyon faktörlerini ve spesifik DNA bölgelerini etkilemektedir (Houseknecht, Cole et al. 2002). Bu moleküller lipid glukoz metabolizmasında, inflamatuvar yollar ve hücre diferansiyasyonunda görev almaktadırlar. Periferik immün sistem hücrelerinde ve beyinin birçok bölgelerinde ekspresyone edilmektedir (Heneka and Landreth 2007, Kapadia, Yi et al. 2008).

Son çalışmalar göstermektedir ki, PPAR ailesi, özellikle de PPAR γ beyin fizyolojisinde önemli rol almakta ve SSS' ni ilgilendiren nöroinflamatuvar rahatsızlıklar için potansiyel tedavi seçenekleri oluşturmaktadır (Martínez-Gras, Pérez-Nievas et al. 2011). PPAR γ 'nın antiinflamatuvar etkisi Alzheimer hastalığı ve Multiple skleroz (MS) gibi birçok hastalık için oluşturulmuş hayvan modellerinde gösterilmiştir (Feinstein 2003, Heneka and Landreth 2007, Kapadia, Yi et al. 2008).

Laboratuvar ortamında stres etkisi altında bırakılmış beyin üzerindeki oksidatif ve inflamatuvar baskıyı hem yapay, hem de doğal PPAR γ agonistlerinin azalttığı gösterilmiştir (García-Bueno, Madrigal et al. 2005).

Özellikle COX derivelerinin; deoxyprostaglandins (D and J series, specially 15-deoxy-PGJ₂, 15d-PGJ₂) antiinflamatuvar etkilerini PPAR γ reseptörleri üzerinden göstermektedirler (Forman, Chen et al. 1997). PPAR γ 'nın etkilediği önemli inflamatuvar marker ise nuklear transkripsiyon faktör kapp B (NF κ B)'dir (García-Bueno, Caso et al. 2007).

Önceki çalışmalardan vurgulandığı üzere PPAR γ 'ın santral nöronal nöroprotektif mediyatör olduğu anlaşılmaktadır (Galea, Heneka et al. 2003). Prefrontal korteks ve bazal nukleuslar şizofrenideki semptomatolojide önemli rol almaktadır (Sorg, Manoliu et al. 2013, Ursu, Kring et al. 2014). Bu iki alan özellikle PPAR α ve PPAR γ seviyelerinin yüksek olduğu

yerlerdir (Moreno, Farioli-Vecchioli et al. 2004). Şimdiye kadar PPAR γ agonistleri verilerek şizofreni hastaları üzerinde yapılmış çalışma bulunmamaktadır (Rolland, Deguil et al. 2013). Bir PPAR γ agonisti olan fenofibrat verilerek yapılan tek prelinik çalışmada neonatal ratlarda şizofreni benzeri semptomlarda gerileme gözlenmemiştir (Rolland, Marche et al. 2012). Şizofreni ile PPAR'ların direk genetik ilişkisi gösterilememiştir (Mathur, Law et al. 2009). PPAR D'nin Çin popülasyonunda yapılan bir çalışmada şizofreni ile ilişkisi bulunmuştur (Sun, Liu et al. 2008). Son yıllarda endokannabinoid sistem ile PPAR'lar arasındaki ilişkiye vurgu yapan çalışmalar artmaktadır (Romano and Lograno 2012, Scuderi, Valenza et al. 2012). Özellikle PPAR alfa' nın şizofrenlerdeki endokannabinoid sistemi aktive ettiği düşünülmektedir (Costa, Squassina et al. 2013). İki yeni çalışmada, PPAR γ agonisti olan poliglitanun NMDA agonistlerinin etkilerini bloke ettiğini gösterilmiştir (Salehi-Sadaghiani, Javadi-Paydar et al. 2012, Costa, Squassina et al. 2013).

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

3.1. ÖRNEKLEM

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri kliniğinde yatan, DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış, antipsikotik tedavisine direnç göstermekte, ya da daha önceden EKT tedavisine iyi yanıt aldığı bilinen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastalar akut alevlenme ile Nisan 2014 –Haziran 2015 tarihleri arasında servisimize yatırılmıştır. Toplam 40 hasta çalışma için değerlendirilmiştir. Dört tanesinin tanısı EKT sürecinde değiştirildiği için (şizoaffektif bozukluk, psikotik depresyon, organik sebebe bağlı psikoz), 4 tanesinin EKT' e bağlı konfüzyon ve çeşitli nedenlerle EKT tedavisinin sonlandırılması sebebiyle çalışmadan çıkarılmıştır. Ancak bunların 32 tanesi çalışma için uygun kriterleri karşılamış ve serum örnekleri değerlendirilerek sonuçlandırılmıştır.

Tüm katılımcılardan 4 ml serum örneği alınarak bu örnekler hemen 3000 rpm de 10 dk santrifüj edilip 2 ayrı 1,5' luk ependorfda -80'e kaldırıldı. Bu örnekler Human Peroksizom Proliferatif Aktivatör Gama Reseptör Aktivitesi kiti (Catalogue No. 201-12-1512) kullanılarak Elisa yöntemi ile ölçüldü. Kitin sensitivitesi 2,114 ng/ml, ölçüm aralığı 2,5 ila 720 ng/ml idi.

Tüm katılımcılara Sosyodemografik veri formu doldurulmuştur. Her katılımcıya çalışma hakkında açık bilgi verilmiş, aydınlatılmış onam formunu okuması istenmiştir. Tüm hastalara ise Pozitif ve Negatif sendrom ölçeği, Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği uygulanmıştır.

Çalışmaya alınma ölçütleri:

1. DSM-IV-TR tanı kriterlerine göre şizofreni tanısı almış hastalar
2. 18-60 yaş arasında olmak
3. En az ilkokul mezunu olmak
4. Araştırmanın amacı ve uygulanacak testler açıklandıktan sonra araştırmaya katılmayı kabul etmiş olmak
5. Katatonik şizofreni alt tipi ve şizofreni tedavisine yanıt vermeyen şizofreni hastaları
6. Daha önce EKT tedavisine iyi yanıt öyküsü
7. Hasta ve hasta yakınlarının EKT tercih etmesi

Çalışmadan dışlanma Ölçütleri:

1. DSM-IV-TR Tanı kriterine göre şizofreni haricinde 1. Eksen tanısının olması
2. Mental retardasyon, kafa travması, nörolojik hastalık, alkol ya da madde etkisi altında olması gibi kişinin kooperasyon ve bilişsel fonksiyonlarını bozan durumların bulunması
3. Psikiyatrik veya başka bir beyin cerrahi girişim öyküsünün olması
4. Şimdi veya geçmişte sistemik bir otoimmün hastalığının olması
5. Sağlıklı kontrol grubunda 1. Derece akrabasında şizofreni tanısı alan hasta olması
6. Son 6 ay içinde EKT yapılmış olması

3.2. ÇALIŞMADA KULLANILAN GEREÇLER

3.2.1. EKT

Tüm hastalara genel anestezi altında haftada iki kez uygulanacak şekilde EKT yapılmıştır. Kliniğimizde rutin olarak EKT bilateral uygulanmaktadır. Hastalarımızın tamamına elektrotlar bitemporal yerleştirilerek uygulanmıştır. EKT uygulaması sırasında anestezi ilaç olarak propofol (1 mg/kg), kas gevşetici olarak süksinil kolin (0,5 mg /kg) ve oksijen verilmiştir. Sabit, bifazik ve kısa atışlı(puls) dalga formu EKT cihazı kullanılmıştır. Elektrik şarjları 250-350 milicolomb arasında ve akım 0.5 – 2.0 saniye sıklığında 550-800 mili Amper aralığında ayarlanmıştır. Uygun dozun ayarlanmasında etkinlik ve yan etki kontrolü dikkate alınmış, en düşük elektrik uyarımı ile başlanarak nöbet oluşuncaya kadar sistematik artırım yapılmıştır. 20 saniyeden fazla süren nöbetler etkili olarak değerlendirilmiştir. EKT uygulaması sabah saatlerinde yapılmış, hastaların gece boyunca aç kalmaları istenmiştir. Konvülsiyon sırasında ventilasyon devam ettiği için kan basıncı ve oksijen saturasyonu her nöbet öncesinde ve nöbet sırasında monitörize edilmiştir. Hemşirelik hizmetleri nöbet sonrasında hasta kendine gelene kadar devam etmiştir.

3.2.2. Sosyodemografik Veri Formu

Katılımcıların özelliklerini ortaya çıkarmak amacıyla yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, meslek, hastalıklarının ne kadar zamandır var olduğunu, son atak sürelerinin ne kadar zaman olduğu, kullandığı ilaçları, yan etkileri sorgulamayı amaçlayan bir formdur.(Ek-

1)

3.2.3. DSM-IV Eksen Tanıları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Ölçeği

(SCID-I):

Birinci eksen ruhsal bozukluklarının tanılarının konması için geliştirilmiş bir klinik görüşme yöntemidir. Türk toplumunda uyarlama ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (First, Spitzer et al. 1997, Çorapçıoğlu, Aydemir et al. 1999).

3.2.4. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği:

PANSS, şizofreninin pozitif ve negatif bulgularını değerlendirmede en sık kullanılan ölçeklerden biridir. Kay ve ark. (Kay, Flszbein et al. 1987) tarafından geliştirilen 30 maddelik ve yedi puanlı şiddet değerlendirmesini içeren yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir olmakla, yedisi pozitif semptomlar alt ölçeğine, yedisi negatif semptomlar alt ölçeğine ve geri kalan on altısı genel psikopatoloji alt ölçeğine aittir. Türkçe' ye, Kostakoğlu ve arkadaşları (Kostakoğlu, Batur et al. 1999) tarafından uyarlanmıştır.

3.2.6. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği

Addington ve arkadaşları (Addington, Addington et al. 1993) tarafından geliştirilmiş şizofreni hastalarında depresyonu değerlendirmek ve depresif belirtilerin düzeyini ve şiddet değişimini ölçmeye yarayan, görüşmecinin değerlendirdiği bir ölçektir. Toplam 9 maddeden oluşmakta, dörtlü Likert tipi ölçüm sağlamaktadır. Ölçeğin Türkçe için duyarlılık ve özgüllük makalesinde kesme puanının 11/12 olarak kabul edildiği belirtilmiştir (Aydemir, Esen Danacı et al. 2000).

3.3. İSTATİKSEL İNCELEMELER

İstatistiksel verilerin değerlendirilmesinde bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 21 ile yapılmıştır. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığının anlaşılması amacı ile Kolmogorov- Smirnov testi kullanılmıştır. Farkları normal dağılıma uyan

iki ölçüm arasındaki farkın anlamlılığını test ederken Paired Sample T test kullanıldı. Normal dağılıma uymadığında iki bağımlı grup arasındaki fark incelenirken Wilcoxon Signed Ranks Test kullanıldı. Gruplar arasında ki kesikli değişkenlerin dağılımını incelerken Ki kare testi kullanıldı. Pearson korelasyon analizi ile bağımsız değişkenler arasındaki doğrusal ilişkinin yönü ve gücü değerlendirildi. Sıralı ve normal dağılıma uymayan değişkenlerin korelasyon incelenmesi için Spearman sıra korelasyonu kullanıldı. Tüm karşılaştırmalarda $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİLER

Araştırmaya Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında Şizofreni tanısı konmuş 32 hasta ve kontrol grubu olarak da herhangi bir psikiyatrik bozukluğu olmayan, birinci derece akrabaları arasında psikiyatrik tanı ve tedavi almış kimse bulunmayan 31 sağlıklı kişi dahil edildi.

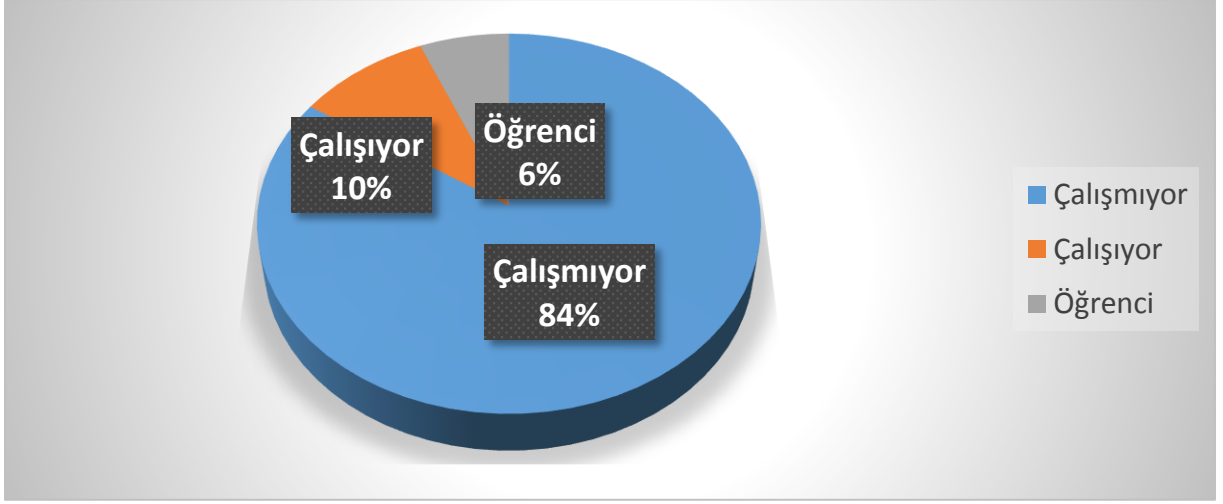
Katılımcıların yaş ortalaması 39.00 ± 11.94 bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş açısından anlamlı fark gözlenmedi ($p=0.254$). Hasta grubunun yaş ortalaması 38.91 ± 13.13 yıl iken, kontrol grubunda bu değer 39.10 ± 10.79 yıl idi. Sağlıklı grupta on üç olan kadın gönüllü oranı %41,9 iken, on sekiz olan erkek gönüllü oranı %58,1 idi. Şizofreni hastalarında ise bu oran 16 kadın ile %50 idi (Şekil 3). Her iki grup cinsiyet açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmemiştir ($X^2=0.412$, $p=0.521$). Her iki grubu eğitim durumları açısından karşılaştırdığımızda ise hasta grubunun 9.72 ± 03.48 yıl eğitim aldığını, benzer şekilde sağlıklı grubun ise 10.52 ± 02.98 yıl eğitim aldığını görülmüştür. Her iki grubun eğitim yılı açısından aralarında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.110$). Çalışma durumu ise hasta grubuna 27 kişi çalışmıyorken (%84,4), 3 kişi çalışıyor ve iki kişi ise öğrenciliğine devam ediyordu (Şekil 1). Sağlıklı kontrol grubunda ise 26 kişi (%83,9) çalışmıyorken % 16,1 çalışmıyordu. Çalışma durumu konusunda her iki grup anlamlı fark gösteriyordu ($X^2=35.35$, $p<0.001$). Hasta grubunda 10 kişi (%68,8) evli, 22 kişi (%31,3) bekar idi (Şekil 2). Sağlıklı kontrol grubunda ise 15 kişi (%48,4) evli, 16 kişi (%51,6) ise bekar idi. Her iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi ($X^2=1.932$, $p=0.165$). Katılımcıların alışkanlıkları incelendiğinde sigara kullanımı hasta grupta 15 kişi (% 46,9), kullanmayan hasta sayısı ise 17 idi (%53,1) .Sağlıklı kontrol grubunda sigara kullanım yaygınlığı 17 kişi ile %54,8 iken, kullanmayan kişi sayısı 14 idi (%45,2). Sigara kullanımı açısından arasında anlamlı fark gözlenmedi ($X^2=0.400$, $p= 0.527$). (Tablo 1)

Tablo 1. Sosyodemografik Veriler

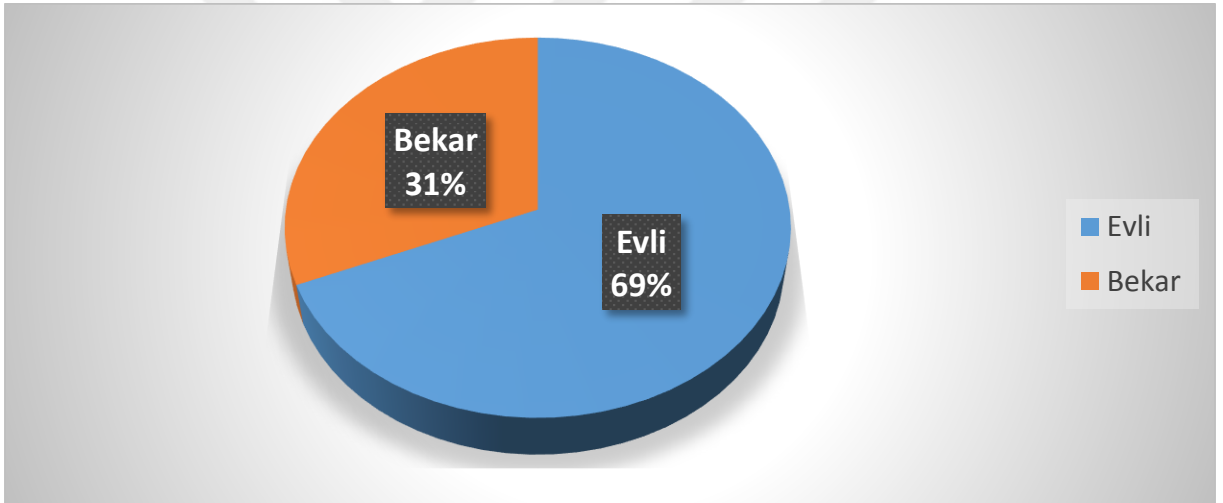
	Hastalar n=32	Sağlıklı N =31	p
¹ Yaş(Yıl±SS)	38.91±13.13	39.10±10.79	0.254
² Cinsiyet(Kadın / Erkek)	16 / 18	13 / 18	0.521
¹ Eğitim Durumu(Yıl±SS)	9.72±03.48	10.52±02.98	0.110
² Medeni Durumu (Evli/Bekar)	197	120	0.165
² Çalışma Durumu(Çalışıyor /Çalışmıyor/Öğrenci)	3 /27 /2	26 /5/ 0	<0.001*
² Sigara (Var/ Yok)	15/17	17/14	0.527

¹Student T Testi,, ²Ki Kare Testi

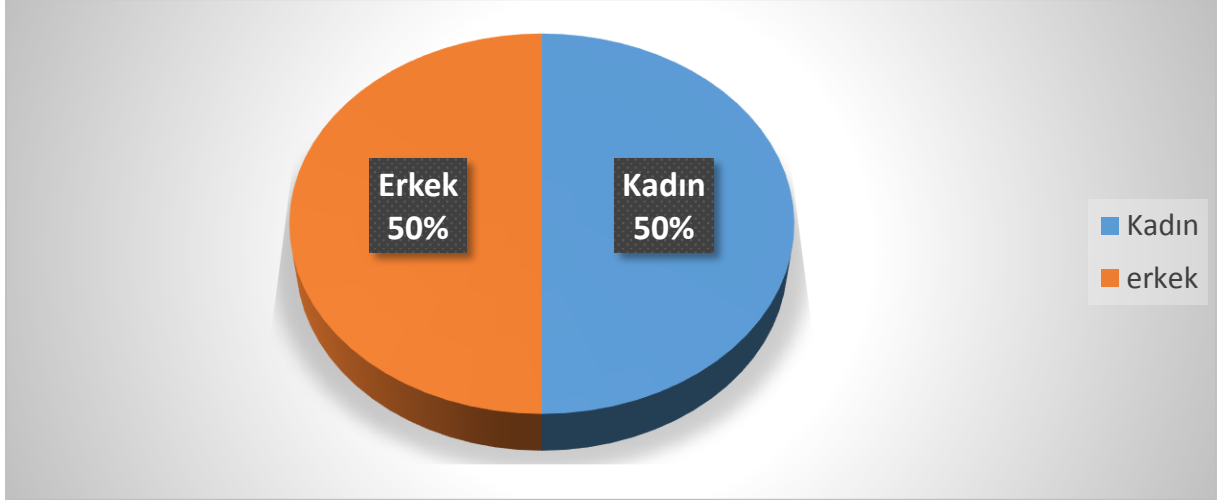
Hastaların klinik özellikleri incelendiğinde ortalama hastalık başlangıç yaşı 27.03±11.20 yıl olarak hesaplandı. Son atak sürelerinin ortalaması ise 2.33±1.06 ay idi. Toplam yatış sayılarının ortalaması 4.06±2.74 kez idi. Son yatış süresinin ise 33.31±06.64 gün idi. Hastalar ortalama 701.56±220.87 mg klorpromazin eşdeğeri dozda antipsikotik tedavi almaktaydı. Hastaların % 50'si (n=16) birincil ilaç olarak klozapin, %25'i (n=8) risperidon, % 3,1'i (n=1) amilsülpirid, % 12,5'i (n=4) olanzapin, %9,4'ü (n=3) haloperidol kullanmaktaydı. (Şekil 4)



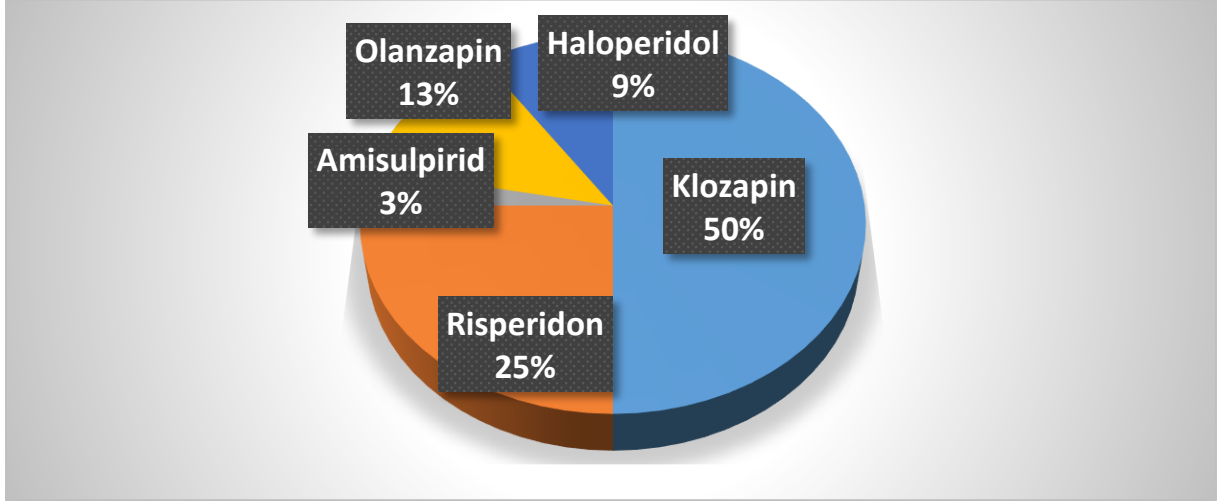
Şekil 1. Hastaların Çalışma Durumu



Şekil 2. Hastaların Medeni Durumu



Şekil 3. Hastaların Cinsiyeti

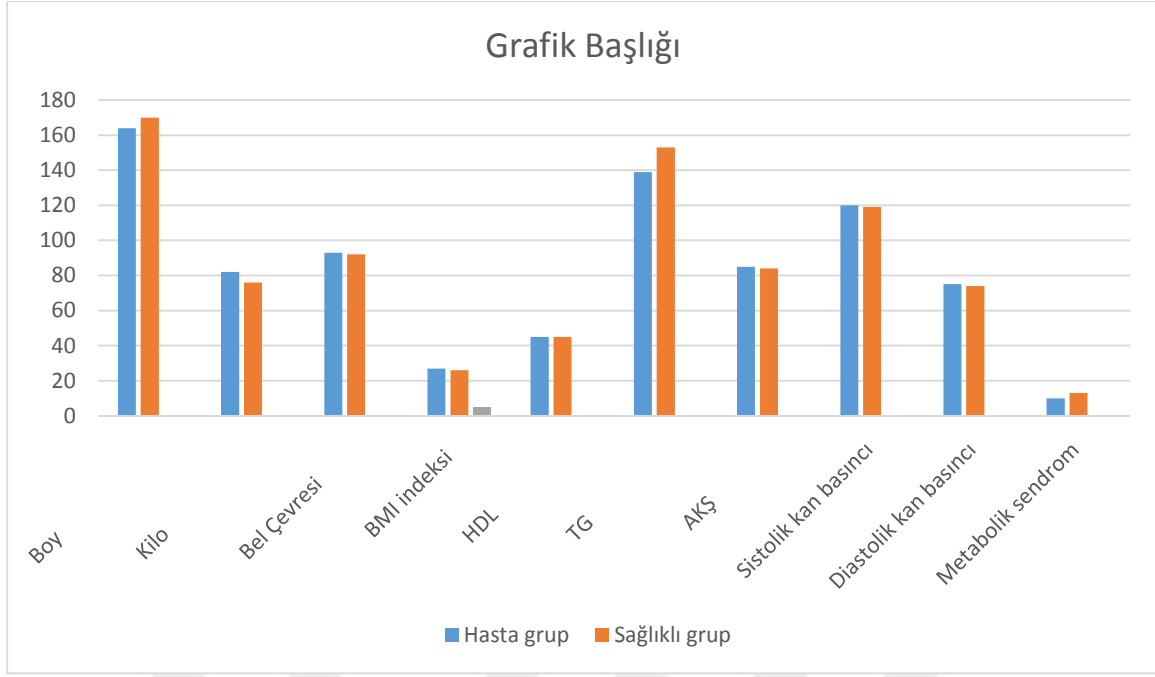


Şekil 4. Hastaların kullandıkları ilaçlar

Antikolinergik ajan kullanımı hastaların %53,1'inde (n=17) var iken, %46,9'unda (n=15) yoktu. Hastalar ortalama 6.50 ± 0.84 kez EKT uygulaması almıştı. Soygeçmiş özellikleri incelendiğinde hastaların birinci derece akrabalarında psikiyatrik hastalık oranı %37.5(n=12) olarak saptandı. Bunların 8'i şizofreni, 2' bipolar bozukluk, 1'i depresyon, 1'i anksiyete bozukluğu idi.(Tablo 2) (Şekil 4)

Tablo 2. Hastaların Klinik Özelliklerinin Ortalama Değerleri

Hasta n=32	
Hastalığın Başlangıç Yaşı(Yıl±SS)	27.03±11.20
Son Atak Süresi(Ay±SS)	2.33±1.06
Toplam Yatış Sayısı±SS	4.06±2.74
Son Yatış Süresi(Gün±SS)	33.31±06.64
Toplam EKT Seansı	6.50±0.84
Kullandıkları İlaçlar	
• Klozapin	16
• Risperidion	8
• Amilsülpirid	1
• Olanzapin	4
• Haloperidol	3
Toplam Klorpromazin Eş Değer Dozu(mg±SS)	701.56±220.87
Antikolinergik Ajan Kullanımı(Var / Yok)	17/15
Soygeçmiş Özellikleri(Var / Yok)	12/20
• Şizofreni	8
• Bipolar	2
• Depresyon	1
• Anksiyete Bozukluğu	1



Şekil 5. Hasta ve Sağlıklı grup metabolik parametreler

Metabolik Sendrom (MetS) parametreleri (AKŞ, HDL, trigliserid, bel çevresi, tansiyon) ve boy, kilo, BMİ gibi diğer parametreler sağlıklı ve hasta grubunda karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmemiştir. Hasta grubunda MetS parametrelerini karşılayan kişi sayısı 10 iken, kontrol grubunda 13 kişi idi. Her iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p= 0.378$) (Tablo 3)(Şekil 5).

Tablo 3. Hastaların ve Sağlıklı Grubunun Metabolik Özellikleri

	<i>Birim</i>	Hasta n=32 ortalama±SS	Sağlıklı n=31 ortalama±SS	P
¹ Boy	<i>cm</i>	164.56±22.67	170.83±07.08	0.341
¹ Kilo	<i>kg</i>	82.68±28.25	76.32±14.24	0.783
¹ Bel Çevresi	<i>cm</i>	93.03±12.19	92.45±15.57	0.989
¹ BMI indeksi	<i>cm²/kg</i>	27.00±07.13	26.06±04.84	0.710
¹ HDL	<i>mg/dl</i>	45.93±11.37	45.58±09.82	0.879
¹ TG	<i>mg/dl</i>	139.15±78.30	153.41±81.37	0.328
¹ AKŞ	<i>mg/dl</i>	85.18±37.76	84.58±34.52	0.901
¹ Sistolik kan basıncı	<i>mm Hg</i>	120.31±11.97	119.67±12.97	0.959
¹ Diastolik kan basıncı	<i>mm Hg</i>	75.93±08.74	74.51±08.09	0.642
² Metabolik send (Var /Yok)		10/22	13/18	0.378

¹Mann-Whitney U test, ²Ki Kare test

Hasta grubu EKT öncesi ve EKT sonrası klinik ölçekler ile değerlendirildiğinde; Toplam PANNS skoru, Pozitif belirtiler Skoru, Negatif belirtiler Skoru, Genel psikopatoloji Skoru, Calgary depresyon Skoru açısından anlamlı düzelme göstermekteydi. Calgary Depresyon ölçeği EKT öncesi şizofreni hastalarında ortalama 1.35±02.24 idi.

Tablo 4. Hastaların EKT Öncesi ve Sonrası Klinik Ölçekler ile Değerlendirilmesi

	EKT Öncesi n=32 ortalama±SS	EKT Sonrası n=32 ortalama±SS	P
¹ PANNS Toplam Skoru	101.65±14.53	59.55±18.24	<0.001
¹ Pozitif Belirtiler Skoru	28.45±05.92	13.10±04.442	<0.001
¹ Negatif Belirtiler Skoru	25.55±07.33	16.90±07.28	<0.001
¹ Genel Psikopatoloji Ölçeği	47.65±08.58	29.89±08.64	<0.001
¹ Calgari Depresyon Skoru	1.35±02.24	0.26±08.81	0.001

¹Paired samples T test

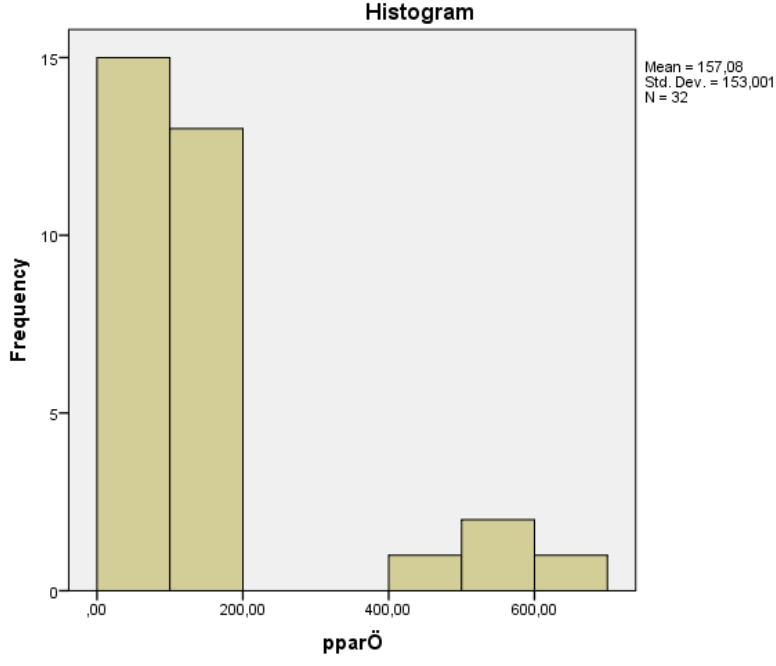
Hastaların EKT öncesi ve sonrası PPAR γ düzeyleri karşılaştırıldığında hastaların EKT öncesi ortalama PPAR γ düzeyi 157,08±153,00 ng/ ml, EKT sonrası ortalama 153,41±155,07 ng/ ml idi. İki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır (p=0,092).

Tablo 5. PPAR γ değerlerinin EKT öncesi ve sonrası karşılaştırılması

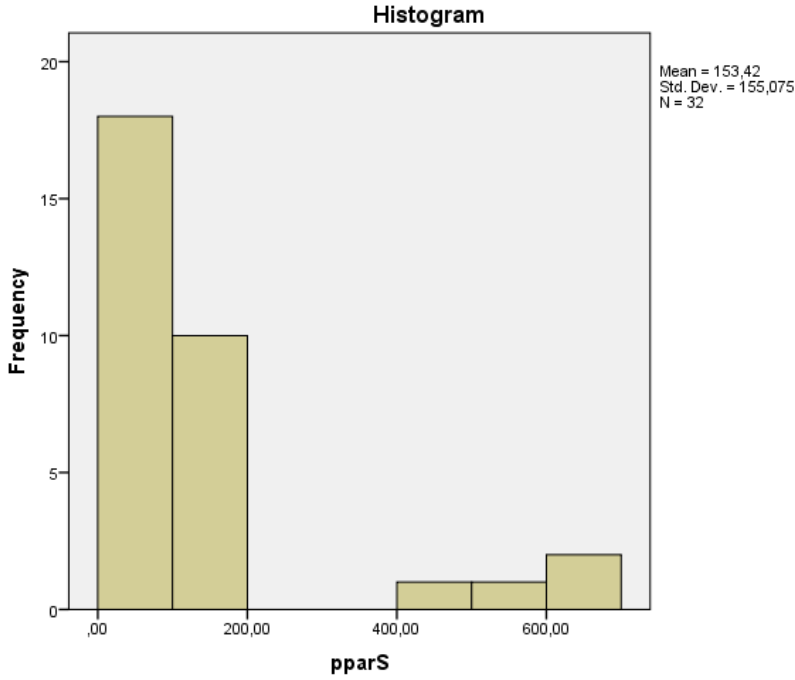
	EKT öncesi ortalama±SS	EKT sonrası ortalama±SS	P
¹ PPAR γ (ng/ ml)	157,08±153,00	153,41±155,01	0,092

¹Wilcoxon signed ranks test

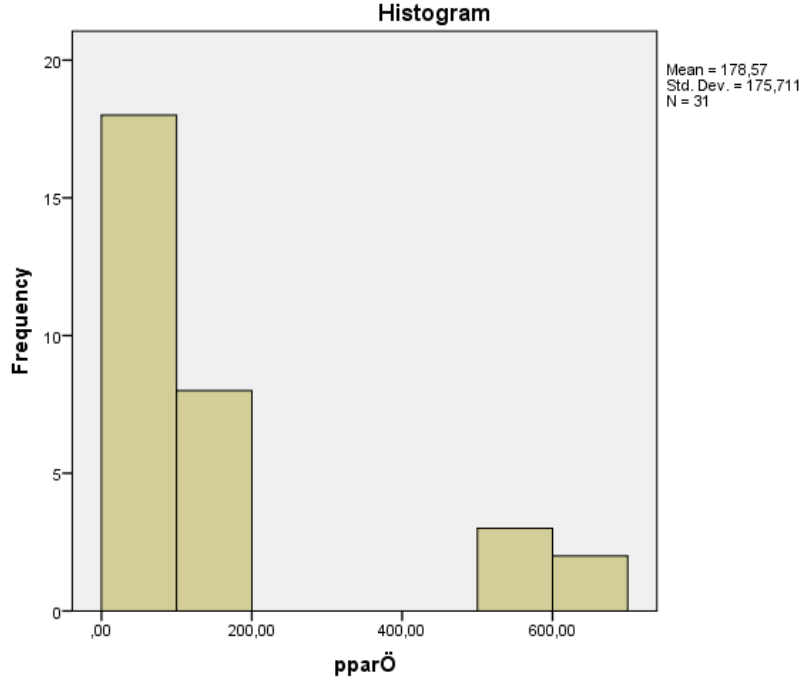
Hasta ve sağlıklı grup karşılaştırıldığında PPAR γ hastaların 157,08±153,00 ng/ ml, sağlıklı grubun ise 178,56±175,71. İki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır (p=0,417).



Şekil 6. Şizofreni Hastalarında EKT öncesi PPAR γ düzeyi



Şekil 7. Şizofreni Hastalarında EKT sonrası PPAR γ düzeyi



Şekil 8. Kontrol grubunda PPAR γ düzeyi

Tablo 6. PPAR γ değerlerinin hasta ve sağlıklı grupta karşılaştırılması

	Hasta ortalama \pm SS	Sağlıklı ortalama \pm SS	P
¹ PPAR γ (ng/ ml)	157,08 \pm 153,00	178,56 \pm 175,71	0,826

¹Mann Whitney U testi

Hastaların serum PPAR γ düzeylerinin metabolik özelliklerle korelasyonu gözlenmemiştir. (Tablo 7)

Tablo 7. PPAR γ değerlerinin metabolik özellikler ile ilişkisi.

	AKŞ	Bel çevresi	HDL	TG	Sistolik TA	Diastolik TA
PPAR γ (ng/ ml)	$r_o = 0.212$ $p = 0.245$	$r_o = 0.086$ $p = 0.639$	$r_o = 0.047$ $p = 0.794$	$r_o = 0.336$ $p = 0.060$	$r_o = 0.038$ $p = 0.836$	$r_o = 0.023$ $p = 0.901$

Spearman'ın bağıntı analizi testi kullanıldı.

Hastaların serum PPAR γ düzeylerinin hastalık özellikleri ile ilişkisi gözlenmemiş olup EKT sonrası PPAR γ aktivitesinin hastalık yaşı ile körele olduğu gözlenmiştir ($r_o = 0.482$, $p=0.005$).

Tablo 8. PPAR γ değerlerinin hastalık özellikleri ile ilişkisi.

	Hastalık başlangıç yaşı	Yatış sayısı	Son yatış süresi (gün)	PANNS
EKT öncesi	$r_o = 0.239$	$r_o = 0.170$	$r_o = 0.020$	$r_o = 0.066$
PPAR γ (ng/ ml)	$p=0.188$	$p=0.351$	$p=0.914$	$p=0.723$
EKT sonrası	$r_o = 0.482$	$r_o = 0.053$	$r_o = 0.027$	$r_o = 0.154$
PPAR γ (ng/ ml)	$p=0.005^*$	$p=0.772$	$p=0.882$	$p=0.409$

Spearman'ın bağıntı analizi testi kullanıldı.

Eğer hasta ve kontrol grubundaki metabolik sendrom parametrelerini taşıyan katılımcıları serum PPAR γ düzeyleri üzerinde karşılaştırsak; hasta grupta ($n=10$) ortalama 172.03 ± 168.83 , kontrol grubunda ortalama 184.78 ± 167.80 idi. İki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p= 0,308$).

Katılımcılar arasından metabolik sendrom özellikleri taşıyanlar dışlanırsa ve serum PPAR γ düzeyleri karşılaştırılırsa; hasta grupta ($n=22$) ortalama 150.28 ± 148.94 , kontrol grubunda ($n=18$) ortalama 174.07 ± 185.89 idi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

Sağlıklı grubun ortalama serum PPAR γ düzeyleri ($178,56 \pm 175,71$) ile şizofreni hastalarının EKT sonrası ortalama serum PPAR γ düzeyleri ($153,41 \pm 155,01$) arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ($p= 0.316$).

5. TARTIŞMA

Bu araştırma şizofreni hastalarının serum PPAR γ düzeylerini ve EKT sonrası erken dönemde nasıl etkilendiğini araştırmıştır. PPAR γ 'nın transkripsiyon faktörleriyle dolaylı etkileşimi aracılığıyla potent bir anti-inflamatuar ajan gibi davranması yağ ve glukoz metabolizması üzerine olan etkileri (Kliwer, Lenhard et al. 1995, Schopfer, Lin et al. 2005) bu molekülün şizofreni etiyojisi ve/veya şizofrenideki metabolik düzensizliklerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

PPAR γ aktivitesinin beyindeki inflamatuvar süreçlere olan bu potansiyel etkisi şizofreni hastalarında nasıl bir etki oluşturacağını düşündürmüştür, özellikle de PPAR γ agonistlerinin tedavi edici olabileceği tezini ortaya atılmasına sebep olmuştur (Kirkpatrick and Miller 2013). PPAR alfa agonistlerinin dopaminerjik nöronlar üzerinde direk rol aldığı bunun antipsikotik etkinliğini açıkladığı varsayılmıştır (Melis, Carta et al. 2010).

Yine endokannabinoid sistem üzerine etkisi olan PPAR alfa'nın şizofreni hassasiyetinde rol alan endokannabinoid sistemle ilişkisi dikkat çekmiştir (Romano and Lograno 2012, Scuderi, Valenza et al. 2012). PPAR γ agonisti pioglitazonun NMDAR agonistlerini bloke ettiğini gösteren çalışmalar ise glutamaterjik sistem ile ilişkiye vurgu yapmaktadır. Glutamaterjik sistem şizofrenideki bilişsel semptomlarla ve hayvan modellerindeki psikotik semptomlarla ilişkide önemlidir. Ancak bu ilişkileri henüz net bir şekilde ortaya koyan çalışma olmamıştır.

Bir PPAR agonisti olan fenofibratın şizofreni semptomlarını deneysel hayvan modellerinde geri döndürdüğüne dair kanıtlar dışında bu konu çalışılmamıştır. Bu çalışmada hayvan deneylerinde kullanılan irkilme refleksinin prepulse inhibisyonu (PPI) şizofreni semptomları ile ilişkilendirilmiş, neonatal dönemdeki sıçanlarda beyinlerinde oluşturulan lezyonlara bağlı PPI anomaliliklerinin fenofibrat ile geri dönüştürüldüğü belirlenmiştir (Braff 2010).

Martínez-Gras ve ark. yaptığı 2011 yılındaki bir çalışmada 32 paranoid tipte erkek şizofreni hastasında, sağlıklı kontrollere göre PPAR γ düzeylerinin daha düşük olduğunu ve bunun şizofrenideki antiinflamatuvar yetersizlikle ilişkili olduğunu öne sürmüştür (Martínez-Gras, Pérez-Nievas et al. 2011). Bu ilişkinin genetik temeli olduğu konusunda farklı sonuçlar gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Mathur, Law et al. 2009).

PPAR γ exprese edildiği yerleri büyük bir bölümünü periferik immün hücreleri ve beyin oluşturmaktadır (Heneka and Landreth 2007). PPAR'lar (özellikle PPAR γ) beyindeki inflamasyonla ve oksidatif stresle ilişkilendiren birçok çalışma olmuştur (García-Bueno, Madrigal et al. 2005). Martínez-Gras ve ark. yaptığı çalışmada özellikle periferik immün hücreler santrifüj edilerek PPAR γ ekspresyonu bu hücrelerde bakılmış. Periferik immün hücreler inflamasyon ile ilgili patolojilerle daha kolay ilişkilendirilebilecek doku bölgelerindedir. Ancak bizim çalışmamız serum PPAR γ düzeyin ölçmüş ve değerlendirmiştir. Asıl etkisini beyin dokusunda ki nöroinflamasyon üzerine yapan PPAR γ için serum düzeyini incelemek çalışmamız için dezavantaj oluşturmaktadır. PPAR γ düzeyinin sağlıklı grup ile hasta grubu arasında farklı bulmamızın nedenlerinden biriside bu konu sayılabilir.

EKT'in etki mekanizması halen bilinmemektedir. Çeşitli görüşler olan bu alanda inflamasyon mediyatörleri araştırılmıştır. Özellikle NK hücreleri üzerine odaklanan çalışmalar bu hücrelerin sayısının EKT ile beraber arttığını (Albrecht, Helderman et al. 1985, Fischler, Bocken et al. 1992, Kronfol, Nair et al. 2002), İL-6 aktivitesinin tek uygulama ile yükseldiğini (Kronfol, Lemay et al. 1990), göstermiştir. Tek sefer EKT uygulaması ile 3 saat boyunca inflamatuvar markerlerin yükseldiğini ve 24. Saatte eski haline döndükleri yapılan bir çalışmada belirlenmiştir (Lehtimäki, Keränen et al. 2008).

Çalışmamız şizofreni hastalarındaki EKT tedavisi ile PPAR γ aktivitesini ilişkilendirmeye çalışan ilk çalışmadır.

Çalışmamızda serum PPAR γ düzeyleri EKT önce hasta grubunda $157,08 \pm 153,00$ ng/ml EKT sonrası hasta grubunda $153,41 \pm 155,01$ ng/ml kontrol grubunda ise $178,56 \pm 175,71$ ng/ml olarak bulunmuştur. Çalışmamızın en önemli bulguları EKT ile şizofreni hastalarında Serum PPAR γ düzeyinin değişmemesi ve kontrol grubu ile hasta grubu arasında anlamlı fark bulunamamasıydı. Bir diğer bulgumuz ise sağlıklı grubun ortalama serum PPAR γ düzeyleri ($178,56 \pm 175,71$) ile şizofreni hastalarının EKT sonrası ortalama serum PPAR γ düzeyleri ($153,41 \pm 155,01$) arasında anlamlı fark göstermemiş olmasıydı.

Durak ve ark. 2014 yılında yaptıkları sadece erkek hastalardan oluşan antipsikotik tedaviyi bırakıp psikotik alevlenme yaşayan hastaların serum PPAR γ düzeylerinin sağlıklı kontrollerle bizim bulgularımıza uyumlu olarak farklı bulmamıştır (Durak ve ark. 2014)

Daha önce Martínez-Gras ve ark. yaptığı 2012 deki çalışmada anlamlı farklılık gözlenmiştir. Burda bizim çalışmamızdan en büyük farklılığı bizim hastalarımızın birçoğu uzun yıllardır tedavi görmekte olup, tedaviye dirençliydi. Kronik hastalığın ve kronik hastalık üzerine binen alevlenmenin antiinflamatuvar ve antioksidan sistemi tüketmiş olabileceği, EKT ile klinik düzelmeye gözlenirse bile bu düzelmeye olasılıkla tedaviye dirençli olmayan şizofreni hastalarına göre daha az olduğu ve bu nedenlerle PPAR düzeyinin anlamlı olarak yükselmediği düşünülebilir. Ek olarak EKT' nin antioksidasyonu düzeltmediğini gösteren yayınlar vardır (VİRİT, Dalkilic et al. 2010, Kartalci, Karabulut et al. 2011, Kalelioglu, Genc et al. 2014). Bazı yayınlarda ise EKT'nin inflamasyon üzerine etkilerinin olmadığı vurgulanmaktadır (Giltay, Kho et al. 2008).

Hatlarımıza uyguladığımız Calgary depreyon ölçeği EKT öncesi dönemde bile ortalama 1.35 ± 0.24 düzeyinde ölçülmüştü. Şizofrenideki depresif semptomları ölçmek için kullanılan bu ölçeğin Türkçe formu için kullanılan kesme puanı 11-12' dir. Görüldüğü üzere

hastalarımızın depresif özellikler göstermemektedir. Bu yüzden hastalarda görülen klinik düzelme EKT' nin antidepresan etkisi ile açıklanamaz. EKT nin etki mekanizmasını araştıran çalışmaların çoğunluğu depresyon ve bipolar bozukluğu olan hastalardaki antidepresan etkinliğinin incelenmesi üzerinedir. Bizim çalışmamızda farklı olarak antipsikotik etkinlik incelenmiştir. EKT' nin antipsikotik etkinliğini de vurgulandığı ilaç kullanılmadan yapılan daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ancak bunun için en büyük kısıtlılık EKT uygulamasının şizofreni hastalarında sadece tedaviye dirençli grupta önerilmesidir (Fink and Sackeim 1996).

Antipsikotik ilaçların metabolik yan etkileri vardır, glukoz ve lipid parametreleri üzerindeki olumsuz etkileri gibi. Bazı hastalarda ciddi kilo almına (Meyer, Davis et al. 2008, Roerig, Steffen et al. 2011) hatta diabete sebep olma riskleri gösterilmiştir (Gianfrancesco, Grogg et al. 2002).

Hasta grubu çalışmaya dahil edildiği sırada antipsikotik tedavi almayı sürdürmektedir. Bu durumun metabolik parametreler üzerine olumsuz etkileri ve hasta grubu ile sağlıklı grup arasındaki olası farkı engellemiş ve olası bir dezavantaj oluşturmuştur. Bu sebep yüzünden direk şizofreni hastaları ile PPAR γ düzeyleri arasında sağlıklı bir ilişki kurulması da zorlaşmıştır.

Genetik çalışmaların bir kısmında PPAR γ düzeyleri ile metabolik parametreler arasında ilişki olmadığı bizim çalışmamıza benzer şekilde gösterilmiştir (Arulmozhi, Dwyer et al. 2006, Roerig, Steffen et al. 2011). Şizofreni hastalarında metabolik sendrom sıklığı yaklaşık üçte bir oranında olması (Heiskanen, Niskanen et al. 2003) bizim çalışmamızda ki şizofreni ve kontrol grubunda içerisinde benzer oranda metabolik sendromlu katılımcı ile çalışmamız şizofrenin gerçek evreni için daha uygun olmuştur. Metabolik sendromu olan katılımcılar dışlandığında bile serum PPAR γ seviyeleri gruplar arasında farklı gözükmemektedir. Bu anlamda metS parametreleri ile ilişkili çıkmayan serum PPAR γ düzeyleri literatürle uyumlu niteliktedir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından biride hastaların serum PPAR γ düzeylerinin sadece

akut etkilerinin incelenmesidir. Bu nedenle uzun dönem takip çalışmalarına da ihtiyaç vardır. EKT tedavisi almayan bir grubunda eklenmesi sadece antipsikotik tedavinin etkinliğinin gözlenmesi bulgularımızı daha anlamlı kılabilirdi.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Bu çalışma şizofreni hastalarında EKT' nin serum PPAR γ aktivitesi üzerine etkisini incelemiştir.
- PPAR γ aktivitesi inflamatuvar süreçlerde rolü olan beyin dokusunda bulunan bir moleküldür.
- Bu çalışmada:
 - EKT öncesi ve sonrası serum PPAR γ aktivitesi arasında fark olmadığı,
 - Hasta ve sağlıklı grupta Serum PPAR γ aktivitesi arasında fark olmadığı,
 - Hastaların metabolik özellikleri ile PPAR γ aktivitesi arasında korelasyon olmadığı,
 - Hastaların klinik özellikleri ile PPAR γ aktivitesinin ilişkisi olmadığı gözlenmiştir.
- Bu çalışma şizofreni hastalarının etyolojisinde katkısı olduğu düşünülen PPAR γ 'nın herhangi bir rolü olmadığını,
- EKT' nin serum PPAR γ düzeylerine hiç etkisi olmadığını göstermektedir.
- Hasta ve sağlıklı grup arasında metabolik sendrom sıklığı açısından fark yoktur. Bu çalışmamızın avantajlı yönlerindedir.
- Çalışmamızın kısıtlı yönleri bulunmaktadır. Bütün hastalara antipsikotik tedavi altında güçlendirme tedavisi olarak EKT uygulanmış bu yüzden de antipsikotik ilaçların PPAR γ düzeyleri üzerindeki olası etkisi dışlanamamıştır.

- Çalışmamızdaki şizofreni grubu tedaviye dirençli şizofreni hastalarından oluşmaktaydı, bu genel şizofreni evrenini kapsamadığı gibi, dirençli şizofreni hastalarındaki PPAR γ düzeylerine olası etkileri vardı.
- EKT nin şizofreni hastalarındaki PPAR γ düzeylerine olası etkileri inceleyecek daha ilaç naif, daha geniş hasta gruplarına ihtiyaç vardır.
- Şizofreni hastalarındaki metabolik sendrom sıklığının yüksek olması bunun üzerine etkisi olduğu düşünülen PPAR ailesinin daha fazla çalışılmasını gerektirmektedir.
- Bu çalışma tedaviye dirençli şizofreni bireylerde ilk EKT ve serum PPAR γ ilişkisini irdeleyen ilk çalışma olduğu için bulgular dikkatlice yorumlanmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Sadock, B. J. and V. A. Sadock (2011). Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry, Lippincott Williams & Wilkins.
2. Lieberman, J. A. (1999). "Pathophysiologic mechanisms in the pathogenesis and clinical course of schizophrenia." Journal of Clinical Psychiatry **60**(SUPPL. 12): 9-12.
3. Sommer, I. E., C. W. Slotema, Z. J. Daskalakis, E. M. Derks, J. D. Blom and M. van der Gaag (2012). "The treatment of hallucinations in schizophrenia spectrum disorders." Schizophrenia bulletin **38**(4): 704-714.
4. Porcelli, S., B. Balzarro and A. Serretti (2012). "Clozapine resistance: Augmentation strategies." European Neuropsychopharmacology **22**(3): 165-182.
5. Gervois, P., J.-C. Fruchart and B. Staels (2007). "Drug Insight: mechanisms of action and therapeutic applications for agonists of peroxisome proliferator-activated receptors." Nature clinical practice Endocrinology & metabolism **3**(2): 145-156.
6. Abbott, B. D. (2009). "Review of the expression of peroxisome proliferator-activated receptors alpha (PPAR α), beta (PPAR β), and gamma (PPAR γ) in rodent and human development." Reproductive toxicology **27**(3): 246-257.
7. Bensinger, S. J. and P. Tontonoz (2008). "Integration of metabolism and inflammation by lipid-activated nuclear receptors." Nature **454**(7203): 470-477.
8. Rolland, B., J. Deguil, R. Jardri, O. Cottencin, P. Thomas and R. Bordet (2013). "Therapeutic prospects of PPARs in psychiatric disorders: a comprehensive review." Current drug targets **14**(7): 724-732.
9. Martínez-Gras, I., B. G. Pérez-Nievas, B. García-Bueno, J. L. Madrigal, E. Andrés-Esteban, R. Rodríguez-Jiménez, J. Hoenicka, T. Palomo, G. Rubio and J. C. Leza (2011). "The anti-inflammatory prostaglandin 15d-PGJ 2 and its nuclear receptor PPARgamma are decreased in schizophrenia." Schizophrenia research **128**(1): 15-22.
10. Melis, M., S. Carta, L. Fattore, S. Tolu, S. Yasar, S. R. Goldberg, W. Fratta, U. Maskos and M. Pistis (2010). "Peroxisome proliferator-activated receptors-alpha modulate dopamine cell activity through nicotinic receptors." Biological psychiatry **68**(3): 256-264.
11. Rami, L., M. Bernardo, M. Valdes, T. Boget, M. J. Portella, J. Ferrer and M. Salamero (2004). "Absence of additional cognitive impairment in schizophrenia patients during maintenance electroconvulsive therapy." Schizophrenia bulletin **30**(1): 185.
12. Öztürk, M. O. and A. Uluşahin (2015). Ruh sağlığı ve bozuklukları, Nobel Tıp Kitapları.
13. Nietzel, M. and J. Wakefield (1996). "American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders." CONTEMPORARY PSYCHOLOGY **41**: 642-651.
14. McGrath, J., S. Saha, D. Chant and J. Welham (2008). "Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality." Epidemiol Rev **30**: 67-76.

15. Abel, K. M., R. Drake and J. M. Goldstein (2010). "Sex differences in schizophrenia." Int Rev Psychiatry **22**(5): 417-428.
16. Whiteford, H. A., L. Degenhardt, J. Rehm, A. J. Baxter, A. J. Ferrari, H. E. Erskine, F. J. Charlson, R. E. Norman, A. D. Flaxman and N. Johns (2013). "Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010." The Lancet **382**(9904): 1575-1586.
17. Hennekens, C. H., A. R. Hennekens, D. Hollar and D. E. Casey (2005). "Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease." American heart journal **150**(6): 1115-1121.
18. Werbeloff, N., S. Z. Levine and J. Rabinowitz (2012). "Elaboration on the association between immigration and schizophrenia: a population-based national study disaggregating annual trends, country of origin and sex over 15 years." Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol **47**(2): 303-311.
19. Clarke, M. C., M. Harley and M. Cannon (2006). "The role of obstetric events in schizophrenia." Schizophr Bull **32**(1): 3-8.
20. Miller, B., E. Messias, J. Miettunen, A. Alaraisanen, M. R. Jarvelin, H. Koponen, P. Rasanen, M. Isohanni and B. Kirkpatrick (2011). "Meta-analysis of paternal age and schizophrenia risk in male versus female offspring." Schizophr Bull **37**(5): 1039-1047.
21. Tandon, R., W. Gaebel, D. M. Barch, J. Bustillo, R. E. Gur, S. Heckers, D. Malaspina, M. J. Owen, S. Schultz and M. Tsuang (2013). "Definition and description of schizophrenia in the DSM-5." Schizophrenia research **150**(1): 3-10.
22. Fischer, B. A. and W. T. Carpenter, Jr. (2009). "Will the Kraepelinian dichotomy survive DSM-V?" Neuropsychopharmacology **34**(9): 2081-2087.
23. Kringlen, E. (2000). "Twin studies in schizophrenia with special emphasis on concordance figures." Am J Med Genet **97**(1): 4-11.
24. Buchanan, R. W., J. Kreyenbuhl, D. L. Kelly, J. M. Noel, D. L. Boggs, B. A. Fischer, S. Himelhoch, B. Fang, E. Peterson, P. R. Aquino and W. Keller (2010). "The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements." Schizophr Bull **36**(1): 71-93.
25. Dixon, L. B., A. F. Lehman and J. Levine (1995). "Conventional antipsychotic medications for schizophrenia." Schizophr Bull **21**(4): 567-577.
26. Leucht, S., C. Corves, D. Arbter, R. R. Engel, C. Li and J. M. Davis (2009). "Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis." Lancet **373**(9657): 31-41.
27. Lisanby, S. H. (2007). "Electroconvulsive therapy for depression." N Engl J Med **357**(19): 1939-1945.
28. Payne, N. A. and J. Prudic (2009). "Electroconvulsive therapy Part I: a perspective on the evolution and current practice of ECT." Journal of psychiatric practice **15**(5): 346.

29. Small, J., V. Milstein, M. Klapper, J. Kellams and I. Small (1982). "ECT combined with neuroleptics in the treatment of schizophrenia." Psychopharmacol Bull **18**(1): 34-35.
30. Abraham, K. R. and P. Kulhara (1987). "The efficacy of electroconvulsive therapy in the treatment of schizophrenia. A comparative study." The British Journal of Psychiatry **151**(2): 152-155.
31. Suzuki, K., S. Awata, T. Takano, Y. Ebina, K. Takamatsu, T. Kajiwara, K. Ito, T. Shindo, S. Funakoshi and H. Matsuoka (2006). "Improvement of psychiatric symptoms after electroconvulsive therapy in young adults with intractable first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder." The Tohoku journal of experimental medicine **210**(3): 213-220.
32. Garg, R., B. Chavan and P. Arun (2011). "Quality of life after electroconvulsive therapy in persons with treatment resistant schizophrenia." The Indian journal of medical research **133**(6): 641.
33. Phutane, V. H., J. Thirthalli, M. Kesavan, N. C. Kumar and B. Gangadhar (2011). "Why do we prescribe ECT to schizophrenia patients?" Indian journal of psychiatry **53**(2): 149.
34. Kupchik, M., B. Spivak, R. Mester, I. Reznik, N. Gonen, A. Weizman and M. Kotler (2000). "Combined electroconvulsive-clozapine therapy." Clinical neuropharmacology **23**(1): 14-16.
35. Ravanić, D. B., M. M. Pantović, D. R. Milovanović, S. Dukić-Dejanović, V. Janjić, D. R. Ignjatović, S. D. Jović, V. Jurisić and I. Jevtović (2009). "Long-term efficacy of electroconvulsive therapy combined with different antipsychotic drugs in previously resistant schizophrenia." Psychiatr Danub **21**(2): 179-186.
36. Fischler, B., R. Bocken, I. Schneider, M. De Waele, K. Thielemans and M. P. Derde (1992). "Immune changes induced by electroconvulsive therapy (ECT)." Ann N Y Acad Sci **650**: 326-330.
37. Lehtimaki, K., T. Keranen, M. Huuhka, J. Palmio, M. Hurme, E. Leinonen and J. Peltola (2008). "Increase in plasma proinflammatory cytokines after electroconvulsive therapy in patients with depressive disorder." J ECT **24**(1): 88-91.
38. Guloksuz, S., B. P. Rutten, B. Arts, J. van Os and G. Kenis (2014). "The immune system and electroconvulsive therapy for depression." J ECT **30**(2): 132-137.
39. Dahel, K. A.-d., N. M. Al-Saffar and K. A. Flayeh (2001). "Polyamine oxidase activity in sera of depressed and schizophrenic patients after ECT treatment." Neurochemical research **26**(4): 415-418.
40. Kartalci, S., A. B. Karabulut, A. C. Ozcan, E. Porgali and S. Unal (2011). "Acute and chronic effects of electroconvulsive treatment on oxidative parameters in schizophrenia patients." Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry **35**(7): 1689-1694.
41. Kirkpatrick, B. and B. J. Miller (2013). "Inflammation and schizophrenia." Schizophrenia bulletin **39**(6): 1174-1179.

42. Miller, B. J., N. Culpepper, M. H. Rapaport and P. Buckley (2013). "Prenatal inflammation and neurodevelopment in schizophrenia: a review of human studies." Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry **42**: 92-100.
43. Brown, A. S. and E. J. Derkits (2014). "Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies." The American journal of psychiatry.
44. Meyer, U., J. Feldon and B. K. Yee (2009). "A review of the fetal brain cytokine imbalance hypothesis of schizophrenia." Schizophrenia bulletin **35**(5): 959-972.
45. Patterson, P. H. (2009). "Immune involvement in schizophrenia and autism: etiology, pathology and animal models." Behavioural brain research **204**(2): 313-321.
46. Boksa, P. (2010). "Effects of prenatal infection on brain development and behavior: a review of findings from animal models." Brain, behavior, and immunity **24**(6): 881-897.
47. Miller, B. J., P. Buckley, W. Seabolt, A. Mellor and B. Kirkpatrick (2011). "Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects." Biological psychiatry **70**(7): 663-671.
48. Ganguli, R. and A. Gubbi (1997). "Clinical and immunological characteristics of a subgroup of patients suffering from schizophrenia."
49. McAllister, C. G., D. P. v. Kammen, T. I. Rehn, A. L. Miller, J. Gurklis, M. E. Kelley, J. Yao and J. L. Peters (1995). "Increases in CSF levels of interleukin-2 in schizophrenia: effects of recurrence of psychosis and medication status." American Journal of Psychiatry **152**(9): 1291-1297.
50. Nikkilä, H. V., K. Mä, A. Ahokas, K. Miettinen, R. Rimón and L. C. Andersson (2014). "Accumulation of macrophages in the CSF of schizophrenic patients during acute psychotic episodes." American Journal of Psychiatry.
51. van Berckel, B. N., M. G. Bossong, R. Boellaard, R. Kloet, A. Schuitmaker, E. Caspers, G. Luurtsema, A. D. Windhorst, W. Cahn and A. A. Lammertsma (2008). "Microglia activation in recent-onset schizophrenia: a quantitative (R)-[11 C] PK11195 positron emission tomography study." Biological psychiatry **64**(9): 820-822.
52. Busse, S., M. Busse, K. Schiltz, H. Bielau, T. Gos, R. Brisch, C. Mawrin, A. Schmitt, W. Jordan and U. J. Müller (2012). "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, behavior, and immunity **26**(8): 1273-1279.
53. Yao, J. K., S. Leonard and R. Reddy (2006). "Altered glutathione redox state in schizophrenia." Disease markers **22**(1-2): 83-93.
54. Ezeoke, A., A. Mellor, P. Buckley and B. Miller (2013). "A systematic, quantitative review of blood autoantibodies in schizophrenia." Schizophrenia research **150**(1): 245-251.
55. Laan, W., D. E. Grobbee, J.-P. Selten, C. J. Heijnen, R. S. Kahn and H. Burger (2010). "Adjuvant Aspirin Therapy Reduces Symptoms of Schizophrenia Spectrum Disorders:

- Results From a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial [CME]." Journal of Clinical Psychiatry **71**(5): 520.
56. Müller, N., M. Riedel, C. Scheppach, B. Brandstätter, S. Sokullu, K. Krampe, M. Ulmschneider, R. R. Engel, H.-J. Möller and M. J. Schwarz (2014). "Beneficial antipsychotic effects of celecoxib add-on therapy compared to risperidone alone in schizophrenia." American Journal of Psychiatry.
 57. Maurer, I., S. Zierz and H.-J. Möller (2001). "Evidence for a mitochondrial oxidative phosphorylation defect in brains from patients with schizophrenia." Schizophrenia research **48**(1): 125-136.
 58. Srivastava, N., M. K. Barthwal, P. K. Dalal, A. K. Agarwal, D. Nag, R. C. Srimal, P. K. Seth and M. Dikshit (2001). "Nitrite content and antioxidant enzyme levels in the blood of schizophrenia patients." Psychopharmacology **158**(2): 140-145.
 59. Grundy, S. M. (1998). "Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome." Am J Cardiol **81**(4A): 18B-25B.
 60. Heiskanen, T., L. Niskanen, R. Lyytikäinen, P. I. Saarinen and J. Hintikka (2003). "Metabolic syndrome in patients with schizophrenia." Journal of Clinical Psychiatry **64**(5): 575-579.
 61. Hennekens, C. H., A. R. Hennekens, D. Hollar and D. E. Casey (2005). "Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease." Am Heart J **150**(6): 1115-1121.
 62. Osby, U., E. Olsson, G. Edman, A. Hilding, S. V. Eriksson and C. G. Ostenson (2014). "Psychotic disorder is an independent risk factor for increased fasting glucose and waist circumference." Nord J Psychiatry **68**(4): 251-258.
 63. Haupt, D. W. and J. W. Newcomer (2001). "Hyperglycemia and antipsychotic medications." Journal of Clinical Psychiatry **62**(27): 15-26.
 64. Marc De Hert, M., D. Kalnicka, M. Ruud van Winkel, M. Wampers, L. Hanssens, M. Dominique Van Eyck, A. Scheen and J. Peuskens (2006). "Treatment with rosuvastatin for severe dyslipidemia in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder." J Clin Psychiatry **67**(12): 1889-1896.
 65. Arulmozhi, D., D. Dwyer and S. Bodhankar (2006). "Antipsychotic induced metabolic abnormalities: an interaction study with various PPAR modulators in mice." Life sciences **79**(19): 1865-1872.
 66. Herken, H., M. Erdal, N. Aydin, C. Sengul, F. Karadag, O. Barlas and F. Akin (2009). "The association of olanzapine-induced weight gain with peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 Pro12Ala polymorphism in patients with schizophrenia." DNA and Cell biology **28**(10): 515-519.
 67. Staeker, J., S. Leucht and W. Steimer (2012). "Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPARG) Pro12Ala." Molecular diagnosis & therapy **16**(2): 93-98.
 68. Kang, S. H., J. I. Lee, A. K. Chang, Y. H. Joo, C. Y. Kim and S. Y. Kim (2011). "Genetic polymorphisms in the HTR2C and peroxisome proliferator-activated receptors are not

- associated with metabolic syndrome in patients with schizophrenia taking clozapine." Psychiatry investigation **8**(3): 262-268.
69. Hu, C., W. Jia, Q. Fang, R. Zhang, C. Wang, J. Lu and K. Xiang (2006). "Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) delta genetic polymorphism and its association with insulin resistance index and fasting plasma glucose concentrations in Chinese subjects." Diabet Med **23**(12): 1307-1312.
 70. Sun, S. L., Y. Liu, J. Wei, S. Z. Liu and G. Z. Ju (2008). "The PPARD gene may be associated with schizophrenia in a Chinese population." Psychiatr Genet **18**(5): 253-254.
 71. Houseknecht, K. L., B. M. Cole and P. J. Steele (2002). "Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) and its ligands: a review." Domestic animal endocrinology **22**(1): 1-23.
 72. Heneka, M. T. and G. E. Landreth (2007). "PPARs in the brain." Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids **1771**(8): 1031-1045.
 73. Kapadia, R., J.-H. Yi and R. Vemuganti (2008). "Mechanisms of anti-inflammatory and neuroprotective actions of PPAR-gamma agonists." Frontiers in bioscience: a journal and virtual library **13**: 1813.
 74. Feinstein, D. L. (2003). "Therapeutic potential of peroxisome proliferator-activated receptor agonists for neurological disease." Diabetes technology & therapeutics **5**(1): 67-73.
 75. García-Bueno, B., J. L. Madrigal, I. Lizasoain, M. A. Moro, P. Lorenzo and J. C. Leza (2005). "Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation decreases neuroinflammation in brain after stress in rats." Biological psychiatry **57**(8): 885-894.
 76. Forman, B. M., J. Chen and R. M. Evans (1997). "Hypolipidemic drugs, polyunsaturated fatty acids, and eicosanoids are ligands for peroxisome proliferator-activated receptors α and δ ." Proceedings of the National Academy of Sciences **94**(9): 4312-4317.
 77. García-Bueno, B., J. R. Caso, B. G. Pérez-Nievas, P. Lorenzo and J. C. Leza (2007). "Effects of peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists on brain glucose and glutamate transporters after stress in rats." Neuropsychopharmacology **32**(6): 1251-1260.
 78. Galea, E., M. T. Heneka, C. D. Russo and D. L. Feinstein (2003). "Intrinsic regulation of brain inflammatory responses." Cellular and molecular neurobiology **23**(4-5): 625-635.
 79. Sorg, C., A. Manoliu, S. Neufang, N. Myers, H. Peters, D. Schwerthöffer, M. Scherr, M. Mühlau, C. Zimmer and A. Drzezga (2013). "Increased intrinsic brain activity in the striatum reflects symptom dimensions in schizophrenia." Schizophrenia bulletin **39**(2): 387-395.
 80. Ursu, S., A. M. Kring, M. G. Gard, M. J. Minzenberg, J. H. Yoon, J. D. Ragland, M. Solomon and C. S. Carter (2014). "Prefrontal cortical deficits and impaired cognition-emotion interactions in schizophrenia." American Journal of Psychiatry.

81. Moreno, S., S. Farioli-Vecchioli and M. Ceru (2004). "Immunolocalization of peroxisome proliferator-activated receptors and retinoid X receptors in the adult rat CNS." Neuroscience **123**(1): 131-145.
82. Rolland, B., K. Marche, O. Cottencin and R. Bordet (2012). "The PPAR " Schizophrenia research and treatment **2012**.
83. Mathur, A., M. H. Law, T. Hamzehloei, I. L. Megson, D. J. Shaw and J. Wei (2009). "No association between the PPAR γ gene and schizophrenia in a British population." Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids **81**(4): 273-277.
84. Sun, S. L., Y. Liu, J. Wei, S. Z. Liu and G. Z. Ju (2008). "The PPAR γ gene may be associated with schizophrenia in a Chinese population." Psychiatric genetics **18**(5): 253-254.
85. Romano, M. R. and M. D. Lograno (2012). "Involvement of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha in vascular response of endocannabinoids in the bovine ophthalmic artery." European journal of pharmacology **683**(1): 197-203.
86. Scuderi, C., M. Valenza, C. Stecca, G. Esposito, M. R. Carratù and L. Steardo (2012). "Palmitoylethanolamide exerts neuroprotective effects in mixed neuroglial cultures and organotypic hippocampal slices via peroxisome proliferator-activated receptor- α ."
87. Costa, M., A. Squassina, D. Congiu, C. Chillotti, P. Niola, S. Galderisi, M. Pistis and M. Del Zompo (2013). "Investigation of endocannabinoid system genes suggests association between peroxisome proliferator activator receptor- α gene (PPARA) and schizophrenia." European Neuropsychopharmacology **23**(7): 749-759.
88. Salehi-Sadaghiani, M., M. Javadi-Paydar, M. H. Gharedaghi, A. Zandieh, P. Heydarpour, Y. Yousefzadeh-fard and A. R. Dehpour (2012). "NMDA receptor involvement in antidepressant-like effect of pioglitazone in the forced swimming test in mice." Psychopharmacology **223**(3): 345-355.
89. First, M. B., R. L. Spitzer, M. Gibbon and J. Williams (1997). "Structured clinical interview for DSM-IV clinical version (SCID-I/CV)." American Psychiatric Association, Washington, DC.
90. Çorapçioğlu, A., Ö. Aydemir, M. Yıldız, A. Esen and E. Köroğlu (1999). "DSM-IV Eksen I Bozuklukları (SCID-I) için yapılandırılmış klinik görüşme, klinik versiyon." Ankara: Hekimler Yayın Birliği.
91. Kay, S. R., A. Flszbein and L. A. Opfer (1987). "The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia." Schizophrenia bulletin **13**(2): 261.
92. Kostakoğlu, A., S. Batur, A. Tiryaki and A. Göğüş (1999). "Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği." Türk Psikoloji Dergisi **14**(44): 23-32.
93. Addington, D., J. Addington and E. Maticka-Tyndale (1993). "Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale." The British journal of psychiatry.

94. Aydemir, Ö., A. Esen Danacı, A. Deveci and İ. İçelli (2000). "Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği'nin Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği." Nöropsikiyatri Arşivi **37**(1): 82-86.
95. Kliewer, S. A., J. M. Lenhard, T. M. Willson, I. Patel, D. C. Morris and J. M. Lehmann (1995). "A prostaglandin J 2 metabolite binds peroxisome proliferator-activated receptor γ and promotes adipocyte differentiation." Cell **83**(5): 813-819.
96. Schopfer, F. J., Y. Lin, P. R. Baker, T. Cui, M. Garcia-Barrio, J. Zhang, K. Chen, Y. E. Chen and B. A. Freeman (2005). "Nitrolinoleic acid: an endogenous peroxisome proliferator-activated receptor γ ligand." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **102**(7): 2340-2345.
97. Braff, D. L. (2010). Prepulse inhibition of the startle reflex: a window on the brain in schizophrenia. Behavioral neurobiology of schizophrenia and its treatment, Springer: 349-371.
98. Albrecht, J., J. H. Helderman, M. A. Schlessler and A. J. Rush (1985). "A controlled study of cellular immune function in affective disorders before and during somatic therapy." Psychiatry research **15**(3): 185-193.
99. Kronfol, Z., M. P. Nair, V. Weinberg, E. A. Young and M. Aziz (2002). "Acute effects of electroconvulsive therapy on lymphocyte natural killer cell activity in patients with major depression." Journal of affective disorders **71**(1): 211-215.
100. Kronfol, Z., L. Lemay, M. Nair and M. Kluger (1990). "Electroconvulsive Therapy Increases Plasma Levels of Interleukin-6a." Annals of the New York Academy of Sciences **594**(1): 463-465.
101. Lehtimäki, K., T. Keränen, M. Huuhka, J. Palmio, M. Hurme, E. Leinonen and J. Peltola (2008). "Increase in plasma proinflammatory cytokines after electroconvulsive therapy in patients with depressive disorder." The journal of ECT **24**(1): 88-91.
102. VİRİT, O., A. Dalkilic, M. Bulut, F. BÜLBÜL, ALTINDA, A. Ğ, F. Armutcu, E. KOÇOĞLU, S. Cıtak and H. Asuman (2010). "Decreased Superoxide Dismutase Activity after ECT and Correlation between Higher Oxidant Levels and Poor Response to ECT in Depression." Archives of Neuropsychiatry/Noropsikiyatri Arşivi **47**(3).
103. Kartalci, S., A. B. Karabulut, A. C. Ozcan, E. Porgali and S. Unal (2011). "Acute and chronic effects of electroconvulsive treatment on oxidative parameters in schizophrenia patients." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **35**(7): 1689-1694.
104. Kalelioglu, T., A. Genc, N. Karamustafalioglu, A. Tasdemir, F. Can Gungor, A. Cansiz, S. Incir, M. Cem Ilnem and M. Emul (2014). "Initial and post-treatment total oxidant-antioxidant status and oxidative stress index in male patients with manic episode." Psychiatry Res **218**(1-2): 249-251.
105. Giltay, E. J., K. H. Kho and B. A. Blansjaar (2008). "Serum markers of brain-cell damage and C-reactive protein are unaffected by electroconvulsive therapy." The World Journal of Biological Psychiatry **9**(3): 231-235.

106. Fink, M. and H. A. Sackeim (1996). "Convulsive therapy in schizophrenia?" Schizophrenia Bulletin **22**(1): 27.
107. Meyer, J. M., V. G. Davis, D. C. Goff, J. P. McEvoy, H. A. Nasrallah, S. M. Davis, R. A. Rosenheck, G. L. Daumit, J. Hsiao, M. S. Swartz, T. S. Stroup and J. A. Lieberman (2008). "Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia Trial: prospective data from phase 1." Schizophr Res **101**(1-3): 273-286.
108. Roerig, J. L., K. J. Steffen and J. E. Mitchell (2011). "Atypical antipsychotic-induced weight gain: insights into mechanisms of action." CNS Drugs **25**(12): 1035-1059.
109. Gianfrancesco, F. D., A. L. Grogg, R. A. Mahmoud, R. H. Wang and H. A. Nasrallah (2002). "Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine, and conventional antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan database." J Clin Psychiatry **63**(10): 920-930.
110. Arulmozhi, D. K., D. S. Dwyer and S. L. Bodhankar (2006). "Antipsychotic induced metabolic abnormalities: an interaction study with various PPAR modulators in mice." Life Sci **79**(19): 1865-1872.
111. Durak, N (2014). Şizofreni hastalarında PPAR- γ düzeyleri. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı Ve Sinir Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği.

8. EKLER

EK 1. POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ (PANSS)

Pozitif Belirtiler Ölçeği (P)							
P1 Sanrılar	1	2	3	4	5	6	7
P2 Düşünce dağınıklığı	1	2	3	4	5	6	7
P3 Varsanlar	1	2	3	4	5	6	7
P4 Taşkınlık	1	2	3	4	5	6	7
P5 Büyüklük duyguları	1	2	3	4	5	6	7
P6 Şüphencilik/kötülük görme	1	2	3	4	5	6	7
P7 Düşmanca tutum	1	2	3	4	5	6	7
Negatif Belirtiler Ölçeği (P)							
N1 Duygulanımda küntleşme	1	2	3	4	5	6	7
N2 Duygusal iççekilme	1	2	3	4	5	6	7
N3 İlişki kurmada güçlük	1	2	3	4	5	6	7
N4 Pasif biçimde kendini toplumdan çekme	1	2	3	4	5	6	7
N5 Soyut düşünme güçlüğü	1	2	3	4	5	6	7
N6 Konuşmanın kendiliğinden ve akıcılığının kaybı	1	2	3	4	5	6	7
N7 stereotipik düşünme	1	2	3	4	5	6	7
Genel Psikopatoloji Ölçeği (G)							
G1 Bedensel kaygı	1	2	3	4	5	6	7
G2 Anksiyete	1	2	3	4	5	6	7
G3 Suçluluk duyguları	1	2	3	4	5	6	7
G4 Gerginlik	1	2	3	4	5	6	7
G5 Manyerizm ve vücut duruşu	1	2	3	4	5	6	7
G6 Depresyon	1	2	3	4	5	6	7
G7 Motor yavaşlama	1	2	3	4	5	6	7
G8 İşbirliği kuramama	1	2	3	4	5	6	7
G9 Olağandışı düşünce içeriği	1	2	3	4	5	6	7
G10 Yönetim bozukluğu	1	2	3	4	5	6	7
G11 Dikkat azalması	1	2	3	4	5	6	7
G12 Yargılama ve içgörü eksikliği	1	2	3	4	5	6	7
G13 İrade bozukluğu	1	2	3	4	5	6	7
G14 Dürtü kontrolsüzlüğü	1	2	3	4	5	6	7
G15 Zihinsel aşırı uğraş	1	2	3	4	5	6	7
G16 Aktif biçimde sosyal kaçınma	1	2	3	4	5	6	7

PANSS POZİTİF SEMPTOM TOPLAMI :
PANSS NEGATİF SEMPTOM TOPLAMI :
PANSS GENEL PSİKOPATOLOJİ TOPLAMI :
PANSS GENEL TOPLAM :

EK 2. CALGARY ŞİZOFRENİDE DEPRESYON ÖLÇEĞİ

1) Depresyon: Son iki hafta boyunca ruh halinizi nasıl tanımlarsınız?

Yeterince neşelenebiliyor muydunuz, yoksa son zamanlarda aşırı çökkün ya da üzüntülü müydünüz?

Son iki hafta içinde her gün ne kadar sıklıkta kendinizi (KENDİ KELİMELERİ) hissediyorsunuz? Gün boyu?

0. Yok

1. Hafif: Sorulduğunda biraz üzüntü ya da güvensizlik ifade eder

2. Orta: Son iki hafta boyunca zamanın neredeyse yarısında süren belirgin çökkün duygu durum: Her gün var

3. Şiddetli: Her gün zamanın yarısından fazlasında süren, olağan motor ve toplumsal işlevselliği etkileyen belirgin çökkün duygu durum

2) Umutsuzluk : Geleceğinizi nasıl görüyorsunuz? Sizin için herhangi bir gelecek var mı?

Yoksa yaşam oldukça umutsuz mu görünüyor? Kendinizi koyuverdiniz mi, yoksa hala çaba göstermek için neden var mı?

0. Yok

1. Hafif: Son iki hafta boyunca bazı zamanlar umutsuzluğa kapılmış ama hala gelecek için belli düzeyde umut taşıyor

2. Orta: Son iki hafta boyunca ısrarlı, orta düzeyde umutsuzluk duygusu İşlerin daha iyiye gidebileceği konusunda ikna edebiliyor

3. Şiddetli: İsrarlı ve sıkıntı veren umutsuzluk duygusu

3) Değersizlik duygusu: Başka insanlarla karşılaştırdığınızda, kendinizi nasıl görüyorsunuz?

Kendinizi başka insanlardan daha mı iyi, daha mı kötü, yoksa yaklaşık aynı düzeyde mi görüyorsunuz?

Kendinizi başkalarından aşağıda ya da hatta değersiz mi hissediyorsunuz?

0.Yok

1.Hafif: Kısmen aşağılık duygusu var, değersizlik duygusu düzeyine ulaşmıyor

2.Orta: Kişi kendini değersiz hissediyor, ama zamanın yarısından azında

3.Şiddetli: Kişi zamanın yarısından fazlasında kendini değersiz hissediyor Öyle olmadığı konusunda ikna edilebiliyor

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

0.Yok

1.Hafif: Kişi zamanın yarısından azında kendini itham altında hisseder ama suçlu hissetmez

2.Orta: İtham altında olduğuna dair ısrarlı duygular ve/veya ara sıra suçlu olduğuna dair duygular

3.Şiddetli: Suçlu olduğuna dair ısrarlı duygular. İkna edilmeye çalışınca, öyle olmadığını kabul eder

5)Patolojik Suçluluk: Geçmişte yapmış olabileceğiniz önemsiz şeylerden dolayı kendinizi kabahatli bulma eğiliminde misiniz?

Bu konuyla bu derecede uğraşmayı hakkettiğinizi düşünüyor musunuz?

0.Yok

1.Hafif: Kişi bazen bazı küçük kabahatler konusunda olması gerekenden fazla suçluluk duyar, ama bu, zamanın yarısından azını alır

2. Orta: Kişi çoğu zaman (zamanın yarısından fazlasında) önemini abarttığı geçmiş eylemleri konusunda suçluluk duyar

3. Şiddetli: Kişi çoğu zaman kötü giden her şey için, hatta kendi hatası olmasa bile kendini kabahatli hisseder

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

0.Yok: Depresyon yok

1.Hafif: Depresyon var ama gün içi değişkenlik yok

2.Orta: Depresyonun sabahları kötüleştiği kendiliğinden belirtilir

3. Şiddetli: Sabahları belirgin biçimde daha kötü olan ve işlevselliğin bozulduğu depresyon akşamları düzelir

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

0.Yok: Erken uyanma yok

1.Hafif: Ara sıra (en çok haftada iki kez) olağan ya da gerekli uyanma zamanından en az 1 saat önce uyanıyor

2.Orta: Çoğunlukla (en çok haftada beş kez) olağan ya da gerekli zamanından en az 1 saat önce uyanıyor

3.Şiddetli: Her gün uyanma zamanından en az 1 saat önce uyanıyor

8) Öz kıyım: Hayatın yaşamaya değer olmadığını hissediyor musunuz? Yaşamınıza son vermek hiç içinizden geçti mi?

Kendinize ne yapabileceğinizi düşündünüz? Gerçekten denediniz mi?

0.Yok

1.Hafif: Sıklıkla keşke ölmüş olsaydım biçiminde düşünceler ya da ara sıra öz kıyım düşünceleri

2.Orta: Üzerine uğraşılmış öz kıyım tasarısı ama girişiminde bulunmamıştır

3.Şiddetli: Açıkça ölümle sonuçlanmak üzere hazırlanmış öz kıyım girişimi (örn. şans eseri fark edilme ya da etkisiz yöntem)

9) Gözlenen Depresyon: Tüm görüşme boyunca görüşmecinin gözlemlerine dayanır.

Görüşmede uygun anlarda sorulan “Kendinizi ağlamaklı hissediyor musunuz?” sorusu bu gözlem için gerekli bilgiyi sağlayabilir.

0.Yok

1.Hafif: Görüşmenin belirgin olarak yansız konuşmalarını içeren bölümlerinde bile kişi üzgün ya da kederli görünmektedir

2.Orta: Kişi görüşme boyunca sikkın, tekdüze bir ses tonuyla üzgün ve kederli görünmektedir ve bazen ağlar ya da ağlamaklı olur

3. Şiddetli: Kişi sıkıntı veren konularda boğulacak gibi olur, sıklıkla derin iç çeker ve açıkça ağlar ya da kişi ısrarlı olarak ıstıraptan donakalmış durumdadır ancak görüşmeci depresyonun var olduğundan emindir.

EK 3. SOSYODEMOGRAFİK VERİ VE KLİNİK TAKİP FORMU

Dosya no:

Yatış Tarihi:

Çıkış Tarihi:

1. Adı- Soyadı:

2. Cinsiyet:

Yaş:

3. Telefon:

4. Medeni Durum:

1) Evli 2) Bekar 3) Boşanmış 4) Dul 5)diğer

5. Çocuk:

1) Var 2) Yok

6. Eğitim Durumu:

1) Yok 2) İlkokul 3) Ortaokul 4) Lise 5)

Üniversite

7. Çalışabilirlik:

1) Çalışıyor/öğrenci 2) Emekli (malulen...../emekli.....)
3) İşsiz 4) Çalışmıyor

8. Aşağıda kodlanmış hastalıkların akrabalarda varlık durumu:

1)BABA: 1) BPB 2) Şizofreni 3) UP Depresyon 4) Distimi 5) Siklotimi 6)

Alkol Kullanımı 7) Madde Kullanımı 8) İntihar girişimi 9)

Anksiyete bozukluğu

10) Yeme bozukluğu

11) Diğer

2) ANNE: 1) BPB 2) Şizofreni 3) UP Depresyon 4) Distimi 5) Siklotimi

6) Alkol Kullanımı 7) Madde Kullanımı 8) İntihar girişimi

9) Anksiyete bozukluğu

10) Yeme bozukluğu

11) Diğer

- 3) KARDEŞLER:** 1) BPB 2) Şizofreni 3) UP Depresyon 4) Distimi
5) Siklotim 6) Alkol Kullanımı 7) PAM Kullanımı 8) İntihar girişimi 9)
Anksiyete bozukluğu 10) Yeme bozukluğu 11) Diğer

9. Aşağıda kodlanmış hastalıkların akrabalarda varlık durumu:

1)ANNE

- 1) Diabetes mellitus 2) Tiroid bezi işlev bozukluğu 3) Paratiroid bezi işlev bozukluğu
4) Hiperlipidemi 5) Koroner arter hastalığı 6) Cushing

2)BABA

- 1) Diabetes mellitus 2) Tiroid bezi işlev bozukluğu 3) Paratiroid bezi işlev bozukluğu
4) Hiperlipidemi 5) Koroner arter hastalığı 6) Cushing

3)KARDEŞ

- 1) Diabetes mellitus 2) Tiroid bezi işlev bozukluğu 3) Paratiroid bezi işlev bozukluğu
4) Hiperlipidemi 5) Koroner arter hastalığı 6) Cushing

10. Alışkanlıklar:

- 1) Sigara 2) Alkol 3) Madde 4) Yok

11. Psikiyatrik hastalık süresi:

12. Başlangıç yaşı:

13. İlk tedavi yaşı:

14. EPS Öyküsü:

- 1)Yok 2) V a r 3) Bilinmiyor

15. Toplam hastaneye yatış sayısı:

16. İntihar girişimi varsa şekli:

- 1) Ası 2) İlaç 3) Kesici alet 4) Ateşli silah
5) Araç önüne atlama 6) Yüksekten atlama 7) Diğer

17. Hastaneye yatışından önce almakta olduğu sağaltım ve dozları:

18. Geçmişteki tedavi uygulamaları:

- 1) EKT 2) EKT+Farmakoterapi 3) Farmokaterapi

19. EKT seans sayısı:

toplam EKT nöbet süresi (saniye):

20. Başlangıç ve EKT sonrası psikometrik değerlendirme:

Panss Skoru:/....

EK 4. BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA ONAM FORMU

- 1) **Şizofreni Hastalarında EKT Öncesi ve Sonrası Peroksizom Proliferatif Akitvatör(PPAR) Γ Reseptör Aktivitesinin Karşılaştırılması** başlıklı tez çalışması olarak planlanmıştır.
- 2) Bu çalışmada EKT uygulanan şizofreni hastalarına PPAR Γ Reseptör Aktivitesinin incelenmesi amaçlanmıştır
- 3) Bu çalışmada dirençli şizofreni hastalarında uygulanan rutin bir tedavi biçimi olan EKT tedavisi uygulanmıştır.
- 4) Toplum içerisinde yapılan tüm bilimsel araştırmalarda gerekli, bazı kimlik ve sosyoekonomik durumla ilgili bilgiler, ayrı bir soru formunda sorulacaktır.
- 5) Araştırma için sizden herhangi bir maddi talepte bulunulmadığı gibi sağlık güvencenize de hiçbir maddi külfet yüklenmemektedir.
- 6) Bu araştırmada deneysel işlemler uygulanmamaktadır.
- 7) Bu çalışmadan beklenen yararlar olmakla birlikte çalışmaya katılan gönüllüler açısından hedeflenen herhangi bir klinik yarar yoktur.
- 8) Yukarıda belirtilenler dışında gönüllüye uygulanacak alternatif yöntemler veya tedavi şeması bulunmamaktadır.
- 9) Bu araştırmaya katılmak isteğe bağlıdır ve gönüllü kişiler istediği zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilir.
- 10) İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişimleri bulunabilecektir. Ancak bu bilgiler gizli tutulacak, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla gönüllü veya yasal temsilcisi söz konusu erişime izin vermiş olacaktır.
- 11) İlgili mevzuat gereğince gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanamayacak; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi gönüllünün kimliği gizli kalacaktır.
- 12) Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllü veya yasal temsilcisi zamanında bilgilendirilecektir.
- 13) Gönüllünün araştırma hakkında, kendi hakları hakkında veya araştırmayla ilgili herhangi bir advers olay hakkında daha fazla bilgi temin edebilmesi için temasa geçebileceği kişiler ile bunlara günün 24 saatinde erişebileceği telefon numara bilgileri verilecektir.

14) Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı 60' dır.

15) Araştırmaya özel olarak sizden biyolojik materyal alınacaktır bu örnek ancak rutin tetkikleriniz için alınan kan örneğinden 4 cc kadarı ayrı bir tüpe alınacak ve sonradan çalışılmak üzere saklanacaktır.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum.

Şizofreni Hastalarında EKT Öncesi ve Sonrası Peroksizom Proliferatif Akitvatör(PPAR) Γ Reseptör Aktivitesinin Karşılaştırılması.

isimli tez çalışmasına hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Tarih:

Gönüllü Adı Soyadı:

İmza:

Gönüllü yakını/ yasal temsilcisi Adı Soyadı:

İmza:

Açıklama yapan doktorun Adı Soyadı:

İmza:

Olur işlemine tanık olan kişinin Adı Soyadı:

İmza: