



**T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ŞİZOFRENİ TANILI HASTALARDA KLOZAPİN KULLANIMI ÖNCESİNDE  
VE SONRASINDA MONOSİT LENFOSİT ORANI, NÖTROFİL LENFOSİT  
ORANI, TROMBOSİT LENFOSİT ORANI, SİSTEMİK İMMÜN  
İNFLAMASYON İNDEKSİ VE SİSTEMİK İMMÜN YANIT İNDEKSİ  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Melike KARA**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA-2022**



**T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ŞİZOFRENİ TANILI HASTALARDA KLOZAPİN KULLANIMI ÖNCESİNDE  
VE SONRASINDA MONOSİT LENFOSİT ORANI, NÖTROFİL LENFOSİT  
ORANI, TROMBOSİT LENFOSİT ORANI, SİSTEMİK İMMÜN  
İNFLAMASYON İNDEKSİ VE SİSTEMİK İMMÜN YANIT İNDEKSİ  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Melike KARA**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Aslı SARANDÖL**

## İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş ve Amaç.....	1
Genel Bilgiler.....	3
Gereç ve Yöntem.....	22
Bulgular.....	24
Tartışma ve Sonuç.....	32
Kaynaklar.....	37
Teşekkür.....	50
Özgeçmiş.....	51

## ÖZET

Şizofreni, patogenezi halen aydınlatılamamış olan kompleks bir hastalıktır. Önemli ölçüde yeti yitimine sebep olabilen bir hastalık olması nedeniyle erken tanı ve tedavi büyük önem taşımaktadır. Henüz tanı koydurucu bir biyobelirteç bulunmamaktadır.

Hastalık tanısı koyma ve seyrini ön gördürme için en önemli araştırmalar immün parametreler üzerinde yoğunlaşmıştır. Şizofreni ve immün sistem ilişkisi ile ilgili giderek artan sayıda veri elde edilmesi ruh sağlığı çalışanlarının dikkatini çekmiştir. Biyobelirteç bulma, potansiyel tedavi seçeneği elde etme ve kullanılan tedavi seçeneklerinin immünite üzerine etkileri araştırılmaktadır.

Bu çalışmada Bursa Uludağ Üniversitesi Ruh Sağlığı Hastalıkları Kliniği'nde 2012-2022 yılları arasında yatarak ve ayaktan tedavi gören ve klozapin başlanan hastalar dahil edilmiştir. Bu hastalardan klozapin başlanmadan önce ve başlandıktan 1 hafta, 1-3-6 ay sonra elde edilen hemogram sonuçlarından nötrofil/lenfosit oranı (NLO), trombosit/lenfosit oranı (TLO), monosit/lenfosit oranı (MLO), sistemik immün inflamasyon indeksi (PlateletxNötrofil/Lenfosit) (SII) ve sistemik immün yanıt indeksi (Nötrofil x Monosit/Lenfosit) (SIYI) inflamasyon göstergeleri olarak hesaplanmıştır. Bu değerlerin klozapin başlandıktan sonraki süreçte farklılık gösterip göstermediği incelenmiştir.

Çalışma sonucunda hastalarda 1.hafta, 1-3-6. ay TLO, MLO ve SIYI ölçümlerinin anlamlı farklılık göstermediği saptandı. SII ve NLO değerlerinin ise 1. Haftada istatistiki olarak anlamlı düzeyde düştüğü, diğer ölçüm zamanları arasında anlamlı farklılık göstermediği bulunmuştur.

Klozapin gibi henüz güçlü etkinliğinin mekanizmaları aydınlatılmamış psikotropoların immün sistem ile ilişkisini inceleyecek çok sayıda çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** şizofreni, nöroinflamasyon, klozapin, sistemik immün inflamasyon indeksi, sistemik immün yanıt indeksi

## SUMMARY

Schizophrenia is a complex disease, the pathogenesis of which has not yet been elucidated. Early diagnosis and treatment are of great importance because it is a disease that can cause significant disability. There is no diagnostic biomarker yet.

The most important studies for diagnosing the disease and predicting its course have focused on immune parameters. The increasing number of data on the relationship between schizophrenia and the immune system has drawn the attention of mental health professionals. The effects of finding biomarkers, obtaining a potential treatment option, and the used treatment options on immunity are investigated.

In this study, patients who received inpatient and outpatient treatment at Bursa Uludağ University Mental Health Clinic between 2012 and 2022 and were started on clozapine were included. The neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLO), monocyte/lymphocyte ratio (MLR), systemic immune inflammation index (PlateletxNeutrophil/Lymphocyte) (SII) and systemic immune response index (Neutrophil x Monocyte/Lymphocyte) (SIYI) were calculated as indicators of inflammation. It was investigated whether these values differed in the period after starting clozapine.

As a result of the study, it was determined that TLR, MLR and SIYI measurements at the first week and 1-3-6. months did not differ significantly. It was found that SII and NLR values decreased statistically significantly in the first week and did not show a significant difference between other measurement times.

Many studies are needed to examine the relationship between the immune system and psychotropics, such as clozapine, whose mechanisms of potent efficacy have not yet been elucidated.

**Keywords:** schizophrenia, neuroinflammation, clozapine, systemic immune inflammation index, systemic immune response index

## GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni; pozitif, negatif semptomlar ve dikkatte eksilme, bellek ve dil becerilerinde kayıp gibi bilişsel belirtilerle seyreden bir hastalıktır. Sanrı ve varsanılar pozitif belirtilerdir, negatif belirtiler ise motivasyonda azalma, içe kapanıklık, sosyal geri çekilme, anhedoni gibi semptomlardır. Ayrıca şizofrenide dezorganize davranışlar ve konuşma görülebilmektedir.

Genel popülasyonda görülme sıklığı %1 civarındadır ve en çok malüliyete sebep olan 10 hastalık içerisinde (1). Ancak şizofreni hastalarının günlük yaşamlarının ve işlevselliklerinin etkilenme biçimi birbirinden farklılık gösterir. Yeti yitimi olmayan, gündelik yaşamlarını sürdürebilen hastalar olmakla birlikte ağır malüliyet durumu bulunan hastalar da mevcuttur.

Şizofreninin ilk belirtileri genellikle ergenlik döneminin sonunda, yirmili yaşların başında görülmektedir. Bu döneme prodrom dönemi adı verilir. Genellikle sosyal becerilerde kayıp, davranışlarda değişiklikler, entelektüel kapasitede azalma görülmektedir.

Şizofreni gelişmesine katkıda bulunan çeşitli genetik alanlar keşfedilse de çevresel faktörler de hastalık gelişiminde etkilidir. Gebelikte yaşanan komplikasyonlar, erken çocukluk dönemindeki travmalar, çocuklukta kentsel yerleşim gibi çevresel faktörlerin etkili olduğu gösterilmiştir (2).

Henüz şizofreni patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da son dönemde yapılan genetik ve epidemiyolojik çalışmalar immün sistem ile olan bağlantılarını göstermiştir (3,4).

Bağışıklık ile ilgili işlevlere sahip genler, enfeksiyon, otoimmün hastalık ve anormal sitokin düzeyleri şizofreni ile ilişkilendirilmiştir. Şizofreni hastalarında bakılan hemogram tetkiklerinde toplam beyaz kan hücrelerinde (lökosit), inflamasyon belirteçleri olan nötrofil ve monositlerde artış olduğu görülmüştür (5–9).

Hemogramdan elde edilen monosit lenfosit oranı (MLO), nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve trombosit lenfosit oranı (TLO) sistemik inflamatuvar durumu göstermek için onkoloji, genel cerrahi gibi alanlarda kullanılmaktadır.



Özellikle NLO, C-reaktif protein (CRP) ve proinflamatuvar sitokinler gibi iyi bilinen inflamatuvar belirteçle ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle NLO, MLO ve TLO psikiyatri dışı hastalıklarda prognozu tahmin edebilmek için kullanılabilir (10).

Son dönemde yapılan çalışmalar bu oranların psikiyatrik hastalıklarda kullanılabilirliğini araştırmaktadır. Duygudurum bozuklukları ve şizofreni ile yapılan çalışmalarda sağlıklı kontrollere kıyasla bu kişilerde inflamatuvar belirteçlerin oranlarının arttığını gösteren bulgular mevcuttur (11–15). Sistemik İmmün inflamasyon indeksi (SII), entegre edilmiş bir biyobelirteçtir; nötrofil, lenfosit ve trombosit sayıları baz alarak hesaplanmaktadır. SII, solid organ kanserleri ve koroner arter hastalığında prognoz belirteci olarak kullanılmaktadır. Kronik inflamasyon durumunu doğru bir şekilde yansıttığı düşünülmektedir (16–19). Şizofrenide tedaviye yanıt verme ve hemogramdan elde edilen bu veriler arasındaki ilişkiye dair çok az sayıda veri bulunmaktadır.

Klozapin, şizofreni ve diğer psikotik bozukluklarda ve dirençli duygudurum bozukluklarında kullanılan bir 2. kuşak antipsikotiktir. Klozapin antiinflamatuvar etkinlik göstermektedir. Fakat henüz bu etkinliğin altında yatan mekanizma aydınlatılamamıştır. Sitokin ağına etki ederek antiinflamatuvar etki gösterdiğini ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır (20). Klozapinin antiinflamatuvar etkinliğinin şizofreni hastalarındaki semptomlarda gerileme ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (21).

Bu çalışma ile klozapin başlanan hastaların inflamasyon durumlarının seyrinin saptanması, tedaviye cevap ve hastalığın prognozu açısından SII, sistemik inflamasyonu yanıt indeksi (SIYI), NLO, MLO, TLO parametrelerinin kullanılıp kullanılmayacağı, klozapinin potansiyel antiinflamatuvar etkinliğinin aydınlatılması amaçlanmaktadır.

## GENEL BİLGİLER

### 1. Şizofreni

#### 1.1. Tanım ve Tarihçe

Şizofreni, yüzyıllardan beri ruh sağlığı alanında çalışan kişilerin en çok ilgilendikleri, çalışmalar yaptıkları alanlardan biri olmuştur. Buna karşın nedenleri ve çözümleri halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Genellikle genç erişkinlik döneminde başlayan; duygu-düşünce ve davranışlarda bozulma ve insanlardan uzaklaşma ile karakterize bir hastalıktır (22).

Tarihte Hipokrat okuluna bağlı hekimlerin şizofreni belirtilerinden söz ettikleri ve bazı hastalık tanımları yaptıkları bilinmektedir. M.Ö. 1500 yıllarına ait olduğu düşünülen ve Hindistan'da kutsal kabul edilen Rig Veda metinlerinde özbakımları düşük olan, amaca yönelik davranışları olmayan, toplum kurallarına uygunsuz şekilde dolaşan, kendisine zarar verileceğinden korkan kişilerden söz edilmiştir (23). Yine Orta Çağ'da ruhani varlıklar üzerinden tanımlanan bazı kişilerin günümüzde bilinen şekliyle Şizofreni tanısına sahip oldukları bilinmektedir. 18.yüzyılda Şizofreni belirtilerinin tanımlanmasına dair ilk veriler mevcuttur. 1793'te Philippe Pinel şizofreni semptomlarının bir kısmını "demans" olarak değerlendirmiştir (24). 1856 yılında Morel tarafından bilişsel yıkım tarif edilmiş ve "Dementia precox" terimi ortaya atılmıştır (25).

Emil Kraepelin psikiyatrik hastalıkların sınıflandırılması konusunda önemli adımlar atmış ve hastaları dementia precox ve manik-depresif psikoz olarak ikiye ayırmıştır (26).

Bleuler, Kraepelin'in sınıflandırmasında ilerlemeler sağlamış ve semptomlar üzerinde durmuştur. Yunanca bölünme anlamına gelen "schizo" ile akıl anlamına gelen "phren" kelimelerinin birleşmesi ile oluşan "şizofreni"

teriminin kullanılmasını önermiştir. Günümüzde de hastalık literatürde bu isimle yer almaktadır (27).

Amerikan Psikiyatri Birliği'nin ilkinin 1952'de yayınladığı Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM)'de şizofreni ele alınarak tanı kriterleri belirlenmeye çalışılmıştır. En son 2013 yılında düzenlenip yayınlanan DSM-5'te "Şizofreni spektrumu ve diğer psikotik bozukluklar" başlığı altında şizofreni tanımlanmıştır (28).

## **1.2 Etiyoloji**

Oldukça kompleks bir hastalık olan şizofreniye sebep olan etmenler tam olarak belirlenmemiştir, bu alanda çalışmalar devam etmektedir. Etiyolojisinde çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür.

### **1.2.1 Genetik Faktörler**

Şizofrenide genetik faktörlerin rolü pek çok ikiz çalışması ve evlat edinme çalışmaları ile aydınlatılmaya çalışılmıştır. Ebeveynlerinden birinde şizofreni tanısı olması halinde doğan çocuklarda şizofreni riski %12,5-13,8 arasında, anne ve babanın her ikisinin de hasta olması halinde ise %35-46 arasında olarak bildirilmiştir. Birinci derece akrabalarda hastalık durumunda risk %10 civarındadır, ikinci dereceden akrabalarda hastalık bulunması halinde ise risk %2-5 arasındadır (29,30).

İkiz çalışmalarında ise; tek yumurta ikizlerinde bir kardeşin hasta olması halinde diğer kardeşte hastalık görülme riski %30 ile %81 arasında değişirken, çift yumurta ikizlerinde bu risk %12-25 arasında bulunmuştur (30,31).

Evlat edinme çalışmalarında ise; biyolojik ebeveynlerin hasta olması durumunda benzer risk oranları saptanırken, evlat edinen anne- babanın herhangi birinde şizofreni tanısı bulunmasının çocukta riski artırmadığına dair veriler elde edilmiştir (32,33). Fakat genetik faktörlerin yanında şizofreni gelişiminde etkili olan pek çok çevresel faktör de yer almaktadır. İkiz çalışmaları ve evlat edinme çalışmalarında çevresel faktörler genellikle

çalışma sonuçlarında göz ardı edilmektedir. Yine de, çevresel faktörler de göz önüne alınsa dahi şizofreni, kalıtsal geçişi yüksek olan nöropsikiyatrik hastalıklardan biridir. Genetik geçişi sağlayan gen lokasyonları henüz netlik kazanmamıştır.

2014'te yapılan bir genom bazlı ilişkilendirme çalışmasında şizofreni ile ilişkili 108 genetik lokus tanımlanmış, bunlar içerisinde de beyinde gen ekspresyonu sağlayan dopamin reseptör 2 (DRD2) geni, voltaj kapılı kalsiyum kanalları ve glutamaterjik nörotransmisyonu sağlayan genlerdeki varyasyonların bulunması, santral sinir sistemi dışında da immünitelerde önemli rol alan B-lenfosit ve kompleman yolağında etkili role sahip gen lokus varyantlarının bulunması dikkat çekmiştir (5).

Şizofreni gelişimi ile direkt ilişki kurulan bir gen henüz bulunmasa da bazı gen kopya sayısındaki varyantlar (CNV) ve tek nükleotit varyantlarının (SNV) hastalık patogenezinde önemli ölçüde etkisi bulunmaktadır. 22q11.2 gen delesyonu ve SETD1A geninde mutasyonlar şizofreni ile ilişkili bulunan genetik faktörler arasındadır (34).

### **1.2.2 Nörokimyasal Faktörler**

Şizofreni hastalarında yapılan biyokimyasal çalışmalarda dopamin başta olmak üzere, hastalık gelişimine neden olabilecek serotonin, glutamat, gama-amino bütirik asit (GABA) gibi çeşitli nörotransmitterler incelenmiştir.

#### **1.2.2.1 Dopamin Hipotezi**

Dopamin; kimyasal özellikleri ile amin grubunda yer alan haz alma, hareket kontrolü gibi süreçlerde önemli rol oynayan bir nörotransmitterdir. Hipotalamus, arcuat ve kaudat çekirdeklerde sentezlenir, periferik sinir sisteminde de sentezlenmektedir (35).

Dopamin hipotezi 50 yılı aşkın zaman öncesine dayanmaktadır. Bu hipotez temel olarak, şizofrenide etkin olduğu bulunan antipsikotik ilaçların postsinaptik D2 reseptörlerini bloke ederek dopaminin fonksiyonunu

azalttığıının bulunması ve ayrıca dopamin salınımını artıran amfetaminin şizofreni benzeri semptomlar ortaya çıkarmasına dayanmaktadır (36–40).

Yapılan çalışmalarda şizofreni tanısı alan hastaların, tanı almadan önceki dönemlerinde de dopamin sentezinde artış olduğu sonucuna ulaşılmıştır (41,42). Şizofreni tanısı alan hastalarda dopaminin aktivasyonunun fazla olduğuna işaret eden verilerden biri de hastalardan elde edilen beyin-omurilik sıvısı (BOS), kan, idrar ve post-mortem beyin dokusu analizlerinde dopamin metaboliti olan homovalinik asit (HVA) düzeylerinin yüksek olarak saptanmasıdır (35,43).

Mezolimbik alanda bulunan dopaminerjik nöronların olağandan fazla aktive olması ile pozitif psikotik semptomların ortaya çıktığı, mezokortikal alanda dopaminerjik nöronların aktivasyonunda azalma sonucunda ise negatif semptomların oluştuğu düşünülmektedir (44,45).

### **1.2.2.2 Serotonin Hipotezi**

Serotonin ve benzeri triptamin metabolizması ürünlerinin halüsinojenik etkisinden hareketle şizofreni gelişiminde serotoninin rolü üzerine çeşitli teoriler üretilmeye başlanmıştır.

Serotonin temel olarak beyindeki raphe çekirdeklerinde üretilip daha sonra korteks, striatum ve limbik sistemde etkin rol oynar. Serotonerjik ve dopaminerjik nöron sistemleri birbirleri ile anatomik ve fonksiyonel bağlantılara sahiptir. Beyin sapında dopaminerjik nöronların aktivasyonunu sağlarken, korteks ve striatumda dopaminin sinapslara boşalmasını önler (46).

Liserjik asit dietilamid'in (LSD) varsanı görmeye neden olması ve LSD etki mekanizması olarak serotonin reseptörlerini bloke ettiğinin ortaya çıkarılması ile şizofrenide serotonin eksikliğinin bir neden olabileceği üzerinde durulmuştur (46). Son dönemde yapılan çalışmalarla birlikte serotoninin daha çok şizofrenideki negatif belirtiler üzerinde etkili olabileceği, aynı zamanda dopaminerjik sistemle bağlantıları nedeniyle serotonin reseptör

antagonistlerinin bu belirtilerin düzelmesinde etkili olabileceği öne sürülmektedir (47,48).

### **1.2.2.3 Glutamat Hipotezi**

Glutamat, santral sinir sisteminde glutaminden sentezlenen temel eksitator nörotransmitterdir. Korteks ve beyin sapı arasındaki çeşitli glutamat yolları ile dopamin gibi birçok nörotransmitterin salınımı kontrol edilmektedir, mezolimbik bölgede dopamin salınımı üzerine durdurucu etkisi vardır (45,49).

Glutamat reseptörleri iyonotropik olan N-metil D-aspartik asit (NMDA), a-amino 3-hidroksi 5-metil 4-izoksazol propiyonik asit (AMPA), Kainat ve metabotropik reseptörler olarak ayrılmaktadır. Şizofreni ile bağlantısı olduğu düşünülen NMDA reseptörleri üzerinde durulması ise bir NMDA antagonisti olan anestezi madde fensiklidinin sanrı ve varsanı oluşturduğunun ortaya konulmasına dayanmaktadır (45,46). Bu pozitif psikotik belirtilerin NMDA etkinliğinde azalma sonucu mezolimbik alanda dopaminerjik aktivite artışına bağlı olduğu düşünülmektedir (45).

Bir diğer üzerinde durulan mekanizma ise glutamaterjik nöronların aşırı aktivasyonu ile nöronlarda yapısal ve işlevsel yıkımlarla dejenerasyon oluşmasıdır (49).

### **1.2.3 İmmün Hipotezler**

Şizofreni etiyojisinde immünite ilişkili hipotezlere ilgi son dönemde giderek artmaktadır. Bazı şizofreni hastalarında inflamasyon ve otoimmünitenin hastalığın patogeneğinde yer aldığı öne sürülmektedir (50). Ayrıca genetik çalışmalarda da şizofreni ve spesifik immün parametreler arasındaki ilişki gösterilmiştir (51).

Kan beyin bariyeri ile korunan santral sinir sistemi, immün sistem içerisinde ayrıcalıklı bir konuma sahiptir. İnflamatuvar sitokinler beyinde çeşitli yollar üzerinden etkili olurlar. Enfeksiyon/inflamasyon durumunda kan beyin bariyerinde geçirgenlik artışı olur. Böylece beyin sitokinler ve antikolar için daha kolay ulaşılabilir hale gelir (52). Bazı enfeksiyöz ajanların ise kan beyin

bariyerini direkt geçebildikleri bilinmektedir. Toxoplasma, HIV, HCV gibi patojenler ise beyinde kendileri bir hastalık oluşturmaya dahi inflamasyonu tetikleyerek hasara yol açabilirler (53).

Periferik inflamasyon ve enfeksiyonlar ile oluşan proinflamatuvar sitokinler de beyine ulaşarak Triptofan-kinürenin yolağında bozulmalara ve sonucunda da NMDA reseptör aktivasyonunda değişikliklere yol açabilir (54). Bu durum indirekt olarak dopamin salınımında düzensizliklere yol açabilir (55).

Yapılan bazı hayvan çalışmalarında inflamasyon veya beyinde otoantikör aktivasyonu durumunda psikoz benzeri semptomlar ortaya çıktığı bildirilmiştir (56).

Şizofreni hastaları ile yapılan çalışmalarda sitokin ve benzeri inflamasyon belirteçlerinde yükseklik, kan-beyin bariyer geçirgenliğinde ve moleküler yapısında değişiklikler, otoimmün hastalıklarla eş tanı görülme riskinde artış gibi immün değişiklikler saptanmıştır (57–59).

#### **1.2.4 Nörogelişimsel Hipotez**

Şizofreni ile ilgili yapılan çalışmalarda bu hastaların erken çocukluk döneminde, doğumda hatta anne karnında bu hastalığa sahip olup olmadığı merak konusu olmuştur. Bu nörogelişimsel bir hastalık olduğuna dair görüşler, yaklaşık 50 yıldan beri yapılan birçok geniş ölçekli çalışma ile desteklenmiştir.

Yapılan kohort çalışmalarında, kişiler doğumdan itibaren takip edilmiş ve şizofreni tanısı alan kişilerin doğum ve erken çocukluk dönemlerine dair verilerinden hareketle düşük IQ sahibi olmak, konuşma ve ince motor hareketlerin geç kazanılması, davranış problemleri gibi özelliklerinin şizofreni tanısı olmayan gruba göre önemli ölçüde fazla olduğu görülmüştür (60). Ayrıca şizofreni tanısı alan kişilerin daha fazla doğum komplikasyonu geçirmiş oldukları sonucu bir başka çalışmada elde edilmiştir (61).

Bir başka bulgu da bu hastalarda çocukluk döneminde tremor, tik, spazm ve atetoz gibi hareket bozukluklarının daha sık görülmesidir(62). Şizofreni tanısı alan hastaların geçmiş yaşam dönemlerinde de nöromotor

gelişim bozuklukları, dil yeteneklerinde azalma, doğum komplikasyonlarındaki fazlalık gibi etmenler bu hastalığın nörogelişimsel niteliğine kanıt olarak değerlendirilebilir.

### **1.3 Epidemiyoloji**

Şizofreninin yaklaşık olarak 100 kişiden 1'inde görüldüğüne dair veriler günümüzde de geçerliliğini korumaktadır. Yapılan bir sistematik incelemede ortalama yaşam boyu risk 1000'de 11,9 olarak bildirilmiştir (63).

Şizofreni tipik olarak erken yetişkinlik döneminde ortaya çıkmaktadır. Son dönemde elde edilen verilere göre erkeklerde 20li yaşların başında görülme riski en fazla iken daha sonrasında azalmakta, kadınlarda ise görülme riski yaşla birlikte erkeklere oranla daha az değişkenlik göstermektedir. Kadınlarda 40lı yaşların ortalarında ve sonlarında, aynı yaştaki erkeklere göre daha fazla yeni olgu görüldüğü sonucuna ulaşılmıştır (64). Fakat adolesan ve çocukluk döneminde de şizofreni tanısı konabilmektedir. Çocukluk çağı olguları (13 yaş ve altında) oldukça nadir olmakla birlikte yayınlanan bir geniş ölçekli olgu serisinde bu dönemde şizofreni görülme insidansı 40000'de 1 olarak belirtilmiştir (65). Bu seride ortalama yaş 10 olarak bulunmuş fakat cinsiyetler arasında göze çarpan bir farklılık saptanmamıştır (66).

### **1.4 Klinik**

Şizofreni; pozitif-negatif belirtiler ve bilişsel fonksiyonlarda bozulma ile karakterize bir hastalıktır. Pozitif semptomlar aynı zamanda psikoz veya psikotik semptom olarak da adlandırılan sanrı, varsanı ve soyut düşünme bozukluklarıdır. Negatif belirtiler ise duygulanımda küntleşme, içe çekilme, konuşma ve ilgide azalma olarak tanımlanabilir.

Katatoni de şizofrenide görülebilen klinik özelliklerden biridir. Katatoni, stereotipi (tekrarlayan ve amaca yönelik olmayan hareketler ve jestler) ve manyerizmle ortaya çıkabilir. Şizofreninin yanı sıra Otizm Spektrum Bozukluğu, Duygudurum Bozuklukları ve çeşitli tıbbi hastalıklarda da



görülebilir (67,68). Bu nedenle DSM-5 kılavuzunda özgül tanı ölçütleri arasında yer almamaktadır.

Şizofreninin klinik özellikleri arasında en son tanımlanan tablo bilişsel işlevlerde bozulma olmuştur. Hastalığı ilk tanımlayan Kraepelin tarafından çok fazla ele alınmazken, Bleuler bunu reddetmiş ve bugün şizofreni tanı ölçütleri arasında yer alan bilişsel fonksiyonlarda bozulmayı frontal testlerde düşük performans gösterme, uzun dönem hafızada bozulma, sürdürülen dikkatte azalma ve genel entelektüel kapasitede azalma olarak tanımlamıştır (69,70).

Şizofreni tanısı alan pek çok hastanın tanı almadan önceki prodromal dönem olarak adlandırılan zaman diliminde bazı semptomlar gösterdiği saptanmıştır. Bu zaman dilimi haftalar veya yıllar olarak değişkenlik gösterebilir, ortalama olarak ise 12 ay olarak bildirilmiştir (71). Prodromal dönem semptomları arasında içsel duygularda tanımlanamayan değişiklikler, felsefeye artan ilgi, ruhani düşüncelerle yoğun uğraş, sinirlilik, irritabilite, anksiyete, depresif semptomlar ve içe çekilme gibi pek çok semptom yer alır (71,72).

Kişide prodromal semptomlar sonrası açıkça psikotik semptomlar ortaya çıktığında genellikle ilk başta ataklar halinde görülürken, kronik seyir kazandığında ise hasta şizofreni tanısı almaktadır. Negatif semptomlar, pozitif semptomlara göre genellikle klinik tabloda kalıcı olma eğilimindedir ve hastalığın sosyal ve işlevsel alanlardaki yeti yitimine önemli bir neden oluştururlar (73).

Hastalığın seyri ile ilgili 1994 ve 2006'da yapılan iki meta analizde tedavi ile semptomlarda iyileşme gösteren hastaların oranı %40 ve %42 olarak belirtilmiş, 2013'te bir başka meta analizde ise bu oran %13,5 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada iyileşme kriteri olarak ise sosyal fonksiyonlarda iyilik hali, en fazla ılımlı psikotik semptomlara sahip olma ve bu durumun en az 2 yıl sürmesi alınmıştır (74).

## 1.5 Tanı

Şizofreni tanısı için klinisyenler genellikle DSM-5'te yer alan tanı ölçütlerini rehber almaktadır. Bu tanı kriterleri:

A: Ayırt edici belirtiler

- 1.Sanrı
- 2.Varsanı
- 3.ağınık konuşma
- 4.Dağınık davranış veya katatoni
- 5.Negatif belirtiler

Bu belirtilerden en az ikisinin bir aylık bir sürenin önemli bir bölümünde görülmesi gereklidir. Eğer başarılı bir tedavi uygulanmışsa daha kısa süreler de kabul edilebilir.

B: İşlevsellik

Kişinin hastalığının başlangıcı eğer çocukluk veya adolesan dönemde ise iş, kişiler arası ilişkiler, özbakım gibi alanlarda beklenen düzeye ulaşamaması veya erişkin dönemde hastalık başlamışsa bu alanlardan en az birinde hastalık başlangıcından sonra önceki döneme kıyasla düşüş görülmesi beklenir.

C: Zaman

Hastalık belirtilerinin en az 6 ay sürmesi ve bu sürenin en az 1 ayında A tanı ölçütlerinin karşılanıyor olması gerekir. Prodromal veya kalıntı belirtiler varsa sadece negatif belirtiler veya A grubu belirtilerden en az ikisinin silik düzeyde bulunması yeterlidir.

D: Şizoafektif Bozukluk veya Duygudurum Bozukluğu tanılarının dışlanması

1. A grubu belirtilerin bulunduğu dönem ile eş zamanlı depresyon ve mani atağı geçirmemiş olmak

2. Eğer geçirilmiş ise de depresyon ve mani atağı sũresinin hastanın aktif veya kalıntı belirtilerinin olduğu toplam sũrenin çok az bir kısmında yer alması gereklidir.

E: Belirtilerin madde kullanımı veya tıbbi bir duruma bağlı olmadığı belirlenmelidir.

F: Otizm Spektrum Bozukluğu veya çocukluk başlangıçlı iletişim bozukluğunun varlığında şizofreni ek tanısı konulabilmesi için pozitif psikotik belirtilerin en az 1 ay var olması gereklidir.

şizofreni tanı kriterlerinde DSM-5 ile birlikte daha önceden var olan bizar (acayip) sanrılara ve kendi arasında tartışan iki veya daha çok ses duyma şeklindeki işitme varıanlarına olan özel vurgu kaldırılmıştır. Ayrıca daha önceden var olan şizofreni alt gruplarına tanıda istikrar azlığı, ayrı bir tedavi cevabının olmaması, seyirde anlamlı değişiklik olmaması gibi sebeplerle bu kılavuzda yer verilmemiştir.

## **1.6 Tedavi**

şizofreni için tamamen kũr henũz bulunmamış olsa da semptomatik tedavi için seçenekler mevcuttur. Antipsikotik grubu ilaçlar şizofrenide kullanılan en temel ilaç grubudur. Antipsikotiklerin özellikle hedeflediği semptomlar ajitasyon, varsanı, saldırganlık, sanrı, uykusuzluk ve negatizmi içermektedir (75). Antipsikotik ilaçlar dopamin hipotezi temelli etki mekanizmasına sahip ilaçlardır. Dopamin reseptör duyarlılıklarını azaltarak veya aşırı salınan dopaminin etkinliğini azaltarak etki gösterirler (76).

Yapılan çalışmalarda elde edilen veriler antipsikotiklerin özellikle pozitif semptomları azalttığı, negatif semptomlarda iyileşme sağladığı ve sosyal işlevleri geliştirdiği ynũndedir (77).

Aynı zamanda antipsikotik ilaçların kilo alma, sedasyon, ekstrapiramidal sistem semptomları gibi istenmeyen yan etki oluşturma potansiyeli mevcuttur.

Genellikle antipsikotik ilaçlara verilen yanıt kısmidir, hastaların %20 ila %30'u tedaviye dirençli olarak nitelendirilirler (78).

Bir fenotiyazin türevi olan klorpromazin bulunması ile çıkarılan antipsikotik ilaçlara birinci kuşak veya tipik antipsikotik, klozapinin bulunması ile türetilen antipsikotiklere ise ikinci kuşak veya atipik antipsikotik ismi verilmiştir (45).

1952'de klorpromazinin psikotik semptomlar için kullanımı sonrasında hızla bu alanda çalışmalar artmış, 1959 yılında haloperidol bulunmuştur. Klorpromazin ve diğer tipik antipsikotikler beynin tüm yolaklarındaki dopamin reseptörlerini bloke ederler. Bu nedenle pozitif psikotik belirtilerin azalmasının yanı sıra mezokortikal yolaktaki reseptör blokajı nedeniyle içe kapanma ve bilişsel fonksiyonlarda bozulmaya, tuberoinfundibular bölgedeki blokajı nedeniyle hiperprolaktinemi ve nigrostriatal yolaktaki blokajı nedeniyle de ekstrapiramidal semptomlara yol açabilirler (45).

İkinci kuşak antipsikotikler ise 1959'da üretilen klozapinden yola çıkılarak 1990lı yıllarda sentezlenmişlerdir. Bu gruptaki ilaçlar tipik antipsikotiklerin aksine selektif olarak limbik bölgedeki D2 reseptörlerini bloke etmektedirler. Mezolimbik alandaki blokaj ile pozitif semptomlarda azalma sağlarken, 5-Hidroksitriptamin 2A (5-HT 2A) reseptör antagonisti etkinlikleri ile negatif semptomlar ve ekstrapiramidal semptomlar üzerinde iyileştirici etkinlik gösterirler (79).

## **2.Klozapin**

Klozapin, tedaviye dirençli şizofrenide önerilen tek antipsikotik konumundadır. Genellikle 2 farklı etkin doz ve süre antipsikotik kullanımına yanıt vermeyen hastalarda kullanılmaktadır. Bu hastaların yaklaşık %70'inde klozapin tedavisi ile semptomlarda iyileşme görülürken, %30 civarında hastanın tüm bu tedavi seçeneklerine dirençli olduğu görülmektedir (80).

## 2.1. Klozapinin Keşif ve Tarihçesi

Klozapin, geliştirilen ilk atipik antipsikotiktir. Atipik olarak adlandırılmasının nedeni; hiperprolaktinemi, ekstrapiramidal sistem bulgusu, tardif diskinezi gibi yan etkilere sebep olmamasıdır (81). Klozapin ve sonrasında geliştirilen ilaçlar 2. kuşak antipsikotik olarak da alanyazında yer bulmaktadır.

Preklinik testlerinde klinisyenleri heyecanlandıran bu gelişmelere rağmen, klinik testlere geçildiğinde bir çalışmada alınan 16 hastanın 8'inin ölümü ile sonuçlanan agranülostitoz tablosu gelişmesi üzerine uzunca bir süre kullanımdan çekilmiştir. Tekrar kullanılmaya başlanması ise 1980lerin sonunda olmuştur (82).

Tipik antipsikotiklerin daha fazla kullanılması ile sonuçlanan bu durum sonrasında hareket bozuklukları yan etkilerinin kalıcı veya geçici olarak görüldüğü pek çok hasta ortaya çıkmıştır. Bu nedenle klozapine ilgi tekrar artmıştır.

1988'de Kane ve arkadaşları haloperidol tedavisinden fayda görmeyen 286 hasta ile bir çalışma yapmışlar ve klorpromazin ile klozapin etkinliğini karşılaştırmışlardır. Bu çalışma sonucunda haloperidole dirençli hastaların %30'u klozapin ile iyileşme gösterirken, bu oran klorpromazin ile %4 olarak saptanmıştır. Aynı zamanda klozapinin negatif semptomları azalttığı da belirtilmiştir (83).

Bu çalışma bir dönüm noktası olmuş ve klozapin diğer antipsikotiklerden üstün tutulmaya başlanmıştır. Bu nedenle Amerika Birleşik Devletleri'nde tedaviye dirençli şizofrenide kullanım onayı almıştır. Antipsikotikler ile ilgili yapılan meta analizle de, klozapinin üstünlüğüne dair bu görüş geçerliliğini sürdürmüştür (84). Ayrıca klozapin, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından şizofreni ve şizoaffektif bozuklukta intihar riskini azaltması endikasyonu ile yer alan tek antipsikotiktir (85).

## 2.2. Farmakodinamik Özellikleri

Dopamin reseptörleri yapı ve fonksiyon özelliklerine göre D1'den D5'e kadar tanımlanmışlardır. Gelişimleri boyunca antipsikotik ilaçların D1 ve D2 üzerine olan etkilerine yoğunlaşmıştır. Fakat diğer antipsikotiklerin aksine 600 mg/gün gibi yüksek dozda dahi klozapinin D2 reseptörüne bağlanmasının %65 olduğunun bulunması, klinikte gözlemlenen klozapinin diğer antipsikotiklere üstünlüğü ile çelişkili olduğu şeklinde tartışma yaratmıştır (86).

Sonraki iki yıl içinde klozapinin D3,D4 ve D5 reseptörlerine de bağlandığı keşfedilmiştir. Ardından klozapinin temel etkinliğinin D4 reseptörü üzerinden olduğu anlaşılmıştır (87–89).

Serotonin reseptörlerinden de 5-HT1c, 5-HT2 reseptörlerine yüksek derecede, 5-HT1 reseptörüne de orta derecede affinitesi olduğu bulunmuştur (90,91). Klozapinin muskarinik reseptör 1 (M1), histamin reseptörü 1 (H1) ve alfa adrenerjik 1 ve 2 reseptörleri üzerine yüksek affinite gösterdiği de bulunmuştur (92).

Henüz ortaya çıkarılan mekanizmalar haricinde de klozapinin farmakodinamiği araştırılmaya ve yeni bilgiler gün yüzüne çıkarılmaya devam etmektedir.

## 2.3.Klozapinin Metabolizması

Klozapin metabolizmasını aydınlatmak için yapılan ilk çalışmalar hayvan deneyleri şeklinde olmuştur. İnsan çalışmalarında ise; 150-250 mg/gün klozapin kullanan hastalardan elde edilen idrar örnekleriyle, klozapinin demetil-klozapin ve klozapin N-oksit metabolitlerine ayrıldığı ortaya konulmuştur. Klozapin ve demetil-klozapin plazmada hemen hemen eşit miktarda bulunurken, klozapin N-oksidin konsantrasyonunun yaklaşık 2 katı olduğu saptanmıştır. Ayrıca metabolitlerinin etkinliğinin klozapine kıyasla daha düşük olduğu bildirilmiştir. Demetil-klozapinin alınan klozapin dozunun %20-30 arası düzeyinde, klozapin N-oksidin ise yaklaşık %50 düzeyinde olduğu söylenebilir. Klozapinin diğer metabolitlerine bakıldığında ise, 2-hidroksi klozapin ve 7-

hidroksi klozapinin, klozapin konsantrasyonunun yaklaşık iki katı olduğu saptanmıştır (93).

Klozapinin metabolizması temel olarak sitokrom P450 1A2 (CYP1A2) enzimi üzerinden gerçekleşmektedir. Bu enzim ile klozapin, norklozapine dönüştürülür. Metabolizmasına ek olarak CYP 2C19 ve CYP 3A4 enzimleri de katkıda bulunmaktadır (94).

CYP1A2 ekspresyonunu sigara içmek artırırken, östrojenin enzim üzerinde inhibisyona yol açtığı bilinmektedir. Bu nedenle aynı doz klozapin alan erkek ve kadınlarda, klozapin plazma düzeyinin kadınlarda daha fazla olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda sigara içmeyen kişilerde, sigara içenlere göre aynı doz klozapinle daha yüksek plazma konsantrasyonu elde edilmektedir (95).

Şizofreni hastalarının sigara içme oranlarının yüksek olması, düşük ağız ve beden hijyeni, metabolik bozuklukların bu hastalarda sık görülmesi nedeniyle enfeksiyona yatkınlıkları mevcuttur (96). Sistemik inflamasyon ve enfeksiyon ise sitokrom enzimleri üzerinde inhibisyon yaratarak, klozapin kullanan hastalarda plazma seviyelerinde yükselmeye neden olmaktadır (97).

#### **2.4.Yan Etkiler**

Klozapinin şizofrenideki üstün etkinliğinin yanı sıra hayatı tehdit edebilen yan etkilerinin olması reçetelenmesinde zorluk yaratmaktadır. Ciddi nötropeni (nötrofil sayısının 500/µl altına düşmesi) görülme riski %0,8 iken nötropeni (nötrofil sayısının 1500/µl altına düşmesi) için risk %3 olarak bildirilmiştir. Bu nedenle klozapin kullanan hastalarda ilk 18 hafta haftada 1 kez, sonraki 6 ay 2 haftada 1 kez ve daha sonra kullanılan süre boyunca aylık hemogram takibi yapılması önerilmektedir (98).

Klozapin ile ilişkili nötropeni ile ilgili yapılan genetik temelli çalışmalarda insan lökosit antijeni (HLA) genetik varyantları ile ilişkili olabileceği saptanmıştır, HLA-DQB1 ve HLA-B genetik lokasyonlarındaki tek

nükleotid polimorfizmleri ile bağlantısı üzerinde çalışılabilecek önemli bir alandır (99,100).

Myokardit ise klozapin kullanan hastalarda genellikle ilk 2 ay içerisinde ortaya çıkan, sıklığı 10 000'de 1 ile 500'de 1 arasında değişkenlik gösteren bir istenmeyen yan etkidir. Mortalitesi %50'ye ulaşabilmektedir. Özellikle ilk 2 ayda hastaların elektrokardiyogram, troponin gibi tetkikler ile myokardit açısından takip edilmesi düşünülebilir (101). Ayrıca klozapin, venöz tromboemboliye sebep olabilmektedir (102).

Nöbet geçirme riski ve gastrointestinal motilite azalması göz önünde bulundurulması gereken diğer yan etkilerdir. Konstipasyon, klozapinin antimuskarinik etkinliği nedeniyle karşımıza yaygın olarak çıkmaktadır. Genellikle tedavinin ilk birkaç haftasından sonra azalması beklenir, bazı hastalarda kalıcı bir nitelik kazanabilir. Barsak obstrüksiyonu, ileus, perforasyon ve toksik megakolon riski taşımaktadır (103). Klozapin kullanan hastalara liften zengin diyet, bol su tüketimi, egzersiz ve eğer konstipasyon yakınması varsa herhangi bir laksatif grubu tedavi önerilmelidir (104,105).

Klozapin dozunun günlük 500 mg'ın üzerine çıktığı durumlarda ve hızlı doz artışı yapıldığında nöbet geçirme riski artmaktadır (104,105). Yüksek doz klozapin reçete edilmişse eğer profilaktik olarak antiepileptik ajan eklenmesi göz önünde bulundurulabilir. Eğer hasta nöbet geçirirse, 24 saat klozapin verilmemesi, bu süre ardından daha düşük bir doz ile tedaviye devam edilmesi ve antiepileptik ilaç eklenmesi önerilmektedir (105).

Sık karşılaşılan bir yan etki olan hipersalivasyon, genellikle birkaç ay içinde azalmakla birlikte, kalıcı hale geldiği hastalar da mevcuttur. Hipersalivasyon; utanma, sosyal çevrede rahatsız hissetme ve aspirasyon riski taşıma yönünden oldukça önemlidir. Çözüm olarak ise gün içinde şekersiz sakız çiğnenmesi ve yatarken yüksek yastık kullanılarak başın elevasyonu önerilmektedir (104,105).



Klozapinin neden olduğu kilo alımı üzerine yapılan bir araştırmada, daha önce obezite ile ilişkisi saptanan melanokortin 4 geni ile ilişkisi olduğu bulunmuştur (106).

Klozapin yan etkilerinden sedasyon, nöbet, aritmi, hipotansiyon ve solunum depresyonu plazma konsantrasyonu ile ilişkili bulunmuştur (107). Klozapinin etkinliğini ve yan etkilerini anlamak, bu yan etkilerin gelişimini önlemek amacıyla yapılan çalışmalar için yol gösterici niteliktedir.

### **3.şizofreni ve İnflamasyon**

şizofreninin tanımlandığı dönemden itibaren beyin yapısı, fonksiyonu, nörotransmitter anormallikleri ve genetik faktörler ile ilgili çalışmalar yoğunluktadır. Fakat son dönemde etiyolojide immün sistem değişiklikleri ve inflamasyon ile ilgili hipotezlerin ve araştırmaların sayısı giderek artmaktadır. İnflamasyonu ve otoimmünitenin şizofreni patogenezinde yer aldığı düşünülmektedir (108).

Bakteriyel enfeksiyonların psikoz ile ilişkili olduğu eski zamanlarda ortaya atılmış bir teori olup 1918 influenza salgını sonrasında pek çok çalışmanın postinfluenza psikozunu ele alması ile bakteri ve virüsler ile şizofreni bağlantısına kanıt niteliğinde değerlendirilmiştir (109,110). Daha sonra toxoplasma gondii, Human Herpes Virus 2, Chlamydomphila psittaci, Chlamydomphila pneumonia gibi patojenler ile şizofreniyi ilişkilendiren çalışmalar literatürde yer almıştır (111).

Popülasyon temelli çalışmalarda psikotik bozukluk tanısı olan hastaların sonrasında pnömoni gibi enfeksiyonlara, tanısı olmayan kişilere göre daha sıklıkla yakalandıklarını göstermiştir (112).

Otoimmün hastalıklar ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada ise şizofreni tanısına sahip olan kişilerde daha sonra otoimmün bir hastalık tanısı alma riskinin %53 arttığı saptanmıştır (7).

Otoimmün hastalıklar ve inflamasyon, şizofreni gelişmesinde etkili süreçlerden biri olma potansiyelini taşımaktadır. Sistemik inflamasyon, kan

beyin bariyeri geçirgenliğinde artış ile birlikte beynin otoantikolar, sitokinler ve T hücrelerine karşı daha savunmasız kalmasına neden olabilir (113). İmmünolojik değişikliklerin şizofreni ile bağlantılarına dair veriler gelecekte ayırıcı tanıda, tedavi seçeneklerinde kullanılmak üzere umut vericidir.

#### **4.İnflamatuvar Parametreler**

Son yıllarda prognozu ve tanıyı belirleme amacıyla, biyobelirteçler geliştirme amacıyla pek çok çalışma yapılmaktadır. Çalışmalardan elde edilen veriler inflamasyonun, çeşitli hastalıkların gelişimi ve ilerlemesinde etkisini desteklemektedir. Psikiyatri alanında kullanılan bir biyobelirtecin henüz bulunmamış olması da bu alanda çalışmaların yoğunlaşmasına neden olmaktadır.

Periferal kan örneklerinden hesaplanan hücre sayısındaki değişikliklerin ve bunların birbirlerine göre farklılıklarının çeşitli hastalıklarda inflamatuvar yanıtı gösterdiği ortaya konulmuştur (114,115).

##### **4.1.Nötrofil/Lenfosit Oranı**

Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO), inflamatuvar durumu gösteren hesaplanması basit bir parametredir. Majör kardiyak olaylarda mortalitenin belirlenmesinde, çeşitli kanser tiplerinde prognozun öngörülmesinde, postoperatif dönem komplikasyonları ve çeşitli patojenlerle karşılaşıldığında inflamatuvar cevabın belirlenmesinde yararlı olduğu gösterilmiştir (10).

Lenfositler ve nötrofiller, kazanılmış ve doğal bağışıklık sisteminin bir parçasıdır. Nötrofil, granülositlerin sayıca en büyük kısmını oluşturmaktadır. İmmün süreçlerin başlaması ve sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadır (116). Ayrıca salgıladığı nötrofil elastaz enzimi ile kronik inflamasyonda etkindir (117).

Nötrofil aktivitesinin artışı ile reaktif oksijen radikallerinin ve nitrik oksit oluşumunun artışı pek çok metabolik durumun gelişimine zemin oluşturabilir.

Farklı popülasyonlarda farklı NLO değerlerinin saptanması, evrensel bir NLO değeri belirlenmesini zorlaştırmaktadır. Bu alanda çeşitli yaş gruplarından, hastalıkları olan ve olmayan gruplardan, etnik farklılıkları olan kişilerden elde edilecek çok sayıda veriye ihtiyaç vardır.

#### **4.2.Trombosit/Lenfosit Oranı**

Trombositler, immün yanıtta ilk rol alan hücrelerden biridir. Sitokinler, epinefrin, serotonin, glutamat, P-selektin gibi inflamatuvar belirteçler ile aktive olmaktadır. Trombosit sayılarının, hacim ile birlikte otoimmün hastalık aktivitesi, antiinflamatuvar terapi yanıtı, komorbidite varlığı ile korelasyon gösteriyor olabileceği ortaya konulmuştur (118–120).

Trombositlerin nötrofil ve monosit aktivasyonunda modülatör etkinliği bulunmaktadır. Aktive trombositler, çeşitli mikropartiküller salınımı nötrofillerle etkileşime geçerek, eikosanoid yolağını aktive eder (121).

İmmün sistem üzerinde modülatör konumdaki trombositlerin sayısındaki değişimler ile kazanılmış ve doğal immün yanıt elemanı olan lenfositlerdeki değişimlerin oranının kişinin immün süreçlerinin takibinde kullanımı üzerine, çeşitli hasta gruplarında çalışılmaktadır.

#### **4.3.Monosit/Lenfosit Oranı**

Doğal bağışıklık sisteminin ana hücresi olan monosit ile lenfosit sayılarındaki değişikliklerin oranının malarya, aktif tüberküloz, Guillain-Barre Sendromu gibi pek çok hastalıkta tanıyı tahmin etmede ve hastalık seyrini öngördürmede değerinin olduğu saptanmıştır (122).

Aktive monositler, parakrin sinyalizasyon rol oynarlar ayrıca çeşitli proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin salınımında görevlidirler. Ayrıca T hücreleri üzerinde düzenleyici etkiye sahiptir (123). Monosit/Lenfosit Oranı (MLO) kazanılmış ve doğal bağışıklık yanıtları arasındaki ilişkinin anlaşılmasını sağlamaktadır.

#### **4.4.Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi**

Lenfosit sayısındaki azalma hücreyel immün yanıtta bozulma, nötrofil ve trombosit sayısındaki artış ise sistemik inflamasyonu yanıtı olarak düşünülebilir (124). Sistemik immün inflamasyonu indeksi (SII) ise bu üç immün sistem ilişkili hücrenin sayılarından elde edilen ve immün yanıt-sistemik inflamasyonu durumunu daha iyi gösterebileceği düşünülerek araştırılan bir değerdir. Özellikle solid organ tümörleri ile bağlantısını araştıran pek çok çalışma mevcuttur.

SII'nın, sistemik inflamasyonu NLO ve TLO'nun tek başına gösterdiklerinden daha iyi gösterebildiği ortaya konulmuştur (125).

#### **4.5.Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi**

Qi ve arkadaşları, sistemik inflamasyonu yanıt indeksi (SIYI) adını verdikleri nötrofil, lenfosit ve monosit sayıları üzerinden hesaplanan bir inflamasyonu indeksi tanımlamışlardır (126).

SIYI daha çok malignitelerde prognozu öngörme belirteci olarak araştırılmış ve pek çok malignite için prognozu göstermede bağımsız faktör olarak yer almıştır (127).

## GEREÇ VE YÖNTEM

### 1.Örnekleme Seçimi

Çalışma grubu, 01.01.2012-01.06.2022 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yatarak veya ayaktan tedavi gören, şizofreni tanısıyla takip edilen ve klozapin başlanan hastalar arasından seçilmiştir. Çalışmaya dahil edilme ve dışlama ölçütlerini karşılayan 98 şizofreni hastası çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma ile ilgili etik kurul onayı 16 Mart 2022 tarihinde 2022-6/41 nolu karar numarası ile alınmıştır.

### 2.Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri:

Çalışma grubu, 18-65 yaş arasında, şizofreni tanısı olan, mevcut tedavisine ek veya tek tedavi olarak klozapin başlanan, granülosit izlem amaçlı hemogram takibini yaptırmış olan kişiler arasından seçilmiştir.

### 3.Çalışmadan Dışlama Ölçütleri:

Kronik hastalığı olanlar, steroid ve benzeri immün modülatör ilaç kullananlar, organik beyin patolojisi olanlar, zeka geriliği bulunanlar, aktif enfeksiyonu bulunan kişiler çalışmaya dahil edilmemiştir.

### 4.Veritoplama Araçları

Araştırmada, hasta bilgilerine geriye dönük dosya taramaları ile ulaşılmış, tetkik bilgileri Mia-Med ve izni bulunan hastalarda e-nabız sistemleri üzerinden ve sosyodemografik verileri ile hastalık bilgileri Mia-Med sisteminde bulunan epikriz formlarından elde edilmiştir. Hastaların hastane arşivindeki yatış ve poliklinik dosyalarında tıbbi verilerinin kullanımı ile ilgili onam formları bulunmaktadır.

## **5.Laboratuvar Tetkikleri**

Şizofreni hastalarına klozapin başlanan tarih, doz artış tarihleri kaydedilmiş ve bu hastaların klozapin başlanmadan önce ve başlandıktan sonra 1. hafta, 1. ay, 3. ay ve 6. ay hemogram tahlillerine bakılmıştır.

Hastaların hemogram verilerinden nötrofil, lenfosit, monosit ve trombosit değerleri kaydedilmiş ve sonuçlar değerlendirilmiştir. Aktif enfeksiyon nedeniyle lökositoz, ilaca bağlı nötropeni gelişimi, akut gelişen organik patolojilere bağlı hemogramdaki değişiklikler dışlanmıştır.

## **6.İstatistiksel Yöntem**

Bu çalışmada aynı hastaların zamana göre verileri gruplara ayrılmıştır. Bu gruplara göre ölçüm değerlerinin incelenmesinde bağımsız örneklem t testi ve Anova testi kullanılmıştır. Ölçümlerin 1. Hafta, 1.-3.-6. Ay değişimlerinin incelenmesinde Tekrarlı Varyans Analizi yapılmıştır. Ölçümler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde korelasyon analizi yapılmıştır. Klozapin ile birlikte kullanılan ilaç kombinasyonlarına göre inflamasyon indekslerinin değişimi Anova kullanılarak incelenmiştir. İstatistiksel değerlendirme için Statistical Package for Social Science, Chicago, II, USA (SPSS) 19.0 Windows paket programı ile yapılmış ve istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak  $\alpha=0,05$  alınmıştır.

## BULGULAR

Araştırmaya dahil edilen hastalar 01.01.2012-01.06.2022 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yatarak veya ayaktan tedavi gören şizofreni hastalar içerisinde klozapin başlanan kişilerden oluşmuştur.

Dahil edilen hastaların sosyodemografik verileri Tablo:1'de sunulmuştur.

**Tablo:1** Katılımcıların Özelliklerinin İncelenmesi.

		n	%
Cinsiyet	Erkek	66	67,3%
	Kadın	32	32,7%
Ek Hastalık	Evet	0	0,0%
	Hayır	98	100,0%
Öğrenim Durumu	5	2	2%
	5-8	19	19,4%
	8-12	46	46,9%
	13 ve üzeri	31	31,6%
Medeni Durum	Evlü	17	17,3%
	Bekar	73	74,5%
	Boşanmış	6	6,1%
	Dul	2	2%
Tedavi	Lityum	0	0,0%
	Valproik Asit	6	6,1%
	Diğer Duygu Durum Düzenleyici	1	1%
	1. Kuşak Antipsikotik	46	46,9%
	2.Kuşak Antipsikotik	26	26,5%
	Antidepresan	0	0,0%
	Monoterapi	19	19,4%

Çalışma Durumu	Çalışıyor	9	9,2%
	Çalışmıyor	89	90,8%

Çalışmada hastaların %65,5'inin erkek ve %34,5'inin kadın olduğu tespit edilmiştir. Ek kronik hastalık tanısı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların %2,7'sinin eğitim düzeyinin 5 yıl ve altı, %18,2'sinin 5-8 yıl arası, %45,5'inin 8-12 yıl arası, %33,6'sının ise 13 yıl ve üzerinde olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Hastaların %16,4'ü evli, %74,5'inin bekar, %7,3'ünün boşanmış ve %1,8'inin dul olduğu görülmüştür. Ayrıca hastaların %90,9'unun gelir getiren bir işte çalışmadıkları görülmüştür.

Hastaların %6,4'ünün klozapinle birlikte Valproik asit, %46,4'ünün tipik antipsikotik, %23,6'sının atipik antipsikotik kullandığı, hastaların %22,6'sının ise yalnızca klozapin kullandığı görülmüştür.

**Tablo 2:** Zamanlara göre sistemik immün inflamasyon indeksi, nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı, monosit/lenfosit oranı ve sistemik immün yanıt indeksi düzeylerinin incelenmesi.

	Öncesi <sup>1</sup>	Zaman				p	Fark
		1. hafta <sup>2</sup>	1. ay <sup>3</sup>	3. ay <sup>4</sup>	6. ay <sup>5</sup>		
		X±s.s.	X±s.s.	X±s.s.	X±s.s.		
<b>SII</b>	596,24±41,57	485,96±36,81	538,07±36,24	654,55±50,35	616,8±39,92	0,03*	1-2 (p=0,01) 1-3 (p>0,05) 1-4 (p>0,05) 1-5 (p>0,05) 2-3 (p=0,33) 2-4 (p=0,14) 2-5 (p=0,21) 3-4 (p=0,05) 3-5 (p>0,05) 4-5 (p>0,05)
<b>NLO</b>	2,5±1,18	1,99±0,78	2,09±0,81	2,41±1,05	2,45±0,94	0,02*	1-2 (p=0,01) 1-3 (p=0,5) 1-4 (p>0,05) 1-5 (p>0,05) 2-3 (p>0,05) 2-4 (p=0,36) 2-5 (p=0,13) 3-4 (p=0,77)



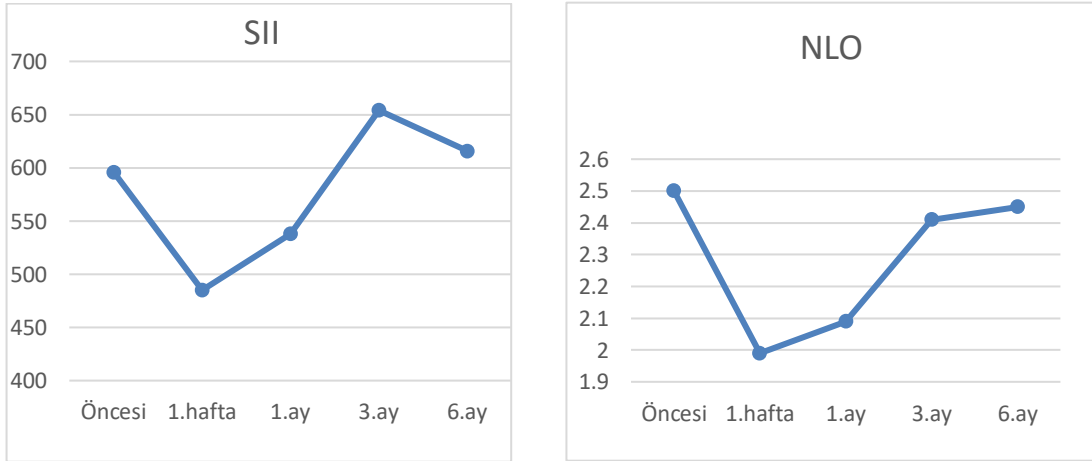
							3-5(p>0,44) 4-5(p>0,05)
<b>TLO</b>	126,07±45,56	115,44±35,48	116,99±33,24	128,47±45,69	129,67±45,58	0,27	-
<b>MLO</b>	0,262±0,108	0,251±0,103	0,257±0,104	0,264±0,09	0,264±0,117	0,95	-
<b>SIYI</b>	1,287±0,78	1,038±0,591	1,202±0,689	1,388±0,814	1,25±0,596	0,17	-

Çalışmada farklı zaman dilimlerinde ölçülen NLO, TLO, MLO düzeylerinin bu gruplar arasında farklılık göstermediği görülmüştür. Hastaların 1. Hafta, 1.-3.-6. Ay NLO, TLO, MLO değerleri arasında farklılık olmadığı söylenebilir (p>0,05).

SII düzeylerinin ise zamana göre farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Bu farklılığa ise 1. Haftadan sonra 1.-3.-6. Aylarda hastaların SII değerlerinin artmasının neden olduğu görülmüştür (p=0,03).

SIYI düzeylerinin ölçüm zamanlarına göre farklılık gösterdiği, bu farklılığın 1. Haftadan sonra 1.-3.-6. Aylarda hastaların SIYI değerlerinin artmış olmasından kaynaklandığı tespit edilmiştir. Ayrıca 6. Aydaki SIYI düzeyinin en yüksek seviyelerde olduğu görülmüştür (p=0,03).

**Şekil-1:** Ölçümlerin zamana göre incelenmesi.





**Tablo 3:** Tedavi zamanlarına göre klozapin dozunun sistemik immün inflamasyon indeksi, nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı, monosit/lenfosit oranı ve sistemik immün yanıt indeksi düzeylerine etkisi.

Zaman		SII	NLO	TLO	MLO	SIYI
1. hafta	r	0,13	0,16	-0,07	-0,12	0,13
	p	0,18	0,10	0,50	0,24	0,18
1. ay	r	0,05	0,08	-0,09	0,05	0,13
	p	0,62	0,46	0,40	0,60	0,21
3. ay	r	0,27*	0,06	-0,23	0,00	0,28*
	p	0,04	0,64	0,08	0,99	0,04
6. ay	r	0,27*	0,14	-0,14	0,00	0,28*
	p	0,04	0,29	0,28	0,97	0,04

SII: Sistemik inflamasyon indeksi, NLO: Nötrofil/Lenfosit oranı, TLO: Trombosit/Lenfosit oranı, MLO: Monosit/Lenfosit oranı SIYI: Sistemik inflamasyon yanıt indeksi, r: Korelasyon katsayısı, \*p<0,05.

Çalışmada 1.haftada ve 1.ayda klozapin dozunun SII, NLO, MLO, TLO ve SIYI düzeyleri üzerinde anlamlı değişikliğe sebep olmadığı görülmüştür ( $p>0,05$ ). 3. ve 6. aylarda ise klozapin dozunun SII ve SIYI düzeyleri ile pozitif yönde, zayıf ve anlamlı şekilde ilişki olduğu görülmüştür, klozapin dozunun SII düzeyi ve SIYI düzeyi üzerinde minimal de olsa etkili olduğu görülmüştür ( $r=0,27$ ,  $p=0,01$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,28$ ,  $p=0,01$ ,  $p<0,05$ ).

Klozapin dozunun etkisinin 3. ve 6. Aydan sonra SII ve SIYI düzeylerinde artış şeklinde görülebileceği ifade edilebilir fakat bu etkinin zayıf olduğu göz ardı edilmemelidir.

**Tablo-4:** Klozapin eklenmesi öncesinde kullanılan ilaçlara göre ölçümlerin incelenmesi.

İlaç	Klozapin Öncesi				
	SII	NLO	TLO	MLO	SIYI
	$X\pm s.s.$	$X\pm s.s.$	$X\pm s.s.$	$X\pm s.s.$	$X\pm s.s.$
<b>Valproik asit</b>	417,27±202,1	2±0,69	106,74±43,57	0,26±0,14	1,15±0,86
<b>1. Kuşak Antipsikotik</b>	608,22±318,56	2,49±1,2	118,04±43,41	0,27±0,12	1,43±0,88
<b>2. Kuşak Antipsikotik</b>	522,06±312,53	2,17±1,07	118,35±38,92	0,26±0,08	1,19±0,84
<b>Tedavisiz</b>	792,38±570,43	2,99±1,92	141,65±71,21	0,28±0,14	1,60±1,34
<b>p</b>	0,03*	0,34	0,38	0,41	0,03*

SII: Sistemik inflamasyon indeksi, NLO: Nötrofil/Lenfosit oranı, TLO: Trombosit/Lenfosit oranı, MLO: Monosit/Lenfosit oranı SIYI: Sistemik inflamasyon yanıt indeksi, X: ortalama değer, s.s: standart sapma, \* $p<0,05$ .

Çalışma öncesinde SII düzeylerinin valproik asit kullanan hastalarda daha düşük olduğu görülmüştür ( $p=0,03$ ). Çalışma öncesinde SIYI düzeylerinin 1. Kuşak/tipik antipsikotik kullanan hastalarda ve tedavisiz hastalarda daha yüksek olduğu görülmüştür ( $p=0,03$ ). NLO,MLO ve TLO değerlerinin ise ilaçlara göre farklı seviyelerde olmadığı görülmüştür ( $p>0,05$ ).

**Tablo 5:** Klozapin kullanımı sonrası 1. hafta ölçümlerinin incelenmesi.

İlaç	1.Hafta				
	SII	NLO	TLO	MLO	SIYI
	X±s.s.	X±s.s.	X±s.s.	X±s.s.	X±s.s.
<b>Valproik asit</b>	422,25±124,63	2,08±0,47	122,45±32,58	0,32±0,09	1,18±0,58
<b>1. Kuşak Antipsikotik</b>	615,55±525,56	2,23±0,99	122,94±73,84	0,26±0,1	1,28±0,78
<b>2.Kuşak Antipsikotik</b>	507,91±230,67	2,05±0,79	115,77±28,63	0,27±0,1	1,19±0,66
<b>Monoterapi</b>	483,26±265,11	1,83±0,73	119,52±40,69	0,24±0,13	0,91±0,57
<b>p</b>	0,10	0,06	0,26	0,13	0,05

SII: Sistemik inflamasyon indeksi, NLO: Nötrofil/Lenfosit oranı, TLO: Trombosit/Lenfosit oranı, MLO: Monosit/Lenfosit oranı SIYI: Sistemik inflamasyon yanıt indeksi, X:ortalama değer, s.s:standart sapma, \*p<0,05.

Valproik asit, 1.kuşak antipsikotik, 2. Kuşak antipsikotik ile birlikte klozapin kullanan hastalar ve monoterapi olarak klozapin kullanan hastaların 1. Hafta SII, SIYI, NLO, MLO ve TLO düzeylerinde farklılık olmadığı görülmüştür (p>0,05).

**Tablo 6:** Klozapin kullanımı sonrası 1. ay ölçümlerinin incelenmesi.

İlaç	1. ay				
	SII	NLO	TLO	MLO	SIYI
	X±s.s.	X±s.s.	X±s.s.	X±s.s.	X±s.s.
<b>Valproik asit</b>	480,87±102,20	2,15±0,61	127,69±28,22	0,33±0,12	1,29±0,6
<b>1. Kuşak Antipsikotik</b>	616,18±402,68	2,32±1,09	113,37±41,81	0,28±0,11	1,57±1,04
<b>2.Kuşak Antipsikotik</b>	654,96±382,44	2,51±1,24	132,39±43,53	0,28±0,08	1,39±0,78
<b>Monoterapi</b>	609,00±339,07	2,21±0,91	125,38±39,61	0,26±0,13	1,29±0,98
<b>p</b>	0,04*	0,29	0,03*	0,18	0,04*

SII: Sistemik inflamasyon indeksi, NLO: Nötrofil/Lenfosit oranı, TLO: Trombosit/Lenfosit oranı, MLO: Monosit/Lenfosit oranı SIYI: Sistemik inflamasyon yanıt indeksi, X:ortalama değer, s.s:standart sapma, \*p<0,05.

Çalışma sonucunda 1. Ay SII değerlerinin valproik asit ile birlikte klozapin kullanan hastalarda daha düşük olduğu görülmüştür (p=0,04). 1 ay sonunda TLO düzeyinin 1. Kuşak antipsikotik ile klozapinin birlikte kullanıldığı hastalarda daha düşük olduğu görülmüştür (p=0,03) NLO ve MLO değerlerinin ilaç kombinasyonlarına göre farklılık göstermediği bulunmuştur (p>0,05). SIYI değerlerinin ise 1. Ay ölçümlerinde klozapin ile birlikte 1.kuşak antipsikotik kullanan hastalarda daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0,04).

**Tablo 7:** Klozapin kullanımı sonrası 3. ay ölçümlerinin incelenmesi.

İlaç	3. ay				
	SII	NLO	TLO	MLO	SIYI
	X±s.s.	X±s.s.	X±s.s.	X±s.s.	X±s.s.
<b>Valproik asit</b>	429,65±313,91	2,44±1,18	158,56±114,19	0,39±0,3	1,31±0,81
<b>1. Kuşak Antipsikotik</b>	572,10±264,10	2,08±0,82	108,18±38,76	0,24±0,09	1,32±0,7
<b>2.Kuşak Antipsikotik</b>	647,29±371,56	2,49±1,37	134,62±38,62	0,27±0,1	1,31±0,81
<b>Monoterapi</b>	742,59±371,78	2,7±0,88	140,55±47,33	0,3±0,12	1,69±0,83
<b>p</b>	0,02*	0,01*	0,01*	0,31	0,04*

SII: Sistemik inflamasyon indeksi, NLO: Nötrofil/Lenfosit oranı, TLO: Trombosit/Lenfosit oranı, MLO: Monosit/Lenfosit oranı SIYI: Sistemik inflamasyon yanıt indeksi, X:ortalama değer, s.s:standart sapma, \*p<0,05.

Çalışmada 3. Ay SII değerlerinin valproik asit ile birlikte klozapin kullanan hastalarda daha düşük olduğu saptanmıştır (p=0,02). Üçüncü ay ölçümlerine bakıldığında NLO ve TLO değerlerinin 1. Kuşak antipsikotik ile klozapini birlikte kullanan hastalarda daha düşük olduğu görülmüştür (p=0,01 , p=0,01). MLO seviyelerinde ise kullanılan ilaçlara göre anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0,05). SIYI düzeylerinin 3. Ay sonunda monoterapi olarak klozapin kullanan hastalarda daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0,04).

**Tablo 8:** Klozapin kullanımı sonrası 6. ay ölçümlerinin incelenmesi.

İlaç	6. ay				
	SII	NLO	TLO	MLO	SIYI
	X±s.s.	X±s.s.	X±s.s.	X±s.s.	X±s.s.
<b>Valproik Asit</b>	450,17±92,47	2,34±0,91	157,16±22,26	0,34±0,12	1,04±0,64
<b>1. Kuşak Antipsikotik</b>	639,52±306,2	2,76±2,35	112,32±32,97	0,29±0,28	2,00±3,53
<b>2. Kuşak Antipsikotik</b>	643,93±387,13	2,5±1,29	141,1±62,33	0,27±0,13	1,26±0,79
<b>Monoterapi</b>	704,4±429,63	2,78±1,54	136,94±37,64	0,32±0,17	1,81±2,21
<b>p</b>	0,01*	0,16	0,03*	0,28	0,01*

SII: Sistemik inflamasyon indeksi, NLO: Nötrofil/Lenfosit oranı, TLO: Trombosit/Lenfosit oranı, MLO: Monosit/Lenfosit oranı SIYI: Sistemik inflamasyon yanıt indeksi, X:ortalama değer, s.s:standart sapma, \*p<0,05.

Bu çalışmanın 6. Ay verilerinin incelenmesi sonucunda SII düzeylerinin valproik asit ile birlikte klozapin kullanan hastalarda daha düşük olduğu sonucuna ulaşılmıştır (p=0,01). Çalışmada 6. Ay TLO değerlerinin 1. Kuşak antipsikotik ile klozapini birlikte kullanan hastalarda daha düşük olduğu görülmüştür (p=0,03). NLO ve MLO değerlerinin ise kullanılan ilaçlara göre değişiklik göstermediği ortaya konmuştur (p>0,05). Altıncı ay SIYI ölçümlerine bakıldığında ise, 1. Kuşak antipsikotik ile klozapini birlikte kullanan hastalarda ve monoterapi olarak klozapin kullanan hastalarda SIYI değerleri daha yüksek bulunmuştur (p=0,01).

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada klozapin başlanan hastaların klozapin kullanmadan önce ve kullandıktan sonra inflamatuvar belirteçleri karşılaştırılarak, klozapinin immün sistem üzerine etkinliği araştırılmıştır. Çalışmamızda inflamasyon durumunu gösteren NLO, MLO, TLO, SII ve SIYI parametreleri seçilirken, alanyazında bu alanda yapılan çalışmalarda bu belirteçleri ele alan çalışma bulunmamaktadır, immün sistem etkinliği genellikle sitokinlerin düzey değişiklikleri ile incelenmiştir.

Klozapin kullanımından önceki verilere bakıldığında valproik asit kullanan hastaların, diğer ilaçları (1. Kuşak/2. Kuşak antipsikotik) kullanan veya tedavisiz olan hastalara göre inflamatuvar yanıt belirteci olarak kullanılan SII değerlerinin daha düşük olduğu görülmüştür. SIYI değerinin ise 1. kuşak antipsikotik kullanan hastalarda ve tedavisiz hastalarda diğer gruplara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Araştırma sonucunda, araştırmaya dahil edilen hastalarda klozapin başlandıktan sonraki 1.hafta, 1-3-6. ay TLO, MLO ve SIYI ölçümlerinin anlamlı farklılık göstermediği saptandı. SII ve NLO değerlerinin ise klozapin başlanmasından sonraki 1. haftada istatistiki olarak anlamlı düzeyde düştüğü, diğer ölçüm zamanları arasında anlamlı farklılık göstermediği bulunmuştur. Klozapin doz artışı ile ise NLO, TLO ve SIYI değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmazken, SII ve MLO değerleri ile klozapin doz artışı arasında minimal düzeyde pozitif korelasyon saptandı. Klozapin ile kombine kullanılan ilaçlar ve monoterapi olarak klozapin kullanan grupların arasında 1. hafta ölçümleri kıyaslandığında SII, SIYI, NLO, TLO ve MLO değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Genel hasta grubu baz alındığında ise SII ve NLO değerlerinde klozapin başlanmasından sonra azalma olduğu görülmüştür. Hastalara klozapin başlandıktan 1 ay sonra alınan kan örneklerinin incelenmesi sonucunda; valproik asit ile klozapini birlikte kullanan hastalarda SII değerlerinin daha düşük olduğu ( $p=0,04$ ), 1. kuşak antipsikotik ile birlikte

klozapin kullanan hasta grubunda TLO deęerlerinin daha dūřuk olduęu ( $p=0,03$ ) gōrūlmūřtur. SIYI dūzeylerinin 1. kuřak antipsikotik ile birlikte klozapin kullanan hastalarda daha yūksek olduęu ( $p=0,04$ ) saptanmıřtır. Hastaların 3. ayda alınan örneklerde; dięer zamanlarla benzer řekilde SII deęerlerinin valproik asit ve klozapin kullanan hastalarda dięer gruplara gōre daha dūřuk olduęu ( $p=0,02$ ), 1. kuřak antipsikotik ve klozapin kullanan hasta grubunda NLO ve TLO deęerlerinin daha dūřuk olduęu ( $p=0,01$ ,  $p=0,01$ ) gōrūlmūřtur. Monoterapi olarak klozapinle tedavi edilen hastalarda SIYI deęerlerinin klozapini kombinasyon olarak kullanan hastalara gōre daha yūksek olduęu bulunmuřtur ( $p=0,04$ ). Klozapin bařlanması sonrası 6. ay verilerine bakıldıęında; valproik asit ile klozapini kombine kullanan hastalarda SII deęerlerinin daha dūřuk olduęu ( $p=0,01$ ), 1. kuřak antipsikotik ile klozapini birlikte kullanan hastalarda ise TLO deęerlerinin dięer ilaçlarla klozapin kullanan hastalara gōre daha dūřuk olduęu ( $p=0,03$ ), SIYI deęerlerinin ise 1. kuřak antipsikotik ile klozapin kombinasyonu kullanan hastalarda ve yalnızca klozapin ile tedavi edilen hastalarda dięerlerinden daha yūksek olduęu ( $p=0,01$ ) gōrūlmūřtur.

Çalıřmamızda elde edilen veriler incelendięinde de klozapin bařlandıktan sonraki ilk hafta sonuçlarında SII, NLO dūzeylerinde belirgin azalma gōrūlmūřtur. Bu sonuçların klozapin bařlandıęı ilk dönemde immūnsupresyon oluřturduęu veya antiinflamatuvar etkinlik gōsterdięi řeklinde yorumlanması mūmkündür. Lenfositler seri ve polimorf nūveli hūcreler üzerindeki baskılamının bir sonucu olarak immūn yanıtta azalma olduęu dūřūnūlebilir.

Alan yazına bakıldıęında; Leykin ve arkadařlarının 21 řizofreni hastası ve 14 saęlıklı kontrolden elde ettikleri periferel kan örnekleri üzerinde yapılan in vitro çalıřmada, hūcre kūltūrüne uygulanan klozapin sonrasında IL-2, IL-4 ve IFN-gama dūzeylerinde anlamlı azalma olduęu bulunmuřtur. Aynı zamanda bu çalıřma sonucunda klozapinin lenfositler seri mitogenezinde azalmaya yol açan etkinlięinden ve aynı zamanda klozapin verilmesinden kısa



süre sonra immün yanıtta düşüş görüldüğünden söz edilmiştir (128). Bu veriler bizim çalışmamızda elde edilen sonuçlar ile uyumlu niteliktedir.

Daha önce 2. kuşak antipsikotiklerden risperidon ve klozapinle yapılan çalışmalarda da 12-14 gün ilaç uygulanmasının proinflamatuvar sitokin salınımını ve böylece inflamatuvar cevabı artırdığı gösterilmiştir (129,130). Henüz klozapinin immün sistem üzerindeki etkinliği hakkında kesin sonuçlara varılamamıştır.

1998 yılında yayınlanan bir diğer çalışmada 17 şizofreni hastasının kan örneklerinden polimorf nüveli beyaz küre hücre serileri oluşturulmuş ve bu serilere klozapin uygulaması yapılarak sitokin seviyeleri ve seri proliferasyonları incelenmiştir. Bu çalışma sonucunda şizofreni hastalarından elde edilen örneklerde in vitro klozapin uygulanmasının hücre serilerinin proliferasyonunu baskıladığı ve sIL-2R salınımını azalttığı görülmüştür. 2 hafta sonraki sonuçlarda ise sIL-2R sekresyonunu sağladığı, proliferasyonu stimüle ettiği ve aynı zamanda 6 haftalık süreçte klozapinin IL-6 sekresyonunu stimüle ettiği görülmüştür (131).

Song ve arkadaşlarının 2000 yılında yayınladıkları bir çalışmada ise 9 sağlıklı kontrolden periferik kan örnekleri alınmış ve bu örneklerde klozapin uygulaması yapılmıştır. Çalışma sonucunda düşük doz klozapin ( $10^{-4}$  M) ile plazma IL-1RA, IL-6, IFN-gama ve IL-10 düzeylerinde azalma olduğu, orta ve yüksek dozda ( $10^{-6}$  M ve  $10^{-8}$  M) ise IL-1RA, IL-2, IFN-gama seviyelerinde artış olduğu bulunmuştur. Bu sonuç araştırmacılar tarafından yüksek doz klozapin uygulanmasının immünoisitler üzerinde toksik etkinlik göstermesine bağlı olarak yorumlanmıştır. Buna ek olarak klozapinin yardımcı T hücrelerinin (Th1) farklılaşmasını inhibe ettiği gösterilmiştir (132).

Bu farklılaşmada bozulma antijen sunan hücrelerde fonksiyonel olarak bozulmaya yol açarak doğal bağışıklığın azalmasında rol oynayabilir. Çalışmamızda ilk hafta immün belirteçlerin dikkate değer düşmesinin, klozapin ile birlikte vücudun ilk savunma sistemi olan doğal bağışıklık sisteminin fonksiyonlarında gerileme olduğu düşünülebilir.

Çalışma verileri incelendiğinde bir diğer dikkat çeken nokta da valproik asit kullanan hastaların immün parametrelerinin, diğer ilaçları kullanan veya ilaç kullanmayan hastalara göre daha düşük olarak sonuçlanmasıdır. Alanyazın incelendiğinde, Epilepsi ve Bipolar Affektif Bozukluk gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde önemli bir yer tutan valproik asitle ilgili inflamasyonu baskıladığına dair çalışmalar yer aldığı görülmüştür (133).

Valproik asit etki mekanizmalarının tamamı henüz aydınlatılamamıştır. GABA transaminaz inhibisyonu, glutamik asit dekarboksilaz enzim aktivasyonunda artış, voltaj kapılı sodyum kanalları ve T tipi kalsiyum kanallarında blokaj gösterilmiş etki mekanizmalarıdır.

Histon deasetilaz inhibisyonu gibi moleküler süreçler üzerinde valproik asitin etkisi üzerine alanyazında bazı çalışmalar bulunmaktadır. Histon asetilasyonunun, inflamatuvar moleküllerin gen ekspresyonunu etkilemek gibi çeşitli hücre altı fonksiyonları bulunmaktadır. DNA onarımı, hücre proliferasyonu ve apoptoz histon ve histon dışı proteinlerin asetilasyonunun değişimine göre düzenlenmektedir (134). Bu alanda yapılan hayvan deneylerinde histon deasetilaz inhibisyonu yapan ajanların potansiyel olarak anti inflamatuvar etkinlik taşıdığı hipotezi oluşturulmuştur (135–139).

Bu bilgilere dayanarak valproik asitin Histon deasetilaz enzim inhibisyonu etkisi ile glutamat ile ilişkili eksitotoksisiteye karşı nöronlar üzerinde koruyucu etkisi olduğu öne sürülmüştür (133).

Valproik asitin inflamasyon üzerine etkileri incelendiğinde; bir fosfodiesteraz inhibitörü olan metilksantin türevi pentoksifilin ile TNF-a üretimini azaltarak inflamasyonu baskıladığı görülmüştür. Bir proinflamatuvar sitokin olan TNF-a inhibisyonuyla ilişkili olarak valproik asitin antiinflamatuvar etkinlik gösterdiği düşünülebilir (140–142).

2000 yılında yayınlanan bir çalışmada da; insan monositer lökosit hücrelerinde lipopolisakkarit ile enflamasyon indüklenmiş ve valproik asit uygulaması sonraki inflamasyon belirteci olarak sitokin düzeylerine bakılmıştır.

Bu çalışma sonucunda da valproik asit uygulanan hücre serilerinde TNF-a ve IL-6 salınımının inhibe olduğu bulunmuştur (143).

İnflamasyon ile söz edilen valproik asit, klozapin gibi psikotropoların bağlantı mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılammış olsa da bu alanda yapılan çeşitli çalışmalardan elde edilen verilerle klinisyenlere farklı bir bakış açısı sunulmaktadır. Kronik inflamatuvar süreçle seyreden şizofreni gibi hastalıklarda immün sistem üzerinde etkili ilaçlar araştırılmaya devam etmektedir. Aynı zamanda halen etkinliği net olarak ortaya konamayan klozapinin immün sistem ile ilişkisi olduğu söylenebilmekle birlikte etkisinin ne yönde olduğuna dair çok sayıda yeni çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Bu çalışmada da sadece klozapin ile tedavi gören hasta sayısının azlığı, tek merkezli bir çalışma olması, inflamasyonu belirleyen ve diğer çalışmalarda sıklıkla kullanılan interlökin gibi belirteçlerin yer almaması nedeniyle kısıtlılıklar mevcuttur. Fakat elde edilen ve alan yazınla uyumlu olan verilere bakıldığında, klozapinin kullanılmaya başlandığı ilk haftada kişinin inflamatuvar göstergelerinde düşüşe neden olduğu; ilerleyen dönemde ise kronik inflamasyonun bir göstergesi olarak değerlendirilebilecek şekilde tekrar bazı inflamatuvar belirteçlerde artış saptandığı söylenebilir. İnflamasyon ve şizofreni alanında ilerlenecek pek çok alan olduğu klinisyenler ve araştırmacılar tarafından göz önünde bulundurulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Fleischhacker WW, Arango C, Arteel P, et al. Schizophrenia time to commit to policy change. *Schizophr Bull* 2014;40: (Suppl 3):165-94.
2. Bennett MR. Schizophrenia: Susceptibility genes, dendritic-spine pathology and gray matter loss. *Progress in Neurobiology*. 2011;95:275–300.
3. Knuesel I, Chicha L, Britschgi M, et al. Maternal immune activation and abnormal brain development across CNS disorders. *Nature Publishing Group* 2014;10:643–60.
4. Khandaker GM, Cousins L, Deakin J, et al. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *Lancet Psychiatry* 2015;2(3):258–70.
5. Ripke, S, Neale, B.M, Corvin, A, et al. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Psychosis Endophenotypes International Consortium, Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014;511:421–7.
6. Cheslack-Postava K, Brown AS. Prenatal infection and schizophrenia: A decade of further progress. *Schizophr Res*. 2021;17:920-64.
7. Benros ME, Pedersen MG, Rasmussen H, 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. *Am J Psychiatry* 2014;171:218–26.
8. Momtazmanesh S, Zare-Shahabadi A, Rezaei N. Cytokine alterations in schizophrenia: an updated review. *Front Psychiatry* 2019;10:892.
9. Jackson AJ, Miller BJ. Meta-analysis of total and differential white blood cell counts in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2020;142:18–26.
10. Forget P, Khalifa C, Defour JP, et al. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes* 2017 Jan 3;10(1):12.
11. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102:5–14.

12. Gokmen F, Akbal A, Resorlu H, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio connected to treatment options and inflammation markers of ankylosing spondylitis. *J Clin Lab Anal* 2015;29:294–8.
13. Lin L, Yang F, Wang Y, et al. Prognostic nomogram incorporating neutrophil-lymphocyte ratio for early mortality in decompensated liver cirrhosis. *Int Immunopharmacol* 2018;56:58–64.
14. Ji H, Xuan Q, Yan C, et al. The prognostic and predictive value of the lymphocyte to monocyte ratio in luminal-type breast cancer patients treated with CEF chemotherapy. *Oncotarget* 2016;7:34881–9.
15. Mazza MG, Lucchi S, Rossetti A, Clerici M. Neutrophil-lymphocyte ratio, monocyte-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in non-affective psychosis: a meta-analysis and systematic review. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry* 2020;21:326–38.
16. Hua X, Long Z, Zhang Y, et al. Prognostic value of preoperative systemic immune-inflammation index in breast cancer: a propensity score-matching study. *Front Oncol* 2020;10:580.
17. Yang Y, Wu C, Hsu P, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Invest* 2020;50(5):e13230.
18. Tong Y, Tan J, Zhou X, Song Y. Systemic immune-inflammation index predicting chemoradiation resistance and poor outcome in patients with stage III non-small cell lung cancer. *J Transl Med* 2017;15(1):221.
19. Hu B, Yang X, Xu Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2014;20(23):6212–22.
20. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry* 2016;21:1696–709.
21. Sommer IE, van Westrhenen R, Begemann MJ, et al. Efficacy of anti-inflammatory agents to improve symptoms in patients with schizophrenia: an update. *Schizophr Bull* 2014;40:181–91.

22. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti; 2015.
23. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC, Herken H. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2007.
24. Işık E, Coşkunol H, Evren C, Işık U. Şizofreni ve Alkol Madde Bağımlılığı. İstanbul: Sigma Publishing, 2015.
25. Özmenler N, Battal S, Yüksel N(eds). Şizofreni Tarihçesi. Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi, 1998.
26. Polat S. Şizofreni hastaları ve kardeşlerinde düşünce bozukluğu ve aile işlevleri ile ilişkileri (Uzmanlık Tezi). İzmir; Dokuz Eylül Üniversitesi, 2010.
27. Ceylan ME, Çetin M. Araştırma ve Uygulamada Biyolojik Psikiyatri. İstanbul: Yerküre Yayınevi, 2005.
28. Keshavan MS, Diwadkar VA, Montrose DM, Rajarethinam R, Sweeney JA. Premorbid indicators and risk for schizophrenia: A selective review and update. Schizophrenia Research 2005;45–57.
29. Freedman R, Leonard S, Olincy A, et al. Evidence for the multigenic inheritance of schizophrenia. Am J Med Genet Neuropsychiatr Genet 2001;794–800.
30. Freedman R, Adler LE, Leonard S. Alternative phenotypes for the complex genetics of schizophrenia. Biological Psychiatry 1999;551–8.
31. Ayano G. Schizophrenia: A concise overview of etiology, epidemiology diagnosis and management: Review of literatures. J Schizophr Res 2016;2–7.
32. Kety SS, Wender PH, Jacobsen B, et al. Mental Illness in the Biological and Adoptive Relatives of Schizophrenic Adoptees: Replication of the Copenhagen Study in the Rest of Denmark. Arch Gen Psychiatry 1994;442–55.
33. Wahbeh MH, Avramopoulos D. Gene-Environment Interactions in Schizophrenia: A Literature Review. Genes (Basel) 2021;23;12(12):1850.
34. Creese I, Burt DR, Snyder SH. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. Science 1976;192:481-3.

35. Seeman P, Lee T, Chau-Wong M, Wong K. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature* 1976;261:717-9.
36. Peroutka SJ, Snyder SH. Relationship of neuroleptic drug effects at brain dopamine, serotonin, alpha-adrenergic, and histamine receptors to clinical potency. *Am J Psychiatry* 1980;137:1518-22.
37. Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Carney MW, Price JS. Mechanism of the antipsychotic effect in the treatment of acute schizophrenia. *Lancet* 1978;1:848-9
38. Connell PH. Amphetamine psychosis. Maudsley monograph number 5. London: Oxford University Press, 1958.
39. Egerton A, Chaddock CA, Winton-Brown TT, et al. Presynaptic striatal dopamine dysfunction in people at ultra high risk for psychosis: findings in a second cohort. *Biol Psychiatry* 2013;74:106-12.
40. Howes OD, Montgomery AJ, Asselin MC, et al. Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:13-20.
41. Ceylan ME. Biyolojik Psikiyatri Şizofreni. 1.cilt. IV baskı. İstanbul: Yerküre Tanıtım ve Yayınevi,2009.
42. Işık E. Güncel Şizofreni. Ankara: Format Matbaacılık, 2006.
43. Alkın T (ed). Stahl MS. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2015.
44. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC, Herken H. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları 2007;28-47.
45. Aydın H, Bozkurt A (eds). Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry Sadock Türkçe Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi,2007.
46. Benros ME, Mortensen PB, Eaton WW. Autoimmune diseases and infections as risk factors for schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci* 2015;1262:56–66.
47. Ripke S, Neale BM, Corvin A, et al. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014;511:421–7.
48. Irani S, Lang B. Autoantibody-mediated disorders of the central nervous system. *Autoimmunity* 2008;41:55–65.

49. Wilkinson J, Radkowski M, Eschbacher JM, Laskus T. Activation of brain macrophages/ microglia cells in hepatitis C infection. *Gut* 2010;59:1394–400.
50. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:46–56.
51. Muller NJ, Schwarz M. The role of immune system in schizophrenia. *Curr Immunol Rev* 2010;6:213–20.
52. Katzav A, Solodееv I, Brodsky O, et al. Induction of autoimmune depression in mice by antiribosomal P antibodies via the limbic system. *Arthritis Rheum* 2007;56:938–48.
53. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry* 2016;21:1696–709.
54. Bechter K, Reiber H, Herzog S, et al. Cerebrospinal fluid analysis in affective and schizophrenic spectrum disorders: identification of subgroups with immune responses and blood-CSF barrier dysfunction. *J Psychiatr Res* 2010;44:321–30.
55. Laske C, Zank M, Klein R, et al. Autoantibody reactivity in serum of patients with major depression, schizophrenia and healthy controls. *Psychiatry Res* 2008;158:83–6.
56. Welham J, Isohanni M, Jones P, McGrath J. The antecedents of schizophrenia: a review of birth cohort studies. *Schizophr Bull* 2009;35:603-23.
57. Jones PB, Rantakallio P, Hartikainen AL, Isohanni M, Sipila P. Schizophrenia as a long-term outcome of pregnancy, delivery, and perinatal complications: a 28-year follow-up of the 1966 north Finland general population birth cohort. *Am J Psychiatry* 1998;155:355-64.
58. Rosso IM, Bearden CE, Hollister JM, et al. Childhood neuromotor dysfunction in schizophrenia patients and their unaffected siblings: a prospective cohort study. *Schizophr Bull* 2000;26:367-78.



59. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 2008;30:67–76.
60. Ochoa S, Usall J, Cobo J, Labad X, Kulkarni J. Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: a comprehensive literature review. *Schizophr Res Treatment* 2012;916-8.
61. Driver DI, Gogtay N, Rapoport JL. Childhood onset schizophrenia and early onset schizophrenia spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2013;22:539–55.
62. Ordóñez AE, Loeb FF, Zhou X, et al. Lack of gender-related differences in childhood-onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016;55:792–9.
63. Wing L, Shah A. A systematic examination of catatonia-like clinical pictures in autism spectrum disorders. *Int Rev Neurobiol* 2006;72:21-39.
64. Tandon R, Heckers S, Bustillo J, et al. Catatonia in DSM-5. *Schizophr Res* 2013;150:26-30.
65. Kraepelin E. *Dementia praecox and paraphrenia*. Edinburgh: Livingstone, 1919.
66. Bleuler E. *Dementia praecox or the group of schizophrenias*. New York, NY: International Universities Press, 1950.
67. Møller P, Husby R. The initial prodrome in schizophrenia: searching for naturalistic core dimensions of experience and behavior. *Schizophr Bull* 2000;26:217–32.
68. Yung AR, McGorry PD. The initial prodrome in psychosis: descriptive and qualitative aspects. *Aust N Z J Psychiatry* 1996;30:587–99.
69. Foussias G, Agid O, Fervaha G, Remington G. Negative symptoms of schizophrenia: clinical features, relevance to real World functioning and specificity versus other CNS disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:693–709.
70. Jääskeläinen E, Juola P, Hirvonen N, et al. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013;39:1296–306.
71. Süzer O (ed). *Goodman&Gilman Tedavinin Farmakolojik Temeli.. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2009.*

72. Lewis SW, Davies L, Jones PB. Randomised controlled trials of conventional antipsychotic versus new atypical drugs, and new atypical drugs versus clozapine, in people with schizophrenia responding poorly to or intolerant of current drug treatment. *Health Technol Assess* 2006;10:1-165.
73. Haddad PM, Correll CU. The acute efficacy of antipsychotics in schizophrenia: a review of recent meta-analyses. *Ther Adv Psychopharmacol* 2018;8:303-18.
74. Elkis H. Treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 2007;30:511-33.
75. Yazıcı AE, Yazıcı K. Atipik Antipsikotikler. *Mersin Üni. Tıp Fak. Dergisi* 2001;2:210-9.
76. Meltzer HY. Treatment of the neuroleptic-nonresponsive schizo-phrenic patient. *Schizophr Bull* 1992;18(3):515-42.
77. Baldessarini RJ, Frankenburg FR. Clozapine: A novel antipsy-chotic agent. *N Engl J Med* 1991;324(11):746-54.
78. Crilly J. The history of clozapine and its emergence in the US market: a review and analysis. *Hist Psychiatry* 2007;18(1):39-60.
79. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45(9):789-96.
80. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2016;209(5):385-92.
81. Meltzer HY, Alphs L, Green AI, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(1):82-91.
82. Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA, et al. Positron emission tomography analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients with classical neuroleptics and clozapine. *Archives of General Psychiatry* 1992;49: 538-44.

83. Sokoloff P, Giros B, Martes MP, Bouthenet ML, Schwartz J. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor D-3 as a target for neuroleptics. *Nature* 1990;347:146-51.
84. Sunahara RK, Guan H, O'Dowd BF, et al. Cloning of the gene for a human dopamine D-5 receptor with a higher affinity for dopamine than D-1. *Nature* 1991;350:614-9.
85. van Tol HHM, Bunzow JR, Guan HC, et al. Cloning of the gene for a human dopamine D-4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature* 1991;350: 610-4.
86. Canton H, Verrielle L, Colpert F. Binding of typical and atypical antipsychotics to 5-HT-1C and 5-HT-2 sites: clozapine potently interacts with 5-HT-1C sites. *European Journal of Pharmacology* 1990;191:93-6.
87. Wander N, Nelson A, Okazaki H, Richelson E. Antagonism by neuroleptics of serotonin 5-HT-1A and 5-HT-2 receptors of normal human brain in vitro. *European Journal of Pharmacology* 1982;143:279-82.
88. Richelson E. Neuroleptic affinities for human brain receptors and their use in predicting adverse effects. *Journal of Clinical Psychiatry* 1984;45:331-6.
89. Rosenthaler J, Nimmerfall F, Sigrist R, Munzer H. Non-equilibrium method for the radioimmunoassay of clozapine in the presence of metabolites. *European Journal of Biochemistry* 1977;80:603-9.
90. Bertilsson L, Carrillo JA, Dahl ML, et al. Clozapine disposition covaries with CYP1A2 activity determined by a caffeine test. *Br J Clin Pharmacol* 1994;38:471–3.
91. Ruan CJ, Zang YN, Wang CY, et al. Clozapine metabolism in East Asians and Caucasians: a pilot exploration of the prevalence of poor metabolizers and a systematic review. *J Clin Psychopharmacol* 2019;39:135–44.
92. Kisely S, Ehrlich C, Kendall E, Lawrence D. Using avoidable admissions to measure quality of care for cardiometabolic and other physical comorbidities of psychiatric disorders: a population-based, record-linkage analysis. *Can J Psychiatr* 2015;60 (11):497–506.

93. Leung JG, Nelson S, Takala CR, Goren JL. Infection and inflammation leading to clozapine toxicity and intensive care: a case series. *Ann Pharmacother* 2014;48(6):801–5.
94. Atkin K, Kendall F, Gould D, et al. Neutropenia and agranulocytosis in patients receiving clozapine in the UK and Ireland. *Br J Psychiatry* 1996;169(4):483-8.
95. Goldstein JI, Jarskog LF, Hilliard C, et al. Clozapine-induced agranulocytosis is associated with rare HLA-DQB1 and HLA-B\* alleles. *Nat Commun* 2014;5:4757.
96. Legge SE, Hamshere ML, Ripke S, et al. Genome-wide common and rare variant analysis provides novel insights into clozapine-associated neutropenia. *Mol Psychiatry* 2016;9.
97. Merrill DB, Ahmari SE, Bradford JM, Lieberman JA. Myocarditis during clozapine treatment. *Am J Psychiatry* 2006;163(2):204-8.
98. Paciullo CA. Evaluating the association between clozapine and venous thromboembolism. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65(19):1825-9.
99. Palmer SE, McLean RM, Ellis PM, Harrison-Woolrych M. Life-threatening clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: an analysis of 102 cases. *J Clin Psychiatry* 2008;69(5):759-68.
100. Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, et al. The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2020;177(9):868–72.
101. Taylor DM, Barnes TRE, Young AH (eds). *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*. 13th ed. London: Wiley Blackwell, 2018.
102. Chowdhury NI, Tiwari AK, Souza RP, et al. Genetic association study between antipsychotic-induced weight gain and the melanocortin-4 receptor gene. *Pharmacogenomics J* 2013;13(3):272-9.
103. Star A, Scott J. A review of the use of clozapine levels to guide treatment and determine cause of death. *Aust N Z J Psychiatry* 2020;46(9):816–25.
104. Benros ME, Mortensen PB, Eaton WW. Autoimmune diseases and infections as risk factors for schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1262:56–66.

105. Torrey EF, Leweke MF, Schwarz MJ, et al. Cytomegalovirus and schizophrenia. *CNS Drugs* 2006;20:879–85.
106. Noll R. Kraepelin's 'lost biological psychiatry'? Autointoxication, organotherapy and surgery for dementia praecox. *Hist Psychiatry* 2007;18:301–20.
107. Arias I, Sorlozano A, Villegas E, et al. Infectious agents associated with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2012;136:128–36.
108. Crump C, Winkleby MA, Sundquist K, Sundquist J. Comorbidities and mortality in persons with schizophrenia: a Swedish national cohort study. *Am J Psychiatry* 2013;170:324–33.
109. Goverman J. Autoimmune T cell responses in the central nervous system. *Nat Rev Immunol* 2009;9:393–407.
110. Sarrafzadeh A, Schlenk F, Meisel A, et al. Immunodepression after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2011;42(1):53-8.
111. Macrez R, Ali C, Toutirais O. Stroke and the immune system: from pathophysiology to new therapeutic strategies. *The Lancet Neurology* 2011;10(5):471-80.
112. Chen J, Zhai E, Yuan Y, et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2017;23(34):6261–72.
113. Talukdar S, Oh D, Bandyopadhyay G, et al. Neutrophils mediate insulin resistance in mice fed a high-fat diet through secreted elastase. *Nat Med* 2012;18(9):1407–12.
114. Gasparyan AY, Sandoo A, Stavropoulos-Kalinoglou A, Kitis GD. Mean platelet volume in patients with rheumatoid arthritis: the effect of anti TNF- $\alpha$  therapy. *Rheumatol Int* 2010;30:1125-9.
115. Abdel SM, Edrees AM, Ajeeb AK, et al. Prognostic significance of platelet count in SLE patients. *Platelets* 2017;28:203-7.
116. Lood C, Tydén H, Gullstrand B, et al. Decreased platelet size is associated with platelet activation and anti-phospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Oxf Engl* 2017;56:408-16.

117. Duchez AC, Boudreau LH, Naika GS, et al. Platelet microparticles are internalized in neutrophils via the concerted activity of 12-lipoxygenase and secreted phospholipase A2-IIA. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112:3564-73.
118. Huang Y, Liu A, Liang L, et al. Diagnostic value of blood parameters for community-acquired pneumonia. *International Immunopharmacology* 2018;64:10–5.
119. Chittechath M, Dhillon MK, Lim JY, et al. Molecular profiling reveals a tumor-promoting phenotype of monocytes and macrophages in human cancer progression. *Immunity* 2014;41:815-29.
120. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010;140:883–99.
121. Aziz MH, Sideras K, Aziz NA, et al. The systemic- immune- inflammation index independently predicts survival and recurrence in resectable pancreatic cancer and its prognostic value depends on bilirubin levels: a retrospective multicenter cohort study. *Ann Surg* 2019;270:139-46.
122. Qi Q, Zhuang L, Shen Y, et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. *Cancer* 2016;122:2158–67.
123. Wei L, Xie H, Yan P. Prognostic value of the systemic inflammation response index in human malignancy: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(50):e23486.
124. Leykin I, Mayer R, Shinitzky M. Short and long term immunosuppressive effects of clozapine and haloperidol. *Immunopharmacology* 1997;37:75–86.
125. Maes M, Bosmans E, Ranjan R, et al. Lower plasma CC16, a natural anti-inflammatory protein and increased plasma interleukin-1-receptor-antagonist in schizophrenia. *Schizophr Res* 1996;21:39–50.
126. Pollmacher T, Hinze-Selch D, Mullington J. Effects of clozapine on plasma cytokine and soluble cytokine receptor levels. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:403–9.
127. Hinze-Selch D, Becker EW, Stein GM, et al. Effects of clozapine on in vitro immune parameters: a longitudinal study in clozapine-treated schizophrenic patients. *Neuropsychopharmacology* 1998;19(2):114-22.

128. Chen ML, Tsai TC, Lin YY, et al. Antipsychotic drugs suppress the AKT/NF- $\kappa$ B pathway and regulate the differentiation of T-cell subsets. *Immunol Lett* 2011;140:81–91.
129. Leng Y, Chuang DM. Endogenous  $\alpha$ -synuclein is induced by valproic acid through histone deacetylase inhibition and participates in neuroprotection against glutamate-induced excitotoxicity. *J Neurosci* 2006;26:7502–12.
130. Adcock IM. HDAC inhibitors as anti-inflammatory agents. *Br J Pharmacol* 2007;150:829–31.
131. Leoni F, Fossati G, Lewis EC, et al. The histone deacetylase inhibitor ITF2357 reduces production of pro-inflammatory cytokines in vitro and systemic inflammation in vivo. *Mol Med* 2005;11:1–15.
132. Leoni F, Zaliani A, Bertolini G, et al. The antitumor histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid exhibits anti-inflammatory properties via suppression of cytokines. *Proc National Acad Sci USA* 2002;99:2995–3000.
133. Choi Y, Park SK, Kim HM, et al. Histone deacetylase inhibitor KBH-A42 inhibits cytokine production in RAW 264.7 macrophage cells and in vivo endoxemia model. *Exp and Mol Med* 2008;40:574–81.
134. Choi JH, Oh SW, Kang MS, et al. Trichostatin A attenuates airway inflammation in mouse asthma model. *Clin and Exp Allergy* 2005;35:89–96.
135. Chung YL, Lee MY, Wang AJ, Yao LF. A therapeutic strategy uses histone deacetylase inhibitors to modulate the expression of genes involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Mol Ther* 2003;8:707–17.
136. Li W, Zheng L, Sheng C, et al. Systematic review on the treatment of pentoxifylline in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Diseases* 2011;10:49.
137. Marques LJ, Zheng L, Poulakis N, Guzman J, Costabel U. Pentoxifylline inhibits TNF- $\alpha$  production from human alveolar macrophages. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:508–11.
138. Zabel P, Schade FU, Schlaak M. Inhibition of endogenous TNF formation by pentoxifylline. *Immunobiology* 1993;187:447–63.

139. Ichiyama T, Okada K, Lipton JM, et al. Sodium valproate inhibits production of TNF-alpha and IL-6 and activation of NF-kappaB. *Brain Res* 2000;857:246–51.



## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez yazımı sürecinde emeğini, desteğini ve bilgisini benden esirgemeyen, psikiyatriye bakış açımı şekillendiren çok değerli tez danışmanım Prof. Dr. Aslı Sarandöl'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Selçuk Kırılı, Prof. Dr. Cengiz Akkaya, Doç. Dr. E. Yusuf Sivrioğlu ve Prof. Dr. Saygın Eker'e,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr. Oğuzhan Tüzün ve Dr. Yüstra Yıldırım başta olmak üzere tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma; servis ve poliklinikteki hemşire, sekreter, personel olmak üzere tüm Uludağ Psikiyatri Ailesi'ne,

Her alanda bilgisini, desteğini ve sevgisini yanımda hissettiğim Dr. Sara Elmas, Dr. Gizem Güllü ve Dr. Muhsin Güllü'ye,

Rotasyonlarım süresince eğitimime katkısı bulunan değerli öğretim üyelerine ve hekim arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olup beni destekleyen başta babam Mehmet Kara olmak üzere kıymetli aileme teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

6 Haziran 1994 tarihinde Çorum'da doğdum. İlkokul ve ortaokul eğitimimi Yeşilköy İbrahim Cengiz İlköğretim Okulu'nda, lise eğitimimi Denizli Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2012 yılında başladığım Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2018 yılında mezun oldum. Ekim 2018- Aralık 2018 tarihleri arasında Balıkesir Devlet Hastanesi'nde pratisyen hekim olarak zorunlu hizmet görevimi yaptım. Aralık 2018'de Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimine başladım. Hakan Türkçapar tarafından verilen Kognitif ve Davranış Terapileri (KDT) eğitimine ve Prof. Dr. Cem Kaptanoğlu tarafından verilen Destekleyici Psikoterapi eğitimine, Cinsel Eğitim Tedavi ve Araştırma Derneği tarafından verilen Cinsel Terapi eğitimine devam etmekteyim.