

Şizofrenide İlk Atak ve Psikotik Alevlenmeler Sırasında İnflamasyon ve Kan Akışkanlığı: Sağlıklı Kontrollerle Bir Olgu-Kontrol Çalışması

Blood Viscosity and Inflammation in First-Episode and Acute Exacerbations of Schizophrenia: A Case-Control Study with Healthy Controls

Yasin Hasan BALCIOĞLU¹, Hasan GÖKÇAY², Ümit Haluk YEŞİLKAYA^{1,3}, Mustafa Nuray NAMLI^{4,5}

¹Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Rejeneratif ve Restoratif Tıp Araştırmaları Merkezi (REMER), Sağlık Bilim ve Teknolojileri Araştırma Enstitüsü (SABİTA) - İstanbul Medipol Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁵Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Her ikisi de şizofreni patofizyolojisi ile ilişkili olan artmış proenflamatuvar durum ve kan akışındaki değişikliklerin, artmış kardiyovasküler hastalık riski ile de bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, şizofreninin farklı akut evrelerinde böyle bir ilişki yeterince araştırılmamıştır. Bu çalışmada, kan akışmazlığı (viskozite) ve sistemik enflamatuvar durumun, şizofrenide ilk psikoz atığı ile şizofreninin akut alevlenmeleri arasında farklılık gösterip göstermediğinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya şizofrenide ilk psikoz atığı grubunda 52 hasta, psikotik alevlenmede olan 69 şizofreni hastası ile 56 sağlıklı kontrol dâhil edildi. Tam kan viskozitesi (TKV), düşük ve yüksek kesme hızlarında olmak üzere de Simone formülüne göre hesaplandı. Başvuruda yapılan hemogram tetkiki ile sistemik immün-enflamasyon endeksi ve sistemik enflamatuvar yanıt endeksi hesaplandı.

Bulgular: Yaş kontrol edildiğinde, TKV'deki düşük ve yüksek kesme hızları hem şizofrenide ilk psikoz atığı hem de şizofrenide psikotik alevlenme

gruplarında kontrollerden anlamlı düzeyde daha düşüktür. Sistemik enflamatuvar yanıt endeksi şizofrenide ilk psikoz atığındaki hastalarda hem psikotik alevlenmedeki şizofreni hasta grubuna hem de kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir. Oluşturulan regresyon modeline göre toplam kolesterol şizofrenide ilk psikoz atığı hastalarında düşük kesme hızında TKV'yi yordamaktadır.

Sonuç: Şizofrenide hem ilk psikoz atığı hem de sonraki alevlenmeler artmış kan akışkanlığı ile ilişkilidir ve artmış enflamatuvar durum böyle bir ilişkiyi tam olarak açıklamayabilir. Şizofrenideki kan akışkanlık özelliklerinin gösterilmesi, kardiyovasküler riski sınıflandırmanın yanında şizofreninin erken ve sonraki evrelerindeki patofizyolojik süreci yansıtmaya yardımcı olabilir.

Anahtar Sözcükler: Enflamasyon, kan akışkanlığı, kardiyovasküler risk, şizofreni, şizofrenide ilk atak

ABSTRACT

Introduction: Elevated proinflammatory status and alterations in blood flow, both of which are associated with the pathophysiology of schizophrenia, may be linked with an increased risk of cardiovascular diseases. However, such a relationship at different acute stages of schizophrenia has not been evaluated. We aimed to examine whether blood viscosity and systemic inflammatory status varied between first-episode schizophrenia (FES) and acute exacerbations of schizophrenia.

Methods: Fifty-two patients with FES, 69 schizophrenia patients with acute exacerbation (S-AE) and 56 healthy controls (HC) were included in the study. Whole blood viscosity (WBV) was calculated according to de Simone's formula at low and high shear rates (LSR and HSR). Systemic immune-inflammation index (SII) and systemic inflammatory response index (SIRI) were calculated from hemogram screening data at admission.

Results: When adjusted for age, WBV at both LSR and HSR were

significantly decreased in both FES and S-AE groups compared to HCs. Systemic inflammatory response index was significantly higher in FES patients than in the S-AE and HC groups. Total cholesterol (TC) and WBV at HSR were correlated in patients. Total cholesterol predicted WBV at LSR in patients with FES whereas other independent variables including age and SIRI did not.

Conclusion: Both first and subsequent episodes of schizophrenia are associated with reduced blood viscosity. Increased inflammatory status may not fully explain such a relationship. Extrapolation of hemorheological characteristics in schizophrenia may help to stratify cardiovascular risk and reflect the pathophysiological process in the early and later stages of schizophrenia.

Keywords: Blood viscosity, cardiovascular risk, first-episode schizophrenia, inflammation, schizophrenia

Cite this article as: Balcıoğlu YH, Gökçay H, Yeşilkaya ÜH, Namli MN. Şizofrenide İlk Atak ve Psikotik Alevlenmeler Sırasında İnflamasyon ve Kan Akışkanlığı: Sağlıklı Kontrollerle Bir Olgu-Kontrol Çalışması. Arch Neuropsychiatry 2023;60:265–270.

Öne Çıkan Noktalar

- Şizofrenide ilk psikoz atağı, tam kan akışkanlığı artışı ile yakından ilişkilidir.
- İlk atakta artan proenflamatuvar durum şizofreninin alevlenmelerinden daha belirgindir.
- Şizofrenide hem ilk atak hem de sonraki alevlenmeler artmış kan akışkanlığı ile ilişkilidir.
- Viskozite ve enflamasyon, psikozda kardiyovasküler riski farklı yollarla artırabilir.

GİRİŞ

Şizofreni, nüfusun yaklaşık %1'ini etkileyen ve küresel hastalık yüküne önemli ölçüde katkıda bulunan, oldukça heterojen semptom kümesine sahip karmaşık bir bozukluktur. Bu bozuklukta artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olarak genel popülasyona kıyasla yaşam beklentisi 20 yıla kadar azalmıştır (1).

Şizofreni hastalarının kardiyovasküler hastalıklara duyarlı olma mekanizmaları karmaşıktır ve antipsikotik ilaçların yan etkileri ve genetik faktörlerin yanı sıra aşırı sigara içme, sağlıksız beslenme, alkol/madde kullanımı, hareketsizlik ve yetersiz fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı faktörlerini içerir (2). Kardiyovasküler hastalıklar için iyi bilinen bu risk faktörlerine ek olarak kronik enflamasyon hem şizofreni hem de kardiyometabolik-vasküler hastalıkların patogenezinde yer alan yaygın fizyolojik bir süreçtir (3). Ayrıca, kronik enflamasyonun, artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili başka bir değişken olan kan akışmazlığını (viskozitesini) etkilediği bildirilmiştir. Hatta artmış proenflamatuvar durum ve kan akışmazlığının artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğuna dair biriken kanıtlar vardır (4).

Hem kronik şizofrenide hem de şizofreninin ilk psikotik atağında yüksek enflamasyon giderek artan bir şekilde bildirilmektedir (5). Biyolojik temsilleri ve kronik strese bağlı birden çok sistem değişikliklerini işlevsel hale getirmek için kullanışlı bir kavram olan allostatik yükün, tekrarlayan ataklarla giden şizofreni hastalarında, şizofreninin ilk psikotik atağını yaşayanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (6). Öte yandan, şizofreninin ilk psikotik atağı artmış enflamatuvar durum ile yakından ilişkililikten, hastalığın ileri evrelerinde, özellikle antipsikotik tedavi altında enflamasyonun hafifleyip hafiflemediğine dair veriler tutarsızdır (7).

Kan akıcılığı ve kan akışkanlığı/ akışmazlığı gibi parametreler, çevresel değişikliklerin tetiklediği enflamasyon, metabolik anormallikler ve hastanın psikolojik durumundan etkilenir (8). Önceki araştırmalar hem fiziksel hem de psikolojik stresin hemoglobin, hematokrit (Hct), toplam protein (TP) ve kan akışmazlığı (9,10) gibi hemoreoloji ölçümlerinde değişikliklere neden olabileceğini göstermiştir. Kanın koyuluğu ve yapışkanlığı olarak tanımlanan akışmazlık, lokal kan akışının ana belirleyicilerinden biridir. Kan akışmazlığı, diyastol sırasında kanın düşük hızda hareket etmesi gibi düşük kesme hızlarında (DKH) nispeten yüksektir ve yüksek kesme hızlarında (YKH) sistol sırasında nispeten daha düşüktür (11). Endotel kesme stresinin birincil belirleyicisi olan tam kan viskozitesi (TKV), çeşitli hasta gruplarında kan akışmazlığının değerlendirilmesi için güvenilir bir araç olarak kabul edilen fizyolojik bir parametredir (12).

Şizofreni hastalarının kardiyovasküler morbiditeden muzdarip olduğu bilinmektedir. Bu doğrultuda, kan akışmazlığı ve sistemik proenflamatuvar durum bu ilişkiyi yansıtmaya potansiyeline sahiptir. Bununla birlikte, bildiğimiz kadarıyla, bu hasta grubunda TKV ile ilgili herhangi bir klinik çalışma mevcut değildir; bu da enflamatuvar endeksler, hemoreoloji

ve şizofreninin klinik evresi arasındaki ilişki hakkında net ve sağlam varsayımların eksikliğine yol açmaktadır. Şizofreninin farklı klinik evrelerinin allostatik yük açısından farklılık gösterdiğini öne süren son bilgiler ışığında (6,7), bu çalışmada şizofreninin ilk psikotik atağında ve klinik olarak nöks (relaps) meydana gelmiş şizofreni hastalarında hem kan akışmazlığı hem de enflamatuvar endeksler incelenmiştir. Bu çalışmada TKV de Simone formülüne göre hesaplanmıştır. Kardiyovasküler risk durumunu potansiyel olarak gösteren kan akışmazlığının hem şizofreninin ilk psikoz atağında hem de şizofreninin akut alevlenmesi olan hastalarda kontrollere kıyasla değişmiş olacağı varsayılmıştır. Ayrıca şizofreninin hem kardiyovasküler riski hem de etiopatogenezi ile ilişkili olan artmış enflamatuvar durumun, şizofreninin ilk psikotik atağında daha önceden tanı almış şizofreni hastalarına ve sağlıklı deneklere göre daha belirgin olacağı düşünülmüştür.

YÖNTEM

Çalışma Örnekleme ve Prosedür

Kesitsel nitelikte tasarlanan bu çalışmaya, Nisan 2022 ve Ekim 2022 arasında Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin (İstanbul, Türkiye) psikiyatri polikliniklerine başvuran ya da yatarak tedavi gören, şizofreninin ilk psikotik atağı bulunan hastalar dâhil edilmiştir. Hastaların kıdemli bir psikiyatrist tarafından 4-6 aylık takip sürecinden sonra, ilk psikotik atakta olan 66 hastadan altısı şizofreni dışında başka bir bozukluk tanısı aldığı için çalışmaya dâhil edilmemiştir. Çalışmanın zaman diliminde aynı kuruma akut alevlenme ile başvuran 128 şizofreni hastası belirlenmiştir. İki kıdemli psikiyatrist, DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme-Klinisyen Versiyonu'na (SCID-5-CV) dayanarak her iki hasta grubuna da bağımsız olarak şizofreni teşhisi koymuştur. Bireysel tıbbi kayıtların değerlendirilmesinin yanında bu envanter vasıtasıyla Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı Beşinci Baskı'ya (DSM-5) göre psikiyatrik bozuklukların tanı ölçütlerinin karşılanmasını sağlamıştır (13,14). Yalnızca, hiç antipsikotik kullanmayan veya önerilen antipsikotiklerin kullanımını çalışmanın başlamasından en az bir ay önce tamamen bırakan hastalar çalışmaya alınmıştır. Her iki hasta grubu için dışlama kriterleri şu şekildedir: eşlik eden bir psikiyatrik bozukluğun varlığı, önceki kardiyovasküler hastalıklar, diyabetes mellitus, karaciğer veya böbrek yetmezliği, hipertansiyon, akut enfeksiyon gibi hemoreolojiyi ve enflamatuvar durumu etkileyebilecek sistemik bir hastalığın varlığı, akut veya kronik immünenflamatuvar hastalık veya gebelik, yoğun sigara kullanımı (günde >20 dal sigara), antienflamatuvar veya immünosupresif ilaç veya herhangi bir psikotrop ilaç kullanımı, karaciğer veya böbrek patolojisinin gösterilmiş laboratuvar bulguları, B12 vitamini veya folik asit eksikliği, demir eksikliği anemisi ve başvuruda laboratuvar taraması yapılmaması. Dışlama kriterleri uygulandıktan sonra şizofreninin ilk psikotik atağını geçiren 52 hasta (31 erkek, 21 kadın) ve akut alevlenmesi olan 69 şizofreni hastası (40 erkek, 29 kadın) çalışmaya dâhil edildi. Sağlıklı kontrollerden oluşan bir karşılaştırma grubu, psikiyatrik hastalığı olmayan, kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan, alkol ve/veya madde kullanımı olmayan, kan değerlerini etkileyebilecek diyabetes mellitus, karaciğer veya böbrek yetmezliği, hipertansiyon, akut enfeksiyon, akut veya kronik immünenflamatuvar hastalık gibi sistemik hastalığı veya gebeliği olmayan, B12 vitamini veya folik asit eksikliği, demir eksikliği anemisi bulunmayan, yoğun sigara kullanımı (günde >20 dal sigara) olmayan, antienflamatuvar veya immünosupresif ilaç kullanmayan hastane çalışanlarından seçilen 56 kişiden (36 erkek, 20 kadın) oluşturuldu. Kontrol denekleri, her iki hasta grubuyla sigara içme durumuna göre eşleştirildi.

Tüm katılımcılar başvuru sırasında fizik muayenede normaldi. Sabah 8:00-9:00 saatleri arasında kol damarından kan örnekleri alındı. Kan örneklemeinden önce su-gıda alımını standardize etmek için hastalardan en az sekiz saat yemek yemeden veya içmeden kaçınmaları istendi.

Tüm katılımcılar için rutin hemogram, serum lipitleri ve toplam protein içeren biyokimyasal taramalar yapıldı. Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet gibi sosyodemografik ve klinik özellikleri ile başvuru anındaki Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) (15,16) puanları kaydedildi.

de Simone'un formülüne göre, TKV hematokrit ve toplam plazma proteininden hesaplanmıştır: DKH için TKV $(0,5 \text{ sn}-1)=(1,89 \times \text{Hct}) + [3,76 \times (\text{TP}-78,42)]$ ve YKH için TKV $(208 \text{ sn}-1)=(0,12 \times \text{Hct}) + [0,17 \times (\text{TP}-2,07)]$ (17). Ek olarak, sistemik immün-enflamasyon endeksi (Sii) [nötrofil sayısı \times trombosit sayısı/lenfosit sayısı], sistemik enflamasyon yanıt endeksi (Siyi) [nötrofil sayısı \times monosit sayısı /lenfosit sayısı], nötrofil/lenfosit oranı (NLO), monosit/lenfosit oranı (MLO) ve trombosit/lenfosit oranı (TLO) ilk başvuruda rutin kan tarama verilerinden hesaplandı.

Çalışma protokolü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu (Tarih: 11.03.2022, Sayı: 22/142) tarafından incelenip onaylanmış ve Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen ilkelere göre yürütülmüştür. Çalışma prosedürünün kapsamlı bir şekilde açıklanmasının ardından, tüm katılımcılardan veya (gerektiğinde) yasal temsilcileri/vasilerinden, çalışmaya katılım için yazılı bilgilendirilmiş onay alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Gruplar arasında YKH'de TKV için istatistiksel anlamlılığa ulaşmak için gereken minimum örneklem büyüklüğü ($n=144$), α -hata 0,05, güç 0,90 ve etki büyüklüğü 0,3 olarak kabul edilerek G*Power yazılımı V. 3,1,9,2 ile hesaplanmıştır. Kabul edilen etki büyüklüğü, Kalelioğlu ve arkadaşlarının önceki bir çalışmasına dayandırılmıştır (18). Çalışma verilerinin analizinde

Mac OS için IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) sürüm 25,0 (Armonk, NY: IBM Corp.) kullanılmıştır. İleri analizler yapılmadan önce sayısal verilerin dağılımının normal olup olmadığını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Buna göre kategorik ve sürekli değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında ki-kare, Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri kullanılmıştır. Yaş için biyolojik endekslerin seviyelerini düzeltmek için kovaryans analizi (ANCOVA) kullanılmıştır. Kovaryans analizi test sonuçlarına göre, ikili karşılaştırmalar için Bonferroni'nin post-hoc analizi kullanılmıştır. Serum lipitleri, kan akışkanlık parametreleri, Sii ve Siyi arasındaki ilişkiyi belirlemek için Pearson korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Hem şizofreninin ilk psikotik atağında hem de şizofreni akut alevlenme gruplarında hem DKH hem de YKH'de TKV'nin potansiyel yordayıcılarını belirlemek için giriş (enter) yöntemini kullanan çok değişkenli doğrusal regresyon modelleri kullanılmıştır. Potansiyel yordayıcılar, hem DKH hem de YKH'de TKV üzerinde klinik etkisi olduğu düşünülen bağımsız değişkenler olarak belirlenmiştir. P-değeri <0,05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma gruplarının tanımlayıcı özellikleri ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 1'de sunulmuştur. Şizofreni-akut alevlenme grubunun yaş ortalaması (35,04 \pm 8,43 yıl), şizofreni hastalarının ilk psikotik atağı grubundan (29,73 \pm 8,68 yıl) ve sağlıklı kontrollerden (31,71 \pm 9,15 yıl) anlamlı yüksekti ($F=12,554$, $p=0,02$). Çalışma grupları cinsiyet ($\chi^2=0,537$, $p=0,764$) veya vücut kütle endeksi ($\chi^2=1,519$, $p=0,468$) açısından anlamlı bir fark göstermedi. Pozitif ve Negatif Sendrom alt ölçekleri arasında

Tablo 1. Tanımlayıcı değişkenler ile çalışma grupları arasında kan viskozitesi, proenflamatuvar belirteç ve indekslerin karşılaştırılması

	Şizofreninin ilk psikotik atağı (n=52)	Şizofreni akut alevlenmesi (n=69)	Sağlıklı kontrol (n=56)	Test istatistiği	p
	Ort. \pm SS / n (%)	Ort. \pm SS / n (%)	Ort. \pm SS / n (%)		
Cinsiyet (Erkek/Kadın) ^a	31/21	40/29	36/20	0,537	0,764
Yaş ^b	29,73 \pm 8,68	35,04 \pm 8,43	31,71 \pm 9,15	12,554	0,002
VKİ (kg/m ²) ^b	26,76 \pm 3,08	27,04 \pm 2,69	26,02 \pm 2,85	1,519	0,468
Hastalık Süresi (yıl)	-	8,46 \pm 7,65	-		
PANSS Pozitif ^c	26,71 \pm 8,27	25,32 \pm 6,56	-	-0,879	0,379
PANSS Negatif ^c	16,90 \pm 7,36	17,97 \pm 5,39	-	-2,203	0,028
PANSS Genel ^c	43,87 \pm 8,02	42,51 \pm 7,96	-	-0,987	0,232
PANSS Toplam ^c	93,14 \pm 15,02	91,03 \pm 14,28	-	-1,372	0,157
Hct (%) ^d	42,13 \pm 0,77	41,28 \pm 0,67	43,13 \pm 0,73	1,742	0,178
Hemoglobin (g/dL) ^d	14,02 \pm 0,27	13,68 \pm 0,23	14,36 \pm 0,26	1,914	0,151
Total protein (g/L) ^d	69,59 \pm 0,74	70,32 \pm 0,65	71,42 \pm 0,71	1,635	0,198
Total kolesterol (mg/dl) ^d	175,11 \pm 5,72	179,36 \pm 4,98	190,57 \pm 5,44	2,126	0,122
LDL (mg/dl) ^d	125,42 \pm 16,77	127,96 \pm 14,61	111,52 \pm 15,96	0,321	0,726
HDL (mg/dl) ^d	48,13 \pm 1,90	45,26 \pm 1,65	49,61 \pm 1,81	1,626	0,200
Nötrofil ($\times 10^9$ L) ^d	5,16 \pm 0,26	4,44 \pm 0,23	4,17 \pm 0,25	4,083	0,019
Lenfosit ($\times 10^9$ L) ^d	2,40 \pm 0,12	2,50 \pm 0,11	2,67 \pm 0,12	1,305	0,274
Monosit ($\times 10^9$ L) ^d	0,70 \pm 0,03	0,60 \pm 0,03	0,57 \pm 0,03	4,128	0,018
Trombosit ($\times 10^9$ L) ^d	257,95 \pm 9,62	261,16 \pm 8,38	248,95 \pm 9,16	0,505	0,604
DKH'de TKV ^d	46,48 \pm 3,01	47,51 \pm 2,62	57,63 \pm 2,86	4,693	0,010
YKH'de TKV ^d	16,56 \pm 0,15	16,53 \pm 0,13	17,22 \pm 0,14	8,054	<0,001
Sii ^d	713,87 \pm 78,34	530,73 \pm 68,23	417,12 \pm 74,56	3,831	0,024
Siyi ^d	2,09 \pm 0,25	1,24 \pm 0,22	0,95 \pm 0,24	5,765	0,004
NLO ^d	2,79 \pm 0,29	2,05 \pm 0,26	1,66 \pm 0,28	3,924	0,022
MLO ^d	0,34 \pm 0,02	0,27 \pm 0,02	0,22 \pm 0,02	6,315	0,002
TLO ^d	123,96 \pm 8,43	120,85 \pm 7,34	99,21 \pm 8,02	2,850	0,061

^aChi-squared testi; ^bKruskal-Wallis testi; ^cMann-Whitney U; ^dANCOVA'da (kovaryans analizi) yaş için düzeltilmiş düzeyler (ortalama \pm standart hata).

Hct: hematokrit; DKH: Düşük Kesme Hızı; LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; MLO: monosit/lenfosit oranı; NLO: nötrofil/lenfosit oranı; Ort: Ortalama; PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği; Sii: sistemik immün-enflamasyon endeksi (nötrofil \times trombosit/lenfosit oranı); Siyi: sistemik enflamasyon yanıt endeksi (nötrofil \times monosit/lenfosit oranı); SS: standart sapma; TKV: tam kan viskozitesi; TLO: trombosit/lenfosit oranı; VKI: vücut kütle indeksi; YKH: yüksek kesme hızı. İstatistiksel anlamlılık 0,05 olarak değerlendirilmiştir (koyu değerler).

Tablo 2. Kan viskozitesi ile proenflamatuvar belirteç ve indekslerin ikili karşılaştırmaları (p değerleri)

	ŞİPA vs. ŞAA	ŞİPA vs. SK	ŞAA vs. SK
Nötrofil ($\times 10^9$ L)	0,124	0,018	1,000
Monosit ($\times 10^9$ L)	0,102	0,018	1,000
DKH'de TKV	1,000	0,023	0,031
YKH'de TKV	1,000	0,004	0,001
Sii	0,252	0,020	0,793
SiYi	0,040	0,004	1,000
NLO	0,192	0,019	0,948
MLO	0,089	0,002	0,420

Bonferroni'nin post-hoc analizi ile yaşa göre ayarlanmış ANCOVA (kovaryans analizi) test sonuçları.

DKH: düşük kesme hızı; MLO: monosit/lenfosit oranı; NLO: nötrofil/lenfosit oranı; Sii: sistemik immün-enflamasyon indeksi; SiYi: sistemik enflamasyon yanıt indeksi; SK: sağlıklı kontroller; ŞAA: şizofreni akut alevlenmesi; ŞİPA: şizofrenide ilk psikoz atağı; TKV: tam kan viskozitesi; YKH: yüksek kesme hızı.

İstatistiksel anlamlılık 0,05 olarak ayarlanmıştır (Koyu değerler).

Tablo 3. Hem şizofrenin ilk psikoz atağı hem de şizofreni akut alevlenmesi olan hastalarda serum lipitleri, kan viskozitesi ve proenflamatuvar indeksler arasındaki korelasyon analizi

r	1	2	3	4	5	6	7
1. TK	1						
2. LDL	0,26	1					
3. HDL	0,21	-0,07	1				
4. DKH'de TKV	0,13	-0,11	0,07	1			
5. YKH'de TKV	0,28	-0,17	0,03	0,98	1		
6. Sii	-0,07	-0,07	0,13	-0,07	-0,09	1	
7. SiYi	-0,14	-0,09	0,10	-0,07	-0,07	0,92	1

DKH: düşük kesme hızı; HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein; r: Pearson korelasyon katsayısı; Sii: sistemik immün-enflamasyon indeksi; SiYi: sistemik enflamasyon yanıt indeksi; TK: toplam kolesterol; TKV: tam kan viskozitesi; YKH: yüksek kesme hızı; YKL: yüksek yoğunluklu lipoprotein.

yalnızca Negatif alt ölçek puanında anlamlı fark gözlemlendi ve bu puan şizofreni-akut alevlenme grubunda şizofreni grubunun ilk psikotik atağı grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($Z=-2,203$, $p=0,028$). Üç grup arasında serum lipit düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Yaş için düzeltildiğinde, gruplar arasında hem DKH hem de YKH'de TKV'de istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlendi (sırasıyla $F=4,693$, $p=0,010$ ve $F=8,054$, $p<0,001$). DKH'deki TKV değerleri, şizofreninin ilk psikotik atağı, şizofreni-akut alevlenme ve sağlıklı kontrol grupları için sırasıyla $46,48\pm 3,01$, $47,51\pm 2,62$ ve $57,63\pm 2,86$ idi (ikili karşılaştırmalar; şizofreninin ilk psikotik atağı şizofreni-akut alevlenmeye karşı [$p=1,000$], şizofreninin ilk psikotik atağı sağlıklı kontroller [$p=0,023$], şizofreni-akut alevlenme sağlıklı kontrollere karşı [$p=0,031$]). YKH'deki TKV değerleri, şizofreninin ilk psikotik epizodu, şizofreni-akut alevlenme ve sağlıklı kontrol grupları için sırasıyla $16,56\pm 0,15$, $16,53\pm 0,13$ ve $17,22\pm 0,14$ idi (ikili karşılaştırmalar; şizofreninin ilk psikotik atağı şizofreni-akut alevlenmeye karşı [$p=1,000$], sağlıklı kontroller şizofreninin ilk psikotik atağına karşı [$p=0,004$], sağlıklı kontroller vs. şizofreni-akut alevlenmeye karşı [$p=0,001$]). Yaşa göre düzeltildiğinde, üç grup arasında Sii ($F=3,831$, $p=0,024$), SiYi ($F=5,765$, $p=0,004$), NLO ($F=3,924$, $p=0,022$), ve MLO ($F=6,315$, $p=0,002$) açısından anlamlı fark vardı. Şizofreni ilk psikotik atak, şizofreni-akut alevlenme ve sağlıklı kontrol grupları için Sii değerleri sırasıyla $713,87\pm 78,34$, $530,73\pm 68,23$ ve $417,12\pm 74,56$ idi (ikili karşılaştırmalar; şizofreninin ilk psikotik atağı şizofreni-akut alevlenmeye karşı [$p=0,252$], sağlıklı kontroller şizofreninin ilk psikotik atağına karşı [$p=0,020$], sağlıklı kontroller şizofreni-akut alevlenmeye karşı [$p=0,793$]). Sistemik enflamasyon yanıt indeksi değerleri şizofreninin ilk psikotik atağı, şizofreni-akut alevlenme ve sağlıklı kontrol grupları için sırasıyla $2,09\pm 0,25$, $1,24\pm 0,22$ ve $0,95\pm 0,24$ idi (ikili karşılaştırmalar; şizofreninin

ilk psikotik atağı şizofreni-akut alevlenmeye karşı [$p=0,040$], sağlıklı kontroller şizofreninin ilk psikotik atağına karşı [$p=0,004$], sağlıklı kontroller şizofreni-akut alevlenmeye karşı [$p=1,000$]). Nötrofil/lenfosit oranı değerleri şizofreninin ilk psikotik atağı, şizofreni-akut alevlenme ve sağlıklı kontrol grupları için sırasıyla $2,79\pm 0,29$, $2,05\pm 0,26$ ve $1,66\pm 0,28$ idi (ikili karşılaştırmalar; şizofreninin ilk psikotik atağı şizofreni-akut alevlenmeye karşı [$p=0,192$], sağlıklı kontroller vs. şizofreninin ilk psikotik atağına karşı [$p=0,019$], sağlıklı kontroller vs. şizofreni-akut alevlenmeye karşı [$p=0,948$]). Monosit/lenfosit oranı değerleri şizofreninin ilk psikotik atağı, şizofreni-akut alevlenme ve sağlıklı kontrol grupları için sırasıyla $0,34\pm 0,02$, $0,27\pm 0,02$ ve $0,22\pm 0,02$ idi (ikili karşılaştırmalar; şizofreninin ilk psikotik atağına karşı şizofreni-akut alevlenme [$p=0,089$], sağlıklı kontroller vs. şizofreninin ilk psikotik epizodu [$p=0,002$], sağlıklı kontrollere karşı şizofreni-akut alevlenme [$p=0,420$]) (Tablo 2).

Daha sonra, hastalar arasında serum lipitleri, DKH'de TKV, YKH'de TKV, Sii ve SiYi arasındaki korelasyon değerlendirilmiştir (Tablo 3). YKH'de toplam kolesterol (TK) ve TKV pozitif ve anlamlı bir şekilde ilişkiliydi ($r=0,28$, $p<0,05$). Beklendiği gibi, hem düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ($r=0,26$, $p<0,05$) hem de yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ($r=0,21$, $p<0,05$) TK ile pozitif korelasyon gösterirken, DKH'de TKV, YKH'de TKV ile ($r=0,98$, $p<0,001$) ve SiYi, Sii ile koreleydi ($r=0,92$, $p<0,001$).

Şizofreninin ilk psikotik atağındaki veya akut alevlenmedeki şizofreni hastalarında hem DKH hem de YKH'de TKV'nin potansiyel öngörücülerini belirlemek için çok değişkenli doğrusal regresyon analizleri yapıldı (Tablo 4). Yaş ($\beta=-0,152$, $p=0,289$), SiYi ($\beta=0,032$, $p=0,813$) ve TK dâhil edildiğinde anlamlı bir model elde edilmiş olup ($F=2,770$, $p=0,048$, düzeltilmiş R^2 0,094) TK ($\beta=0,309$, $p=0,006$), şizofreninin ilk psikotik

Tablo 4. Şizofreni akut alevlenmesi ve şizofreninin ilk psikoz atağında olan hastalarda, DKH'de ve YKH'de her bir TKV için klinik özelliklerin ve biyolojik indekslerin çok değişkenli lineer regresyon analizleri

	Şizofreninin ilk psikoz atağı*				Şizofreninin akut alevlenmesi**			
	Beta	t	Sig.	[%95 GA]	Beta	t	Sig.	[%95 GA]
DKH'de TKV								
Yaş	-0,152	-1,073	0,289	[-1,110 - 0,337]	-0,007	-0,052	0,959	[-0,667 - 0,663]
SİYİ	0,032	0,238	0,813	[-1,726 - 2,189]	-0,201	-1,649	0,104	[-9,887 - 0,944]
TK	0,309	2,869	0,006	[0,054 - 0,307]	-0,112	-0,886	0,379	[-0,208 - 0,080]
Constant		2,094	0,042	[1,073 - 53,076]		4,079	0,000	[33,219 - 96,947]
Şizofreninin ilk psikoz atağı*								
Şizofreninin akut alevlenmesi**								
	Beta	t	Sig.	[%95 GA]	Beta	t	Sig.	[%95 GA]
YKH'de TKV								
Yaş	-0,178	-1,234	0,223	[-0,057 - 0,014]	0,012	0,094	0,925	[-0,032 - 0,035]
SİYİ	0,013	0,092	0,092	[-0,091 - 0,099]	-0,170	-1,385	0,171	[-0,475 - 0,086]
TK	0,356	2,450	0,018	[0,001 - 0,014]	-0,124	-0,974	0,333	[-0,011 - 0,004]
Constant		25,343	0,000	[14,650 - 17,174]		21,044	0,000	[15,741 - 19,042]

Cok değişkenli lineer regresyonun sonuçları (giriş), model özeti.

*F=2,770; p=0,048; düzeltilmiş R² 0,094; **F=1,085; p=0,362; düzeltilmiş R² 0,004; *F=2,110; p=0,111; düzeltilmiş R² 0,061; **F=0,866; p=0,463; düzeltilmiş R² 0,006.

DKH: düşük kesme hızı; GA: Güven Aralığı; SİYİ: sistemik enflamasyon yanıt indeksi; TK: toplam kolesterol; TKV: tam kan viskozitesi; YKH: yüksek kesme hızı.

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı (koyu değerler).

atağında YKH'de TKV ile anlamlı şekilde ilişkiliydi. Ancak model (F=2,110, p=0,111, düzeltilmiş R² 0,061), yaş (β=-0,178, p=0,223), SİYİ (β=0,013, p=0,092) ve TK (β=0,356, p=0,018) dâhil edildiğinde aynı hasta grubunda DKH'de TKV'yi tahmin etmede anlamlı değildi. Şizofreni-akut alevlenme grubunda ise yaş (β=-0,007, p=0,959), SİRİ (β=-0,201, p=0,104) ve TK'nin dâhil edildiği model (β=-0,112, p=0,379) DKH'de TKV'yi anlamlı şekilde yordamamaktaydı (F=1,085, p=0,362, düzeltilmiş R² 0,004). YKH'deki TKV, bağımsız değişkenler olarak yaş (β=0,012, p=0,925), SİYİ'nin (β=-0,170, p=0,171), TK (β=-0,124, p=0,333) dâhil edildiği bir modelde (F=0,866, p=0,463, düzeltilmiş R²-0,006) anlamlı bir şekilde tahmin edilememiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, şizofrenide ilk psikotik atağı yaşayan hastalarda tam kan viskozitesi ile beş periferik enflamatuvar endeksten dördü sağlıklı bireylere göre daha düşüktü. Bu, şizofreninin başlangıcının, hemoreoloji ve enflamatuvar durumda değişikliklere neden olabilecek akut psikofizyolojik olaylarla yakından bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir. Değişen kan akışmazlığı ve enflamasyon, bozulmuş kardiyometabolik ve kardiyovasküler sonuçlarla ilişkili olduğundan, sonuçlarımız, şizofreninin ilk psikotik atağını yaşayan hastaların kardiyovasküler hastalıklar için kısa ve uzun vadeli risk altında olduğuna dair önceki bulguları desteklemektedir (5). Kardiyovasküler riski DKH'deki TKV'nin, YKH'deki TKV'den daha iyi ayırt ettiği bilinmektedir (19). Buna paralel olarak, şizofreninin ilk psikotik atağını geçiren hastalarda DKH'deki toplam kolesterol ve TKV'nin yakından ilişkili olduğunu bulmamız, bu hasta grubunda artmış kardiyovasküler hastalık riskini kısmen açıklayabilir.

Önceki iki çalışma, psikotik hastalarda strese yanıt olarak artan eritrosit agregasyonu ve artmış pıhtılaşabilirliği göstermiştir (20,21). Ancak bugüne kadar, şizofreninin farklı akut evrelerinde kan akışmazlığı düzeyleri bildirilmemiştir, bu da mevcut literatürle herhangi bir doğrudan karşılaştırma yapılmasını engellemektedir. Birkaç çalışma, bipolar bozukluk (22), majör depresif bozukluk (23), nöroleptik malign sendrom (24) ve panik bozukluğu (25) gibi psikiyatrik bozukluklarda kan akışmazlığını değerlendirmiştir. Bu çalışmalar, psikiyatrik bozukluklarda kan akışmazlığının hem kısa hem de uzun vadede etkilendiğini ileri sürmüştür.

Periferik nötrofil, monosit ve lenfosit sayılarına dayanan yeni bir entegre gösterge olan SİYİ, artmış sistemik enflamatuvar durumu belirtmek için

güvenilir bir araç olarak kabul edilmiştir (26). Bu çalışmada, şizofreninin ilk psikotik atağını geçiren hastalarda SİYİ, hem akut olarak alevlenmiş şizofreni hastalarına hem de sağlıklı kontrollere göre daha yüksekti. Şizofreni patogenezinde proenflamatuvar durumu destekleyen bir dengesizliğin hem hastalığa yatkınlık sürecinde hem de psikoz için yüksek riskli durum gibi erken aşamalarda rol oynadığı bildirilmiştir (27). Bununla birlikte, mevcut çalışmada kullanılan diğer periferik enflamasyon endeksleri, şizofreninin ilk psikotik atağı ile şizofreni-akut alevlenme grupları arasında farklı bulunmamıştır. Bu, artan proenflamatuvar durumun daha çok ilk veya sonraki alevlenmelerin varlığının bir fonksiyonu olduğuna dair önceki bulguları desteklemektedir ve bozukluğun erken ve sonraki dönemleri arasında ayırım yapamayabilir (7).

Plazma proteinlerindeki labil gruplar ve eritrosit hücre iskeleti, sistemik enflamasyon ve buna bağlı oksidatif strese etkilenebilir. Plazma ve membran proteinleri ile lipitlerin müteakip modifikasyonu kan akışmazlığını ve eritrosit agregasyonunu artırabilir ve mikrosirkülasyonu azaltabilir (4,28). Bununla birlikte, bu çalışmada enflamatuvar endeksler ve TKV arasındaki ilişki istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Kan akışkanlığı birçok bileşenden etkilenebileceğinden, bulgularımız enflamatuvar duruma ek olarak kan lipitleri gibi parametrelerin de kan akışkanlığını veya akışmazlığını etkileyebileceğini düşündürmektedir. Tüm bu faktörler, homeostazi sağlamak için birbirleriyle etkileşime girebilir (29). Akut psikofizyolojik stresin de vücuttaki sıvı dengesini değiştirdiği bildirilmiştir (30); bu nedenle, sıvı homeostazındaki bir dengesizlik, şizofreninin ilk psikotik atağını geçiren hastalarda azalan plazma viskozitesine de katkıda bulunabilir.

Mevcut çalışmanın çeşitli kısıtlılıkları vardır. Çalışmanın kesitsel tasarımı nedeniyle, daha sonra kardiyovasküler hastalığı olan hastalar hakkında takip verileri elde edilememiştir. Remisyonadaki şizofreni hastalarının dâhil edilmesi kan akışmazlığı ile şizofreni patofizyolojisi arasındaki ilişki hakkında daha doğru bilgi verebilirdi ancak remisyonadaki hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir. de Simone formülü kan akışmazlığının belirlenmesi için geniş çapta kabul gören bir yöntem olmasına rağmen daha hassas ölçüm yapan viskozimetre daha doğru sonuçlar verebilir.

Bu çalışmanın daha geniş hasta örnekleriyle tekrarlanması, şizofrenide kardiyovasküler morbidite patogenezinde hemoreolojik özelliklerin rolünü destekleyebilir. Bu tür çalışmalar, bu özelliklerin psikotik ataklarda devam eden patofizyolojik süreci ne ölçüde yansıttığının saptanmasına

da yardımcı olacaktır. Tam kan viskozitesinin hematokrit ve toplam protein düzeyi kullanılarak basit ve hasta başı formüle edilmiş bir değerlendirme aracıyla gösterilmesi, yeni tanı almış şizofreni hastalarında kısa ve uzun vadeli kardiyovasküler hastalıkların risk sınıflandırması için yeni bir araç sağlayabilir. Kan akışkanlığındaki ve enflamatuvar durumdaki değişikliklerin belirlenmesi, hastalığın erken evrelerinde herhangi bir kardiyovasküler ve kardiyometabolik riski azaltmak için hastaların sınıflandırılmasına ve biyolojik olarak uyarlanmış farmakolojik ve psikolojik müdahalelerin uygulanmasına yardımcı olarak psikoza yönelik kişiselleştirilmiş veya hassas klinik yaklaşımların geliştirilmesini kolaylaştırabilir.

Etik Komite Onayı: Çalışma protokolü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu (Tarih: 11.03.2022– Sayı: 22/142) tarafından incelenip onaylanmıştır.

Hasta Onamı: Çalışma prosedürünün kapsamlı bir şekilde açıklanmasının ardından, tüm katılımcılardan veya (gerektiğinde) yasal temsilcileri/vasileriden, çalışmaya katılım için yazılı bilgilendirilmiş onay alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağlıdır.

Yazar Katkıları: Fikir- YHB, UHY; Tasarım- YHB, HG; Denetleme- MNN; Kaynaklar- HG, UHY; Malzemeler- HG, UHY; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- HG; Analiz ve/veya Yorum- YHB; Literatür Taraması- YHB; Yazıyı Yazan- YHB; Eleştirel İnceleme- HG, MNN.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir destek almamıştır.

KAYNAKLAR

- Marder SR, Cannon TD. Schizophrenia. *N Engl J Med.* 2019;381:1753–1761. [Crossref]
- Emul M, Kalelioglu T. Etiology of cardiovascular disease in patients with schizophrenia: Current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:2493–2503. [Crossref]
- Balotšev R, Koido K, Vasar V, Janno S, Kriisa K, Mahlapuu R, et al. Inflammatory, cardio-metabolic and diabetic profiling of chronic schizophrenia. *Eur Psychiatry.* 2017;391–310. [Crossref]
- Gyawali P, Richards RS. Association of altered hemorheology with oxidative stress and inflammation in metabolic syndrome. *Redox Rep.* 2015;20:139–144. [Crossref]
- Russell A, Ciuffolini S, Gardner-Sood P, Bonaccorso S, Gaughran F, Dazzan P, et al. Inflammation and metabolic changes in first episode psychosis: Preliminary results from a longitudinal study. *Brain Behav Immun.* 2015;49:25–29. [Crossref]
- Piotrowski P, Kotowicz K, Rymaszevska J, Beszlej JA, Plichta P, Samochowiec J, et al. Allostatic load index and its clinical correlates at various stages of psychosis. *Schizophr Res.* 2019;21073–21080. [Crossref]
- Borovcanin M, Jovanovic I, Radosavljevic G, Dejanovic SD, Bankovic D, Arsenijevic N, et al. Elevated serum level of type-2 cytokine and low IL-17 in first episode psychosis and schizophrenia in relapse. *J Psychiatr Res.* 2012;46:1421–1426. [Crossref]
- Brun JF. Hormones, metabolism and body composition as major determinants of blood rheology: Potential pathophysiological meaning. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2002;26:63–79.
- Allen MT, Patterson SM. Hemoconcentration and stress: a review of physiological mechanisms and relevance for cardiovascular disease risk. *Biol Psychol.* 1995;41:1–27. [Crossref]
- Patterson SM, Marsland AL, Manuck SB, Kameneva M, Muldoon MF. Acute hemoconcentration during psychological stress: Assessment of hemorheologic factors. *Int J Behav Med.* 1998;5:204–212. [Crossref]
- Kensey KR. The mechanistic relationships between hemorheological characteristics and cardiovascular disease. *Curr Med Res Opin.* 2003;19:587–596. [Crossref]
- Nader E, Skinner S, Romana M, Fort R, Lemonne N, Guillot N, et al. Blood rheology: Key parameters, impact on blood flow, role in sickle cell disease and effects of exercise. *Front Physiol.* 2019;10:1329. [Crossref]
- First MB. Structured Clinical Interview for the DSM (SCID). In: *The Encyclopedia of Clinical Psychology.* John Wiley & Sons, Ltd; 2015. p. 1–6. [Crossref]
- Elbir M, Alp Topbaş Ö, Bayad S, Kocabaş T, Topak OZ, Çetin Ş, et al. Adaptation and reliability of the structured clinical interview for DSM-5-disorders - clinician version (SCID-5/CV) to the Turkish language. *Turk Psikiyatr Derg.* 2019;30:51–56. [Crossref]
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13:261–276. [Crossref]
- Kostakoglu E, Batur S, Tiryaki A, Göğüş A. Reliability and Validity of the Turkish version of the Positive and Negative Syndrome Scale. *Turkish J Psychol.* 1999;14:23–34.
- de Simone G, Devereux RB, Chien S, Alderman MH, Atlas SA, Laragh JH. Relation of blood viscosity to demographic and physiologic variables and to cardiovascular risk factors in apparently normal adults. *Circulation* 1990;81(1):107–117.
- Kalelioglu T, Karamustafalioglu N, Genc A, Kocabiyik M. Serum osmolarity in male patients with bipolar disorder manic episode. *Exp Physiol.* 2017;102:1264–1268. [Crossref]
- Ciuffetti G, Schillaci G, Lombardini R, Pirro M, Vaudo G, Mannarino E. Prognostic impact of low-shear whole blood viscosity in hypertensive men. *Eur J Clin Invest.* 2005;35:93–98. [Crossref]
- Levine J, Luby E, Rauch A, Yesner R. Blood viscosity of psychotics and nonpsychotics under stress. *Psychosom Med.* 1954;16:398–403. [Crossref]
- Barshtein G, Ponizovsky AM, Nechamkin Y, Ritsner M, Yedgar S, Bergelson LD. Aggregability of red blood cells of schizophrenia patients with negative syndrome is selectively enhanced. *Schizophr Bull.* 2004;30:913–922. [Crossref]
- Kalelioglu T, Kocabiyik M, Kok B, Unalan P, Sozen S, Yuksel O, et al. Does blood flow change according to mood? Blood rheology in bipolar disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2018;16:310–315. [Crossref]
- Wong ML, Dong C, Esposito K, Thakur S, Liu W, Elashoff RM, et al. Elevated stress-hemoconcentration in major depression is normalized by antidepressant treatment: Secondary analysis from a randomized, double-blind clinical trial and relevance to cardiovascular disease risk. *PLoS One.* 2008;3:e2350. [Crossref]
- Kalelioglu T, Karamustafalioglu N, Celikel G, Genc A, Emul M. Serum osmolarity and blood viscosity as a potential explanation for the pathophysiology of neuroleptic malignant syndrome. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2019;23:307–310. [Crossref]
- Le Melleo JM, Perez-Parada J, Morrow J, Bellavance F, Lara N, Jahandar F, et al. Pentagastrin-induced hemoconcentration in healthy volunteers and patients with panic disorder: Effect of pretreatment with ethinyl estradiol. *J Psychopharmacol.* 2011;25:71–77. [Crossref]
- Qi Q, Zhuang L, Shen Y, Geng Y, Yu S, Chen H, et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. *Cancer.* 2016;122:2158–2167. [Crossref]
- Cannon TD. Brain biomarkers of vulnerability and progression to psychosis. *Schizophr Bull.* 2016;42:S127–S132. [Crossref]
- Richards RS, Nwose EU. Blood viscosity at different stages of diabetes pathogenesis. *Br J Biomed Sci.* 2016;67:67–70. [Crossref]
- Cetin MS, Ozcan Cetin EH, Balci KG, Aydin S, Ediboglu E, Bayraktar MF, et al. The association between whole blood viscosity and coronary collateral circulation in patients with chronic total occlusion. *Korean Circ J.* 2016;46:784–790. [Crossref]
- Lv S-Y, Yang Y-J, Chen Q. Regulation of feeding behavior, gastrointestinal function and fluid homeostasis by apelin. *Peptides.* 2013;44:87–92. [Crossref]