

İlaçsız İlk Epizot Şizofreni Hastalarında Periferik İnflamatuvar Belirteçler ile İntihar Riski Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Correlation Between Peripheral Inflammatory Markers and Suicide Risk in Drug-Naive First-Episode Schizophrenia

Ümit Haluk YEŞİLKAYA^{1,3}, Meltem ŞEN¹, Yasin Hasan BALCIOĞLU¹, Hasan GÖKÇAY², Pınar ÇELİKKIRAN¹,
Simge KIRLIOĞLU BALCIOĞLU⁴, Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU¹

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

²Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

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

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Şizofreni tanılı hastalarda genel popülasyona göre yaşam boyu intihar davranışı (İD) prevalansı daha yüksektir. Bu nedenle, intiharın olası nörobiyolojisini anlamak ve şizofrenide intihar riskini tahmin etmek son derece kritik bir konudur.

Yöntem: DSM-5'e göre hastalık tanısı konulan 31 tedavisiz ve İD olan ilk epizot şizofreni hastası (İEŞ-I), 69 tedavisiz İD olmayan İEŞ hastası (İEŞ-İY) ve 69 tedavisiz psikotik olmayan hasta ve İD olan (POH-İD) hasta çalışmaya dâhil edildi. Kontrol grubu (KG) hastalarla eşleştirilmiş 127 kişiden oluşturuldu. Katılımcılara ait semptomlar Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği ve Columbia İntihar Şiddeti Derecelendirme Ölçeği kullanılarak değerlendirildi. Tüm katılımcılardan beyaz kan hücresi (BKH), nötrofil, monosit, albumin, C-Reaktif Protein (CRP), lenfosit ve trombosit düzeylerini belirlemek ve bu protein oranını ölçmek için kan örnekleri alındı.

Bulgular: Beyaz kan hücresi, nötrofil, monosit, albümin, CRP ve Nötrofil/Albümin Oranı (NAO)'ın kan düzeyleri tüm hasta gruplarında KG'den daha yüksekti. CRP/Albümin Oranı (CAO) değerinin POH-İD grubunda en yüksek olduğu gözlemlendi. Monosit/lenfosit oranı (MLO) değeri İEŞ hastalarda KG'den anlamlı derecede yüksekti. İEŞ-İ grubu ile hem İEŞ-İY hem de POH-İD grupları arasında anlamlı bir fark yoktu.

Sonuç: Bazı periferik enflamasyon göstergelerinin şizofrenide intihar girişimlerinin bir öngördücüsü olmamasına rağmen, şizofrenideki intihar riski derecesi ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Ek olarak, intihar ve psikiyatrik bozukluklar arasındaki güçlü ilişki, intihar eğilimli hastalardaki yüksek periferik enflamasyon düzeylerinin temel nedeni olabilir.

Anahtar Sözcükler: C-Reaktif Protein/albumin oranı, enflamasyon, ilk epizot şizofreni, intihar, nötrofil/albumin oranı, şizofreni

ABSTRACT

Introduction: Patients with schizophrenia have a higher lifetime prevalence of suicidal behavior (SB) compared to the general population. Therefore, understanding the possible neurobiology of suicide and predicting the risk of suicide in schizophrenia is a solemnly critical issue.

Methods: 31 drug-naive first episode schizophrenia (FES) patients with current SB (FES-S), 69 drug-naive patients with first episode schizophrenia without SB (FES-NS), and 69 drug-naive non-psychotic patients with current SB (NPS) who were diagnosed according to The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - 5 (DSM-5) participated the study. The control group (HC) consisted of 127 individuals matched with the patients. Symptoms at the time of evaluation were assessed using The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and Columbia Suicide Severity Rating Scale (CSSRS). Blood samples were collected from all participants to determine White blood cell (WBC), neutrophil, monocyte, albumin, C-reactive protein (CRP), Lymphocyte, and Platelet levels and to measure this protein ratio.

Results: The blood levels of WBC, neutrophil, monocyte, albumin, CRP, and Neutrophil/Albumin Ratio (NAR) were higher in all patient groups compared to HC. CRP/Albumin Ratio (CAR) value was observed to be highest in the NPS group. Monocyte/Lymphocyte Ratio (MLR) value was significantly higher in patients with FES compared to HC. There were no significant differences between the FES-S group and the FES-NS and NPS groups.

Conclusion: It can be suggested that although inflammation is not a predictor for suicide attempts in schizophrenia, it is associated with the degree of suicide risk in schizophrenia. In addition, the strong relationship between suicide and psychiatric disorders can be the main reason for high peripheral inflammation levels in suicidal patients.

Keywords: C-reactive protein/albumin ratio, first-episode schizophrenia, inflammation, neutrophil/albumin ratio, schizophrenia, suicide

Cite this article as: Yeşilkaya ÜH, Şen M, Balcıoğlu YH, Gökçay H, Çelikkıran P, Kırılıoğlu Balcıoğlu S ve ark. İlaçsız İlk Epizot Şizofreni Hastalarında Periferik İnflamatuvar Belirteçler ile İntihar Riski Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. Arch Neuropsychiatry 2024; 61:275–280.

Öne Çıkan Noktalar

- Periferik inflamatuvar belirteçler, tüm hastalarda sağlıklı bireylerden daha yüksektir.
- Şizofrenide pozitif semptom şiddeti, periferik inflamasyonla ilişkilidir.
- İntihar riski, psikotik durumdan bağımsız olarak inflamasyonla bağlantılıdır.

GİRİŞ

Şizofreni, genellikle ergenlik döneminin sonlarında veya genç erişkinlikte ortaya çıkan, nüfusun yaklaşık %1'ini etkileyen ilerleyici ve kronik bir ruhsal bozukluktur. Vaka takip çalışmalarında hasta grubunun üçte birinin iyileşme ve işlevsellik açısından iyi bir prognoz gösterdiği; ancak, hastaların yaklaşık yüzde altmışının nüsklerle birlikte klinik alevlenme ve kötü prognoz gösterdiği izlenmiştir (1). İntihar davranışı, şizofreni tanısı almış bireyler arasında olumsuz prognozdan kaynaklanan en önemli nedenlerden biridir ve intihar, şizofreni hastalarında erken ölümün en önemli nedenlerinden biridir (2). Şizofreni hastalarında intihar riskini artıran pek çok risk faktörü saptanabilir. Psikotik dezorganizasyon, sanrılar veya halüsinasyonlar psikoza bağlı olarak intihar girişimlerini tetikleyebilse de negatif belirtiler de intihara eğilime neden olabilir (3).

Son yıllarda, psikotik hastalarda intihar davranışı (İD) riski ve etiyolojisi üzerine yapılan araştırmalar artmıştır. İD'nin nöroanatomik, genetik, çevresel ve moleküler yönleri araştırılmış olup, tüm bu faktörlerin farklı yollar aracılığıyla patogeneze katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (4). Araştırmacıların ilgisini çeken bir diğer konu ise, nörotransmitter yolları ile nöroimmün mekanizmalar arasındaki olası ilişkidir. Literatüre göre, sitokinler ve immün sistem düzenleyicileri, yüksek seviyedeki inflamatuvar belirteçlerin eşlik ettiği intihar davranışı ile ilişkili olabilir. İntihar girişiminde bulunan kişilerin beyin-omurilik sıvısında (BOS) çeşitli interlökinlerin (İL) –örneğin İL-4, İL-3, İL-6 ve İL-13– genetik aktivasyonunda artış gözlenmiştir (5).

Son yıllarda, yapılan geniş çaplı çalışmalar şizofreni hastalarında kandan bakılan periferik inflamatuvar biyobelirteçleri incelemişlerdir. Bu çalışmalar, bu tür biyobelirteçlerin şizofreninin patogenezinde yer alan temel mekanizmaları yansıtabileceğini düşündürmektedir. Psikozda, kolaylıkla ölçülebilen, nispeten ucuz ve geçmişe dönük olarak elde edilebilen nötrofil-lenfosit oranı (NLO), monosit-lenfosit oranı (MLO) ve trombosit-lenfosit oranı (PLO) gibi çeşitli periferik inflamasyon biyobelirteçleri araştırılmıştır (6,7).

İlk epizot psikoza tanısı alan hastalarda, monosit ve nötrofil-lenfosit oranlarının kontrollerden daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ek olarak, bir çalışmada, kontrollere kıyasla beyaz kan hücreleri (BKH) ve nötrofil sayısında artış gözlenmiştir. Ayrıca, monositozisin daha şiddetli seviyedeki psikotik semptomlar ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (6,7). Bununla birlikte, hastalığın hem nüsk döneminde hem de remisyon döneminde, şizofreni hastalarında NLO, MLO ve PLO değerlerinin kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğu bildirilmiştir (8).

Öte yandan, yeni ortaya çıkan veriler, NLO'nin bipolar bozukluk veya majör depresif bozukluk tanısı alan hastalarda intihar eğilimi için potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini işaret etmektedir (8,9). Özellikle, çalışmalar depresyon tanılı ve intihara düşünceleri olan kişilerde, intihara meyilli düşünceleri olmayanlara ve sağlıklı kontrollere kıyasla NLO seviyelerinin anlamlı derecede yükseldiğini ortaya koymuştur. Bir araştırma ekibi, umut verici sonuçlarla birlikte NLO'yi ve geçmişteki

intihar girişimlerini intihar durumunu tahmin etmek için bir modele bile dâhil etmiştir (9).

Ayrıca, hastanın intihar durumundan bağımsız olarak çeşitli psikiyatrik durumlarda immün sistemde değişiklikler görülebilirken, intihar girişiminde bulunanların çoğunda komorbid birden fazla psikiyatrik bozukluk bulunur. Periferik inflamatuvar belirteçlerindeki yükseklik, hem kronik şizofreni hastalarında hem de şizofreni hastalarında ilk psikotik epizotu yaşayan kişilerde tekrarlayıcı şekilde belgelenmiştir (10). Psikoza yakalanma riskinin yüksek olduğu dönem ve şizofreni hastalığının erken evrelerinde, inflamatuvar aktivasyonda bir dengesizliğin rol oynadığı öne sürülmüştür (11).

İntihar davranışı ile primer psikiyatrik bozukluklar arasındaki güçlü ilişki, nörobiyolojik anormalliklerin özellikle intihar davranışına mı yoksa alta yatan psikiyatrik hastalığa mı özgü olduğunu ayırt etmeyi zorlaştırmaktadır. İnflamasyon, hem psikoza hem de intihar davranışının patogenezinde önemli rol oynayabilirken, inflamasyonun intihar davranışı olan psikotik hastalarda özel bir role sahip olup olmadığı henüz net değildir. Bu nedenle, bu çalışmanın temel amacı, intihar davranışı olan ve olmayan ilk epizot şizofreni (İEŞ) hastası olan kişiler, intihar davranışı sergileyen psikotik olmayan hastalar ve kontrol grubu (KG) arasındaki periferik inflamatuvar belirteçlerdeki farklılıkları ortaya koymaktır. Bu çalışmayı yönlendiren hipotez, intihar davranışı olan İEŞ hastalarının diğer gruplara kıyasla periferik inflamatuvar biyobelirteçlerde artış göstereceğini öngörmektedir.

YÖNTEM

Katılımcılar ve Çalışmanın Düzeni

Mevcut çalışma, 36 güncel intihar davranışı olan ilaç kullanmamış ilk epizot şizofreni (İEŞ-İ) hastası, 72 intihar davranışı olmayan ilaç kullanmamış ilk epizot şizofreni (İEŞ-İY) hastası ve 69 güncel intihar davranışı olan ilaç kullanmamış psikotik olmayan hastayı (POH-İD) (49 majör depresif bozukluk vakası, üç psikotik olmayan bipolar bozukluk vakası ve 17 dürtü kontrol bozukluğu ve kişilik bozukluğu vakası) içermektedir. Bu hastalar Mayıs 2020 ile Nisan 2023 tarihleri arasında psikiyatri acil veya ayakta tedavi birimlerinden seçilmiş ve SCID-5 kriterlerine göre teşhis edilmiştir. İEŞ-İ hastaları, intihar girişiminden sonra hastaneye başvuran hastalar arasından tespit edilmiştir.

Hastaların tamamı teşhisi doğrulamak üzere iki ay aralıklı muayeneler ile takip edildi. Şizofreni tanısı olmadığı için İEŞ-İ grubundan beş hasta, İEŞ-İY grubundan üç hasta çalışmadan çıkarıldı ayrıca, güncel intihar davranışı gösteren psikotik olmayan hastaların psikiyatrik tanıları teyit edildi. Kontrol grubu (sağlıklı kontrol; KG), hastalarla yaş, cinsiyet ve vücut kitle endeksi (VKİ) açısından eşleştirilmiş 127 kişiden oluşmaktaydı. KG'ler, polikliniğe idari işlemler için başvuran bireyler arasından veya rutin muayenelere tabi tutulan hastane personelinden seçildi. Tüm katılımcılar 18 ile 50 yaşları arasındaydı. Tüm gruplar VKİ açısından eşitlendi. Tüm katılımcılar okuma yazma biliyordu ve çalışmaya katılmalarını engelleyebilecek bilinen bir zihinsel engellilikleri yoktu.

Kronik sistemik hastalıklar, nöropsikiyatrik hastalıklar (sadece KG grubu için) veya nörodejeneratif bozukluklar öyküsü olması tüm katılımcılarda dışlandı. Ayrıca, hastaneye başvurduğunda herhangi bir ilaç kullanan hastalar da çalışmadan çıkarıldı. DSM-5 kriterlerine göre madde veya alkol kullanımını karşılayan katılımcılar çalışmadan çıkarıldı. Madde veya alkol kötüye kullanımının potansiyel bir olayını dışlamak için tüm katılımcılara idrar testi yapıldı. Örneklem büyüklüğü, G Power 3.1.9 versiyonu kullanılarak etki büyüklüğü 0,3, α -hata 0,05 ve güç 0,85 olarak değerlendirilerek hesaplandı.

Etik Kurul Onayı

Çalışmaya başlamadan önce tüm katılımcılar çalışma prosedürleri hakkında bilgilendirildi ve yazılı onam alındı. Sadece çalışmaya katılmayı kabul eden bireyler son gruba dâhil edildi. Çalışma için etik onay Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Bilimsel Araştırma Etik Kurulu'ndan alındı (IRB Tarih/Numara: 01 Ekim 2019-364)

Veri Toplama Araçları

Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Araştırmacılar tarafından hasta gruplarına ve kontrollere verilmek üzere iki farklı veri formu hazırlandı. Formlar yaş, cinsiyet, eğitim seviyesi, medeni durum, gelir düzeyi gibi sosyodemografik özelliklere ve hastalık süresi, boy, kilo gibi klinik özelliklere ilişkin soruları içeriyordu. Bu formlar hasta ve kontrol grupları tarafından dolduruldu.

Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Positive and Negative Syndrome Scale - PANSS)

Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) ilk epizot şizofreni (İEŞ) hastalarında hastalığın şiddetini değerlendirmek için kullanıldı. Kay ve meslektaşları tarafından geliştirilen bu skala, 30 bileşenden ve yedi puanlık bir şiddet değerlendirmesinden oluşan yarı-yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir. Üç temel alt gruptan oluşur: Otuz bileşenin yedisi pozitif semptomlar, yedisi negatif semptomlar ve 16'sı genel psikopatoloji alt ölçeği içindir (Kay, Fiszbein ve Opler 1987).

Columbia İntihar Şiddeti Derecelendirme Ölçeği (Columbia Suicide Severity Rating Scale - CSSRS)

CSSRS hem güncel hem de geçmişte yaşanan intihar düşüncelerinin ve davranışlarının şiddetini ölçmek için yarı-yapılandırılmış bir klinik görüşme ölçeğidir. Ölçek, dört farklı yapıdan oluşur: intihar düşüncesi şiddeti, intihar düşüncesinin yoğunluğu, davranış ve öldürücülük alt ölçekleridir. Bu yenilikçi intihar riski değerlendirme aracı, kendine zarar verme tehditlerini belirlemek ve ölçmek için üç temel soru kullanır. Hastaların intihar riski altında olup olmadığını araştırır, riskin ciddiyetini ve aciliyetini değerlendirir ve hastanın ihtiyaç duyduğu destek düzeyini ölçer. Bu çalışmada ölçeğin ilk üç yapısı kullanılmıştır (12,13). Ölçeğin Türkçe versiyonunun güvenilirlik ve geçerlilik çalışması 2018 yılında Kiliçaslan ve ark. tarafından yapılmış olup, iç tutarlılık güvenilirlik katsayıları 0,89 ve 0,91 olarak bulunmuştur (14).

Kan Örneklerinin Toplanması

Hastalar acil servise başvurduktan ve psikiyatrik muayeneden sonra genel muayene sırasında jel-pıhtılaştırıcı tüplerde 5 ml venöz kan örneği alındı. Kan örnekleri oda sıcaklığında 2 saat pıhtılaştırıldıktan sonra serum elde etmek için 4°C'de 3000 rpm'de 20 dakika santrifüj edildi. Örnekler 0,5 ml'lik alikotlara ayrıldı ve kullanılıncaya kadar -80°C'de saklandı.

Laboratuvar Verileri

Serum albümin düzeyleri, brom krezol yeşili indikatör kullanılarak Siemens otomatik biyokimya analizörü (Almanya) ve albümin test kitleri

(Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) ile ölçüldü. Hemogram testleri Abbott Cell Dyne 3700 (Abbott Diagnostic Systems, Illinois, USA) kullanılarak ölçüldü. Serum C-reaktif protein (CRP) düzeyi kinetik nefelometri ile bir immüno kimyasal sistem (IMMAGE[®]; Beckman, Marburg, Almanya) kullanılarak ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

Veriler, Windows için Sosyal Bilimlerde İstatistiksel Paket (IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı SPSS, sürüm 25.0 ile analiz edildi. Çalışma verileri frekans, yüzde, ortalama ve standart sapma gibi çeşitli tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerle değerlendirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Kategorik değişkenler Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar için bağımsız örneklem t-testi ve tek yönlü ANOVA kullanıldı. Verilerin dağılımı homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Veriler homojen dağılımda, Tukey testi ile post hoc analizler yapıldı. Değişkenler arasındaki korelasyonlar Pearson korelasyon testi ile belirlendi. P-değerleri 0,05'ten küçük olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Demografik ve Klinik Veriler

Çalışma popülasyonu 169 erkek (%57,1) ve 127 kadından (%42,9) oluşmaktadır. İEŞ-İ, İEŞ-İY, POH-ID ve KG katılımcılarının ortalama yaşları sırasıyla 31,61±9,6, 31,02±9,5, 30,3±10,6 ve 30,2±8,5 yıldır. Yaş (p=0,89), cinsiyet oranı (p=0,60), sigara içme düzeyi (p=0,10) ve VKE (kg/m²) (p=0,69) açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Detaylı klinik veriler ve demografik bilgiler Tablo 1'de gösterilmektedir.

Periferik enflamasyon belirteçlerinin Tüm Hasta Grupları ve KG Arasında Karşılaştırılması

Tablo 2'de İEŞ-İ, İEŞ-İY, POH-ID ve KG hastaları arasındaki periferik enflamasyon belirteçlerinin karşılaştırması gösterilmektedir. Beyaz kan hücresi, nötrofil, monosit, albumin ve CRP düzeylerinin tüm hasta gruplarında KG grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,0001, p=0,04).

Periferik Enflamasyon Belirteçleri Oranlarının Tüm Hasta Grupları ve KG Arasında Değerlendirilmesi

Table 3, İEŞ-İ, İEŞ-İY, POH-ID ve KG grupları arasındaki periferik enflamasyon belirteçlerinin oranlarının karşılaştırmasını göstermektedir. Nötrofil/Albumin Oranı (NAO) değerinin tüm hasta gruplarında daha yüksek olduğu gözlenirken, Monosit/Lenfosit Oranı (MLO) ise hem İEŞ-İ hem de İEŞ-İY gruplarında KG'ye göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001, p=0,04). Ayrıca, CRP/Albumin Oranı (CAO) değeri POH-ID grubunda her iki İEŞ grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen, KG grubuna göre daha düşüktür (sırasıyla p<0,001, p<0,001, p<0,001).

Tablo 1. Tüm çalışma gruplarının sosyodemografik verileri (ortalama ± standart sapma)

	İEŞ-İ (n: 31)	İEŞ-İY (n: 69)	POH-ID (n: 69)	KG (n: 127)	df	p
Yaş	31,61±9,6	31,02±9,5	30,3±10,6	30,2±8,5	3	0,89
Cinsiyet (%)	Erkek: 16(%51) Kadın: 15(%49)	Erkek: 43(%63) Kadın: 26(%37)	Erkek: 40(%57) Kadın: 29(%43)	Erkek: 69(%54) Kadın: 58(%46)	3	0,60
Eğitim Seviyesi (yıl)	10,62±4,2 ^a	11,51±4,2 ^a	12,24±2,5	13,97±1,8	2	0,001 [*]
Sigara	Evet: 20(%66)	Evet: 44(%64)	Evet: 36(%52)	Evet: 63(50)	3	0,1
VKİ (kg/m ²)	23,6±4,6	24,7±5,2	24,3±3,7	22,8±6,6	3	0,69

*p<0,05, ** p<0,01. Tek yönlü ANOVA testi yapılmıştır. Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır ve anlamlılık düzeyi 0.013 olarak alınmıştır.

İEŞ-İ: intihar davranışı gösteren ilk epizot şizofreni hastaları; İEŞ-İY: intihar davranışı göstermeyen ilk epizot şizofreni hastaları; KG: sağlıklı kontrol grubu; sd: standart sapma; POH-ID: intihar davranışı göstermeyen psikoz dışı hastalar.

a: p<0,05 KG ile karşılaştırıldığında; b: p<0,05 POH-ID ile karşılaştırıldığında; c: p<0,05 İEŞ-İY ile karşılaştırıldığında.

Tablo 2. Tüm gruplar arasında periferik inflamasyon belirteçlerinin karşılaştırılması (ortalama ± standart sapma)

	İEŞ-İ (n: 31)	İEŞ-İY (n: 69)	POH-İD (n: 69)	KG (n: 127)	df	p
BKH	9,18±2,93 ^a	8,51±2,55 ^a	8,04±2,3 ^a	7,05±1,7	3	<0,001*
Nötrofil	5,75±2,6 ^a	5,18±2,3 ^a	5,07±2,1 ^a	3,89±1,22	3	<0,001*
Lenfosit	2,53±0,78	2,3±0,83	2,5±0,8	2,39±0,6	3	0,61
Monosit	0,72±0,3 ^a	0,66±0,22 ^a	0,63±0,25 ^a	0,55±0,18	3	<0,001*
Trombosit	257,64±57,5	268,75±68,1	269,1±76,5	251,2±60,1	3	0,2
Albümin	4,22±0,4 ^a	4,21±0,2 ^a	4,1±0,38 ^a	15,5±16,1	3	<0,001*
CRP	3,47±4,2 ^a	4,08±5,38 ^a	3,24±3,69 ^a	1,2±1,01	3	<0,001*

*p<0,05, ** p<0,01; Tek yönlü ANOVA testi yapılmıştır; Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır ve anlamlılık düzeyi 0,013 olarak alınmıştır.

BKH: beyaz kan hücresi; İEŞ-İ: intihar davranışı gösteren ilk epizot şizofreni hastaları; İEŞ-İY: intihar davranışı göstermeyen ilk epizot şizofreni hastaları; KG: sağlıklı kontrol grubu;

POH-İD: intihar davranışı göstermeyen psikoz dışı hastalar; sd: standart sapma.

a: p<0,05 HC ile karşılaştırıldığında; b: p<0,05 NPS ile karşılaştırıldığında; c: p<0,05 İEŞ-İY ile karşılaştırıldığında.

Tablo 3. Tüm gruplar arasında biyokimyasal oranların karşılaştırılması (ortalama ± standart sapma)

	İEŞ-İ (n: 31)	İEŞ-İY (n: 69)	POH-İD (n: 69)	KG (n: 127)	df	p
NLO	2,55±1,63	2,79±3,35 ^a	2,10±1,19	1,85±0,95	3	0,002*
PLO	113,24±47,31	128,44±67,94	118,42±46,87	114,15±39,99	3	0,434
MLO	0,31±0,14 ^a	0,31±0,20 ^a	0,27±0,12	0,23±0,07	3	<0,001**
NAO	1,38±0,67 ^a	1,23±0,55 ^a	1,27±0,61 ^a	0,90±0,31	3	<0,001**
CAO	0,8±0,11 ^b	0,13±0,23 ^b	1,25±1,79 ^a	0,243±242	3	<0,001**

*p<0,05, ** p<0,01; Tek yönlü ANOVA testi yapılmıştır; Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır ve anlamlılık düzeyi 0,013 olarak alınmıştır.

CAO: CRP/albumin oranı; İEŞ-İ: intihar davranışı gösteren ilk epizot şizofreni hastaları; İEŞ-İY: intihar davranışı göstermeyen ilk epizot şizofreni hastaları; KG: sağlıklı kontrol grubu,

sd: standart sapma; MLO: monosit/lenfosit oranı; NAO: nötrofil/albumin oranı; NLO: nötrofil/lenfosit oranı; PLO: trombosit/lenfosit oranı; POH-İD: intihar davranışı göstermeyen

psikoz dışı hastalar.

a: p<0,05 HC ile karşılaştırıldığında; b: p<0,05 POH-İD ile karşılaştırıldığında; c: p<0,05 İEŞ-İY ile karşılaştırıldığında.

Tablo 4. Biyokimyasal belirteçler, biyokimyasal belirteç oranlarının PANSS skorlarına ve C-SSRS skorlarına korelasyonu

r	CSSRSI-Lt ^a	CSSRSI-C ^a	CSSRSII-Lt ^a	CSSRSII-C ^a	CSSRSSB-Lt ^a	CSSRSSB-C ^a	CSSRST-Lt ^a	CSSRST-C ^a	PANSS Total ^b	PANSS Pozitif ^b	PANSS Negatif ^b	PANSS Genel ^b
Wbc	0,083	0,048	0,102	0,113	0,163	0,146	0,127	0,095	-0,005	0,053	-0,182	0,027
Lym	-0,103	-0,082	-0,020	-0,022	-0,066	-0,074	-0,050	-0,035	-0,195	-0,275**	-0,257*	-0,124
Neu	0,118	0,075	0,108	0,121	0,202	0,187	0,148	0,107	0,046	0,166	-0,112	0,052
Crp	-0,106	-0,190	-0,039	-0,081	0,079	0,065	-0,014	-0,076	0,279*	0,090	0,181	0,200
Alb	-0,085	-0,106	-0,059	-0,071	-0,067	-0,076	-0,064	-0,081	-0,178	-0,146	-0,254*	-0,111
Mnc	0,065	0,019	0,070	0,053	0,076	0,054	0,089	0,061	-0,044	-0,068	-0,276**	-0,019
Plt	0,005	-0,024	-0,012	-0,030	-0,021	0,024	0,0012	-0,020	0,104	-0,041	0,062	0,064
CAO	-0,100	-0,189	-0,025	-0,069	0,098	0,085	-0,001	-0,062	0,290**	0,095	0,184	0,206
NLO	0,138	0,111	0,088	0,101	0,182	0,181	0,130	0,092	0,57	0,287**	0,027	0,026
NAO	0,156	0,118	0,147	0,161	0,230*	0,215*	0,185	0,148	0,64	0,184	-0,065	0,079
PLO	0,117	0,090	0,001	0,002	0,086	0,094	0,038	0,025	0,172	0,196	0,228*	0,069
SII	0,135	0,085	0,078	0,085	0,189	0,184	0,124	0,083	0,141	0,224*	0,082	0,083
SIRI	0,132	0,078	0,079	0,089	0,208*	0,189	0,142	0,089	0,075	0,202	-0,062	0,056
MLO	0,144	0,098	0,051	0,048	0,141	0,132	0,105	0,067	0,063	0,180	-0,076	0,051

*p<0,05, ** p<0,01; Tek yönlü ANOVA testi yapılmıştır; Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır ve anlamlılık düzeyi 0,013 olarak alınmıştır.

CAO: CRP/albumin oranı; CSSRS: Columbia intihar ciddiyeti derecelendirme ölçeği; CSSRSII-C: güncel intihar düşüncesi şiddeti; CSSRSII-Lt: yaşam boyu intihar düşüncesi şiddeti;

CSSRSSB-C: güncel intihar davranışı; CSSRSSB-Lt: yaşam boyu intihar davranışı; CSSRSI-C: güncel intihar düşüncesi; CSSRSI-Lt: yaşam boyu intihar düşüncesi; CSSRST-C: güncel

toplam skor; CSSRST-Lt: yaşam boyu toplam skor; İEŞ-İ: intihar davranışı gösteren ilk epizot şizofreni hastaları; İEŞ-İY: intihar davranışı göstermeyen ilk epizot şizofreni hastaları;

KG: sağlıklı kontrol grubu; MLO: Monosit/Lenfosit Oranı; NAO: Nötrofil/Albumin Oranı; NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı; PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası; PLO: Trombosit/Lenfosit Oranı; POH-İD: İntihar davranışı göstermeyen psikoz dışı hastalar; sd: standart sapma.

a: p<0,05 HC ile karşılaştırıldığında; b: p<0,05 NPS ile karşılaştırıldığında; c: p<0,05 İEŞ-İY ile karşılaştırıldığında.

a İlk Epizot Şizofreni hastaları ile mevcut intihar davranışı olan, intihar davranışı olmayan İlk Epizot Şizofreni hastaları ve mevcut intihar davranışı olmayan Nonpsikotik hasta

grupları arasında Korelasyon analizi yapıldı.

b Mevcut intihar davranışı olan İlk Epizot Şizofreni hastaları ile mevcut intihar davranışı olmayan Nonpsikotik hasta grupları arasında Korelasyon analizi yapıldı. p-değeri <0,05

olarak kabul edildi.

Biyokimyasal Belirteçler, Oranlar, PANSS ve CSSRS Skorlarının Korelasyonları

Tablo 4, PANSS skorları, CSSRS skorları ve biyokimyasal belirteçler ile biyokimyasal belirteç oranları arasındaki ilişkinin istatistiksel analizini göstermektedir. İlk olarak, lenfositler ile hem PANSS pozitif hem de PANSS negatif skorları arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur. Ek olarak, PANSS negatif skorları ile monosit ve albümin düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. Ayrıca, PANSS pozitif skorları ile NLO ve SII (Sistemik İmmün-Inflamasyon İndeksi) olmak üzere iki belirteç arasında pozitif korelasyonlar olduğunu ortaya konmuştur. Aynı şekilde, CSSRSSB-L t skoru NAO ve SII ile pozitif korelasyonlar göstermiştir. Ayrıca, CSSRSSB-C skoru ile NAO arasında pozitif bir korelasyon gözlenmiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, İEŞ-İ, İEŞ-İY, POH-İD ve KG gruplarında plazma periferik enflamasyon belirteçleri ve oranları karşılaştırılarak enflamasyonun İEŞ'de intiharda rol oynayıp oynamadığı araştırılmıştır. Çalışmamızda, farklı psikiyatrik teşhislerin intiharı enflamatuvar yollar aracılığıyla etkileyip etkilemediğini göstermek için dört farklı grup seçilmiştir. Bildiğimiz kadarıyla, bu, dört farklı grup ile bu ilişkinin incelendiği ilk çalışmadır. İlk bulgumuz, periferik enflamasyon düzeylerinin tüm hasta gruplarında kontrol grubuna göre daha yüksek olmasıdır. Ek olarak, enflamasyon biyobelirteçleri şizofreni hastalarında intihar davranışının bir ön göstergesi olmasa da şizofreni hastalarında intihar riskinin derecesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Beyaz kan hücresi, nötrofil, monosit, albümin ve CRP gibi serum akut faz reaktanlarının düzeylerinin tüm hastalarda KG'ye göre daha yüksek olduğu; ayrıca NAO değeri KG'ye göre tüm hastalarda daha yüksek iken, CAO değerinin POH-İD grubunda daha yüksek olduğu tespit edildi. Son on yılda birçok çalışma, enflamasyonun psikoz patogenezindeki rolü üzerine yoğunlaşmış olup, artmış pro-enflamatuvar sitokinler, artmış gen ekspresyonu ve post-mortem bölgelerde artmış enflamasyon seviyeleri gibi birçok kanıt elde edilmiştir. Ayrıca, giderek artan sayıda kanıt, periferik enflamasyon düzeyi ile şizofreni arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir. Jackson ve Miller tarafından yapılan 24 çalışma ve 3132 katılımcıyı (1604 şizofreni hastası, 1528 kontrol) içeren bir meta-analiz, şizofreni grubunda anlamlı derecede yüksek WBC, monosit ve nötrofil sayıları olduğunu göstererek, enflamasyon parametreleri ile hastalık patofizyolojisi arasında potansiyel ilişkiler olduğunu ortaya koymuştur (15). Benzer şekilde, Karageorgiou ve ark. şizofreni hastalarında daha yüksek NLO değerleri bildirmiştir (16). Balcioglu ve ark. şizofreni hastalarında, özellikle akut alevlenme döneminde CAO ve NAO değerleri elde etmiştir. Çalışma, CAO ve NAO'nun enflamasyonun güvenilir biyobelirteçleri olduğu ve nüks veya remisyondan bağımsız olarak şizofreni hastalarında artmış enflamasyon durumunu yansıtabileceği sonucuna varmıştır. Biz de bu çalışmada, psikozlu hastalarda daha yüksek BKH, nötrofil, monosit, CRP ve NAR değerleri gözlemledik ve önceki çalışmalarla uyumlu sonuçlar elde ettik (17).

Bunun yanı sıra, iki ayrı çalışmada şizofreni hastalarında kontrollere kıyasla yükselmiş NLO, MLO, PLO, NAO ve CAO değerleri gözlemlenmiştir (8,18). İlk epizot şizofreni hastalarında da benzer bulgulara rastlanmıştır. Steiner ve ark. hasta gruplarında kontrollere kıyasla artmış nötrofil, NLO, monosit ve CRO düzeyleri bulmuştur (19). Bu çalışmada da, şizofreni tanılı tüm hastalarda literatürle uyumlu bir şekilde artmış enflamasyon gözlemlenmiştir.

Araştırmalar, psikiyatrik bozukluklar, özellikle duygudurum bozuklukları ile enflamasyon arasında yakın bir ilişki olduğunu ve enflamasyonun çeşitli bileşenlerinin depresyon ve bipolar bozukluk gibi durumlarla ilişkili olduğunu göstermektedir. IL-1, IL-6, TNF-alfa ve CRP gibi enflamasyon belirteçlerinin artan seviyeleri ile artmış NLO ve PLO, enflamasyonun

bipolar bozukluğun hem manik hem de depresif evrelerinde rol oynadığını ve potansiyel olarak bipolar bozukluğu depresyondan daha aktif bir enflamatuvar sürece sahip bir durum olarak göstermektedir. Bu bulgular, enflamasyonun yalnızca psikotik bozuklukların değil, aynı zamanda diğer psikiyatrik durumların patogenezinde de önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (20).

Önceki çalışmalara göre, intihar için önemli risk faktörlerinden biri psikiyatrik bozuklukların varlığıdır (19). Ne yazık ki, bu kadar sıkı bir ilişki, intiharın karmaşık ana nedenlerini anlamayı zorlaştırmaktadır. Çok sayıda çalışma, enflamasyonu intihar davranışı ve düşüncesi ile ilişkilendirmiştir; intihar eğilimi olan kişilerde, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında IL-1, IL-6, TNF gibi enflamasyon belirteçlerinin seviyelerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Meta-analizler, özellikle intihar girişimi olanlarda ve intihar eğilimi gösteren hastalarda anlamlı derecede yükselmiş bağışıklık ve enflamasyon profilleri olduğunu göstermiştir. Nötrofil, NLO, monosit ve MLO gibi enflamasyon belirteçlerinin yüksek seviyeleri, artmış intihar riski ile ilişkilendirilmiş olup, enflamasyonun artmış nörotoksitede ve azalmış nöroproteksiyonda potansiyel bir rol oynadığını düşündürmektedir (21-23).

Mevcut çalışmamızda intihar girişiminde bulunan hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek BKH, nötrofil, monosit, CRP seviyeleri ve NAO değeri tespit edildi. Ancak, ilaç kullanmamış İEŞ-İ grubu ile ilaç kullanmamış İEŞ-İY grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Buna rağmen, CAO değeri İEŞ-İ ve İEŞ-İY gruplarından daha fazla POH-İD grubunda yüksekti. Bu durum, NPS grubunda daha düşük albumin seviyeleri ile açıklanabilir.

POH-İD grubu çoğunlukla depresyon tanısı alan hastalardan oluşmakta olup, çalışmalar depresyonun genellikle bilinen bir intihar risk faktörü olan düşük albumin seviyeleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu durum, depresyonla ilişkili düzensiz beslenme alışkanlıkları ve kilo kaybından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca, depresyondaki enflamatuvar biyobelirteçlerin artmış intihar riski ile ilişkilendirildiği, enflamasyonun şiddeti ile intihar riski arasında doğrudan bir ilişki olduğu öne sürülmektedir (24). Dahası, depresyon tanılı hastalarda intihar riski ile enflamasyon arasında pozitif bir ilişki bulunmuş ve enflamasyon derecesinin intihar riskini artırabileceği gösterilmiştir. Mevcut çalışmamızda, şizofreni tanılı hastalarda da intihar şiddeti ile enflamasyon şiddeti arasında literatürle uyumlu pozitif bir ilişki bulunmuştur. Bu bulgu, enflamasyonun ilk epizot şizofreni hastalarında intihar riski için önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir.

NAO değerleri tüm CSSRS alt ölçekleriyle pozitif korelasyon göstermektedir. Bu, enflamasyonun hem intihar davranışı hem de düşüncesinde rol oynadığını göstermektedir. İnflamasyon ile uzun vadeli intihar düşüncesi arasındaki korelasyon, hastalığın alt bileşenleriyle bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir. Yüksek enflamasyonun, intihar girişimlerini tetikleyebilme ihtimaline rağmen, ilk epizot şizofreni (İEŞ) tanılı bireylerde doğrudan intiharın nedeni olmayabilir ancak klinik semptomları kötüleştirebilir. Ayrıca, intihar davranışı gösteren İEŞ tanılı bireylerdeki enflamasyon durumu, intihar davranışı olan diğer bozukluklardan anlamlı olarak farklılaşmamaktadır. Bu durum, intihar ile psikiyatrik bozukluklar arasındaki güçlü ilişkinin, intihar eğilimi olan hastalarda yüksek enflamasyon seviyelerine yol açtığını düşündürmektedir.

Mevcut çalışmanın sonuçlarını değerlendirirken bazı kısıtlamaların göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Örneklem büyüklüğü için güç analizi yeterli olsa da, İEŞ-İ grubu diğer gruplara göre daha küçüktür. Ayrıca kan örnekleri hastalar hastaneye geldiğinde bir kez toplanmıştır. Kan örneklerinin alınması için özel bir zaman prosedürü uygulanmamıştır. Kan alma zamanı kan değerlerini etkileyebileceğinden, bu da çalışmamızın

bir sınırlamasıdır. Mevcut çalışma gibi protein seviyeleri ile davranışlar arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların daha büyük bir örnekleme sahip olması kanıtların gücünü artıracaktır. Çalışmamızda erişilebilir ve tekrarlanabilir belirteç düzeylerini kullanarak araştırmayı tamamlamak amaçlansa da enflamasyon çok yönlü bir durum olduğu ve birçok farklı yolağı içerdiği için bu sonuçlar diğer enflamasyon belirteçleri ile birlikte test edilmelidir. Hastalardan yatışları sırasında detaylı tıbbi geçmiş, kişisel geçmiş bilgileri ve ruhsal durumu ve fiziksel muayene alınmış olsa da kan değerlerini etkileyebilecek olası faktörleri tamamen dışlayamamak potansiyel bir sınırlama olarak kalmaktadır.

Bu çalışmanın temel bulgusu, iki akut faz reaktanının hem İEŞ hem de POH-İD'de yüksek enflamasyon lehine anlamlı derecede farklılık göstermesidir. Ancak, intihar girişimi olan İEŞ hastalarında enflamasyon seviyeleri intihar girişimi olmayan İEŞ hastaları ve intihar girişimi olan POH-İD hastalarından farklı değildir. Bu, enflamasyonun şizofreni hastalarında intihar girişimlerini önceden tahmin etmese de şizofreni hastalarında intihar riskinin derecesi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, intihar ile psikiyatrik bozukluklar arasındaki güçlü ilişki, intihar eğilimi olan hastalarda yüksek enflamasyon seviyelerinin ana nedeni olabilir.

Teşekkür: Bu çalışmanın ön verileri poster ve poster sunumu olarak sunulmuştur. 2–5 Ekim 2021 tarihleri arasında düzenlenen 34. Avrupa Nöropsikofarmakoloji Koleji (ECNP) Kongresi'nde Mükemmellik Ödülü'ne layık görülmüştür.

Etik Komite Onayı: Çalışma için etik onay, Çalışma için etik onay Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Bilimsel Araştırma Etik Kurulu'ndan alındı (İRB Tarih/Numara: 01 Ekim 2019-364)

Hasta Onamı: Çalışmaya başlamadan önce tüm katılımcılar çalışma prosedürleri hakkında bilgilendirildi ve yazılı onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- ÜHY, MŞ; Tasarım- ÜHY ; Denetleme- NK; Kaynaklar- (-); Malzemeler- YHB, HG, PÇ, SKB; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- YHB, HG, PÇ, SKB; Analiz ve/veya Yorum- ÜHY, YHB; Literatür Taraması- ÜHY, MŞ; Yazıyı Yazan- ÜHY; Eleştirel İnceleme- NK.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar, bu makalenin araştırma, yazarlığı ve/veya yayımlanması için herhangi bir mali destek almamıştır.

KAYNAKLAR

- McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia -an overview. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(2):201–210. [Crossref]
- Girgis RR. The neurobiology of suicide in psychosis: a systematic review. *J Psychopharmacol*. 2020;34(8):811–819. [Crossref]
- David Klonsky E, Kotov R, Bakst S, Rabinowitz J, Bromet EJ. Hopelessness as a predictor of attempted suicide among first admission patients with psychosis: a 10-year cohort study. *Suicide Life Threat Behav*. 2012;42(1):1–10. [Crossref]
- Bernard R, Kerman IA, Thompson RC, Jones EG, Bunney WE, Barchas JD, et al. Altered expression of glutamate signaling, growth factor, and glia genes in the locus coeruleus of patients with major depression. *Mol Psychiatry*. 2011;16(6):634–646. [Crossref]
- Ernst C, Mechawar N, Turecki G. Suicide neurobiology. *Prog Neurobiol*. 2009;89(4):315–333. [Crossref]
- Garcia-Rizo C, Casanovas M, Fernandez-Egea E, Oliveira C, Meseguer A, Cabrera B, et al. Blood cell count in antipsychotic-naive patients with non-affective psychosis. *Early Interv Psychiatry*. 2019;13(1):95–100. [Crossref]
- Moody G, Miller BJ. Total and differential white blood cell counts and hemodynamic parameters in first-episode psychosis. *Psychiatry Res*. 2018;260:307–312. [Crossref]
- Özdin S, Böke Ö. Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte and monocyte/lymphocyte ratios in different stages of schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2019;271:131–135. [Crossref]
- Ekinçi O, Ekinçi A. The connections among suicidal behavior, lipid profile and low-grade inflammation in patients with major depressive disorder: a specific relationship with the neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Nord J Psychiatry*. 2017;71(8):574–580. [Crossref]
- Russell A, Ciufolini 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]
- 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(14):2158–2167. [Crossref]
- Anyanwu EO. Implementing the Columbia-Suicide Screening Scale to Improve Identification of Suicidal Inpatients. Grand Canyon University; 2021.
- Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA, et al. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry*. 2011;168(12):1266–1277. [Crossref]
- Kılıncaslan A, Gunes A, Eskin M, Madan A. Linguistic adaptation and psychometric properties of the Columbia-Suicide Severity Rating Scale among a heterogeneous sample of adolescents in Turkey. *Int J Psychiatry Med*. 2019;54(2):115–132. [Crossref]
- Jackson AJ, Miller BJ. Meta-analysis of total and differential white blood cell counts in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2020;142(1):18–26. [Crossref]
- Karageorgiou V, Milas GP, Michopoulos I. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2019;206:4–12. [Crossref]
- Balcioglu YH, Kirlioglu SS. C-reactive protein/albumin and neutrophil/albumin ratios as novel inflammatory markers in patients with schizophrenia. *Psychiatry Investig*. 2020;17(9):902. [Crossref]
- Ranzani OT, Zampieri FG, Forte DN, Azevedo LCP, Park M. C-reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. *PLoS One*. 2013;8(3):e59321. [Crossref]
- Steiner J, Frodl T, Schiltz K, Dobrowolny H, Jacobs R, Fernandes BS, et al. Innate immune cells and C-reactive protein in acute first-episode psychosis and schizophrenia: relationship to psychopathology and treatment. *Schizophr Bull*. 2020;46(2):363–373. [Crossref]
- Bulut NS, Yorguner N, Carkaxhiu Bulut G. The severity of inflammation in major neuropsychiatric disorders: comparison of neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios between schizophrenia, bipolar mania, bipolar depression, major depressive disorder, and obsessive compulsive disorder. *Nord J Psychiatry*. 2021;75(8):624–632. [Crossref]
- Black C, Miller BJ. Meta-analysis of cytokines and chemokines in suicidality: distinguishing suicidal versus nonsuicidal patients. *Biol Psychiatry*. 2015;78(1):28–37. [Crossref]
- Courtet P, Giner L, Seneque M, Guillaume S, Olie E, Ducasse D. Neuroinflammation in suicide: toward a comprehensive model. *World J Biol Psychiatry*. 2016;17(8):564–586. [Crossref]
- Vasupanrajit A, Jirakran K, Tunvirachaisakul C, Maes M. Suicide attempts are associated with activated immune-inflammatory, nitro-oxidative, and neurotoxic pathways: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2021;295:80–92. [Crossref]
- Ambrus L, Westling S. Inverse association between serum albumin and depressive symptoms among drug-free individuals with a recent suicide attempt. *Nord J Psychiatry*. 2019;73(4-5):229–232. [Crossref]