NÖRO PSİKİYATRİ ARŞİVİ
ARCHIVES OF NEUROPSYCHIATRY

ARAŞTIRMA MAKALESİ

Makale No: 8

Arch Neuropsychiatry 2026;63:41–48
https://doi.org/10.29399/npa.29013

Şizofrenide Akut Psikotik Atak ve Remisyonda Serum High Mobility Group Box Protein-1 Düzeyleri

Serum High Mobility Group Box Protein-1 Levels in Schizophrenia During Acute Psychotic Episodes and Remission

Seda TANRIVERDİ OLUĞ[1], Özlem DEVRİM BALABAN[1], Aysu KARA[1]

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

ÖZ

Giriş ve Amaç: High Mobility Group Box-1 (HMGB1), nöroinflamasyonda sitokin salınımında rol oynayan, inflamasyonun geç göstergesi olarak görev yapan non-histon bir proteindir. Şizofreni tanılı hastalarda, hastalığın akut alevlenme ve remisyon dönemlerinde, serum HMGB1 düzeylerinin belirlenmesi ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması; serum HMGB1 düzeylerinin şizofreni tanılı hastaların semptom şiddeti ve diğer inflamatuar belirteçlerle (C-reaktif Protein, Nötrofil/Lenfosit Oranı, Monosit/Lenfosit Oranı, Platelet/Lenfosit Oranı) arasındaki ilişkinin belirlenmesi, bu sayede HMGB1 düzeylerinin şizofreni tanısı ve izleminde bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağının tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Araştırmamıza şizofreni tanılı remisyon dönemindeki 31 hasta, akut psikotik alevlenme nedeniyle servisimizde yatarak tedavi gören 31 hasta ve 30 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. HMGB1 serum konsantrasyonlarının ölçümü ELISA yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Hastalara belirtilerin şiddetini ölçmek için Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ), Pozitif ve Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (PANSS) ve Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİ) uygulanmıştır.

Bulgular: Serum HMGB1 düzeyleri hem remisyondaki (140,48±63,52 pg/ml) hem akut ataktaki (125,92±48,71 pg/ml) hasta grubunda, sağlıklı kontrollere (57,44±13,04 pg/ml) göre anlamlı derecede yüksekbulunmuştur (p<0,05). Remisyondaki ve akut ataktaki hastalar arasında serum HMGB1 düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Serum HMGB1 düzeyleri ile PANSS, KGİ ve KPDÖ puanları ile ölçülen hastalık şiddeti arasında korelasyon saptanmamıştır. Serum HMGB1 düzeyleri ile diğer inflamatuar belirteçler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Serum HMGB1 düzeyleri ile klorpromazine eşdeğer antipsikotik dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (rs=-0,316, p=0,047).

Tartışma: Bulgularımız, HMGB1 düzeylerinin şizofreni hastalarında hastalığın evresinden bağımsız olarak yükseldiğini ve HMGB1'in hastalığın özellik belirteci (trait marker) benzeri kalıcı niteliklerini yansıtıyor olabileceğini göstermektedir. Ancak, bunu doğrulamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Artan HMGB1 düzeyleri, nöroinflamasyon yoluyla şizofreni patogenezine katkıda bulunabilir.

Anahtar Sözcükler: Biyobelirteç, CRP, HMGB-1, inflamasyon, şizofreni

ABSTRACT

Objective: High mobility group box-1 (HMGB1) is a non-histone protein that plays a role in neuroinflammation by inducing cytokines. We aimed to compare HMGB1 levels in patients with schizophrenia in both acute exacerbation and remission phases and in healthy controls and to determine whether HMGB1 correlates with symptom severity and C-reactive protein (CRP), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), and monocyte/lymphocyte ratio (MLR).

Methods: The study included 31 schizophrenia patients in remission and 31 schizophrenia patients hospitalised for acute psychotic exacerbation and 30 healthy controls. Serum HMGB1 levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), and Clinical Global Impression Scale (CGI) were used to assess symptom severity.

Results: Serum HMGB1 levels were found to be significantly higher in both the remission group (140.48±63.52 pg/ml) and the acute exacerbation group (125.92±48.71 pg/ml) compared to healthy controls (57.44±13.04 pg/ml) (p<0.05). There was no statistically significant difference in serum HMGB1 levels between patients in remission and patients in acute psychotic exacerbation. There was no correlation between serum HMGB1 levels and severity of symptoms. No significant correlation was found between serum HMGB1 levels and other inflammatory markers. There was a statistically significant negative correlation between serum HMGB1 levels and chlorpromazine-equivalent antipsychotic doses (rs=-0.316, p=0.047).

Conclusions: Our findings suggest that HMGB1 levels are elevated in individuals with schizophrenia, regardless of phase, which may reflect trait-like characteristics of the disorder. However, further research is needed to confirm this. Increased HMGB1 may contribute to schizophrenia pathogenesis through neuroinflammation.

Keywords: Biomarker, CRP, HMGB-1, inflammation, schizophrenia

Cite this article as: Tanrıverdi Oluğ S, Devrim Balaban Ö, Kara A. Serum High Mobility Group Box Protein-1 Levels in Schizophrenia During Acute Psychotic Episodes and Remission. Arch Neuropsychiatry 2026;**63**:41–48. doi: 10.29399/npa.29013

Yazışma Adresi: Seda Tanrıverdi Oluğ, Department of Psychiatry, Bakirkoy Prof. Dr. Mazhar Osman Training and Research Hospital for Psychiatry, Neurology, and Neurosurgery, Bakirkoy, Istanbul, Türkiye • **E-posta:** dr.sedatanriverdiolug@gmail.com

Geliş Tarihi: 31.12.2024, **Kabul Tarihi:** 17.07.2025, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 08.09.2025

©Telif Hakkı 2025 Türk Nöropsikiyatri Derneği - Makale metnine www.noropskiyatriarsivi.com web sayfasından ulaşılabilir

Öne Çıkan Noktalar

- **HMGB1 düzeyleri şizofrenide kontrollere göre yüksektir.**
- **HMGB1 ile semptom şiddeti arasında ilişki bulunmamıştır.**
- **HMGB1 ile antipsikotik dozu arasında negatif ilişki vardır.**
- **HMGB1, CRP, NLR, PLR ve MLR ile ilişkili bulunmamıştır.**

GİRİŞ

Şizofreni, pozitif semptomlar (hezeyanlar, halüsinasyonlar, dezorganize davranış ve konuşma) ve negatif semptomlar (sosyal çekilme, motivasyon eksikliği, bilişsel bozukluklar) ile karakterize kronik ve işlevselliği bozucu bir bozukluktur (1). Şizofreninin etiyolojisi ve hastalık seyrini etkileyen faktörler hâlen tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte genetik yatkınlık, nörotransmitter sistem anormallikleri, bozulmuş nörogelişimsel süreçler, nörodejenerasyon, inflamasyon ve immün yanıt anormallikleri gibi faktörlerin kombinasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir (2). Şizofreni patogenezinde inflamasyonun rolü uzun süredir araştırılmaktadır. Bu ilişkiyi destekleyen çok sayıda kanıt bulunmaktadır: proinflamatuar sitokin düzeylerindeki artış, antiinflamatuar sitokin düzeylerindeki azalma, inflamatuar gen ekspresyonunun artması, otopsi çalışmalarında kortikal inflamasyon bulgularına rastlanması, otoimmün hastalıklarla komorbidite oranlarının yüksekliği ve antiinflamatuar tedavilerin semptomlar üzerinde olumlu etkiler göstermesi (3,4).

Yakın tarihli bir meta-analiz, interlökin-12 (IL-12), interferon-γ (IFN-γ), tümör nekroz faktörü-α (TNF-α) ve IL-2R düzeylerinin şizofreninin hem akut hem de remisyon evrelerinde yüksek olduğunu; IL-1, IL-6 ve transformasyon büyüme faktörü-β (TGF-β) düzeylerinin ise yalnızca akut alevlenme döneminde arttığını göstermiştir (5). Bu bulgular, hastalığın iki farklı evresinde inflamatuar yolların farklı ifadeleri olabileceğini düşündürmektedir.

High mobility group box-1 (HMGB1), gen regülasyonu, rekombinasyon, DNA tamiri ve nükleozom organizasyonu gibi çeşitli işlevlerde görev alan non-histon bir nükleer proteindir. Nükleer rollerinin yanı sıra, HMGB1 inflamasyonun geç mediatörü olarak işlev görür (6). HMGB1; monositler ve makrofajlar gibi bağışıklık hücreleri tarafından aktif olarak salgılanabildiği gibi, inflamatuar uyaranlara yanıt olarak nekrotik ya da hasarlı hücrelerden de pasif olarak salınabilir. HMGB1, nötrofilleri TNF-α, IL-1 ve IL-8 gibi proinflamatuar sitokinleri salgılaması için uyarır (7). Hücrelerden salınan HMGB1, birçok hastalığın patolojik süreçlerine katılabilir ve hastalık şiddetini yansıtarak prognozu gösterebilir. HMGB1, merkezi sinir sisteminde (MSS) nöronlar, mikroglia ve astrositlerde bulunur ve sitokin salınımını indükleyerek nöroinflamasyonda rol oynar. Nörolojik bozukluklarda HMGB1, nöroinflamasyon ve nörodejenerasyon biyobelirteci olarak kabul edilir ve kan-beyin bariyeri hasarlanmasına neden olabilir (8). Ayrıca erken beyin gelişimi sırasında nörit büyümesini ve hücre migrasyonunu kolaylaştırır. HMGB1, hem nöral hücre gelişiminde hem de nörodejeneratif süreçlerde çift yönlü işlevi olan geç bir inflamasyon mediatörü olarak kabul edilir. Kontrollerle karşılaştırıldığında, temporal lob epilepsisi, travmatik beyin hasarı, Alzheimer hastalığı, majör depresyon ve bipolar bozukluk gibi çeşitli nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda HMGB1 düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (9,10).

Son yıllarda yapılan klinik çalışmalar, şizofreni hastalarında serum HMGB1 düzeylerinin kontrollere göre artmış olduğunu ve bu durumun HMGB1'in şizofreni fizyopatolojisindeki olası rolünü desteklediğini göstermektedir (11–13). Ayrıca, artmış HMGB1 düzeyleri sanrılar, hostilite, eksitasyon, manyerizm gibi belirli semptom kümeleri ile ve bellek ve yürütücü işlev bozuklukları gibi bilişsel belirtilerle ilişkilendirilmiştir (11).

Nötrofil/lenfosit oranı (NLR), platelet/lenfosit oranı (PLR) ve monosit/lenfosit oranı (MLR), tam kan sayımında kolayca ölçülebilen, sistemik inflamasyonun yeni, uygun maliyetli ve tekrarlanabilir biyobelirteçleridir. Artan kanıtlar, kronik stresle ilişkili sistemik inflamatuar yanıt belirteçleri olan NLR, PLR ve MLR değerlerinin şizofrenisi olan bireylerde yükselme eğiliminde olduğunu göstermektedir. Tek lökosit alt tiplerindeki değişiklikler şizofrenideki inflamatuar yanıtın tamamını yansıtmakta yetersiz kalabileceğinden, bu oranlar sistemik inflamasyonun daha bütüncül bir değerlendirmesini sağlayabilir (14).

C-reaktif protein (CRP), klinik uygulamada en sık kullanılan periferik inflamasyon belirteçlerinden biridir. Şizofreni hastalarında CRP düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, yakın tarihli longitudinal çalışmalar, 15 yaşındaki yüksek CRP düzeylerini 27 yaşına kadar şizofreni geliştirme riskindeki artışla ilişkilendirmiştir (15). Bir longitudinal çalışmada, CRP düzeylerinin 8 haftalık antipsikotik tedaviden sonra da yüksek kaldığını bildirmiştir. Bu bulgu CRP'nin bir durum (state) belirteci yerine özellik (trait) belirteci olarak işlev görebileceğini düşündürmektedir (16).

Şizofrenide periferik inflamatuar belirteçleri değerlendiren çalışmalarda, yaş ve beden kitle indeksi (BKİ) gibi karıştırıcı değişkenlerin kontrol edildiği araştırmalar sınırlı sayıdadır. Ayrıca, bu biyobelirteçlerin hastalık evresine özgü, geçici (state) değişimleri mi yoksa daha kalıcı, özellik (trait) benzeri nitelikleri mi yansıttığı hâlen belirsizliğini korumaktadır. Bu çalışmada, şizofreninin akut alevlenme ve remisyon dönemleri ile sağlıklı kontroller arasında HMGB1 düzeylerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ek olarak, HMGB1 düzeylerinin semptom şiddeti ve CRP, NLR, MLR ve PLR gibi diğer inflamatuar belirteçlerle korelasyon gösterip göstermediği ve bu ilişkilerin klinik evrelere göre farklılık gösterip göstermediği araştırılmıştır. Nihai olarak, bu çalışmanın amacı şizofreni patofizyolojisini daha iyi aydınlatmak ve HMGB1'in tanı ve takipte bir biyobelirteç olarak potansiyelini değerlendirmektir.

YÖNTEM

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 15.02.2021-- sayı: 2021-04-08). Tüm katılımcılardan ve hastaların vasilerinden veya birinci derece yakınlarından yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Katılımcılar

Örneklem grubu, Şubat 2021-Mayıs 2021 tarihleri arasında Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi polikliniğine, hastaneye bağlı Toplum Ruh Sağlığı Merkezi'ne ve psikiyatri servislerine başvuran hastalar arasından seçilmiştir. Sağlıklı kontrol grubu, hastane çalışanlarının aile üyeleri ve arkadaşları arasından gönüllülük esasına göre rastgele seçilmiştir. Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Hasta tanıları, iki psikiyatri uzmanı tarafından DSM-5 tanı kriterlerine göre doğrulanmıştır.

Hasta grubu için dahil edilme kriterleri arasında DSM-5 kriterlerine göre şizofreni tanısı almak, erkek olmak ve 18-65 yaş aralığında olmak yer almıştır. Akut psikotik atak yaşayan ve akut alevlenme nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar alevlenme grubuna dahil edilmiştir. Remisyon grubu ise, Klinik Global İzlenim (KGİ) puanı 3 veya altında olan ve son altı ay içinde hastaneye yatış öyküsü ve ilaç tedavisi (doz veya etken madde) değişikliği olmayan bireylerden oluşmaktadır. Kontrol grubuna ise, 18–65 yaş aralığında, geçmişinde herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmayan sağlıklı erkek gönüllüler dahil edilmiştir.

Birinci derece akrabalarında psikiyatrik hastalık öyküsü bulunan sağlıklı kontroller çalışma dışı bırakılmıştır. Tüm gruplar için dışlama kriterleri arasında: kadın cinsiyet, organik mental bozukluklar, zeka geriliği, alkol veya madde kullanım bozuklukları dâhil olmak üzere diğer psikiyatrik hastalık öyküsü, kronik sistemik hastalıklar, immünolojik hastalıklar, obezite, diyabet veya diğer endokrinopatiler, demans veya epilepsi gibi nörolojik hastalıklar yer almaktadır. Ayrıca; son üç ay içinde bağışıklık sistemini etkileyebilecek ilaç kullanımı (örn. antibiyotikler, glukokortikoidler, immünsupresif veya antiinflamatuar ajanlar – NSAİİ dâhil – ya da antioksidan takviyeleri), yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon veya enfeksiyonu düşündüren semptomların (örn. ateş, halsizlik, kas ağrısı, boğaz ağrısı, öksürük) varlığı ya da son bir ay içinde elektrokonvülsif terapi uygulanmış olması da dışlama kriterleri arasında yer almıştır. Tüm katılımcılar ek psikiyatrik bozuklukları dışlamak için iki psikiyatri uzmanı tarafından değerlendirilmiştir.

Çalışmanın başlangıcında toplam 81 şizofreni hastası değerlendirilmiştir. Bu hastalardan yedisi eşlik eden nörolojik bozukluklar veya madde kullanım bozukluğu nedeniyle, üçü ise remisyon kriterlerini karşılamadığı için dışlanmıştır. Dokuz hasta çalışmaya katılmayı reddetmiştir. Bu sürecin ardından, remisyonda olan 31 hasta ile akut psikotik alevlenme geçiren 31 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Ayrıca, hasta gruplarıyla yaş, cinsiyet ve beden kitle indeksi (BKİ) açısından eşleştirilmiş 30 sağlıklı kontrol çalışmaya alınmıştır.

Menstrüel siklus sırasındaki hormonal değişiklikler ve biyolojik cinsiyet farklılıklarının inflamatuar belirteçleri ve serum HMGB1 düzeylerini etkileyebileceği için kadın katılımcılar çalışma dışı bırakılmıştır (17,18).

Klinik Değerlendirmeler ve Laboratuvar Ölçümleri

Tüm katılımcılardan sosyodemografik ve klinik veriler toplanmıştır. BKİ, başvuru sırasında boy ve kilo ölçülerek hesaplanmıştır. DSM-5 tanı kriterlerine göre şizofreni tanısı alan hastalara Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ) (19,20), Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) (21,22) ve Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİ) (23,24) uygulanmıştır.

CRP, hemogram parametreleri ve serum HMGB1 düzeylerini ölçmek için venöz kan örnekleri (5 mL) sabah 08:00-10:00 saatleri arasında, 12 saatlik açlık sonrası alınmıştır. Kan örnekleri oda sıcaklığında 2 saate kadar veya gece boyunca +4°C'de saklanmış ve daha sonra 3000 devirde 15 dakika santrifüj edilerek serum kısmı ayrılmıştır. Ayrılan serum Eppendorf tüplerine aktarılmış ve analiz yapılana kadar -80°C'de saklanmıştır. Serum HMGB1 düzeyleri, insan HMGB1 ELISA kiti (Fine Test, Wuhan, Çin, katalog no: EH0884) kullanılarak üretici firmanın protokolüne göre ölçülmüştür. Bu test için referans aralığı 31,25-2000 pg/mL ve duyarlılık 18,75 pg/mL'dir. Hemogram parametreleri ve CRP düzeyleri hastanenin biyokimya laboratuvarında analiz edilmiştir. NLR, MLR ve PLR sırasıyla nötrofil, monosit, platelet ve lenfosit sayımlarına göre hesaplanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Şizofreni ve kontrol gruplarına ait demografik, psikometrik, klinik ve laboratuvar verileri değerlendirmek amacıyla tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak, sürekli değişkenler ise ortalama ve standart sapma olarak özetlenmiştir. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği çarpıklık ve basıklık değerleriyle değerlendirilmiştir (kabul edilebilir aralık ±1,5). Gruplar arası karşılaştırmalarda dağılıma bağlı olarak tek yönlü ANOVA veya Kruskal–Wallis testi uygulanmıştır. Uygun durumlarda post-hoc testler (Tukey veya Mann–Whitney U) kullanılmıştır. Kategorik değişkenler, Pearson Ki-Kare Analizi veya Fisher Exact Test (%<5,0 ise) ile karşılaştırılmıştır. Serum HMGB1 düzeyleri ile diğer sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman Korelasyon Analizi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Örneklem büyüklüğünün yeterliliğini değerlendirmek amacıyla, "Bipolar bozukluğu olan hastalarda artmış plazma HMGB1 düzeyleri: bir pilot çalışma" başlıklı çalışmaya dayalı olarak güç analizi yapılmıştır (10). Bu çalışmada etki büyüklüğü 2.5 olarak bildirilmişse de, çalışma tasarımı farklılıkları nedeniyle daha temkinli bir yaklaşımla hesaplamalar için etki büyüklüğü 1 olarak alınmıştır.

Alfa düzeyi 0.05 ve güç (1 - beta) değeri 0.95 olarak belirlendiğinde, çift yönlü analizler için grup başına en az 29 katılımcı (toplam 87 kişi) gerekmektedir. Mevcut çalışmada her bir grup için sırasıyla 31, 31 ve 30 katılımcı yer almakta olup, güç analizinin önerdiği örneklem büyüklüğü karşılanmıştır.

BULGULAR

Tablo 1, her üç gruptaki katılımcıların sosyodemografik ve klinik özelliklerini göstermektedir. Gruplar arasında yaş veya BKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (F=0,24, p=0,784). Bununla birlikte, akut alevlenme grubunda hastaneye yatış sayısı (Z=-3,45, p=0,001) ve psikotik alevlenme sayısı (Z=-2,50, p=0,012) remisyon grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti. Ek olarak, iki şizofreni alt grubu arasında hastalık başlangıç yaşı (t=-0,87, p=0,286) veya hastalık süresi (t=1,29, p=0,201) açısından anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 1).

Serum HMGB1 düzeyleri hasta gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksekti (p<0,001). Ayrıca, serum CRP düzeyleri (p=0,012), MLR (p=0,017) ve lenfosit sayıları (p=0.001) üç grup arasında anlamlı farklılık göstermiştir (Tablo 2). İkili karşılaştırmalarda; remisyon grubunda CRP (p=0,003), HMGB1 (p<0,001) ve MLR (p=0,014) düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı şekilde yüksek olduğu; lenfosit sayılarının ise düşük olduğu saptanmıştır (p=0,001). Benzer şekilde, akut alevlenme grubunda HMGB1 (p<0,001) ve MLR (p=0,013) düzeyleri kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde, lenfosit sayıları ise düşük bulunmuştur (p=0,018). NLR, PLR, nötrofil sayısı, lökosit sayısı, monosit sayısı ve platelet sayısı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 2).

Etki büyüklüğü analizi, HMGB1 düzeylerinin yüksek düzeyde bir etki büyüklüğü sergilediğini ortaya koymuştur ($\eta^2 = 0,58$). İkili karşılaştırmalar, hasta grupları ile sağlıklı kontroller arasında çok yüksek düzeyde fark olduğunu göstermiştir (Cohen's d = 1,81 ve 1,95, sırasıyla). CRP, MLR ve lenfosit düzeyleri ise gruplar arasında orta düzeyde etki büyüklüğü göstermiş (η^2=0,078, 0,069 ve 0,103), bu bulguların istatistiksel anlamlılığın ötesinde klinik öneme sahip olduğunu desteklemiştir.

Spearman analizi, sağlıklı kontrol grubunda HMGB1 düzeyleri ile lökosit ve nötrofil sayıları arasında anlamlı negatif korelasyon olduğunu göstermiştir (rs = -0,485 ve -0,482, p = 0,007). Ancak, diğer gruplarda HMGB1 düzeyleri ile yaş, BKİ veya hematolojik parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 3).

Tipik antipsikotik kullanan yalnızca bir katılımcı bulunduğu için bu grup analiz dışı bırakılmıştır. HMGB1 düzeyleri, atipik antipsikotik kullananlar (n=31) ile kombine tedavi (tipik+atipik) kullananlar (n=8) arasında Mann–Whitney U testi ile karşılaştırılmış, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (U=80, p=0,126).

Tüm şizofreni hastaları değerlendirildiğinde, HMGB1 düzeyleri ile klorpromazin eşdeğer antipsikotik dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (rs = -0,316, p = 0,047). HMGB1 düzeyleri ile hastalık süresi, başlangıç yaşı, hastaneye yatış sayısı, alevlenme sayısı veya PANSS, KPDÖ, KGİ semptom skorları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 4).

Tablo 1. Gruplar arasında sosyodemografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

		Grup						İstatistiksel analiz	P
		Remisyonda şizofreni grubu		Akut atak şizofreni grubu		Sağlıklı kontrol grubu			
		Ort./n	SS./%	Ort./n	SS./%	Ort./n	SS./%		
Yaş (yıl)		39,06	9,18	38,23	10,74	37,40	7,65	F=0,24 [a]	0,784
BKİ (kg/m²)		25,99	2,85	24,10	3,46	25,31	2,76	F=3,06	0,052
Eğitim durumu	İlkokul mezunu/okur-yazar	11*	35,5	15*	48,4	1	3,3	χ^2=29,19 [b]	<0,001
	Ortaokul mezunu	4*	12,9	5*	16,1	2	6,7		
	Lise mezunu	12*	38,7	3*	97	11	36,7		
	Üniversite ve üstü	4*	12,9	8*	25,8	16	53,3		
Medeni durum	Evli	5*	16,1	4*	12,9	20	66,7	χ^2=25,25 [b]	<0,001
	Bekar	26*	83,9	27*	87,1	10	33,3		
Çocuk sahibi olma	Var	5*	16,1	7*	22,6	18	60,0	χ^2=15,90 [c]	<0,001
	Yok	26*	83,9	24*	77,4	12	40,0		
Hane halkı	Eş ve/veya çocuklar	5*	16,1	4*	12,9	20	66,7	χ^2=29,40 [a]	<0,001
	Anne/Baba/Kardeş	24*	77,4	22*	71,0	6	20,0		
	Yalnız	2*	6,5	5*	16,1	4	13,3		
Çalışma durumu	Çalışıyor	13**	41,9	3*	9,7	30	100,0	χ^2=60,80 [b]	<0,001
	Çalışmıyor	18**	58,1	28*	90,3	0	0,0		
Ailede hastalık öyküsü	Yok	26**	83,9	17*	54,8	30	100,0	χ^2=20,47 [b]	<0,001
	Var	5**	16,1	14*	45,2	0	0,0		
Sigara kullanımı (adet/gün)	Yok	15*	48,4	9*	29,0	14	46,7	χ^2=5,69 [b]	0,464
	Hafif (<15 adet)	3*	9,7	1*	3,2	1	3,3		
	Orta (15-25)	8*	25,8	13*	41,9	11	36,7		
	Ağır (>25)	5*	16,1	8*	25,8	4	13,3		
Antipsikotik kullanımı	Tipik antipsikotik	0***	%0	1***	%3,2	-	-	***	***
	Atipik antipsikotik	24	%77,4	7	%22,6	-	-		
	Tipik + Atipik	7	%22,6	1	%3,2	-	-		
	Kullanmıyor	0	%0	22	%71	-	-		
Hastalık başlangıç yaşı (yıl)		23,84 ± 7,66		25,84 ± 10,19		-	-	t=-0,87	0,386
Hastalık süresi (yıl)		15,19 ± 8,12		12,39 ± 8,95		-	-	t=1,29	0,201
Hastane yatış sayısı		1,81 ± 1,00		4,84 ± 3,00		-	-	Z=-3,45	**0,001**
Psikotik alevlenme sayısı		2,68 ± 2,00		5,03 ± 4,00		-	-	Z=-2,50	**0,012**

[a]Tek Yönlü ANOVA Analizi; [b]Fisher's Exact Test; [c]Pearson Ki-Kare Analizi
t= Bağımsız Gruplar t Testi, Z= Mann Whitney U Testi
BKİ: Beden Kitle İndeksi; Ort.: Ortalama; SS: Standart sapma
p<0,05 istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.
*p<0,05 (sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında)
**p <0,05 (akut ataktaki şizofreni grubuyla karşılaştırıldığında)
***Bazı alt gruplarda yeterli örneklem sayısı olmaması nedeniyle antipsikotik türleri gruplar arasında karşılaştırılmamıştır.

Tablo 2. Gruplar arasında biyokimyasal değerlerin karşılaştırılması

	Grup									
	Remisyonda şizofreni grubu		Akut atak şizofreni grubu		Sağlıklı kontrol grubu					
	Ort.	SS.	Ort.	SS.	Ort.	SS.	Analiz	p	P[1]	P[2]
HMGB1 (pg/ml)	**140,48**	**63,52**	**125,92**	**48,71**	**57,44**	**13,04**	χ^2=53,62	<0,001	<0,001	<0,001
CRP (mg/L)	**4,83**	**4,07**	**3,07**	**2,58**	**2,29**	**2,38**	χ^2=8,93	0,012	0,003	0,243
NLR	2,83	2,03	2,41	1,77	2,09	,96	χ^2=3,34	0,189	0,083	0,920
Lökosit sayısı (10^3/µL)	7,79	1,76	8,55	2,45	8,72	1,95	χ^2=4,49	0,117	0,043	0,526
Nötrofil sayısı (10^3/µL)	4,89	1,37	5,51	2,35	6,90	9,73	χ^2=0,84	0,656	0,363	0,897
Platelet sayısı (10^3/µL)	248,74	62,36	241,23	51,72	264,73	52,22	F=1,41	0,249	0,504	0,231
MLR	**,24**	**,10**	**,25**	**,10**	**,19**	**,05**	χ^2=8,11	0,017	0,014	0,013
PLR	121,97	44,07	112,62	40,88	100,23	29,43	χ^2=3,90	0,142	0,048	0,254
Monosit sayısı (10^3/µL)	,48	,09	,55	,18	,52	,15	χ^2=2,23	0,316	0,344	0,588
Lenfosit sayısı (10^3/µL)	**2,15** [a]	**,61**	**2,34**	**,74**	**2,82**	**,80**	χ^2=11,19	0,004	0,001	0,018

F= Tek Yönlü ANOVA Analizi; χ^2= Kruskal Wallis H test
CRP: C-reaktif protein; HMGB1: High Mobility Group Box 1; MLR: Monosit/lenfosit oranı, NLR: Nötrofil/ lenfosit oranı; PLR: Platelet/ lenfosit oranı; Ort.= Ortalama; SS: Standart Sapma
p: Üç grup arasındaki genel karşılaştırma için yapılan tek yönlü ANOVA veya Kruskal-Wallis testinin anlamlılık değeridir. p<0,05 istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.
p^1: Remisyonda şizofreni grubu ile sağlıklı kontrol grubunun ikili karşılaştırması (post-hoc analiz), p^2: Akut atak şizofreni grubu ile sağlıklı kontrol grubunun ikili karşılaştırması (post-hoc analiz)

Tablo 3. Serum HMGB1 düzeyleri ile yaş, BKİ ve biyokimyasal değerler arasındaki korelasyon

		Remisyonda şizofreni grubu	Akut atak şizofreni grubu	Sağlıklı kontrol grubu	Toplam şizofreni grubu
Yaş (yıl)	r_s	-0,081	0,344	-0,212	0,141
	p	0,666	0,058	0,262	0,276
BKİ (kg/m$^{2)}$	r_s	0,021	-0,112	0,223	-0,012
	p	0,910	0,550	0,236	0,925
CRP (mg/L)	r_s	-0,190	0,001	-0,011	-0,071
	p	0,306	0,995	0,953	0,586
Nötrofil/lenfosit oranı	r_s	-0,169	-0,232	-0,017	-0,153
	p	0,364	0,209	0,927	0,234
Lökosit sayısı (10^3/µL)	r_s	-0,055	-0,060	**-0,485**	-0,073
	p	0,768	0,748	**0,007**	0,575
Nötrofil sayısı (10^3/µL)	r_s	-0,099	-0,184	**-0,482**	-0,167
	p	0,596	0,320	**0,007**	0,196
Platelet sayısı(10^3/µL)	r_s	0,156	-0,202	-0,315	-0,003
	p	0,402	0,276	0,090	0,979
Monosit/lenfosit oranı	r_s	0,124	0,047	0,213	0,077
	p	0,505	0,801	0,259	0,551
Platelet/lenfosit oranı	r_s	0,097	-0,106	0,081	0,022
	p	0,603	0,572	0,672	0,863
Monosit sayısı (10^3/µL)	r_s	0,233	0,004	-0,034	0,089
	p	0,206	0,981	0,859	0,492
Lenfosit sayısı (10^3/µL)	r_s	0,084	0,023	-0,317	0,033
	p	0,654	0,903	0,088	0,802

Spearman Korelasyon Analizi kullanılmıştır. BKİ: Beden kitle indeksi; CRP: C-reaktif protein; HMGB1: High Mobility Group Box 1. p<0,05 istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4. Hasta gruplarında serum HMGB1 düzeyleri ile klinik ve psikometrik özellikler arasındaki korelasyon

		Remisyonda şizofreni grubu	Akut Atak şizofreni grubu	Toplam şizofreni grubu
Hastalık başlangıç yaşı	r_s	0,051	0,248	0,137
	p	0,784	0,178	0,288
Hastalık süresi	r_s	-0,330	0,029	-0,105
	p	0,069	0,877	0,415
Hastane yatış sayısı	r_s	-0,315	-0,118	-0,219
	p	0,084	0,528	0,087
Psikotik alevlenme sayısı	r_s	-0,059	-0,085	-0,080
	p	0,752	0,649	0,536
Klorpromazin eşdeğer AP dozları	r_s	-0,329	-0,373	**-0,316**
	p	0,071	0,323	**0,047**
KGİ-Hastalık şiddeti	r_s	-0,320	0,050	-0,155
	p	0,079	0,791	0,230
PANSS-pozitif belirtiler	r_s	0,052	0,290	-0,013
	p	0,783	0,113	0,920
PANSS-negatif belirtiler	r_s	-0,033	-0,012	-0,106
	p	0,859	0,950	0,411
PANSS-genel psikopatoloji	r_s	0,013	0,138	-0,056
	p	0,944	0,459	0,666
PANSS-total	r_s	-0,029	0,155	-0,064
	p	0,877	0,406	0,621
KPDÖ	r_s	-0,030	0,111	-0,076
	p	0,872	0,554	0,556

Spearman Korelasyon Analizi kullanılmıştır. p<0,05 istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.
AP: Antipsikotik; BKİ: Beden kitle indeksi; CRP: C-reaktif protein; HMGB1: High Mobility Group Box 1. KPDÖ: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği; PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği; KGİ: Klinik Global İzlenim Ölçeği.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, inflamatuar bir belirteç olan HMGB1 düzeyleri; şizofreni hastalarında akut alevlenme ve remisyon dönemleri ve sağlıklı kontrollerde karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. HMGB1 serum düzeylerinin yaşla değişebildiği ve BKİ ile pozitif korelasyon gösterdiği daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (25). Bu nedenle, çalışmadaki üç grup yaş ve BKİ açısından eşleştirilmiştir.

Çalışmanın temel bulgusu, serum HMGB1 düzeylerinin şizofreni hastalarında, hastalık evresinden bağımsız olarak sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu; buna karşılık akut alevlenme ve remisyon grupları arasında anlamlı fark olmadığıdır. Bu çalışmada yapılan etki büyüklüğü analizleri, elde edilen sonuçların klinik önemini daha ayrıntılı biçimde yorumlamaya olanak tanımıştır. Özellikle HMGB1 düzeylerindeki farkın çok yüksek bir etki büyüklüğüyle (η^2 = 0,58; Cohen's d = 1,81–1,95) desteklenmiş olması, bu belirtecinin yalnızca istatistiksel olarak değil, klinik açıdan da güçlü bir biyobelirteç adayı olabileceğini düşündürmektedir.

Bulgularımız, önceki çalışmalarla da uyumludur. Al-Dujaili ve arkadaşları, şizofreni hastalarında HMGB1 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu, ancak tedaviye dirençli ve kısmi yanıt veren gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmiştir (11). Benzer şekilde, Türkiye'de Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hastalık evresi ayrımı yapılmaksızın şizofreni hastalarında HMGB1 düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu gösterilmiştir (12). Kozlowska ve arkadaşları ise paranoid şizofreni hastalarında HMGB1 düzeylerinin anlamlı şekilde arttığını saptamış ve bu proteini şizofreni için potansiyel bir biyobelirteç olarak önermiştir (18).

Şizofrenide sitokinler genellikle iki başlık altında incelenmektedir: semptomlarla ilişkili olarak dalgalanma gösteren ve remisyon döneminde normale dönebilen "durum (state) belirteçleri" ile hastalık süresince kalıcı değişiklik gösteren ve sağlıklı bireylerden farklı olan "özellik (trait) belirteçleri". Özellik belirteçleri, psikiyatrik bozukluklara yatkınlığı yansıtan altta yatan biyolojik süreçlere işaret ederken; durum belirteçleri mevcut klinik semptomların bir yansımasıdır. Bu nedenle, özellikle özellik belirteçleri üzerine odaklanmak, şizofreninin genetik ve nörobiyolojik temellerini anlamaya daha fazla katkı sağlayabilir (3). Mevcut çalışmanın bulguları, HMGB1'in hem remisyon hem de akut alevlenme dönemlerinde yüksek bulunmasıyla, bu belirtecin hastalığa özgü, stabil bir inflamatuar biyobelirteç adayı olduğunu desteklemektedir.

Bu çalışmada, antipsikotik dozları ile HMGB1 düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. Benzer şekilde, Zhu ve arkadaşları da risperidon tedavisinin altı ay sonrasında serum HMGB1 düzeylerinde azalma gözlemlemiş, ancak bu düzeylerin sağlıklı kontrollere kıyasla hâlâ yüksek kaldığını bildirmiştir. Dikkat çekici şekilde, HMGB1 düzeylerindeki bu azalma, semptomlardaki iyileşme düzeyiyle paralel seyretmemiştir (13). Bu bulgular birlikte ele alındığında, HMGB1'in şizofreni iyileşme sürecine dair bir belirteç olabileceği, ancak bu değişimlerin altında yatan mekanizmaların henüz netleşmediği anlaşılmaktadır. Bu çalışmada farklı antipsikotik ilaçların HMGB1 düzeylerine etkileri karşılaştırılmaya çalışılmış olsa da, alt grupların

küçük olması (örneğin 31'e karşı 8 hasta) istatistiksel gücü sınırlamıştır. Sonuç olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır. Antipsikotik tedavinin genel olarak HMGB1 düzeylerini etkileyebileceği düşünülse de, özgül antipsikotik ajanların olası farklı etkileri belirsizliğini korumaktadır. Bu konuda daha net sonuçlara ulaşmak için, daha büyük örneklem büyüklüğüne sahip ve gruplar arası dengenin sağlandığı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Benzer şekilde, gruplar sigara içme düzeyi açısından (hafif, orta ve ağır içiciler) eşleştirilmiş olsa da, alt grupların küçük olması anlamlı istatistiksel karşılaştırmalara olanak vermemiştir. Sigaranın iyi bilinen proinflamatuar etkileri ve HMGB1 düzeylerini artırma potansiyeli göz önüne alındığında, sigara kullanım miktarının şizofrenide HMGB1 üzerindeki etkilerini daha iyi açıklayabilmek için, daha büyük ve dengeli örneklemlere sahip ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Bu çalışmada, remisyon dönemindeki şizofreni hastalarının CRP düzeyleri, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Akut alevlenme grubunda da CRP düzeyleri kontrol grubuna kıyasla yüksek saptanmış olmakla birlikte, bu fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. 2022 yılında yapılan bir meta-analiz, CRP düzeylerinin genel olarak şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu ve akut alevlenmede remisyona göre daha yüksek olduğunu bildirmiştir; ancak bu fark antipsikotik tedavi alan hastalarda gözlenmemiştir (26). CRP düzeylerinin antipsikotik ilaçlardan etkilenebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Özellikle klozapin, akut faz yanıtını tetikleyebilecek potansiyele sahiptir (27). Bazı çalışmalar antipsikotik ilaçların CRP düzeyleri üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını savunsa da (28), diğer bulgular şizofreni hastalarında antipsikotik tedavi başladıktan sonra CRP düzeylerinin artabileceğini göstermektedir (26). Mevcut çalışmada remisyon grubunda CRP düzeylerinin daha yüksek saptanması, akut alevlenme grubuna kıyasla daha düzenli antipsikotik kullanımını yansıtıyor olabilir.

Apandisit, polikistik over sendromu (PKOS) ve kolesistit gibi çeşitli hastalıklarda HMGB1 ile CRP düzeyleri arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir. Öte yandan, koroner arter hastalığı, obezite ve iskemi gibi durumlarda HMGB1'in daha duyarlı ve klinik açıdan anlamlı bir belirteç olabileceği öne sürülmektedir (10). Kozlowska ve arkadaşları, şizofreni hastalarında HMGB1 ile CRP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır (18). Benzer şekilde, bu çalışmada da HMGB1 düzeyleri ile CRP, NLR, PLR ve MLR gibi akut faz belirteçleri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Söz konusu belirteçlerin sistemik inflamasyonu yansıtan ancak özgüllüğü düşük göstergeler olması, HMGB1'in şizofrenide daha özgül bir nöroinflamatuar süreci yansıtıyor olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada, şizofreni hastalarında MLR düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek, lenfosit sayılarının ise düşük olduğu saptanmış; bu bulgular önceki literatürle uyumlu bulunmuştur. NLR ve PLR düzeyleri de hasta grubunda daha yüksek olmakla birlikte, bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir. Son dönem çalışmalarda, NLR, PLR ve MLR gibi tam kan sayımına dayalı inflamatuar belirteçlerin şizofreni hastalarında artmış, lenfosit sayılarının ise azalmış olduğu bildirilmiştir (14). Bununla birlikte, yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve BKİ gibi değişkenlerin kontrol altına alındığı bazı çalışmalarda NLR düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu durum, metodolojik farklılıkların ve örneklem özelliklerinin inflamatuar belirteçler üzerindeki etkisini düşündürmektedir (29).

2020 yılında yayımlanan bir çalışmada, şizofreni hastalarının akut ve remisyon dönemleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış; NLR değerleri sırasıyla 2,27 ± 1,41, 2,09 ± 1,17 ve 1,65 ± 0,60 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (4). Mevcut çalışmada ise akut alevlenme, remisyon ve kontrol gruplarındaki NLR ortalamaları sırasıyla 2,41 ± 1,77, 2,83 ± 2,03 ve 2,09 ± 0,96 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda hasta gruplarında NLR ortalamalarının daha yüksek olmasına rağmen, kontrol grubunun önceki çalışmalara kıyasla daha yüksek ortalamaya sahip olması, farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmamasına neden olmuş olabilir. Ayrıca, antipsikotik ilaçların NLR düzeyleri üzerindeki etkisine ilişkin literatürde çelişkili bulgular yer almaktadır. Bazı çalışmalar, antipsikotik tedavi alan ve almayan hastalar arasında NLR düzeyi açısından anlamlı bir fark bildirmezken (30), Zhou ve arkadaşları, 1144 şizofreni hastasını içeren çalışmalarında antipsikotik tedavi ile birlikte NLR düzeylerinde anlamlı bir azalma gözlemlemiştir (31). Bu çelişkilerin açıklığa kavuşturulabilmesi için, antipsikotik tedavi durumu göz önünde bulundurularak planlanmış daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, bulgularımız şizofrenide HMGB1 düzeylerinin hem remisyon hem de akut alevlenme dönemlerinde yüksek kaldığını göstermekte ve HMGB1'in bir özellik belirteci olma potansiyelini desteklemektedir. İnflamatuar yanıtta gözlenen HMGB1 artışı, nöroinflamasyonu tetikleyerek şizofreni patogenezine katkıda bulunabilir ve gelecek araştırmalar için yeni bir terapötik hedef olarak değerlendirilebilir. Serum HMGB1 düzeyleri, nörolojik ve psikiyatrik bozukluklarda değerli bir biyobelirteç olsa da MSS inflamasyonunu güvenilir biçimde yansıtıp yansıtmadığı halen netlik kazanmamıştır. HMGB1'in patofizyolojik rolünün ve tanısal potansiyelinin daha iyi anlaşılabilmesi için şizofreni hastaları ve birinci derece akrabalarında beyin omurilik sıvısı düzeylerinin doğrudan ölçüldüğü ileri düzey çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmadaki tüm hastalar, üçüncü basamak bir hastane ve kurumumuza bağlı Toplum Ruh Sağlığı Merkezi'nden temin edilmiştir. Söz konusu merkezler, çoğunlukla tedaviye dirençli ve ağır şizofreni hastalarına hizmet vermektedir. Bu nedenle elde edilen bulgular tüm şizofreni fenotiplerine genellenemeyebilir. Ayrıca, hastalar farklı türlerde ve dozlarda antipsikotik ilaçlarla tedavi edilmekteydi. Bu durum HMGB1 düzeyleri üzerinde potansiyel bir karıştırıcı etki oluşturabilir. Gelecekte yapılacak çalışmalarda, özellikle antipsikotik tedavi almamış (drug-naive) ve ilk atak hastalara odaklanılması, HMGB1 ile şizofreni arasındaki ilişkinin daha net ortaya konmasına katkı sağlayacaktır.

Bunun yanı sıra, bu çalışma HMGB1'in bir durum ya da özellik belirteci olup olmadığını kesin olarak belirleyememektedir. Çalışmanın kesitsel tasarımı, HMGB1 düzeylerindeki boylamsal değişiklikleri değerlendirme yeteneğini sınırlamakta ve periferik HMGB1'in MSS inflamasyonunu ne ölçüde yansıttığı belirsizliğini korumaktadır. Ayrıca, HMGB1 ve inflamatuar sitokinler birlikte değerlendirilmemiştir, bu da çalışmanın bir diğer kısıtlılığıdır. HMGB1 düzeylerinde gözlenen nispeten yüksek standart sapmalar, dışlama kriterlerine rağmen tamamen ortadan kaldırılamayan içsel biyolojik değişkenliği ve aykırı değerlerin varlığını yansıtıyor olabilir. Bu değişkenlik aynı zamanda ölçülmeyen diğer inflamatuar faktörlerin etkisini de yansıtıyor olabilir. Güç analiziyle belirlenen örneklem büyüklüğü, gruplar arası karşılaştırmalar için yeterli olmakla birlikte, HMGB1'in durum ya da özellik belirteci olup olmadığını ayırt etmeye yönelik daha ayrıntılı analizler için yeterli istatistiksel gücü sağlamayabilir.

HMGB1'in zaman içindeki dinamiklerini, merkezi sinir sistemi inflamasyonunu ne ölçüde yansıttığını ve şizofrenide bir durum ya da özellik belirteci olarak mı işlev gördüğünü ortaya koyabilmek için, daha geniş örneklemli ve boylamsal tasarımlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, bu belirtecin potansiyel bir farmakolojik hedef olarak değerlendirilebilmesi açısından da ileri düzey araştırmalara gereksinim duyulmaktadır.

Etik Kurul Onayı: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Tarih: 15.02.2021ve Sayı: 2021-04-08).

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Bilgilendirilmiş Onam: Tüm katılımcılardan ve hastaların vasilerinden/birinci derece akrabalarından yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar, bu çalışmayla ilgili herhangi bir mali veya kişisel çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Yazar Katkıları: Fikir- Ö.D.B.; Tasarım – S.T.O.; Kaynaklar– S.T.O., Ö.D.B.,A.K.; Veri Düzenleme– S.T.O., A.K.; Biçimsel İstatistiksel Analiz ve/veya Yorumlama– S.T.O.; Metodoloji– S.T.O., Ö.D.B., A.K.; Araştırma– S.T.O., Ö.D.B., A.K.; Orijinal Taslak Hazırlama – S.T.O.; Düzenleme– A.K., S.T.O.; Eleştirel İnceleme – Ö.D.B.

KAYNAKLAR

1. Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G, Cadenhead K, Dazzan P, Fusar-Poli P, et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. Nat Rev Drug Discov. 2016;15:485. [Crossref]
2. Gupta S, Kulhara P. What is schizophrenia: A neurodevelopmental or neurodegenerative disorder or a combination of both? A critical analysis. Indian J Psychiatry. 2010;52:21. [Crossref]
3. Kirkpatrick B, Miller BJ. Inflammation and schizophrenia. Schizophr Bull. 2013;39:1174–1179. [Crossref]
4. Balcioglu YH, Kirlioglu SS. C-reactive protein/albumin and neutrophil/albumin ratios as novel inflammatory markers in patients with schizophrenia. Psychiatry Investig. 2020;17:902–910. [Crossref]
5. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: Clinical status and antipsychotic effects. Biol Psychiatry. 2011;70:663–671. [Crossref]
6. Chirico V, Lacquaniti A, Salpietro V, Munafò C, Calabrò MP, Buemi M, et al. High-mobility group box 1 (HMGB1) in childhood: from bench to bedside. Eur J Pediatr. 2014;173:1123–1136. [Crossref]
7. Park JS, Arcaroli J, Yum H-K, Yang H, Wang H, Yang K-Y, et al. Activation of gene expression in human neutrophils by high mobility group box 1 protein. 2003;284:C870-C879. [Crossref]
8. Wan W, Cao L, Khanabdali R, Kalionis B, Tai X, Xia S. The emerging role of HMGB1 in neuropathic pain: a potential therapeutic target for neuroinflammation. J Immunol Res. 2016;2016. [Crossref]
9. Paudel YN, Shaikh MF, Chakraborti A, Kumari Y, Aledo-Serrano Á, Aleksovska K, et al. HMGB1: A common biomarker and potential target for TBI, neuroinflammation, epilepsy, and cognitive dysfunction. Vol. 12, Frontiers in Neuroscience. Frontiers Media S.A. 2018;12:628. [Crossref]
10. Marie-Claire C, Courtin C, Curis E, Bouaziz-Amar E, Laplanche JL, Jacob A, et al. Increased plasma levels of high mobility group box 1 protein in patients with bipolar disorder: A pilot study. J Neuroimmunol. 2019;334. [Crossref]
11. Al-Dujaili AH, Mousa RF, Al-Hakeim HK, Maes M. High Mobility Group Protein 1 and Dickkopf-Related Protein 1 in Schizophrenia and Treatment-Resistant Schizophrenia: Associations with Interleukin-6, Symptom Domains, and Neurocognitive Impairments. Schizophr Bull. 2021;47:530–541. [Crossref]
12. Yilmaz N, Yelboga Z, Yilmaz Y, Demirpence O. High mobility group box-1 levels in schizophrenia: Potential biomarker of remission phase. J Med Biochem. 2021;40:295–301. [Crossref]
13. Zhu Q, Li X, Hie G, Yuan X, Lü L, Song X. Analysis of the changes of serum high mobility group protein B1 and cytokines in first-episode schizophrenia patients. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2015;95:3818–3822.
14. 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. The World Journal of Biological Psychiatry. 2020;21:326–338. [Crossref]
15. Metcalf SA, Jones PB, Nordstrom T, Timonen M, Mäki P, Miettunen J, et al. Serum C-reactive protein in adolescence and risk of schizophrenia in adulthood: a prospective birth cohort study. Brain Behav Immun. 2017;59:253–259. [Crossref]
16. De Picker L, Fransen E, Coppens V, Timmers M, de Boer P, Oberacher H, et al. Immune and Neuroendocrine Trait and State Markers in Psychotic Illness: Decreased Kynurenines Marking Psychotic Exacerbations. Front Immunol. 2020;10. [Crossref]
17. O'Brien SM, Fitzgerald P, Scully P, Landers A, Scott L V, Dinan TG. Impact of gender and menstrual cycle phase on plasma cytokine concentrations. Neuroimmunomodulation. 2007;14:84–90. [Crossref]
18. Kozłowska E, Brzezinska-Błaszczyk E, Agier J, Wysokinski A, Zelechowska P. Alarmins (IL-33, sST2, HMGB1, and S100B) as potential biomarkers for schizophrenia. J Psychiatr Res. 2021;138:380–387. [Crossref]
19. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. Psychol Rep. 1962;10(3):799–812. [Crossref]
20. Soykan C. Institutional Differences and Case Typicality as Related to Diagnosis System Severity, Prognosis and Treatment. Middle East Technical University, Ankara; 1989.
21. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull. 1987;13(2):261–76. [Crossref]
22. Kostakoglu A, Batur S, Tiryaki A, Gogus A. Reliability and validity of the Turkish version of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Turk Psikoloji Dergisi. 1999;14(44).
23. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Rockville, MD: U.S. Department of Health, Education, and Welfare; 1976. p. 534–7
24. Aydemir Ömer KE. Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler. Ankara, Turkey: HYB Yayıncılık; 2014.
25. Chen L, Zhu H, Su S, Harshfield G, Sullivan J, Webb C, et al. High-Mobility Group Box-1 Is Associated With Obesity, Inflammation, and Subclinical Cardiovascular Risk Among Young Adults: A Longitudinal Cohort Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2020;40:2776–2784. [Crossref]
26. Lestra V, Romeo B, Martelli C, Benyamina A, Hamdani N. Could CRP be a differential biomarker of illness stages in schizophrenia? A systematic review and meta-analysis. Schizophr Res. 2022;246:175–186. [Crossref]
27. Kohen I, Afzal N, Hussain S, Manu P. Increases in C-Reactive Protein May Predict Recurrence of Clozapine-Induced Fever. Annals of Pharmacotherapy. 2009;43:143–147. [Crossref]
28. Akanji AO, Ohaeri JU, Al-Shammri S, Fatania HR. Association of blood levels of C-reactive protein with clinical phenotypes in Arab schizophrenic patients. Psychiatry Res. 2009;169:56–61. [Crossref]
29. 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;13:95–100. [Crossref]
30. 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]
31. Zhou X, Wang X, Li R, Yan J, Xiao Y, Li W, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is Independently Associated With Severe Psychopathology in Schizophrenia and Is Changed by Antipsychotic Administration: A Large-Scale Cross-Sectional Retrospective Study. Front Psychiatry. 2020;11(October). [Crossref]