



T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**ERBB4 GENİNDE RS1026882 TEK NÜKLEOTİD
POLİMORFİZMİNİN ŞİZOFRENİ HASTALIĞI İLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Tıpta Uzmanlık Tezi
Özgü TOPAKTAŞ YILDIRIM

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Şükrü KARTALCI

MALATYA-2020



T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**ERBB4 GENİNDE RS1026882 TEK NÜKLEOTİD
POLİMORFİZMİNİN ŞİZOFRENİ HASTALIĞI İLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Tıpta Uzmanlık Tezi
Özgü TOPAKTAŞ YILDIRIM

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Şükrü KARTALCI

MALATYA-2020

TEŞEKKÜR

Tez sürecimin ve uzmanlık eğitimimin her aşamasında yardımını, bilgisini, deneyimini ve zamanını esirgemeyen tez danışmanım ve değerli hocam Prof. Dr. Şükrü Kartalci'ya;

Asistanlık eğitimim boyunca önemli katkılarıyla beni meslek hayatıma hazırlayan ve kendilerinden çok şey öğrendiğim değerli hocalarım Prof.Dr. Süheyla Ünal, Prof. Dr. Rıfat Karlıdağ, Prof. Dr. Birgül Cumurcu, Prof. Dr. Ahmet Ünal, Doç. Dr. Lale Gönenir Erbay, Dr. Öğr. Üyesi Esra Porgalı Zayman ve Dr. Öğr. Üyesi Neslihan Cansel'e;

Tezimin genetik analiz kısmı başta olmak üzere her aşamasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Mustafa Mert Sözen'e;

Asistanlık sürecini varlıklarıyla anlamlandıran, birlikte güzel anılar biriktirdiğimiz yol arkadaşlarım Dr. Pelin Bozkurt Günendi, Dr. Fatma Temizsoy, Dr. Cengiz Darılmaz, Dr. Ahmet Kurnaz'a;

Yıllar bizi farklı yerlere götürse de her zaman varlıklarını yanımda hissettiğim seçilmiş kardeşlerim Dr. Gamze Usul, Dr. Gizem Koban, Dr, Pelin Akbaş ve Dr. Alida Güler'e

Hayatım boyunca her zaman ve her koşulda yanımda varlıklarını hissettiğim, her kararında destek olup arkamda duran, hedeflerime ulaşmam için yüreklendiren, sonsuz şefkat ve sevgisini esirgemeyen canım annem Nurcan ve babam Mürsel, kardeşlerim Dilem ve Seyran'a;

Hayatıma girdiği andan itibaren her anımda olduğu gibi tez sürecimde de bana güç ve sevgi veren her zaman yanımda olduğunu bildiğim canım eşim Dr.Nihat Yıldırım'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Özgü Topaktaş Yıldırım

Malatya-2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
TABLOLAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	vii
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ ve AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. ŞİZOFRENİ	4
2.1.1. Tanımı ve Tarihiçesi	4
2.1.2. Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri.....	5
2.1.3. Tanı Ölçütleri	7
2.1.4. Etiyolojisi	8
2.1.5. Tedavi	16
2.1.6. Gidiş ve Sonlanım	19
2.2. ŞİZOFRENİ ve GENETİK	20
2.2.1. Aday Genler	21
2.2.2. Neuregulin-1 (NRG1).....	23
2.2.3. ERBB4.....	24
2.2.4. NRG1-ERBB4 Sinyali	26
2.2.5. SNP(Single Nükleotid Polimorfizm) Tek Nükleotid Polimorfizmi	28
2.2.6. ERBB4 İlişkili Varyantlar	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. ÖRNEKLEM	32
3.2. ARAŞTIRMANIN UYGULANMASI	32
3.2.1. Sosyodemografik Veri Formu	32
3.2.2 Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği(Scale for the Assessment of Positive Symptoms-SAPS)	33
3.3.3. Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (Scale for the Assessment of Negative Symptoms-SANS)	33
3.3.4. Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ)	33

3.3.5. İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi (İGD)	33
3.3. GENETİK ANALİZ.....	34
3.3.1. DNA İzolasyonu.....	34
3.3.2. DNA Kalite Kontrolü ve Miktar Belirlenmesi ve Standardizasyonu.....	34
3.3.3. Real-Time PCR ile SNP Genotiplerinin Belirlenmesi	35
3.4. İSTATİKSEL ANALİZ	35
3.4.1. Tek Lokus ya da Tek SNP Bağlantısı (Single SNP Association)	35
3.5. GENETİK ANALİZ SONUÇLARININ KLİNİK VERİLERLE BİR ARAYA GETİRİLEREK DEĞERLENDİRİLMESİ	36
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	55
KAYNAKLAR	57
EKLER	69
Ek 1. Sosyodemografik Veri Formu	69
Ek 2. Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SAPS)	71
Ek 3. Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SANS)	73
Ek 4. Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği	74
Ek 5. Global Değerlendirme Ölçeği (GAS)	75
Ek 6. Etik Kurul	76

TABLolar DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1: Şizofreni DSM 5 tanı ölçütleri	7
Tablo 4.1: Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımı	37
Tablo 4.2: Hastaların bazı sosyodemografik özelliklerinin dağılımı.....	38
Tablo 4.3: Taranan SNP'ler için hasta ve kontrol gruplarında bulunan genotiplerin dağılımları ve sıklıkları	40
Tablo 4.4: Taranan SNP'ler için hasta ve kontrol gruplarında bulunan alellerin dağılımları ve sıklıkları.	41
Tablo 4.5: ERBB4 genotip pozitif semptomlar değerlendirme ölçeği ve alt parametrelerinin ilişkisi	42
Tablo 4.6: ERBB4 genotip negatif semptomlar değerlendirme ölçeği ve alt parametrelerinin ilişkisi	43
Tablo 4.7: ERBB4 genotip ve hastalığın tipi ilişkisi	44
Tablo 4.8: ERBB4 genotipleri ile intihar düşüncesi, şiddet davranışı ve içgörünün karşılaştırılması	45
Tablo 4.9: ERBB4 genotip hastalığın başlangıç yaşı ilişkisi.....	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1: ERBB4 izoformları	25
Şekil 2.2: ERBB4 sinyalleri	26
Şekil 2.3. NRG1-ERBB4 sinyalleri	27



SİMGELER ve KISALTMALAR

5-HT	: 5-hidroki Triptofan
A	: Adenin
ACC	: Anterior Singulat Kortex
ADAM	: A Disintegrin and Metalloproteinase
AKT1	: Serin-Treonin Protein Kinaz Ailesi Üyesi Bir Gen
AMPA	: Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-izoksazol-propionik asit
APA	: Amerikan Psikiyatri Birliği
AR1A	: Asetilkolin Reseptörü İndükleyici Aktivite
BAB	: Bipolar Afektif Bozukluk
BACE1	: Beta Sekretaz Enzim
BDNF	: Beyin Derive Nörotrofik Faktör
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
C	: Sitozin
c-Abl	: Abelson Tirozin Kinaz
CDK5	: Siklin Bağımlı Kinaz -5
COMT	: Katekol O-Metil Transferaz
CRD	: Sistein Bakımından Zengin
CYT	: Sitoplazmik
DAO	: Diamin Oksidaz
DLFL	: Dorsolateral Frontal Kortex
DISC1	: The Disrupted-in-Schizophrenia 1
DRD2	: Dopamin Reseptör D2
DSM-V	: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Sınıflandırılması
DTNBP1	: Dystrobrevin Binding Protein 1
EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörünü
ERBB4	: v-erb-a erithroblastic leukemia viral oncogene homology 4
EPS	: Extrapiramidal Sistem
FGA	: Birinci Jenerasyon Antipsikotikler
FDA	: ABD İlaç ve Gıda İdaresi

G	: Guanin
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
GAD	: Glutamat dekarboksilaz
GGF	: Glial Büyüme Faktörü
GWAS	: Genom Boyu İlişkilendirme Çalışmaları
HTRA2	: Serotonin 2A Reseptörü
ICD	: Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması
Ig	: İmmünoglobulin
IL	: İnterlökin
IQR	: İnterquartile Range(Çeyrekler Açığı)
ITIH	: İnter α Trypsin Inhibitor Heavy Chain
İGDÖ	: İşlevselliği Genel Değerlendirme Ölçeği
JM	: Juxtamembran
JNK	: Jun N-Terminal Kinaz
KPDÖ	: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği
LD	: Bağlantı Dengesizliği
LSD	: Liserjik Asit Dietil Amid
MAPK	: Mitojenle Aktifleştirilen Protein Kinaz
MGLuR	: G Protein-bağlantılı Metabotropik Reseptör
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NDF	: Neu farklılaşma faktörü
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NRG	: Neuregulin
NRXN1	: Neurexin
PCP	: Fensiklidin
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PE	: Psikotik Deneyim
PFC	: Prefrontal Korteks
PI3K	: Fosfoinositid-3-Kinaz
PV	: Parvalbumin
RGS4	: G-Protein Sinyal Regülatör-4
S6K	: S6 Kinaz
SANS	: Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği
SAPS	: Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği

SGA	: İkinci Jenerasyon Antipsikotikler
SNAP25	: Synaptosomal nerve-associated protein 25
SOX2-OT	: (Sex Determining Region Y)-Box 2-Overlapping Transcript
SNP	: Tek Nükleotid Polimorfizmi
SPEM	: Smooth Pursuit Eye Movement
T	: Timin
TACE	: Tümör Nekrozis Faktör- α Dönüştürücü Enzim)
TD	: Tardif Diskinezi
TM	: Transmembran
TMC	: C-terminal Transmembran Alanı
TGA	: Üçüncü Jenerasyon Antipsikotikler
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör
VCFS	: Velo-cardio-facial sendrom
VWM	: Sözel Çalışma Belleği

ÖZET

Amaç: Şizofreni genetik bileşeni olan multifaktöriyel bir hastalıktır ve Mendel tipi kalıtım göstermez. Aday genlerin tek nükleotid polimorfizmlerinin araştırılması şizofreni gelişiminde rol oynayan risk faktörleri hakkında fikir verebilir. İnsan ERBB4(v-erb-a erithroblastic leukemia viral oncogene homology 4) geninin şizofreni gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir. Bazı bağlantı (association), ifade ve hayvan çalışmalarının hastalık ile ERBB4 genindeki bazı tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) bağlantılı olduğu göstermesine rağmen, başka populasyonlarda yapılan çalışmaların sonuçları aynı olmamıştır. Bu çalışmada biz de ERBB4 rs1026882 SNP'inin bir Türk hasta grubunda şizofreninin ve klinik fenotiplerinin ortaya çıkmasındaki rolü konusunda veriler elde etmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Psikiyatri polikliniği ve servisinde ayaktan veya yatarak tedavi edilen, DSM 5 tanı kriterlerine göre şizofreni tanısı almış olan, 18-64 yaş arası 96 hasta kontrol grubu olarak da 100 sağlıklı gönüllü çalışmaya dâhil edildi. Hasta ve kontrol grubundaki her bireyden 2 adet EDTA'lı tüpe 3'er cc kan örneği alındı. Kan alınan 96 hastaya, çalışmayı yapan hekim tarafından yarı yapılandırılmış görüşme sonrasında sosyodemografik veri formu, Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği(SAPS) ve Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği(SANS), Kısa psikiyatrik değerlendirme ölçeği(KPDÖ), İşlevselliğin genel değerlendirilmesi(İGD) ölçekleri uygulandı. SNP genotiplemesi, PZR-RFLP (polimeraz zincir reaksiyonu - restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi) yöntemi ile gerçekleştirildi. Hasta ve kontrol grupları, genotip ve alel dağılımları arasındaki muhtemel farklılık için karşılaştırıldı.

Bulgular: Yaptığımız hasta-kontrol çalışması, rs1026882 SNP'inin genotipik ve alelik dağılımları açısından taradığımız hasta ve kontrol grupları arasında önemli bir farklılık olmadığını gösterdi. Bu çalışmada şizofreni ve ilgili SNP ilişkisinin varlığını destekleyen yeterli kanıt bulamadık. ERBB4 SNP1026882'nin bazı genotiplerinin şizofreni hastalarında aktif intihar düşüncesi ve SANS ölçeği enerji ve istek azalması ile ilişkili olduğunu bulduk.

Sonuçlar: Bulgularımız, araştırılan ERBB4 gen polimorfizminin şizofreni duyarlılığı üzerinde bir etkisinin olmadığını, ancak hastalığın olumsuz semptomlarına katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Daha büyük populasyonlarda daha homojen alt gruplarda, farklı tanı yöntemleriyle genotip-fenotip ilişkisinin araştırılmasında fayda vardır.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, ERBB4, SNP, Genotip, Allel

ABSTRACT

Aim: Schizophrenia is a multifactorial disease with a genetic component and it does not show Mendel type inheritance indications. Investigation of single nucleotide polymorphisms of candidate genes may provide insight into the risk factors involved in the development of schizophrenia. The human ERBB4 (v-erb-a erithroblastic leukemia viral oncogene homology 4) gene is thought to play a role in the development of schizophrenia. Although some association, expression and animal studies have shown that some single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the ERBB4 gene are associated with disease, the results of studies in other populations have not been the same. In this study, we aimed to obtain data about the role of ERBB4 rs1026882 SNP on the occurrence of schizophrenia and clinical phenotypes in a Turkish patient group.

Material and Method: A total of 96 healthy patients who were treated as outpatients or inpatients in the psychiatry outpatient clinic and diagnosed with schizophrenia according to DSM 5 criteria were included in the study as 100 healthy volunteers. 3 cc blood samples were collected from 2 EDTA tubes from each patient and control group. Sociodemographic data form, Positive Symptoms Assessment Scale(SAPS) and Negative Symptoms Assessment Scale(SANS), Brief psychiatric rating scale(BPRS), General assessment of functionality scales(GAS) were applied to 96 patients who were taken blood. SNP genotyping was performed by PCR-RFLP (polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism) method. Patient and control groups were compared for possible differences between genotype and allele distributions.

Results: Our patient-control study showed that there was no significant difference between patient and control groups in terms of genotypic and allelic distribution of rs1026882 SNP. In this study, we could not find sufficient evidence to support the existence of the relationship between schizophrenia and related SNP. We found that some genotypes of ERBB4 SNP1026882 were associated with active suicidal ideation and SANS scale energy and interest in schizophrenia patients.

Conclusion: Our findings show that the investigated ERBB4 gene polymorphism has no effect on the sensitivity of schizophrenia, but may contribute to the negative symptoms of the disease. In larger populations, it is useful to investigate the genotype-phenotype relationship with different diagnostic methods within more homogeneous subgroups.

Key Words: Schizophrenia, ERBB4, SNP, Genotype, Allel

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Birçok majör psikiyatrik bozukluk riski, genetik faktörlerle yüksek oranda ilişkilidir (1). Şizofreni, dünya genelinde genel nüfusun ~% 1'ini etkileyen zihinsel bir hastalıktır. Her ne kadar şizofreninin genetik faktörleri hala açıklanmasa da birçok genom tarama çalışması insan genomunda şizofreni riski ile ilişkili bir dizi bölge bulmuştur (2). Şizofreni, % 80'in üzerinde tahmin edilen kalıtım derecesi ve monozigotik ikizlerde ve birinci derece akrabalarda, artmış risk (% 50'den fazla) ile birlikte ergenlik çağında veya erken erişkinlikte ortaya çıkan ciddi bir akıl hastalığıdır. Bu gözlem büyük bir genetik katkıyı göstermektedir (3). Şizofreniye katkıda bulunan duyarlılık genlerinin ya da moleküler yolların belirlenmesi, şizofreni patolojisinin anlaşılmasında ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde güçlü bir yöntem olabilir (4).

Şizofreni riskinde rol oynayan genleri tanımlamak için son zamanlarda yoğun çalışmalar yapılmaktadır (5). ErbB4, neuregulinler (NRG) ve diğer epidermal büyüme faktörü benzeri büyüme faktörleri tarafından aktive edilen, hücresel olaylara aracılık eden, epidermal büyüme faktörü reseptörü (ErbB) ailesinin bir üyesidir (6). Neuregulin-1 (NRG1) geni ile şizofrenide bir SNP (SNP8NRG221533) ve bir çekirdek "risk altında" haplotip arasındaki ilişkinin ilk raporundan beri, şizofreni patogeneğinde NRG1-ERBB4 sinyalleşme ilişkisi birçok kanıtla desteklenmiştir. Büyüme ve farklılaşma faktörlerinden neuregulin ailesi (NRG1-4) ile bunların aynı soydan gelen ERBB4 reseptör tirozin kinazları, beyin gelişiminde, nöronların ve gliaların olgunlaşması ve işlevi gibi olaylarda birçok role sahiptir (5). Stefansson ve arkadaşlarının, NRG1'i şizofreni için potansiyel bir duyarlılık geni olarak tanımlayan ilk çalışmalarından bu yana, toplanan kanıtlar, NRG1-ERBB4 sinyal yolunun, psikoza yatkınlık için gelecek vaat eden bir mekanizma olarak rolünü desteklemeye devam etmektedir (7)

Şizofreni ile ERBB4 genindeki bazı tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) bağlantılı olduğunu gösteren birçok bağlantı, ifade ve hayvan çalışmalarına rağmen, bunlardan bağımsız başka nüfuslarda yapılan çalışmaların sonuçları aynı yönde olmamıştır. Biz de bu çalışmada ERBB4 SNP'sinin bir Türk hasta grubunda şizofreni hastalığının ve klinik görünümünün ortaya çıkmasındaki rolü konusunda veriler elde etmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ŞİZOFRENİ

2.1.1.Tanımı ve Tarihçesi

Şizofreni, genetik, çevresel faktörlerin ya da her ikisinin neden olduğu beyin gelişiminin bozulmasından kaynaklanan karmaşık, heterojen, davranışsal ve bilişsel bir sendromdur (8). Tanımlamada 3 temel esas alınır; a) Kraepelin'in avolüsyon, kroniklik ve kötü sonlanıma vurgu yapması; b) patolojinin birincil temeli olarak negatif semptomlara işaret eden Bleuler görüşün dâhil edilmesi ve c) Schneiderian'ın gerçeği değerlendirmede bozulma veya pozitif semptomlar üzerine vurgusu (9).

Şizofreni, % 80–90 gibi yüksek bir oranda işlev kaybına yol açan ve yaşam süresini 10–20 yıl azaltan, hem etkilenen bireylerde hem de toplum üzerinde derin etkisi olan ciddi bir psikiyatrik hastalıktır (8).

M.Ö.1400'lü yıllardan kalma Hint Veda yazılı metinlerinde, eski çağlara ait Çince yapıtlarda, Tevrat ve Talmut'ta, bazı şizofreni belirtilerinin ayrıntılı olarak tasvir edildiğine rastlanılmaktadır. Eski Yunan'da, Roma'da ve Orta Çağ Avrupası'nda da ruhsal hastalığı olanlar lanetlenmiş olarak kabul edilmiş ve çeşitli işkencelere maruz kalmışlardır. Yine aynı dönemlerde İslam Dünyası'nda, Kudüs ve Bağdat gibi kentlerde 8. Yüzyıldan itibaren akıl hastaları için hastaneler kurulmuş hastalara karşı hoşgörü egemen kılınmıştır (10).

“Halüsinasyon” terimi ile kez Fransız ruh hekimi Dominique Esquirol tarafından kullanılmıştır. Morel ise 1856'da yayınladığı kitabında “Démence Précoce” terimini kullanmıştır. Morel bu kitabında erken yaşta bir hastasında bilişsel yıkımı ayrıntılarıyla anlatmıştır. Ewald Hecker 1871'de “heberphrenie” sözcüğünü kullanmış, Laseque kötülük görme sanrılarını, 1874'de ise Karl Kahlbaum “katatoni” yi tanımlamışlardır (10).

Kraepelin (1919) bize demantia praecox veya şizofreniyi tanımlayan kavramsal çerçeveyi vermiştir. Bahsedilen belirtiler, bugün negatif belirti olarak adlandırdığımız aloji, avolüsyon, anhedoni, afektif körelme ile dikkat bozukluğu gibi biliş ve duygudaki anormallikleri içeren belirtilerdir (11)

Bleuler de (1950), şizofreniyi tanımlamaya çalışmış, şizofreni belirtilerini temel ve aksesuar belirtiler olmak üzere iki geniş kategoriye ayırmıştır. Çağrışımların sürekliliğinin, duygusal cevabın, dikkatin ve iradenin kaybını, ambivalans ve otizmi temel belirtiler olarak tanımlamıştır. Çağrışımlarda yarılmayı bozukluğun en temel belirtisi olarak vurgulamış, hastalığa bu sebeple “zihin yarılması” anlamına gelen “şizofreni” adını vermiştir. Aksesuar belirtiler ise, sanrılar ve varsanırlardır (10,11).

Kurt Schneider de (1930), Bleuler gibi, temel belirtileri tanımlamak istemiştir. Bu sebeple düşüncenin sokulması, yayınlanması, kontrol edilme sanrıları, yorum yapan, kendi aralarında konuşan sesler gibi benlikle benlik dışı arasındaki sınırları bulunmaması ve kişisel otonomi duygusu kaybı ile nitelendirilen çeşitli 'birinci sıra' belirtiler üzerinde durmuştur (10,11).

1950'li yıllarda ise Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlanan ICD-10 (Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması) ve APA (American Psychological Association) tarafından yayınlanan DSM-5 (Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Sınıflandırılması) klavuzları ile şizofreni hastalığı bir sendrom olarak değerlendirilerek şizofreni spektrumu olarak tanımlanmaktadır.

2.1.2. Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri

Şizofreni evrensel olarak ortaya çıkar ve zaman, coğrafya ve cinsiyet boyunca %1 oranında ömür boyu hastalık riski olduğu düşünülmektedir(8). Epidemiyolojik veriler, şizofreni tanısı kategorisinde izolasyon göz önüne alındığında yaşam boyu prevalans %0.30-0.66 insidansın yılda 100.000 kişide 10.2-22.0 olduğunu göstermektedir. Sanrısız bozukluk, kısa psikotik bozukluk ve başka türlü tanımlanmayan psikotik bozukluk tanı kategorilerinin dâhil edildiği yaşam boyu şizofreni oranına bipolar bozukluk ve madde kaynaklı psikotik bozukluk gibi diğer psikotik bozuklukların da dâhil edilmesi durumunda, bu oran %2.3'ten %3.5'e yükselmektedir (12).

Şizofreni insidansı için uzun yıllardır cinsiyetler arasında fark olmadığı düşünülürken, erkeklerde kadınlardan daha sık görüldüğü, erkek/kadın oranının 0,9 ile 2,4 (ortalama 1,4) arasında değiştiği çalışmalar bildirilmiştir (13). Kadınlar erkeklerden daha geç bir başlangıç yaşına sahip olma eğilimindedir ve daha az hastane yatışı ve daha iyi sosyal işlevsellik içeren daha iyi bir hastalık seyrine sahiptir (14).

Otuz yıldan fazla bir süredir şizofreniye çevresel katkıları anlamaya yönelik baskın düşünce, nörogelişimsel hipotez olmuştur. Bu hipotez, anne kaynaklı stres ve enfeksiyonlar, beslenme eksiklikleri, intrauterin gelişme geriliği, gebelik ve doğum

komplasyonları gibi, gebelik sırasında erken nörogelişimi etkileyen belirlenmiş risk faktörlerine dikkat çekmiştir. Obstetrik komplasyonlar özellikle acil sezaryen, hamilelik sırasında kanama, preeklampsi ve düşük doğum ağırlığı şizofreni ilişkilidir. Forseps kullanımı ve düşük doğum ağırlığı, psikozun daha erken başladığını göstermektedir. Grip, toksoplazma ve herpes simpleks virüs tip 2 gibi diğer bulaşıcı etkenlere maruz kalmanın, psikotik bozukluklar riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, sosyoekonomik faktörler, çocukluk çağı zorlukları (cinsel istismar, fiziksel istismar, duygusal / psikolojik istismar, ihmal, ebeveyn ölümü ve zorbalık) ve göç de şizofreni ile ilişkilendirilmiştir. Çocukluk çağı zorlantılarının erişkinlikteki en şiddetli pozitif belirtilerle, özellikle de varsanılarla ve duygusal semptomlarla ilişkili olduğu bulunmuştur. Çocukluk çağındaki ikametgâhı kırsaldan kentsel çevreye değiştirmek, şizofreni geliştirme riskini iki katına çıkarır ve bir çocuğun kentsel alanda geçirdiği yılların artması riski arttırmaktadır. Göç ile ilgili risk ikinci ve üçüncü kuşaklarda devam etmektedir. Sosyoekonomik durumun (genellikle babalık mesleği ile ölçülen), artan psikoz riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Yalnız yaşama, bekâr ya da işsiz olmak, kalabalık koşullarda, kiralık bir evde oturmak yine şizofreni gelişimi için risk faktörüdür. Ek olarak, kış sonu ya da ilkbaharda doğmuş bireylerde, nispeten yaşlı babaları (40 yaş ve üstü) veya genç ebeveynleri (20 yaşın altındaki) olanlarda yüksek oranda şizofreni oranları bildirilmiştir. Esrar kullanımı ile şizofreni arasında tahmini iki ila üç kat artmış risk bulunduğu bildirilmiştir. Psikostimülanların (amfetaminler ve kokain gibi) psikoza tetikleyebileceğine dair iyi kanıtlar vardır (8,12,15).

Ancak şizofreni için asıl duyarlılık genetik etkenlerle belirlenir. İkiz çalışmaları, sendromun % 80 civarında kalıtım derecesine sahip olduğunu göstermektedir. Bu genetik ilişkiye rağmen, spesifik moleküler genetik varyasyonun belirlenmesi kolay olmamıştır. Şizofreninin yüksek kalıtım derecesi (% 80) sadece genetik etkilerden değil, aynı zamanda genlerin (gen-çevre etkileşimi) yönettiği çevresel etkilerden de kaynaklanmaktadır. Gen-çevre etkileşimleri kavramı, çevresel faktörün etkisinin bir veya daha fazla genetik değişkene bağlı olduğu ya da bunun tersi anlamına gelir. Şizofreni için yukarıda tartışılan risk faktörlerinden hiçbirinin tek başına gerekli ya da yeterli olmadığı giderek daha açık bir şekilde ortaya çıkmaktadır. Çoğu, mütevazı bir etki göstermektedir (riskte iki kat artış) ve hiçbirisi şizofreniye spesifik değildir. Çeşitli seviyelerde işlenen farklı faktörler, bozukluğun başlangıcına ve ilerlemesine katkıda bulunur. Şizofreni yönündeki gelişimsel basamak gen-çevre etkileşimi ve çevre-çevre etkileşimi yöneliktir. Son zamanlarda ilgi daha çok gen × çevre etkileşimi ihtimaline kaymıştır (8,12,15).

2.1.3. Tanı Ölçütleri

Günümüzde şizofreni hastalığı için nesnel bir test olmadığı gibi tanı, DSM-V tanı ölçütleri ile klinik olarak konulur. DSM-V kitapçığında şizofreni “Şizofreni Açılış Kapsamında ve Psikozla Giden Diğer Bozukluklar” bölümünün başındadır.

Tablo 2.1: Şizofreni DSM 5 tanı ölçütleri

<p>A. Aşağıdaki belirtilerden ikisinden (ya da daha çoğundan) her biri, bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir sürenin önemli bir kesiminde bulunur.</p> <p>Bunlardan en az birinin (1), (2) ya da (3) olması gerekir.</p> <ol style="list-style-type: none">1. Sanrılar2. Varsanılar3. Darmadağın konuşma (örn. sık sık konudan sapma gösterme ya da anlaşılmaz konuşma)4. İleri derecede dağınık davranış ya da katatoni davranışı5. Silik (negatif) belirtiler (duygusal katılımda azalma ya da kalkışamama). <p>B. Bu bozukluğun başlangıcından beri geçen zamanın önemli bir kesiminde, iş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi, bir ya da birden çok ana alanda işlevsellik düzeyi, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altındadır. (ya da çocukluk ya da ergenlikte başlamışsa, kişilerarası, okulda, ya da işle ilgili işlevsellik, erişilmesi beklenen düzeye erişemez).</p>
--

C. Bu bozukluğun süregiden bulguları en az altı ay sürer. Bu altı aylık evre, A tanı ölçütünü karşılayan, en az bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa süreli) belirtileri (açık evre belirtilerini) kapsamalıdır ve ön (prodromal) ve artakalan (rezidüel) belirti evrelerini kapsayabilir. Bu bozukluk; ön ya da artakalan evreleri sırasında, yalnızca silik (negatif) belirtilerle ya da bu hastalığın A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha çok belirtinin eşikaltı biçimleriyle (örn. yadırganacak denli olağana aykırı inançlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendini gösterebilir.

D. Şizoduygulanımsal (şizoaffektif) bozukluk ya da psikoz özellikleri gösteren depresyon bozukluğu ya da ikiuçlu (bipolar) bozukluk dışlanır, çünkü ya 1) Açık evre belirtileriyle eşzamanlı olarak yeğin (majör) depresyon ya da mani dönemleri ortaya çıkmamıştır ya da 2) Açık evre belirtilerinin olduğu sırada duygudurum dönemleri ortaya çıkmışsa bile, bunlar hastalığın açık ve artakalan dönemlerinin toplam süresinin az bir kesiminde bulunmuştur.

E. Bu bozukluk, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

F. Otizm açılımı kapsamında bir bozukluk ya da çocuklukta başlayan bir iletişim bozukluğu öyküsü varsa, şizofreni tanısı konabilmesi için gerekli diğer belirtilerin yanı sıra belirgin sanrılar ya da varsanılar da en az bir aylık (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir süreyle varsa, ayrıca şizofreni tanısı konur (16).

2.1.4. Etiyolojisi

Şizofreni, çok farklı görünümlü karmaşık bir hastalık olup tedavi cevabına, hastalık gidişatına, bu hastalığın gelişimine katkıda bulunan tek bir neden ile değil, birçok faktörün etkileşimi ile ortaya çıkmaktadır. Şizofreni etiyolojisi hala büyük ölçüde bilinmemekle birlikte, genetik, fizyolojik süreçlerin ve çevresel risk faktörlerinin bir kombinasyonunun bireyleri bu bozukluğun gelişmesine duyarlı hale getirdiği düşünülmektedir (17).

Aşağıda şizofreni etiyolojisine katkıda bulunduğu düşünülen olası etkenlerden bahsedilmiştir.

Genetik

Şizofreni çok faktörlü bir hastalık olup en büyük risk faktörü pozitif bir aile öyküsüdür. Genel nüfusta yaşam boyu risk % 1'in altında iken, hastaların birinci derece akrabalarında% 6,5, etkilenen kişilerin monozigotik ikizlerinde ise % 40'dan fazladır. Genişletilmiş aile, evlat edinme ve ikiz çalışmaları, bu riskin akraba ve indeks vaka arasındaki genetik yakınlığı yansıttığını belirtmektedir (18).

Diğer yaygın hastalıklarda olduğu gibi aktarım şekli karmaşıktır ve Mendeliyen değildir. Sıklıkla aktarım şekli oligojenik, poligeniktir ya da ikisinin bir eşik etkiye sahip karışımıdır. Şizofreninin bu tür kalıtımsallığı, pozisyonel genetiği kullanarak duyarlılık genlerini tanımlamayı amaçlayan çok fazla çalışmanın ortaya çıkmasına yol açmıştır (19).

Oldukça geniş klinik heterojenite göz önüne alındığında, etiyolojik olarak farklı alt grupları tanımlamak için birçok girişimde bulunulmuştur. İnsan popülasyonlarında hastalık genlerini tanımlamak için üç ana yaklaşım vardır: genetik polimorfizmleri kullanan bağlantı çalışmaları, ilişkilendirme çalışmaları ve hastalarda kromozomal anormalliklerin belirlenmesine yönelik çalışmalar (10,19). Araştırmamızın konusu itibari ile genetik başlığı ileride daha ayrıntılı tartışılmıştır.

Beyin Görüntüleme Çalışmaları

Görüntüleme çalışmaları 1976 yılında Johnston ve meslektaşları tarafından şizofrenide, lateral ventriküler genişlemeyi gösteren pnömonensefalografi bulgularını doğrulayan ilk BT çalışmasıyla ateşlenmiştir. Şizofrenide MRG yapısal bulguları ventriküler genişleme, medial temporal lob (amigdala, hipokampus ve parahippokampal girus), superior temporal gyrus, parietal lob (özellikle inferior parietal lobül ve bunun angular ve supramarjinal girus alt bölmesi), serebellum, bazal ganglionlar, korpus kallosum, talamus ve cavum septi pellucidi dâhil olmak üzere subkortikal beyin bölgesi tutulumlarıdır (20).

Serebral kortikal atrofi, otopsi, pnömonensefalografi ve BT çalışmalarında iyi gösterilmiş bir şizofreni özelliğidir. Hacim kaybının gri maddeye özgü olduğunu ve tercihen anterior singulat girus, posterior superior temporal girus ve inferior frontal girus gibi belirli alanları içerdiğini gösteren MRG bulguları mevcuttur. Prefrontal ve temporal beyaz madde korunmuştur. Azalan gri madde hacmi, nöroleptiklerle tedavi edilmeyen ilk epizod şizofrenlerde de görülür, bu da hastalığın subklinik bir progresyona sahip olduğunu gösterir. Yine klinik olarak normal olan ancak güçlü bir pozitif aile öyküsü nedeniyle yüksek risk altında olan bireylerde, amigdala hipokampal hacmi azalmıştır. Tekrarlanan MRG'leri içeren ileriye dönük çalışmalar ventriküler genişleme ve kortikal

atrofinin en azından psikozun başlamasından sonraki ilk 10 yıl boyunca ilerleyici olduğunu göstermiştir. Belirgin kortikal kayıp, zayıf klinik sonuç ile koreledir (21,22).

Şizofrenide PFC (prefrontal korteks) nöronlarının dendritik atrofisi; daha küçük PFC gri cevher hacmi; PFC'nin derin işlev bozukluğu ve gen ekspresyonundaki değişiklikler gösterilmiştir (23).

İn vivo insan nörogörüntüleme araştırmaları, şizofrenide düşük hacim, biliş sırasındaki değişmiş aktivite ve N-asetil aspartat gibi nöronal bütünlüğün nörokimyasal belirteçlerinin azalmış ekspresyonu da dâhil olmak üzere bir miktar talamik anormallik ortaya koymuştur (24).

Fraksiyonel anizotropiye dayanan MR beyin difüzyon tensörü görüntüleme çalışmalarında, singulat demet, korpus kallosum, frontal korteks ve temporal korteksi içeren kortekste önemli fraksiyone anizotropi azalmaları yaygındır (20,21).

Ölüm Sonrası Çalışmalar

Şizofreni hastalarında postmortem dokularda gözlenen ana yapısal anormallik, hem gri hem de beyaz maddede bölgesel hacim azalmasıdır. Şizofreni ile ilişkili yapısal beyin anormallikleri korteks ve limbik sistemlerdeki alanlarla sınırlı değildir, aynı zamanda beyaz madde alanlarını birleştirmeyi de içerir. Daha da önemlisi, şizofreni ile ilişkili genetik risk varyantlarının beyaz madde ve toplam beyin hacmindeki defisitlerle ilişkili olduğu bulunmuştur (25).

Histolojik çalışmalarda, şizofreni tanısı alan deneklerde dendritik karmaşıklık ve dendritik diken yoğunluğunun uygun kontrollere kıyasla sürekli azaldığını ortaya koymuştur. Etkilenen bölgelere dorso-lateral prefrontal korteks, duyuşal korteks ve hipokampus dâhildir. Dikenlerin glutamaterjik sinapsları temsil etmesi nedeniyle, kortikal piramidal nöron glutamaterjik sinapsların % 25–40 azalması ilginçtir (21).

Nörokimyasal Etkenler

Şizofreninin patogeneğinde ve tedavisinde rol oynayan önemli nörotransmitterler dopamin ve serotoninidir. Ancak güncel araştırmalar, glutamin ve g-amino-bütirik asidi de (GABA) kapsamaktadır (26).

Dopamin Varsayımı

Dopamin hipotezi; belirtilerin artmış dopamin geçişine bağlı olduğunu belirten şizofreninin dopamin hipotezi ve terapötik etkilerinin dopamin geçişi üzerindeki inhibe edici etkilerinden kaynaklandığını belirten antipsikotik ilaçların dopamin hipotezi olarak iki ayrı bölümden oluşur. Bu hipotezlere önemli bir kaynak, amfetamin ve hücre dışı

dopamin konsantrasyonlarını artıran diğer bileşiklerin uygulanmasının, şizofrenide görülenlere benzer psikotik semptomlara neden olabileceğini gösteren çalışmalardır. Bu, dopamin seviyelerini azaltan reserpin ve alfa metil-para-tirozin gibi ilaçlarla yapılan çalışmalarla desteklenmiş ve bu ilaçların psikotik belirtileri azalttığını göstermiştir (27,28).

İlk dopamin modellerinin zayıflığı, bilişsel eksikliklerin ve şizofrenide negatif belirtilerin açıklanmasındaki yetersizlikleriydi. Dopamimetiklerin sadece pozitif belirtileri indüklemeye eğiliminde olduğu, antipsikotiklerin de negatif belirtilere karşı sınırlı etkisi, negatif belirtilerin dopamimetikler ile iyileşebileceğinin farkına varılmasıyla birlikte negatif belirtilerin dopamin azalması ile ilgili olabileceği fikrine yol açtı (28,29).

Özetle daha spesifik olarak, revize dopamin hipotezi, normal bir ACC'nin (mesolimbik yol) çok fazla dopaminerjik uyarımının pozitif semptomlara sebep olduğunu ve normal bir DLFL'nin (mezokortikal yolun) çok daha az dopamin uyarımının negatif semptomlara / kognitif bozulmaya neden olduğunu belirtir (22).

Mezolimbik Dopamin Yolağı: Beyin sapındaki ventral tegmental alandan başlayarak ventral striatumdaki nukleus akumbense uzanan yoldur. Psikozdaki sanrı ve varsanı gibi pozitif belirtilerin ve duygusal davranışların düzenlenmesinde etkin rol aldığı düşünülmektedir. Aynı zamanda motivasyon, haz ve ödül mekanizmaları için de önem taşımaktadır(30).

Mezokortikal Dopamin Yolağı: Ventral tegmental alandan başlayarak prefrontal kortekse uzanan bir diğer yoldur. Özellikle dorsolateral prefrontal kortekse uzanan liflerin negatif ve bilişsel belirtilerle, ventromedial prefrontal kortekse uzanan liflerin negatif ve afektif belirtilerle ilişkili olduğuna inanılmaktadır. Bu belirtiler bu yolağın hipoaktivitesi sonucu ortaya çıktığını düşünülmektedir (30).

Nigrostriyal Dopamin Yolağı: Beyin sapındaki substansia nigradan bazal gangliyonlara ya da striatuma uzanan yoldur. Bu yolak extrapiramidal sistemin bir parçası olarak çalışır. Motor hareketleri kontrol eder ve tedavi almamış şizofreni hastalarında normal çalıştığına inanılır. Dopaminin bu yolda azalması tremor, rijidite, ve akinezi/bradikinezi gibi Parkinson benzeri hareket bozukluğuna yol açarken, artması tik ve diskinezi gibi hiperkinetik hareketlere sebep olabilir (30).

Tuberoinfundibuler Dopamin Yolağı: Hipotalamustan başlayarak ön hipofize uzanan bu yolak prolaktin salgılanmasının düzenlenmesinde rol alır ve bu yolağın da tedavi almamış şizofreni hastalarında normal çalıştığına inanılır. Dopamin, prolaktin

salgılanmasını inhibe eden nörotransmitterdir. Antipsikotiklerle tedavi sonrasında bu yolağın çalışması bozulabilir, prolaktin artması sonucu galaktore, amenore ve cinsel işlevlerde bozulma gibi yan etkiler görülebilir (30).

Serotonin Varsayımı

Şizofrenide serotonin (5-hidroksitriptamin; 5-HT) hipotezi, halüsinojenik ilaç liserjik asit dietilamid (LSD) ve 5-HT arasındaki etkileşimlerin ilk çalışmalarına dayanmaktadır. LSD'nin 5-HT blokajı ile halüsinojenik etkilerinin ve klozapin ve risperidon gibi serotonin-dopamin antagonistlerinin antipsikotik etkilerinin gözlemlenmesi, şizofrenide olası bir patofizyolojik hedef olarak bu iki nörotransmitter sistemi arasındaki etkileşime olan ilgiye neden olmuştur (31).

Serotonin, bir biyojenik monoamin olup etkilerine 5-HT reseptörü aracılık eder. Serotoninin SSS'deki işlevleri çok çeşitlidir ve serotonerjik sistemin ön beyin, beyin sapı ve beyincik üzerindeki etkisiyle ilgilidir (32).

Serotonin depolarını boşaltıcı bir ajan olan fenfluramin şizofrenideki negatif belirtileri düzeltmektedir. Buna göre seçici 5-HT₂ antagonistleri şizofreninin negatif belirtilerinde yararlı olabilir. Bu düşüncüyü ritanserinin gibi serotonin antagonistlerinin özellikle negatif belirtili şizofrenide yararlı olduğunun gösterilmesi de desteklemektedir (33).

Serotonin antagonistleri, antipsikotiklerin ekstrapiramidal yan etkilerini düzeltir. Bununla birlikte, şizofreni patogenezinde serotonerjik disfonksiyonun doğrudan kanıtı henüz gösterilememiştir (31). Serotonerjik hipotez, dopaminerjik hipoteze bir alternatif olmaktan ziyade; bir tamamlayıcı olarak düşünülmelidir (34).

Glutamat Varsayımı

Beyindeki ana uyarıcı nörotransmitter glutamattır ve toplam beyin metabolik aktivitesinin yüzde 60-80'ini kullanan glutamaterjik nöronları içerir(27). G protein-bağlantılı metabotropik reseptörleri(mGluR1-8) ve iyonotropik reseptörleri (AMPA (alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-izoksazol-propionik asit), kâinat ve NMDA (N-metil-D-aspartat)) aktive eder (35,36). Glutamat beyin gelişiminde, nöronal göç ve farklılaşmada, akson oluşumunda rol alır. Sinir sisteminde, nöroplastisitede, sinaptik etkinlik ve sinaps yapılarının değişiminde önemlidir (35).

Uzun süredir, glutamat reseptörlerinden N-metil-d-aspartat (NMDA) antagonistleri fensiklidin (PCP) ve ketaminin şizofreni benzeri, pozitif, negatif ve bilişsel semptomları indüklediği bilinmektedir (37).

Görüntüleme çalışmalarında sağlıklı gönüllülerde fensiklidin ve ketamin uygulamasından sonra şizofrenide tanımlanan hipofrontaliteye benzer olarak frontal bölgede kan akımı ve glukoz kullanımında azalma olduğu gösterilmiştir (35). Şizofrenik psikoz hastalarında kontrollere kıyasla belirgin şekilde azalmış BOS glutamat seviyeleri bulunmuştur (28).

Postmortem beyinler üzerine yapılan çalışmalar prefrontal korteks ve hipokampustaki NMDA reseptör yoğunluğunda bir azalma olduğunu raporlamıştır (29). Tüm yollar üzerindeki net etki inhibisyon kaybıdır ve buna sekonder olarak glutamat iletiminde aşırı uyarımla sonuçlanmaktadır. Bu olanların şizofrenide psikotik, bilişsel ve algısal bozukluklara katkıda bulunduğu inanılmaktadır (35).

İlk epizod şizofreni hastalarının % 6,5'inin tanınal ölçütleri yerine getirdiği ve NMDAR-antikoru pozitif olduğu bildirilmiştir. İnsan postmortem beyin dokusu kullanılarak yapılan kortikal NMDAR ekspresyonu çalışmaları, incelenen beyin bölgesi ile reseptör alt ünitesine bağlı olarak transkript ve protein ekspresyonunda değişiklikler olduğunu göstermiştir (36). Şizofreni hastalarının serebral korteksindeki glutamaterjik nöronların dendritlerinin morfolojik değişikliklerine ve akson terminallerinin markeri sinaptofizinin azalmış seviyelerine dair tutarlı kanıtlar raporlanmıştır (37).

Glutamaterjik ilaçların küçük klinik çalışmalarından elde edilen bulgular, şizofrenide 2009 yılında yayınlanan çalışmaların bir meta-analizi, bu ilaçların, mevcut antipsikotik tedaviye ek olarak verildiğinde şizofreni hastalarında rezidüel pozitif ve negatif belirtilerde belirgin bir iyileşmeye yol açtığını raporlamıştır. Bu çalışmalar, şizofrenide glutamaterjik işlev bozukluğunun rolünü destekleyen bazı kanıtlar sağlar, ancak dopamin reseptör blokerleri için olan tedavi etkileri için sağlam kanıtlar yoktur. İkincisi, glutamat ve dopamin arasındaki yakın etkileşimler ve ketaminin dopamin salınımı üzerinde etkileri olduğu ve doğrudan yüksek ilgili D2 reseptörleri ile etkileşime girebileceği için, bazı ketamin bulgularını tamamen glutamaterjik olarak yorumlamak mümkün olmayabilir (27).

GABA Varsayımı

Gama aminobütirik asit (GABA), beyindeki birincil inhibitör nörotransmitterdir ve şizofreni patofizyolojisinde araştırılmaktadır (29). İyonotropik GABAA ve GABAC reseptörleri ve metabotropik GABAB reseptörü olmak üzere üç GABA reseptörü tipi tanımlanmıştır (38).

GABAerjik sistemdeki gözlenen anormalliklerin şizofrenide primer açıkları mı yoksa diğer eksiklikler için telafi edici mekanizmaları mı temsil ettiği anlaşılamamıştır (29).

Şizofrenide postmortem çalışmalardan elde edilen en tutarlı bulgulardan biri, GABA sentezleyici enzim, GAD67 mRNA ve proteindeki azalmadır. Bu da şizofreninin patofizyolojisinde en azından kısmen yer alabilecek GABA aktivitesinin azaldığını düşündürmektedir (38,39).

GAD-67'deki eksiklikler ve parvalbüminin azalmış ekspresyonu, dorsolateral prefrontal korteksteki sinaptik değişiklikler, GABA ara nöronları tarafından inhibitör dengeyi bozabilir ve bu da çalışma hafızasında eksikliklere sebep olabilir (29).

Yazarlar, GABA agonistinin bir antipsikotik maddeye eklenmesiyle yaratılan sinerjik etkilerin, prefrontal anormallikler nedeniyle meydana geldiği düşünülen şizofreninin negatif ve bilişsel belirtilerinde daha büyük gelişmelerle sonuçlanabileceğini öne sürmektedir (38).

Dopamin, Glutamat ve GABA Varsayımlarının Sentezi

Presinaptik dopamin disfonksiyonunu psikotik belirtilerle en belirgin şekilde bağlantılıdır ve dopaminin olumsuz ve bilişsel belirtilerle ilişkisi hala yeterince anlaşılamamıştır. Bu bağlamda, NMDA reseptör blokajını içeren glutamat modellerinin şizofreninin bu yönlerini daha iyi açıklayabildiği görülmektedir. NMDA hipofonksiyonunun ve presinaptik dopamin disfonksiyonunun bir kombinasyonu bu nedenle şizofreninin tüm klinik yönlerinin en iyi açıklamasını yapabilir (27).

Kortiko-striato-talamo-kortikal kontrol sistemi modeli, glutamaterjik, GABAerjik ve dopaminerjik sisteme ek olarak noradrenerjik mekanizmaları içerecek şekilde, hayvan farmakolojik davranışsal gözlemlerine dayanarak genişletildi. Glutamatın etkisi hemen hemen tüm diğer nörotransmitter sistemlerini etkiler, böylece glutamat diğer mekanizmalar yoluyla da inhibe edici bir etkiye de neden olabilir. Dopamin nöronları, orta beyin dopamin çekirdeklerine glutamaterjik projeksiyonlarla düzenlenir, bu da onları glutamaterjik fonksiyondaki değişikliklere hassas hale getirir. Bu şizofrenide görülen dopamin disfonksiyonunun değişmiş glutamaterjik fonksiyona sekonder olabileceği olarak yorumlanabilir (27,28). Yine GABA da dâhil olmak üzere birçok transmitter, dopaminerjik mezokortikal sistemi düzenler; bozuklukları şizofrenide dopamin düzensizliğini yaratabilir veya şiddetlendirebilir (38).

NMDA hipofonksiyonu beyinde serebral korteksteki bazı GABA ara nöronlarında olması halinde şizofreniye neden olmaktadır. Parvalbumin pozitif GABA ara nöronlarının yanlış genetik programlanması sonucu disfonksiyonu, prefrontal korteksteki glutamaterjik nöronların inhibe edilememesiyle ve bu da glutamat nöronlarının aşırı aktivasyonu ile sonuçlanır. Glutamat, mezolimbik dopamin yolağını doğrudan düzenlemekte iken mezo kortikal dopamin yolağını GABA aracılığıyla dolaylı olarak düzenlemektedir. Glutamat aşırı salınımı ise mezokortikal yolda dopamin artışına, mezolimbik yolda ise dopamin azalmasına neden olarak pozitif ve negatif belirtileri etkilemektedir (30).

Nörogelişimsel model

Şizofreninin klasik etiyolojik hipotezine göre, hastalık nörogelişimin erken dönemlerinde başlar. Bu görüşe göre, hamilelik sırasında, doğumda veya doğumdan sonra genetik faktörler ve komplikasyonlar, merkezi sinir sisteminin gelişimini bozabilir, aksonal bağlantıların düzeninde kalıcı hatalara veya beynin hücre düzeni veya beyin asimetrisi gibi diğer karmaşık morfolojik özelliklerle sonuçlanabilir. Buna karşılık, hastalığın seyri boyunca hastaların kötüleştiğine dair bazı gözlemler ile pozitif ve negatif belirtilerin ilerleyici alevlenmesi, şizofreninin dejeneratif bir süreçle karakterize olabileceğini göstermektedir. Birçok çalışma, hastaların, özellikle klinik sonuçlarla ilgili olarak, anormal nörogelişmeye tamamen atfedilemeyen ilerleyici beyin değişiklikleriyle karakterize olduğunu belirtmiştir (40).

Şizofreni ile ilişkili fonksiyonel bağlantı eksikliklerinin genetik kontrol altında olabileceğini gösteren kanıtlar da mevcuttur. Örneğin, hem şizofreni hem de BAB ile ilişkili rs6039769 varyantı, sinaptik gelişme ve plastisite ile ilgili bir gen olan SNAP25'in promotör bölgesinde yer alır. Aile öyküsü olan, genetik olarak yüksek riskli bireyler, PFC ve ACC alanlarında nöronal bağlantıda azalma olduğunu göstermektedir. Çağdaş yanlış bağlanma teorileri, şizofreninin, özellikle PFC ve ACC gibi alanlar arasındaki bilgi işlemedeki eksikliklerin bir sonucu olduğunu ve giderek artan sinaptik plastisite kaybına yol açtığını göstermektedir (25).

Şizofreniden etkilenen hastalarda gözlenen bilişsel bozulmanın hastalık seyri sırasında sabit olduğuna ve nörodejeneratif hastalıklarda nöronal ölümün göstergesi gliozisin bulunmadığına dair kanıtlar, şizofreninin nörogelişimsel kökeninin geçerli kanıtı olarak kabul edilir (40).

Nöroinflamatuvar Mekanizmalar

Şizofreni riskinin altında yatan bir başka olası mekanizma, nöroinflamasyon ve bağışıklık sisteminin anormallikleridir. Periferik inflamatuvar markerleri inceleyen yeni bir meta-analiz, interlökin 6 (IL-6), tümör nekroz faktörü α (TNF- α), çözünür IL-2 reseptörü (sIL-2R) ve IL-1 reseptör antagonisti (IL-1RA) gibi bazı markerlerin akut ataklarda artış ve iyi bir tedaviden sonra azalma eğiliminde olduğunu göstermiştir. Çocukluk çağı zorlantılarına maruz kalan bireylerde, yetişkinlik döneminde bazal periferik inflamatuvar belirteçler anlamlı ölçüde artmıştır. Yakın zamanda çalışılan bir başka hipotez bağışıklık sistemi ile ilgilidir. Otoimmün hastalıkların şizofreni hastalarının% 3,6'sında ortaya çıktığı raporlanmıştır (15).

2.1.5. Tedavi

Şizofreni tedavisinde üç temel amaç vardır; belirtilerin azaltılması veya tamamen düzeltilmesi, sosyal işlevselliğin ve yaşam kalitesinin mümkün olduğu kadar artırılması ve psikotik depresmeyi önlemektir. Bu tedavi süreci akut dönem ve sürdürüm dönemi olmak üzere iki dönemden oluşmaktadır (41).

1951'de alifatik fenotiyazin klorpromazin anestezi olarak, 1954'te ise antipsikotik olarak klinik olarak başarısının fark edilmesiyle D2 blokajı üzerinden antipsikotik ilaç çalışmaları başlamıştır. Haloperidolün de piyasaya sürülmesinden sonra EPS yan etkileri ve negatif belirtilere etki açısından yeni antipsikotiklere ihtiyaç duyulmuştur. Hem EPS yan etkileri olmaması hem de negatif belirtileri iyileştirici etkisinden dolayı klozapin pazara çıkmıştır. Ancak agranülositoz ve nötropeni yan etkileri sebebiyle hızla piyasandan geri çekilmiş ve düzenli kan izlemi ve tedaviye dirençli hastalarda kullanım için onay almıştır. Klozapinin ciddi yan etki riski nedeniyle de yeni antipsikotiklere ihtiyaç duyulmuş ve ikinci kuşak(atipik) antipsikotik kavramı ortaya çıkmıştır (42).

Birinci Kuşak –Tipik Antipsikotikler(FGA): Dopamin antagonistleri (düşük etkili ilaçlar - klorpromazin; yüksek etkili ilaçlar - pimozid, haloperidol, flupenazin);

İkinci Kuşak –Atipik Antipsikotikler(SGA): Dopamin-serotonin antagonistleri (risperidon, paliperidon) ve çok hedefli antipsikotikler (klozapin, olanzapin, ziprasidon, ketiapin, asenapin, iloperidon);

Üçüncü Kuşak Antipsikotikler(TGA): Dopamin-fonksiyonel olarak seçici agonist (aripirazol, brexpiprazol, kariprazin) (43).

FGA'lar esas olarak dopamin D2 antagonistleri olup, SGA'lar dopamin D1, D2, D3 ve D4, adrenerjik alfa1 ve alfa2, serotonin 5HT2A ve 5HT2C, histamin ve muskarinik reseptörleri dâhil olmak üzere diğer reseptörler üzerinde de etkilidirler (43).

TGA'lar, 5-HT1A ve 5-HT2A üzerinde fonksiyonel olarak seçici / kısmi D2 agonistleri ("dopamin stabilizatörleri") olarak etkilidirler. TGA'lar 5-HT1A ve 5-HT2A reseptörleri üzerinde etki yapan kısmi D2 agonistleri olarak hareket ederler. Kısmi agonistler, dopaminin endojen konsantrasyonuna bağlı olarak antagonistler olarak da davranabilirler (43).

Pozitif şizofreni belirtilerinin (örneğin, varsanılar, sanrılar) beynin mezolimbik yollarındaki dopaminerjik hiperaktivitenin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. FGA'lar postsinaptik D2 reseptör antagonistleridir ve bu dopaminerjik aktiviteyi azaltarak şizofrenide pozitif semptomları düzeltirler. Ancak şizofrenide bilişsel ve olumsuz belirtileri kötüleştiren mezokortikal yolakda D2 blokajı da meydana getirirler (44).

FGA'ların etki mekanizmaları şizofreniye sebep olan beyin yollarına özgü değildir; tüm vücuda etki ederler ve çeşitli sistemlerde önemli olumsuz etkilere yol açabilirler. Antipsikotik tedavinin başlamasından sonra saatler içinde hastalarda, tortikolis, okülogirik kriz (gözlerin yukarı doğru sapması) ve hayatı tehdit eden laringospazm dâhil distonik reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Nigrostriatal dopamin yolundaki D2 blokajı tedaviden birkaç gün ila birkaç ay sonra "ekstrapiramidal yan etkiler" olarak bilinen rijidite, akinezi, bradikinezi, tremor ve akatiziye neden olabilir. Motor yan etkiler, benztropin, triheksifenil veya difenhidramin gibi antikolinergik ilaçların kullanılmasıyla düzeltilebilir. Akatizi, propranolol veya benzodiazepinler gibi beta blokerlerin kullanımıyla kısmen yönetilebilir. Uzun süreli D2 antagonizmi, yüz, dil, gövde ve ekstremitelerin istemsiz hareketleri ile karakterize koreiform hareket bozukluğu olan tardif dizkineziye sebep olabilir. Kronik antipsikotik tedavi ve %80'i aşan yüksek D2 reseptör doluluk oranının D2 reseptör aşırı duyarlılığına ve tardif diskineziye yol açtığı düşünülmektedir. Antipsikotik tedavinin kesilmesi semptomları azaltabilir, moleküler seviye değişiklikleri nedeniyle klinik hastalık tablosu genellikle kalıcıdır (44).

FGA'lara kıyasla, SGA'larda EPS ve TD riski çok daha düşüktür ve bu nedenle tolere edilebilirlik daha iyidir. Bu, nigrostriatal dopamin alanındaki D2 reseptörleri için nispeten düşük afinite nedeniyledir. Ek olarak, 5-HT antagonizması, motor alanlarda dopamin salınımının modülasyonuna neden olur. Hem klozapin hem de ketiapinde, yüksek dozlarda bile neredeyse hiç EPS riski yoktur. Diğer SGA'lar için, EPS riski doz

arttıkça artar; ancak, genellikle akatizi veya hipokinezi şeklinde ve nadiren akut distoni şeklinde ortaya çıkar (44).

Yapılan pozitron emisyon tomografisi çalışmalarında, geçici D2 reseptörlerinin doluluk oranının (% 60-65) antipsikotik aktivite için yeterli olduğunu EPS'nin % 78 veya daha yüksek doluluk oranında ortaya çıktığı raporlanmıştır (45).

Sedasyon, antipsikotik ilaçlarda dozla ilişkili olarak sık görülür. Düşük potensli FGA'lar ve klozapin en fazla olmak üzere olanzapin ve ketiapinde görülür (46).

Ortostatik hipotansiyona, α 1-adrenarjik antagonizminin derecesine bağlı olarak, özellikle düşük etkili FGA'lar ile klozapin ve birlikte tüm antipsikotik ilaçlar neden olabilir (46).

Antikolinergik etkiler kabızlık, idrar retansiyonu, ağız kuruluğu, bulanık görme ve zaman zaman bilişsel bozukluklardır. Düşük etkili FGA'ların ve klozapinin antikolinergik etkilere neden olma olasılığı diğerlerine göre yüksektir. Olanzapin ve ketiapinin bunu yüksek dozlarda yaptığı bildirilmiştir (46).

D2 reseptörü blokajı ile ilişkili olarak, ön hipofiz bezindeki D2 reseptörleri tarafından tonik inhibisyon altında olan yüksek plazma prolaktini görülmektedir. Hiperprolaktinemi, jinekomasti, galaktore, amenore, azalmış libido, erektil disfonksiyon, infertilite ve azalmış kemik yoğunluğuna sebep olabilir. Tipik antipsikotikler ve atipiklerden risperidon ve paliperidonda bu yan etki riski daha yüksektir (47).

Tipik antipsikotiklerin birçoğunda, özellikle QRS veya QTc aralıklarının uzamasıyla birlikte kardiyak aritmiler açısından yüksek risk görülmüştür. Bu, torsades de pointes veya ventriküler fibrilasyon gibi hayatı tehdit eden ventriküler aritmilerle sonuçlanabilir. Bu aritmilerin gelişimi için risk faktörleri arasında yüksek doz, hızlı titrasyon ile intramüsküler veya intravenöz uygulama vardır. Bir SGA olan, ziprasidon, mütevazı bir QTc uzatma riski taşır, ancak 8 yıldan fazla bir süre kullanıldığında, herhangi bir torsades de pointes veya ani ölüm vakası bildirilmemiştir (44).

Karaciğer enzimlerinde geçici yükselmeyi, tedavinin erken döneminde olanzapin yapabilir, ancak genellikle 9-10 haftada normale döner (44).

Bir meta-analiz, metabolik sendrom yaratma açısından antipsikotiklerin sıralamasını şu şekilde yapmıştır: Klozapine >olanzapine \geq quetiapine =risperidone =tipik antipsikotikler =amisulpirid \geq aripiprazole> placebo. Önerilen “antipsikotik ile indüklenen metabolik sendrom” modeli, antipsikotiklerin hem SSS'ni hem de periferik organları etkileyerek metabolik düzenlemeyi bozduğunu göstermektedir. SSS ile ilgili olarak, açlık merkezlerini harekete geçirmeleri, doyma merkezlerini engellemeleri ve

yiyecek ödül sistemini bozmaları gösterilmiştir. Karaciğer üzerinde lipogenezi ve glikoz çıkışını artırma gibi, adipoz dokuda adipogenezi artırma, lipogenezi artırma ve proinflamatuvar sitokinleri artırma, iskelet kaslarında glikoz alımını azaltma gibi etkileri olduğuna inanılmaktadır (48).

Özellikle klozapinin şizofreni tedavisinde benzersiz endikasyonları vardır. İlk olarak, agranülositoz riski, yaşamı tehdit edici bir etki olarak göz önüne alınarak, yalnızca tedaviye dirençli şizofrenide kullanım için onaylanmıştır. Mevcut tedavi önerileri, bir hastanın bir klozapine başlamasından önce iki SGA'nın yeterli denemesinde başarısız olması gerektiğini belirtir. Klozapin ayrıca şizofreniklerde intihar tedavisi ve önlenmesi için FDA onaylı tek ilaçtır. Araştırmalar klozapinin TD'yi etkili bir şekilde tedavi etmek için kullanılabileceğini önermektedir. Klozapinde, özellikle 600 mg / gün'den daha yüksek dozlarda, epileptik nöbet riski artar. Yine klozapinin miyokardit ve kardiyomyopati riski ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (44).

Haloperidolün olgun beyindeki nöroplastisiteyi etkilediğine dair birçok kanıt vardır (49).

Antipsikotik ilaçlara bireysel cevap genellikle hastaya özgü ve tahmin etmesi zordur. Bu nedenle, uygun ilacın seçimi genellikle pragmatiktir ve bireysel faydalar maliyetler ve risklerle dengelenmektedir. Her ne kadar antipsikotik ilaçlar ana tedavi yaklaşımı olmaya devam etse de, etkili yönetim farmakoterapinin güçlü bir psikolojik ve sosyal destek çerçevesi ile bütünleşmesini gerektirir. Bu nedenle, toplum bakımı ortamında bir dizi sağlık uzmanı ve kurumunu içeren multidisipliner bir yaklaşım gerektirir (8).

2.1.6. Gidiş ve Sonlanım

Antipsikotik ilaç kullanımının başlaması ile birlikte yatan hasta popülasyonu dramatik bir şekilde azalmıştır. Ancak tedavi edilse de şizofreninin gidişi hem aynı hastanın hastalık süreci için hem de hastalar arasında çeşitlilik göstermektedir. Tam düzelme ya da işlevselliği tam bozan hiç düzelme olmayan kronik hastalık arasında değişebilen farklı gidiş biçimleri görülmektedir. Ancak hastaların genellikle bu iki uç arasında kısmi düzelmelerle giden ve çok sayıda psikotik atak geçirdiği görülmektedir. Şizofreni yüksek mortalite oranlarına sahip bir hastalık olup intihar oranı %2-%10 arasındadır. Ayrıca şizofrenide sağlıklı kontrollere göre koroner kalp hastalıkları, inme, kanser gibi hastalıklar normal popülasyona göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (10,26,50).

Aile öyküsünün bulunması, erken başlangıç yaşı, sinsi başlangıç, erkek cinsiyet, düşük premorbid uyum, başlangıçta negatif belirtilerin baskınlığı, düşük IQ, silik nörolojik bulgular, esrar kullanımı kötü prognoz ile ilişkilidir (10,26).

2.2. ŞİZOFRENİ ve GENETİK

Şizofreni, popülasyonun yaklaşık % 1'ini etkileyen ve hastaların yaşamları üzerinde yıkıcı bir etkisi olan bir akıl hastalığıdır. Şizofrenideki genetik etkinin birincil önemi aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları ile gösterilmiştir. Etkilenen bir kişinin birinci derece akrabalarında hastalığın prevalansı, genel popülasyondan yaklaşık on kat daha fazladır. Monozigotik ikizlerde şizofreni görülme oranı % 50'ye ulaşırken, dizigotik ikizlerde ise % 15'tir. Ayrıca, evlat edinme çalışmaları, hasta ebeveynlerden doğan çocuklarda şizofreni riskinin gözlemlendiğini, riskin bu çocukların sağlıklı ebeveynler tarafından yetiştirildiği takdirde azalmadığını göstermektedir (51).

Şizofrenik genlerin tanımlanması insan popülasyonlarında üç ana yolla belirlenir. Genetik polimorfizmler ve kromozomal anormalliklerin belirlenmesi, bağlantı ve ilişkilendirme çalışmalarından sonra bulunur:

Kromozomal anormallikler: Şizofreninin genetik bileşeni çözmek için kullanılan ilk stratejilerden biri, şizofreni benzeri fenotiplerde kromozomal anormalliklerin ve ailesel sendromların araştırılmasıydı. Şizofreni ve diğer psikiyatrik bozuklukları olan ailelerde kromozomal sapmalar bildirilmiştir (52). Bu yaklaşım, translokasyonlar, trisomiler ve delesyonlar gibi kromozomal anormalliklerin araştırılmasını içerir (53).

Bağlantı (linkage) çalışmaları: Bu yaklaşım, hastalığa bağlı genetik bölgeleri tanımlamak için etkilenen bireylerin soyağacı örneklerinin analizidir (54). Genetik bağlantı analizi, soy ağaçlarındaki özelliklerin ayrımını incelemekte, belirli fenotiplerin birlikte kalıtsal olma eğiliminde olup olmadığını değerlendirmekte ve bu özelliklerden sorumlu genlerin genomda birbirine yakınlığını ortaya koymaktadır (55).

İlişkilendirme çalışmaları: Bu yaklaşım, kendini gen ekspresyonunda ve/veya hastalıkla ilgili fonksiyonlarda varyasyon olarak gösteren, allelik varyasyonların veya tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) tanımlanmasına odaklanır (54). İlişkilendirme analizleri bağlantı analizlerinden daha güçlüdür ve tek nükleotid polimorfizmi (SNP) işaretleyici lokuslarını kullanarak genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) tercih edilen ilişkilendirme harita aracıdır. Bilgilendirici aile üyelerinin hepsi için, SNP

dizileri kullanılarak genotipler üretilebilir ve genom çapında bağlantı analizi kullanılarak analiz edilebilir (56).

2.2.1. Aday Genler

Yukarıda bahsedilen araştırma yöntemleri genetik olarak basit bozukluklarda büyük etkiye sahip genleri saptamak için uygun olsa da, orta ila küçük etkiye sahip genleri saptama gücü sınırlıdır ve şizofreni gibi karmaşık rahatsızlıklarda genleri bulmak için çok sayıda aile gerektirmektedir. Bu nedenle araştırmacıların, belirli aday genleri seçmeleri gerekmektedir (19).

Yakın zamanda, velo-cardio-facial sendrom (VCFS) olarak adlandırılan genetik sendrom yüksek şizofreni oranları ile ilişkilendirilmiştir. DiGeorge ya da 22q11 delesyon sendromu olarak da bilinen VCFS, insanda bilinen en sık interstisyel silinmedir ve yaklaşık 1/4000 canlı doğumda ortaya çıkar (53). 22q11 delesyon sendromlu hastalar, genel popülasyonda şizofreni genel prevalansının % 1'inden çok daha yüksek bir oran olan % 18'lik şizofreniye benzeyen psikotik semptomlar gösterirler (52).

Bazı güçlü ve köklü bağlantılar birkaç bölgede daha görülmüştür. En iyi desteklenen bölgelerden üçü 6p24–22, 1q21–22 ve 13q32–34'tür. Diğer iki bölgede daha, son derece anlamlı kanıtlar bildirmiştir. Bunlar 8p21–22 ve 6q21–25. Diğer gelecek vaat eden bölgeler arasında 8p21–22, 6q21–25, 22q11–12, 5q21 – q33, 10p15– p11 ve 1q42 bulunur (19).

Pozisyonel çalışmaların daha başarılı olduğu görülmektedir. Kanıtların en güçlü olduğu NRG1, DTNBP1, DAOA ve DISC1'dir (57,58). Dysbindin (DTNBP1) geni kromozom 6p üzerinde, neuregulin-1(NRG1) geni kromozom 8p ve sadece insanlarda bulunan şimdiye kadar bilinmeyen bir gen lokusu DAOA (G72 / G30) kromozom 13q üzerinde, DISC1 geni kromozom 1q üzerinde ifade edilir (58).

NRG1 glial hücrelerde düzenleyicidir ve miyelinizasyonda görev almaktadır. DISC1(disrupted-in-schizophrenia 1) nörojenez, sinaps düzenlenmesi, nörit büyümesi ve sinirsel göç ve proliferasyon gibi olaylarda yer aldığı düşünülmektedir. DISC1, beyindeki farklı biyolojik olaylar arasında koordinasyon sağlayan moleküler bir iskele görevi görmektedir. DTNBP1(dysbindin), beyindeki sinaptik yapı ve işlevde görev rol oynamaktadır. DAO'nun işlevi büyük ölçüde bilinmese de, D serin metabolizmasında rol alan eksojen D-amino asitlere karşı detoksifiye edici bir enzim (D amino asit oksidaz) olarak da işlev görebileceği öne sürülmüştür. Beyinde D-serin seviyesini değiştirerek,

NMDA glutamaterjik reseptörlerin endojen bir modülatörü olduğu düşünülmektedir (3,19,59).

Çalışmaların birçoğu, aday gen promoterlerinde DNA metilasyonunun ölçülmesini önemsemiştirler. İlk çalışmalar, REELIN glikoprotein, COMT, SOX10 gelişimsel transkripsiyon faktörü üzerine odaklanmıştır. Birkaç çalışma, histon asetilasyonu ve metilasyonu içeren promotöre bağlı nükleozomal histon modifikasyonlarındaki değişiklikleri ölçmüştür. İlginç bir şekilde, REELIN, Glutamat dekarboksilaz-1 (GAD1) (GAD67 GABA sentez enzimi kodlar) ve BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör) dâhil olmak üzere şizofreni postmortem beyin promotörlerinin bazılarında DNA metilasyonu ile histon modifikasyonları da değiştiği görülmüştür (60).

COMT, sadece önemli bir dopamin katabolik enzimini kodladığı için değil, aynı zamanda VCFS'de silinmiş genlerden biri olduğu için aday genidir. COMT geni, sırasıyla S-COMT ve MB-COMT transkriptlerinde kodon 108 ve 158'de bir valin-metiyonin (Val / Met) içerir. Valin aleli, frontal lob fonksiyon testlerinde performansın düşmesiyle daha iyi bir şekilde ilişkilendirilmiştir. Bu, COMT'nin şizofreni için duyarlılık veya modifiye lokus değiştirici olarak davranabileceği olası bir mekanizma sağlar (19).

Sinaptik ve postsinaptik iletimin şizofrenide önemli bir özellik olduğunu varsayarsak, aday protein ailesi olarak bulunan fosfokinazlar ile hücre içi sinyal iletiminin bu birimlerini kodlayan polimorfik genler böylece aday genler haline gelmiştir. Diferansiyel ekspresyon edilen protein kinaz B'deki (AKT1) varyantlarının şizofreni ile ilişkili olduğu bulunmuştur (58).

2p16.3 silinmesi ilk olarak karşılaştırmalı genom hibridizasyonu ile tanımlanmış ve neurexin 1'i kodlayan NRXN1 geni sinaps oluşumu ile olgunlaşmasını indüklemek için etkileşime giren bir presinaptik hücre yapışma molekülünü bozduğu bulunmuştur (61).

Yine en belirgin aday genler, nörofarmakolojik literatürde bulunmaktadır. Bu nedenle, dopaminerjik ve serotonerjik nörotransmisyonunda yer alan genler ilgi görmüştür. Serotonerjik sistem birkaç antipsikotik ilaç için terapötik bir hedeftir. Şizofrenide rol oynadığına dair ilk genetik kanıt, 5HT2a reseptörünü kodlayan HTR2A genindeki T102C polimorfizmidir. Bununla birlikte, iki Japon ve bir İsveçli olmak üzere üç grup, promotörde DRD2 ekspresyonunu in vitro olarak değiştiren bir polimorfizm fark etmişlerdir. Dopamin hipotezi, dopamin D3 reseptörünü kodlayan DRD3'ün çalışmalarıyla da desteklenmiştir (19).

2.2.2. Neuregulin-1 (NRG1)

Neuregulinler, etkilerine dört neuregulin geninin (NRG1-4) aracılık ettiği, tirozin kinaz transmembran reseptörlerinin ErbB (epidermal büyüme faktörü benzeri reseptör) ailesine bağlanan bir büyüme faktör ailesidir. Farklı 5' komşu düzenleyici elemanların kullanımı ve alternatif ekleme sayesinde, NRG1 altı çeşit protein (I – VI) ile en az 31 izoform üretir; bu izoformlar arasında Neu farklılaşma faktörü (NDF), heregulin, glial büyüme faktörü (GGF) ve asetilkolin reseptörü indükleyici aktivite (ARIA) bulunur. İzoformlar, yakın zamana kadar, N-terminal sekansına bağlı olarak izoformların α veya β epidermal büyüme faktörünü(EGF) eksprese edip etmediklerine ve transmembran(TM) bölge içerip içermedikleri göre, tip I-VI olarak sınıflandırılmıştır (şekil-1a) (62–65).

NRG1 tip I ve II, C-terminal transmembran alanı (TMC) olarak adlandırılan bir TM bölgesi içerirken, NRG tip III, TMC'ye ilaveten bir sistein bakımından zengin(CRD) N-terminal TM alanı (TMn) içerir. Tip I-II-IV-V NRG1 ayrıca bir immünoglobulin [Ig] domeni içerir ve Ig-NRG1 olarak adlandırılır. Ig domeni, epidermal büyüme faktörü (EGF) benzeri alan ile ilişkilidir. NRG1 tip III, Ig benzeri alan içermez ve EGF benzeri alan, spesifik ve benzersiz amino terminal bölgesinin doğrudan aşağı yönünde bulunur. NRG1 tip VI'da, amino terminal bölgesi ayrıca EGF benzeri bölgeye doğrudan bağlanır, ancak bu NRG1 izoformunda, CRD ve TMn bölgeleri yoktur (64,65).

NRG1 proteini, pro-NRG1 olarak bilinen, membran tipi prekürsörünün proteolitik bölünmesi ile oluşan, üç tip I transmembran alan proteazından biri (yani BACE1, ADAM17 ve ADAM19) ile fonksiyonel olarak aktifleştirilir. İki transmembran alanın varlığına bağlı olarak zara bağlı bir sinyal molekülü görevi gören NRG1 tip III hariç, biyoaktif bir hücre dışı NRG1 parçası serbest bırakılır (63,64).

NRG1 ilk olarak 8p21-22 arasındaki LD haritalaması sonrası İzlanda nüfusunda şizofrenide gösterilmiştir, şizofreni ile NRG1'in 5' ucunda çok işaretli bir haplotip arasındaki ilişki bulunmuştur. Daha sonra, İskoçya'dan bol miktarda bir örnekle ilişkilendirilen bir çalışmada aynı haplotip gösterilmiştir (66).

Tüm NRG1 tipleri (I-VI), konjuge transmembran reseptör-tirozin kinazlarına bağlanır ve / veya etkileşime girer (yani ErbB3 ve ErbB4). Bununla birlikte, ErbB4, NRG1 için ana reseptördür. Korteks, striatum ve hipokampustaki uyarıcı / inhibitör iletimin varsayılan dengesizliği, şizofreni için olası bir nörobiyolojik destekleyicidir. Klinik öncesi dönemde, NRG1'in, potansiyel olarak frontal korteks, hipokampus ve striatumda bilişsel işlemlere yön veren aşağı yönde etkilerine aracılık ettiği ErbB4

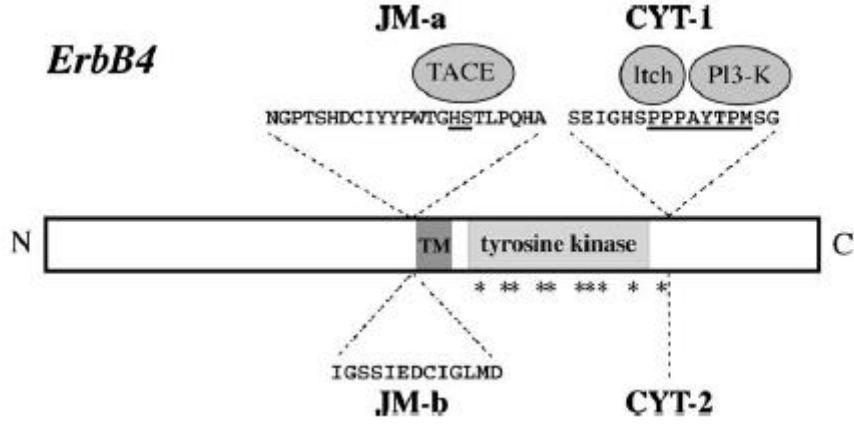
reseptörü aracılığıyla normal uyarıcı / inhibitör nörotransmisyonu bozabileceğine dair güçlü kanıtlar vardır (64).

2.2.3. ERBB4

ErbB4, ligandla etkileştiği gibi bir tirozin kinaz olarak da aktif hale gelebilen tek otonom NRG1'e özgü ErbB'dir. 180kDa glikoprotein yapılı reseptör tirozin kinazdır. ErbB4 reseptörü, ligand bağlanmasından sonra proteolitik işleme tabi tutulduğundan diğer ErbB reseptörlerinden farklıdır. Aktive edilmiş ErbB4, bir homodimer veya başka bir ErbB familyası üyesi ile heterodimer oluşturur, bunun sonucunda kinaz aktivasyonu ile reseptör otofosforilasyonu ortaya çıkar. Fosforilasyon ile fosfoinositid-3-kinaz (PI3K) / Akt ve Ras / mitojenle aktifleştirilen protein kinaz (MAPK) basamakları gibi hücre içi sinyal iletim yolları tetiklenir(63,67,68). Daha sonra ErbB4'ün betacellulin, heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü benzeri büyüme faktörü, epiregulin ve epidermal büyüme faktörü için bir reseptör olarak da işlev görebileceğini gösterilmiştir. ErbB4'ün ligandları aracılığıyla aktivasyonu, proliferasyon, hayatta kalma, kemotaksis ve farklılaşma gibi çeşitli hücreyel olaylara yol açar. ErbB4, kalbin, meme bezlerinin ve merkezi sinir sisteminin gelişiminde rol alırken kanser, kardiyovasküler ve psikiyatrik bozukluklar gibi hastalıkların oluşmasından da sorumludur (6,68).

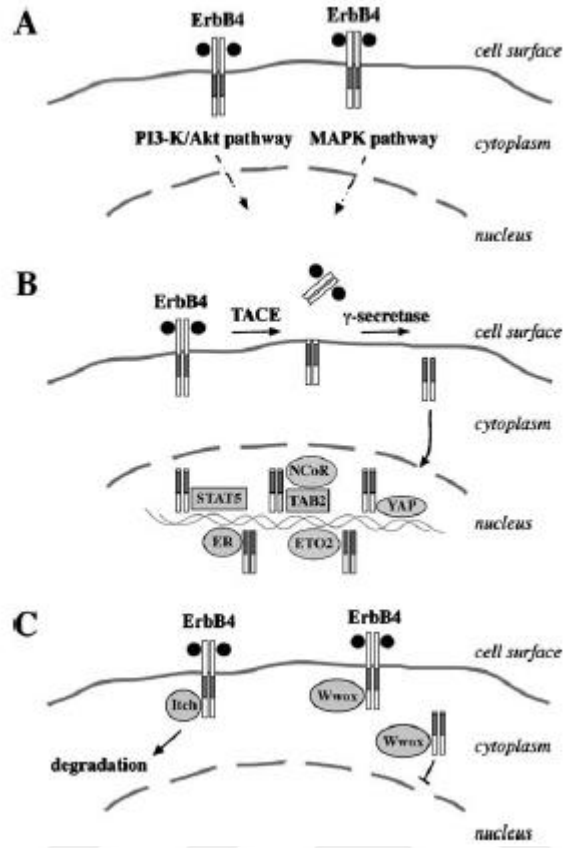
Kromozom 2'deki ERBB4 geni alternatif olarak eşleşmiştir, fonksiyonel olarak farklı protein ürünleri üretir. Eşleşme dokuya özel bir şekilde düzenlenir, ancak bildirilen tüm doku ve hücre analizlerinde, en az iki farklı izoformu ortakdır. Eşleşme, hücre dışı juxtamembran (JM) ve hücre içi sitoplazmik (CYT) alanlarda farklı varyantlar üretir. Ekzon 16 ve 15b'nin alternatif eklenmesi, sırasıyla JM-a ile JM-b izoformlarını yaratır. JM-a izoformunun ekson 16'sı, TACE(tümör nekrozis faktör- α dönüştürücü enzim) için bir bölünmüş alanı içeren bir 23 aminoasitlik diziyi kodlar (Şekil 2.1) (67).

İki ErbB4 CYT izoformu, ekson 26 atlama sonucunda C terminalinde farklılığa neden olur. Kodlanmış 16 amino asitlik alan, CYT-1'e dahil edilir, ancak CYT-2 izoformlarında bu alan yoktur. Alternatif ekleme, CYT izoformları için de farklı fonksiyonel özellikleri belirler. İki CYT izoformu arasındaki kritik fark, CYT-1 varyantlarındaki amino asitlerin, fosfoinositid 3-kinaz (PI3-K) ve ubikuitin ligazlar gibi proteinlere spesifik bağlanmaya aracılık edebilmesidir (Şekil 2.1) (67)



Şekil 2.1: ERBB4 izoformları(69)

Ligand ErbB4'e bağlanma, Ras / mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolu ya da fosfoinositid 3-kinaz (PI3-K) / Akt yolu gibi aşağı akış sinyal kaskadlarının aktivasyonuna yol açar(Şekil 2.2a). Kaskadik sinyal yollarının aktivasyonuna ek olarak, ErbB4 art arda iki proteolitik enzim aktivitesi, tümör nekroz faktörü- α dönüştürücü enzim (TACE) ve γ -sekretaz aktivitesi ile işlendikten sonra doğrudan çekirdeğe sinyal gönderir(Şekil 2.2b). ErbB4 sinyallemesi, WW etki alanı içeren oksidoredüktaz (Wwox) ve Nedd4 benzeri bir E3-ubikuitin ligaz Itch gibi ErbB4'ün stabilitesini, hücre içi hedeflemesini ve transkripsiyonel aktivitesini düzenleyen proteinlerin spesifik etkileşimleriyle düzenlenir (Şekil 2.2c) (69).

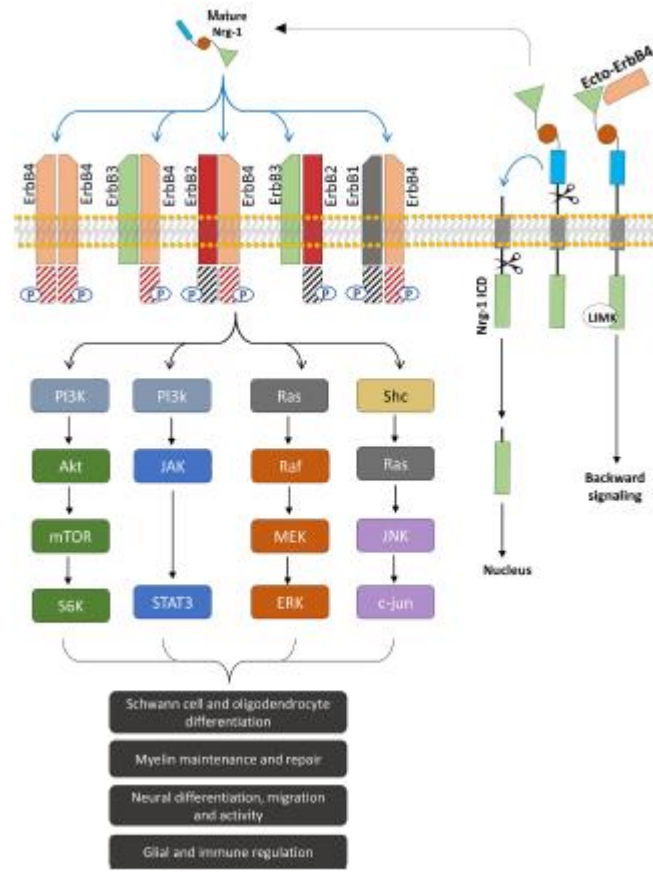


Şekil 2.2: ERBB4 sinyalleri(69)

2.2.4. NRG1-ERBB4 Sinyali

Nrg-1, üç tirozin protein kinaz reseptörü, ErbB2, ErbB3 ve ErbB4 üzerinden sinyal gönderir. Nrg-1 / ErbB kanonik yolu biyolojik etkilerini ileri ve geri sinyalleme yoluyla uygular. ErbB reseptörleri arasında, ErbB-4, Nrg-1 bağlanması üzerine fonksiyonel homo veya heterodimerlerin oluşturulmasına izin veren ligand bağlanması hem de aktif kinaz alanlarına sahip olduğundan, diğerlerinden farklıdır. Hücre içi olarak ErbB reseptörlerinin homo- veya heterodimerizasyon yoluyla aktivasyonu, ErbB ortaklarının trans-fosforilasyonuna izin verir, p85, Src ve Shc [fosfatidilinositol 3-kinaz alt birimleri (PI3K)] gibi adaptör/efektör moleküllerini toplar ve sinyal iletimine yol açar. ErBB reseptörü homo veya heterodimerlerinin Nrg-1'nin uyarılmış aktivasyonu genellikle Raf – MEK – ERK ve PI3K – Akt – S6K yollarını tetikler. Nrg-1 tarafından aktive edildiği bilinen diğer akış aşağı kinazlar arasında c - Abl, JNK, CDK5, Fyn ile Pyk2 bulunur. İşlevsel olarak ErbB4, özellikle nörogelişim, sinaptik plastisite ve psikiyatrik bozukluklar bağlamında geniş çapta araştırılmış ve karakterize edilmiştir (Şekil 2.3) (62). Geniş bir çalışma yelpazesi, ErbB4 reseptörünün NRG1 ile indüklenmiş uyarılmasının, radyal glia

oluşumu ve nöronal göç, glial hücre gelişimi, akson miyelinleşmesi, akson rehberliği, dendritik gelişme ve birkaç nörotransmitter reseptörü ekspresyonunun ifadesini içeren nöro gelişimde çoklu biyolojik fonksiyonlar gerçekleştirdiğini göstermiştir (70).



Şekil 2.3. NRG1-ERBB4 sinyalleri(62)

Bazı çalışmalar, NRG1-ErbB4 sinyal bozukluğu olan hayvanların, şizofreninin belirli özelliklerine ilişkin anormal davranışlar gösterdiğini ortaya koymuştur (70). İnsan beyni postmortem çalışmalarında hem azalmış hem de artmış NRG veya ERBB düzeyi ve / veya aktivitesi şizofreni ile ilişkili bulunmuştur. Hayvan modellerinde, Nrg1, Erbb2, Erbb3 veya Erbb4 geninin bir kopyasına sahip olmayan fareler, açık alanda hiperaktivite ve inhibisyonda bozulma, gizli inhibisyon, azalmış korku koşullandırma, azalmış çalışma hafızası ve / veya anormal sosyal davranış göstermektedir. Belirgin bir şekilde, bu açıkların birçoğu Erbb4'ün internöronlarda spesifik olarak azaldığı mutant farelerde gözlenir ve internöronların anormal NRG1 sinyalleşmesinin hedefi olduğunu açıktır (71). Şizofrenide prefrontal kortexte NRG1 in artmış aktivasyonu ve ERBB4 hiperfosforilasyonunun NMDA hipofonksiyonu ile sonuçlandığına bunun da diken

kaybına ve sinaptik iletimi bozduğuna dair kanıtlar mevcuttur (72). Şizofreni hastalarında postmortem yapılan çalışmada, NRG1'in tetiklediği ErbB4 aktivasyonunda ve NMDA tipi glutamat reseptörü aktivasyonunun baskılanmasında, normal kontrollerle karşılaştırıldığında belirgin bir artış gözlenmiştir (73). GABA aktivitesini ve transmisyonu sürdürmek için ERBB4 gerekli olduğu önerilmektedir (74).

2.2.5. SNP(Single Nükleotid Polimorfizm) Tek Nükleotid Polimorfizmi

Yaygın hastalıkların, duyarlılığa katkıda bulunan çoklu genetik ve çevresel bileşenlerle birlikte karmaşık genetik özellikleri vardır. Risk allellerinin belirlenmesi olasılığı azdır. Popülasyondaki bu düşük penetran alellerin varlığı yüksek sıklıktadır (>% 1). Bu çeşitlilikler bazen protein yapısını etkiler. Birçok protein, kan grubu antijenlerine benzer şekilde birkaç ortak, kalıtsal izoforma sahiptir. Tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) dâhil olmak üzere bu genetik varyantlar, ortak hastalığa duyarlılığı etkiler. SNP'ler, bir bazda genomdaki belirli bir yerde, genellikle iki alele eşlik eden değişikliklerdir. Tipik olarak, bu değişiklikler çoğu gende 300-1000 baz çiftinde (bp) bir bulunur. Bu, iki insan geninde ortalama olarak 3.000.000 fark olduğu anlamındadır. Bugün, tüm insanlar arasındaki toplam değişken pozisyon sayısının çok daha büyük ve 10.000.000'den fazla olduğu düşünülmektedir (75–79).

Kullanımı

SNP'lerin sayılması kolaydır, genotipleme için ucuzdur, belirgin bir mutasyon tasarımıyla birlikte baskın belirteçleri tanıtır ve genom içinde iletir. Bu özellikler SNP'lerin geniş bir çalışma yelpazesinde kullanılmasını sağlar. Genetik haritalar oluşturmak, özellikli hastalıklar veya hastalığa yatkınlıklar ile korelasyon gösteren mutasyonlara yönelik araştırma yapmak için işaretçiler olarak kullanılabilirler. İlaça cevap ve yan etki, birçok genle kontrol edilen karmaşık bir konudur. Bazı varyasyonlar bir ilaca verilen yanıtı ya da yan etkileri de etkiler ve her bir genetik görünüme özellikli ilaç yaklaşımı farmakogenominin yeni alanıdır (75–80).

Türleri

Bir SNP'nin nerede gerçekleştiğine bağlı olarak, fenotipik seviyede farklı sonuçları olabilir:

A. Sessiz SNP'ler(kodlanmayan-non coding region SNPs) (intronic SNP'ler, iSNP'ler; düzenleyici SNP'ler, rSNP'ler): SNP'ler genom boyunca heterojen olarak bulunurlar. Kodlamayan bölgelerde kodlama bölgelerinden çok daha fazla SNP mevcuttur. Bununla birlikte, SNP'lerin bir kişinin fenotipi üzerinde doğrudan kabul

edilmiş bir etkisi yoktur. Evrimsel çalışmalarda ya da popülasyon genetiğinde gösterge olarak kullanılırlar.

B. Kodlama bölgesindeki SNP'ler (kodlama SNP'leri, cSNP'ler):

Kodlama dizilerindeki SNP'ler, genetik kod dejenerasyonu nedeniyle protein amino asit dizisini önemli ölçüde etkilemez. Ancak protein fonksiyonu ve yapısı değişen SNP'ler, birçok belirgin Mendel kalıtsal monojenik hastalığın önemli ve yeterli sebebidir. Bu SNP'ler tanı açısından analiz edilir. Protein yapısını değiştiren SNP'ler ilaç metabolizması için önemlidir. Bu nedenle, bu tip SNP'ler farmakogenetik için araştırılmıştır. Bu tip SNP'lerin iki alt tipi vardır:

1. **Synonim SNP'ler (sSNP):** Bu tip SNP'ler protein sekansını etkilemez, ancak protein aktivitesini değiştirebilir.

2. **Nonsynonim SNP'ler (nsSNPs):** Bu SNP'ler, protein amino asit dizisini değiştirebilir ve mutasyon tipine göre iki alt tipe sahiptir:

a) **Yanlış anlama neden olan SNP'ler(missense mutation SNPs):** Protein amino asitindeki değişim ya da bozukluğa neden olan kusur, sekanstaki bir baz değişikliğinin sonucudur. SNP'ye neden olan yanlış mutasyonun belirli bir hastalığın riskini hesaplamak amacıyla tanımlanabilir.

b) **Anlamsız mutasyonlara neden olan SNP'ler(Nonsense mutation causing SNPs):** Bu tür Snp'ler, immatur stop kodonunun bir sonucu olarak eksik protein veya bir nokta mutasyonu ve anlamsız kodon nedeniyle genellikle inaktif protein verimine neden olur (75–77,79,80).

2.2.6. ERBB4 İlişkili Varyantlar

ERBB4 geni 28 ekzondan oluşur, 2 (2q33.3-q34) kromozomunda bulunur ve 1.15 MB'ı alana yayılır. ERBB4 geninde bulunan SNP'ler daha önce araştırılmış, farklı nüfuslarda şizofreni ile alel, genotip ve haplotip birlikteliğinin yokluğu ya da varlığı ile sonuçlanmıştır (81).

Sielberg ve arkadaşlarının 2006 yılında 59 hastalı bir Ashkenazi popülasyonunda yaptığı bir vaka- kontrol çalışmasında genotipleme için 1.156 MB ErbB4 genini kapsayan toplam 19 SNP seçilmiş üç SNP'de hasta ve kontrol grupları arasında genotip ve alel frekansında çarpıcı bir fark gözlenmiştir (rs707284, rs839523, rs7598440) (82).

Bunların yanı sıra, iki büyük vakada ERBB4 genindeki 15 SNP taranmış ve İngiltere ve İrlanda'dan kontrol grubu alınmış, ancak ERBB4 genindeki sadece SNP'ler analiz edildiğinde alel, genotipik ya da haplotip ilişkisi bulunmamıştır. İlginç bir şekilde

ERBB4 SNP rs4673628 (IVS12-15 C> T) ile NRG1 geninin İrlanda haplotipi arasındaki epistatik bir etkileşimin hastalıkla ilişkili olduğu bulunmuş ve NRG1'in, erbB4 ile fonksiyonel etkileşim yoluyla şizofreni duyarlılığı üzerindeki etkilerine aracılık ettiği ve iki lokustaki değişkenler arasındaki genetik etkileşimin şizofreni duyarlılığını arttırdığı anlaşılmıştır (83).

Law ve arkadaşları, rs7598440/A, rs839523/A ve rs707284/A allellerinin prefrontal kortekste (DLPFC) CYT-1 ERBB4 transkriptinin aşırı ekspresyonuna yol açtığını gösteren gen ekspresyonu verilerini sağlamışlardır (84).

NRG1 rs2919381 ve ERBB4 rs7560730 arasında Japon nüfusunda yapılan başka bir çalışmada ise GA-CT, GG-TT ve AA-TT genotip kombinasyonları bulunan hastalarda şizofreni riski artışı gözlenmiştir (85).

ERBB4 geninin polimorfizmindeki genetik çeşitliliğin araştırıldığı bir çalışmada, 227 kronik şizofrenik hasta dâhil edilmiş ve hastalardaki 223 kişiden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, kodlanan sinonim bir polimorfizmin (rs3748962, Val1065Val) genotipik ve allelik hastalık ile ilişkisi olduğunu göstermiştir ve rs3748962-TT tipindeki deneklerle karşılaştırıldığında, rs3748962-CT ve rs3748962-CC tipindeki olanlar, 1.74- ve 2.64-kat daha fazla şizofreni riski taşıdıkları gösterilmiştir. Ayrıca, rs379170, rs2289086, rs3748962 haplotip ATC sıklığı, şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (86).

Bae ve arkadaşları tarafından Kore etnik kökenine ait ERBB4 genindeki yedi polimorfizm 435 şizofreni vakasında ve 390 sağlıklı kontrolde genotiplendirilmiş ancak sonuçlar, SNP'lerin hiçbirinin şizofreni riski ile anlamlı bir şekilde ilişkili olmadığını ortaya koymuştur. Ek olarak, SPEM (smooth pursuit eye movement)(yavaş izleme göz hareketleri) şizofreni ile ilişkili fizyolojik bir anormallik olarak kabul edildiğinden, regresyon analizi daha da yapılmış ve sonuçlar SPEM anormalliği ile rs7598440 arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (5).

Daha önce şizofreni ve bozulmuş frontotemporal ilişkili bilgi işlemeyle alakalı üç yaygın ERBB4 tek nükleotid polimorfizmi (rs7598440, rs839523 ve rs707284), haplotipleri ve karşılık gelen diplotiplerin test edildiği bir çalışmada ise VWM (sözel çalışma belleği) performansı, rs839523 ve rs707284 belirteçleri ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte, rs7598440 markerinin stresli çevre koşulları altında PE(psikotik deneyim) üzerinde önemli bir etkisini tespit etmiş olup GGG haplotip homozigotları, VWM performansı ve PE üzerindeki “koruyucu” etkiler ile

ilişkilendirilirken, AAA “riskli” haplotip taşıyıcıları, daha kötü VWM performansı ve yüksek PE ile ilişkilendirilmiştir (7).

Shi ve arkadaşları tarafından yapılan bir GWAS, Afrika kökenli Amerikan örneklerinde şizofreni ile en güçlü ilişkilendirme sinyali olarak bir ErBB4 tek nükleotid polimorfizmini (SNP) rs1851196 saptamışlardır (87).

Biz de bu çalışmada ERBB4 geninin rs106882 SNP’i ile şizofreni gelişimi ve fenotipleri arasındaki ilişki için kanıtlar araştırdık.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÖRNEKLEM

Çalışmamız Haziran 2019-Aralık 2019 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Psikiyatri Kliniği'nde yapılmıştır. Psikiyatri polikliniği ve servisinde ayaktan veya yatarak tedavi edilen, DSM 5 tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış olan, 18-64 yaş arası 96 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Kontrol grubu olarak da 100 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Çalışmaya katılan tüm hasta ve kontrol grubuna yapılacak işlemler ayrıntılı olarak anlatılmış ve aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

Ciddi komorbiditesi olan, alkol ve madde bağımlılığı olan, genel tıbbi bir duruma bağlı psikotik bozukluk, maddeye bağlı psikotik bozukluk, psikotik belirtili duyu durum bozuklukları gibi şizofreni dışı psikotik bozukluğu olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

3.2. ARAŞTIRMANIN UYGULANMASI

Hasta ve kontrol grubundaki her bireyden 2 adet EDTA'lı tüpe 3'er cc kan örneği alınmıştır. Kan alınan 96 hastaya, çalışmayı yapan hekim tarafından yarı yapılandırılmış görüşme sonrasında sosyodemografik veri formu, Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SAPS) ve Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SANS), Kısa psikiyatrik değerlendirme ölçeği (KPD), İşlevselliğin genel değerlendirilmesi (İGD) ölçekleri uygulanmıştır.

3.2.1. Sosyodemografik Veri Formu

Bu form çalışmaya katılanların sosyodemografik özelliklerini belirlemek amacıyla araştırmacı tarafından geliştirilmiştir. Çalışmaya katılanların cinsiyeti, yaşı, medeni durumu, eğitim durumu gibi sosyodemografik özellikleri kapsamaktadır. Bunun yanı sıra alkol ve madde kullanımlarının olup olmadığı, tıbbi bir hastalıklarının olup olmadığı, hastalık süreleri, hastaneye yatış sayıları, ailede bir psikiyatrik hastalık olup olmadığı gibi veriler forma eklenmiştir.

Sosyodemografik veri formu görüşmeci tarafından katılımcılara uygulanmıştır(Bkz.EK-1).

3.2.2 Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği(Scale for the Assessment of Positive Symptoms-SAPS)

SAPS şizofreninin pozitif belirtilerinin düzeyini, dağılımını ve şiddetini ölçmek amacıyla 1990 yılında Andreasen tarafından geliştirilmiş ve güvenilirlik ve geçerlilik çalışması 1991 yılında Erkoç ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Varsanılar, hezeyanlar, garip davranış ve formal düşünce bozukluğu olma üzere 4 alt ölçek ve 34 madde içermektedir. Her madde 0-5 arası puanlanmakta ve toplam puan 0-170 arasında değişmektedir (10,88,89)(Bkz.EK-2).

3.3.3. Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (Scale for the Assessment of Negative Symptoms-SANS)

SANS şizofreninin negatif belirtilerinin düzeyini, dağılımını ve şiddetini ölçmek amacıyla 1990 yılında Andreasen tarafından geliştirilmiş ve güvenilirlik, geçerlilik çalışması 1991 yılında Erkoç ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Afektif küntleşme, aloji, apati, anhedoni ve dikkat eksikliği olmak üzere 5 alt ölçek ve 25 madde içermektedir. Her madde 0-5 arası puanlanmakta toplam puan 0-125 arasında değişmektedir (10,88,89) (Bkz.EK-3).

3.3.4. Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ)

Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklarda pozitif ve bazı depresif belirtilerin şiddetini ölçmek için geliştirilmiş olup negatif belirtileri değerlendirmemektedir. Güvenlilik ve geçerlilik çalışması yapılmamıştır. Değişime duyarlı olduğu için tedavi sırasında değişikliği ölçmek için kullanılabilir. Orijinal versiyonunda 16 madde varken sonradan 18 maddeye çıkarılmış ve her madde 0-6 arasında puanlama ile değerlendirilir. Bazı maddeler görüşme sırasında, bazı maddeler son 72 saat değerlendirilerek doldurulur (10)(Bkz-EK-4).

3.3.5. İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi (İGD)

Tek bir ölçü kullanarak, genel çerçevesiyle kişilerin klinik gidişini görmeye yardımcı bir ölçektir. İGD, pozitif ruh sağlığından şiddetli psikopatolojiye kadar olan aralığı kapsar, hastaların psikolojik, sosyal ve mesleki işlevselliğini genel bir ölçütüdür ve tanıya özgü bir puanlama sistemi yerine genel bir yöntem olması amaçlanmıştır. Fiziksel veya çevresel kısıtlılıklardan kaynaklanan işlevsellik bozulmaları ayrı ayrı değerlendirilememektedir. Ölçekle yapılan değerlendirme, o sıradaki ya da geçmişteki bir

dönem için klinisyen tarafından 1-100 arasında puanlandırılarak kişinin işlevselliğini derecelendirilir. Ölçekten alınan yüksek puanlar işlevselliğin yüksek olduğu anlamına gelir (90,91) (Bkz-EK-5).

3.3. GENETİK ANALİZ

Hasta ve kontrol gruplarından elde edilecek genotip verileri kıyaslanarak yapılacak istatistiksel testler sonucunda iki grup arasında anlamlı bir farkın olup olmadığı belirlenmiştir. Bu testlerden elde edilen sonuca göre şizofreni hastalığı ile incelenen SNP'in örnek popülasyonda bağlantılı olup olmadığı, incelenen SNP'de şizofreniye yatkınlık oluşturabilecek risk allel ve genotiplerinin ya da hastalarda daha az görülen koruyucu allel ve genotiplerin bulunup bulunmadığı belirlenmiştir.

3.3.1. DNA İzolasyonu

Hasta ve kontrol grubundaki gönüllülere ait DNA örnekleri EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinden kolon esasına dayalı hazır ticari kitler kullanılarak üreticinin önerdiği yönteme göre gerçekleştirilmiştir. Bu adımda öncelikle kolona dayalı DNA izolasyon kitleri kullanılmış, bu sayede fenol bileşiğinin olası zararları minimuma indirilmiştir.

DNA izolasyonu için Ön Çalışma: Ticari kitlerle DNA izole edilmiş, izole edilen DNA örneklerinin kalite kontrolü yapılmış real-time PCR ve konvansiyonel PCR deneylerinde kullanılarak yöntemin güvenilirliği saptanmıştır.

DNA izolasyonu için B planı: Bazı örneklerde kanın durumuna göre kullanılan kit ile istenen kalitede ve miktarda DNA elde edilememeye ihtimali bulunmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda bu sorunla karşılaşmıştır. Bu durumda sorunlu örneklerin DNA'ları fenol-kloroform ekstraksiyonu yöntemi ile izole edilmiştir. Fenol-kloroform yöntemine gerek olmadıkça başvurulmamıştır. Zorunlu hallerde bu yöntemin uygulanması sırasında olası zararların ortadan kaldırılması için gereken önlemler alınmış, DNA izolasyonu çeker ocaklarda yapılmıştır.

3.3.2. DNA Kalite Kontrolü ve Miktar Belirlenmesi ve Standardizasyonu

İzole edilen DNA örnekleri spektrofotometre ile 260 ve 280 nm'de okunarak DNA konsantrasyonları ve kontamine olabilecek protein miktarları belirlenmiştir.

Tüm DNA örneklerinden bir miktar ayrılarak ana stoklar korunmuş, çalışılacak olan porsiyonların konsantrasyonları 20ng/uL olacak şekilde ayarlanmıştır. Standardize

edilen DNA örnekleri 96 kuyucuklu DNA saklama plakalarında (plate) sabit bir düzene göre yerleştirilerek saklanmış ve her bir örneğin plate pozisyonu kaydedilmiştir. Daha sonraki aşamalarda bu düzen korunarak tüm analizler bu düzende yapılmıştır.

Konsantrasyonları eşit olacak şekilde standardize edilen DNA örnekleri daha önce validasyonu yapılmış PCR primerleri ve PCR kitleri kullanılarak PCR yapılmış ve tüm DNA örneklerinin bu işlem için uygun olup olmadıkları test edilmiştir.

DNA kalitesi için B planı: DNA örneklerinde istenilenin üstünde protein kontaminasyonu olması halinde örnekler yeniden kolondan geçirilerek ya da fenol-kloroform yöntemi kullanılarak protein kontaminasyonu ortadan kaldırılmıştır. Elde edilen DNA miktarının yetersiz olması halinde böyle örneklerin kandan DNA izolasyonu tekrarlanmıştır.

PCR testi sonucuna göre uygulanacak B Planı: Uygun olmayan DNA örnekleri yeniden izole edilerek PCR aşamasında karşılaşılabilecek sorunların en aza indirgenmesi sağlanmıştır.

3.3.3. Real-Time PCR ile SNP Genotiplerinin Belirlenmesi

Taranacak SNP rs1026882'in genotipleme real-time PCR ile yapılmıştır. Genotipleme için, ticari olarak satılan, validasyonu üretici firma tarafından yapılmış "end point floresans" temelli SNP genotipleme kitleri ile kullanılmıştır. Bunun için allele özgü floresan işaretli probler kullanılarak real-time PCR reaksiyonu yapılacak ve oluşan ışımanın rengine göre üreticinin önerdiği bilgisayar programı kullanılarak allelik ayırım yapılmıştır.

3.4. İSTATİKSEL ANALİZ

3.4.1. Tek Lokus ya da Tek SNP Bağlantısı (Single SNP Association)

Bu analiz araştırılan SNP için yapılmıştır. Bunun için hasta ve kontrol grubu taranan SNP'e ait genotipler bakımından karşılaştırılacak ve iki grup arasında allel frekansları açısından istatistiksel olarak önemli bir fark olup olmadığı chi-square testi ile belirlenmiştir. Bu aşamada bu SNP için H_0 : "İncelenen SNP için her iki allelin dağılımı bakımından hasta ve kontrol grubu arasında fark yoktur." hipotezi, bunun tersini iddia eden alternatif hipoteze karşı test edildi, sınır p değeri olarak 0,05 alınmıştır.

Daha sonra aynı karşılaştırma genotip frekansları için de yapılmıştır. Bu aşamada bu SNP için H_0 : "İncelenen SNP için her üç genotipin (homozigot allel-1, heterozigot ve

homozigot allel-2) dağılımı bakımından hasta ve kontrol grubu arasında fark yoktur.” hipotezi, bunun tersini iddia eden alternatif hipoteze karşı test edilecek, sınır p değeri olarak 0,05 alınmıştır.

3.5. GENETİK ANALİZ SONUÇLARININ KLİNİK VERİLERLE BİR ARAYA GETİRİLEREK DEĞERLENDİRİLMESİ

Genotipleme deneylerinden elde edilen ham veriler istatistiksel analizler sonucunda değerlendirilmiştir. İki grup arasında (hasta ve kontrol grupları) allel ya da genotip dağılımları bakımından farklılık gösteren SNP belirlendikten sonra bu sonuçlar hastaların klinik verileri ile birleştirilerek, hastalar arasında genotip ve klinik fenotip bakımından daha kesin ayrımların olup olmadığı incelenmiştir. Hastalar genotip ve klinik fenotiplerine göre gruplandırılarak oluşturulabilecek alt gruplar arasında son karşılaştırmalar yapılmıştır.

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım varsayımı sağlanmadığı için veriler medyan, minimum-maksimum değerler ile özetlenmiştir. Karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis testi ve sonrasında Conover ikili karşılaştırma yöntemi kullanılmıştır. Kategorik veriler sayı-yüzde ile gösterilmiş ve karşılaştırmalarda Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Tüm analizlerde anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bir grup şizofreni hastasında ERBB4 geninde bulunan rs1026882(C/T) tek nükleotid polimorfizmini vaka ve kontrol grubunda potansiyel bir tek lokusun şizofreni ile ilişkisini test etmek için Malatya-Türkiye'de bir grubu taradık. Çalışmaya şizofreni tanısı almış 96 hasta(18-64 yaş arası 46 erkek ve 54 kadın), 100 sağlıklı kontrol (63 erkek 33 kadın) olmak üzere 196 kişi katılmıştır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımı

	Erkek n%	Kadın n%	Toplam
Kontrol	46 (%46,0)	54 (%54)	100
Hasta	63 (%65,6)	33 (%34,4)	96
Toplam	109 (%55,6)	87 (%44,4)	196

Hasta grubunun yaş ortalaması(36,67±11,03), kadınların yaş ortalaması(34,15±10,85), erkeklerin yaş ortalaması ise(38±10,98)'dir. Çalışmaya katılan hastaların eğitim durumuna baktığımızda %3,1'inin okuryazarlığı yokken(n=3) %22,9'unun okur-yazarlığı vardı(n=22). %8,3'ü ilkokul mezunu(n=8), %17,7'si ortaokul(n=17), %41,7'si lise(n=40), %6,3'ü üniversite mezunuydu(n=6). Hastalar arasında medeni durumunun değerlendirildiği tanımlayıcı analizlerde 57 hastanın bekâr olduğu(%59,4), 30 hastanın evli olduğu(%31,3) ve 9 hastanın boşanmış olduğu(%9,4) olduğu saptandı. Hastaların %76'sı çalışmazken(n=73), %24'ü herhangi bir işte çalışmaktaydı. Hastaların şimdiki yaşam durumu incelendiğinde 60 hasta anne, baba ve kardeşleriyle yaşarken(%63,2), 30 hasta eşi ve çocuklarıyla(%30), 1 hasta akrabalarıyla(%1,1), 3 hasta yalnız(%2,2), 1 hasta ise bakımevinde(%1,1) yaşamaktaydı. Hastaların psikotik hastalık bakımından aile öykülerine bakıldığında 57 hastanın aile öyküsü olmadığı(%59,4), 26 hastanın birinci derece akrabalarında(%27,1), 13 hastanın ise ikinci ve üçüncü derece akrabalarında(%13,5) psikotik hastalık öyküsü olduğu saptandı(Tablo 4.2). Hastalığın ortalama başlangıç yaşı 24.07±7,66 olarak hesaplandı.

Hasta grubu SAPS, SANS, KPD ve İGD ortalama puanları sırasıyla $51\pm13,3$; $49\pm19,4$; $32\pm11,48$; $50\pm8,3$ olarak hesaplandı.

Tablo 4.2: Hastaların bazı sosyodemografik özelliklerinin dağılımı

Sosyodemografik özellikler		n=hasta sayısı	%
Cinsiyet	Kadın	33	34,4
	Erkek	63	65,6
Eğitim Durumu	Okuma-yazma yok	3	3,1
	Okuma-yazma var	22	22,9
	İlkokul	8	8,3
	Ortaokul	17	17,7
	Lise	40	41,7
	Üniversite	6	6,3
Medeni Durum	Bekâr	57	59,4
	Evli	30	31,3
	Boşanmış	9	9,4
Mesleki Durum	Çalışıyor	23	24
	Çalışmıyor	73	76

Şimdiki Yaşam Biçimi	Aile (anne baba kardeşler)	60	63,2
	Eşi ve çocuklarıyla	30	31,6
	Akrabalarıyla	1	1,1
	Yalnız	3	3,2
	Diğer	1	1,1
Ailede Hastalık Öyküsü	Yok	57	59,4
	1.derece akrabalarında var	26	27,1
	2. ve 3. Derece akrabalarında var	13	13,5

Alleller ve genotiplerin dağılımları sayı ve yüzde olarak gösterildi. Hardy-Weinberg dengesi hasta ve kontrol gruplarındaki SNP için ki-kare yöntemi ile test edildi. Olgu ve kontrol grupları arasındaki genotip ve allel frekansları olası SNP ilişkilerini belirlemek için ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

SNP(rs1026882)'nin her genotipini taşıyan hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin sayısı ve frekansı Tablo 4.3'te gösterildi. Hem hasta hem de kontrol grubu Hardy-Weinberg dengesinde bulundu. Genotiplerin dağılımı için hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması sonucu ki-kare testleriyle hesaplanan p değerinin 0,05'in üstünde olması nedeniyle iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir.

100 kontrol ve 96 şizofreni hastasının rs1026882 sonuçlarını elde ettik. 27 kontrol CC, 45 CT ve 28 TT genotipe sahipti. 32 hasta CC, 37 hasta CT ve 27 hasta ise TT genotipine sahipti.

rs1026882 için genotip dağılımı ise kontrol grubunda %27 CC, %45 CT ve %28 TT genotipindeydi. Hasta grubunun genotip dağılımına baktığımızda hastaların %33'ü CC, %38'i CT ve %28'i TT genotipine sahipti (Tablo 4.3).

Tablo 1.3: Taranan SNP'ler için hasta ve kontrol gruplarında bulunan genotiplerin dağılımları ve sıklıkları

Genotip Dağılımları(Frekansı)					
SNP(rs1026882)	HW-p*	CC	CT	TT	p
Kontrol	0,265	27(0,27)	45(0,45)	28(0,28)	0,581
Hasta	0,026	32(0,33)	37(0,38)	27(0,28)	

(*p<0,05 ise anlamlı)

SNP(rs1026882) için allel frekansları hesaplandı. Her allelin dağılımı, hastalıkla potansiyel bir allellik ilişkisi saptanması için hasta ve kontrol gruplar ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Tablo 4.4 hasta ve kontrol gruplarının allel dağılımlarını ve sıklıklarını göstermektedir. SNP(rs1026882) için elde edilen p değeri 0,05'ten yüksekti ve hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunamadı.

Rs1026882 için allel sayısı kontrol hastalarında C alleli için 99 iken, T alleli için 101 idi. Hastalarda ise 101 tane C alleli, 91 tane T alleli saptandı. Allel frekanslarına bakıldığında ise kontrol hastalarının %48'i C alleli, %51'i T alleli bulunmaktaydı. Hasta grubunda ise C alleli %52, T alleli ise %47 olarak saptandı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Taranan SNP'ler için hasta ve kontrol gruplarında bulunan alellerin dağılımları ve sıklıkları.

Allel Dağılımı(Frekansı)			
SNP(rs1029882)	C	T	p
Kontrol	99(0,48)	101(0,51)	0,475
Hasta	101(0,52)	91(0,47)	

(*p<0,05 ise anlamlı)

SNP(rs1026882) genotipleri pozitif belirtileri değerlendirme ölçeği toplam puanları ve alt ölçekleri medyan değerleri genotiplere göre karşılaştırıldı. CC genotipinde medyan değeri SAPS toplam puanı için 51 (IQR=18) idi. Varsanılar için 10,5 (IQR=10), sanrılar için 21 (IQR=9) olarak saptandı. Garip davranış için 6 (IQR=5,5), pozitif yapısal düşünce bozukluğu için 9 (IQR=3) idi. CT genotipinde medyan değerleri SAPS toplam puanı için 50 (IQR=19) olarak bulundu. Varsanılar için 11 (IQR=8), sanrılar için 22 (IQR=8), garip davranış için 5 (IQR=3), pozitif yapısal düşünce bozukluğu için 9 (IQR=5) olarak saptanmıştır. TT genotipinde medyan değeri SAPS için 53 (IQR=15) idi. Varsanılar için 14 (IQR=10), sanrılar için 21 (IQR=7), garip davranış için 5 (IQR=6), pozitif yapısal düşünce bozukluğu için 10 (IQR=7) olarak saptandı. Genotipler arasında hesaplanan medyan değerleri için anlamlılık saptanmadı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: ERBB4 genotip pozitif semptomlar değerlendirme ölçeği ve alt parametrelerinin ilişkisi

	ERBB4						p
	CC		CT		TT		
	Medyan	IQR	Medyan	IQR	Medyan	IQR	
SAPS	51	18	50	19	53	15	0,401
Varsanılar	10,5	10	11	8	14	10	0,395
Sanrılar	21	9	22	8	21	7	0,733
Garip Davranış	6	5,5	5	3	5	6	0,677
Pozitif Yapısal Düşünce Bozukluğu	9	3	9	5	10	7	0,094

(*p<0,05 ise anlamlı)

SNP(rs1026882) genotipleri negatif belirtileri değerlendirme ölçeği toplam puanları ve alt ölçekleri medyan değerleri genotiplere göre karşılaştırıldı. CC genotipinde medyan değeri SANS için 55,5 (IQR=12) idi. Duygulanımda küntleşme için 18,5 (IQR=8), aloji için 11 (IQR=8), enerji ve isteğin azalması için 10 (IQR=4), zevk almama ve toplumsal çekilme için 8 (IQR=7), dikkat için 6 (IQR=3) olarak saptandı. CT genotipinde medyan değeri SANS toplam puanı için 42 (IQR=24) idi. Duygulanımda küntleşme için 15 (IQR=13), aloji için 11(IQR=9), enerji ve isteğin azalması için 7 (IQR=7), zevk almama ve toplumsal çekilme için 5(IQR=2), dikkat için 6 (IQR=3) olarak saptandı. TT genotipinde medyan değeri SANS toplam puanı için 46 (IQR=35) idi. Duygulanımda küntleşme için 15(IQR=16), aloji için 11 (IQR=9), enerji ve isteğin azalması için 8 (IQR=5), zevk almama ve toplumsal çekilme için 8 (IQR=7), dikkat için 6 (IQR=4)saptandı. Genotipleri arasında enerji ve isteğin azalması alt parametresi için anlamlılık(p<0,035) saptanması üzerine yapılan post-hoc analizinde CC genotipinde enerji ve isteğin azalması CT genotipine göre anlamlı bulunurken CC ve TT ile CT ve TT genotipleri arasında anlamlılık bulunmadı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: ERBB4 genotip negatif semptomlar değerlendirme ölçeği ve alt parametrelerinin ilişkisi

	ERRB4						p
	CC		CT		TT		
	Medyan	IQR	Medyan	IQR	Medyan	IQR	
SANS	55,5	12	42	24	46	35	0,144
Duygulanımda Küntleşme	18,5	8	15	13	15	16	0,166
Aloji	11	8	11	9	11	9	0,894
Enerji ve İsteğin Azalması	10	4	7	7	8	5	0,035
Zevk Almama ve Toplumsal Çekilme	8	7	5	2	8	7	0,059
Dikkat	6	3	6	3	6	4	0,955

(* p<0,05 ise anlamlı)

(*CC>CT, CC=TT, CT=TT)

Hasta grubu genotipleri hastalığın tipi ilişkisine bakıldığında CC genotipindeki hastaların %68,8'i(n=22), CT genotipindeki hastaların %62,2'si (n=23), TT genotipindeki hastaların ise %59,3'ü (n=16) nondefisit, CC genotipindeki hastaların %31,3'ü (n=10), CT genotipindeki hastaların %37,8'i (n=14), TT genotipindeki hastaların %40.7'si (n=11) defisit hastaydı. Elde edilen p değeri 0,05'ten yüksek olduğu için genotipler arasında hastalığın tipi açısından anlamlı fark bulunamadı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: ERBB4 genotip ve hastalığın tipi ilişkisi

		Hastalığın Tipi				p
		nondeficit		deficit		
		n	%	n	%	
ERBB4	CC	22	68.8	10	31.3	0,734
	CT	23	62.2	14	37.8	
	TT	16	59.3	11	40.7	

(*p<0,05 ise anlamlı)

Hasta grubu genotipleri intihar düşüncesi ilişkisinin araştırıldığı analizlere bakıldığında CC genotipindeki hastaların 28 tanesinde (%87,5), CT genotipine sahip hastaların 31 tanesinde (%83,8), TT genotipli hastaların 17 tanesinde (%63) intihar düşüncesi yoktu. CC genotipine sahip hastaların 4 tanesinde(%12,5), CT genotipli hastaların 6 tanesinde(%16,2), TT genotipli hastaların 10 tanesinde(%37) intihar düşüncesi vardı. Elde edilen p değeri 0,047 olması üzerine genotipler arasında anlamlı fark bulunması üzerine yapılan post-hoc analizi sonucunda TT genotipli hastalarda intihar düşüncesi varlığı CT ve CC genotipli hastalara göre anlamlı olarak farklı bulunmuştur(Tablo 4.8). Hasta grubu genotipleri ile şiddet davranışı ilişkisine bakıldığında ise CC genotipindeki 24 hastada (%75), CT genotipindeki 31 hastada (%31), TT genotipindeki 17 hastada (%63) şiddet davranışı yoktu. CC genotipine sahip 8 hastanın (%25) , CT genotipine sahip 6 hastanın (%16,2) ve TT genotipine sahip 10 hastanın (%37) şiddet davranışı vardı. Elde edilen p değeri 0,05'ten yüksek olduğu için genotipler arasında anlamlı fark bulunamadı(Tablo 4.8). Hasta grubu genotipleri içgörü ilişkisinin araştırıldığı analizlere bakıldığında CC genotipindeki hastaların %62,5'inde(n=20), CT genotipine sahip hastaların %70,3'ünde (n=26), TT genotipli hastaların ise %74,1'inde (n=20) içgörü yoktu. CC genotipine sahip hastaların %37,5'unda (n=12), CT genotipli hastaların %29,7'sinde (n=11), TT genotipli hastaların %25,9'unda (n=7) içgörü vardı. Elde edilen p değeri 0,05'ten yüksek olduğu için genotipler arasında anlamlı fark bulunamadı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: ERBB4 genotipleri ile intihar düşüncesi, şiddet davranışı ve içgörünün karşılaştırılması

		ERBB4			p
		CC	CT	TT	
		% (n)	% (n)	% (n)	
intihar	yok	87,5% (28)	83,8% (31)	63,0% (17)	0,047
	var	12,5% (4)	16,2% (6)	37,0% (10)	
şiddet	yok	75,0% (24)	83,8% (31)	63,0% (17)	0,165
	var	25,0% (8)	16,2% (6)	37,0% (10)	
içgörü	yok	62,5% (20)	70,3% (26)	74,1% (20)	0,613
	var	37,5% (12)	29,7% (11)	25,9% (7)	

(*p<0,05 ise anlamlı)

Hasta grubu genotipleri hastalığın başlangıç yaşına göre karşılaştırıldığında CC genotipindeki hastaların %28,1'inde (n=9), CT genotipine sahip hastaların %24,3'ünde (n=9), TT genotipli hastaların ise %33,3'ünde (n=9) hastalık 18 yaş ve altında başlamıştı. CC genotipine sahip hastaların %71,9'unda (n=23), CT genotipli hastaların %75,7'sinde (n=28), TT genotipli hastaların %66,7'sinde (n=18) hastalık 18 yaşından sonra başlamıştı. Elde edilen p değeri 0,05'ten yüksek saptanmış olup genotipler ile hastalığın başlangıç yaşı arasında anlamlı fark bulunamadı (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: ERBB4 genotip hastalığın başlangıç yaşı ilişkisi

		Hastalığın Başlangıç Yaşı				p
		<=18		>18		
		n	%	n	%	
ERBB4	CC	9	28,1	23	71,9	0,731
	CT	9	24,3	28	75,7	
	TT	9	33,3	18	66,7	

(*p<0,05 ise anlamlı)

5. TARTIŞMA

Şizofreni, erken beyin gelişimini etkileyen, heterojen genetik ve nörobiyolojik arka planı olan kronik bir psikiyatrik bozukluktur ve halüsinasyonlar, sanrılar ve dezorganizasyon ile motivasyon ve bilişsel işlev bozuklukları gibi psikotik semptomların bir kombinasyonu olarak ortaya çıkar (92). Farklı popülasyonlardaki moleküler genetik çalışmalar, ErbB4 geninde hastalık riski ile doğrudan bağlantılı spesifik DNA varyantlarını belirlemiştir (84). Stefansson ve arkadaşlarının, NRG1'i şizofreni için potansiyel bir duyarlılık geni olarak tanımlayan ilk çalışmalarından bu yana, NRG1-ERBB4 sinyal yolunun, psikoza yatkınlık için umut veren bir mekanizma olarak rolü desteklenmeye devam etmektedir. NRG1 reseptörü olan ERBB4, 2q34 kromozomu üzerinde 1.16 Mb büyüklüğünde bir alana yayılan ve memeli ERBB ailesinin transmembran tirozin kinaz ailesinin 4 üyesinden 1'i olan bir gen tarafından kodlanır. ERBB4, merkezi Sinir Sistemindeki işlevi açısından en iyi karakterize edilen ERBB proteinidir (7). Biyolojik seviyede ErbB4, bazı nedenlerden dolayı şizofreni patofizyolojisini ilgilendirmektedir. İlk olarak, ErbB4 yetişkin ve gelişen insan beyninin nöronlarında büyük oranda ifade edilir. İkincisi, NRG1-aracılı ErbB4 sinyalleme, nöroenez, sinaptik plastisite, nöronal göç, aksonal haritalanma, sinaps oluşumu ve GABAA ve NMDA reseptörlü nörotransmisyonun düzenlenmesi dâhil hastalıkla ilişkili olduğu iddia edilen nörobiyolojik olaylarda yer almaktadır. Üçüncüsü, ErbB4 geni için heterozigot olan mutant fareler, şizofreni benzeri davranışsal fenotipler olan kemirgen modelleri sergilerler. Ve son olarak, NRG1 aracılı ErbB4 aktivasyonu ve ErbB4 splice izoform gen ekspresyonunda değişiklikler, hastaların beyinlerinde rapor edilmiştir (84). Başka bir çalışmada ise şizofreni hastalarının prefrontal korteksinde NRG1 ve ERBB4 protein seviyelerinin arttığını göstermiştir (93). Şizofrenide, beyin gelişimini etkileyen sinyal iletimi ve yollarının altında yatan aday genlerle ilgili süreçlerin ortaya çıkarılması son birkaç yıldır büyük ilgi görmektedir ve hayvanlar, in vitro ve postmortem numunelerde kapsamlı çalışmalar yapılmaktadır.

ErbB4'ün şizofreni duyarlılığında rol oynadığını ve ErbB4 ile hastalık arasında doğrudan bir bağlantı olduğunu gösterilen ilk çalışma Silberg ve arkadaşlarının Aşkenazi Yahudilerinde yaptığı bir assosiyasyon çalışmasında bulunmuştur. 59 şizofreni hastası ve 130 kontrolün alındığı bu çalışmada 19 SNP taranmış ve bir bağlantı dengesizliği bloğundan (LD) 3 SNP (rs707284–rs839523–rs7598440) hastalıkla ilişkili bulunmuştur

(82). Bu çalışmayı takiben ERBB4 geninde birçok SNP İngiltere ve İrlanda popülasyonlarının yanı sıra Han Kore ve Çin, USA'da yaşayan Afrikalı, Tayvan popülasyonlarında da taranmıştır (5,83,84,86,94).

ERBB4, umut verici şizofreni aday genlerinden biridir. Bu çalışmada şizofreni ile ilişki kurmak için bir ERBB4 SNP (rs1026882) araştırdık. rs1026882, intronda bulunan bir SNP'dir ve şizofreni ile ilişkili olabilir (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1026882>). İntronlardaki SNP'ler büyük öneme sahip olabilir, çünkü intronlar splice sinyalleri ve bazen düzenleyici sekansları içerir. İntronlardaki değişiklikler messenger RNA'da ve varsayılan ekleme (splicing) ile non-coding RNA sekanlarında bozulmalara, transkripsiyon faktörlerinin bağlanmasında hatalara, düşük ya da yüksek transkripsiyona ve protein aktivitelerinde değişikliklere sebep olabilirler. Bu çalışmada Doğu Anadolu Coğrafyası üzerinde bulunan Malatya'dan toplanan bir grup Türk şizofreni hastası (n = 96) ve bir eşleştirilmiş kontrol grubunda (n = 100) bir SNP (rs1026882) tarandı. Genotip tarama ve asosiyasyon analizlerimiz, söz konusu SNP ile şizofreni gelişimi arasında alel ve genotip düzeyinde bir ilişkiyi destekleyen kanıtlar ortaya koymadı. Tek SNP analizlerinde, bu SNP'nin alternatif alellerinin (C ve T) frekansları için hasta ve kontrol grupları benzer bulundu. İki grup arasında allel dağılımı açısından anlamlı fark yoktu, diğer bir deyişle allelik bir ilişkinin varlığını destekleyen herhangi bir kanıt yoktu. Bu SNP'nin genotip frekanslarını vaka ve kontrol grupları arasında karşılaştırdığımızda, anlamlı bir fark göremedik ve genotipik bir ilişki için de yeterli kanıt bulunmadı.

Bildiğimiz kadarıyla bu SNP'in, Türkiye'nin herhangi bir yerinde yaşayan bir popülasyondan toplanan örneklerde şizofreni ile ilişkisini araştıran ilk çalışmadır. Örneklerimiz sınırlı bir coğrafi bölgeden toplandığından, Türk Nüfusunun tamamını yansıtmayabilir. ERBB4 geninin, şizofreni için riski etkileyebileceğine dair ortaya çıkan kanıtlara rağmen, NRG1 ile birlikte düşünüldüğünde, az sayıda ancak önemli çalışmalar ERBB4 varyantlarının şizofreni ile doğrudan ilişkilendirildiğini göstermektedir(7). rs1026882 için ilk çalışma Nicodemus ve ark. tarafından yapılmış olup ERBB4'ün söz konusu SNP'i ile şizofreni arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (95). Bu sonuç bizim verilerimizle uyumludur. Ancak aynı çalışmada Nicodemus ve ark, ERBB4 SNP rs1026882'nin DLPFC'deki NRG1 yolu ile etkileşimlerinin, sağlıklı deneklerde standart bir iki haftalık çalışma belleği görevi sırasında kortikal işlemlerde verimsizliği arttırdığını saptamıştır. Önceki bulgular, NRG1 (rs10503929) ve onun reseptörü ERBB4 (rs1026882) arasındaki epiztas ve bu iki SNP ve AKT1 (rs2494734) ile üç yönlü bir etkileşimi göstermektedir. Epistatik etkiler, NRG1 ile ilgili genetik varyasyonlar ve

ErbB4 reseptörleri N-metil-D-aspartik asit (NMDA) aktarımı arasında özellikle önemli olabilir ve polimorfizmlerin kortikal aktivasyon ve biliş gibi karmaşık fenotipik özellikler üzerindeki etkisinin eksikliğini açıklamaya katkıda bulunabilir (7,95,96). Norton ve ark. ERBB4 ve NRG1 geninde 15 SNP üzerinde yapıları assosiyasyon(ilişkilendirme) analizi sonucunda genotip ve allel frekansları için ilişki bulunamamıştır. Benzer şekilde bireysel haplotip analizi için de kanıt bulunamamıştır. Daha sonra lokus-lokus etkileşimi için ileri analizler yapılmış ve ErbB4 IVS12-15C> T genotiplerinin NRG1 şizofreni ile ilişkili haplotipi ile etkileşimi için kanıtlar bulunmuştur. Post-hoc analizinde ise etkileşimin niteliğinin, İzlandalı NRG1 risk haplotipine sahip şizofrenlerde ERBB4 IVS12-15C> T heterozigotlarının daha fazla olduğu ortaya çıkmıştır (83). Çin popülasyonunda yapılan başka bir çalışmada ise sonuçlar, kodlayıcı-sinonim bir polimorfizmin (rs3748962, Val1065Val) şizofreni ile genotipik ve allelik ilişkide olduğunu göstermiştir. rs3748962-TT tipi ile karşılaştırıldığında, rs3748962-CT ve rs3748962-CC tipi olanlar 1.74- ve 2.64 kat daha fazla şizofreni riski taşıdıkları saptanmıştır. Ayrıca, şizofreni hastalarında rs3791709-rs2289086-rs3748962 haplotip ATC sıklığının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (86). Nicodemus ve ark. yaptığı aile bazlı çalışmada ise bağımsız iki aile örneği(Kafkas ve Afrikalı Amerikan) araştırılmış ve şizofreni ile anlamlı şekilde ilişkili 3-SNP haplotipi ortaya çıkarmıştır (rs3748962-rs2289086-rs3791709)(94). Japonya’da 2008 yılında yapılan bir çalışmada ERBB4 ve NRG1 geninde 18 SNP taranmış ve allel frekansları ve genotip dağılımları açısından anlamlı sonuç bulunamamıştır. Daha sonra yapılan etkileşim analizlerinde NRG1’de rs2919381 ERBB4’te rs7560730 arasında önemli etkileşimler gözlenmiştir. NRG1(rs2919381)-ERBB4(7560730) için GA-CT, GG-TT ve AA-TT genotip kombinasyonları bulunan hastalarda şizofreni riski artışı gözlenmiştir(85). Bizim çalışmamızda da tek başına ERBB4 geni rs1026882 SNP’i ile şizofreni ilişkisi için kanıt bulunamamıştır. Daha büyük örneklemede daha fazla polimorfizmle etkileşim analizlerine ihtiyaç vardır.

Şizotipal özellikler ve / veya stres altında ortaya çıkan psikotik deneyim gibi subklinik psikoz fenotipleri, klinik bozuklukta yaygın, geçici, gelişimsel ve etiyolojik süreklilik sergileyen ve büyük ölçüde kalıtsal olduğu kabul edilen durumlardır (97,98). Bu subklinik fenotipler de, genel popülasyonda yaygın olan şizofreni duyarlılık alellerinin potansiyel hedefleri olabilir ve bu etkiyi araştırmak için bu fenotipleri de hesaba katmak faydalı olabilir.

Bununla birlikte, aynı zamanda, 2012 tarihli bir çalışma, daha önce Silberg ve arkadaşlarının yaptığı Aşkenazi Yahudilerinde yaptığı çalışmada şizofreni ile ilişkili

bulunan 2 SNP (rs707824 ve rs839523) hem SNP'de hem de haplotipik seviyelerde ErbB4 geni ile şizofreni arasında bir ilişki göstermeyerek ve bipolar afektif bozukluk ile ilişkili bulunarak bu sonuçlarla çelişmiştir (99). ERBB4 ile şizofreni arasındaki ilişkinin farklı kökenlere sahip toplumlar arasındaki tutarsız kanıtı, şizofreni için risk varyasyonları kümelerinin bazı bölümlerinin etnik topluluklar arasında farklılık gösterebileceği anlamına da gelebilir.

ErbB4, alternatif eşleşme(splicing) yoluyla birkaç farklı izoform üretebilen karmaşık bir gendir (100). Kanıtlar, değişen ekspresyon(ifade), eşleşme veya ErbB4 gen fonksiyonunun şizofreni ile ilişkisinin altında olabileceğini göstermektedir. ErbB4'ün karmaşık ifade modeli, ErbB4'ün de karmaşık bir düzenleme moduna sahip olduğunu düşündürmektedir. ErbB4 mRNA'sının şizofrenide gözlenen yukarı ekspresyonu, altta yatan mekanizmaları daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyan NRG1 gibi diğer genlerin değiştirilmiş ekspresyonu ile aydınlatılabilir (101).

Ayrıca, kullanılan yöntem ve asosiyasyonun değerlendirilmesi için yapılan test çok önemli bir konudur. Bahsedilen SNP'lerin çoğunda bağlantı dengesizliği (LD) ve haplotip çalışmalarından sonra şizofreni ile ilişki bulunmuştur. Çalışmamız bir vaka kontrol çalışması olup, Türk popülasyonunda bir bağlantı dengesizliği çalışmasından sonra bir ilişki bulunabilir. Bununla birlikte, ERBB4'ün Türk popülasyonundaki rolünü netleştirmek için daha büyük örneklem büyüklüğü ve sistematik bir LD-temelli marker seçimi gerekli olabilir. Genel olarak, ErbB4 ve şizofreni arasındaki ilişkiye dair tutarsız bulgular araştırılan fenotipin hem klinik hem de biyolojik olarak şizofreninin oldukça heterojen bir bozukluk olduğu gerçeğinden kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca, kontrol grubu yaş olarak hasta grubu ile eşleşmedi ve bu da sonuçları etkileyebilir.

Bazı araştırmacılar, klinik fenotiplerin, duyarlı genlerin teşhisi ile daha yakından ilişkili olduğunu önermişlerdir (102,103). Ayrıca, psikopatolojik boyutlar gibi niceliksel özelliklerin, genotip-fenotip ilişkisinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacağı öne sürülmüştür(104,105). İrlanda'da şizofreni ailelerinde yapılan bir çalışmada kardeş çiftlerinde psikotik semptomların benzerliğini incelenmiş ve neredeyse tüm önemli psikotik semptomlarda anlamlı kardeş benzerliği görülmüş; çoğu korelasyon 0.10 ile 0.30 arasında bulunmuştur (106,107). Malhotra ve ark., nöroleptik almayan şizofreni hastalarında halüsinasyonların ciddiyetinin, serotonin taşıyıcı lokusundaki fonksiyonel bir polimorfizm tarafından anlamlı şekilde tahmin edildiğini saptamıştır (108).

Az sayıda çalışma NRG1 veya ErbB4 genlerinin şizofreni semptom boyutlarıyla ilişkisini araştırmış ve sıklıkla çelişkili sonuçlar bulmuşlardır (109–112).

Buonanno ve ark. yaptıkları bir çalışmada ERBB4'ün GABAerjik nöronlarda yüksek ekspresyonlu bir pos-sinaptik bir reseptör olduğunu ve NRG1 ile birlikte GABAerjik ve dopaminerjik yolların ve ayrıca glutamat salımının aracılık ettiği sinaptik plastisite işlemlerinin düzenlenmesinde de rol oynadığını ve bu yollardaki bozulmaların şizofrenide gözlenen bilişsel, pozitif ve negatif semptomların gelişiminde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (113). Tosato ve arkadaşlarının 461 İskoçyalı ve 439 Alman şizofreni hastalarında SANS ve SAPS ölçeği kullanarak yaptıkları bir çalışmada taranan NRG1 ve/veya ERBB4 SNP'lerin çoğu İskoç örneğinde pozitif negatif ve genel puanlarla nominal bir ilişki göstermiş olup sonuçlar Alman örneği ile onaylanmamıştır (114). Rethelyi ve ark. macar Kafkas kökenli şizofreni hastalarında yaptıkları çalışmada hastaları pozitif ve negatif semptom ölçeği ile değerlendirmiş ve pozitif, negatif, depresyon, hostilite/eksitabilite ve bilişsel fonksiyonlar olarak alt gruplarına ayırmıştır. NRG1 geninde incelenen 4 SNP'te (rs221132, rs221533, rs241930, rs243177) allelik ilişki bulunamamıştır. Ancak şizofreni ilişkili bulunmayan RGS4 rs10917670 (G)'nin depresyon faktörü ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu dikkat çekici sonucunu bulmuşlardır (112).

Şizofreniye ait belirtileri pozitif ve negatif olarak iki grupta toplamak mümkündür. Pozitif belirtiler; varsanılar, sanrılar, düşünce bozuklukları, dağınık konuşma ve davranışları belirtir. Negatif belirtiler ise duygulanımın yoğunluk ve genişliğindeki kısıtlanmayı (duygulanımda küntleşme), düşünce ve konuşmanın üretkenliği ve akıcılığındaki yoksulluğu (alogia), amaca yönelik davranışları başlatmadaki güçlüğü ve eksikliği, irade/istenç eksikliği (avolition), zevk alma ve ilgi gösterme yeteneğinin kaybı (anhedonia) ile ifade edilir (115–117).

Bu çalışmada ayrıca toplanan şizofreni hastası kohortunda ErbB4 geni rs1026882 SNP'nin SAPS ve SANS tarafından değerlendirilerek genotiplerin semptom boyutlarıyla ilişkili olup olmadığını test ettik. Genotipler arasında SAPS ve SANS toplam puanları için anlamlılık saptanmadı. Alt parametrelerden ise sadece SANS alt parametresi olan enerji ve isteğin azalması alt parametresi için anlamlılık ($p < 0,005$) saptanması üzerine yapılan post-hoc analizinde CC genotipinde enerji ve isteğin azalması CT genotipine göre anlamlı bulunurken CC ve TT ile CT ve TT genotipleri arasında anlamlılık bulunmadı. SANS alp parametrelerinden zevk alamama ve toplumsal çekilme parametresi anlamlılığa yakın sonuçlandı ($p = 0,059$). Sonuçlarımızda SAPS ve SANS'ı yatan/ayaktan hastalarda ilaçlı tedavinin herhangi bir evresi sırasında kesitsel olarak değerlendirdik. Bu, PANSS'in gerçek alt tiplerin veya şizofreni kategorilerinin tanımlanması için uygun bir

araç olup olmadığı sorusunu sorabilir. SANS ve SAPS genellikle şizofreninin negatif ve pozitif belirtileri için klinisyen derecelendirmeleri olarak kabul edilmelerine rağmen, sadece bir tanısal veri kaynağı sağlarlar. Longitudinal klinik değerlendirmeler, aile görüşmeleri ve tıbbi kayıtları içeren çoklu değerlendirme sistemi, fenotipin daha iyi bir belirlenmesini sağlayabilir. Sonuçlarımızın kısmen de olsa genetik varyantların şizofreni semptomları üzerindeki gerçek etkisini kısmen kapsayan farmakolojik tedavinin bir etkisini yansıtması da mümkündür. Antipsikotik tedavinin ve hastalığın süresinin hastalarımızdaki klinik semptomlar üzerindeki muhtemel etkileri de çalışmamızın sınırlılıkları arasındadır. Semptom derecelendirmelerimizin çevresel risk faktörleri (ör. perinatal komplikasyonla, suistimal vs. olmak üzere) üzerinde kontrolümüz olmadığı bir dizi faktörden etkilenme ihtimalinin olduğu gen-çevre etkileşimi göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu kavramsal sınırlama ile bile, SAPS ve SANS alt ölçekleri, polimorfizmler ile psikopatolojik görüntüler arasındaki potansiyel ilişkiyi araştıran çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Bu nedenle incelenen tüm duyarlılık değişkenlerinin yalnızca birikmiş etkisi, psikotik belirtilerin başlamasına yol açacaktır, ancak her genetik polimorfizm ayrı ayrı ilişkilendirme bulgularında güç kaybına yol açabilir. Şizofreni genetiğinin tutarlı ve net bir sonucunu elde etmedeki zorluk, hastalığın belirgin klinik ve nörobiyolojik heterojenliğini yansıtmaktadır. Şizofrenide klinik heterojeniteyi yakalamak için kapsamlı ve bütüncül bir model hala eksiktir (114). Sonuç olarak, şizofreninin belirtilere dayanarak fenotiplere ayrılması ve daha sonra biyolojik fonksiyonlarına ve bu bozuklukta muhtemel katılımlarına göre genlere odaklanması, genetik çalışmalarda zorlayıcı genetik ilişkilerin eksikliğinin üstesinden gelmek için iyi bir yaklaşım olabilir.

Genetik varyasyonun azaltılmasının, fenotipik varyasyonun homojen alt gruplarının araştırılmasıyla ve böylece genetik ilişkinin tespit edilmesinin daha muhtemel hale getirilmesi varsayımına dayanarak hastaları belli gruplar ayırdık.

Çalışmamızda hasta grubu tedavi kayıtları, hastalardan ve akrabalarından elde edilen öykü ve hastaların doğrudan gözlenmesi dâhil mevcut tüm bilgilere dayandırılarak deficit ve non-deficit olarak sınıflandırmış ve genotiplerle karşılaştırdık. Deficit ve non-deficit hastalarla rs1026882 SNP'inin genotipleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Carpenter ve arkadaşları (1988) negatif belirtiler alanındaki araştırmaların geçici ve/veya ikincil negatif semptomlardan çok, kalıcı veya değişmeyen birincil negatif semptomları olan hastalar üzerinde yoğunlaştırılması gerektiğini vurgulamışlar ve "eksiklik sendromu"nu (deficit syndrome) tanımlamışlardır. En geniş anlamıyla deficit sendrom klinik

stabilite dönemlerinde sürekli olarak mevcut olan depresyon, endişe, ilaç yan etkisi, pozitif semptomlar, madde kötüye kullanımı veya psikososyal yoksunluk ile açıklanamayan negatif belirtiler olarak tanımlanabilir. Eksiklik Sendromu' nun primer belirtisi “canlılık ve ilgi kaybı” dır. Eksiklik sendromu için kriterleri karşılayan hastalar başlangıçta daha şiddetli uzun süreli sosyal ve mesleki engellilerden de muzdariptir ve iyileşme şansı daha azdır (118–121).

Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla deficit hastalarda ERBB4 genotiplerini araştıran ilk çalışmadır. Bakker ve ark. 2004 yılında Hollanda'da yaptığı 282 şizofreni hastası ile yaptığı çalışmada NRG1 SNP8NRG221533, T alelinin nondeficit hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir(109). 2009 yılında Macar şizofrenlerde yapılan başka bir çalışmada ise NRG1'de SNP8NRG241930 (G alleli)ve DTNBP1'de rs1011313 (C alleli), ND şizofreni ile ilişkilendirildi(112). Eksiklik şizofreni için duyarlılık genlerinin tanımlanması çok değerli olabilir, çünkü negatif belirtiler işlevselliğin bozulmasının önemli bir nedenidir ve çoğunlukla mevcut tedaviye dirençlidir. Çalışmamızda deficit semptomlar ile ERBB4 ün söz konusu SNP'i arasında ilişki bulmayı umduk. Daha önce ERBB4 genotipi ile yapılan mevcut bir çalışma olmadığı için sonuçlarımızı karşılaştıramadık. Birçok deficit hastada görülen hızlı ve kalıcı klinik bozulma, önerilen gen sistemleri ve çevresel faktörlerin baskın olduğu bir dejeneratif sürecin sonucu olabilir. Doğum komplikasyonları gibi prenatal ve postnatal olaylar hastanın travmatik yaşam olayları, hastalığın ve tedaviye kadar geçen süre gibi karıştırıcı çevresel faktörleri hesaba katmamış olmaz göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle, şizofrenide semptomatolojik ve genetik heterojenite arasındaki bağlantıyı çözmek için stabil belirti kümelerine odaklanan ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak ERBB4'ün nörogenez, nöronal migrasyon ve sinaptik plastisitede varsayımsal işlevleri, nondeficit şizofreninin de nörogelişimsel bir neden olduğunu göstermektedir.

Şizofreni altta yatan pek çok etiyolojinin toplamıdır ve tanı ölçütlerine ek olarak birçok belirtinin de bulunduğunu belirtmek gereklidir. İntihar, şiddet davranışı ve içgörü eksikliği şizofreninin iyi bilinen klinik özellikleridir.

İntihar düşüncesi ve davranışı riskinin hem biyolojik hem de psikososyal belirleyiciler dâhil olmak üzere çok faktörlü olduğu düşünülmektedir. Şizofreninin genetik kırılganlığını anlamadaki ilerlemelere rağmen, şizofreni risk varyantlarının belirti şiddetine ve intihar davranışı da dâhil olmak üzere kötü sonuca aracılık ettiği mekanizmalar hakkında çok az şey bulunmuştur (122). Şizofrenlerde intihar davranışı üzerine genetik çalışmalar sıklıkla serotonin ve dopamin metabolizması ile ilgili COMT,

HTR2A(serotonin 2A reseptör) ve TH(tirozin hidroksilaz) genleri ile yapılmıştır. HTR2A geni ile 67 şizofeni hastasında Kanada’ da yapılan çalışmada taranan 25 SNP’ten altısı intihar ile nominal ilişki göstermiştir (122). Yapılan başka bir çalışmada inflamatuvar yolaklarda rol alan ITIH geni rs2239547 SNP’ini bipolar bozukluk ve şizofreni hastalarında birlikte ve ayrı ayrı taramış T alelilini geriye dönük olarak sorguladığı intihar davranışı ile ilişkili bulmuştur (123).

Şizofreni ile ilişkili saldırgan davranışın yansımaya genetik ve çevresel faktörlerin katkısı, birkaç ikiz ve evlat edinme çalışmasında araştırılmıştır; veriler, orta ila önemli bir etkinin genetik faktörlere atfedilebileceğini düşündürmektedir(124). Monoamin oksidaz A (MAOA) geni, serotonin taşıyıcı triptofan hidroksilaz, katekol O-metiltransferaz (COMT) genleri her biri sürekli şiddet içeren davranışlarla ilişkilendirilmiştir (125).

İçgörü ise hastalık, belirtileri, tedavi ihtiyacı, semptomların doğru şekilde ilişkilendirilmesi ve hastalığın sonuçları hakkında farkındalığı kapsar (126). Daha uzun tedavi süresi, tedaviye yetersiz uyum, kötü tedavi sonuçları, nüks ve hastaneye yatış sayısında artış ve homocidal ve suicidal düşünce gibi bazı olumsuz klinik sonuçların içgörü ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (127). Xavier ve ark. 2018 yılında yaptığı poligenik risk skorlu ilişkilendirme çalışmasında SOX2-OT geninin rs320703 ve rs1479165 SNP’leri zayıf içgörü ile ilişkilendirilmiştir. Fonksiyonel düzeyde, SOX2-OT'nin glial ve nöronal farklılaşma ve gelişimde yer alan SOX2 ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (128). Bu kanıttan yola çıkarak ERBB4 gibi nöronal farklılaşma ve plastisite rol oynayan başka genleri araştırmak faydalı olabilir.

Bu çalışmada rs1026882 SNP’inin genotiplerinde aktif intihar düşüncesi, şiddet davranışı ve içgörü ile karşılaştırmalar yaptık. TT genotipinin CC ve CT genotipine göre intihar düşüncesi ile daha ilişkili olduğunu bulduk. Ancak şiddet davranışı ve içgörü ile ilgili anlamlı sonuçlar bulamadık. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, şizofrenide ERBB4 geni ve intihar düşüncesi, şiddet davranışı ve içgörü arasındaki ilişkinin ilk kanıtını sunmaktadır. Daha önce ERBB4 geni için bu belirtileri araştıran bir çalışma bildiğimiz kadarıyla yoktur.

Ancak örneklem sayımızın mütevazılığı, içgörünün tanımındaki kısıtlılıklar, eğitim düzeyi, yaşadığı çevre ve sosyal destek gibi içgörüyü, şiddet ve intiharı etkileyebilecek çevresel faktörlerin göz önünde bulundurulmaması sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Sonuç olarak, şizofreni de intihara ve şiddete eğilim de, genler, gen-gen etkileşimleri, gen-çevre etkileşimleri ve / veya genlerin ekspresyonunu değiştiren

çevresel faktörler ve / veya çevresel faktörler tarafından açıklanabilir. Ayrıca, rs1026882 genotiplerindeki yanıtta farkın sadece şansa bağlı olabileceğini göz ardı edemeyiz. Bu konuyu daha fazla analiz etmek için ek genetik çalışmalara ihtiyaç vardır. Çok sayıda denek ve diğer teşhis kategorileri ile yapılacak daha ileri çalışmalar, ERBB4 geninin genetik mekanizması ve intihar, şiddet ile içgörünün psikiyatrik bozukluklardaki rolü hakkında fikir verebilir.

Erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı şizofreni pozitif ve negatif belirtileri ortak olarak paylaşırlar. Ancak erken başlangıçlı şizofreni sinsi bir başlangıç, daha şiddetli premorbid nörogelişimsel anormallikler, daha şiddetli varsanılar, sürekli künt affekt, daha yüksek ailevi psikopatoloji oranı, tedaviye daha küçük yanıt, daha kötü sonuç ve yetişkin başlangıçlı şizofreniye kıyasla daha ciddi bilişsel performans gösterirler (129,130). Şizofreninin daha doğru teşhisi ve daha iyi tedavisi için bu konunun daha iyi anlaşılması önemlidir. ERBB4 nörogelişimde rolü olan bir genidir. Bu sebeple biz çalışmamızda hasta grubunu hastalığın başlangıç yaşına göre 18 yaş ve öncesi ile 18 yaş sonrası gruplara ayırarak genotip ilişkisini araştırdık. Hastalığın erken başlangıçlı şizofreni ile ERBB4 rs1026882 genotipi ilişkisi için yeterli kanıt bulamadık. ERBB4 söz konusu polimorfizmi genotipleri arasındaki başlangıç yaşında gözlemlenen heterojenite değerlendirilen özellik ve gen ortamı ve / veya gen-gen etkileşimlerinde heterojenliği yansıtabilir. Ayrıca, farklı etnik kökenlere, araştırma yollarına, başlangıç yaşının tanımına, cinsiyete ve farklı genotip tahlillerine sahip numuneler arasındaki farklılıkları yansıtabilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışma Türk toplumunda ERBB4 rs1026882 SNP'ini tarayan ilk çalışmadır. Bu çalışmada aynı zamanda söz konusu SNP genotipleri ile şizofreni fenotipleri ilişkisini araştırdık. Sonuç olarak, şizofreni ile Malatya-Türkiye'den topladığımız vaka kontrol gruplarında ERBB4 geninde yer alan SNP (rs1026882) arasında bir ilişki olduğuna dair bir kanıt bulamadık. SNP rs1026882'nin SANS enerji ve istek azalması alt parametresi medyan puanının CC genotipinde CT genotipine göre, aktif intihar düşüncesinin ise TT genotipinde diğer genotiplerden daha sık olduğunu bulduk.

ERBB4 ile ilgili çalışmaların sonuçları tutarsızdır ve çoğaltılmalıdır. Etnik karışıklık ve nüfusun katmanlaşması bu tür çalışmaların başlıca problemleridir. Diğer bir sınırlılık ise çalışmamıza katılan örneklem sayısının yetersizliğidir. Daha geniş bir coğrafi bölgeden daha büyük grupların taranması araştırdığımız SNP'le bir ilişkinin varlığına dair kanıtların bulunmasına yardımcı olabilir. Birçok başka aday genin varlığı ve bunlar arasındaki olası epistatik etkileşimler, örneklerimizde taradığımız SNP ile bir hastalık ilişkisinin olmayışı için başka bir açıklama da olabilir. Daha fazla aday genin ve/veya genom çapında ilişkilendirme çalışmalarının taranması, bu çalışmada taradığımız popülasyonda şizofreni gelişimine katkıda bulunan genetik bileşenlerin açıklanması konusunda bize yol gösterebilir.

Genotip- fenotip ilişkisini taradığımız bu çalışmanın tutarsız sonuçlarını şizofreni hastalığını klinik heterojenitesine ve gen-çevre etkileşiminin klinik sonuçlara etkisindeki önemine atfedebiliriz. Ayrıca çalışmamızın kesitsel olması kronik bir hastalık olan şizofreninin farklı süreçlerde farklı klinik yansımasının olması da sonuçları etkilemiş olabilir.

Bu bulgular, ErbB4'ün bazı bölgelerinin, şizofreninin bazı fenotipik görünüşlerinin altında yatan biyolojik işlemlere işlevsel olarak dâhil olduğunu gösterebilir. Bulgularımız, araştırılan ERBB4 gen polimorfizminin şizofreni duyarlılığı üzerinde bir etkisinin olmadığını, ancak hastalığın olumsuz semptomlarına katkıda bulunabileceğini göstermektedir. ERBB4'ün diğer polimorfizmleri şizofreni veya şizofreninin psikopatolojik semptomları ile fonksiyonel olarak ilişkili olabilir. Özetle, çalışmamız genetik ilişki çalışmaları için belirli hasta gruplarını belirli özelliklerle tanımlamanın uygulanabilirliğini göstermiştir. Bu nedenle, daha büyük popülasyonlarda

daha homojen alt gruplarda, farklı tanı yöntemleriyle genotip-fenotip ilişkisinin araştırılmasında fayda vardır.



KAYNAKLAR

1. Pergola G, Di Carlo P, Jaffe AE, Papalino M, Chen Q, Hyde TM, vd. Prefrontal Coexpression of Schizophrenia Risk Genes Is Associated With Treatment Response in Patients. *Biol Psychiatry*. 01 Temmuz 2019;86(1):45-55.
2. Fukui N, Muratake T, Kaneko N, Amagane H, Someya T. Supportive evidence for neuregulin 1 as a susceptibility gene for schizophrenia in a Japanese population. *Neurosci Lett*. 27 Mart 2006;396(2):117-20.
3. Singh S, Kumar A, Agarwal S, Phadke SR, Jaiswal Y. Genetic insight of schizophrenia: past and future perspectives. *Gene*. 10 Şubat 2014;535(2):97-100.
4. Corvin AP, Morris DW, McGhee K, Schwaiger S, Scully P, Quinn J, vd. Confirmation and refinement of an “at-risk” haplotype for schizophrenia suggests the EST cluster, Hs.97362, as a potential susceptibility gene at the Neuregulin-1 locus. *Mol Psychiatry*. Şubat 2004;9(2):208-13.
5. Bae JS, Pasaje CFA, Park B-L, Cheong HS, Kim J-H, Kim JY, vd. Genetic association analysis of ERBB4 polymorphisms with the risk of schizophrenia and SPEM abnormality in a Korean population. *Brain Res*. 23 Temmuz 2012;1466:146-51.
6. Kainulainen V, Sundvall M, Määttä JA, Santiestevan E, Klagsbrun M, Elenius K. A natural ErbB4 isoform that does not activate phosphoinositide 3-kinase mediates proliferation but not survival or chemotaxis. *J Biol Chem*. 24 Mart 2000;275(12):8641-9.
7. Stefanis NC, Hatzimanolis A, Smyrnis N, Avramopoulos D, Evdokimidis I, van Os J, vd. Schizophrenia candidate gene ERBB4: covert routes of vulnerability to psychosis detected at the population level. *Schizophr Bull*. Mart 2013;39(2):349-57.
8. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *The Lancet*. Temmuz 2016;388(10039):86-97.
9. Tandon R, Gaebel W, Barch DM, Bustillo J, Gur RE, Heckers S, vd. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophrenia Research*. Ekim 2013;150(1):3-10.

10. Esen Danacı A, Böke Ö, Saka MC, Erol A, Ulusoy Kaymak. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. 2. Baskı. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 2018.
11. Andreasen NC. The evolving concept of schizophrenia: from Kraepelin to the present and future. *Schizophr Res.* 19 Aralık 1997;28(2-3):105-9.
12. van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet.* 22 Ağustos 2009;374(9690):635-45.
13. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh sağlığı ve bozuklukları. 2014.
14. Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *Lancet.* 19 Haziran 2004;363 (9426):2063-72.
15. Stilo SA, Murray RM. Non-Genetic Factors in Schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep.* Ekim 2019;21(10):100.
16. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, Bozkurt A. Kaplan & Sadock psikiyatri davranış bilimleri / klinik psikiyatri. 2016.
17. Cunningham C, Peters K. Aetiology of schizophrenia and implications for nursing practice: a literature review. *Issues Ment Health Nurs.* Ekim 2014;35(10):732-8.
18. Picchioni MM, Murray RM. Schizophrenia. *BMJ.* 14 Temmuz 2007;335(7610):91-5.
19. Owen MJ, Williams NM, O'Donovan MC. The Molecular Genetics of Schizophrenia: New Findings Promise New Insights. *Mol Psychiatry.* Ocak 2004;9(1):14-27.
20. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res.* 15 Nisan 2001;49(1-2):1-52.
21. Coyle JT. Schizophrenia: Basic and Clinical. *Adv Neurobiol.* 2017;15:255-80.
22. Eggers AE. A serotonin hypothesis of schizophrenia. *Medical Hypotheses.* Haziran 2013;80(6):791-4.
23. Zhou Y, Fan L, Qiu C, Jiang T. Prefrontal cortex and the dysconnectivity hypothesis of schizophrenia. *Neurosci Bull.* Nisan 2015;31(2):207-19.
24. Giraldo-Chica M, Woodward ND. Review of thalamocortical resting-state fMRI studies in schizophrenia. *Schizophrenia Research.* Şubat 2017;180:58-63.

25. Vornholt E, Luo D, Qiu W, McMichael GO, Liu Y, Gillespie N, vd. Postmortem brain tissue as an underutilized resource to study the molecular pathology of neuropsychiatric disorders across different ethnic populations. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019;102:195-207.
26. Stefan M, Travis M, Murray RM. Şizofreni Atlası. İstanbul: CSA Global Yayın Ajansı; 2004.
27. Howes O, McCutcheon R, Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: An update for the 21st century. Pratt J, editör. *J Psychopharmacol.* Şubat 2015;29(2):97-115.
28. Schmidt WJ, Reith MEA, editörler. Dopamine and glutamate in psychiatric disorders. Totowa, N.J: Humana Press; 2005. 600 s.
29. Janicak PG, editör. Schizophrenia: recent advances in diagnosis and treatment. New York, NY: Springer; 2014. 331 s.
30. Stahl SM. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi. 4. Baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık; 2015.
31. Yang AC, Tsai S-J. New Targets for Schizophrenia Treatment beyond the Dopamine Hypothesis. *Int J Mol Sci.* 03 Ağustos 2017;18(8).
32. Mohammad-Zadeh LF, Moses L, Gwaltney-Brant SM. Serotonin: a review. *J Vet Pharmacol Ther.* Haziran 2008;31(3):187-99.
33. Yavasci E, Akkaya C. Role of Serotonin in Schizophrenia. *Psikiyatride Guncel Yaklasimler - Current Approaches in Psychiatry.* 2012;4(2):237.
34. Ceylan ME. Araştırma ve klinik uygulamalarda biyolojik psikiyatri. İstanbul: Ceylan; 1993.
35. Özdemir O, Güzel Özdemir P. Glutamat Sistemi ve Şizofreni. *Psikiyatride Guncel Yaklasimler - Current Approaches in Psychiatry.* 31 Aralık 2016;8(23775):394-405.
36. Uno Y, Coyle JT. Glutamate hypothesis in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* Mayıs 2019;73(5):204-15.

37. Hu W, MacDonald ML, Elswick DE, Sweet RA. The glutamate hypothesis of schizophrenia: evidence from human brain tissue studies. *Ann N Y Acad Sci*. Mart 2015;1338:38-57.
38. Wassef A, Baker J, Kochan LD. GABA and schizophrenia: a review of basic science and clinical studies. *J Clin Psychopharmacol*. Aralık 2003;23(6):601-40.
39. Egerton A, Modinos G, Ferrera D, McGuire P. Neuroimaging studies of GABA in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 06 2017;7(6):e1147.
40. Chiapponi C, Piras F, Fagioli S, Piras F, Caltagirone C, Spalletta G. Age-related brain trajectories in schizophrenia: a systematic review of structural MRI studies. *Psychiatry Res*. 30 Kasım 2013;214(2):83-93.
41. Alptekin K, Uçok A, Ayer A, Unal A, Erol A, Ensari H, vd. Treatment Guidelines for Patients with Schizophrenia or Psychotic Disorder who are Hospitalized in a Psychiatry Clinic. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. Eylül 2014;24(3):276-88.
42. Shen WW. A history of antipsychotic drug development. *Compr Psychiatry*. Aralık 1999;40(6):407-14.
43. Maric NP, Jovicic MJ, Mihaljevic M, Miljevic C. Improving Current Treatments for Schizophrenia: Future Treatments For Schizophrenia. *Drug Dev Res*. Kasım 2016;77(7):357-67.
44. Hudepohl NS, Nasrallah HA. Antipsychotic drugs. *Handb Clin Neurol*. 2012;106:657-67.
45. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatry*. Mart 2001;158(3):360-9.
46. Muench J, Hamer AM. Adverse effects of antipsychotic medications. *Am Fam Physician*. 01 Mart 2010;81(5):617-22.
47. Meltzer HY. Update on typical and atypical antipsychotic drugs. *Annu Rev Med*. 2013;64:393-406.

48. Siafis S, Tzachanis D, Samara M, Papazisis G. Antipsychotic Drugs: From Receptor-binding Profiles to Metabolic Side Effects. *CN*. 21 Ağustos 2018;16(8):1210-23.
49. Konradi C, Heckers S. Antipsychotic drugs and neuroplasticity: insights into the treatment and neurobiology of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 15 Kasım 2001;50(10):729-42.
50. Cetin M. Treatment of Schizophrenia: Past, Present and Future. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. Haziran 2015;25(2):95-9.
51. Kato C, Petronis A, Okazaki Y, Tochigi M, Umekage T, Sasaki T. Molecular genetic studies of schizophrenia: challenges and insights. *Neurosci Res*. Ağustos 2002;43(4):295-304.
52. Tiwari AK, Zai CC, Müller DJ, Kennedy JL. Genetics in schizophrenia: where are we and what next? *Dialogues Clin Neurosci*. 2010;12(3):289-303.
53. Murphy KC. Schizophrenia and velo-cardio-facial syndrome. *The Lancet*. Şubat 2002;359(9304):426-30.
54. Arslan A. Imaging genetics of schizophrenia in the post-GWAS era. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 03 Ocak 2018;80(Pt B):155-65.
55. Teare MD, Santibañez Koref MF. Linkage analysis and the study of Mendelian disease in the era of whole exome and genome sequencing. *Brief Funct Genomics*. Eylül 2014;13(5):378-83.
56. Ott J, Wang J, Leal SM. Genetic linkage analysis in the age of whole-genome sequencing. *Nat Rev Genet*. Mayıs 2015;16(5):275-84.
57. Doherty J, O'Donovan M, Owen M. Recent genomic advances in schizophrenia. *Clinical Genetics*. Şubat 2012;81(2):103-9.
58. Maier W, Zobel A, Kühn K-U. Clinical impact of recently detected susceptibility genes for schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2006;8(1):79-84.
59. Ramos A, Rodríguez-Seoane C, Rosa I, Gorroño-Etxebarria I, Alonso J, Veiga S, vd. Proteomic Studies Reveal Disrupted in Schizophrenia 1 as a Player in Both Neurodevelopment and Synaptic Function. *Int J Mol Sci*. 29 2018;20(1).

60. Akbarian S. Epigenetic mechanisms in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*. Eylül 2014;16(3):405-17.
61. Avramopoulos D. Recent Advances in the Genetics of Schizophrenia. *Mol Neuropsychiatry*. Haziran 2018;4(1):35-51.
62. Kataria H, Alizadeh A, Karimi-Abdolrezaee S. Neuregulin-1/ErbB network: An emerging modulator of nervous system injury and repair. *Prog Neurobiol*. Eylül 2019;180:101643.
63. Mei L, Xiong W-C. Neuregulin 1 in neural development, synaptic plasticity and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*. Haziran 2008;9(6):437-52.
64. Mostaid MS, Lloyd D, Liberg B, Sundram S, Pereira A, Pantelis C, vd. Neuregulin-1 and schizophrenia in the genome-wide association study era. *Neurosci Biobehav Rev*. Eylül 2016;68:387-409.
65. O'Tuathaigh CMP, Babovic D, O'Sullivan GJ, Clifford JJ, Tighe O, Croke DT, vd. Phenotypic characterization of spatial cognition and social behavior in mice with "knockout" of the schizophrenia risk gene neuregulin 1. *Neuroscience*. 15 Haziran 2007;147(1):18-27.
66. Owen MJ. Genomic approaches to schizophrenia. *Clin Ther*. 2005;27 Suppl A:S2-7.
67. Veikkolainen V, Vaparanta K, Halkilahti K, Iljin K, Sundvall M, Elenius K. Function of *ERBB4* is determined by alternative splicing. *Cell Cycle*. 15 Ağustos 2011;10(16):2647-57.
68. Wang Z. ErbB Receptors and Cancer. *Methods Mol Biol*. 2017;1652:3-35.
69. Sundvall M, Iljin K, Kilpinen S, Sara H, Kallioniemi O-P, Elenius K. Role of ErbB4 in breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. Haziran 2008;13(2):259-68.
70. Pan B, Huang X-F, Deng C. Antipsychotic treatment and neuregulin 1-ErbB4 signalling in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 01 Haziran 2011;35(4):924-30.
71. Mei L, Nave K-A. Neuregulin-ERBB Signaling in the Nervous System and Neuropsychiatric Diseases. *Neuron*. Temmuz 2014;83(1):27-49.

72. Bennett M. Positive and negative symptoms in schizophrenia: the NMDA receptor hypofunction hypothesis, neuregulin/ErbB4 and synapse regression. *Aust N Z J Psychiatry*. Ağustos 2009;43(8):711-21.
73. Jaaro-Peled H, Hayashi-Takagi A, Seshadri S, Kamiya A, Brandon NJ, Sawa A. Neurodevelopmental mechanisms of schizophrenia: understanding disturbed postnatal brain maturation through neuregulin-1-ErbB4 and DISC1. *Trends Neurosci*. Eylül 2009;32(9):485-95.
74. Tan Z, Robinson HL, Yin D-M, Liu Y, Liu F, Wang H, vd. Dynamic ErbB4 Activity in Hippocampal-Prefrontal Synchrony and Top-Down Attention in Rodents. *Neuron*. 18 2018;98(2):380-393.e4.
75. Aitken N, Smith S, Schwarz C, Morin PA. Single nucleotide polymorphism (SNP) discovery in mammals: a targeted-gene approach: SNP DISCOVERY IN MAMMALS. *Molecular Ecology*. 06 Nisan 2004;13(6):1423-31.
76. Garvin MR, Saitoh K, Gharrett AJ. Application of single nucleotide polymorphisms to non-model species: a technical review: Invited Technical Review. *Molecular Ecology Resources*. Kasım 2010;10(6):915-34.
77. Gut IG. Automation in genotyping of single nucleotide polymorphisms. *Hum Mutat*. Haziran 2001;17(6):475-92.
78. Kwok P-Y, Gu Z. Single nucleotide polymorphism libraries: why and how are we building them? *Molecular Medicine Today*. Aralık 1999;5(12):538-43.
79. Syvänen AC. Accessing genetic variation: genotyping single nucleotide polymorphisms. *Nat Rev Genet*. Aralık 2001;2(12):930-42.
80. Mooney S. Bioinformatics approaches and resources for single nucleotide polymorphism functional analysis. *Briefings in Bioinformatics*. 01 Ocak 2005;6(1):44-56.
81. Sözen MM, Kartalcı Ş. Screening of three ERBB4 gene polymorphisms in a group of Turkish schizophrenia patients and controls / ERBB4 genindeki üç polimorfizmin bir Türk şizofreni hasta grubunda ve kontrollerde taranması. *Turkish Journal of Biochemistry [Internet]*. 01 Ocak 2015 [a.yer 11 Kasım 2019];40(6). Erişim adresi: <https://www.degruyter.com/view/j/tjb.2015.40.issue-6/tjb-2015-0036/tjb-2015-0036.xml>

82. Silberberg G, Darvasi A, Pinkas-Kramarski R, Navon R. The involvement of ErbB4 with schizophrenia: association and expression studies. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 05 Mart 2006;141B(2):142-8.
83. Norton N, Moskvina V, Morris DW, Bray NJ, Zammit S, Williams NM, vd. Evidence that interaction between neuregulin 1 and its receptor erbB4 increases susceptibility to schizophrenia. *Am J Med Genet.* 05 Ocak 2006;141B(1):96-101.
84. Law AJ, Kleinman JE, Weinberger DR, Weickert CS. Disease-associated intronic variants in the ErbB4 gene are related to altered ErbB4 splice-variant expression in the brain in schizophrenia. *Human Molecular Genetics.* 15 Ocak 2007;16(2):129-41.
85. Shiota S, Tochigi M, Shimada H, Ohashi J, Kasai K, Kato N, vd. Association and interaction analyses of NRG1 and ERBB4 genes with schizophrenia in a Japanese population. *J Hum Genet.* Ekim 2008;53(10):929-35.
86. Lu C-L, Wang Y-C, Chen J-Y, Lai I-C, Liou Y-J. Support for the involvement of the ERBB4 gene in schizophrenia: a genetic association analysis. *Neurosci Lett.* 06 Eylül 2010;481(2):120-5.
87. Feng Y, Cheng D, Zhang C, Li Y, Zhang Z, Wang J, vd. Association between ErbB4 single nucleotide polymorphisms and susceptibility to schizophrenia: A meta-analysis of case-control studies. *Medicine.* Şubat 2017;96(8):e5920.
88. Andreasen NC, Olsen S. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry.* Temmuz 1982;39(7):789-94.
89. Erkoç Ş, Erkonaç O, Ataklı C, Özmen E. Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeğinin Güvenilirliği ve Geçerliliği. *Düşünen Adam.* 1991;(2):20-4.
90. Aas IHM. Global Assessment of Functioning (GAF): properties and frontier of current knowledge. *Ann Gen Psychiatry.* 07 Mayıs 2010;9:20.
91. Temiz S, Güleç G, Kaptanoğlu C. Depresif Duygu Durum ile Giden Uyum Bozukluğunun Klinik Açından Major Depresif Bozukluk ile Karşılaştırılması. npa. 01 Eylül 2012;49(3):20-8.
92. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, vd. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Primers.* 12 2015;1:15067.

93. Chong VZ, Thompson M, Beltaifa S, Webster MJ, Law AJ, Weickert CS. Elevated neuregulin-1 and ErbB4 protein in the prefrontal cortex of schizophrenic patients. *Schizophr Res.* Mart 2008;100(1-3):270-80.
94. Nicodemus KK, Luna A, Vakkalanka R, Goldberg T, Egan M, Straub RE, vd. Further evidence for association between ErbB4 and schizophrenia and influence on cognitive intermediate phenotypes in healthy controls. *Mol Psychiatry.* Aralık 2006;11(12):1062-5.
95. Nicodemus KK, Law AJ, Radulescu E, Luna A, Kolachana B, Vakkalanka R, vd. Biological validation of increased schizophrenia risk with NRG1, ERBB4, and AKT1 epistasis via functional neuroimaging in healthy controls. *Arch Gen Psychiatry.* Ekim 2010;67(10):991-1001.
96. Díez A, Cieza-Borrella C, Suazo V, González-Sarmiento R, Papiol S, Molina V. Cognitive outcome and gamma noise power unrelated to neuregulin 1 and 3 variation in schizophrenia. *Ann Gen Psychiatry.* 2014;13:18.
97. Kelleher I, Cannon M. Psychotic-like experiences in the general population: characterizing a high-risk group for psychosis. *Psychol Med.* Ocak 2011;41(1):1-6.
98. Van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I, Delespaul P, Krabbendam L. A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med.* Şubat 2009;39(2):179-95.
99. Chen P, Chen J, Huang K, Ji W, Wang T, Li T, vd. Analysis of association between common SNPs in ErbB4 and bipolar affective disorder, major depressive disorder and schizophrenia in the Han Chinese population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 10 Ocak 2012;36(1):17-21.
100. Junttila TT, Sundvall M, Määttä JA, Elenius K. Erbb4 and its isoforms: selective regulation of growth factor responses by naturally occurring receptor variants. *Trends Cardiovasc Med.* Ekim 2000;10(7):304-10.
101. Bublil EM, Yarden Y. The EGF receptor family: spearheading a merger of signaling and therapeutics. *Curr Opin Cell Biol.* Nisan 2007;19(2):124-34.
102. DeRosse P, Malhotra AK, Lencz T. Molecular genetics of the psychosis phenotype. *Can J Psychiatry.* Temmuz 2012;57(7):446-53.

103. Li T, Stefansson H, Gudfinnsson E, Cai G, Liu X, Murray RM, vd. Identification of a novel neuregulin 1 at-risk haplotype in Han schizophrenia Chinese patients, but no association with the Icelandic/Scottish risk haplotype. *Mol Psychiatry*. Temmuz 2004;9(7):698-704.
104. Tao R, Wei J, Guo Y, Yu Y, Xu Q, Shi J, vd. The PLA2G4A gene and negative symptoms in a Chinese population. *Schizophr Res*. Eylül 2006;86(1-3):326-8.
105. Wilcox MA, Faraone SV, Su J, Van Eerdewegh P, Tsuang MT. Genome scan of three quantitative traits in schizophrenia pedigrees. *Biol Psychiatry*. 01 Kasım 2002;52(9):847-54.
106. Kendler KS, Karkowski-Shuman L, O'Neill FA, Straub RE, MacLean CJ, Walsh D. Resemblance of psychotic symptoms and syndromes in affected sibling pairs from the Irish Study of High-Density Schizophrenia Families: evidence for possible etiologic heterogeneity. *Am J Psychiatry*. Şubat 1997;154(2):191-8.
107. Kendler KS, Myers JM, O'Neill FA, Martin R, Murphy B, MacLean CJ, vd. Clinical features of schizophrenia and linkage to chromosomes 5q, 6p, 8p, and 10p in the Irish Study of High-Density Schizophrenia Families. *Am J Psychiatry*. Mart 2000;157(3):402-8.
108. Malhotra AK, Goldman D, Mazzanti C, Clifton A, Breier A, Pickar D. A functional serotonin transporter (5-HTT) polymorphism is associated with psychosis in neuroleptic-free schizophrenics. *Mol Psychiatry*. Temmuz 1998;3(4):328-32.
109. Bakker SC, Hoogendoorn MLC, Hendriks J, Verzijlbergen K, Caron S, Verduijn W, vd. The PIP5K2A and RGS4 genes are differentially associated with deficit and non-deficit schizophrenia. *Genes Brain Behav*. Mart 2007;6(2):113-9.
110. Bakker SC, Hoogendoorn MLC, Selten J-P, Verduijn W, Pearson PL, Sinke RJ, vd. Neuregulin 1: genetic support for schizophrenia subtypes. *Mol Psychiatry*. Aralık 2004;9(12):1061-3.
111. Middle F, Pritchard AL, Handoko H, Haque S, Holder R, Bentham P, vd. No association between neuregulin 1 and psychotic symptoms in Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis*. 2010;20(2):561-7.
112. Réthelyi JM, Bakker SC, Polgár P, Czobor P, Strengman E, Pásztor PI, vd. Association study of NRG1, DTNBP1, RGS4, G72/G30, and PIP5K2A with

- schizophrenia and symptom severity in a Hungarian sample. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 05 Nisan 2010;153B(3):792-801.
113. Buonanno A. The neuregulin signaling pathway and schizophrenia: from genes to synapses and neural circuits. *Brain Res Bull.* 30 Eylül 2010;83(3-4):122-31.
114. Tosato S, Zanoni M, Bonetto C, Tozzi F, Francks C, Ira E, vd. No Association Between NRG1 and ErbB4 Genes and Psychopathological Symptoms of Schizophrenia. *Neuromol Med.* Aralık 2014;16(4):742-51.
115. Andreasen NC, Akiskal HS. The specificity of Bleulerian and Schneiderian symptoms: a critical reevaluation. *Psychiatr Clin North Am.* Mart 1983;6(1):41-54.
116. Andreasen NC, Carpenter WT. Diagnosis and classification of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1993;19(2):199-214.
117. Andreasen NC, Nopoulos P, Schultz S, Miller D, Gupta S, Swayze V, vd. Positive and negative symptoms of schizophrenia: past, present, and future. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1994;384:51-9.
118. Carpenter WT, Heinrichs DW, Wagman AM. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry.* Mayıs 1988;145(5):578-83.
119. Citak S, Oral ET, Aker AT, Senocak M. [Reliability and validity of the schedule for deficit syndrome in schizophrenia]. *Turk Psikiyatri Derg.* 2006;17(2):115-27.
120. Kirkpatrick B, Buchanan RW, Breier A, Carpenter WT. Depressive symptoms and the deficit syndrome of schizophrenia. *J Nerv Ment Dis.* Ağustos 1994;182(8):452-5.
121. Kirkpatrick B, Gürbüz Oflezer Ö, Delice Arslan M, Hack G, Fernandez-Egea E. An Early Developmental Marker of Deficit versus Nondeficit Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 24 Ekim 2019;45(6):1331-5.
122. Bani-Fatemi A, Jeremian R, Wang KZ, Silveira J, Zai C, Kolla NJ, vd. Epigenome-wide association study of suicide attempt in schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2018;104:192-7.
123. Finseth PI, Sønnerby IE, Djurovic S, Agartz I, Malt UF, Melle I, vd. Association analysis between suicidal behaviour and candidate genes of bipolar disorder and schizophrenia. *J Affect Disord.* Temmuz 2014;163:110-4.

124. Koen L, Kinnear CJ, Corfield VA, Emsley RA, Jordaan E, Keyter N, vd. Violence in male patients with schizophrenia: risk markers in a South African population. *Aust N Z J Psychiatry*. Nisan 2004;38(4):254-9.
125. Hodgins S, Piatosa MJ, Schiffer B. Violence among people with schizophrenia: phenotypes and neurobiology. *Curr Top Behav Neurosci*. 2014;17:329-68.
126. Amador XF, Gorman JM. Psychopathologic domains and insight in schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. Mart 1998;21(1):27-42.
127. Lehrer DS, Lorenz J. Anosognosia in schizophrenia: hidden in plain sight. *Innov Clin Neurosci*. Mays 2014;11(5-6):10-7.
128. Xavier RM, Vorderstrasse A, Keefe RSE, Dungan JR. Genetic correlates of insight in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. Mays 2018;195:290-7.
129. Chow TJ, Tee SF, Yong HS, Tang PY. Genetic Association of TCF4 and AKT1 Gene Variants with the Age at Onset of Schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 2016;73(4):233-40.
130. Ju J, Liu L, Zhang Y, Zhou Q. Effect of age onset on schizophrenia-like phenotypes and underlying mechanisms in model mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 08 2019;89:465-74.

EKLER

Ek 1. Sosyodemografik Veri Formu

Hastanın ismi:

Görüşmeci:

Doğum tarihi:

Protokol no:

Cinsiyet: ()kadın () erkek

Tarih:

Medeni durum:

Adres-telefon:

Hastalık öncesi yaşam:

Şimdiki İş Yaşamı:

()Hiç çalışmamış ()Çalışmış

()çalışmıyor ()çalışıyor

Şimdiki Yaşam Biçimi

Ailede Psikiyatrik hastalık öyküsü

() ailesiyle(anne baba kardeşler) kalıyor

(şizofreni, şizoaffektif, sanrılı)

() eşi ve/ya çocuklarıyla kalıyor

()yok

() akrabalarıyla kalıyor

() 1. Derece yakınlarında var

() yalnız yaşıyor

()2. Ve 3. Derece yakınlarında var

() diğer

Hastalığın başlangıç yaşı:

süresi:

Toplam hastaneye yatış sayısı:

Son 1 yıl içinde hastane yatış sayısı:

ve toplam yatış günü sayısı:

Hastalığın başlangıcından ilk tedaviye kadar geçen süre(yaklaşık).....(ay)

Ailenin hastaya olan desteği:

() tam () bazı alanlarda yeterli

() yetersiz kimse ilgilenmiyor ()başkaları ilgileniyor.....

Madde kullanımı ve süresi:

Şiddet Davranışı(fiziksel, sözel, aletle): ()yok () var () sayısı

İntihar düşüncesi ve yöntemi: ()yok ()var () sayısı yöntemi:

Ekt uygulaması: () yok () var

Hastalığın tipi:

- paranoid farklılaşmamış kalıntı
 dezorganize katatonik yalın
 şizoafektif

Hastalığın gidişi: (DSM-5)

- İlk dönem, o sırada akut dönemde
 İlk dönem, o sırada tam olmayan bir yatışma gösteren
 İlk dönem, o sırada tam bir yatışma gösteren
 Çoğul dönemler, o sırada akut dönemde
 Çoğul dönemler, o sırada tam olmayan bir yatışma gösteren
 Çoğul dönemler, o sırada tam yatışma gösteren

Hastalığa içgörüsü:

Şu anda: Geçmişte:

Şu anda komorbid hastalık: (fiziksel ya da psikiyatrik)

- yok var

İlaç tedavisine Uyum:

- Tedaviye uyumsuz kullanmak istemiyor
 Düzensiz ya da ikna ile kullanıyor
 Yardımla düzenli kullanıyor
 Kendiliğinden düzenli kullanıyor

Şu anda kullandığı ilaçlar ve dozları:

Gelişmiş ilaç yan etkileri:

- Distoni Akatizi Parkinsonizm Tardif diskinezi
 Diğer

Kısaca hastalık hikayesi ve ek bilgi:

Ek 2. Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SAPS)

Adı, Soyadı:				
Teşhis:				
Yaşı, Cinsiyeti:				
Skor:				
VARSANILAR				
1.İşitme Varsanıları				
2.Yorumlayıcı Sesler				
3.Aralarında Konuşulan Sesler				
4.Somatik ve Taktıl Varsanılar				
5.Koku Varsanıları				
6.Görme Varsanıları				
7.Global Olarak Varsanılar				
HEZEYANLAR				
8.Kötülük Görme Hezeyanları				
9.Kıskançlık Hezeyanları				
10.Suçluluk-Günahkârlık Hezeyanları				
11.Büyükklük Hezeyanları				
12.Dinsel Hezeyanlar				
13.Somatik Hezeyanlar				
14.Alınma Hezeyanları				
15.Kontrol Edilme Hezeyanları				
16.Düşünce Okuma Hezeyanları				
17.Düşünce Yayınlaması				
18.Düşünce Sokulması				
19.Düşünce Çekilmesi				
20.Global Olarak Hezeyanlar				
GARİP DAVRANIŞ				
21.Giyim ve Görünüş				
22.Sosyal ve Cinsel Davranış				
23.Saldırgan ve Taşkın Davranış				
24.Tekrarlayıcı veya Stereotipik Davranış				
25.Global Olarak Garip Davranış				
POZİTİF FORMALDÜŞÜNCE				
26.Düşüncenin Raydan Çıkması				
27.Teğetleme				
28.Dikişsizlik				
29.Mantıkdışılık				

30.Çevresel Konuşma				
31.Basınçlı Konuşma				
32.Çelinebilir Konuşma				
33.Klang Çağırışım				
34.Global Olarak Formal Düşünce Bozukluğu				

0=YOK 1=ŞÜPHELİ 2=HAFİF 3=ORTA 4=BELİRGİN 5=ŞİDDETLİ



Ek 3. Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SANS)

Adı, Soyadı:	Yaşı, Cinsiyeti:				
Teşhis:	Toplam Skor:				
AFEKTİF DÜZLEŞME VEYA KÖRLEŞME					
1.Değişmeyen Yüz İfadesi					
2.Azalmış Kendiliğinden Hareketler					
3.Anlamlı Jestlerin Yokluğu					
4.Affektif Yanıtsızlık					
5.Sesteki Esnekliğin Yokluğu					
6.Global Olarak Affektif Düzleşme					
ALOGİA					
7.Konuşma Yoksulluğu					
8.Konuşma İçeriğinin Yoksulluğu					
9.Blokaj					
10.Yanıt Verme Süresinin Azalması					
11. Global Olarak Alogia					
İSTEKSİZLİK-APATİ					
12.Üst Baş Özeni ve Temizlik					
13.İş ve Okulda Sebatsızlık					
14.Fizik Enerjinin Azalması					
15.Global Olarak Apati					
ANHEDONİ-ASOSYALLİK					
16.Yaratıcı İlgil ve Etkinlikler					
17.Cinsel Etkinlik					
18.Yakınlık ve Dostluk Kurma Yeteneği					
19.Arkadaş ve Akranlar ile İlişkiler					
20.Global Olarak Anhedoni					
DİKKAT					
21.Sosyal Dikkatsizlik					
22.Testler Esnasında Dikkatsizlik					
23.Global Olarak Dikkat					

0=YOK 1=ŞÜPHELİ 2=HAFİF 3=ORTA 4=BELİRGİN 5=ŞİDDETLİ

Ek 4. Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği

0: Yok
4: Orta-şiddetli
1: Çok hafif
5: Şiddetli
2: Hafif
6: Aşırı derecede şiddetli
3: Orta

1. SOMATİK UĞRAŞLAR: Beden sağlığıyla uğraşma, fiziki hastalıktan korkma, hipokondriyazis	0	1	2	3	4	5	6
2. ANKSİYETE: Hal veya gelecek için aşırı endişe, korku	0	1	2	3	4	5	6
3. DUYGUSAL İÇE KAPANMA: Spontan interaksyon kaybı, izolasyon, kişiler arası ilişkilerde yetersizlik	0	1	2	3	4	5	6
4. DÜŞÜNCE ÇÖZÜLMESİ: konfü, kopuk, bağlantısız, dezorganize düşünce süreçleri	0	1	2	3	4	5	6
5. SUÇLULUK DUYGULARI: Kendini suçlama, utanma, geçmişteki davranışlardan pişmanlık duyma	0	1	2	3	4	5	6
6. GERGINLİK: Sinirlilik, aşırı hareketlilik, gerginliğin fizik veya motor belirtileri	0	1	2	3	4	5	6
7. MANİYERİZM VE POSTÜR: Tuhaf, acayip, doğal olmayan motor davranış (tikler dışında)	0	1	2	3	4	5	6
8. GRANDİYOZİTE: Kendisi hakkında abartmalı düşünceler, gurur, olağan dışı güç ve yeteneğe sahip olduğu inancı	0	1	2	3	4	5	6
9. DEPRESİF DUYGUDURUM: Elem, keder, umutsuzluk, kötümserlik	0	1	2	3	4	5	6
10. DÜŞMANCA DAVRANIŞ: Başkaların karşı düşmanlık, kavgacılık, nefret	0	1	2	3	4	5	6
11. KUŞKUCULUK: Güvensizlik, başkalarının kasıtlık olarak kötülük yapacağına inanma	0	1	2	3	4	5	6
12. HALLÜSİNATUAR DAVRANIŞ: Normal dışı, uyarıcı olmaksızın algılama	0	1	2	3	4	5	6
13. MOTOR YAVAŞLAMA: Yavaşlamış, zayıflamış hareket veya konuşma, beden kuvvetinde azalma	0	1	2	3	4	5	6
14. İŞBİRLİĞİ KURMAMA: Direnç, temkinlilik, otoriteyi reddetme	0	1	2	3	4	5	6
15. OLAĞAN DIŞI DÜŞÜNCELER: Olağan dışı, garip, tuhaf, acayip düşünce kavramı	0	1	2	3	4	5	6
16. DUYGUSAL KÜNTLÜK: Azalmış duygusal ton, duyguların normal şiddetinde azalma	0	1	2	3	4	5	6
17. TAŞKINLIK: Artmış emosyonel ton, ajitasyon, tepkisellikte artma	0	1	2	3	4	5	6
18. DEZORYANTASYON: Konfüzyon veya kişi, yer, zamana ait çağrışımların kaybı	0	1	2	3	4	5	6

Ek 5. Global Değerlendirme Ölçeği (GAS)

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

GLOBAL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (GAS)

Mental sağlık-hastalık'ın varsayımsal sürekliliği üzerinde psikolojik, toplumsal ve mesleki işlevselliği göz önünde bulundurunuz. Fiziksel (ya da çevresel) kısıtlamalara bağlı işlevsellik bozulmalarını bu kapsam içinde değerlendirmeyiniz.

Kod	(Not: Uygun düştüğünde ara kodları da kullanınız, örn. 45, 68, 72.)
91-100	Çok çeşitli etkinlik alanlarında üst düzeyde işlevsellik, yaşam sorunları hiçbir zaman denetim dışı kalmıyor gibi görünmektedir, birçok olumlu niteliği olduğu için başkalarınca aranan biridir. Herhangi bir semptomu yoktur.
81-90	Hiç belirti olmaması ya da çok az belirti olması (örn. sınavdan önce hafif bir anksiyete duyma), tüm alanlarda işlevselliğin iyi olması , çok çeşitli etkinliklerle ilgilenme ve bunlara katılma, toplumsal yönden etkindir, genellikle yaşamı doyumludur, günlük sorunlar ya da kaygılardan öte sorun ya da kaygıların olmaması (örn. aile bireyleriyle ara sıra olan tartışmalar).
71-80	Semptomlar varsa bile bunlar gelip geçicidir ve psikosozyal stres kaynaklarına verilen beklendir tepkilerdir (örn. aile tartışmasından sonra düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırmada zorluk çekme); toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte hafif bir bozulma olmasından daha ileri bir durum yoktur (örn. geçici olarak okulda geri kalma)
61-70	Birtakım hafif semptomlar (örn. depresif duygudurum ve hafif insomnia) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte birtakım zorlukların olması (örn. ara sıra okuldan kaçmalar ya da ev içinde hırsızlık yapma), ancak genelde oldukça iyi bir biçimde işlevselliğini sürdürür, anlamlı kişiler arası ilişkileri vardır.
51-60	Orta derecede semptomlar (örn. donuk duygulanım ve çevresel konuşma, ara sıra gelen panik atakları) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte orta derecede bir zorluğu vardır (örn. az sayıda arkadaşı vardır, çalışma arkadaşları ile çatışmaları vardır).
41-50	Ağır semptomlar (örn. intihar düşünceleri, ağır obsesyonel törensel davranışlar, sık sık mağazalardan mal çalma) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte ciddi bir bozukluk vardır (örn. hiç arkadaşı yoktur, işini koruyamaz).
31-40	Gerçeği değerlendirmede ya da iletişimde bazı bozukluklar vardır (örn. konuşması kimi zaman mantıkdışı, çapraşık ya da konuşulan konuyla ilgisizdir) YA DA iş/okul, aile ilişkileri, yargılama, düşünme ya da duygudurum gibi birçok alanda temel birtakım bozukluklar vardır (örn. depresif bir kişi arkadaşlarından kaçır, ailesini ihmal eder ve çalışamaz; çocuk yaşta olan bir kişi kendinden daha küçükleri döver, evde hep karşı gelir ve okulda başarısızdır).
21-30	Davranışları hezeyanlar ve varsanılardan oldukça etkilenir YA DA iletişim ya da yargıda ciddi bir bozukluk vardır (örn. bazen enkoherandır, ileri derecede uygunsuz bir biçimde davranır, intihar düşünceleriyle uğraşır durur) YA DA hemen tüm alanlarda işlevselliği kötüdür (örn. bütün gün yataktan çıkmaz; işi, evi ya da arkadaşları yoktur).
20-11	Kendisini ya da başkalarını yaralayacak olma tehlikesi zaman zaman vardır (örn. açıkça ölüm beklentisi olmadan intihar girişimleri; sıklıkla şiddete başvurur; manik eksitasyon) YA DA ara sıra kişisel bakımın en temel gereklerini bile yerine getiremez (örn. dışkı sürer) YA DA iletişimde ileri derecede bir bozukluk vardır (örn. ileri derecede enkoherandır ya da mutizm içindedir).
1-10	Kendisini ya da başkalarını ağır bir biçimde yaralayacak olma tehlikesi sürekli vardır (örn. yineleyen şiddet gösterileri) YA DA kişisel bakımın en temel gereklerini sürekli olarak yerine getiremez YA DA açıkça ölüm beklentisi içinde ciddi intihar eylemi.
0	Bilgi yetersiz

PUAN

Ek 6. Etik Kurul

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	ERBB4 Geninde rs1026882 Tek Nükleotid Polimorfizminin Şizofreni Hastalığı ile İlişkisinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2019/114

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	MALATYA KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İnönü Üniversitesi Merkez Kampüsü, 44280, Malatya, Türkiye
	TELEFON	+90 422 341 06 60 / 1219
	FAKS	+90 422 341 00 36
	E-POSTA	inu.dhek@inonu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Şükrü KARTALCI			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Psikiyatri Anabilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	MALATYA			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>				
Diger ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Saim YOLOĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	ERBB4 Geninde rs1026882 Tek Nükleotid Polimorfizminin Şizofreni Hastalığı ile İlişkisinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2019/114

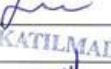

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>					
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	ILAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
Diğer:	<input type="checkbox"/>						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2019/114	Tarih: 19.06.2019					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmış katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU							
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN ÜNVANI/ ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Saim YOLOĞLU						

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Saim YOLOĞLU (Başkan)	Biyoistatistik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Metin GENÇ (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İbrahim ŞAHİN	İç Hastalıkları	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Sedat YILDIZ	Fizyoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Barış OTLU	Mikrobiyoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	KATILMADI
Prof. Dr. Mehmet GÖL	Histoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Cemalettin AYDIN	Genel Cerrahi	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	KATILMADI
Prof. Dr. Hakan HARPUTLUOĞLU	Onkoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Yılmaz TABEL	Çocuk Sağ. ve Hast.	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	KATILMADI

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Saim YOLOĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	ERBB4 Geninde rs1026882 Tek Nükleotid Polimorfizminin Şizofreni Hastalığı ile İlişkisinin Araştırılması								
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2019/114								
Doç. Dr. Seda TAŞDEMİR	Farmakoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet KARATAŞ (raportör)	Tıp Tarihi ve Etik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Sedat AKBAŞ	Anesteziyoloji Reanim.	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Ecz. Necla DENİZ	Eczacı	Serbest Eczacı	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	KATILMADI
Abdullah DEMİREL	Hukuk	Serbest Avukat	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Hasan KONAN	Sivil Üye	MSD Ltd. Şti.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun 17.04.2019 tarih ve 66175679-514.99 – E.63800 sayılı YÖK'e yazdığı "Klinik Araştırma İzni" konulu yazısı kapsamına giren çalışmaların başlatılabilmesi için ilgili Kurumdan da izin alınması gerekmektedir.

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Saim YOĞLU
İmza: 

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.