



T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MOLEKÜLER BİYOLOJİ ANABİLİM DALI
MOLEKÜLER BİYOLOJİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA SİRKADİYEN GENLERDEN
CLOCK rs1801260 POLİMORFİZMİNİN İNCELENMESİ**

PATİMA YEKAYEVA

Tez danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Burcu TÜRKGENÇ

İSTANBUL-2024

T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MOLEKÜLER BİYOLOJİ ANABİLİM DALI
MOLEKÜLER BİYOLOJİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ŞİZOFRENİ HASTALARINDA SİRKADİYEN GENLERDEN
CLOCK rs1801260 POLİMORFİZMİNİN İNCELENMESİ

Patima YEKAYEVA

Tez danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Burcu TÜRKGENÇ

İSTANBUL-2024

ÖZET

ŞİZOFRENİ HASTALARINDA SİRKADİYEN GENLERDEN *CLOCK* rs1801260 POLİMORFİZMİNİN İNCELENMESİ

Amaç: Araştırmalar, moleküler sirkadiyen saat geni *CLOCK* geninin, şizofreni gelişimiyle ilişkili olabileceğine işaret etmektedir. Literatürde, *CLOCK* rs1801260 polimorfizmi Türk şizofreni popülasyonunda incelenmemiştir, diğer popülasyon verileri de çelişkilidir. Çalışmamızda, sirkadiyen genlerden *CLOCK* rs1801260 polimorfizminin, şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrol bireylerde, demografik özellikler, genotip ve allel dağılımları açısından karşılaştırılması ve anlamlandırılması hedeflenmiştir. **Yöntem:** İstanbul NP Beyin hastanesi Psikiyatri polikliniğine başvuran ve şizofreni tanısı konulan 50 hasta ve 50 sağlıklı kontrol bireyde deoksiribonükleik asit (DNA) izolasyonu gerçekleştirilmiş, daha sonra *CLOCK* rs1801260 polimorfizm çalışması için özgün olarak tasarlanmış TaqMan Kiti kullanılarak gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile genotipleme tayini yapılmıştır. **Bulgular:** Çalışmada, şizofreni hasta grubunun yaş ortalaması $36,26 \pm 11,26$, kontrol grubunun ise $34,04 \pm 7,09$ olarak belirlenmiştir. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ($p=0,125$) ve cinsiyet ($p=0,685$) açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Çalışmada, TC veya CC risk genotiplerinin şizofreni hastalarında görülme sıklığı, kontrol bireylerle karşılaştırıldığında, TT genotipine göre 2,92 kat artmaktadır (Odds oranı (OR)=2,92, 95% güven aralığı (GA), $p=0,012$). C allelinin şizofreni hastalarında görülme sıklığı ise, kontrol bireylerle karşılaştırıldığında, T allele göre 2 kat artmaktadır (OR=2,00, 95% GA, $p=0,019$). Hasta ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyet açısından ise *CLOCK* rs1801260 genotipleri anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). **Sonuç:** Çalışma sonuçlarımız literatür bilgileri ile karşılaştırıldığında *CLOCK* rs1801260 polimorfizminin şizofreni hastalarında yüksek C alleli sıklığıyla örtüşmekte olduğu görülmektedir. Şizofreni hastalığında *CLOCK* polimorfizminin yatkınlık açısından değerlendirilebileceğini düşünmekteyiz. Bu polimorfizmin, tanıda kullanımı için gelecekteki çalışmalarda bu faktörlerin etkilerini daha kapsamlı bir şekilde ele alan çalışmaların yapılması önemlidir.

Anahtar kelimeler: Şizofreni, sirkadiyen ritim, *CLOCK* geni, rs1801260, polimorfizm

ABSTRACT

INVESTIGATION OF *CLOCK* rs1801260 POLYMORPHISM OF CIRCADIAN GENES IN SCHIZOPHRENIA PATIENTS

Objective: Research suggests that the molecular circadian clock gene *CLOCK* may be associated with the development of schizophrenia. In the literature, *CLOCK* rs1801260 polymorphism has not been analyzed in the Turkish schizophrenia population, and other population data are contradictory. In our study, we aimed to compare and interpret the *CLOCK* rs1801260 polymorphism, one of the circadian genes, in terms of demographic characteristics, genotype, and allele distributions in schizophrenia patients and healthy control subjects. **Method:** Deoxyribonucleic acid (DNA) isolation was performed in 50 patients diagnosed with schizophrenia and 50 healthy control subjects admitted to the Psychiatry outpatient clinic of Istanbul NP Brain Hospital, and then genotyping was performed by real-time polymerase chain reaction (PCR) using the TaqMan Kit specifically designed for the *CLOCK* rs1801260 polymorphism study. **Results:** The mean age of the schizophrenia patient group was 36.26 ± 11.26 years, and the mean age of the control group was 34.04 ± 7.09 years. There was no significant difference between the patient and control groups in terms of age ($p=0,125$) and gender ($p=0,685$). In the study, the prevalence of TC or CC risk genotypes in schizophrenia patients was 2.92 times higher than that of TT genotype when compared to control subjects (odds ratio (OR)=2,92, 95% confidence interval (CI), $p=0,012$). The prevalence of the C allele in schizophrenia patients was 2-fold higher than the T allele when compared to control subjects (OR=2,00, 95% CI, $p=0,019$). *CLOCK* rs1801260 genotypes did not show a significant difference in terms of age and gender in the patient and control groups ($p>0,05$). **Conclusion:** When our study results are compared with the literature, it is seen that *CLOCK* rs1801260 polymorphism overlaps with the high frequency of C allele in schizophrenia patients. We think that *CLOCK* polymorphism can be evaluated in terms of predisposition in schizophrenia. For the use of this polymorphism in diagnosis, it is important to conduct studies that address the effects of these factors more comprehensively in future studies.

Key words: Schizophrenia, circadian rhythm, *CLOCK* gene. rs1801260, polymorphism

TEŞEKKÜR

İlk önce yüksek lisansımı yaptığım süre boyunca bilime ve bilim insanına verdiği değere şahit olduğum ve Üsküdar Üniversitesi'nin laboratuvarlarında kazandığım bilgi ve tecrübeleri borçlu olduğum Rektörümüz Sayın Prof. Dr. Nevzat TARHAN'a;

Hem ders hem de tez dönemimde değerli bilgilerini bizlerle paylaşan Rektör yardımcımız ve Enstitü müdürümüz saygıdeğer hocam Prof. Dr. Muhsin KONUK'a;

Bu tezin planlanmasında ve gerçekleştirilmesinde bana yardımcı olan ve her türlü bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Burcu TÜRKGENÇ'e;

Bir yıl boyunca tez çalışmam sırasında üzerimde emeği olan ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Lab. Uzm. Tayfun GÖZLER'e;

Yüksek lisans tezim boyunca bana destek veren Pınar TEVETOĞLU, Aysen AKHUNDOVA, Parvin ABDULLAYEV ve Leyla KAZIMOVA'a;

Aynı zamanda bu süreçte her zaman yanımda olup, hayallerimi gerçekleştirmem için desteklerini bıkmadan gösteren sevgili aileme;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Patima YEKAYEVA

BEYAN FORMU

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeler akademik kuralları çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normalara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu , tarafımdan üretildiğini ve řkdar niversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim.

Tarih

Patima YEKAYEVA

İmza

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	
Hata! Yer işareti tanımlanmamış.	
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
BEYAN FORMU.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Şizofreni.....	3
2.1.1. Şizofreninin tarihçesi.....	3
2.1.2. Şizofreni bozukluğunun epidemiyolojisi.....	6
2.1.2.1 Prevalans ve insidans.....	6
2.1.2.2 Karşılaştırmalı epidemiyoloji.....	11
2.1.2.3 Tanı kriterleri.....	14
2.1.2.4 Şizofreninin genetik epidemiyolojisi.....	16
2.1.3 Cinsiyet farklılıkları.....	20
2.1.4 Semptomları.....	21
2.1.5 Risk faktörleri.....	22
2.1.5.1 Gebelik ve doğum komplikasyonları.....	22
2.1.5.2 İleri ebeveyn yaşı.....	23
2.1.5.3 Genetik.....	24
2.1.5.4 Duyusal bozukluk.....	26
2.1.5.5 Hastalık öncesi kişilik.....	27
2.1.5.6 Sosyal izolasyon.....	27
2.1.5.7 Travma ve sosyal zorluklar.....	28
2.1.5.8 Sosyal sınıf ve izolasyon.....	29
2.1.5.9 Göç.....	29

2.1.5.10 Şehirlilik.....	30
2.1.5.11 Esrar ve diğer maddelerin kullanımı.....	30
2.1.5.12 Bilişsel bozukluklar ve beyin yapısal anormallikleri.....	31
2.1.5.13 Gen-çevre etkileşimi.....	32
2.1.5.14 Çevresel risk faktörlerinin kümülatif etkisi.....	34
2.1.5.15 Nörokimyasal mekanizmalar.....	34
2.1.5.16 Legal ve etik konular.....	36
2.1.6 Şizofreni bozukluğunun etiolojisi.....	37
2.2 Sirkadiyen Ritim.....	39
2.2.1 Memeli sirkadiyen saatinin moleküler organizasyonu.....	40
2.2.2 Sirkadiyen genlerdeki polimorfizmlerle ilişkili insan hastalıkları ve bozuklukları.....	43
2.2.3 Şizofreni ve sirkadiyen ritim sistemi.....	44
2.2.3.1 Sirkadiyen ritim bozukluğu ve şizofreni.....	45
2.2.3.2 Şizofrenide sirkadiyen bozukluklarla ilişkili saat genleri.....	47
2.2.3.2.1 Clock geni.....	48
2.2.3.2.1.1 Clock geni ve şizofreni.....	49
2.3 Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)	50
2.4 Gerçek zamanlı PZR.....	52
2.4.1 Temel prensipler.....	54
2.4.2 Kullanım alanları.....	54
2.4.2.1 Gen ifadesi.....	55
2.4.2.2 Problemlerin allel-spesifik hibridizasyonu.....	56
2.4.2.2.1 TaqMan problemleri.....	56
2.4.2.2.2 Scorpion problemleri.....	57
2.4.3 Amplifikasyon refrakter mutasyon sistemi (ARMS)	59
3. MATERYAL-METOD.....	62
3.1. Hastalar ve Kontrol Materyalleri.....	62
3.2. Projede Kullanılan Malzemeler ve Detayları.....	62
3.3. DNA İzolasyonu.....	63
3.4. Genotipleme Analizi.....	64

3.5. İstatistiksel Analiz.....	65
3.6.Etik Kurul Onamı	65
4. BULGULAR.....	66
5. TARTIŞMA.....	72
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	80
KAYNAKLAR.....	81
EKLER.....	117
Ek 1. Çalışma etik kurul onayı.....	117
Ek 2. Özgeçmiş.....	118



TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1 Şizofreni yaygınlığı.....	9
Tablo 2 Şizofreni görülme sıklığı	12
Tablo 3 Farklı tipte PZR metodolojilerinin ile karşılaştırılması.....	51
Tablo 4 Hastaların karakteristik özellikleri.....	66
Tablo 5 Kontrollerin karakteristik özellikleri	67
Tablo 6 Şizofreni hastaları ve kontrol grubuna ait demografik özelliklerin dağılımları.....	69
Tablo 7 Çalışma örneklerine ait <i>CLOCK</i> geni genotip-fenotip dağılımları.....	69
Tablo 8 Çalışma örneklerine ait <i>CLOCK</i> geni genotip-fenotip ve allel dağılımları.....	70
Tablo 9 Yaş ve cinsiyet ile <i>CLOCK</i> genotiplerinin karşılaştırılması	71

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1. Tıbbi delilik Betulem Hastanesi yaklaşık 1735.....	6
Şekil 2. Seçilmiş ulusal çalışmalardan ve WHO “Sonuç Belirleyicileri” çalışmasından 100.000 nüfus başına, 15 ila 54 yaş arası (her iki cinsiyet) ve şizofreninin “geniş” ve “sınırlayıcı” tanımı için insidans oranları.....	13
Şekil 3. Şizofreniye doğru gelişimsel basamak. CNV, kopya sayısı varyasyonları; SNP'ler, tek nükleotid polimorfizmleri; ExE, çevre-çevre etkileşimi; GxE, gen-çevre etkileşimi.....	33
Şekil 4. Birincil sirkadiyen geribildirim döngüsünü sürdüren genlerdeki SNP'ler, insanlarda çeşitli fenotiplerle ilişkilidir.....	42
Şekil 5. Memeli çekirdek saat genlerindeki SNP'lerin şematik gösterimi.....	43
Şekil 6. Polimeraz Zincir Reaksiyonu.....	51
Şekil 7. Gerçek zamanlı PCR'de üretilen SYBR Green floresan grafiği.....	53
Şekil 8. Gerçek zamanlı PCR sonunda üretilen erime eğrisi.....	53
Şekil 9. TaqMan teknolojisinin unsurları.....	57
Şekil 10. Scorpions teknolojisinin unsurları.....	58
Şekil 11. Genotip belirleme ve hassas mutasyon tespiti için ARMS PZR.....	60

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ARMS	:	Amplifikasyon refrakter mutasyon sistemi
BB	:	Bipolar Bozukluk
BDI	:	Beck Depresyon Envanteri
BMAL1	:	Kas aril hidrokarbon reseptör nükleer translokator benzeri 1
BRIAN	:	Biyolojik Ritimleri Değerlendirme Görüşmesi
caQTLs	:	Kromatin erişimli kantitatif özellik lokusları
CCG'ler	:	Saat kontrollü genler
CK1δ/CK1ε	:	Kazein kinaz I delta/epsilon
CLOCK	:	Sirkadiyen Hareket Çıkış Döngüleri Kaput
CNV	:	Kopya sayısı varyasyonları
CRE	:	cis-Düzenleyici Element
CRE	:	cis-Düzenleyici Elementlerin
CRY1/2	:	Kriptokromlar 1 ve 2
Ct	:	Döngü eşiği ('Cycle threshold')
ÇXÇ	:	Çevre-çevre etkileşimini
DA	:	Dopaminerjik
DBP	:	D-kutu bağlayıcı protein
DEHB	:	Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
DIS	:	Tanı Görüşme Çizelgesi
DNA	:	Deoksiribonükleik asit
dNTP	:	Nükleotid
DSM	:	Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı
eCB	:	Endokannabinoid
EDTA	:	Etilen dimetil tetra asetik asit
eQTL	:	Ekspresyon kantitatif özellik lokus
EYA	:	Epidemiyolojik Yakalama Alanı

FBXL21	:	F-kutusu ve lösın açısından zengin proteinler 21
FBXL3	:	F-kutusu ve lösın açısından zengin proteinler 3
FBXW1A	:	F-kutusu/WD tekrar içeren protein 1A
fMRI	:	Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
GA	:	Güven aralığı
GWAS	:	Genom çapında ilişkilendirme çalışması
GXÇ	:	Gen-çevre etkileşimini
HBS	:	Huzursuz bacak sendromu
HDRS	:	Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
HPA	:	Hipotalamus-hipofiz-adrenal
HRM	:	Yüksek Çözünürlüklü Erime
IL-1RA	:	IL-1 reseptör antagonisti
IL-6	:	interlökin 6
IRAOS	:	Şizofreni Başlangıcının Retrospektif Değerlendirmesi Aracı
IRLSSG	:	Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu
KM	:	Kronik migren
LSD-25	:	Liserjik oksMt-y dietilamidin
MDB	:	Mevsimsel duygu durum bozukluğu
NFIL3	:	Nükleer faktör interlökin 3
NGS	:	Yeni nesil dizileme
NMDA	:	N-metil-D-aspartik asit
NPAS2	:	Nöronal Per-ARNT-Sim domain proteini 2
O	:	Diğer psikozlar
OR	:	Odds oranı
P	:	Paranoid semptomatoloji
PCP	:	Fensiklidin
PER1/2/3	:	Periyot 1–3
PGC	:	Psikiyatrik Genomik Konsorsiyumu
PK	:	Protein kinaz

PSE	:	Mevcut durum değerlendirmesi
PTV	:	Protein kesen varyant
PZR	:	Polimeraz zincir reaksiyonu
qRT-PZR	:	Kantitatif gerçek zamanlı ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu
REM	:	Hızlı göz hareketi
REV ERB'ler	:	Nükleer reseptör alt ailesi 1 grup D üyeleri 1 ve 2
RNA	:	Ribonükleik asit
ROR	:	Retinoik asitle ilişkili yetim reseptörler
RORE	:	ROR bağlayıcı eleman
RT-PZR	:	Ters transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu
S+	:	Düşünce karmaşası ve kontrol sanrıları
SCHEMA	:	Şizofreni Ekzom Meta-Analiz Konsorsiyumu
sIL-2R	:	çözünür IL-2 reseptörü
SKÇ	:	Suprakiasmatik çekirdek
SKUMIX	:	Sparse Kernel-based Unmixing and Mixture Modeling
SNP	:	Tek nükleotid polimorfizmleri
SNV	:	Tek nükleotid varyasyonu
SPAQ	:	Örüntü Değerlendirme Anketi
Synt	:	Sentez
THK	:	Tetrahidrokanabinol
TNFα	:	tümör nekroz faktörü α
ub	:	Ubikitin
UTR	:	Translasyona uğramayan
VIP	:	Vazoaktif polipeptit
VIPR2	:	Vazoaktif intestinal peptit reseptörü 2
WHO	:	Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Halk sağılığı üzerinde derin etkisi olan bir klinik sendrom olan şizofreni, "insanlığı etkileyen, AIDS'in bile dahil olmadığı tartışmasız en kötü hastalık" olarak adlandırılmıştır (Rupp ve Keith, 1993). Bozukluğun dünya çapındaki yaşam boyu yaygınlığı, çeşitli coğrafi, kültürel ve sosyoekonomik kategorilerde yaklaşık %0,85'tir. Hastalığın başlangıcı yaşamın nispeten erken dönemlerinde gerçekleşir ve çoğu hastada uzun süreli olumsuz etkiler görülür.

Şizofreni, çeşitli tezahürleri olan bir klinik sendromdur. Bu çeşitliliğin tek bir patofizyolojik süreçten kaynaklanması mümkün olsa da sendrom muhtemelen her biri kendi tezahürlerine sahip birkaç hastalık sürecinden oluşmaktadır (Carpenter ve Buchanan, 1994).

Vaka tanımlaması genellikle psikotik semptomların ve tuhaf davranışların gözlemlenmesiyle başlar, ancak birçok hastada düşük düzeyde duygusal uyarılma, zihinsel aktivite ve sosyal dürtü gibi olumsuz (eksik) semptomlar da görülür. Bu tür semptomlar genellikle şizofreni hastalarında gözlemlenen uzun süreli bozukluğun en yıpratıcı yönleridir (Carpenter ve Buchanan, 1994).

Şizofreni hastaları halüsinasyonlar (genellikle işitsel) ve sanrılar gibi *pozitif* semptomlardan ve duygulanımsal düzleşme, dürtü ve motivasyon kaybı ve sosyal geri çekilme gibi *negatif* semptomlardan muzdariptir (van Os ve Kapur, 2009). Pek çok hasta ayrıca sözel ve sözel olmayan hafıza, sürekli dikkat, motor performans, uzamsal yetenek ve karar vermede eksiklikler dahil olmak üzere *bilişsel* semptomlar da gösterir (Heinrichs, 2001, Heinrichs ve Zakzanis, 1998). Semptomların tam kombinasyonu hastalar arasında farklılık gösterir (yani homojen değildir), bu da şizofreni ve şizofreni ile ilişkili bozuklukların farklı alt tiplerinin sınıflandırılmasına neden olur (van Os ve Kapur, 2009). Hastalar genellikle anormal uyku-uyanıklık modelleri gösterir ve son kanıtlar uyku ve sirkadiyen ritim bozulmasının boyutunun pozitif, negatif ve bilişsel semptomların ciddiyeti ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Afonso ve ark., 2011, Bromundt ve ark., 2011, Myers ve ark., 2011, Waters ve ark., 2011).

Memelilerdeki birçok fizyolojik ve biyokimyasal süreç sirkadiyen sistemlerin moleküler genetik kontrolü altındadır. Moleküler saat sisteminin temel prensibi, transkripsiyonun ters geri besleme döngüleri ile protein translasyonunun etkileşimine

dayanır ve 24 saatlik bir ritimle ifade edilen çok çeşitli genlerle temsil edilir (Kruchko ve ark., 2022).

CLOCK geni, suprakiasmatik çekirdeğinde (SKÇ) moleküler saat mekanizmasının bir diğer önemli bileşenidir. Şizofreninin, *CLOCK* geninin tek nükleotid polimorfizmi (SNP) T3111C ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. *CLOCK* geninin T3111C varyantı, şizofreni dahil olmak üzere şiddetli psikoza olan ve klozapin ilacı alan 171 kişide gündüz uykululuğu ile ilişkilendirilmiştir (Lattuada ve ark., 2004). Japon nüfusundaki 145 şizofreni hastası ile 128 sağlıklı bireyi karşılaştıran bir çalışmada, şizofreninin patofizyolojisi ile bağlantılı olabilecek *CLOCK* geninin T3111C SNP'si tanımlanmıştır (Takao ve ark., 2007).



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Şizofreni

Şizofreni, dünya çapında insanların yaklaşık %1'ini etkileyen ve ilk 10 küresel engellilik nedeni arasında yer alan sakatlayıcı bir psikiyatrik durumdur (Marder ve ark., 2019). Şizofreni, halüsinasyonlar, sanrılar, düzensiz konuşma ve düzensiz veya katatonik davranış gibi pozitif psikotik semptomlar; motivasyon ve ifade gücünde azalma gibi negatif semptomlar ve yönetici işlevi, hafızayı ve zihinsel işlem hızını etkileyen bilişsel bozukluklarla karakterizedir (Jauhar ve ark., 2022). Şizofreninin günlük yaşam üzerindeki etkisi büyük ölçüde değişir; birçok birey önemli engellilik ve iyileşmede eksiklik ile karşı karşıyadır. Daha olumlu sonuçlara sahip olanlar bile sosyal izolasyon, damgalanma ve yakın ilişkiler kurma fırsatlarının azalması gibi zorluklarla karşı karşıyadır. Şizofreni hastaları arasında işsizlik oranları belirgin şekilde yüksektir. Kötü beslenme, kilo alımı, sigara içme ve eş zamanlı madde kullanımı gibi faktörler yaygındır ve genel olarak hastalarda yaşam uzunluğu tahmini 13 ila 15 yıl kısalmaktadır (Hjorthoj ve ark., 2017; Kahn, 2020). Şizofreni hastalarında intihar nedeniyle ölüm riski %5 ila %10'dur (McCutcheon ve ark., 2020).

Şizofrenide mevcut tanı ve tedavi yaklaşımları öncelikli olarak psikotik semptomları vurgulasa da bozukluğun negatif ve bilişsel semptomları sosyal ve mesleki işleyişi bozmada önemli bir rol oynar ve sıklıkla antipsikotik ilaçlara sınırlı yanıt verir (Kahn, 2020; Jauhar ve ark., 2022). Bu bakış açısı, duruma ilişkin tarihsel görüşlerle uyumludur: Emil Kraepelin başlangıçta "dementia praecox"u tanımladı ve Eugen Bleuler daha sonra buna "şizofreni" adını verdi. Dikkat çekici bir şekilde hem Kraepelin hem de Bleuler sanrılar ve halüsinasyonları hastalığın temel özellikleri olarak görmediler ve bu da şizofreniyi anlama ve yönetme konusunda daha geniş bir odaklanmaya ihtiyaç olduğunu düşündürdü (Kahn, 2020).

2.1.1 Şizofreninin tarihçesi

Akıl hastalığının tedavisi, şizofreni terimi 1911'e kadar mevcut değildi (Bleuler, 1911), Bu dönemde, hastalar genellikle sert ve trajik yöntemlere tabi tutuluyordu; hastayı kilitleyip, kan alma ve bedenin dengesini sağlamak için çeşitli müdahaleler uygulanıyordu. Bu tedavi antik Helenik tıp adamları Galen ve Hipokrat tarafından ortaya atılmıştı. Kırsalda dolaşan ruhsal hastalar, toplumda dışlanıyor ve kötü muameleye

uğruyordu, sadece yerel hayırseverler veya kilise onlara yiyecek ve barınak sağlıyordu. Bu davranış, ruhsal hastalıklara yönelik daha insancıl bir bakış açısının gelişiminin ilk adımlarıydı (Bleuler, 1911).

1696'da Bristol'daki (sonradan St Peters) yoksullar evinde akıl hastaları ayrı koğuşlarda barındırılıp bakılıyordu ve 1728'de akıl hastaları için özel bir bölüm ayrılmış yeni Guy's Hastanesi açıldı (Bassett, 1989).

Manş Denizi'nin karşısında, Fransa'da tarih yazılıyordu. 1793'te, seçkin ve bilgili bir doktor olan Pinel akıl hastalarını yakından incelemiştir. Pinel, Paris'teki Bicetre akıl hastanesine tam erişim sağlamayı başarmış ve oradaki çalışmalarının ardından kurumun valisini, hastaların zincirsiz tedavi edilmelerine ikna etmeyi başarmıştır. Bu, akıl hastalarının tedavisinde gerçekten önemli bir adımdı. Bu girişim, akıl hastaları için 'ahlaki terapilerin' gerçek başlangıcıydı (Bassett, 1989).

Britanya'da artık yeni bilimle ilgilenen çok daha fazla tıp adamı vardı, bunun en önemli nedeni ruhsal hastaların tedavisinden önemli ölçüde kâr elde edilebilecek olmasıydı. O zamana kadar ruhsal hastaların bakımı çoğunlukla hastanın ailesi, bakıcısı ve kilise tarafından sağlanıyordu. Ülkenin dört bir yanına özel akıl hastaneleri kurulmuştu ve bu yeni kazançlı kurumlarla birlikte frenoloji ve mesmerizm gibi yeni teoriler de ortaya çıkmıştı. Bu teoriler, bilimsel olarak olmasa da sosyal olarak büyük önem kazanmıştı. Ancak mesmerizm, birçok kişi tarafından modern psikiyatrinin gelişiminde etkili olarak kabul ediliyordu. 'Psikiyatristler' başlangıçta ahlaki terapilere tıbbi yeterlilik için büyük bir tehdit olarak bakıyorlardı. Ancak tutumların değişmesi ve daha fazla doktorun yeni terapileri benimsemesi çok uzun sürmedi (Scull, 1982).

19. yüzyıl boyunca psikiyatri bilimi hızla gelişmiş ve tüm büyük merkezlerde bireysel hastaların kategorilendirilmesi ve sınıflandırılması yapılmıştır. Daha sonra şizofreni olarak etiketlenecek olan zihinsel bozuklukların ayrıntıları, paranoid şizofreni ve parafreni gibi varyasyonlar kaydedilmiştir. Akıl hastanelerinde, ahlaki tedaviler tam olarak uygulanmıyordu. Hastalar nedensizce hücrelerine kapatılıyor, egzersiz yapma fırsatı verilmiyor ve hastalar genellikle gözetmenleri tarafından ağır dayak yiyorlardı. Bu durum birçok akıl hastanesinde, 19. yüzyılın sonu ve 20. yüzyılın başına kadar devam etmiştir. 19. yüzyılın son yıllarında psikiyatrik bozuklukların sınıflandırmalarını kitap biçiminde açıkça kaydetme yönünde ilk gerçek girişim yapıldı. Münihli Kraepelin, belirli hastalık türlerini demans prekoks etiketi altında etiketlediği son derece etkili ders kitabını üretti (Bassett, 1989).

Erken bunama (demans prekoks) terimi, Bleuler'in 1911'de şizofreni terimini kullanmasına kadar varlığını sürdürdü. 20. yüzyılın başlangıcı bizi psikiyatrinin gerçek anlamda modern çağına getirmiştir. Eski çağ kayıtlarında erken bunamanın birçok tanımı olduğu görülmüştür. İncil'den orta çağ kayıtlarına kadar, geçmişin dindar fanatikleri, bugün tuhaf olarak kabul edilebilecek davranışlar sergilemişlerdir. Ancak o zaman koşullarında tuhaf oldukları düşünülmemiştir (Croyden Smith, 1982). Erken bunama kayıtlarına geri dönersek, günümüze yaklaştıkça bu açıklamalar, şizofrenik hastalığın modern gün anlayışına giderek daha fazla benzemeye başlamaktadır.

20. yüzyılda, özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde, şizofreni çalışmaları konusunda çok sayıda çalışma yürütülmüştür. Kalıtım gibi faktörler derinlemesine incelenmiş ve aynı ailedeki bireylerin hayatlarının bir döneminde hastalığa yakalanma olasılığının çok daha yüksek olduğu uzun yıllar kabul edilmiştir. İkiz çalışmalarında, monozigotik ikizler için uyum oranı %60'a kadar varan oldukça yüksek bir oranda olduğu bildirilmiştir (Trethowan ve Simms, 1981).

Şizofreni aktarım şekli hala bilinmemekle birlikte, yakın tarihli bir teori, normal genden hafif bir fark olduğunu öne sürmektedir. İlk başta şizofreni vakaları olduğu düşünülen birçok hasta, laboratuvarında incelendiğinde, bazı eser elementlerin eksikliklerinin, ruhsal sağlık durumlarını etkilediği keşfedilmiştir. Bu tür keşifler, ruhsal hastalıkların sadece psikolojik değil, fizyolojik boyutu olduğunu da düşündürür. Bu psiko-biyolojik bakış açısı, tedavide daha etkin ve bütüncül metodların geliştirilmesine katkı sağlar (Bassett, 1989).

1939'da Gjessing, periyodik katatoninin genellikle anormal nitrojen tutulumuyla ilişkili olduğunu ve tiroksinle çok başarılı bir şekilde tedavi edilebileceğini gösterdi (Trethowan ve Simms, 1981). 1950'lerde halüsinojenik ilaç liserjik oksMt-y dietilamidin (LSD-25) keşfi, bazı doktorların şizofreninin biyokimyasal bir etken tarafından meydana getirildiğine inanmasına yol açtı. Bu inanç, ilacın neden olduğu belirgin model psikoz benzeri durumdan kaynaklanıyordu. Bu, meskalinin (doğal olarak oluşan bir halüsinojen) dopamine yapısal benzerliği ve aşırı dopaminin şizofreni tipi bir duruma yol açabileceği gerçeğiyle güçlendirildi (Bassett, 1989).

Günümüzün sözde aydınlanmış toplumunda bile, akıl hastalığına karşı hala büyük bir damgalanma vardır. Tıp mesleği, bu zihin hastalığını anlamada büyük bir mesafe kat etti, ancak ne yazık ki, genel halkın şizofreni kavramına bakış açısının 18. yüzyıldan bu yana çok az değiştiği görülmektedir. Şekil 1'de Betulem akıl hastanesinden bir görüntü yer almaktadır (Bassett, 1989).



Şekil 1. Betulem akıl hastanesinden bir görüntü (sene 1735) (Bassett, 1989)

2.1.2 Şizofreni bozukluğunun epidemiyolojisi

2.1.2.1 Prevalans ve insidans

Psikotik bozuklukların ileri yaşlardaki prevalans ve insidansı (sıklığı) nispeten az araştırılmıştır, bu durum vaka tespitindeki zorlukların, bu tür bozuklukların nadir olduğuna dair inancın ve dejeneratif beyin değişikliklerinin etkilerini kısmen ortadan kaldırmanın karmaşıklıklarının bir yansımasıdır. Daha önce bahsedildiği gibi, geç başlangıçlı vakaları göz ardı etme eğiliminde olan veya belirli bir yaşta belirli bir tanı için basit bir dışlama uygulanması, psikotik hastalıklar için tanı ölçütleri kümelerinin yaygın olarak benimsenmesiyle alanı daha da karmaşık hale getirmiştir (Wynn ve Castle, 1999).

O halde, yaşlı bireylerden oluşan popülasyonlarda tanısallık kriterlerinin karmaşıklığından kaçınan ve psikotik semptomları doğrudan değerlendiren çalışmalara bakmak öğreticidir. Bu tür çalışmalar hastalığın gerçek yaygınlığı olduğundan az göstermektedir çünkü psikotik semptom gösteren bireyler genellikle şüphelidir ve semptomları hakkında başkalarıyla konuşmaktan kaçınırlar. Ayrıca, psikotik semptomlar

genellikle sosyal olarak izole edilmiş ve dolayısıyla sağlık profesyonellerinin dikkatini çekmesi muhtemel olmayan bireylerde ortaya çıkmaktadır (Wynn ve Castle, 1999).

Bu uyarıları akılda tutarak, ilk olarak psikotik semptomların tüm yaşlarda nüfus temelli olarak tespit edilmeye çalışıldığı çalışmalar ele alındığında, bu çalışmalardan biri olan ABD'deki Epidemiyolojik Yakalama Alanı (EYA) araştırmasında, ABD'deki 5 bölgede genel nüfusu temsil eden bir örnekleme görüşmek için meslekten olmayan kişiler tarafından uygulanan bir tanı aracı olan Tanı Görüşme Çizelgesi (DIS) kullanılmıştır. (Keith ve ark., 1991). DIS tarafından oluşturulan tanı gruplandırmaları ve belirli bozuklukların oranları geçerlilik eksikliği nedeniyle eleştirilse de görüşülen kişilerdeki halüsinasyon oranlarına ilişkin veriler, yaşlanan beyinle ilişkili olarak psikotik bozuklukların yaygın bir özelliği olan bu özel semptom hakkında bazı bilgiler sağladıkları için, kendi başlarına değerlendirilmeleri yararlıdır. Bu nedenle, Tien, Epidemiyolojik Yakalama Alanı (EYA) örneğinde halüsinasyon oranlarını yaşa ve cinsiyete göre bildirmiştir (Tien, 1991), Bu veriler, görsel halüsinasyon oranlarının yılda, 18 ila 80 yaş arasındaki erkeklerde yaklaşık 1000'de 20 ve kadınlarda 1000'de 13 olduğunu, 80 yaşından sonra erkeklerde ise 1000'de 40'a doğru bir artış olduğunu ortaya koymaktadır. İşitsel halüsinasyonlar için, erkeklerde erken yaş aralığı (25 ila 30 yıl), kadınlar için ise daha geç başlangıç aralığı (40 ila 50 yıl) bildirilmiştir (Wynn ve Castle, 1999).

Epidemiyolojik veriler sistematik olarak incelendiğinde ve şizofreni tanı kategorisi tek başına ele alındığında, 100.000 kişide prevalans oranı %0,30–0,66 arasında değişirken, insidans oranının 10,2–22,0 arasında olduğunu görülmektedir (McGrath ve ark., 2008). Oranlar, kullanılan şizofreni tanımına bağlı olarak üç kat değişiklik göstermektedir: En az 6 ay hastalık süresi olan, 45 yaşın altında bulunan ve negatif semptomları olan hastaları içeren dar bir tanım, daha az spesifik kriterlere sahip geniş bir tanımdan daha düşük oranlara sahiptir (Castle ve ark., 1993). Psikotik bozukluğun geniş genel tanı kategorilerini içeren bir çalışma, şizofreni ile ilişkili psikotik bozukluğun yaşam boyu prevalansının %2,3 olduğunu, bipolar bozukluk ve madde kaynaklı psikotik bozukluk gibi diğer psikotik bozukluklar da dahil edildiğinde bu oranın %3,5'e yükseldiğini bildirmiştir (Perala ve ark., 2007).

Negatif semptomlara ve uzun süreli hastalığa (her ikisi de kötü sonuçlarla ilişkilendirilir) eğilimli tanı kategorileri, erkeklerde kadınlara göre daha yüksek insidans oranlarına sahip tanı kategorileri sağlarken (Roy ve ark., 2001), daha duygusal semptomlar ve kısa aralıklarla tekrar eden tanı kategorileri erkeklerde ve kadınlarda benzer oranlar göstermektedir (Castle ve ark., 1993; Beauchamp ve Gagnon 2004). Bu

veriler, şizofreni ve ilgili tanılarının semptomatik ifadesinin erkeklerde kadınlardan daha şiddetli olduğunu göstermektedir. Erkeklerde kadınlara kıyasla daha erken başlangıç saptanması da bu düşüncüyü desteklemektedir (McGrath ve ark., 2008; Castle ve ark., 1993).

Prevalans, hastalığın görülme sıklığı ve süresinin bir ürünüdür. Hastalık süresi çeşitli faktörler tarafından belirlenir; örneğin, incelenen popülasyonların yaşam beklentilerindeki farklılıklar, hastalık başlangıcından sonra yüksek ölüm oranı ve tedavideki farklılıklar nedeniyle semptomsuz vakaların değişen oranları, çalışmalar arasında prevalans oranlarının karşılaştırılmasını güçleştirmektedir. Prevalans oranları öncelikle belirli bir nüfusun morbiditesinin ve bakım ihtiyacının bir göstergesi olarak kullanılır (Hafner ve Heiden, 1997).

Tablo 1'de şizofreniyle ilgili seçilmiş prevalans çalışmaları ve sonuçları aşağıdaki kriterlere göre listelenmiştir: 1) 1980 veya sonrasında yayınlanan çalışmalar, 2) nüfus çalışmaları (Hafner ve Heiden, 1997).

Yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı, toplam oranlardaki belirgin değişim, incelenen popülasyonların morbiditesindeki farklılıkları yansıttığı şeklinde yorumlanamaz. Noktasal ve dönemsel prevalans oranları çok az farklılık göstermektedir ki bu da Eaton ve diğerlerinin (Eaton ve ark., 1992) belirttiği gibi hastalığın esas olarak kronik seyretmesi ve yıllık ölüm oranının çok az olmasıyla açıklanmaktadır.

Tanı kriterlerine bağlı kalındığında, ICD-9'a (295, 297, 298.3/4) göre geniş bir şizofreni klinik tanısıyla başvuran vakaların (N = 276) (ABC şizofreni çalışma örnekleri) yalnızca %30'unun, Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı-III (DSM-III) şizofreni tanısı için uygun olduğu gösterilmiştir (Lee ve ark., 1990). Epidemiyolojik alan çalışmalarından bildirilen %1,5'lik yaşam boyu prevalans oranı muhtemelen çok yüksektir (Eaton ve Kessler, 1985). Bunun olası bir nedeni, değerlendirmelerin meslekten olmayan kişiler tarafından, ayırt edici gücü düşük olan tanı araçları kullanılarak yapılmış olmasıdır (Anthony ve ark., 1985). Yaşam boyu riskin şimdiye kadarki en kesin tahminleri, yalnızca yaşamın beşinci on yılına kadar yapılmış olsa da bu konuda İngiliz doğum kohort çalışmasından elde edilen veriler önemli bir kaynak teşkil etmektedir. (Jones ve ark., 1994). 43 yaşına kadar doğrudan değerlendirilen kümülatif prevalans 0,63'tür. Geç başlangıçlı şizofrenilerin toplam şizofrenik morbidite içindeki payının oldukça düşük olduğu (%15) varsayıldığında, bu rakam muhtemelen ICD-9 tanı 295'e dayalı olarak gerçek kümülatif yaşam boyu prevalansın oldukça yakın bir tahminini temsil etmektedir.

Yaşlılık için prevalans oranlarının muhtemelen ayarlanması gerekmektedir. Yaşlıların sanrısız bozukluklarının ne kadarının şizofreni tanısı altında toplanabileceği ve şizofreni prevalans ve insidansının bir parçası olarak kabul edilebileceği hala belirsizdir (Castle ve Murray, 1993). Bunun nedeni, psikopatolojik düzeyde kesin bir ampirik ayırım girişimlerinin başarısız olmasıdır (Hafner ve Heiden, 1997).

Tablo1. Şizofreni prevalansı (Warner ve Girolamo, 1995)

Ülke	Dönem	1000 kişi başına prevalans nüfus	Yaş düzeltmesi
ABD	1 yıl	4,1	Evet
BİRLEŞİK KRALLIK	1 yıl	7,5	Hayır
BİRLEŞİK KRALLIK	Nokta	10,9	Evet
Botsvana	1 yıl	5,3	Hayır
Kanada	Ömür boyu	0,3	Hayır
ABD	6 ay	6,0 ila 11,0	Hayır
ABD	6 ay	3,0 ila 6,0	Hayır
PuertoRico	6 ay	15,0	Hayır
Çin	1 yıl	1,9 ila 4,7	Evet
Almanya	Nokta	3,9	Hayır
Hırvatistan	3 ay	1,5 ila 5,1	Hayır
BİRLEŞİK KRALLIK	1 yıl	6,8	Hayır
İsveç	1 yıl	6,0	Hayır
Hollanda	Nokta	7,3	Evet
Tayvan	Ömür boyu	3,1	Hayır
Kore	Ömür boyu	3,1 ila 5,4	Hayır
Finlandiya	Nokta	1,3	Hayır
Çin	Nokta	4,2	Evet
BİRLEŞİK KRALLIK	Nokta	13,0	Hayır
Tonga	1 yıl	0,9 ila 1,3	Hayır
ABD	6 ay	6,0 ila 11,0	Hayır
Hindistan	Nokta	2,2	Evet
Çin	Nokta	1,8	Evet
Gana	Nokta	1,1	Hayır
Bulgaristan	Nokta	2,8	Evet
İspanya	Nokta	5,6	Hayır
İrlanda	Nokta	9,8	Hayır
ABD	Nokta	4,0	Hayır
İsveç	Ömür boyu	0,7 ila 5,0	Hayır
İtalya	1 yıl	1,3	Hayır

Belirtildiği gibi, sıklık oranları hastalık riskinin en önemli göstergesidir. Coğrafi, kültürel ve sosyal birimler, aile içi, yaş ve cinsiyet arasındaki dağılım yapısı, bir tanının geçerliliğini test etmede ve etiyolojik ve patogenetik hipotezleri formüle etmede kullanılan bazı dış kriterlerdir (Hafner H ve Maurer K, 1994).

Şizofreni başlangıç yaşını değerlendirmek güç olduğundan, insidans rakamlarının doğru bir şekilde değerlendirilmesinde pratikte ve metodolojide sorunlarla karşı karşıya kalınmasına neden olmaktadır. Bu sorunlar özellikle yaş dağılımları incelendiğinde veya belirli yaş grupları için riskler tahmin edildiğinde ortaya çıkmaktadır. Doğruluğu sağlamak için aşağıdaki ön koşulların yerine getirilmesi gerekir: 1) risk altındaki nüfus yeterince büyük, coğrafi olarak istikrarlı ve hesaplama payda için yaş, cinsiyet ve sosyal durum hakkında kesin veriler sağlayacak şekilde istatistiksel olarak iyi belgelenmiş olmalıdır; 2) çalışma örneklemini, çalışma dönemi boyunca tanı kriterlerini karşılayan tüm vakaları içermelidir; 3) çalışma örneklemini şizofreni için tüm risk yaşı aralığını kapsayacak kadar büyük olmalıdır; 4) hatırlama eksikliklerini, başlangıç sonrası ölümleri ve diğer bozucu etkileri en aza indirmek için vakalar, çalışmaya başlangıçtan mümkün olduğunca kısa bir süre içinde dahil edilmelidir; 5) başlangıç tanımlanmalı ve oluşumu kesin olarak belirlenmelidir. Hastalık başlangıcı için, hastaneye ilk kabul veya ilk psikiyatrik temasın gerçekleştiği zamanın tanımlanması, bu süreden önceki hastalık döneminin süresi hakkındaki belirsizlik nedeniyle doğru değildir. Pogue-Geile (yayımlanmamış gözlem) tarafından önerilen daha kesin, "tanısal başlangıç" (tanısal kriterler kümesinin ilk kez karşılandığı zaman noktası) tanımı, insidansın kaba tahminleri için kullanılır. Ancak, amaç hastalık başlangıç noktasını veya yaşını kesin olarak belirlemekse hem prodromal faz hem de tanı kriterleri karşılanmadan önceki hastalık gelişimi de dikkate alınmalıdır (Hafner ve Heiden, 1997).

İnsidans incelemeye yönelik ideal bir yaklaşım, kısa aralıklarla kesitsel değerlendirmelerin yapıldığı ileriye dönük bir doğum kohort tasarımı olacaktır. Şizofreni hastası annelerin çocukları üzerinde yapılan çalışmalarda prospektif bir doğum kohort tasarımı benimsenmiştir, ancak maliyet nedenleriyle kesitsel değerlendirmeler uzun aralıklarla yapılmaktadır. Dahası, bu yüksek riskli gruplar için hesaplanan insidans oranları, genel popülasyondaki insidans hakkında herhangi bir bilgi sağlamamaktadır. Genel nüfusun doğum kohortları Fremming (Fremming, 1996) tarafından Danimarka'da ve Helgason (Helgason, 1964) tarafından İzlanda'da 70 yılı aşkın bir süredir retrospektif olarak incelenmiştir, ancak çalışmalarda kullanılan 34-36 şizofreni vakası sayısı yaşa özgü risklerin hesaplanması için çok düşüktür. İngiliz doğum kohortu çalışması (Jones ve

ark., 1994) 43 yaşına kadar şizofreni için nüfusa dayalı bir gözlem sağlamış, ancak başlangıç yaşı dağılımı hakkında veri üretmemiştir.

Sadece vakaların az bir kısmında şizofreninin başlangıcı belirgin semptomlarla tanımlanır. Vakaların dörtte üçünde, ilk psikotik epizottan önce birkaç yıl süren bir prodromal faz gelir ve bu fazda spesifik olmayan semptomlar baskındır. Psikotik ön faz da sıklıkla başkaları tarafından fark edilmeden bir süreliğine gelişir (Hambrecht ve ark., 1994). Bu, şizofreninin şu anda ancak psikotik semptomlar üretmeye başladıktan ve hastanın kendisi veya başkaları tarafından algılandıktan sonra teşhis edilebildiği anlamına gelir. Bu nedenle, hastalığın başlangıcı ve hastalık riskinin yaş dağılımı gibi ilişkili tüm değişkenler uygun yöntemlerle geriye dönük olarak belirlenmelidir (Hafner ve Heiden, 1997).

Söz konusu sorunlar ve olası çözümler Maurer ve Häfner (34) tarafından bu sorunları ele almak üzere geliştirilen standartlaştırılmış mülakat metodu olan Şizofreni Başlangıcının Geriye Dönük Değerlendirilmesi için Araç (IRAOS) kullanılarak çalışılmıştır. (Häfner ve ark., 1992). Görüşme, prodromal belirtiler, semptomlar, işlevsel bozulma, sosyal engellilik ve nesnel sosyal gelişim hakkında 3 kaynaktan ve bağlantılı olaylar aracılığıyla doğru zamanlama sağlayan bir zaman matrisi temelinde veri üretmek üzere tasarlanmıştır.

Nüfus çalışmaları düşük morbidite riski nedeniyle pratik değildir. Bu nedenle, 2 aşamalı bir tasarım kullanılmalıdır, ilk aşamada bir veya 2 yıl boyunca büyük, tanımlanmış bir nüfusun tüm klinik kayıtlarından, duygusal olmayan psikozun tüm insidans vakaları tanımlanır. Ancak bu yöntemin doğru olması için, şizofreni hastalarının ruh sağlığı hizmetleriyle temas kurma ihtimalinin %100'e yakın olması gerekir (Jablensky ve ark., 1992). İkinci aşamada, ilk taramadan elde edilen endeks popülasyonuna standartlaştırılmış görüşmeler uygulanır. Tanının ve diğer tüm tasarım değişkenlerinin operasyonel doğruluğu sağlandıktan sonra, hastalık daha sonra retrospektif olarak değerlendirilir (Hafner ve Heiden, 1997).

2.1.2.2 Karşılaştırmalı epidemiyoloji

Tablo 2, Warner ve de Girolamo'nun (Warner ve Girolamo, 1995) bir incelemesine dayanmaktadır. Yaşa göre düzeltilmemiş popülasyonlarla hesaplanan insidans oranları minimum 0,07 ile maksimum 7,1 arasında değişmektedir.

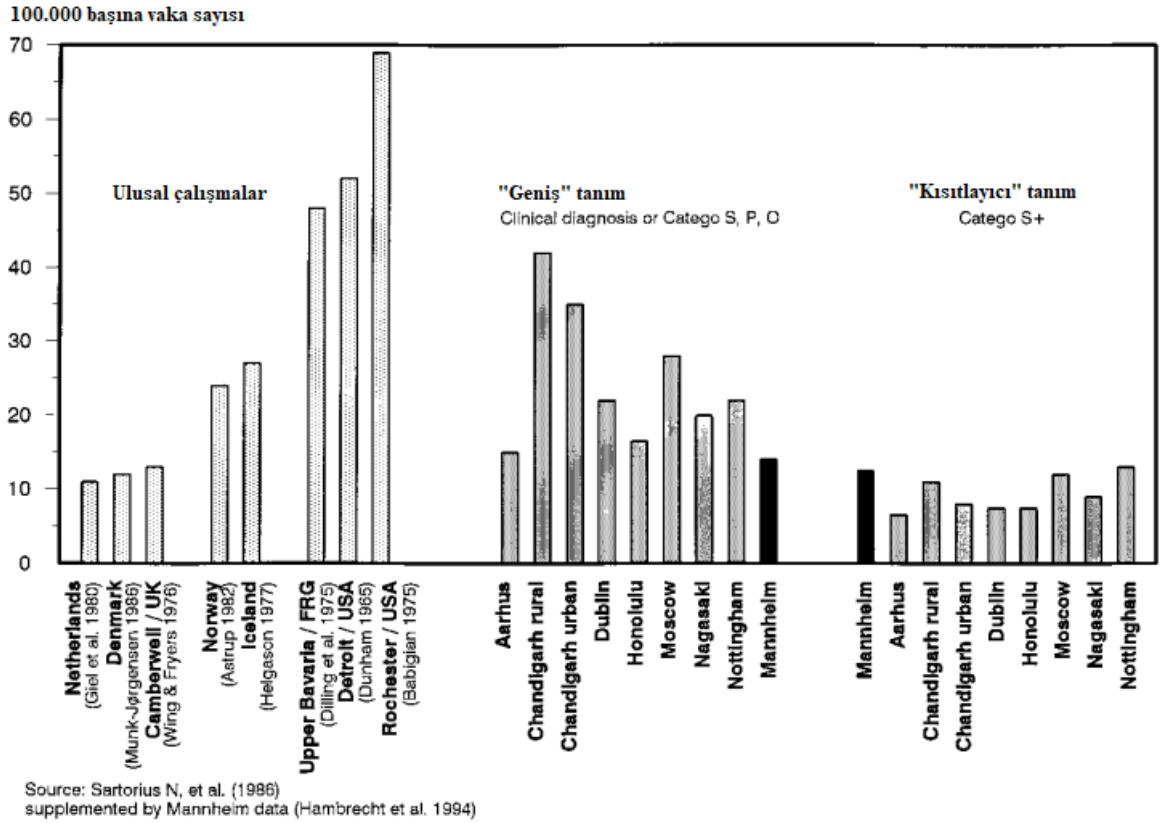
Tablo2. Şizofreni görülme sıklığı (Warner ve Girolamo, 1995)

Ülke	Teşhis	1000 kişi başına insidans Yıl başına nüfus	Yaş düzeltilmesi
ABD	Klinik tanı	0,94	Hayır
BİRLEŞİK KRALLIK	ICD	0,19	Hayır
Kanada	Klinik tanı	0,10	Evet
BİRLEŞİK KRALLIK	Klinik tanı	0,09 ila 0,16	Hayır
Almanya	Klinik tanı	0,48	Evet
İskoçya	ICD	0,12 ila 0,20	Evet
Hırvatistan	ICD	0,27	Hayır
Hollanda	ICD	0,11	Hayır
Almanya	ICD	0,16	Hayır
İsveç	Klinik tanı/ PSE-CATEGO	0,24	Evet
Danimarka	Klinik tanı/ PSE-CATEGO	0,07 ila 0,18	Hayır
Hindistan	Klinik tanı/ PSE-CATEGO	0,09 ila 0,35	Hayır
ABD	Klinik tanı/ PSE-CATEGO	0,09 ila 0,16	Hayır
SSCB	Klinik tanı/ PSE-CATEGO	0,12 ila 0,28	Evet
Japonya	Klinik tanı/ PSE-CATEGO	0,10 ila 0,21	Hayır
BİRLEŞİK KRALLIK	Klinik tanı/ PSE-CATEGO	0,14 ila 0,24	Hayır
İrlanda	Klinik tanı/ PSE-CATEGO	0,09 ila 0,22	Hayır
SSCB	Klinik tanı	0,08 ila 0,23	Evet
Avustralya	-	0,18	Evet
Danimarka	Klinik tanı	0,07 ila 0,11	Hayır
İrlanda	Klinik tanı /ICD / PSE- CATEGO	0,37	Hayır
Hindistan	-	0,58	Hayır
Çin	Klinik tanı	0,11	Evet
ABD	DSM	1,0 ila 7,1	Hayır

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) “Determinants of Outcome” çalışmasında (Jablensky ve ark., 1992), tüm hastalar psikopatoloji açısından yarı yapılandırılmış bir görüşme olan ‘Mevcut durum Değerlendirmesi’ (Present State Examination, PSE) ile değerlendirilmiştir (Wing ve ark., 1974). PSE, CATEGO olarak bilinen ve çeşitli sınıflandırma düzeylerinde kullanılabilen bir bilgisayar algoritması ile desteklenmiştir. Hastalar, mevcut semptomatolojiye bağlı olarak 9 tanımlayıcı CATEGO sınıfından 1'ine, örneğin merkezi şizofrenik durumları temsil eden S+ (düşünce karmaşası ve kontrol sanrıları), P (paranoid semptomatoloji) veya O (diğer psikozlar) olarak kategorilere ayrılır.

Yedi ülkeden elde edilen sonuçlar, Şekil 2'de II ve III. bölümlerde gösterilen 8 çalışma sahasına ait verilerle gösterilmektedir. Karşılaştırma amacıyla, I. bölüm 8 seçilmiş ulusal çalışmadan elde edilen oranları vermektedir. Çalışmaların sıklığı arttıkça,

insidans oranlarının değişkenliği azalmaktadır. Ara bölümde, bölüm III ile aynı örnekleme dayanan geniş tanımlı bir şizofreni tanısı (ICD 295 veya CATEGO S, P ve O) için yıllık insidans oranları önemli farklılıklar gösterirken, bölüm III'te kısıtlayıcı ve oldukça güvenilir bir nükleer şizofreni tanısına (CATEGO S) dayanan yıllık oranlar 10/100.000 civarında değişmekte olup önemli bir farklılık görülmemektedir (Hafner ve Heiden, 1997).



Şekil 2. Seçilmiş ulusal çalışmalardan ve WHO “Sonuç Belirleyicileri” çalışmasından 100.000 nüfus başına, 15 ila 54 yaş arası (her iki cinsiyet) ve şizofreninin “geniş” ve “sınırlayıcı” tanımı için insidans oranları (Hafner ve Heiden, 1997)

İncelenen tüm toplumlarda ve kültürlerde aynı büyüklükteki insidans oranları, şizofreni için hastalık riskinde kültürel, sosyal veya iklimsel faktörlerin önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (Hafner ve Heiden, 1997).

Zubin (Zubin, 1987), şizofreninin çok sayıda nedenden kaynaklanan ortak son yol olduğunu varsayarak bu alışılmadık epidemiyolojik sorunu açıklamaya çalışmıştır. Dünya genelinde neredeyse aynı yaşa göre düzeltilmiş insidansa sahip bir diğer yaygın

bozukluk, belirgin bir nedensel heterojenlik gösteren ancak büyük ölçüde aynı semptomları gösteren yaşlılıkta demanstır (Jorm, 1991; Haass ve ark., 1995).

2.1.2.3 Tanı kriterleri

Şizofreni geleneksel olarak dezorganize, katatonik, paranoid, rezidüel veya farklılaşmamış tipler olarak alt sınıflara ayrılmaktadır. Bu alt tiplerin klinik uygulamalarda sınırlı bir yarar sağladığı ve bu tür sınıflamaların hastalık seyri veya tedavi yanıtını öngörmeye güvenilir olmadığı gösterilmiş ve geleneksel alt sınıflama sistemleri değişikliklerle birlikte güncellenmiştir (Tandon ve ark., 2013). Şizofreni için DSM-5 kriterlerinde bu alt tipler kaldırılmıştır. DSM-5 kriterleri aşağıda detaylı olarak açıklanmaktadır. Tüm kriterler karşılanıyor ancak hastalık süresi altı aydan az ise bu durumda şizofreniform bozukluk teşhisi konulmaktadır (American Psychiatric Association, 2013).

Şizofreni için DSM-5 Kriterleri (American Psychiatric Association, 2013):

A. Şizofreni teşhisinde, aşağıdaki belirtilerden en az ikisi (veya daha fazlasının) en az bir ay süresince (veya başarılı bir şekilde tedavi edildiğinde daha kısa bir süre) mevcut olmalıdır:

1. Sanrılar.
2. Halüsinasyonlar.
3. Dağınık konuşma (sık sık konudan sapma veya tutarsızlık gibi).
4. Büyük ölçüde düzensiz veya katatonik davranış.
5. Negatif semptomlar (duygusal ifadede azalma veya kaçınma).

B. Rahatsızlığın başlangıcından bu yana geçen sürenin önemli bir kısmında, iş, kişiler arası ilişkiler veya öz bakım gibi bir veya daha fazla ana alanda işlevsellik seviyesi, başlangıçtan önce ulaşılan seviyenin belirgin şekilde altındadır (veya başlangıç çocukluk veya ergenlik döneminde olduğunda, kişiler arası, akademik veya mesleki işlevsellikte beklenen seviyeye ulaşamamaktadır).

C. Rahatsızlığın devamlı belirtileri en az 6 ay boyunca devam eder. Bu 6 aylık süre, Kriter A'yı (yani aktif faz semptomları) karşılayan en az 1 aylık semptomları (veya başarılı bir şekilde tedavi edilmişse daha azını) içermelidir ve prodromal veya rezidüel semptom dönemlerini kapsayabilir. Bu prodromal veya rezidüel dönemler sırasında, rahatsızlığın belirtileri, yalnızca negatif semptomlarla veya Kriter A'da listelenen iki veya daha fazla

semptomun zayıflatılmış bir biçimde (örneğin, garip inançlar, olağandışı algısal deneyimler) ortaya çıkmasıyla kendini gösterebilir.

D. Şizoaffectif bozukluk ve psikotik özellikler gösteren depresif veya bipolar bozukluk, aktif faz semptomlarıyla eş zamanlı olarak majör depresif veya manik ataklar ortaya çıkmamış olması veya aktif faz semptomları sırasında duygudurum atakları ortaya çıkmışsa bile, hastalığın aktif ve rezidüel dönemlerinin toplam süresinin az bir kısmında mevcut olması nedeniyle dışlanmıştır.

E. Rahatsızlık, bir maddenin (örneğin, kötüye kullanılan bir ilaç, bir uyuşturucu) veya başka bir tıbbi durumun fizyolojik etkilerinden kaynaklanmamaktadır.

F. Otizm spektrum bozukluğu veya çocuklukta başlayan bir iletişim bozukluğu öyküsü varsa, şizofreni ek tanısı yalnızca şizofreninin diğer gerekli semptomlarına ek olarak belirgin sanrılar veya halüsinasyonların da en az 1 ay boyunca (veya başarılı bir şekilde tedavi edilmişse daha az) mevcut olması durumunda konur.

Aşağıdaki seyir belirteçleri de değerlendirilir, bu belirteçler sadece bozukluğun 1 yıllık süresinden sonra ve tanısal seyir kriterlerine çelişki teşkil etmiyorsa kullanılmalıdır.

- İlk atak, şu anda akut atakta: Tanımlayıcı tanısal semptom ve zaman kriterlerini karşılayan bozukluğun ilk belirtisi. Akut dönem, belirti kriterlerinin karşılandığı bir zaman dilimidir.

- İlk atak, şu anda kısmi remisyonda: Kısmi remisyon, bir önceki ataktan sonra iyileşmenin devam ettiği ve bozukluğun tanımlayıcı kriterlerinin sadece kısmen yerine getirildiği bir zaman dilimidir.

- İlk atak, şu anda tam remisyonda: Tam remisyon, bir önceki ataktan sonra bozukluğa özgü hiçbir semptomun görülmediği bir dönemdir.

- Çoklu atak, şu anda akut atakta: Çoklu ataklar en az iki ataktan sonra belirlenebilir (yani bir ilk atak, bir remisyon ve en az bir nüksetmeden sonra).

- Kısmi remisyonda olan çoklu ataklar

- Çoklu ataklar, şu anda tam remisyonda

- Sürekli: Bozukluğun tanısal belirti kriterlerini karşılayan belirtiler, hastalık seyrinin büyük bölümünde devam eder ve eşik altı belirti dönemleri genel seyre göre çok kısadır.

- Belirtilmemiş

Belirtiniz:

- Katatoni ile

- Kodlama notu: Komorbid katatoni varlığını belirtmek için 293.89 (F06.1) şizofreni ile ilişkili katatoni ek kodunu kullanın.

Mevcut şiddeti belirtin:

- Şiddet, sanrılar, halüsinasyonlar, düzensiz konuşma, anormal psikomotor davranış ve negatif semptomlar dahil olmak üzere birincil psikoz semptomlarının nicel bir değerlendirmesiyle derecelendirilir. Bu semptomların her biri 0 (mevcut değil) ile 4 (mevcut ve şiddetli) arasında değişen 5 puanlık bir ölçekte mevcut şiddeti (son 7 gündeki en şiddetli) açısından değerlendirilebilir.

-Not: Şizofreni tanısı bu şiddet belirteci kullanılmadan da konulabilir.

Psikoz genellikle ya halüsinasyonlar gibi anormal duyuşal deneyimlerle ya da çoğu insan tarafından kabul edilmeyen sabit yanlış inançlara (sanrılar) sahip olmakla gerçeklik testinde bir kırılma olarak tanımlanır. Düşünce ve konuşma kalıplarında da bozulma yaygın olarak görülür. Şizofrenili bir birey, bir görüşme sırasında söylemi sürdürmeyi zorlaştıran düzensiz bir konuşma geliştirebilir (resmi düşünce bozukluğu) (Andreasen, 1979). DSM-IV'ten DSM-5'e şizofreni tanı kriterlerinde birkaç küçük değişiklik yapılmıştır. Beş temel belirti (sanrılar, halüsinasyonlar, dezorganize konuşma, kaba dezorganize veya katatonik davranış ve negatif belirtiler), A kriterinde hala tanınmaktadır. Ancak, ilk üçünden (sanrılar, halüsinasyonlar ve dezorganize konuşma) en az ikisi artık tanı koymak için gereklidir. Tuhaf halüsinasyonlar veya yorum yapan sesler kavramına daha önceki tanı kriterlerinde daha fazla itibar edilmiştir, ancak bu fenomenlere DSM-5'te artık özel bir önem verilmemektedir (Heckers, 2013).

Tanı ölçütlerindeki bu değişikliklere rağmen, hekimlerin hastaları psikozun temel belirtileri açısından taraması ve bozukluğun klasik belirtilerini klinik olarak ortaya çıkarması zorunludur. Bu genellikle dikkatli bir zihinsel durum muayenesi ve aile üyelerinin kayıtları ve görüşmeleri gibi harici bilgi kaynaklarının toplanmasını gerektirir (American P. A., 2013; Keefe ve ark., 2006).

2.1.2.4 Şizofreninin genetik epidemiyolojisi

Mevcut bilgilerimize göre şizofreni, değişken fenotipik ifadeye ve iyi anlaşılmamış karmaşık bir etiyolojiye sahip bir bozukluktur ve genetik yatkınlıkla etkileşime giren çevresel faktörlerin de etkisi altındadır. Farklı kombinasyonlardaki çoklu genler ve alleller genetik kalıtıma katkıda bulunabilir ve iletilen genotiplerin bir kısmı klinik olarak ifade edilmeden kalır (Gottesman ve Bertelsen, 1989). Şizofreni, çeşitli popülasyonlarda karşılaştırılabilir oranlarda görülür (Jablensky ve ark., 1992) ve kayıtlara göre görülme

sıklığı son iki yüzyıldır çok fazla değişmemiştir. Genetik epidemiyoloji, bu karmaşıklığı ele alan araştırmalar için bütünleştirici bir çerçeve sağlar (Jablensky ve Kalaydjieva, 2003).

Nicolson ve meslektaşları, "çekirdek" şizofreni ile ortak bir genetik etiyojolojiyi paylaşan alternatif veya "spektrum" fenotiplerinin belirginliğine dair kanıt sunarak, bu sayıda çocukluk çağı başlangıçlı şizofreni üzerine Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü çalışmasından yeni bulgular bildirmektedir. Bu çalışmadan önceki raporlar (Nicolson ve Rapoport, 1999; Rapoport ve ark., 1999), erken ve yetişkin başlangıçlı şizofreni arasındaki sendromik sürekliliği ve her ikisinde de ortak olan nörobilişsel, nörolojik ve nöroanatomik anormalliklerin varlığını doğrulamıştır. Bununla birlikte, çocukluk çağı başlangıçlı şizofreni, yetişkin formundan daha yüksek bir klinik şiddet ve maternal obstetrik komplikasyonlar gibi çevresel koşulların yetersizliği ile karakterizedir. Bu özellikler, çocukluk çağı başlangıçlı şizofrenide monozygotik ikizler için daha yüksek uyum oranıyla birlikte (Kallmann ve Roth, 1956), bu ailelerde hastalık için daha yüksek bir genetik yatkınlık olduğunu düşündürmektedir. Nicolson ve meslektaşları, çocukluk ve yetişkin çağı başlangıçlı şizofreni hastalarının ebeveynleri ile, etkilenmemiş sağlıklı karşılaştırma deneklerinin ebeveynlerini tanısal kriterler açısından karşılaştırdılar. Şizofreni hastalarının her iki ebeveyn grubunda da karşılaştırma grubundan daha yüksek oranda şizofreni spektrum bozukluğu vardı; ancak bu bozuklukların yaygınlığı çocukluk çağı başlangıçlı hastaların ebeveynlerinde önemli ölçüde daha yüksekti ve bu sonuç, çocukluk çağı başlangıçlı şizofrenide yatkınlık genlerinin olduğuna dair kanıtları güçlendirmektedir. Bu bulgular ayrıca ilk olarak Bleuler (Bleuler, 1911) tarafından formüle edilen, şizofreninin "gizli" formlarının (Meehl'in "şizotipleri" (Meehl, 1990)) şizofreninin altında yatan yatkınlık genlerinin daha yaygın fenotipik ifadesi olabileceği varsayımıyla da tutarlıdır. Ancak, Nicolson ve ark. tarafından yapılan çalışmada elde edilen bulgu, Şizofreni hastalarının ebeveynlerinin her iki grubunda da yaşam boyu açık şizofreni riskinin eşit derecede düşük bulunması şaşırtıcıdır çünkü "gen zenginleştirme" modeli çocukluk başlangıçlı grup için daha yüksek bir risk öngörür. Çocukluk başlangıçlı hastaların ebeveynlerinde daha yüksek bir yaşam boyu riskin, denek sayısının az olması veya seçici bir alım yanlılığı nedeniyle tespit edilememiş olabilir. Çocukluk başlangıçlı şizofreni nadir olduğundan, farklı araştırma grupları tarafından belirlenen etkilenen bireyler ve aile üyelerinden oluşan havuzlanmış gruplar, bu ailelerde daha büyük bir genetik yatkınlık hipotezinin daha sıkı bir şekilde test edilmesi için gerekli gücü sağlayabilir (Jablensky ve Kalaydjieva, 2003).

Yetişkin başlangıçlı şizofrenide, obstetrik komplikasyonlar, bozukluğun riskine katkıda bulunan birincil aday çevresel faktör olmaya devam etmektedir. Daha önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında, obstetrik komplikasyonlarla ilgili son araştırmalar, daha büyük ve daha iyi tanımlanmış popülasyon örneklerine dayanmakta; obstetrik komplikasyonların prospektif olarak kaydedilmiş kanıtlarını (örneğin, yapılandırılmış obstetrik çizelgelerden) kullanmakta; ve perinatal hipoksik hasardan kaynaklanan hipokampal hacim azalması gibi belirli obstetrik komplikasyonlarla bağlantılı varsayılan patogenetik yolları araştırma eğilimindedir (Saleh ve ark., 2002). Kanıtlar tamamen tutarlı olmasa da ve bazı çalışmalar yetişkin şizofreni hastalarında obstetrik komplikasyonların göreceli olarak az olduğunu göstermiş olsa da son araştırmaların çoğu, obstetrik komplikasyonların basit sayımlarının ötesine geçmekte ve genetik yatkınlığın ve gebelik ve doğum komplikasyonlarının ortak etkilerini araştırmaktadır (Cannon ve ark., 2000). Sørensen ve meslektaşları 1959-1961 Kopenhag Perinatal Kohortu'ndan (7.866 risk altındaki kişi) elde edilen bulgulara dayanarak iki yeni gebelikle ilişkili risk faktörü önermiştir. Hem gebelik sırasında maternal hipertansiyon (preeklampsi sendromu hariç) hem de gebeliğin üçüncü trimesterinde diüretiklerle tedavisi, alt soyda şizofreni ile ayrıca ilişkilendirilmiştir ve bu ilişki maternal şizofreni tanısı altında incelenmiştir (ancak paternal tanı bildirilmemiştir). Gebelikte hipertansiyon ve diüretik reçete edilmesi nadir olmadığından (Kopenhag kohortundaki kadınların %19'unda hipertansiyon vardı ve %5'i diüretiklerle tedavi edildi), bu risk faktörlerinin ve bunların nörogelişimi etkileme mekanizmasının daha fazla araştırılması önleyici etkilere sahip olabilir (Jablensky ve Kalaydjieva, 2003).

Büyük bir Hollanda toplum araştırmasında katılımcılarla (N=7.076) yapılan görüşmelerden elde edilen psikoz oranları, ailesel psikoz geçmişleri ve “kentlilik” (mevcut ikametgâh olarak tanımlanan ve konut yoğunluğu ölçeğinde ölçülen) maruziyet dereceleri ile ilişkilendirilerek, ailesel psikoz riski ile kentsel ikamet arasındaki ilişki araştırılmıştır. Toplum örnekleminin %3,8'inde psikotik belirtilerin mevcut olduğu bildirilmiş ve %1,4'üne DSM-III-R psikoz tanısı konulmuştur. Katılımcılara göre, birinci derece akrabalarının %3,6'sı halüsinasyon veya sanrılar görmüş ve bir ruh sağlığı sorunu nedeniyle psikiyatrik tedavi görmüştür. Ailede psikotik belirti öyküsü ile “kentlilik” arasındaki ilişki daha sonra iki risk faktörünün eklemeli (sinerjik) etkileri hesaplanarak araştırılmıştır. Katılımcılarda psikoz riski sadece kentsel çevreye maruz kalanlarda %1,59 ve sadece ailesel riske maruz kalanlarda %3,01, her iki risk faktörüne maruz kalanlarda ise %9,72 olarak ölçülmüştür. Yazarlar tarafından kabul edilen istatistiksel modele göre,

aile riski ve kentsel çevre arasındaki “biyolojik sinerjizm”, bu örnekteki psikoz vakalarının %60-70’ini açıklamaktadır (Jablensky ve Kalaydjieva, 2003).

Şizofreni hastaları ve kardeşleri arasındaki doğurganlık ile ilgili konu, Haukka ve meslektaşları tarafından tartışılmıştır. Araştırmacılar, 1950-1959 yılları arasında doğan tüm doğumları içeren ve 1969 ile 1992 yılları arasında hastane yatışları için ulusal hastane taburcu kayıtları aracılığıyla takip edilen büyük bir Fin kohortundan elde ettikleri bulguları bildirmiştir. Essen-Möller tarafından 1935 yılında psikozlu kişilerin üremesine ilişkin yapılan ilk epidemiyolojik çalışmadan bu yana (Essen-Möller, 1935), şizofrenili bireylerde doğurganlığın azaldığı çok sayıda araştırmacı tarafından belgelenmiştir.

Düşünülen hipotezler arasında de novo germ hattı mutasyonları, şizofreni spektrum bozukluğu olan bireyler ve/veya akrabaları arasında daha fazla doğurganlık ve şizofreni duyarlılık genlerini taşıyanların, yüksek neonatal mortalitenin olduğu bölgelerde seçici olarak daha yüksek neonatal hayatta kalma oranı yer almaktadır. Öncelikle ele alınması gereken konu, belirgin şizofreni hastalarındaki düşük doğurganlığın, bozukluğun genetik epidemiyolojisi hakkındaki mevcut bilgilerle uzlaştırılması zor olan demografik bir anomali oluşturup oluşturmadığıdır. Konuyla ilgili ilk hipotezlerden biri 1964 yılında Nature dergisinde Huxley ve arkadaşları (Huxley, 1964) tarafından ortaya atılmış ve yüksek şizofreni sıklığının dengeli bir polimorfizmin kanıtı olduğunu, etkilenen bireylerin düşük doğurganlık oranının, “kriptoşizofrenik taşıyıcıların” ortalamanın üzerinde doğurganlık oranıyla telafi edildiğini ileri sürmüşlerdir. Bu tür taşıyıcıların şok, otoimmün hastalık veya enfeksiyona karşı yüksek direnç gibi üreme yeteneklerini artıran bazı seçici avantajlara sahip oldukları düşünülmüştür. Bu hipotez, daha önce Haldane (Durham, 1991) tarafından Afrika ve Akdeniz’in bazı bölgelerinde orak hücre anemisi ve talasemi gibi resesif hemoglobinopatilerin, hemoglobin varyantları için heterozigotluğun endemik sıtmaya karşı koruyucu etkisi yoluyla sürdürülmesini açıkladığı “sıtmaya direnç özelliği” ile bariz benzerlikler taşımaktadır. Huxley ve diğerleri, şizofreninin düşük penetransa sahip tek genli bir bozukluk olduğunu varsaydılar. Günümüzde çoğu genetikçi hem popülasyonlar arasında hem de popülasyonlar içinde birden fazla gen, genotipin eksik veya değişken ifadesi ve lokus heterojenliği olduğunu varsaymaktadır. Çoklu gen modeli, etkilenen bireylerin düşük üreme uygunluğundan kaynaklanan duyarlılık allellerinin kaybının, popülasyondaki genel gen havuzunda ihmal edilebilir bir etkiye sahip olacağını öne sürmektedir. Basitleştirilmiş bir örnekle, hastalığa neden olan allellerin yalnızca %1-%2’sinin etkilenen bireylerin düşük doğurganlığı nedeniyle seçilime tabi tutulduğu, kalan %98-%99 allellerin ise klinik olarak etkilenmemiş

taşıyıcılar içinde gizli kaldığı, yaygın bir otozomal resesif bozukluk olan kistik fibroz hastalığında gösterilmiştir. De novo mutasyon hipotezine gelince, artık çoğu gen için mutasyon oranlarının nesil başına 10^{-6} ila 10^{-5} aralığında olduğu bilinmektedir (Reich ve Lander, 2001); bu nedenle, yeni mutasyonların şizofreni insidansının sürdürülmesine katkısı önemsiz olacaktır (Jablensky ve Kalaydjieva, 2003).

2.1.3 Cinsiyet farklılıkları

Şizofreninin yaşam boyu hastalık riskinin erkeklerde ve kadınlarda kabaca eşit olduğu, ancak kadınların erkeklerden biraz daha geç hastalık başlangıcına sahip olma eğiliminde olduğu yaygın olarak varsayılmaktadır. Hastalık başlangıç yaşları cinsiyetler arasında belirgin farklılıklar göstermekte olup, hastalığın ilk kez yaklaşık 30 yaşından önce ortaya çıktığı hastalarda erkeklerin kadınlardan fazla olduğu, orta yaşlarda başlayan bireyler arasında kadınların baskın olduğu ve hastalığın yaşamın çok geç dönemlerinde (60 yaşından sonra) başladığı hastalarda ise kadınların daha da belirgin bir şekilde fazla olduğu görülmektedir. Dolayısıyla, hastalığın başlangıcı sadece kadınlarda erkeklere göre 'gecikmiş' değildir. Gerçekten de böyle bir açıklama, kadınlar için görülme sıklığı eğrisinin, erkeklere göre sadece sağa kaymış olmasını gerektirecektir. Erkek ve kadınlar için insidans eğrilerine karışım analizleri uygulayan az sayıdaki çalışmanın da gösterdiği gibi durum böyle değildir. Örneğin, Camberwell Register psikoz örnekleminde, bunu araştırmak için 'Sparse Kernel-based Unmixing and Mixture Modeling' (SKUMIX) analiz yöntemi kullanılmış ve erkek dağılımının en iyi, başlangıç yaşı 21 ve 39 olan 2 yaş dağılımlı bir modelle açıklanabileceği belirtilmiştir (Castle ve Murray, 1993). Öte yandan, kadınlarda 22, 37 ve 62 yaş başlangıçlı 3 farklı yaş dağılımı gözlenmiştir (Castle, 1995).

Benzer şekilde, McLachlan ve diğerleri (McLachlan ve ark., 1998) Queensland (Avustralya) Ruh Sağlığı İstatistik Sistemi'nden çıkarılan ICD-8/9 şizofreni ve ilgili bozukluklara sahip 9439 kişiye (5168 erkek; 4271 kadın) ait verileri incelemiştir. Bu yazarlar, dağılımları en iyi açıklayan 4 bileşenli modeli göstermek için normal karışım analizini kullandılar. Erkekler için %27 erken başlangıç bileşenine (ortalama başlangıç 22 yıl), %36 ikinci bileşene (ortalama 30 yıl), %31 üçüncü bileşene (ortalama 49 yıl) ve %6 dördüncü bileşene (ortalama 73 yıl) denk geldiği tespit edildi. Kadınlar için, 4 bileşen için karşılaştırılabilir oranlar ve ortalama yaşlar ise şu şekilde idi: %18 (22 yıl), %32 (32 yıl), %43 (52 yıl) ve %8 (75 yıl).

Bu bulguların her ikisi de psikotik bozuklukların başlangıç yaşı dağılımlarının karmaşıklığını vurgulamaktadır. Yapılan çalışmada, ayrıca, erken hastalık başlangıcının özellikle erkeklerde şizofreninin bir özelliği olduğu, kadınlarda baskın bir orta yaş 'zirvesi' olduğu ve çok geç başlangıçlı hastaların büyük çoğunluğunun kadın olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular, geç başlangıçlı şizofrenide erkek: kadın oranlarını bildiren çalışmalarla da pekiştirilmiştir, çünkü teşhisin sıklığına bakılmaksızın hepsinde belirgin bir kadın üstünlüğü görülmektedir (Wynn Owen ve Castle, 1999).

2.1.4 Semptomları

İlk kez geç yaşta duygusal olmayan psikotik hastalıklar gösteren hastalar, daha erken yaşta hastalık başlangıcı olan hastalarla aynı psikotik semptomların çoğuna sahip olsa da, oldukça farklı bir semptom skalası gösterme eğilimindedirler. Örneğin, çok geç yaşta hastalık başlangıcı olan (>60 yaş) hastalar, aynı vaka kaydından olan ve psikotik semptomları ilk kez 25 yaşından önce gösteren bir grupla karşılaştırılmış ve psikotik semptomlar açısından gruplar arasında belirgin farklılıklar bulunmuştur (Castle ve ark., 1997). Geç başlangıçlı hastalığı olan hastaların perseküsyon sanrıları ve halüsinasyonlar sergileme olasılığı daha yüksektir, ancak şizofreninin 'negatif' semptomlarını sergileme olasılıkları çok düşüktür ve erken başlangıçlı hastalığı olan hastaların %28'ine kıyasla bu grubun %2'sinden azında biçimsel düşünce bozukluğu gelişmiştir. Başka bir doğrudan görüşme çalışmasında, Howard ve arkadaşları (Howard ve ark., 1992) benzer sonuçlar bulmuş ve geç başlangıçlı hastalarda çok daha yüksek oranda bölünme (partition) sanrıları olduğunu bildirmiştir.

Pearlson ve arkadaşları erken ve geç başlangıçlı hastaları birbirleriyle ve yaşlı olan ama erken hastalık başlangıcı olan hastalarla karşılaştırmıştır. Geç başlangıçlı grubun görsel, dokunsal ve işitsel halüsinasyonlar ve kötülük görme sanrıları sergileme olasılığı daha yüksek tespit edilmiştir, ancak duygusal düzleşme ve düşünce bozukluğu gösterme olasılığı ise erken başlangıçlı yaşlı gruba göre kıyasla daha nadirdi. Dolayısıyla fenomenolojik farklılıklar yalnızca yaşlanma sürecinin bir sonucu değildir (Pearlson ve ark., 1989).

Erken ve geç başlangıçlı hastalar arasındaki semptomlardaki bu farklılıklar, geç başlangıçlı hastaların yerleşik nozolojilerde şizofreni için tanı kriterlerini karşılamadığı anlamına gelmez. Gerçekten de Rabins ve arkadaşları (Rabins ve ark., 1984), 44 yaşından sonra duygusal olmayan psikoz başlangıcı olan 35 hastanın 21'inin (%60) başlangıç yaşı şartı kaldırıldığında, şizofreni için DSM-III kriterlerini karşıladığını gözlemlemiştir. İlk

psikoz başlangıç yaşı 44 olan bir grup hastanın %52'sinin şizofreni için DSM-III-R kriterlerini karşıladığı tespit edilmiştir ve bu oran, bu yaştan önce başlayan hastalara (%38) göre daha yüksek bir orandır (Castle ve Murray, 1993).

2.1.5 Risk faktörleri

Şizofreni, şizofreni için poligenik risk skoru kullanılarak tahmin edilebilen iyi bilinen bir genetik bileşene sahiptir (Purcell ve ark., 2009, Pantelis ve ark., 2014). Şizofreninin genom çapında ilişkilendirme çalışmasını (GWAS) içeren bir meta-analiz sonucunda, 108 adet şizofreniyle ilişkili lokus belirlendi (Pantelis ve ark., 2014). Aday lokuslar arasında dopamin sentezinde, kalsiyum kanal düzenlemesinde, bağışıklıkta ve glutamat nöroreseptörlerinde yer alan genler yer almaktadır. Ancak, bu ve sonraki GWAS çalışmaları, genel popülasyondaki şizofreni varyanslarının yalnızca azınlık bir kısmını açıklamaktadır. Bu da hastalığın önemli bir kısmının gen-çevre etkileşimlerinden (Van Os ve ark., 2008) veya çevresel faktörlerin etkisini yansıtan epigenetik mekanizmalardan kaynaklanabileceği gerçeğini yansıtır. Gerçekten de giderek artan kanıtlar, genetik olmayan risk faktörlerinin yalnızca hastalığa katkıda bulunmadığını, aynı zamanda daha yüksek risk altında olan potansiyel alt grupları tespit etmede ve dolayısıyla klinik yönetimin hakimiyetinde büyük öneme sahiptir.

2.1.5.1 Gebelik ve doğum komplikasyonları

Doğum komplikasyonları şizofreni için bir risk faktörü olarak belirtilmiştir (Cannon ve ark., 2002, Dalman ve ark., 2001; Kotlicka-Antczak ve ark., 2014) ve artan duyarlılık acil sezaryen, gebelik sırasında kanama, preeklampsi (Mittal ve ark., 2008) ve düşük doğum ağırlığı (Hultman ve ark., 1999; Lahti ve ark., 2014) ile ilişkilendirilmiştir. Forseps kullanımı ve düşük doğum ağırlığı psikozun daha erken yaşta başlamasını öngörür (Rubio-Abadal ve ark., 2015).

Bazı epidemiyolojik çalışmalar ayrıca, gebelik sırasında (Buka ve ark., 2001, Brown ve Derkits, 2010) ve gebe kalma zamanında (Babulas ve ark., 2006) bulaşan grip, toksoplazmoz ve herpes simpleks virüsü tip 2 gibi virüslere ve diğer enfeksiyöz ajanlara maruz kalmanın, psikotik bozukluklar riskiyle ilişkili olduğunu ileri sürmüştür. Ancak, bu sonuçlar çelişkilidir. Örneğin, Selten ve arkadaşları tarafından yakın zamanda yapılan bir meta-analizde, ikinci trimester grip maruziyeti ile alt soyda psikotik hastalık arasında bir ilişki saptanmamıştır (Selten ve Termorshuizen, 2017).

Dört ana patojenik mekanizmanın alt soyda şizofreni riskiyle ilişkili olduğu öne sürülmüştür: fetal yetersiz beslenme, erken doğum, hipoksik-iskemik olaylar ve gebelik veya doğum sırasında maternal enfeksiyonlar (Cannon ve ark., 2002, Jones ve ark., 1998, Byrne ve ark., 2007). Dahası, şizofreni hastalarının annelerinde maternal C-reaktif protein (Canetta ve ark., 2014) ve interlökin-8 (Brown ve ark., 2004) dahil olmak üzere yükselmiş inflamasyon belirteçleri bulunmuştur. Kış sonu veya ilkbaharda doğum genellikle şizofreni için bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (Hultman ve ark., 1999; Torrey ve ark., 1996; Mortensen ve ark., 1999), ancak etkileri çok küçüktür (Carter ve ark., 2002).

2.1.5.2 İleri ebeveyn yaşı

34 ve üzeri baba yaşı (Hubert ve ark., 2011; Buizer-Voskamp ve ark., 2011) şizofreni ile ilişkilendirilmiştir (Brown ve ark., 2002; Sipos ve ark., 2004). Sunulan bir teoride, erkek germ hücrelerinde sporadik de novo mutasyon olma durumunda, yaşa bağlı şizofreni geliştirme riskinin artacağı öne sürülmüştür (Malaspina ve ark., 2002; Torrey ve ark., 2009). Ancak bu teori, Danimarka'da yapılan ve geç evlilik ve üremenin babaların kişilik özelliklerinden kaynaklanabileceğini öne süren bir çalışma ile çürütülmüştür. (Petersen ve ark., 2011).

Doğumdaki anne yaşı ve yavrularında şizofreni riski ile ilgili olarak yapılan çalışmalar da tutarsızdır. Bir çalışmada, 19 yaş altı ve 40 yaş üzeri annelerin çocuklarında (Nosarti ve ark., 2012) riskin yükseldiği tespit edilmiştir. Ancak, başka bir kohort çalışmasında, 30 yaşından büyük annelerin çocuklarında riskin azaldığı bildirilmiştir (Haukka ve ark., 2004). Diğer bir çalışmada, ilerleyen anne yaşıyla çocuklardaki şizofreni riski arasında önemli bir doğrusal ilişki artışı bulmuştur (Lopez-Castroman ve ark., 2010).

Bazı çalışmalar, belirli bir tanı grubundan ziyade psikotik semptomlar için risk faktörlerini geniş bir şekilde değerlendirmiştir. Bu nedenle, Henderson ve arkadaşları (Henderson ve ark., 1998), yaşlı bireylerden oluşan bir popülasyon grubunda, paranoid düşünce ile pozitif bir ilişki gösteren faktörlerin, bilişsel bozukluk, yalnız yaşama, erkek cinsiyet, sınırlı eğitime sahip olma, sosyal izolasyon, zayıf fiziksel sağlık ve depresif semptomlar olduğunu bildirmiştir. En yüksek ilişki bilişsel bozukluk ile şizofreni arasında saptanmıştır (ayarlanmış olasılık oranı 2,41; %95 güven aralığı (GA) 1,21 ila 4,80). Bu çalışmadaki tek şaşırtıcı bulgu, paranoid düşünce ile erkek cinsiyeti arasındaki ilişkiydi, çünkü geç başlangıçlı şizofreni ve ilgili bozukluklarla ilgili hemen hemen tüm

alışmalar, kadınların şizofreniye daha yatkın olduğunu göstermişti (Stilo ve Murray, 2019).

Literatürde, demanslı kişilerin psikotik semptomlar gösterme olasılığının daha yüksek olduğu iyi bilinmektedir. Örneğin, bir araştırmada, Alzheimer hastalığı olan hastalarda, sanrılar için %33,5 ve halüsinasyonlar için %28'lik psikotik semptom görülme sıklığı bildirilmiştir. Ancak bu, geç başlangıçlı psikozlu tüm hastaların demans hastası olduğu anlamına gelmez. Aslında demansın progresyonu, geç başlangıçlı şizofrenininkinden çok daha kötüdür (Wragg ve Jeste, 1989).

2.1.5.3 Genetik

Geç başlangıçlı şizofreni üzerine yapılan aile çalışmalarının yürütülmesi, uygun hasta bulma sorunları ve hastaların ilk kez ruh sağlığı hizmetleriyle temasa geçtiğinde birinci derece akrabalarının çoğunun ölmüş olması nedeniyle oldukça zordur. Ayrıca, geç başlangıçlı hastalıkların ailelerde kümelenme eğilimi varsa, birçok potansiyel 'vaka' hastalığın başlangıcı için risk döneminin tamamını yaşamadan ölmüş olacaktır. Bu nedenle, bu hasta grubundaki aile çalışmalarının çoğu metodolojik olarak yetersizdir. Ancak, akrabalar arasında şizofreni için yüksek bir risk bulunmaktadır, ancak risk derecesi çalışmadan çalışmaya değişir ve kontrol verilerinin yokluğunda, yorumlanması genellikle zordur (Castle ve Howard, 1992). Bildirilen oranlar, erken başlangıçlı hastaların akrabalarında genel olarak tespit edilen oranlardan daha düşük olma eğilimindedir, ancak erken ve geç başlangıçlı hastaları ailevi risk açısından kapsamlı karşılaştıran çok az çalışma vardır. Erken ve geç başlangıçlı hastaları ailevi risk açısından karşılaştırmaya yönelik çalışmalar yapılmış ve 25 yaşından önce hastalığı ilk kez başlayan hastaların birinci ve ikinci derece akrabalarının şizofreni riskinin (%10,2), 60 yaşından sonra hastalığı ilk kez başlayan hastaların akrabalarına (%2,9) göre daha yüksek olduğunu bildirilmiştir. (Castle ve ark., 1997) Fakat, bu veriler hasta kayıtlarından elde edilmiştir, bu nedenle büyük ölçüde eksik tahmin oldukları varsayılmaktadır.

Geç başlangıçlı şizofreni üzerine yapılmış az sayıdaki prospektif kontrollü aile çalışmasından birinde, geç parafrenisi (60 yaşından sonra başlayan) olan 47 probandin 269 birinci derece akrabasında psikiyatrik morbidite hakkında bilgi toplanmış ve bulgular 42 yaş eşleştirilmiş sağlıklı kontrolün 272 birinci derece akrabasından alınan verilerle karşılaştırılmıştır. Parafreni grubunun akrabaları şizofreni riski açısından sağlıklı kontrol grubundan farklılık göstermezken, depresyon riskinde anlamlı bir artış ($p = 0,003$) görülmüştür. Bu bulgu, bazı 'geç parafreni' hastalarının şizofreniden ziyade duygusal

bozuklukla ilgili bir hastalığa sahip olduğunu ve geç başlangıçlı 'şizofreni'nin heterojen özelliğini vurgulamıştır (Howard ve ark., 1997).

Son yirmi yılda 'omics' çağının yükselişiyle birlikte, şizofreni araştırma alanı teknolojik bir dönüşüme tanık olmuştur. GWAS ve tüm ekzom dizileme çalışmaları, hastalığa yatkınlık ve başlangıç anlayışımıza önemli ölçüde katkıda bulunan yeni keşiflere yol açmıştır (Dobbyn ve ark., 2018; Singh ve ark., 2020, 2022). GWAS, bir hastalık veya belirli bir özellik için artan riskle ilişkili genomik varyantları tanımlamak için büyük kohortlara uygulanabilir (Sullivan ve ark., 2018). Bugüne kadar, şizofreni araştırmaları alanına belki de en etkili katkılardan biri, 320.400'den fazla kişiyi kapsayan iki tamamlayıcı dönüm noktası genetik çalışma olan Psikiyatrik Genomik Konsorsiyumu (PGC) ve Şizofreni Ekzom Meta-Analiz Konsorsiyumu'nun (SCHEMA) kurulması olmuştur (Singh ve ark., 2020; Sullivan ve ark., 2018). Bu dönüm noktası niteliğindeki çalışmalar, etki büyüklükleri küçük olsa bile risk varyantlarını güvenle belirlemek için gerekli istatistiksel gücü sağlamıştır (Singh ve ark., 2022; Trubetskoy ve ark., 2022). Bu çabalar, nadir tek nükleotid varyasyonlarının (SNV'ler) ve ekspresyon kantitatif özellik lokuslarını (eQTL'ler; yani gen ekspresyon seviyelerini etkileyen SNP'ler), kromatin erişimli kantitatif özellik lokuslarını (caQTLs), kromatin yapısını modüle ederek gen ekspresyonunu düzenleyen tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP'ler), Kopya Sayısı Varyantlarını (CNV'ler) ve Protein Kesen Varyantları (PTV'ler) içeren yaygın SNP'ler tanımlanmasına yol açmıştır. Bu nadir ve yaygın varyantların bazıları hem hastalıklı hem de sağlıklı kohortlarda bulunmuştur, bu da bu SNP'lerin varlığının mutlaka hastalığın başlangıcına yol açmadığını düşündürmektedir (Trubetskoy ve ark., 2022). Bu risk varyantlarının yokluğunun bir bireyin şizofreni geliştirmeyeceğini garanti etmemesi (travma ve yetersiz beslenme gibi çevresel faktörlerin bazı vakalarda muhtemelen rol oynadığı gerçeğini yansıtmaktadır (Stilo ve Murray, 2019) konuları daha da karmaşık hale getirmektedir. Genetik analizler ayrıca, şizofreni hastalarında nadir ve çok nadir görülen duyarlılık varyantlarının, daha yaygın SNP'lere kıyasla şizofreni yükünün artmasıyla bağlantılı olduğunu ortaya koymuştur (Korn vd., 2008; Singh vd., 2022).

Bugüne kadar, 287 SNP varyantı şizofreni gelişme riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle şizofreni, birkaç farklı geni etkileyen çoklu SNP'lerin etkileşiminden kaynaklanan poligenik bir bozukluk olarak kabul edilmektedir (International Schizophrenia Consortium, 2009; Trubetskoy ve ark., 2022). Bu genetik belirteçler, potansiyel risk faktörlerine ışık tutarken, genler ve düzenleyici mekanizmaları arasındaki karmaşık etkileşimi keşfetmek için zemin hazırlamaktadır. şizofreni ile ilişkili

SNP'lerin çoğu hem bozukluğu olan hem de olmayan bireylerde yaygın olarak bulunur; bu da şizofreni geliştirme riski üzerindeki bireysel etkilerinin genellikle küçük olduğu anlamına gelir. Nadir ve ultra nadir risk varyantlarının etkisi çığınca değişebilir; şizofreni geliştirme olasılığını %1'den %60'a kadar artırabilir (Singh ve ark., 2020). Ancak bu varyantlar, kalıtımsallığı %80 olarak tahmin edilen bir hastalık olan şizofreninin kalıtımsallığının yalnızca %24'ünü oluşturmaktadır (Hilker ve ark., 2018). Bu nedenle, şizofreninin “kayıp kalıtılabilirliği” yoğun araştırmaların odak noktası olmaya devam etmektedir. Tanımlanan risk varyantlarının büyük çoğunluğu (>%90) kodlama yapmamaktadır, yani protein dizilimi veya yapısı/işlevi üzerinde doğrudan etkileri yoktur (Roussos ve ark., 2014). Şizofreninin genetik durumunu daha derinlemesine anladıkça, statik genomun tek başına bozukluğun karmaşıklığını tam olarak açıklayamayacağı ortaya çıkmaktadır. Bunun yerine, artan kanıtlar şizofreni ile ilişkili genetik varyasyonun, destekleyiciler ve güçlendiriciler de dahil olmak üzere cis-Düzenleyici Elementlerin (CRE'ler) işlevini bozduğunu göstermektedir (Roussos ve ark., 2014). Genetik ve gen düzenlemesi arasındaki bu dinamik etkileşim, şizofreni duyarlılığı ve gelişiminin manzarasını şekillendirmektedir. CRE'ler, gen ifadesinin uzamsal-zamansal düzenlenmesinde kritik roller oynar ve işlevleri bakımından genellikle hücre tipine özgüdür (Panigrahi ve O'Malley, 2021). Bu nedenle, suboptimal CRE işlevine yol açan mutasyonlar yalnızca belirli hücre tiplerini veya alt tiplerini etkileyebilir. İnsan beyninin hücresel heterojenliği göz önüne alındığında, şizofreninin karmaşık moleküler temellerini tam olarak anlamak için, hücresel düzeyde analize odaklanan yaklaşımlara odaklanılmalıdır (nöronlar ve/veya glia gibi belirli hücre tiplerine inilen, tek tek hücreleri sorgulayan daha agnostik yaklaşımlar kullanılmalıdır). Bu, özellikle etkilenen hücrelerin azınlıkta olduğu ve toplu doku analizlerinde bilgilerin kaybolacağı durumlarda geçerlidir (Casey ve ark., 2024).

2.1.5.4 Duyusal bozukluk

Çok sayıda araştırmacı, geç başlangıçlı şizofreni hastalarında aşırı duyusal bozukluk olduğunu bildirmiştir. Bu konu hakkındaki dünya literatürünü inceleyen bir çalışmada, 27 yayın karşılaştırılmış ve bu çalışmaların çoğu bir ilişkiyi desteklemiştir ancak büyük oranda tespit yanlılığı, duyusal bozukluğun sistematik olmayan ölçümü ve kontrol eksikliği gibi ciddi metodolojik sorunlar tespit edilmiştir. Aynı araştırmacılar, kendi vaka-kontrol çalışmalarında, geç başlangıçlı şizofreni hastalarında şiddetli 'düzeltilmiş' görme

ve işitme bozukluğu bulmuşlar, ancak düzeltilmemiş (yapısal) görme keskinliğinde veya saf ses odyometrisinde bir bozukluk olmadığını saptamışlardır (Prager ve Jeste, 1993).

Bu nedenle, veriler karmaşıktır ve yorumlanması güçtür. Dahası, duyuşsal kaybın belirli biçimleri ile herhangi bir spesifik psikotik semptom arasında tutarlı bir ilişki yoktur. Örneğin, işitme bozukluğunun işitsel halüsinasyonlarla ilişkili olma zorunluluğu yoktur. Dahası, görme bozukluğu ile görsel halüsinasyonlar arasındaki, Charles Bonnet sendromu olarak adlandırılan sendromda çok dramatik bir şekilde temsil edilen ilişkinin, ileri yaş şizofrenide bulunmadığı görülmektedir (Wynn Owen ve Castle, 1999).

2.1.5.5 Hastalık öncesi kişilik

Geç başlangıçlı şizofreni hastalarında premorbid kişilik raporlarında, bu tür bireylerin çoğunun içine kapanıklık, düşmanlık ve şüphecilik gibi kişilik özelliklerine sahip olduğunu bildirilmiştir (Castle ve Howard, 1992). Bu tür bireylerde bu parametrelerin geriye dönük olarak değerlendirilmesi zordur. Bu bireylerin bir kısmının paranoid veya şizoid kişilik bozukluğu kriterlerini karşılayacağı varsayılabilir. Ancak, çarpıcı olan, geç başlangıçlı şizofreni hastalarının çoğunun, erken başlangıçlı şizofreni hastalarının çoğundan farklı olarak, iyi bir premorbid mesleki uyuma sahip olmasıdır (Wynn Owen ve Castle, 1999).

2.1.5.6 Sosyal izolasyon

Sosyal izolasyon, geç başlangıçlı şizofreni hastalarının ortak bir özelliğidir, ancak neden ve sonucu ayırmak zordur. İzolasyon muhtemelen kısmen hastalık öncesi kişilik özelliklerinin bir yansımasıdır ve kısmen de hastalığın neredeyse evrensel bir belirtisi olan paranoyak düşüncenin bir sonucudur. Duyusal algılamada bozulma da sosyal izolasyona katkıda bulunabilir (Wynn Owen ve Castle, 1999).

Sosyal etkileşim, türler arasında çift bağı, ebeveyn bakımı ve iş birliği için gerekli olduğundan, gelişim aşamaları boyunca uygun sosyal etkileşimlerde bulunmamak organizma için zararlı olabilir. Şizofreni hastaları, hem kendi kendilerine empoze ettikleri (geri çekilme) hem de semptomlarına ve işlevsel bozukluklarına karşı sosyal bir tepki olarak izolasyon yaşarlar. Retrospektif ve prospektif çalışmalarda, sosyal izolasyon şizofreni seyrinin erken dönemlerinde spesifik olmayan bir semptomdur (Häfner ve ark., 2003; Moller ve Husby, 2000). Bu semptom genellikle psikozun diğer açık semptomlarından önce görülmüş (Maki ve ark., 2014) ve şizofreni için genetik risk taşıyan bireylerde bulunmuştur (Dworkin ve ark., 1991; Dworkin ve ark., 1994). Sosyal

geri çekilme ve izolasyon, prodromal hastalarda hastalık riskini ve psikoza dönüşümü artırmaktadır (Addington ve ark., 2008; Velthorst ve ark., 2018). “Sosyal sağırlaşma hipotezi”, sosyal geri çekilmenin risk altındaki bireylerde psikoz gelişimine neden olduğunu ileri sürmektedir (Hoffman, 2007). Diğer faktörlerin yanı sıra sosyal işlevsellik, klinik açıdan yüksek riskli bireylerde psikoza dönüşümü öngörmektedir (Cannon ve ark., 2008; Carrion ve ark., 2019). Tersine, sosyal becerileri güçlendiren terapiler şizofreni hastalarında işlevi artırmaktadır (Granholm ve ark., 2019). İçsel izolasyon deneyimi ile psikozun içeriği arasındaki yakınlık, şizofrenide sosyal geri çekilmeye eşlik eden yalnızlığın sosyal temelli halüsinasyonlarla (sesler duyma, kahkahalar duyma ve dokunulma hissi) ilişkili olması, ancak sosyal olmayan halüsinasyonlarla (müzik veya çevresel sesler duyma, hayvanlar görme ve ciltte sürünen bir şey hissetme) ilişkili olmamasında açıkça görülmektedir (Brederoo ve ark., 2023).

2.1.5.7 Travma ve sosyal zorluklar

Çocukluk veya yetişkinlik döneminde farklı biçimlerde yaşanan travma ve sosyal olumsuzluklar, şizofreni için potansiyel risk faktörleri olarak kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Varese ve meslektaşları, vaka-kontrol, prospektif ve kesitsel kohort çalışmalarının meta-analizinde, çocukluk çağı olumsuzluklarının (cinsel istismar, fiziksel istismar, duygusal/psikolojik istismar, ihmal, ebeveyn ölümü ve zorbalık olarak tanımlanır) yetişkinlikte psikoz riskini artırdığına dair güçlü kanıtlar bildirmiştir (genel OR = 2,78) (Varese ve ark., 2012). Ebeveynlerden birinden veya her ikisinden kalıcı olarak ayrılma veya ölüm ile psikoz (Agid ve ark., 1999; Stilo ve ark., 2017), kurban olma ve zorbalık ile psikoz (Arseneault ve ark., 2011; Trotta ve ark., 2013) arasında bir ilişki vardır. Çocukluk çağı travması ile şizofreni semptomlar arasında sağlam bir ilişki de bulunmuştur (Janssen ve ark., 2004; Read ve ark., 2005), çocukluk çağı travması yetişkinlikte en şiddetli pozitif semptomatoloji biçimleriyle, özellikle halüsinasyonlarla (Read ve ark., 2005; Whitfield ve ark., 2005) ve duygusal semptomlarla (Matheson ve ark., 2013) ilişkilendirilmiştir. Hastalığın başlangıcına daha yakın olan yaşamsal olaylar, kişisel koşullarda olumlu veya olumsuz değişikliklere yol açan ve/veya bir tehdit unsuru içeren durumlar olarak tanımlanmıştır (Bebbington ve ark., 1993; Beards ve ark., 2013). Yaşamsal olayları ile psikoz arasındaki ilişkiye dair gerçekleştirilen bir meta-analizde, psikoz başlangıcından önceki dönemde yaşamsal olayın gerçekleşme olasılığının yaklaşık üç kat arttığı ve söz konusu zaman diliminin 3 ay ile 3,6 yıl arasında değiştiği öne sürülmüştür (Beards ve ark., 2013).

2.1.5.8 Sosyal sınıf ve izolasyon

Bazı raporlar, doğumdaki sosyal eşitsizliği şizofreniyle ilişkilendirmektedir. Sosyoekonomik statünün (genellikle baba mesleğine göre ölçülür) psikoz riskinin artmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Castle ve ark., 1993; Seidman ve ark., 2013). Ancak, bazı bulgular olumlu olsa da psikoz ile doğumdaki düşük sosyal sınıf arasında bir ilişki saptanmadığı (Morgan ve ark., 2007) veya yüksek sosyal sınıf ile bir bağlantı olduğunu (Makikyro ve ark., 1997; Mulvany ve ark., 2001) gösteren bir dizi çalışmada, çelişkili sonuçlara rastlanmıştır.

Yalnızlık ve kümülatif izolasyon/dezavantaj işaretleri de psikozla ilişkilidir (Stilo ve ark., 2013; Stilo ve ark., 2017; Morgan ve ark., 2008). İlk atak psikoz hastalarının yalnız yaşama; bekar veya işsiz olma, kiralık bir evde, aşırı kalabalık koşullarda yaşama ve resmi yoksulluk sınırının altında bir gelire sahip olma olasılığı, sadece psikiyatri hizmetleriyle ilk temasta değil, psikozun başlangıcından 5 yıl öncesine kadar yaklaşık iki kat artmıştır (Stilo ve ark., 2017). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) çalışmaları, biyomedikal tedaviye daha iyi erişime rağmen, şizofrenide kronik engellilik ve bağımlılık oranlarının düşük gelirli ülkelere kıyasla yüksek gelirli ülkelerde daha yüksek olduğunu ve sosyal yapıda iyileşme için gerekli olan bir şeyin eksik olduğunu düşündürdüğünü bildirmiştir (Jablensky ve Sartorius, 2008).

2.1.5.9 Göç

Meta-analitik incelemeler, göçmen grupların şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar açısından yüksek risk altında olduğunu göstermektedir (Cantor-Graae ve Selten, 2005; Bourque ve ark., 2011). Bu bulgular, Birleşik Krallık (Harrison ve ark., 1997), Hollanda (Veling ve ark., 2007), Almanya (Haasen ve ark., 2001), Danimarka (Cantor-Graae ve Pedersen, 2007), Fransa (Tortelli ve ark., 2014), İtalya (Tarricone ve ark., 2016) ve Kanada (Anderson ve ark., 2015) gibi yüksek gelirli ülkelerde tutarlı bir şekilde tekrarlanmıştır. Şizofreni ve diğer duygusal olmayan psikotik bozukluk riskinin mülteci olmayan göçmenlere kıyasla mülteciler arasında özellikle yüksek olduğuna dair bazı kanıtlara da rastlanmıştır (Hollander ve ark., 2016). Bu riskin ikinci ve üçüncü kuşaklarda da devam ettiği görülmektedir (Bourque ve ark., 2011; Amad ve ark., 2013).

Birleşik Krallık'taki şizofreni insidansına ilişkin yakın tarihli bir meta analiz, Birleşik Krallık nüfusuna kıyasla siyah Karayip kökenli kişiler arasında neredeyse beş kat daha fazla şizofreni riski olduğunu bildirmiştir (Tortelli ve ark., 2015). Göç edilen ülkedeki daha yüksek insidans oranları, seçici göç veya duygudurum bozukluklarının yanlış

teşhisinden etkileniyor olabilir (Mahy ve ark., 1999; Kirkbride ve ark., 2017). Ancak, göç sürecinin tüm aşamalarında (öncesinde, sırasında ve sonrasında) sosyal sıkıntılara maruz kalma (Morgan ve ark., 2010), düşük etnik yoğunluk (Boydell ve ark., 2001), sosyal izolasyon (Veling ve ark., 2008), ayrımcılık (Veling ve ark., 2007) ve özel konaklama ve ekonomik fırsatlara erişim eksikliği (Porter ve Haslam, 2005), D vitamini eksikliği (McGrath ve Welham, 1999; Dealberto, 2007) gibi faktörlerin şizofreniye katkıda bulunduğu öne sürülmüştür, ancak ilişkiye dair kesin bir kanıt sunulmamıştır.

2.1.5.10 Şehirlilik

Kentsel bir çevrede büyümek ve/veya yaşamak sıklıkla şizofreni veya genel olarak psikoz riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (Marcelis ve ark., 1998; Van Os ve ark., 2004). Toplam 47.087 psikoz vakasını içeren bir meta-analiz, köy ortamına kıyasla kent ortamında psikoz için havuzlanmış Odds oranı (OR) değerinin 2,39 (95% güven aralığı (GA=1,62–3,51) olduğunu göstermektedir (Vassos ve ark., 2012). Çocuklukta ikametgahın köyden kente değiştirilmesi şizofreni gelişme riskini iki katına çıkarmaktadır (Marcelis ve ark., 1999; Pedersen ve Mortensen, 2006) ve bir çocuk kentsel alanda ne kadar çok yıl geçirirse risk o kadar artmaktadır (March ve ark., 2008). Doğum öncesi gribe daha fazla maruz kalma (Westergaard ve ark., 1999), annede doğum komplikasyonları (Eaton ve ark., 2000; Harrison ve ark., 2003), toksoplazma gondii enfeksiyonu (Torrey ve Yolken, 2014), esrar kullanımı (Lewis ve ark., 1992), sosyal yoksunluk, gelir eşitsizliği ve sosyal parçalanma (Zammit ve ark., 2010; Kirkbride ve ark., 2014) gibi birçok olasılık öne sürülmüş ancak kesin kanıt sunulamamıştır. Ayrıca, bugüne kadar ilk atak psikoz hastalarıyla yapılan en büyük çok merkezli çalışma (EU-GEI çalışması) Londra, Amsterdam ve Paris gibi Kuzey Avrupa şehirlerinde daha yüksek insidans olduğunu doğrularken, Güney Avrupa ortamlarında artan yoğunluk etkisi net değildir (Jongsma ve ark., 2018).

Danimarka'da yakın zamanda yapılan bir çalışma, çocukluk döneminde yeşil alanların büyüklüğü ile daha sonra şizofreni gelişme riski arasında bir doz-yanıt ilişkisi olduğunu göstererek, yeşil bir alanda veya yakınında yaşamının koruyucu rolüne ilk kez işaret etmiştir (Engemann ve ark., 2018).

2.1.5.11 Esrar ve diğer maddelerin kullanımı

Psikotik hastalarda madde kullanımı oldukça yaygındır (Wade ve ark., 2005; Mazzoncini ve ark., 2010). Psikostimülanların (amfetaminler ve kokain gibi) psikoza

neden olabileceğine dair iyi kanıtlar vardır (Sara ve ark., 2015). Ayrıca alkol kullanımı ve psikozun ilişkili olabileceğine dair birkaç öneri de bulunmaktadır (Koskinen ve ark., 2009; Abdel-Baki ve ark., 2017) ve yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, tütün kullanımının psikoz için bir risk faktörü olup olamayacağı sorusunu gündeme getirmiştir (Gurillo ve ark., 2015). Ancak çok daha fazla kanıt, esrar kullanımının önemli bir etiyolojik rolüne işaret etmektedir. İleriye dönük epidemiyolojik çalışmalar, esrar kullanımı ile şizofreni arasında bir ilişki olduğunu tutarlı bir şekilde bildirmektedir (Zammit ve ark., 2002; Van Os ve ark., 2002) ve tahmini olarak iki ila üç kat artmış bir risk bulunmaktadır (Van Os ve ark., 2002; Di Forti ve ark., 2015). Bir meta-analizde kullanım derecesi ile psikoz riski arasında bir doz-yanıt ilişkisi gösterilmiştir (Marconi ve ark., 2016). Bu ilişki, daha erken yaşta esrar kullanan (Arseneault ve ark., 2002) veya/veya yüksek etkili tetrahidrokanabinol (THK) esrarını daha sık kullanan (Zammit ve ark., 2002; Di Forti ve ark., 2009; Di Forti ve ark., 2014) bireylerde daha güçlüdür. EU-GEI çalışması, yüksek etkili esrarın artık bulunmaması durumunda, Avrupa çapında 11 merkezde ilk psikoz vakalarının yaklaşık %12'sinin önlenebileceğini, bu oranın Londra'da %30'a ve Amsterdam'da %50'ye yükselebileceğini ortaya koymuştur (Di Forti ve ark., 2019). Esrar kullanımının başladığı yaş, psikozun başlangıç yaşıyla ilişkili görünmektedir (Di Forti ve ark., 2014; Large ve ark., 2011; Galvez-Buccollini ve ark., 2012), ilk ataktan sonra sürekli esrar kullanımı ise daha kötü prognoz (Alvarez-Jimenez ve ark., 2012; Seddon ve ark., 2016), daha yüksek nüksetme oranları, daha uzun hastane yatışları ve ciddi pozitif semptomlar (Schoeler ve ark., 2016) ile ilişkilidir.

2.1.5.12 Bilişsel bozukluklar ve beyin yapısal anormallikleri

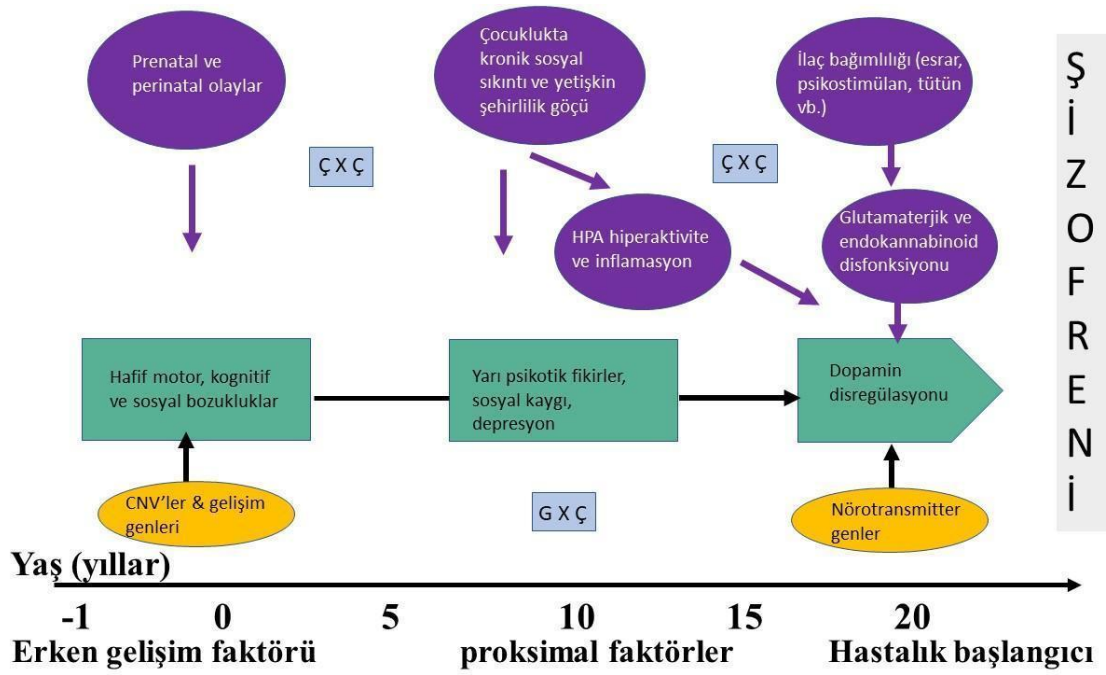
Şizofreni genellikle ergenlik ve erken yetişkinlik döneminde ortaya çıksa da, çok sayıda rapor şizofreni hastalarının çoğunun yaşamın ilk yılında, gecikmiş gelişimsel dönüm noktaları (Sorensen ve ark., 2010), çocuklukta daha düşük IQ (Woodberry ve ark., 2008; Agnew-Blais ve ark., 2017), işitme bozukluğu (van der Werf, 2011), duygusal sorunlar ve yaşamın erken dönemlerinde kişilerarası zorluklar (Poulton ve ark., 2000; Cannon ve ark., 2002) yaşadığını göstermektedir.

Ağır esrar kullanımı sonrasında psikoz geliştiren kişilerde bu tür nörogelişimsel sapmalara dair daha az kanıt görülmektedir. Özellikle, bu hastalar, esrar kullanmayan psikotik hastalara göre çocukluklarında hastalık öncesi daha yüksek IQ'ya ve daha iyi sosyal işleyişe sahiptirler (Ferraro ve ark., 2013). Belki de daha zeki ve daha sosyal olmak, esrar satıcılarını bulmalarını ve uyuşturucu için para elde etmelerini sağlamıştır.

Nörogörüntüleme ortaya çıkan verilerde, şizofreni hastalarının ventriküllerinde genişleme ve beyin hacminin yaklaşık %5'i kadar kortikal doku kaybı olduğuna dair kanıtlar bulunmuştur (Shenton ve ark., 2001). Etkilenen bazı yapılar arasında hipokampus, superior temporal korteks ve prefrontal korteks bulunmaktadır. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) çalışmaları hipokampus ve dorsal lateral prefrontal kortekste hiperaktiviteye dair kanıtlar elde etmiştir ve bazı araştırmacıları inhibitör nöron fonksiyon kaybının şizofrenideki bazı semptomlardan sorumlu olabileceğine inandırmıştır. Şu anda yapısal ve işlevsel görüntüleme stratejilerinin bir kombinasyonu, özellikle klinik olarak yüksek riskli bireylerin tam gelişmiş psikoza geçtiği zamanlarda beyin bağlantı modellerini incelemek üzere kullanılmaktadır (Kerns ve Lauriello, 2012). Zaman içinde ilerleyen beyin değişiklikleri daha kötü bir prognozla ilişkilendirilmiştir. Bazı çalışmalar, antipsikotik ilaçların zaman içinde beyin dokusu kaybı üzerinde düşük ama ölçülebilir bir etkisi olduğunu da göstermektedir (Andreasen ve ark., 2013). Nörogörüntüleme, şizofreninin nörobiyolojisine ilişkin anlayışımızı büyük ölçüde geliştirmiştir. Yapısal nörogörüntüleme yaklaşımları, yaygın gri ve beyaz madde anormalliklerini ortaya çıkarırken, işlevsel nörogörüntüleme teknikleri dinlenme durumundaki işlevsel bağlantı ve görevle ilgili beyin işleyişindeki değişiklikleri tespit etmiştir. Bu nörogörüntüleme keşifleri, hem potansiyel nörogörüntüleme tabanlı belirteçlerin tanımlanmasının yolunu açmıştır, hem de erken teşhis, tanı ve tedavi planlamasını kolaylaştırarak hastaların yaşam kalitesinin artmasını ve bakıcı yükünün azalmasını sağlamaktadır (Ray ve ark., 2024).

2.1.5.13 Gen-çevre etkileşimi

2.1.5'te belirtilen risk faktörlerinden hiçbirinin tek başına şizofreni gelişimi için gerekli veya yeterli olduğuna dair net bir kanıta rastlanmamıştır. Çoğu risk faktörü orta düzeyde bir etki göstermektedir ve hiçbirisi şizofreni için spesifik görünmemektedir. Çeşitli düzeylerdeki farklı faktörler bozukluğun başlangıcına ve ilerlemesine katkıda bulunur. Şizofreniye doğru gelişimsel basamak (Stilo ve Murray, 2010) gen-çevre etkileşimini (GXÇ) ve çevre-çevre etkileşimini (ÇXÇ) içermelidir (Şekil 3).



Şekil 3. Şizofreniye doğru gelişimsel basamak. kopya sayısı varyasyonları (CNV); tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler); çevre-çevre etkileşimi (ÇxÇ); gen-çevre etkileşimi (GxÇ) (Stilo ve Murray, 2019)

Gen × çevre etkileşimi olasılığına ilgi artmıştır. Ön raporlar, katekol-O-metiltransferaz genindeki (Caspi ve ark., 2005) veya *DRD2* genotipi (OMIM 126450) (Colizzi ve ark., 2015) ve *AKT1* genotipi (C/C rs2494732) (Van Winkel ve ark., 2011; Di Forti ve ark., 2012) fonksiyonel polimorfizmler ile esrar kullanımı arasındaki etkileşimleri öne sürmüştür. Ancak, bu çalışmaların hepsi nispeten küçük ölçeklidir ve tekrarlanmaya ihtiyaç duymaktadır. Birkaç ön çalışma şizofreni için poligenik risk puanı arasındaki etkileşimleri incelemiştir (Trotta ve ark., 2016; Ursini ve ark., 2018) ancak bunu uygun şekilde değerlendirmek için henüz yeterli çalışma yoktur. Şizofreni için poligenik risk skoru ile çevresel maruziyetler arasındaki ilişkiyi 1699 hasta ve 1542 sağlıklı kontrolde inceleyen, yayınlanmış büyük bir çalışma, poligenik risk skoru ile yaşam boyu düzenli esrar kullanımı ve yaşamın erken dönemlerindeki olumsuzluklara maruz kalma (cinsel istismar, duygusal istismar, duygusal ihmal ve zorbalık) arasında bir ilişki olduğunu, ancak işitme bozukluğu, kış doğumu, fiziksel istismar veya fiziksel ihmal gibi diğer maruziyetlerin varlığıyla ilişkili olmadığını göstermektedir (Guloksuz ve ark., 2019). Fakat bu sonuçları doğrulayacak ilave çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

2.1.5.14 Çevresel risk faktörlerinin kümülatif etkisi

Artık birkaç çalışma, birden fazla çevresel faktörün psikoz riski üzerindeki etkisini, toplam risk faktörü sayısı veya ağırlıklı toplamın toplam endeksi olarak incelemeye başlamıştır. Cougnard ve arkadaşları, genel popülasyonda üç yıl sonra kalıcı psikotik semptomları öngörmeye üç risk faktörüne (esrar kullanımı, çocukluk travması ve kentlilik) maruz kalma ile başlangıçtaki psikotik deneyimler arasında ek bir etkileşim olduğunu bildirmiştir (Cougnard ve ark., 2007). Stepniak ve arkadaşları, 4 veya daha fazla çevresel risk faktörüne maruz kalan bireylerin başlangıç yaşının, 3 faktöre maruz kalanlara göre önemli ölçüde daha düşük olduğunu bulmuştur (Stepniak ve ark., 2014). Bir öngörücü araç olarak, Padmanabhan ve arkadaşları, bir pilot çalışmada, kümülatif çevresel riskin (dokuz risk faktörü dahil) yüksek riskli bir aile popülasyonunda psikoza dönüşüm ile ilişkisini araştırmıştır. Bu bağlamda, çevresel faktörlerin psikiyatrik bozuklukların gelişiminde önemli bir rol oynadığı bulunmuştur. Özellikle, birden fazla risk faktörünün bir araya gelmesinin, psikoza dönüşüm olasılığını artırdığı ortaya konmuştur. (Padmanabhan ve ark., 2017). Bu bulgular, psikoza karşı riskin azaltılması için çevresel faktörlere yönelik müdahale stratejilerinin önemini vurgulamaktadır.

2.1.5.15 Nörokimyasal mekanizmalar

Dopaminerjik (DA), glutamaterjik, nöroinflamasyon/bağışıklık ve daha yakın zamanda endokannabinoid (eCB) ve bazı genetik olmayan risk faktörlerin, beyin fonksiyonunu nasıl etkilediğini anlamak üzere araştırılmalar yapılmıştır. Şizofreninin baskın biyolojik teorisi, pozitif semptomların başlangıcında striatumda aşırı presinaptik DA sentezinin rolünü vurgulamaktadır (Howes ve Murray, 2014; Laruelle ve Abi-Dargham, 1999). Bu görüşle tutarlı olarak, diatez-stres modeli, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninin DA sinyallemedeki değişiklikler de dahil olmak üzere, nöral devre disfonksiyonuna yol açan bir dizi olayı tetikleyebileceğini öne sürmektedir (Walker ve Diforio, 1997). Epidemiyolojik çalışmalar, stres/kortizolün psikoz başlangıcında önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Hastalarda kontrol grubuyla veya 2 haftadan daha az süredir antipsikotik tedavi gören hastalarla karşılaştırıldığında, daha yüksek günlük kortizol seviyeleri olduğu bildirilmiştir (Mondelli ve ark., 2010) ve yüksek bazal kortizol seviyelerinin risk altındaki gençlerde psikotik düzeydeki semptomlara geçişi kolaylaştırdığı görülmektedir (Walker ve ark., 2013). Bir grup araştırmacı psikoza ilişkili bozukluklarda psikososyal stres zorluğuna yanıt olarak DA salınımını araştırırken, tükürük kortizolünde strese bağlı çoğu değişikliğin şizofreni grubunda olduğunu, bunu

linik yüksek risk grubunun izlediğini ve kortizol yanıtındaki yüzde değişim ile ilişkisel striatumda strese bağlı DA salınımı arasında bir ilişki olduğunu bulmuştur (Mizrahi ve ark., 2012).

Yeni veriler, göç (Egerton ve ark., 2017), işitme bozukluğu (Gevonden ve ark., 2014), çocukluk çağı istismarı (Oswald ve ark., 2014), düşük ebeveyn bakımı (Pruessner ve ark., 2004) ve striatal dopamin sentezindeki artış arasındaki ilişkiye dair yeni kanıtlar sunmaktadır. Esrarın aktif maddesi olan THK'nın akut uygulanmasının dopamin salınımını artırdığı bildirilmiştir (Bossong ve ark., 2009). Bununla birlikte, paradoksal olarak, kronik esrar kullanımı (Bloomfield ve ark., 2016) ve ayrıca zor prematüre doğum (Froudish-Walsh ve ark., 2017), azalmış striatal dopamin ile ilişkilidir. Belki de strese yanıt olarak DA reseptör hassasiyeti veya düzensizliği, farklı maruziyetlerin genetik hassasiyetle etkileşime girerek daha yüksek bir şizofreni riski oluşturduğu bir yol olabilir (Howes ve Murray, 2014).

Başlangıçta Fensiklidin (PCP) ve ketaminin psikotojenik etkilerinin altında yatan bir mekanizma olarak öne sürülen glutamat/N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptörlerinin şizofrenideki rolü için zorlayıcı bir durum oluşturulmaktadır (Anis ve ark., 1983). Artık NMDA reseptörlerinin hipofonksiyonunun şizofreni semptomlarına katkıda bulunduğu hipotezini destekleyen güçlü kanıtlar bulunmaktadır (Coyle, 2006; Howes ve ark., 2015); bazı raporlar, şizofrenide dopamin düzensizliğinin en azından bazı durumlarda glutamaterjik işlev bozukluğuna ikincil olabileceğini öne sürmektedir (Jackson ve ark., 2004; McGuire ve ark., 2008). Bunun yanında, glutamaterjik nörotransmisyonun hem akut hem de kronik stresin etkilerine aracılık ettiği gösterilmiştir (Popoli ve ark., 2012).

Amfetamin kaynaklı psikozun dopamin hipotezine ve ketamin kaynaklı psikozun glutamat hipotezlerine yol açması gibi, esrar kaynaklı psikoz da endokannabinoid sistemine ilgi uyandırmıştır (Murray ve ark., 2013). Endojen kannabinoid sistemi (eCB) şizofrenide değişmektedir. Şizofreni hastalarında CB1 reseptör yoğunlukları ve anandamid düzeyleri anormal olarak bildirilmiştir (Fernandez-Espejo ve ark., 2009; Desfosses ve ark., 2012); diğer işlevlerinin yanı sıra, eCB sistemi HPA sistemini düzenliyor gibi görünmektedir (Hill ve ark., 2005; Rademacher ve ark., 2008). Bu sistemdeki bir düzensizliğin nörotransmitter sistemleriyle etkileşime girebileceği ve böylece bir “endokannabinoid hipotezinin” şizofreninin nörobiyolojik hipotezlerine dahil edilebileceği ileri sürülmüştür (Fernandez-Espejo ve ark., 2009).

Psikoz riskinin altında yatan bir diğer olası moleküler mekanizma nöroinflamasyon ve bağışıklık sistemi anormallikleridir (Carter ve ark., 2014; Radhakrishnan ve ark., 2017). Periferik enflamatuar belirteçleri inceleyen bir meta-analiz, interleokin 6 (IL-6), tümör nekroz faktörü α (TNF α), çözünür IL-2 reseptörü (sIL-2R) ve IL-1 reseptör antagonisti (IL-1RA) gibi bazı işaretlerin akut ataklarda arttığını ve başarılı tedaviden sonra azalma eğiliminde olduğunu göstermektedir (Goldsmith ve ark., 2016). Çocukluk çağı travmasının enflamasyon üzerindeki etkileri kapsamlı olarak incelenmiştir. Çocukluk çağı travmasına maruz kalan bireyler, yetişkinlik döneminde önemli ölçüde yüksek bazal periferik enflamatuar belirteçlere sahiptir (Danese ve Lewis, 2017; Baumeister ve ark., 2016). Bir grup araştırmacı tarafından incelenen bir diğer hipotez de bağışıklık sistemi ile ilgilidir. Şizofreni hastalarının %3,6'sında otoimmün hastalıkların meydana geldiği bildirilmiştir (Benros ve ark., 2014). Sistemik bağışıklık aktivasyonunun psikopatoloji riskini etkilediği mekanizmalar arasında inflamasyonun eş zamanlı beyin fonksiyonu üzerindeki etkileri, erken bağışıklık aktivasyonunun beyin gelişimi üzerindeki etkileri, bağışıklık beyin hücrelerinin müteakip psikososyal stres faktörlerine karşı duyarlılığı ve HPA eksenini tepkisinin müteakip psikososyal stres faktörlerine karşı çapraz duyarlılığı yer almaktadır (Danese ve Lewis, 2017). İnflamasyon aracılı yolların erken çocukluk dönemi sıkıntıları, ergenlik döneminde esrar kullanımı ve sosyal dışlanma gibi çevresel risk faktörleri için son ortak yol olarak hizmet edebileceği tahmin edilmektedir (Radhakrishnan ve ark., 2017). Bununla birlikte, bu hipotezi destekleyen kesin kanıtlar hala bulunamamıştır.

2.1.5.16 Legal ve etik konular

Yaygın inanışın aksine, ağır akıl hastalığı teşhisi konmuş kişiler tarafından işlenen şiddet suçlarının oranı düşüktür. Kitle iletişim araçlarındaki tasvirlerle rağmen, yabancıların ağır ruhsal bozukluğu olan biri tarafından şiddete maruz kalma riski, ruh sağlığı yerinde olan birine göre daha düşüktür (Angermeyer, 2000). Bununla birlikte, madde bağımlılığı, tedaviye uyumsuzluk ve zulüm sanrılarının varlığı daha büyük bir şiddet riskiyle ilişkilidir. Aile üyeleri ve arkadaşlar, ağır bir akıl hastalığı olan şiddet eğilimli bir hasta tarafından mağdur edilme konusunda en yüksek risk altındadır (Angermeyer, 2000; Scott ve Resnick, 2006). Ağır bir akıl hastalığından kaynaklanan psikozun varlığı, çoğu eyalette ve Amerika Birleşik Devletleri'nin federal yargı yetkisinde ceza hukukunda kullanılan delilik savunması için yaygın bir temeldir. Adli psikiyatristler, şizofreni gibi ağır bir akıl hastalığının veya sahtekarlık (numara yapma) dahil olmak üzere

başka bir durumun mevcut olup olmadığını belirlemek için genellikle suçlanan bireyin yaşam boyu geçmişini yeniden yapılandırır (Resnick, 1999).

Şizofreni hastaları ortaya çıkan semptomlar nedeniyle ciddi şekilde engelli hale gelebilir. Örnekler arasında kendilerine bakamama (örneğin, uygun beslenme, barınma veya tıbbi bakımı sürdürme) veya kendilerine veya başkalarına zarar verme riski yer alır. Hukuk sistemi genellikle tedaviyi savunmak için devreye girer ve hastanın bireysel özgürlüğü ve özerkliği ile dengelenir. Örneğin, hasta adına mali veya tıbbi kararlar almak üzere yasal olarak bir vasi veya vekil karar mercii atanabilir. Ayrıca hastaların bir süre için yatılı bir tedavi tesisinde veya yatılı bakım tesisinde istemsiz olarak (sivil olarak) tutulması da gerekli olabilir. Bazı yargı bölgelerinde, genellikle kendine veya başkalarına zarar verme riski gibi yakın zarar kriterlerine dayanarak hastalara zorla ilaç verilebilir. Enjekte edilebilir ilaçların kullanımı, tedaviye uyumsuz hastaların tedavisinde faydalı olabilir. Hastalıkları hakkında içgörü sahibi olmayan hastalarda tedavi için onay almak zor olabilir. Hastayı etik olarak tedavi etmek için bilgi, kademeli olarak verilmeli ve hasta anlama kapasitesine kavuştukça önemli potansiyel zararlı yan etki konuları ortaya çıkarılmalıdır (Resnick, 1999; Grisso, 1995; Appelbaum ve Grisso 1988). Şizofreni de dahil olmak üzere ağır ruhsal hastalıklarına sahip hastalar, Nazi rejimi altında uzun süre baskı, hapis ve hatta soykırıma maruz kalmıştır. Bu nedenle, psikiyatrinin en savunmasız popülasyonlarının araştırılması ve tedavisine ilişkin uygun etik davranış kurallarını sürdürmesi kritik önem taşımaktadır (Torrey ve Yolken, 2010).

Şizofreni ve ilgili bozuklukları olan hastalar yasal olarak tedavi görmeye zorlandıklarında hem olumlu hem de olumsuz deneyimler yaşayabilirler. Geriye dönüp bakıldığında, birçok hasta tedavilerinin faydalı olduğunu kabul etmektedir, ancak hasta özerkliğinin geliştirilmesi ve hastalarla hastalıkları ve tedavileri hakkında net iletişim kurulması için çaba gösterilmelidir. İstemsiz kabul oranları arttığından ve şizofreni ve ilgili bozuklukları olan kişilerin yasal olarak zorunlu tedavi görme olasılığı daha yüksek olduğundan, hasta deneyimlerinin iyileştirilmesi kritik önem taşımaktadır. Hasta merkezli bakımı teşvik eden sağlık hizmeti sağlayıcılarına yönelik eğitimlerin, hastaların sağlık davranışları ve sağlık durumları üzerinde olumlu etkileri olabilir (Plahouras ve ark., 2020).

2.1.6 Şizofreni bozukluğunun etiyolojisi

Genetik ve çevresel risk faktörleri arasındaki çok yönlü etkileşimler şizofreniye yol açmaktadır. Bu risk faktörleri ayrıca erken beyin gelişimini etkiler ve yaşam

deneyimlerine biyolojik yanıtı şekillendirir, böylece hastalığın başlangıcını ve ilerlemesini etkiler (Kahn ve ark., 2015).

Yapılan ikiz ve aile çalışmaları, genetik faktörlerin şizofreni riskinin yaklaşık %80'ini açıkladığına işaret etmektedir (Marder ve ark., 2019). Bağlantılı yaygın genetik varyantlar risk üzerinde daha az etkiye sahipken, nadir mutasyonların daha önemli bir etkiye sahip olduğu görülmektedir (Ripke ve ark., 2014). Bu tür nadir mutasyonlardan biri, yaşam boyu riski 25 kat artıran kromozom 22q11.2 delesyonudur (Kahn, 2020). Genom çapındaki ilişki çalışmaları, şizofreni riskini artıran, ağırlıklı olarak nöral farklılaşma, organizasyon ve iletim ile ilişkili 130 gen tanımlamıştır (Coyle ve ark., 2020). Bu genlerin çoğu kodlama bölgelerinde bulunmaz, ancak etkilerini gen ifadesi modülasyonu yoluyla gösterir (Coyle ve ark., 2020). Özellikle, bu genlerin yaklaşık %30'u, NMDA reseptör iletimini etkileyerek glutamaterjik sinapsın presinaptik ve postsinaptik elemanlarının işleyişinde rol oynar (Coyle ve ark., 2020). Bu nedenle şizofreni, genom boyunca yayılmış ve her biri orta düzeyde katkıda bulunan birden fazla genin birleşik etkilerinden kaynaklanan poligenik bir bozukluktur.

Monozigotik ikizlerde şizofreni için yaklaşık %60'lık uyum oranı, bozukluk için genetik riskin ifadesini şekillendirmede çevresel faktörlerin önemli rolünü vurgulamaktadır (Coyle ve ark., 2020). Doğum sırasındaki komplikasyonlar, erken yaşam zorlukları, kentsel ortamlarda büyüme ve göçmen statüsü gibi çevresel etkilerin, şizofreni geliştirme olasılığını etkilemek için genetik yatkınlıklarla etkileşime girdiği düşünülmektedir (Marder ve Cannon, 2019; Kahn ve ark., 2015).

Şizofreni hastalarında hem yapısal hem de işlevsel beyin anormallikleri görülmektedir. Şizofrenide, yaklaşık %25 oranında lateral ventrikül genişlemesi ve buna bağlı olarak genel beyin hacminde, özellikle gri maddede yaklaşık %2'lik bir azalma vardır (Marder ve Cannon, 2019). Gri maddedeki bu azalma, ağırlıklı olarak frontal ve temporal loblarda ve hipokampüste görülür. Hem dinlenme sırasında hem de yönetici görevler sırasında dorsolateral prefrontal kortekste aktivite azalmasına ve medial frontal kortekste aktivite artışına dair kanıtlar vardır (Jauhar ve ark., 2022).

Esrar veya psikoaktif bileşeni THK kullanımının geçici psikotik etkilere neden olduğu bilinmektedir. THK önceden var olan psikotik durumları kötüleştirebilir ve şizofreni için bir risk faktörü olarak bildirilmiştir. Çalışmalar, genç esrar kullanıcıları ve ağır esrar kullanıcıları arasında şizofreni riskinin arttığını, riskin doza bağlı olduğunu ve daha erken yaşta kullanmaya başlayan veya daha etkili türler tüketenlerde daha belirgin olduğunu göstermektedir (Kahn, 2020). Yapılan bir çalışmaya göre, ağır esrar

kullanıcıları, kullanmayanlara göre şizofreni tanısı alma açısından 6 kat daha fazla risk altındadır (Casadio, 2011).

Şizofreni gelişiminde çeşitli nörotransmitter sistemlerinin rol oynadığı öne sürülmüştür; bunların başında dopaminerjik ve glutamaterjik sistemler gelmektedir (Schmitt ve ark., 2023).

Şizofreninin nörogelişimsel hipotezi, erken beyin gelişimi sırasında genetik riskler ve çevresel faktörlerin bir karışımının bozukluğa yol açtığını ileri sürmektedir. Özellikle doğum öncesi ve erken yaşam evrelerinde önemli olan bu etkiler, erken yetişkinlikte şizofreni semptomlarının ortaya çıkması için zemin hazırlamaktadır (Schmitt ve ark., 2023).

2.2 Sirkadiyen Ritim

Sirkadiyen ritimler, organizmaların ışık/karanlık döngüsü gibi günlük çevresel değişiklikleri tahmin etmesine yardımcı olmak için filogeni boyunca gelişen fizyoloji ve davranıştaki 24 saatlik değişikliklerdir. Hipotalamusun ön bölgesinde bulunan SKÇ, sirkadiyen ritimleri düzenleyen ve karanlık-ışık döngüsü tarafından yönlendirilen bir moleküler saat içerir. Sirkadiyen lokomotor çıkış döngüleri kaput proteini (*CLOCK*), beyin ve kas ARNT benzeri 1 (*BMAL1*), periyot sirkadiyen düzenleyicileri 1 ve 2 (*PER1* ve *PER2*) ve kriptokrom sirkadiyen düzenleyicileri 1 ve 2 (*CRY1* ve *CRY2*), moleküler saat mekanizmasını oluşturan çekirdek saat genlerindendir. Bu genleri kontrol eden transkripsiyon-çeviri geri bildirim döngüsü, her 24 saatte bir salınır (Caba ve ark., 2018; Takahashi, 2017).

Vücuttaki hemen hemen her hücre bu temel saat mekanizmasını içerir (Dibner ve ark., 2010). Hücreden bağımsız sirkadiyen osilatörlerden oluşan bir ağ, SKÇ'deki ana sirkadiyen düzenleyici tarafından periferik saatlerin koordinasyonu sayesinde ritmik çıktıları kontrol eder. Saatin çevresel değişikliklere uyumu için temel zaman ipucu veya "zeitgeber", retinohipotalamik kanal aracılığıyla SKÇ tarafından doğrudan retinadan gelen ışık girdisinin algılanmasıdır. Uyku-uyanıklık döngüsü, sirkadiyen sistem tarafından yönetilen bu ritimlerden biridir, ancak aynı zamanda uyanma sırasında oluşan ve uyku sırasında azalan fizyolojik uyku basıncı tarafından da düzenlenir (Ashton ve Jagannath, 2020; Kandeğer ve ark., 2021). Periferik saat genleri ayrıca beslenme ritimleri ve günlük aktivite gibi çeşitli zaman ipuçları (zeitgebers) tarafından da yönlendirilir. Zaman ipuçlarının değişen sinyalleri hem periferik hem de merkezi saat genlerinin ritimlerini değiştirebilir ve hatta ayrılmalarına neden olabilir (Fedchenko ve ark., 2022).

Dünya nüfusunun yaklaşık %1'i, engelliliğe birincil katkıda bulunan ve ciddi bir psikolojik rahatsızlık olan şizofreniden muzdariptir. Şizofreninin etiyolojisi karmaşıktır ve yıllardır araştırılmaktadır, ancak hala keşfedilmemiş birçok neden vardır. Dopamin, şizofreninin patofizyolojisi ile ilişkili en önemli nörotransmitterlerden biridir (Luvsannyam ve ark., 2022). Hastalık, düzleşmiş duygulanım, sosyal geri çekilme, anhedoni, ilgisizlik ve duygu eksikliği gibi negatif semptomların yanı sıra halüsinasyonlar, sanrılar, düzensiz konuşma ve anormal hareketler gibi pozitif semptomlarla karakterize edilen çok yönlü bir hastalıktır (Ashton ve Jagannath, 2020; James ve ark., 2018). Bu hastalık erken başlangıçlı ve kronik karakteri nedeniyle birçok kişi ve aileleri için ciddi bir rahatsızlıktır. Zihinsel işlevlerde kayıp veya eksiklikle karakterize negatif semptomlar ve dikkat, çalışma belleği veya yürütme işlevinde zorluklar gibi bilişsel semptomlar sıklıkla bir araya gelerek engelliliğe neden olur. Ayrıca şüphe, sanrılar ve halüsinasyonlar gibi pozitif semptomlar da nükse neden olabilmektedir (Leposavic ve ark., 2015; Yevtushok ve ark., 2021).

Diğer semptomların yanı sıra sirkadiyen ritmin bozulması da hastalığın tipik bir özelliği olup, doğrudan klinik semptomların şiddeti ve hastanın yaşam kalitesi üzerindeki etkisi ile bağlantılıdır (Cosgrave ve ark., 2018). Bununla birlikte, şizofreni ile bozulmuş sirkadiyen ritim arasındaki belirgin ilişkiye rağmen, altta yatan mekanizma henüz anlaşılamamıştır (Boiko ve ark., 2024).

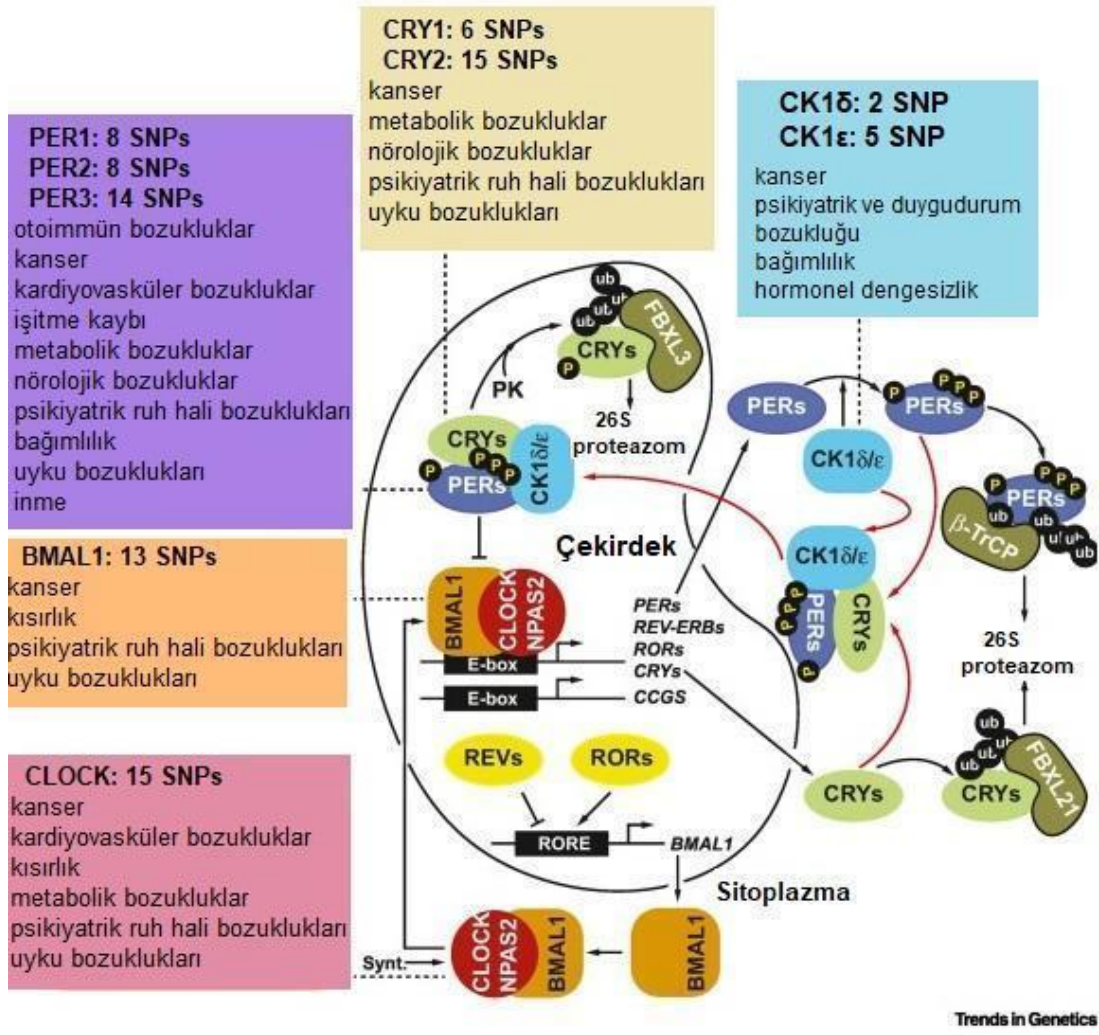
2.2.1 Memeli sirkadiyen saatinin moleküler organizasyonu

Sirkadiyen ritimler, organizmaların vücut fizyolojilerini ve davranışlarını, içsel, hiyerarşik bir osilatör ağı aracılığıyla çevresel değişikliklere senkronize etmelerini sağlar (Hastings ve ark., 2018). Moleküler düzeyde, sirkadiyen salınımlar kendi kendini sürdüren, birbirine bağlı, pozitif ve negatif transkripsiyonel/translasyonel geri bildirim döngüleri tarafından sürdürülür (Takahashi, 2017).

Memeli hücrelerinde sirkadiyen saati yöneten en belirgin düzenleyici süreçleri tasvir eden şematik bir gösterim Şekil 4'te sunulmuştur (Takahashi, 2017).

Memelilerde, döngünün pozitif düzenleyicileri olan *BMAL1*, *CLOCK* ve *NPAS2*, birbirleriyle etkileşime girerek heterodimer oluşturur, hedef genlerin düzenleyici bölgesinde bulunan E-box güçlendirici elementlere bağlanır ve döngünün başlangıcında negatif düzenleyici periyot (*PER1*, *PER2* ve *PER3*) ve *CRY1* ve *CRY2* genlerinin transkripsiyonunu başlatır (Şekil 4). Daha sonra, PER ve CRY proteinleri sitozolde trimerik kompleks (PER:CRY:CK1 δ/ϵ) çekirdeğe taşınmadan önce

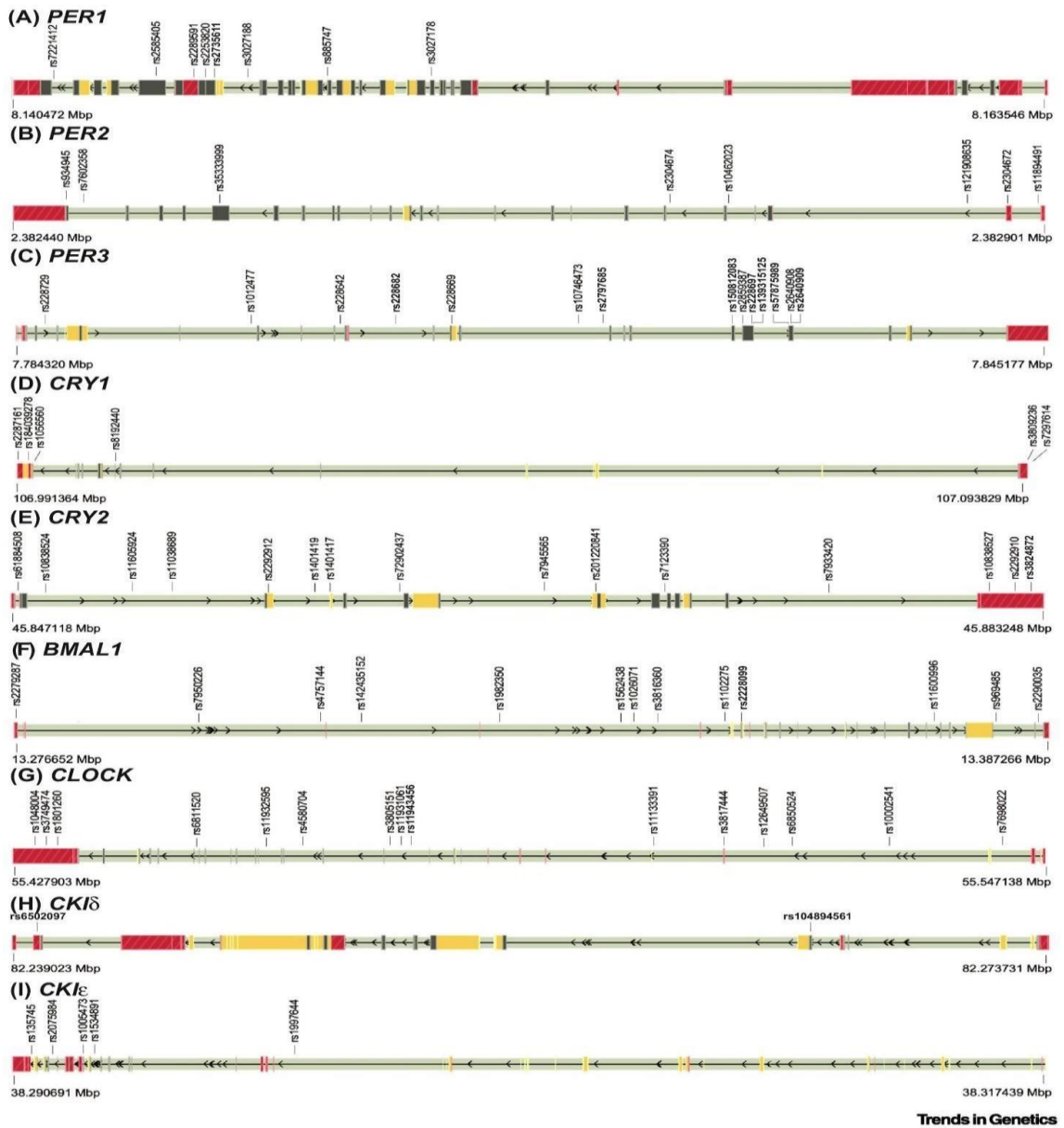
birikir, dimerleşir ve kazein kinaz I izoformları delta (CK1 δ) ve epsilon (CK1 ϵ) ile ilişki kurar (Şekil 4). Çekirdek bileşenleri olarak, CK1 δ ve CK1 ϵ 'nin birincil rolleri, PER proteinlerinin hücre altı lokalizasyonunu ve fosforilasyon yoluyla E3 ligazları tarafından tanınma, ubiquitinasyon ve proteazom aracılı bozunmayı içeren bir süreçle bunların PER proteinlerinin regülasyonunu düzenlemektir. CRY'nin stabilitesi ve hücre içi lokalizasyonu, antagonistik etkilere sahip olan rekabet eden E3 ligazları ve F-box ve lösin açısından zengin 3 ve 21 proteinleri (FBXL3 ve FBXL21) tarafından düzenlenir. FBXL21, gündüzleri sitozoldeki CRY'leri stabilize ederken, FBXL3 geceleri CRY'leri ubiquitinleyerek çekirdekte proteazomal bozunmalarına yol açar (Takahashi, 2017). Çekirdeğe girdikten sonra PER:CRY:CK1 δ/ϵ kompleksi, nükleer PER ve CRY bozunumu gerçekleşene kadar PER ve CRYde novotranskripsiyonu ve yeni bir sirkadiyen döngüyü mümkün kılar (Şekil 4). Yardımcı döngüler saate stabilite sağlar. Buna göre, CLOCK:BMAL1 kompleksi, REV-ERB α/β proteinini kodlayan nükleer reseptör alt ailesi 1 grup D üyeleri 1 ve 2 genlerinin (*NR1D1* / 2) ifadesini aktive eder, bunların her ikisi de *BMAL1* ve nükleer faktör interlökin 3'ün (*NFIL3*) transkripsiyonunu ritmik olarak baskılar (Şekil 4). Tersine, retinoik asitle ilişkili yetim reseptörler (ROR'lar) arasında olan ROR α ve ROR β 'nin, ROR bağlayıcı elemanlara (ROR'ler) bağlanması, BMAL1 ve NFIL3 ekspresyonunu aktive eder (Şekil 4). NFIL3 ve D-kutu bağlayıcı protein (DBP) tarafından aracılık edilen üçüncü bir transkripsiyonel döngü, REV-ERB–ROR döngüsüne bağlıdır. Dolayısıyla, her üç transkripsiyonel döngü de saat geni ifadesini zamanında modüle eden önemli cis-düzenleyici unsurları paylaşarak birbirine kenetlenir (Takahashi, 2017).



Şekil 4. Birincil sirkadiyen geribildirim döngüsünü sürdüren genlerdeki SNP'ler, insanlarda çeşitli fenotiplerle ilişkilidir. Çekirdek transkripsiyonel/translasyonel geribildirim döngüsü, transkripsiyonel aktivatörler BMAL1 ve CLOCK/NPAS2'yi, CRY ve PER ailelerinin transkripsiyonel baskılayıcılarıyla birlikte içerir. Kazein kinaz I izoformları δ ve ϵ , saatin negatif kolundaki bileşenlerin doğru zamanlanmış ifadesini ve bozunmasını sürdürmede önemli bir rol oynar ve sirkadiyen ritmi güvenceye alır. REV-ERB ve ROR yardımcı döngüsü saate sağlamlık sağlar. Her gen için listelenen SNP sayısı, literatürde açıklanan ve bu metinde yer alan fenotiplerle ilişkili istatistiksel olarak anlamlı SNP'leri yansıtmaktadır. Bu şekilde, fenotipler her gen için geniş bir şekilde kategorize edilmiş ve özetlenmiştir. Kırmızı oklar, PER:CRY:CK1 δ/ϵ kompleksinin sitoplazmadan çekirdeğe geçerek organize olmalarını göstermektedir (Kısaltmalar: BMAL1, kas aril hidrokarbon reseptör nükleer translokator benzeri 1; CCG'ler, saat kontrollü genler; CK1 δ /CK1 ϵ , kazein kinaz I delta/epsilon; CLOCK, Sirkadiyen Hareket Çıkış Döngüleri Kaput; CRY1/2, kriptokromlar 1 ve 2; E-kutusu, güçlendirici elemanlar; FBXL3 ve FBXL21, F-kutusu ve lösin açısından zengin proteinler 3 ve 21; FBXW1A veya β -TrCP, F-kutusu/WD tekrar içeren protein 1A; NPAS2, nöronal Per-ARNT-Sim domain proteini 2; P, fosforilasyon; PER1/2/3, periyot 1–3; PK, protein kinaz; REV-ERB'ler, nükleer reseptör alt ailesi 1 grup D üyeleri 1 ve 2; RORE, ROR bağlayıcı eleman; ROR, retinoik asitle ilişkili yetim reseptörler; Synt., sentez; ub, ubiquitin; PK, protein kinaz; P, fosforilasyon) (Takahashi, 2017).

2.2.2 Sirkadiyen genlerdeki polimorfizmlerle ilişkili insan hastalıkları ve bozuklukları

Özellikle son 10 yılda yüksek kaliteli, büyük ölçekli genom dizileme platformlarının yükselişi, gelişmiş analiz sistemleri ve yazılım araçlarıyla birlikte araştırmacıların, klinik olarak önemli genomik değişikliklerin hızlı ve düşük maliyetli analizlerini yürütmesini sağlamıştır. Bunun bir örneği, hastalıklarla ve/veya bunların patogeneziyle ilişkili olan çekirdek saat genlerinde SNP'leri tanımlamak için yapılan genom düzeyi polimorfizm çalışmalarıdır (Şekil 5) (Janoski ve ark., 2024).



Şekil 5: Memeli çekirdek saat genlerindeki SNP'lerin şematik gösterimi. (A) *PER1* (kromozom 17), (B) *PER2* (kromozom 2), (C) *PER3* (kromozom 1), (D) *CRY1* (kromozom 12), (E) *CRY2* (kromozom 11),

(F) *BMAL1* (kromozom 11), (G) *CLOCK* (kromozom 4), (H) *CK1 δ* (kromozom 17) ve (I) *CK1 ϵ* (kromozom 22), GENCODE V29 genom açıklamasına göre, Deoksiribonükleik asit (DNA) Elementleri Ansiklopedisi (ENCODE) Genom Tarayıcısı aracı kullanılarak üretilmiştir. Gösterilen SNP'ler ilgili insan gen topluluğunda yer alır ve referans SNP kümesi (rs) tanımlama numarası ve Genome Reference Consortium Human Build 38'e (GRCh38) dayalı göreceli genomik konum ile tanımlanırlar. Renkler genomik bölgeleri gösterir: transkript (açık yeşil), protein kodlayan (koyu yeşil), protein kodlamayan (sarı) ve translasyona uğramayan (UTR'ler, kırmızı) bölgeler. Protein kodlamayan bölgeler, genom içinde düzenleyici ve yapısal rollere sahipken UTR'ler öncelikli olarak mRNA çevirisi ve stabilitesinde yer alır (Janoski ve ark., 2024).

2.2.3 Şizofreni ve sirkadiyen ritim sistemi

Majör depresif hastalık, bipolar bozukluk ve şizofreni, sirkadiyen bozukluklarla birlikte görülür. Sirkadiyen ritimlerin çeşitli hastalıklar üzerinde önemli bir etkisi olması mümkündür, ancak bu işlevin kesin doğası henüz belirsizdir. Uyku alışkanlıklarındaki değişikliklerin bu hastalıkların temel semptomlarını hafiflettiğinin gösterilmiş olması, bu teoriyi güçlendirir. Örneğin uyku yoksunluğunun hastalar üzerinde (geçici) bir antidepresan etkisi olduğu gösterilmiştir (Babson ve ark., 2010). Ayrıca, gün uzunluğunun mevsimsel duygusal bozukluk gibi belirli duygusal hastalıkların gelişiminde duygusal durumları düzenlediği görülmektedir. Memelilerdeki ana saat, hipotalamustaki büyük bir çekirdek olan SKÇ'dir. Sıçanlarda, SKÇ'deki bir lezyon, sirkadiyen ritimlerin tamamen bozulmasına neden olur (Chiesa ve ark., 2010). Hayvanlar bir rutini takip etmez, bunun yerine istedikleri zaman uyur ve uyanırlar (yine de her gün aynı toplam süre uyurlar). SKÇ, 24 saatlik günle uyum içinde kalmasına yardımcı olan retinal ganglion hücrelerinden gelen bilgiler sayesinde gündüz mü gece mi olduğunu bilir. Gerekli olmasa da görsel duyu kullanılır. Işık dışında, gıda mevcudiyeti, sosyal etkileşim ve fiziksel çevre bilgisinin, SKÇ'nin düzenli günlük döngüleri sürdürme kapasitesinde önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır. Dahası, ruhsal bozuklukları olan hastaların psikorehabilitasyonunda sosyal çevrenin önemi büyüktür (Isakov ve Herasymenko, 2022; Yıldız, 2021). Peki SKÇ'nin nöronları tam olarak nasıl "zamanı koruyor"? Bilindiği kadarıyla, *CLOCK*, *BMAL1*, *PER* ve *CRY* gen ifadesi döngüsü, negatif bir geri bildirim döngüsü tarafından düzenlenmektedir. Ancak, SKÇ'nin sirkadiyen ritimlerin merkezi olmasına rağmen, çok sayıda hücre üzerinde doğrudan kontrol uygulamadığı anlaşılmaktadır. Bunun yerine, bağımsız zaman tutma süreçleri kullandıklarına inanılmaktadır. Periferik osilatörler olarak bilinen bu hücreler hem SKÇ

sinyallerine hem de dış girdilere yanıt verebilmekte ve çeşitli organlarda bulunmaktadır (Waddington Lamont ve ark., 2007). Bu varyantların hastalıklara neden olup olmadığı, katkıda bulunup bulunmadığı veya hastalıklarla ilgisi olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Ancak sirkadiyen ritimlerin günlük yaşamda ne kadar bozucu olabileceğini düşündüğümüzde, hastalıklarda bir rol oynayıp oynamadıklarına bakmak mantıklı görünmektedir.

Çalışmalar, sirkadiyen ritimler ile anksiyete, majör depresif bozukluk, bipolar bozukluk, madde kullanım bozuklukları ve şizofreni gibi ruh sağlığı koşulları arasında net bir bağlantı rapor etmiştir. Ruh sağlığı, sirkadiyen sistem bozukluklarının bir sonucu olarak etkilenebilir. Öte yandan, madde kullanımı, zihinsel patolojiden bağımsız olarak uyku üzerinde olumsuz bir etkiyle sirkadiyen ritimleri etkileyebilir (Adan, 2013; Boiko ve ark., 2021). Sirkadiyen ritmin bozulmasının ruhsal hastalıkların patofizyolojisi ile nasıl ilişkili olduğu henüz net olmasa da deneysel çalışmaların yakından incelenmesi, sirkadiyen ritim bozulmalarının ruh halini değiştirebileceği ve kemirgenlerde yeniden senkronizasyonunun, ruh hali bozukluklarının semptomlarını hafifletebileceği yönünde, ikna edici bulgular sağlamaktadır (Walker ve ark., 2021).

Uyku bozuklukları, şizofreninin önemli bir patofizyolojik bileşeni olabilir. Şizofrenide sirkadiyen bozuklukların prodromal fazda bile görülebildiği ve terapötik sonuçları etkileyebildiği bildirilmiştir (Adan ve ark., 2023). Şizofreni hastalarında uykuya dalmada zorluk, uzun süreli uykusuzluk, uyku konusunda endişe ve uyuyamama nedeniyle sürekli stres bildirilmiştir. Birçok vakada, uyku bozukluğu psikotik ve bilişsel semptomların şiddetiyle örtüşmekte ve uykusuzluk dönemleri sıklıkla psikotik semptom alevlenmelerinden önce gelmektedir. Ayrıca faz kayması ve hormon üretimindeki değişiklikler de dahil olmak üzere, sirkadiyen ritimlerde değişiklikler kaydedilmiştir. Uyku bozuklukları hastalığın semptomlarının çoğunu şiddetlendirmekte ve sıklıkla şizofreni gelişmeden önce ortaya çıkmaktadır (Pocivavsek ve Rowland, 2018).

2.2.3.1 Sirkadiyen ritim bozukluğu ve şizofreni

Şizofreni, başlangıcı genellikle 20-30 yaşları olan ve son derece hayatı engelleyici bir ruhsal bozukluktur (McGrath ve ark., 2008; Simeone ve ark., 2015). Şizofreni, bilişsel bozukluklar, negatif semptomlar (bozulmuş isteksizlik ve sosyallik, aloji ve anhedoni) ve pozitif semptomlar (hareket bozuklukları, düzensiz konuşma, halüsinasyonlar ve sanrılar) ile karakterizedir. şizofrenide %80'lik bir genetik kalıtım olduğu düşünülmektedir; ancak çevresel veya epigenetik faktörler, şizofreninin monozigotik ikiz

çalışmalarında bulunan daha düşük uyum oranları (%40-%65) ile gösterildiği gibi riski önemli ölçüde etkilemektedir (Cardno ve Gottesman, 2000; Bromundt ve ark., 2011). Bozulan sirkadiyen ritimler, şizofreninin bir ön belirtisi olarak tanımlanmıştır ve semptom şiddeti sirkadiyen ritim seviyeleri ve uyku bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir (Bromundt ve ark., 2011). Birkaç vaka çalışması, jet lag yoluyla sirkadiyen ritim bozulmasının, şizofrenide nökslere neden olabildiğini veya nöksleri tetikleyebildiğini göstermektedir (Oyewumi, 1998; Katz ve ark., 1999).

Şizofrenide rol oynayan birkaç gen aynı zamanda sirkadiyen organizasyonunda da rol oynamaktadır. Şizofreni hastalarından, ilk psikotik ataktan sonra toplanan mononükleer kan hücrelerinde, *CRY1*, *PER1* ve *CLOCK*'un ifadesinde azalma olduğu bildirilmiştir (Johansson ve ark., 2016). Benzer şekilde, kronik şizofreni hastalarından toplanan ve kültürlenmiş deri fibroblastlarında *PER2* ve *CRY1*'in ritmik ifadesi gözlenmemiştir, ancak *CLOCK*, *PER1*, *CRY2*, *DBP*, *REV-ERBa* ve *BMAL1*'in sirkadiyen ifadesi de sağlıklı kontrollerden farklı saptanmamıştır (Johansson ve ark., 2016). Sekiz sirkadiyen gendeki SNP'leri araştıran bir çalışma, şizofreni hastalarında *PER3* ve *TIMELESS* üzerindeki SNP'lerle kısmi ilişki rapor etmiştir (Mansour ve ark., 2006). 21 sirkadiyen gen üzerindeki 276 SNP'nin takip çalışması, şizofreni örneklerinde *NPAS2*, *PER2*, *PER3* ve *RORB* üzerindeki sekiz ayrı SNP'nin önemli ilişkilerini tanımlamıştır; ancak, bu ilişkiler şizofreni için önemli bir risk oluşturmamıştır ($OR > 1,5$) (Mansour ve ark., 2009). Bu çekirdek saat geni SNP ilişkilerine ek olarak, şizofreni ile kopya sayısı varyantları da şizofreni riskini artırmaktadır. Birkaç çalışma, insanlarda vazoaaktif intestinal peptit reseptörü 2 (*VIPR2*) duplikasyonunun şizofreni ile güçlü bir ilişkisi olduğunu bildirmiştir (Vacic ve ark., 2011). SKÇ'deki vazoaaktif intestinal polipeptit (VIP) nöronları ve SKÇ kabuğundaki *VIPR2* reseptörünü ifade eden nöronlar, sirkadiyen ritim ve uyum için kritik öneme sahiptir (Vosko ve ark., 2007). Gerçekten de farelerde *VIPR2*'nin delesyonu, sadece bilişselliği şizofreniye benzer şekilde etkilemekle kalmamakta (Chaudhury ve ark., 2008) aynı zamanda adrenal saat genlerini de bozmaktadır ve bu da glukokortikoid salgılanmasındaki sirkadiyen ritimleri etkilemektedir (Fahrenkrug ve ark., 2012). Dikkat çekici olarak, kortekste bol miktarda *VIPR2* bulunmaktadır ve VIP reseptörünün devre dışı bırakılması kortikal iletimi de etkileyecektir.

Yukarıda belirtilen değişmiş sirkadiyen genlere ek olarak, nöroendokrin sistemdeki değişmiş sirkadiyen ritimler, özellikle daha önce tartışılan sirkadiyen senkronizasyonun iki önemli dönüştürücüsü olan kortizol ve melatonin de, şizofreni

etiyojisine katkıda bulunur. Sirkadiyen kortizol ritimleri, genellikle şizofrenide bozulmadan kalırlar (Rao ve ark., 1995; Sun ve ark., 2016), ancak yüksek kortizol seviyeleri ve HPA ekseninin hiperreaktivitesi şizofrenide ve şizofreni geliştirme riski taşıyan kişilerde yaygın olarak görülür (Ryan ve ark., 2004; Sun ve ark., 2016). Ek olarak, kortizol salgılanmasının bu değişmiş sirkadiyen kalıpları şizofreni semptomlarının şiddetinin artmasıyla ilişkilidir (Kaneko ve ark., 1992; Ho ve ark., 2016); ancak, antipsikotik olanzapin, negatif semptomları tedavi üzere kullanıldığında, şizofrenide bulunan yüksek kortizol seviyelerini azaltabilir (Mann ve ark., 2006). Şizofrenili ilaçsız bireylerde melatonin ritimleri körelmiştir ve sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında zirve konsantrasyonları düşmüştür (Ferrier ve ark., 1982; Monteleone ve ark., 1992; Viganò ve ark., 2001). Ek olarak, melatonin akrofazı şizofrenili ilaçsız bireylerde ilerlemiştir (Rao ve ark., 1994). Bununla birlikte, ilaç kullanan şizofreni hastalarında, melatonin ritimleri, faz kayması ile veya faz kayması olmaksızın benzer şekilde köreltiler (Bromundt ve ark., 2011), veya bir faz ilerlemesi veya bir faz gecikmesi görüntüler gözlenebilir (Wirz-Justice ve ark., 1997; Wulff ve ark., 2012). Şizofrenide nöroendokrin sirkadiyen ritimlerdeki ve uykudaki değişiklik, hem melatoninin uyku üzerindeki etkilerine verilen bozulmuş tepkilere, hem de zeitgeber maruziyetinin azalmasıyla sonuçlanan sosyal geri çekilmeye bağlanmıştır (Afonso ve ark., 2011; Bromundt ve ark., 2011). Faz kaymasının veya dolaşımdaki düzeylerdeki değişim yönünden bağımsız olarak, nöroendokrin sirkadiyen ritimlerin düzensizliği, içsel sirkadiyen ritimlerin çevresel ritimlerden ayrılmasını temsil eder ve bu da şizofreni gibi psikiyatrik hastalıkların duyarlılığına ve şiddetine katkıda bulunan davranışsal ve fizyolojik süreçlerin senkronizasyonunun bozulmasına neden olur.

2.2.3.2 Şizofrenide sirkadiyen bozukluklarla ilişkili saat genleri

Şizofrenide sirkadiyen ritim bozuklukları genetik nedenlerden kaynaklanabilir. Araştırmada belirli genlerin şizofreniye ve sirkadiyen ritim modülasyonuna bağlandığı görülmüştür. Şizofrenide sirkadiyen ritimlerin bozulmasını anlamak için moleküler saatin mekanizmalarının araştırılması gerekir. Bazı çalışmalar şizofrenide farmakolojik olmayan müdahalelerin sınırlı bir fayda sağladığını göstermiş olsa da bu hastalıkta kronobiyojoloji ve sirkadiyen tıp yaklaşımları henüz araştırılmamıştır (Rabinowitz ve ark., 2019). Uyku bozuklukları ve şizofreni arasında genetik bir örtüşme tanımlanmıştır. Sirkadiyen ritimleri ve zihinsel bozuklukları kontrol eden yolların

birleşmesi düşünülmüş ve bu hastalıklar ile uyku bozuklukları arasında etiyolojik bir bağlantı incelenmiştir (Boiko ve ark., 2022; Khanzada ve ark, 2017).

Memelilerde birçok fizyolojik ve biyokimyasal süreç, sirkadiyen sistemlerin moleküler genetik kontrolü altındadır. Moleküler saat sisteminin temel prensibi, transkripsiyonun ters geribildirim döngülerinin ve protein translasyonunun etkileşimine dayanır ve 24 saatlik bir ritimle ifade edilen geniş bir gen yelpazesıyla temsil edilir (Kruchko ve ark., 2022). *BMAL1*, *BMAL2*, *CLOCK*, *PER1*, *PER2*, *PER3*, *CRY1* ve *CRY2*'yi içeren ana çekirdek saat genlerinin sirkadiyen ritimleri düzenlediği bilinmektedir (Shkodina ve ark., 2022b).

Sirkadiyen saatte baskın olarak düzenleyici bir işlev gören *CRY1* geni, kromozomal bölge 12q23–q24.1'de yer alır ve şizofrenide 12q24 bağlantı lokusuyla ilişkilidir. *CRY1*'in nöroleptikler ve dopamin sistemiyle etkileşime girdiği ve şizofreni için aday bir gen olduğu öne sürülmüştür (Peng ve ark., 2007).

CLOCK geni, SKÇ'deki moleküler saat mekanizmasının bir diğer önemli bileşenidir. Şizofreninin, *CLOCK* geninin tek nükleotid polimorfizmi (SNP) T3111C ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. *CLOCK* geninin T3111C varyantı, klozapin ilacı alan şizofreni dahil olmak üzere şiddetli psikoza olan 171 kişide gündüz aşırı uyku hali ile ilişkilendirilmiştir (Lattuada ve ark., 2004). Japon nüfusundaki 145 şizofreni hastası ile 128 sağlıklı bireyi karşılaştıran bir çalışmada, şizofreninin patofizyolojisi ile bağlantılı olabilecek *CLOCK* geninin T3111C SNP'si rapor edilmiştir (Takao ve ark., 2007).

CLOCK geninin T3111C SNP'si ve *PER3* geninin uzunluk polimorfizmi şizofreni gelişimiyle ilişkilendirilmiştir. Şizofreni hastası 148 kişi ve kontrol grubundaki 199 kişiyle bir anket yapılmıştır. Bilim adamları, *CLOCK* geninin T3111C (rs1801260) polimorfizminin şizofreniyle bağlantılı olduğu ve *PER3* geninin 18. ekzonunun uzunluk polimorfizminin, şizofreni gelişimiyle ilişkili olmadığı sonucuna varmışlardır (Zhang ve ark., 2011).

2.2.3.2.1 Clock geni

CLOCK geni, sirkadiyen ritmin temel düzenleyicilerinden biridir ve birçok fizyolojik süreci kontrol eder. *CLOCK* geni, temel bir heliks-ilmek-heliks-PAS yapısıyla karakterize edilen bir transkripsiyon faktörünü kodlar. *CLOCK*, 1994 yılında Joseph Takahashi ve Northwestern Üniversitesi'ndeki meslektaşları tarafından keşfedilen ilk sirkadiyen ritim düzenleyici gendir ve bir sirkadiyen saat geni olarak tanımlanmıştır. Araştırmacılar, farelerde sirkadiyen ritimleri incelemişler ve *CLOCK*'un 24 saatlik uyku

ve uyanıklık döngüsünü düzenlemede önemli olduğunu tespit etmişlerdir (Takahashi ve ark., 1994; King ve ark., 1997). *CLOCK* geni, insanlarda kromozom 4'ün uzun kolunda bulunur ve *CLOCK* olarak adlandırılan proteini kodlar. *CLOCK*, sirkadiyen ritimlerde yer alan farklı genlerin ifadesini düzenleyen bir transkripsiyonel aktivatör kompleksi oluşturmak için diğer proteinlerle etkileşime giren bir transkripsiyon faktörüdür (Steeves ve ark., 1999). *CLOCK*'un keşfi ve sirkadiyen ritimleri düzenlemedeki rolü, biyolojik saatler ve bunların insan sağlığındaki önemi hakkındaki anlayışımızı derinden etkilemiştir (Kind ve ark., 1997). *CLOCK*, özellikle fareler olmak üzere hayvanlar üzerinde kapsamlı bir şekilde incelenmiş ve araştırmacılar bu gendeki mutasyonların sirkadiyen ritimleri bozabileceğini ve metabolik bozuklukların, bozulmuş bilişsel işlev ve fizyolojik hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli sağlık sorunlarına yol açabileceğini saptamışlardır (Dibner ve Schibler, 2015; Boiko ve ark., 2024; Shimizu ve ark., 2016; Pan ve ark., 2020).

2.2.3.2.1.1 Clock geni ve şizofreni

Şizofreni hastalarının, pozitif ve negatif semptomlara ek olarak, gece uykusunda sıklıkla bozulmalar yaşadıkları iyi bilinmektedir (Rotenberg ve ark., 2000). Laboratuvar polisomnografik çalışmaları, şizofreni hastalarının gece uykusunun oldukça parçalı olduğunu ve hızlı göz hareketi (REM) ve REM dışı uykunun anormal olduğunu doğrulamıştır (Tandon ve ark., 1992; Lauer ve ark., 1997). Ayrıca bazı çalışmalar şizofreni hastalarında, çeşitli hormon ve aktivite kalıplarının da sirkadiyen ritimlerinin bozulduğunu ileri sürmüştür (Rao ve ark., 1994; Wirz-Justice ve ark., 2001). Bu sirkadiyen ritimler, içsel bir zaman tutma sistemi tarafından yönetilir.

Sirkadiyen ritimleri organize eden üç merkezi gen *CLOCK*, *PERIOD* ve *TIMELESS* olarak bildirilmiştir. Genler ve çevre ile etkileşimde, bu genler sirkadiyen ritim üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Ek olarak, bu üç genden oluşan sirkadiyen kalp pilinin genel olarak psikiyatrik bozuklukların gelişimi ve seyri üzerinde önemli bir rol oynayabileceği varsayılmaktadır (Bailor ve ark., 2005).

Bu üç genden *CLOCK* (Sirkadiyen Lokomotor Çıkış Döngüleri Kaput) geni kromozom 4q12'de yer alır ve hipotalamus, hipokampus, piriform korteks ve serebellumun SKÇ kısmında ifade edilir. *CLOCK*, SKÇ'deki sirkadiyen saat sisteminin temel bir bileşeni olan BMAL1 (beyin ve kas ARNT benzeri protein 1) ile kompleks oluşturan temel bir heliks-ilmek-heliks (bHLH)-PAS transkripsiyon faktörünü kodlar (Turek ve Kolker, 2001; Reppert ve Weaver, 2002). *CLOCK* mutasyonlarının etkileri

insanlarda henüz net bir şekilde tanımlanmamıştır. Tek nükleotid polimorfizmi (SNP) T3111C polimorfizminin (SNP Kimliği: rs1801260; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>), mRNA'yı etkilediği anlaşılmaktadır (Steeves ve ark., 1999; Mignone ve ark., 2002), *CLOCK* T3111C polimorfizmi, mRNA'da 3' UTR bölgesinin 3111. pozisyonunda bulunmaktadır. Bu SNP'nin insanlarda aktivite ve uyku için tercih edilen zamanlamada önemli bir gecikme (Katzenberg ve ark., 1998), duygudurum bozukluğu olan bireylerde uyku bozukluklarının şiddeti (Serretti ve ark., 2003, Serretti ve ark., 2005), majör depresif bozukluk gelişimi (Desan ve ark., 2000), ve bipolar bozuklukta tekrarlayan oran (Benedetti ve ark., 2003) gibi fenotiplerle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Literatür incelendiği zaman şizofreni ve *CLOCK* T3111C SNP'si arasında ilişkiyi inceleyen birkaç yayına rastlanmıştır. Bunlardan biri, Lattuada ve arkadaşlarının, 120 şizofreni hastası da dahil olmak üzere "majör psikoz"lu 171 hastada T3111C ile klozapin kaynaklı günlük uyku hali arasında bir ilişki olduğunu bildiren çalışmadır (Lattuada ve ark., 2004). Başka bir çalışmada, *CLOCK* nakavt fareleri kullanılarak yapılan bir fenotipleme çalışması, *CLOCK*'un dopaminerjik iletimi düzenlemede rol oynadığı gösterilmiştir (McClung ve ark., 2005).

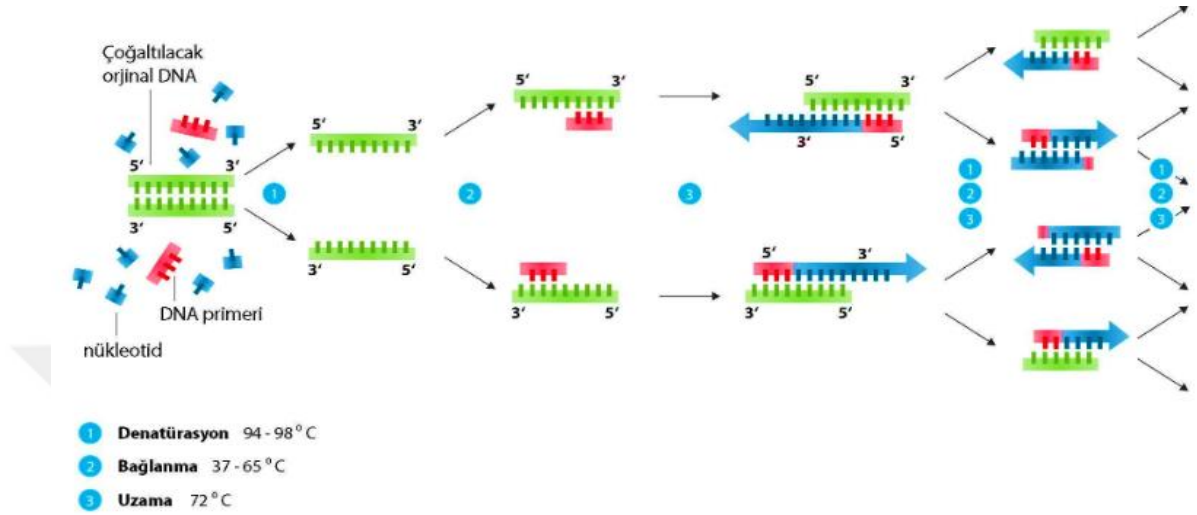
2.3 Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

Hedef nükleik asit zincirlerinin spesifik komplementer oligonükleotidler ve ısıya dayanıklı polimeraz enzimleri kullanılarak in vitro olarak çoğaltmasını sağlayan Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR), oldukça güvenilir bir tekniktir (Erich ve ark., 1991). Teknik ilk defa Saiki ve ark. (Saiki ve ark., 1985) tarafından hemoglobinopatilerin tanısında kullanılmıştır. Teknik şüpheli hastalık materyallerindeki nükleik asit parçacıklarının sayısının artırılması ya da amplifikasyonu temeline dayanmaktadır (Saiki ve ark., 1985).

Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), bilim insanlarının DNA ve ribonükleik asit (RNA) gibi genetik materyalleri çoğaltmak ve analiz etmek için kullandıkları temel bir moleküler biyoloji aracıdır. PZR'de, nükleik asit şablonları enzimatik olarak çoğaltılır ve Şekil 6'da gösterilen ve aşağıda listelenen 3 ana adımdan oluşur (Garibyan ve Avashia, 2013).

- Denatürasyon: Çift sarmallı DNA'nın, 94 – 98 °C'de, tek sarmallı DNA'ya ayrılması.

- Primer bağlanması: Kısa DNA parçalarının, 37 – 65°C’de, yeni iplik sentezini başlatmak için şablonun tamamlayıcı bölgelerine bağlanması.
- Uzama: 72 °C’de, yeni iplik sentezini sürdürmek için, uzama noktalarında bağlı primerlere nükleotidler eklenmesi.



Şekil 6. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Garibyan ve Avashia, 2013)

PZR ürünleri, genellikle agar jel elektroforezi kullanarak analiz edilirler. Amplifikasyon ve tespit yöntemlerinin doğasına bağlı olarak farklı PZR reaksiyon tipleri vardır. Tablo 3’te, farklı tipte PZR metodlarının karşılaştırılması gösterilmektedir (Kubista ve ark., 2016; Markoulatos ve ark., 2002; Keeney, 2011).

Tablo 3. Farklı tipte PZR metodolojilerinin ile karşılaştırılması (Kubista ve ark., 2016; Markoulatos ve ark., 2002; Keeney, 2011)

PZR Reaksiyonunun Türü	Tanım	Avantajları
<u>Kantitatif gerçek zamanlı PZR (RT-qPZR)</u>	Gerçek zamanlı PZR, reaksiyon ilerledikçe DNA'yı tespit eder ve miktarını belirler.	Bu, bir numunede bulunan DNA'nın spesifik miktarını belirler. İşlem için florimetrelili özel termal döngü cihazları gereklidir.

<u>Coklu PZR</u>	Multipleks PZR, tek bir reaksiyonda farklı hedefleri çoğaltmak için birden fazla primer kullanır.	Bu teknik, tek bir reaksiyonda birden fazla hedefi tespit ederek zamandan ve reaktiflerden tasarruf sağlar.
<u>Düşük kopya sayısı PZR</u>	Düşük kopya sayısı PZR, düşük miktarda DNA'yı (tipik olarak <100-200pg) çoğaltır. Amplifikasyon döngüsü sayısını 28 yerine 34'e çıkarmak duyarlılığı artırmaya yardımcı olur. Döngü koşullarına veya PZR karışımına ek varyasyonlar da tespiti yardımcı olabilir.	Bu yöntem özellikle eser miktardaki DNA'nın tespitinde kullanışlı olup, bu özelliği sayesinde adli soruşturmalarda da kullanılabilir.
<u>Uzun menzilli PZR</u>	Karmaşık genomik DNA (20 kb'ye kadar) ve protein kodlayan DNA şablonları (30 kb ve üzeri) uzun menzilli PZR kullanılarak çoğaltılabilir. Yüksek derecede işlenebilir termostabil DNA polimeraz ve 3'-5' ekzonükleaz aktivitesine sahip yüksek doğruluklu bir polimerazın kombinasyonu uzun menzilli PZR elde etmeye yardımcı olur.	Bu, özellikle genomik DNA olmak üzere, normal PZR ile çoğaltılamayan uzun DNA moleküllerinin çoğaltılmasına olanak sağlar.
Klonlama için PZR	Klonlama için PZR, DNA parçalarını bir vektöre bağlanmak üzere çoğaltır; bu, tek bir baz çıkıntısı veya kör uç bağlanması yoluyla gerçekleşir.	Bu yöntem, düşük miktarda DNA ile klonlama yapılmasına ve yüksek verimli uygulamalara olanak sağlamaktadır.
Yeni nesil dizileme (NGS) için PZR	PZR amplifikasyonu, birden fazla NGS kütüphanesinin oluşturulmasına olanak sağlar.	Bu yöntem, aynı anda birden fazla ilgilenilen bölgenin dizilenmesini kolaylaştırır.

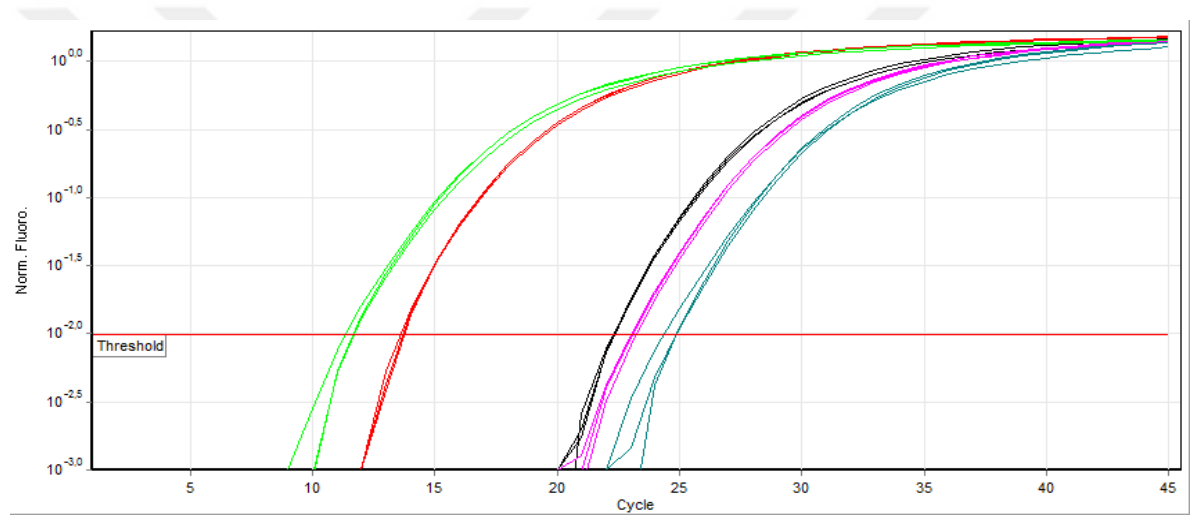
2.4 Gerçek Zamanlı PZR

Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu, polimeraz zincir reaksiyonuna (PZR) dayanan bir moleküler biyoloji laboratuvar tekniğidir. PZR sırasında hedeflenen bir DNA molekülünün amplifikasyonunu, geleneksel PZR'de olduğu gibi sonunda değil, reaksiyon süresince (yani gerçek zamanlı olarak) izler. Gerçek zamanlı PZR, kantitatif ve yarı kantitatif olarak kullanılabilir (Kubista ve ark., 2006).

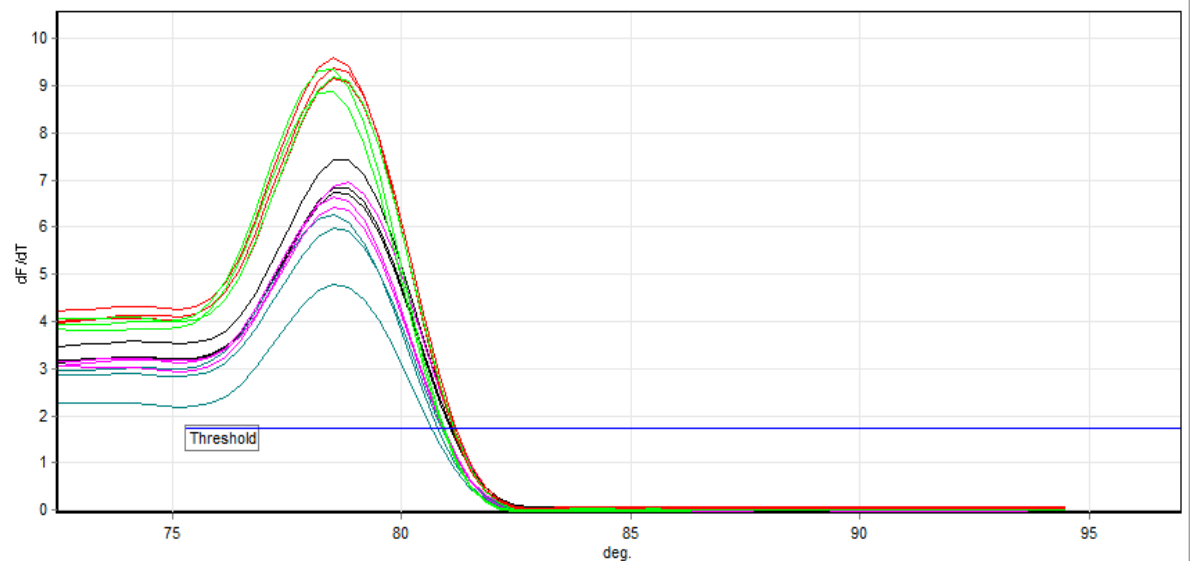
PZR, ilk olarak belirli DNA dizilerini çoğaltmak için kullanılmış ve o zamandan beri biyolojik bilimler ve tıp alanındaki en sağlam araştırma araçlarından biri haline gelmiştir. Ters transkripsiyon PZR (RT-PZR) (Templeton, 1992) olarak adlandırılan bir yöntem,

önce tamamlayıcı DNA'yı (cDNA) sentezlemek için ters transkriptaz enzimi kullanmaya ve ardından bunu PZR çoğaltma sürecinde kullanmaya dayanmaktaydı. Ancak, standart PZR, doğru kantifikasyon için güvenilir bir şekilde kullanılamadığından, teknik rafine edildi ve şimdi gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (gerçek zamanlı PZR) (Kubista ve ark., 2006) adını verdiğimiz güçlü analitik aracı sağlamıştır.

Gerçek zamanlı PZR'de, PZR ürünlerinin tespiti için kullanılan iki yaygın yöntem şu şekildedir: (1) herhangi bir çift sarmallı DNA ile etkileşime giren spesifik olmayan floresan boyaların kullanıldığı (Şekil 7) ve (2) floresan bir raportör ile işaretlenmiş oligonükleotidlerden oluşan ve yalnızca probun tamamlayıcı dizisiyle hibridizasyonundan sonra tespiti izin veren, diziye özgü DNA problemlerin kullanıldığı yöntemler (Şekil 8) (Logan ve ark., 2009).



Şekil 7. Gerçek zamanlı PZR'de üretilen SYBR Green floresan grafiği (Logan ve ark., 2009)



2.4.1 Temel prensipler

Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (gerçek zamanlı PZR), kantitatif PZR olarak da bilinir, PZR stratejisinin bir modifikasyonudur ve PZR ilerlemesinin gerçek zamanlı olarak izlenmesine olanak tanır. PZR'nin kendisi, belirli bir DNA segmentinin binlerce ila milyonlarca kopyasını üreterek, belirli bir büyüklükte, seçili bir DNA bölgesinin amplifikasyonunu sağlamak üzere, in vitro kullanılan enzimatik bir işlemdir. Gerekli bileşenler arasında şablon DNA, primerler, nükleotidler (dNTP'ler) ve termostabil DNA polimerazı bulunur (Arya ve ark., 2005; Artika ve ark., 2020). Geliştirilmiş doğruluk, hassasiyet ve hıza ek olarak, gerçek zamanlı PZR'nin temel PZR'ye göre başlıca avantajlarından biri, bu tekniğin başlangıç hedef dizilerinin sayısı (PZR ile amplifikasyondan önce) ve belirli bir PZR döngüsünde elde edilen ampikon miktarı arasında güvenilir bir kantifikasyon ilişkisi sağlamasıdır (Arya ve ark., 2005). Gerçek zamanlı PZR, gen ifadesi analizinde mRNA kantifikasyonu (Samadikuchaksaraei, 2016) ve bir klinik numunenin viral yükünün belirlenmesi (Riswari ve ark., 2016) için kritik olan hedef nükleik asitlerin hassas bir şekilde kantifikasyonuna olanak sağlar. Ayrıca, PZR sonrası işlemlere gerek yoktur, böylece önceki ampikondan kaynaklanan çapraz kontaminasyon şansı en aza indirilir (Arya ve ark., 2005). Bu nedenle, gerçek zamanlı PZR tekniği, hedef nükleik asitlerin saptanması ve kantifikasyonunda devrim yaratmış ve geniş bir uygulama yelpazesi kazanmıştır (Deepak ve ark., 2007).

2.4.2 Kullanım alanları

Gerçek zamanlı PZR, büyük duyarlılık ve özgüllük sağlamasının yanı sıra, hem nitel hem de nicel analizler için uygulanabilir. Bu nedenle, gen ifadesi analizi, mutasyon tespiti, kanser durumunun belirlenmesi, mikroRNA analizi, genetiği değiştirilmiş organizmaların tespiti, bakteri tespiti, bakteri kantifikasyonu, viral tespit ve viral yük ölçümü gibi birçok farklı uygulama için biyolojik örneklerdeki nükleik asitlerin, hızlı ve hassas bir şekilde tespiti ve kantifikasyonu için tercih edilen bir yöntem haline gelmiştir. Çok yönlülüğü ve kullanışlılığı nedeniyle, gerçek zamanlı PZR tekniği, biyotıp, mikrobiyoloji, veterinerlik bilimi, tarım, farmakoloji, biyoteknoloji ve toksikoloji dahil olmak üzere birçok araştırma alanında kullanılmaktadır (Navarro ve ark., 2015). Gerçek zamanlı PZR'nin uygulanmasına ilişkin çalışmalar, gen ifadesi analizi, mutasyon tespiti,

gıda analizi, biyoremediasyon izleme, patojenlerin tespiti ve kantifikasyonuna ilişkin çalışmaları içermektedir (Artika ve ark., 2022).

2.4.2.1 Gen ifadesi

Aday genlerin işlevini doğrulamak için kullanılan en yaygın moleküler tekniklerden biri gen ifade modeli analizidir (Yanjing ve ark., 2021). Bu nedenle qRT-PZR (kantitatif gerçek zamanlı ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu), son derece hassas ve doğru bir ekspresyon profili oluşturma tekniği olarak gen ekspresyon analizinde giderek daha fazla tercih edilmektedir (Mafra ve ark., 2012). 1992 yılında tanıtılan qRT-PZR, numunedeki belirli gen düzeyi ifadeyi ve çok az sayıda mRNA kopyasını tespit edebilir ve döngü eşiği (Cycle threshold, Ct) değerlerini görüntüleyebilir (Wang ve Bhullar, 2021). qRT-PZR, reaksiyon sürecinin gerçek zamanlı tespiti, yüksek analiz hızı ve numunedeki tespit edilen maddeleri, doğru bir şekilde ölçmede yüksek hassasiyet gibi avantajlara sahiptir. Bununla birlikte, qRT-PZR'nin doğruluğu, RNA bütünlüğü, cDNA kalitesi ve qRT-PZR amplifikasyon verimliliğinden önemli ölçüde etkilenmektedir (Radonic ve ark., 2014). Gen ifadesini doğru bir şekilde ölçmek için qRT-PZR verilerini normalleştirme stratejileri arasında, bir veya daha fazla referans gen ile normalleştirme yöntemi yaygın olarak kullanılmaktadır (Vandesompele ve ark., 2002). Bu yöntem, geleneksel mRNA kantifikasyon yöntemleri gibi, kantitatif sonucun güvenilirliğini ve doğruluğunu sağlamak için normalizasyon, yani bir referans gen (Bharati ve ark., 2022) gerektirir. qRT-PZR için, bazı yaygın sorunlardan kaçınmak amacıyla, uygun referans genin seçilmesi gerekmektedir. Standart olarak kullanılacak olan referans gen modelleri, bir organizmanın farklı doku veya hücrelerinde ve farklı fizyolojik durumlarda gen ifadesinde küçük farklılıklar göstermelidir. İdeal referans genler tüm organ ve fizyolojik durumlarda stabil olmalı ve çeşitli örneklerde kullanılabilmelidir. Bu nedenle, qRT-PZR için referans genlerden bazıları ACT, 18S ve TUA gibi organel iskeletinin temel bileşenlerini kodlayan genler; bazıları da EF-1 α , UBC ve GAPDH (Horgusluoglu ve ark., 2022) gibi organizmanın temel biyokimyasal metabolik süreçlerinde yer alan genlerdir. Bununla birlikte, referans genlerin hiçbiri, değişen deneysel koşullarda her zaman kararlı değildir (Li ve ark., 2022). Birçok çalışma, gerçek zamanlı PZR'da normalizasyon için kullanılan bu referans genin uygulanabilirliğinin doğrulanamadığını ve referans genlerin diğer genler için her zaman eşit derecede uygulanabilir olmadığını bildirmiştir (Wang ve ark., 2024).

Gen ifadesini ölçmek için, ilgili genden gelen RNA veya DNA'nın Cq değeri, aynı örnekteki bir housekeeping geninden gelen RNA/DNA'nın Cq değerinden çıkarılarak, farklı örnekler arasındaki RNA miktarı ve kalitesindeki varyasyonu normalleştirmek üzere kullanılır. Bu normalleştirme prosedürü genellikle ΔC_t yöntemi olarak adlandırılır (Scheffe ve ark., 2006) ve ilgili bir genin ifadesinin farklı örnekler arasında karşılaştırılmasına izin verir. Ancak böyle bir karşılaştırma için normalleştirici referans genin ifadesinin tüm örneklerde benzer olması gerekir. Bu nedenle, bu kriteri karşılayan bir referans gen seçmek çok önemlidir ve genellikle zordur, çünkü yalnızca çok az sayıda gen, bir dizi farklı koşul veya dokuda eşit düzeyde ifade gösterir (Nailis ve ark., 2006; Nolan ve ark., 2006).

2.4.2.2 Probların allel-spesifik hibridizasyonu

2.4.2.2.1 TaqMan problemleri

TaqMan veya 5' nükleaz testi, homojen veya gerçek zamanlı dizi tespiti için tanıtılan en eski yöntemlerden biridir (Holland ve ark., 1991) ve hem mRNA'ların kantifikasyonu hem de varyasyonların tespiti için yaygın olarak benimsenmiştir. Yöntem (Şekil 9), PZR amplifikasyonu sırasında bir oligonükleotid probunu sonlandırmak için, Taq DNA polimerazının 5' endonükleolitik aktivitesini kullanır ve böylece tespit edilebilir bir sinyal üretir. Problar 5' uçlarında floresanla etiketlenir ve kimyasal modifikasyonla 3' uçlarında uzatılamaz. Prob, primerlerden birinin yukarı akışındaki hedef şablona bağlanır ve primer uzatılması sırasında Taq polimerazı ile karşılaştığında kesilerek yerinden çıkarılır. Probun kesilmesi, genellikle 5' floroforu, floresanda bir artışla probun 3' ucuna bağlı bir söndürücü molekülden ayırarak bir sinyal üretir. PZR sırasında şablon sayısının üstel amplifikasyonuna, salınan florofordan gelen sinyalde karşılık gelen bir artış eşlik eder. Metodolojide, her biri bir SNP'nin alternatif allellerine tamamlayıcı diziye sahip ve her biri farklı bir floresan etikete sahip iki prob hazırlanır. Prob dizilerinin dikkatli bir şekilde tasarlanmasıyla, her iki prob aynı PZR içinde birleştirilerek, alternatif allelle çapraz reaksiyona girmeden ve spesifik olmayan bir sinyal üretmeden, bir DNA örneğindeki ilgili allelin varlığı tespit edilebilir. Bir veya her iki probdan farklı floresan sinyallerin alınması, PZR sırasında bu problemlerin farklı allelleri ayırt etmesini sağlar ve DNA örneğinde prob sinyale karşılık gelen allel varlığı incelenmiş olur.

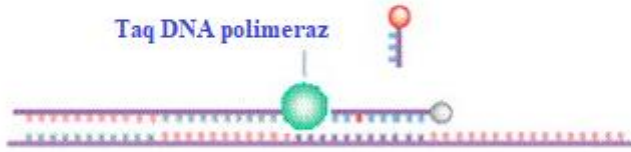
TaqMan teknolojisinin bileşenleri



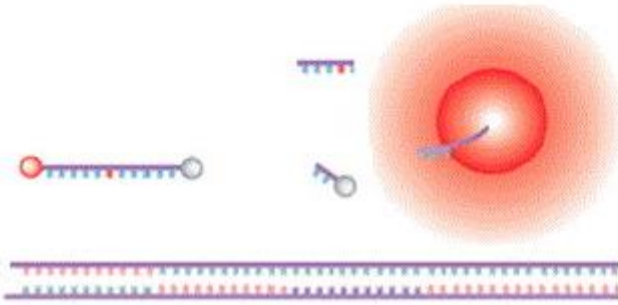
Adım 1. Primer ve prob tavlama



Adım 2. Taq DNA polimeraz ile primer uzatma



Adım 3. Floresan artışı ile prob parçalarının salınımı



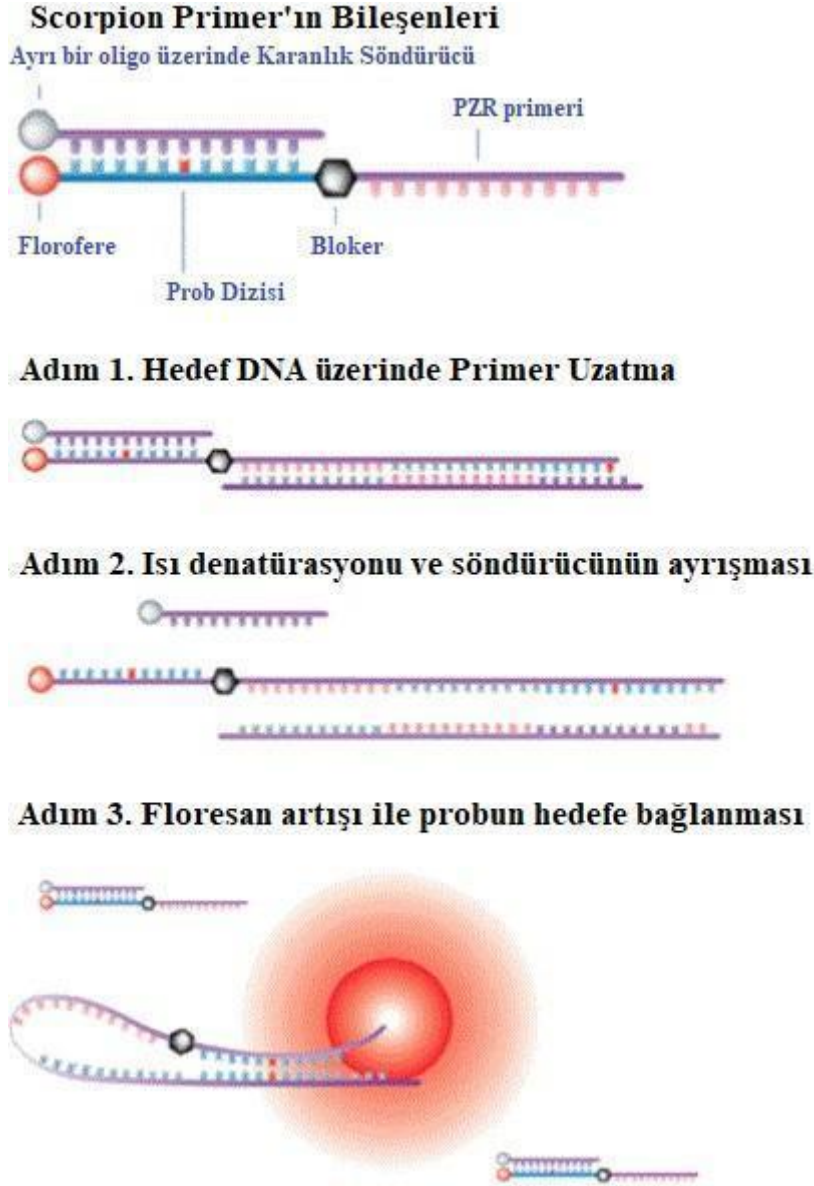
Şekil 9. TaqMan teknolojisinin unsurları (Gibson, 2006)

Bir TaqMan reaksiyonu, iki PZR primeri ve iki allel spesifik prob içerir. Her prob bir SNP'nin allellerinden birine tamamlayıcıdır ve her biri farklı bir floforla etiketlenmiştir. Sağlam prob, radyasyonsuz söndürücü bir floresan boya tarafından söndürülür. Her prob, PZR sırasında dizi hedefine spesifik olarak bağlanır ve Taq DNA polimerazının 5' endonükleolitik aktivitesi tarafından kesilerek tespit edilebilir bir floresan sinyali üretilir (Gibson, 2006).

2.4.2.2 Scorpion problemleri

Gerçek zamanlı PZR ürünü tespiti için Scorpions yöntemi 1999 yılında tanıtılmıştır (Whitcombe ve ark., 1999); prob ayırımına dayanmayan ve hızlı PZR döngüsünde kullanılmaya uygun son derece hızlı reaksiyon kinetiğine sahip bir dizi tespit mekanizması sunar. Scorpions, tek bir molekül içerisinde hem PZR primerini, hem de iki

dizi grubunun PZR ile çoğaltılamayan bir bağlayıcı ile ayrıldığı bir diziye özgü probu birleştirir (Şekil 10). PZR, primer kısmı ve ters primer ile normal şekilde gerçekleşir, ancak ürünler termal döngü sırasında tek sarmallı hale getirildiğinde, prob ileriye doğru döner ve primerin yukarı akışındaki PZR ürün sarmalına bağlanır. Bu, son derece hızlı ve etkili bir şekilde gerçekleşen ve bir florofor-söndürücü çiftinin ayrışmasıyla birlikte gerçekleşen ve böylece tespit edilebilir bir sinyal üreten tek molekül bir reaksiyondur.



Şekil 10. Scorpions teknolojisinin unsurları (Gibson, 2006)

Scorpions primerleri, PCR'de bir primer ve bir DNA probunu birleştiren yenilikçi bir molekül olarak işlev görür. PZR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) sırasında, prob dizisi başlangıçta bir bloke edici kısım tarafından korunur, bu nedenle kopyalanmaz. Ancak,

PCR işlemi ilerledikçe, bu blokaj ortadan kalkar ve tek zincirli prob, hedef DNA'nın amplifikasyonunu izlemek için hızlı bir şekilde aktive olur. Bu süreç, floresan sinyalin artışıyla kolayca takip edilebilir (Şekil 10) (Gibson, 2006).

'Scorpions prob'lar' polimorfizmleri iki şekilde tespit etmek üzere yapılandırılabilir. Primer kısmı bir amplifikasyon refrakter mutasyon sistemi (ARMS) primeri olabilir ve prob PZR amplifikasyonunun gerçekleşip gerçekleşmediğini tespit etmek için kullanılır. Bir SNP'nin alternatif allellere özgü ARMS primerlerini etiketlemek için, iki farklı florofor kullanılabilir ve her iki ARMS primeri de homojen biallelik genotipleme yapmak için aynı reaksiyonda kullanılabilir. Alternatif olarak, primer kısmı polimorfizmin yukarısına yerleştirilen normal bir primer olabilir ve genotipleme allele-özgü prob dizileriyle gerçekleştirilir. Bu konfigürasyonda, her iki allel de aynı tüpte problemlerin iki allelik versiyonunda farklı floroforlar kullanılarak ayırt edilebilir (Gibson, 2006).

2.4.3 Amplifikasyon refrakter mutasyon sistemi (ARMS)

ARMS, (Newton ve ark.,1989), bazen "allel-spesifik PZR" olarak da adlandırılır, 3' ucundaki bir şablonla eşleştiğinde veya eşleşmediğinde PZR primer uzantısının farklı verimliliğinden yararlanır (Şekil 11). ARMS primerleri, primerin çoğaltılan şablondaki allel ile eşleşip eşleşmediğine bağlı olarak, PZR'yi inhibe eden veya etkinleştiren PZR anahtarları olarak işlev görür. ARMS primer özgüllüğü, eşleşen ve eşleşmeyen bir şablon üzerindeki göreceli primerleme verimliliğinin bir ölçümüdür (Germer ve Higuchi, 2003). Yüksek özgüllükteki primerler uyumsuz şablonlarda belirgin bir şekilde primer oluşturmazken, düşük özgüllüğe sahip primerler hem eşleşen hem de eşleşmeyen allellerde PZR ürünleri oluşturur. Özgüllük büyük ölçüde ARMS primeri ile şablon arasındaki 3' uyumsuzluğunun doğasına bağlıdır ve kullanılan polimerazın içsel bir özelliğidir (Huang ve ark., 1992). Bir ARMS primerinin 3' ucuna bitişik ek uyumsuzlukların eklenmesi, PZR verimliliği üzerinde engelleyici bir etkiye sahiptir ve hem spesifik hem de spesifik olmayan PZR ürünlerinin oluşumunu geciktirir; bu da bir PZR reaksiyonunun belirli bir zaman noktasında, örneğin 30 döngüde, spesifik PZR ürünlerinin üretildiği, ancak spesifik olmayan PZR'nin henüz gerçekleşmediği bir noktada durdurulmasını sağlamada yararlı olabilir. Bu sayede, kesin ve kolayca yorumlanabilen sonuçlar üretilmiş olur (Şekil 11C).

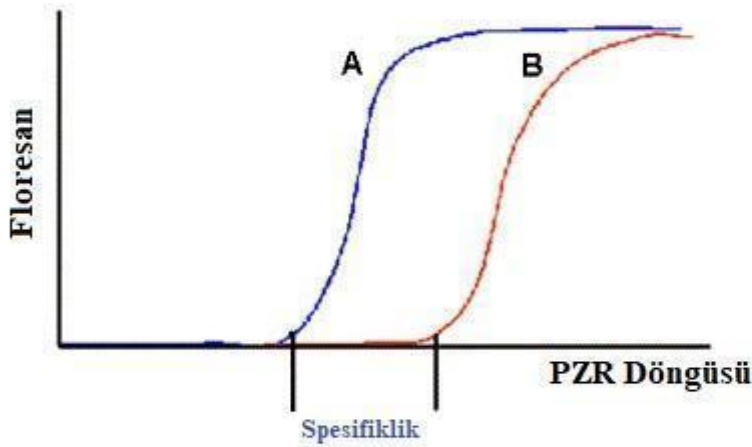
A. ARMS primeri DNA şablonu ile 3'bazda eşleşti



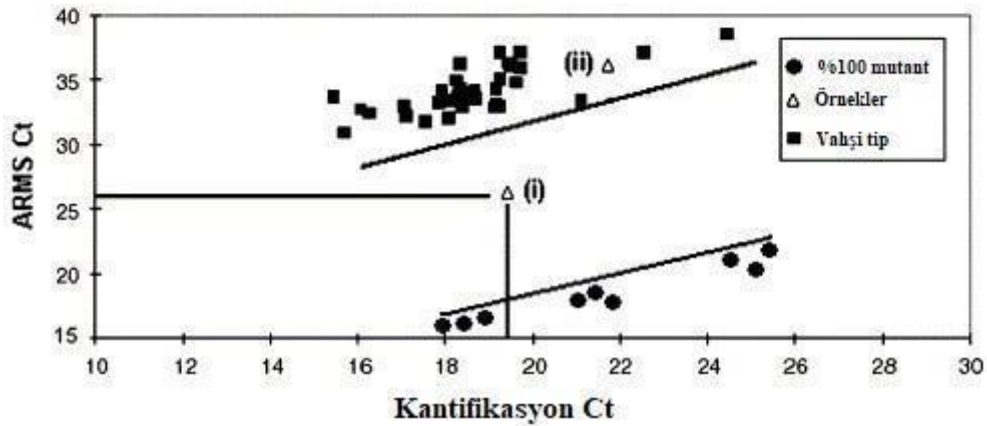
B. ARMS primeri DNA şablonu ile 3' bazında uyumsuz



C. Eşleşen ve eşleşmeyen şablonlar üzerinde ARMS primerleri ile gerçek zamanlı PZR



D. ARMS Kullanarak Hassas Mutasyon Tespiti



Şekil 11. Genotip belirleme ve hassas mutasyon tespiti için ARMS PZR (Gibson, 2006). (A, B) ARMS primerleri, 3' bazları test edilen DNA şablonundaki allel ile eşleştiğinde etkili bir şekilde uzar, ancak eşleşmeyen şablonlarda etkili bir şekilde bağlanma yapmaz. (C) Bir ARMS testinin özgüllüğü, test sırasında eşit miktarda eşleşen ve eşleşmeyen şablonlar üzerinde gerçekleşen, gerçek zamanlı PZR ile gözlenen Cts'lerdeki (ΔC_t) fark ile test edilir. ΔC_t ne kadar büyükse, test o kadar özgül ve ayırt edicidir. (D) Mutant

allelilerin hassas tespiti yapılırken ARMS testleri, geniş bir başlangıç şablonu konsantrasyon aralığında, %100 mutant ve %100 vahşi tip şablonlar üzerinde doğrulanabilir. Bu, test Ct'si ile şablon bileşimi arasındaki ilişkiyi belirlemek için yapılır. Üst eğimli doğru, bir örneğin %100 vahşi tip şablondan ayırt edilemez olduğu söylenebilecek %95 güven sınırlarını temsil eder. Alt eğimli doğru, mutant örnekler için %5 güven sınırıdır. İki doğru arasında oluşan bir örneğin mutant alleller içerdiği söylenebilir. Bunu kesin olarak belirlemek için toplam şablonu bağımsız olarak ölçmek ve bunu ARMS Ct ile ilişkilendirmek gerekir (Gibson, 2006).

ARMS reaksiyonları ayrı PZR reaksiyonlarında tek allel testleri olarak kullanılabilir veya her ARMS primeri tarafından üretilen ürünleri farklı şekilde tespit etmek için bazı araçların kullanılması koşuluyla tek bir PZR'de birleştirilebilir. Tek allel testleri durumunda, ARMS ve ters primerler arasında konumlanmış diziye bağlanan bir TaqMan probu, amplifikasyonun gerçekleşip gerçekleşmediğini tespit etmek için kullanılabilir ve aynı prob, her iki allel için ARMS testleri için kullanılabilir (Sylvain ve ark., 2004). Alternatif olarak SYBR Green I gibi spesifik olmayan bir boya, PZR amplifikasyonunu izlemek için kullanılabilir (Gupta ve ark., 2004). Eğer biallelik ARMS testleri doğru şekilde tasarlanmışsa, amplikon-spesifik TaqMan problemleri ve ara boyalar kullanılabilir. Kuyruklu ARMS primerleri, genotipleme ve özellikle biallelik (iki alleli temsil eden) analizler için kullanılan bir tekniktir. Bu metodda, Kuyruklu ARMS primerleri, hedef DNA dizisine bağlanır ve uç kısımlarında eklenmiş özel diziler içerir. Bu kuyruklar, primerlerin amplifikasyon sırasında belirli bir şablon diziye bağlanmasını ve ikincil bir amplifikasyon sırasında gerekli olan jenerik primerlerle eşleşmesini sağlar. İlk amplifikasyon sonrası, primer kuyruklarıyla eşleşen jenerik primerler ve problemler kullanılarak primerlerin özgüllüğü artırılır, sadece hedef allelin amplifiye edilmesi sağlanır. İkincil amplifikasyon ile, daha fazla DNA kopyası üretilir ve böylece hedef allelin tespitini kolaylaştırır, böylece iki farklı allelin tespit edilmesi sağlanmış olur (Rickert ve ark., 2004; Whitcombe ve ark., 1998).

3. MATERYAL-METOD

3.1 Hasta ve kontrol materyalleri

İstanbul NP Beyin hastanesi psikiyatri polikliniğine başvuran, psikiyatri servisine yatırılarak ya da ayaktan takip edilen, birbirinden bağımsız olarak, bir kıdemli psikiyatri asistanı ve bir psikiyatri uzmanı tarafından klinik görüşme ile DSM-5 teşhis kriterlerine göre Şizofreni tanısı konulan, 16-63 yaşları arasında toplam 50 hasta ve 16-48 yaş aralığında şizofreni tanısı almamış, 50 sağlıklı kontrol birey çalışmaya alınmıştır. Örneklemimizi oluşturacak olan hasta ve kontrollere ait toplam 100 gönüllüden, 1 cc'de %2'lik etilen dimetil tetra asetik asit (EDTA) bulunduran tüpe kan örnekleri toplanmıştır. Bunun öncesinde de bu hastalar proje hakkında bilgilendirilmiştir ve çalışma öncesi yazılı olarak gönüllü onamları imzalatılmıştır.

3.2 Projede kullanılan malzemeler ve detaylar

- Quant Studio 3 (Thermofisher, ABD)
- Inolab WTW pH Ölçer (Almanya)
- Mikrofüj 16 Mikrosantrifüj, Beckman Coulter (ABD)
- Radway AS 220 / C / 2 Hassas Terazı (Polonya)
- SBH130 Su Banyosu, Blok Isıtıcı (İngiltere)
- Stuart Vorteks (İngiltere)
- 20 ° C dondurucu Arçelik (Türkiye)
- Buzdolabı Vestel (Türkiye)
- Thermo Scientific Smart 2 Pure 3 Distile Su Cihazı (ABD)
- Thermo Scientific Automatic Micropipettes, Eppendorf Research Plus (ABD)
- Applied Biosystems QuantStudio 5 Real-Time PZR Sistemi (Thermo Fisher Scientific, ABD)
- PureLink Genomik DNA Kiti (Invitrogen, ABD)
- TaqMan SNP Genotipleme Testleri, insan rs1801260 (Thermo Fisher Scientific, ABD)
- The Applied Biosystems TaqPath™ Master Mix (Thermo Fisher Scientific, ABD)
- Distile Su (dH₂O)
- DNA

3.3 DNA izolasyonu

Kandan genomik DNA eldesi için PureLink Genomik DNA Kiti (Invitrogen, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kandan DNA eldesi için izolasyon gerçekleştirilmiştir. İlk önce hastalardan alınan kan örneğinden 200 µl alarak 1,5 ml'lik ependorf tüplere ilave edildi, daha sonra üzerine 200 µl Bağlanma Tamponu eklendi. Eklenilen Bağlanma Tamponu, kandaki hücrelerin hücre zarını parçalayarak hücre içi bileşiklerin dışarı çıkmasını sağlar. Sonraki aşamada örneğin üzerine 20 µl Proteinaz K ve RNAaz A eklendi. Proteinaz K kanda olan proteinlerin, RNAaz A ise RNA'ların parçalanmasını sağlar.

Çalışmada, elde edilen karışım, 10 dakika 55 °C'de inkübasyona bırakıldı. Amaç karışım içinde olan enzimlerin aktivitesini sağlamaktır. Inkübasyondan sonra karışımda bulunan DNA'ların çökmesini sağlamak için, her tüpe 100 µl etanol eklendi ve vortex yardımıyla karıştırıldı. Hasta sayısı kadar toplama tüpü çıkartıldı ve her birine filtreli tüp yerleştirildi. Hazırlanan bu karışım filtreli toplama tüplerine aktarıldı.

Daha sonra filtre tüpündeki karışım 11000 rpm'de 3 dak santrifüj edildi. Santrifüj bitiminde toplama tüpleri atıldı ve filtreli tüpler yeni toplama tüplerine alındı. Sonra her tüpe 500 µl Yıkama Tamponu-1 eklendi ve 14000 rpm'de 3 dak santrifüj edildi. Santrifüj sonrası yeniden toplama tüpleri atıldı ve filtreli tüpler yeni toplama tüplerine alındı. Sonraki aşamada her tüpe 500 µl Yıkama Tamonu-2 eklendi ve aynı şekilde 14000 rpm'de 3 dak santrifüj edildi. İşlem bittikten sonra, toplama tüpleri atıldı ve filtreli tüpler 1,5ml'lik ependorf tüplerine alındı. Son aşamada, her tüpe 100 µl Elüsyon Tamponu eklendi ve 14000 rpm'de 2 dak santrifüj edildi. Santrifüj bitiminde filtreler atıldı ve ependorf tüpler içinde DNA örnekleri elde edildi. Elde edilen DNA örnekleri, nanodropta konsantrasyonu ölçülerek her bir örneğin üzerine yazıldı. DNA örnekleri sonra çalışılmak üzere -20 derecede saklandı.

DNA izolasyonu basamakları aşağıda özetlenmiştir:

- 1,5 ml lik ependorf tüplere 200 µl kan eklendi

- Kan üzerine 200 µl Bağlanma Tamponu ile 20 µl Proteinaz K ve RNAaz A eklendi

- 10 dakika 55 °C'de inkübasyon yapıldı

- Inkübasyon sonrası her tüpe 100 µl etanol eklendi

- Karışım filtreli tüplere aktarıldı

- 11000 rpm’de 3 dak santrifüj edildi

- Süpernatant atılıp 500 µl Yıkama tamponu-1 ile yıkandı ve 14000 rpm’de 3 dak santrifüj edildi

- Süpernatant atılıp 500 µl Yıkama tamponu-2 ile yıkandı ve 14000 rpm’de 3 dak santrifüj edildi

- Filtreli tüpler 1,5ml’lik ependorf tüplerine alındı

- 100 µl Elüsyon Tamponu eklendi ve 14000 rpm’de 2 dak santrifüj edildi

- DNA örnekleri daha sonra çalışılmak üzere -20 derecede saklandı

DNA izolasyonu sonrası, çalışma için özgün olarak tasarlanmış olan TaqMan Kiti kullanılarak gerçek zamanlı PZR çalışması ile *CLOCK* geni rs1801260 polimorfizmi 50 hasta örneğinde ve 50 sağlıklı kontrol örneğinde incelenmiştir. Çalışma sonrası tüm veriler analiz edilmiştir.

3.4 Genotipleme analizi

İlk olarak reaksiyon karışımını hazırlamaya başlamadan önce Applied Biosystems QuantStudio 5 Real-Time PZR Sistemi (Thermo Fisher Scientific, ABD) cihazı açılmış ve cihazın çalışıp çalışmadığı kontrol edilmiştir. Sonra T3111C gen polimorfizmleri analizinde kullanılacak olan protokol sisteme yüklenilmiştir. Daha sonra, hastaların listesi sisteme eklenmiş ve sistem çalışmak için hazır hale getirilmiştir. PZR reaksiyonu için gerekli olan reaksiyon kitler, -20°C’den çıkarılarak çözündürülmüştür.

CLOCK T3111C (rs1801260) SNP’nin genotiplenme prosedürü şu şekildedir: PZR için gerekli karışım, 2,5 µL ‘The Applied Biosystems TaqPath™ Master Mix’ (Thermo Fisher Scientific, ABD), 0,50 µL TaqMan SNP Genotipleme Testleri, insan rs1801260

(Thermo Fisher Scientific, ABD), 1,75 µL distile su ve 1 µL DNA eklenerek toplamda 5,75 µL olacak şekilde hazırlanmıştır.

3.5 İstatistiksel analiz

Genotipleme sonuçlarından elde edilen verilerin istatistiksel analizinde, IBM SPSS İstatistik for Windows, Versiyon 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı kullanılmıştır. Hastaların demografik, klinik ve *CLOCK* rs1801260 polimorfizmi için kategorik verileri (n ve %) ve sayısal verileri Ortalama±SS olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıp dağılmadıkları Kolmogorov Smirnov testi ile belirlenmiştir. Kolmogorov Smirnov değeri $p>0,05$ olarak belirlenmiştir. Bundan dolayı hasta ve kontrol grubu karşılaştırmalarında parametrik testlerden Bağımsız t testi kullanılmıştır. Genotipler ile yaşın karşılaştırılmasında ANOVA testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki Kare testi ve Fisher's Exact testleri kullanılmıştır. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.6 Etik Kurul Onamı

Çalışma Üsküdar üniversitesi girişimsel olmayan araştırmalar etik kurulu tarafından 27.03.2020 tarihinde yapılan 03 No'lu toplantısında 61351342/ 2020-169 sayı numarası ile etik açıdan kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmada 50 Şizofreni hastasına ait karakteristik özelliklerin dağılımları Tablo 4’te verilmiştir.

Tablo 4. Hastaların karakteristik özellikleri

No	Yaş	Cinsiyet	Genotip
SCF-1	40	Erkek	TT
SCF-2	36	Erkek	TT
SCF-3	34	Kadın	TC
SCF-4	39	Kadın	TC
SCF-5	58	Erkek	TT
SCF-6	45	Kadın	TC
SCF-7	45	Erkek	TT
SCF-8	34	Kadın	TC
SCF-9	40	Kadın	TC
SCF-10	33	Kadın	TC
SCF-11	35	Kadın	TC
SCF-12	41	Erkek	TT
SCF-13	50	Kadın	TC
SCF-14	37	Erkek	TC
SCF-15	20	Erkek	TC
SCF-16	24	Kadın	TT
SCF-17	36	Kadın	TT
SCF-18	28	Kadın	TT
SCF-19	46	Kadın	TC
SCF-20	50	Erkek	TC
SCF-21	45	Erkek	TC
SCF-22	43	Erkek	TC
SCF-23	28	Erkek	TC
SCF-24	25	Kadın	TC
SCF-25	27	Kadın	TC
SCF-26	40	Kadın	TC
SCF-27	27	Kadın	TC
SCF-28	45	Erkek	TC
SCF-29	45	Erkek	TC
SCF-30	45	Erkek	TC
SCF-31	29	Erkek	TC
SCF-32	30	Erkek	TC
SCF-33	24	Erkek	TC
SCF-34	32	Kadın	TC

SCF-35	33	Kadın	TC
SCF-36	16	Kadın	CC
SCF-37	31	Kadın	CC
SCF-38	63	Erkek	TC
SCF-39	41	Erkek	TC
SCF-40	23	Erkek	TC
SCF-41	45	Erkek	TT
SCF-42	53	Erkek	TT
SCF-43	48	Kadın	TT
SCF-44	21	Kadın	TT
SCF-45	29	Erkek	TC
SCF-46	62	Erkek	CC
SCF-47	22	Erkek	CC
SCF-48	28	Erkek	CC
SCF-49	18	Erkek	CC
SCF-50	24	Erkek	CC

Çalışmada şizofreni tanısı almamış 50 sağlıklı kontrol bireye ait karakteristik özelliklerin dağılımları Tablo 5’te verilmiştir.

Tablo 5. Kontrollerin karakteristik özellikleri

No	Yaş	Cinsiyet	Genotip
KNT-1	41	Erkek	TC
KNT-2	37	Erkek	TT
KNT-3	35	Erkek	TT
KNT-4	38	Erkek	TT
KNT-5	30	Erkek	TC
KNT-6	40	Kadın	TT
KNT-7	40	Erkek	TC
KNT-8	30	Kadın	TC
KNT-9	40	Kadın	TC
KNT-10	33	Kadın	TC
KNT-11	35	Kadın	TC
KNT-12	41	Erkek	CC
KNT-13	30	Kadın	TT
KNT-14	36	Erkek	TC
KNT-15	20	Erkek	TT
KNT-16	25	Kadın	TC
KNT-17	36	Kadın	TC
KNT-18	28	Kadın	TC
KNT-19	35	Kadın	CC
KNT-20	30	Erkek	TC
KNT-21	45	Erkek	TC

KNT-22	43	Erkek	TT
KNT-23	28	Erkek	TC
KNT-24	25	Erkek	TT
KNT-25	27	Erkek	TC
KNT-26	40	Kadın	TT
KNT-27	27	Kadın	TC
KNT-28	35	Erkek	TC
KNT-29	35	Erkek	CC
KNT-30	35	Erkek	TT
KNT-31	29	Erkek	TT
KNT-32	30	Erkek	TC
KNT-33	24	Erkek	TC
KNT-34	32	Kadın	TT
KNT-35	33	Kadın	TT
KNT-36	16	Kadın	TT
KNT-37	31	Kadın	TT
KNT-38	33	Erkek	TT
KNT-39	41	Erkek	TC
KNT-40	23	Erkek	TC
KNT-41	35	Erkek	TT
KNT-42	33	Erkek	TT
KNT-43	48	Kadın	TT
KNT-44	21	Kadın	TT
KNT-45	29	Erkek	TC
KNT-46	32	Erkek	TT
KNT-47	22	Erkek	TT
KNT-48	28	Kadın	TC
KNT-49	18	Kadın	TT
KNT-50	24	Erkek	TT

Tablo 6’da görüldüğü gibi şizofreni hastalarının yaş ortalaması $36,26 \pm 11,26$, medyan yaş ise 35,5 olarak belirlenmiştir. Hastalarda minimum yaş 16, maksimum yaş ise 63 idi. Hastaların %56,0’sı (n=28) erkek, %44,0’ü (n=22) kadın olarak belirlenmiştir. Kontrol grubunu yaş ortalaması $34,04 \pm 7,09$, medyan yaş ise 32,5 olarak belirlenmiştir. Kontrol grubunda minimum yaş 16, maksimum yaş ise 48 idi. Kontrol grubunun %60,0’ı (n=30) erkek, %40,0’ı (n=20) kadın olarak belirlenmiştir. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ($p=0,125$) ve cinsiyet ($p=0,685$) açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 6. Şizofreni hastaları ve kontrol grubuna ait demografik özelliklerin dağılımları

	Şizofreni	Kontrol	P
Değişkenler	N (%)	N (%)	
Yaş			
Ort ± SD	36,26 ± 11,26	34,04 ± 7,09	0,125 ^b
Median (min-max)	35,5 (16-63)	32,5 (16-48)	
Cinsiyet			
Erkek	28 (%56,0)	30 (%60,0)	0,685 ^a
Kadın	22 (%44,0)	20 (%40,0)	

a: Pearson Ki Kare testi, b: Bağımsız t testi, p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 7’de görüldüğü gibi Şizofreni grubunda *CLOCK* rs1801260 polimorfizmine ait genotiplerin dağılımları, %24’ü (n=12) TT, %62’si (n=31) TC ve %14’ü (n=7) CC olarak belirlenmiştir. Kontrol grubunda *CLOCK* rs1801260 polimorfizmine ait genotiplerin dağılımları ise, %48’i (n=24) TT, %46’sı (n=23) TC ve %6’sı (n=3) CC genotipi olarak belirlenmiştir. Hasta ve kontrol grupları arasında genotip dağılımları açısından anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p=0,034).

Tablo 7. Çalışma örneklerine ait *CLOCK* geni genotip-fenotip dağılımları

	Şizofreni	Kontrol	P
Değişkenler	N (%)	N (%)	
rs1801260			
Genotip-Fenotip			
TT-Normal	12 (%24,0)	24 (%48,0)	0,034
TC-Risk	31 (%62,0)	23 (%46,0)	
CC-Risk	7 (%14,0)	3 (%6,0)	

Pearson Ki Kare testi, p<0,05 İstatistiksel olarak anlamlı

Tablo 8’de gösterildiği gibi, risk genotipleri (TC veya CC), şizofreni hastalarında %76 (n=38), kontrol grubunda ise %52 (n=26) oranda saptanmıştır. TT-Normal genotipi ise, şizofreni hastalarında %24 (n=12), kontrol grubunda ise %48 (n=24) oranda saptanmıştır. Şizofreni ve kontrol grupları arasında, TC veya CC-risk genotipleri ile TT-Normal genotip dağılımları açısından anlamlı bir fark tespit edilmiştir (p=0,012). TC veya CC risk genotipinin şizofreni hastalarında görülme sıklığı, kontrol bireylerle karşılaştırıldığında, TT genotipine göre 2,92 kat artmaktadır (Odds oranı (OR)=2,92, 95% güven aralığı (GA)). Şizofreni hastalarında, allel dağılımları incelendiğinde %55’i (n=55) T, %45’i (n=45) C alleli olarak belirlenmiştir. Kontrol grubunda ise, allellerin %71’i (n=71) T, %29’u (n=29) ise C alleli olarak belirlenmiştir. Hasta ve kontrol grupları arasında allel dağılımları açısından anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p=0,019). C allelinin şizofreni hastalarında görülme sıklığı, kontrol bireylerle karşılaştırıldığında, T alleleline göre 2 kat artmaktadır (OR=2,00, 95% GA).

Tablo 8: Çalışma örneklerine ait *CLOCK* Geni Genotip-Fenotip ve Allel dağılımları

Genotip-Fenotip	Şizofreni N (%)	Kontrol N (%)	p	Odds Oranı (OR)	(95% GA)
rs1801260					
TT-Normal	12 (%24,0)	24 (%48,0)	0,012	2,92	(1,28-6,59)
TC veya CC - Risk genotipi	38 (%76,0)	26 (%52,0)			
Allel					
T	55 (%55,0)	71 (%71,0)	0,019	2,00	(1,14-3,65)
C	45 (%45,0)	29 (%29,0)			

Pearson Ki Kare testi, p<0,05 İstatistiksel olarak anlamlı

Tablo 9’da görüldüğü gibi hasta grubunda yaş (p=0,406) ve cinsiyet (p=0,504) açısından *CLOCK* rs1801260 genotipleri anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Kontrol grubunda da yaş (p=0,060) ve cinsiyet (p=0,956) açısından *CLOCK* rs1801260 genotipleri anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

Tablo 9. Yaş ve cinsiyet ile *CLOCK* genotiplerinin karşılaştırılması

	Şizofreni-<i>CLOCK</i> rs1801260			
Değişkenler	TT	TC	CC	P
Yaş Ort ± SD	36,0 ± 7,51	38,3 ± 7,52	35,7 ± 9,15	0,406 ^a
Cinsiyet, n (%)				
Erkek	7 (%58,3)	16 (%51,6)	5 (%71,4)	0,204 ^b
Kadın	5 (%41,7)	15 (%48,4)	2 (%28,6)	
	Kontrol-<i>CLOCK</i> rs1801260			
Değişkenler	TT	TC	CC	P
Yaş Ort ± SD	31,25 ± 8,14	32,2 ± 6,12	35,0 ± 3,46	0,060 ^a
Cinsiyet, n (%)				
Erkek	14 (%58,3)	14 (%60,9)	2 (%66,7)	0,956 ^b
Kadın	10 (%41,7)	9 (%39,1)	1 (%33,3)	

a: ANOVA test, b: Fisher's Exact test, p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

5. TARTIŞMA

Şizofreni hastaları, sanrılar ve halüsinasyonlar gibi daha “popüler” psikotik semptomların yanı sıra, genellikle motivasyon eksikliği, duyguların zayıf ifadesi ve bilişsel bozukluklar da (yani, işlem hızı, dikkat, çalışma belleği, sözel öğrenme ve bellek, görsel öğrenme ve bellek, muhakeme ve problem çözme ve sosyal biliş) gösterirler (Elvevag ve Goldberg, 2000; Nuechterlein ve ark., 2004; MacKenzie ve ark., 2018). Şizofreni uzun bir süredir DA işlev bozukluğu hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Şizofreni hastaları, özellikle de psikoz riski yüksek olanlar, daha yüksek dopaminerjik aktivite gösterir ve antipsikotikler genellikle D2 ve D3 reseptörlerini antagonize ederler (Laruelle ve ark., 1996; Howes ve ark., 2013; Egerton ve ark., 2013). Bununla birlikte, şizofreninin tüm semptomları DA ile açıklanamaz. Bu nedenle, glutamat, 5-HT, asetilkolin ve GABA dahil olmak üzere diğer nörotransmitterlerin katkısı tartışılmıştır (Yang ve Tsai; 2017). Şizofreninin genellikle uykusuzluk, düzensiz ve parçalı uyku-uyanıklık döngüleri ve değişen serbest koşu ritimleri dahil olmak üzere uyku ve sirkadiyen bozukluklarla ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (Wulff ve ark., 2012; Mills ve ark., 1977; Nofzinger ve ark., 1993; Chouinard ve ark., 2004). Yapılan bir çalışma, şizofreni hastalarında işitsel halüsinasyonların ortaya çıkmasında sirkadiyen bir varyasyon olduğunu ve en sık ve en uzun sürenlerin 18:00-21:00 saatleri arasında görüldüğünü göstermiştir (Koizumi ve ark., 2019). Başka çalışmalar şizofreni hastalarının deri fibroblastlarında ve kan hücrelerinde saat genlerinin ekspresyonunun azaldığını göstermektedir (Johansson ve ark., 2016; Sun ve ark., 2016).

Bugüne kadar sirkadiyen ritimleri organize eden üç merkezi gen *CLOCK*, *PERIOD* ve *TIMELESS* olarak tanımlanmıştır. Genler ve çevre ile etkileşimde, bu genler sirkadiyen ritim üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Ek olarak, bu üç genden oluşan sirkadiyen kalp pilinin genel olarak psikiyatrik bozuklukların gelişimi ve seyri üzerinde önemli bir rol oynayabileceği varsayılmaktadır (Bailor ve ark., 2005). Bozulmuş sirkadiyen ritimlerin, lokomotor aktivite, vücut sıcaklığı, kortizol ve diğer hormonların düzenini etkileyebildiği bildirilmiştir (Abreu ve Bragança, 2015).

Literatür incelendiğinde, *CLOCK* rs1801260 polimorfizminin diğer popülasyonlarda şizofreni hastalarında incelendiği birkaç çalışmaya rastlansa da (Takao ve ark., 2007; Kishi ve ark., 2009; Zhang ve ark., 2010; Jung ve ark., 2014; Arash ve Moridnia, 2023) sonuçlar çelişkilidir. Aynı zamanda, Türk popülasyonunda şizofreni hastaları üzerinde sirkadiyen ritim polimorfizmlerinin incelendiği bir çalışmaya da rastlanmamıştır. Türk

popülasyonunda farklı hastalıklar için *CLOCK* rs1801260 polimorfizminin incelendiği tespit edilmiştir. Bu çalışmalardan, gündüz aşırı uyku eğilimli (EDS) hastaları da içeren toplam 100 kronik migren (KM) hastasında *CLOCK* rs1801260 polimorfizminin kontrol grupları ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, TC genotipinin, KM hastaları arasında EDS ile ilişkili bulunurken, TT genotipinin varlığının koruyucu olduğu bildirilmiştir. *CLOCK* rs1801260 TC genotipi, kontrol grubuna kıyasla EDS'li migren hasta grubunda, TT genotipine kıyasla 6,71 kat daha yüksek sıklıkla belirlenmiştir (Odds oranı (OR)=6,71, %95 güven aralığı (GA)= 0,819-54,992, P=0,076). CC genotipi de TT genotipine göre bu grupta 2,87 kat daha yüksek bulunmuştur (OR = 2,87, %95 GA: 0,336-24,566, P = 0,335). KM ve uykusuzluğu olan hasta grubunda, *CLOCK* rs1801260 TC genotipi, kontrol grubuna kıyasla TT genotipine göre 17,763 kat daha yüksek bulunmuştur (OR=17,763, %95 GA:2,242-140,740, p=0,006) (Genç ve ark., 2022). Türk popülasyonunda bipolar hastalarıyla gerçekleştirilen diğer bir çalışmada, 121 bipolar ve 121 kontrol grubunda *CLOCK* rs1801260, rs10462028 ve rs11932595 polimorfizmleri incelenmiş, *CLOCK* gen varyantları için hastalar ve kontroller arasında genotip/alel sıklığı karşılaştırmaları açısından bir ilişki saptanmamıştır (Yegin ve ark., 2021). Türk popülasyonuna ait başka bir çalışmada ise 43 dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) olan çocuk hastalar ve 40 sağlıklı kontrolde, *CLOCK*, *PER1*, lncRNA *HULC*, lncRNA *UCA1* gen ifade düzeyi farklılıkları incelenmiş, incelenen genlerin ifade düzeyleri DEHB grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir. Ayrıca, DEHB grubunda, genler ve uyku parametreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Akkaya ve ark., 2023).

Tez çalışmamızda ise, Türk popülasyonuna ait şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda sirkadiyen genlerden *CLOCK* rs1801260 polimorfizmi incelenmiştir. Çalışmaya 28'i erkek, 22'si kadın olmak üzere toplam 50 şizofreni tanıli hasta birey ve 30'u erkek, 20'si kadın olmak üzere toplam 50 sağlıklı kontrol birey dahil edilmiştir. Hasta grubunun yaş ortalaması $36,26 \pm 11,26$, medyan yaşı ise 35,5 olarak belirlenmiştir. Hastalarda minimum yaş 16, maksimum yaş ise 63'tür. Kontrol grubunun yaş ortalaması $34,04 \pm 7,09$, medyan yaşı ise 32,5 olarak belirlenmiştir. Kontrollerde minimum yaş 16, maksimum yaş ise 48'dir. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş (p=0,125) ve cinsiyet (p=0,685) açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda belirtilen yaş aralıkları, hastalık başlangıç yaşından bağımsız olarak, NP beyin hastanesine ilk başvuru yaptıkları yaş üzerinden değerlendirilmiştir. Literatür bulguları incelendiğinde, İran toplumunda *CLOCK* genindeki rs1801260 ve rs6811520 polimorfizmlerinin şizofreniye

yatkınlık ile olası ilişkisinin incelendiği bir çalışmada, 57 kadın ve 46 erkek bireyden oluşan şizofreni hasta grubunun yaş ortalaması $46,5 \pm 1,08$ olarak, 56 sağlıklı kadın ve 44 sağlıklı erkekten oluşan kontrol grubundaysa ortalama yaş, $38,15 \pm 1,3$ yıl olarak rapor edilmiştir (Arash ve Moridnia, 2023). Literatürde şizofreni başlangıç yaşı açısından cinsiyetler arasında önemli ölçüde farklılık olduğu, erkeklerin tipik olarak kadınlardan daha erken semptomlar yaşadığı bildirilmiştir. Araştırmalar, erkekler için ortalama başlangıç yaşının 21-25, kadınlar için ise yaklaşık 25-30 olduğunu göstermektedir (Zhan ve ark., 2023). Bu cinsiyet farkı, kadınların yaklaşık üç yıl daha geç başladığını gösteren bulgularla da desteklenmektedir (Fountoulakis ve ark., 2022). Ayrıca, şizofreni insidansının, 15-30 yaş arasında ilk zirveyi ve menopoza döneminde ikinci zirveyi yaşayan kadınlara kıyasla erkeklerde (15-25 yaş) daha erken zirve yaptığı bildirilmiştir (Häfner, 2019). Hormonal etkilerin, özellikle de östrojenin, bu eşitsizlikte rol oynadığına inanılmaktadır (Häfner, 2019). Şizofreninin başlangıç yaşını tahmin etmek, genetik, çevresel ve gelişimsel faktörlerden etkilenen değişkenliği nedeniyle karmaşıktır. Hastaların yaklaşık %8'i 18 yaşından önce teşhis edilir ve erken başlangıçlı vakalar genellikle daha kötü sonuçlarla bağlantılıdır (Correll ve ark., 2024). Genetik yatkınlık önemli bir rol oynamaktadır ve çalışmalar daha genç yaşta başlamanın daha yüksek genetik yatkınlıkla ilişkili olduğunu göstermektedir (Zhan ve ark., 2023). Fetal veya neonatal hipoksi gibi çevresel faktörler de başlangıç yaşını önemli ölçüde etkilemekte ve çevresel faktörlere maruz kalanlarda daha erken başlangıç yaşı görülmektedir (Golimbet ve ark., 2022). Ek olarak, cinsiyet de dahil olmak üzere sosyo-demografik faktörlerin başlangıçı etkilediği ve erkeklerin tipik olarak daha erken semptomlar yaşadığı gösterilmiştir (Pavithra ve ark., 2021). Bu çok yönlü etkiler sebebi ile, semptomlar kademeli olarak veya aniden ortaya çıkabildiğinden, tanı ve tedavi planlaması ve güçleşir ve zorlukları vurgulamaktadır (Schmitt ve ark., 2023).

Tez çalışmamızda, *CLOCK* rs1801260 polimorfizminin şizofreni ve kontrol grubunda demografik özelliklerinin dağılımları, genotip ve allel dağılımları ve tahmini fenotipleri incelenmiştir. İlk olarak, *CLOCK* rs1801260 polimorfizminin genotip dağılımına bakıldığında, şizofreni grubunda TT genotipinin %24 (n=12), TC genotipinin %62 (n=31), CC genotipinin %14 (n=7) oranında olduğu belirlenmiştir. Kontrol grubunda ise, TT genotipinin %48 (n=24), TC genotipinin %46 (n=23), CC genotipinin %6 (n=3) oranında olduğu belirlenmiştir. Hasta ve kontrol grupları arasındaki genotipler açısından anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0,034). TC veya CC risk genotiplerinin

şizofreni hastalarında görülme sıklığı, kontrol bireylerle karşılaştırıldığında, TT-genotipine göre 2,92 kat artmaktadır (Odds oranı (OR)=2,92, 95% güven aralığı (GA), $p=0,012$). Şizofreni hastalarında, allel dağılımları incelendiğinde ise T allelinin dağılımının %55 (n=55), C allelinin ise %45 (n=45) olduğu belirlenmiştir. Kontrol grubunda ise, allellerin %71'i (n=71) T, %29'u (n=29) ise C alleli olduğu tespit edilmiştir. Kontrol ve hasta grupları arasındaki T ve C allel dağılımları arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlıdır. C allelinin şizofreni hastalarında görülme sıklığı, kontrol bireylerle karşılaştırıldığında, T allele göre 2 kat artmaktadır (OR=2,00, 95% GA, $p=0,019$). Çalışmamızda ayrıca, şizofreni hasta grubu ve kontrol grubunda, yaş ve cinsiyet açısından CLOCK rs1801260 genotiplerinin (TT, TC ve CC) dağılımında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Literatür incelendiğinde, CLOCK rs1801260 polimorfizminin, Japon şizofreni hastaları (n = 145) ve kontrollerde (n = 128) karşılaştırıldığı bir çalışmada, Çalışmada hem genotip hem de allel frekanslarında, şizofreni hastaları ve kontroller arasında önemli ölçüde farklılık saptanmıştır (sırasıyla $p=0,022$, $p=0,015$). Çalışmada TT genotipinin %62,4, TC genotipinin %32,4, CC genotipinin %6,2 oranında olduğu görülmüştür. Allel frekanslarının ise %77,6 T, %22,4 C olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmada, C allelinin sıklığı şizofreni hastalarında kontrollerden yaklaşık 1,8 kat daha yüksek olarak belirlenmiştir (OR=1,77, %95 GA=1,13-2,76). Lojistik regresyon analizi ayrıca C alleleline sahip olmanın yaş ve cinsiyetin etkileri hariç tutulduğunda bile, şizofreni için risk faktörü olduğunu göstermiştir ($p=0,026$, OR=1,71, %95 GA=1,07-2,75). Çalışmada, CLOCK geni ile dopamin işlevi arasında olası bir bağlantı olduğu düşünülmüştür. Buna göre, CLOCK-BMAL1 dimerinin işlev bozukluğuna yol açan C alleleline sahip olmanın, dopaminerjik sistemdeki anormallikler yoluyla şizofreni gelişimine yol açtığı öngörülmüştür. (Takao ve ark., 2007). Japon popülasyonuna ait 733 şizofreni hastası ve 795 sağlıklı kontrol DNA materyalleri üzerinde gerçekleştirilen diğer bir çalışmada ise CLOCK T3111C polimorfizmi ile şizofreni arasında bir ilişki saptanmamıştır (Kishi ve ark., 2009). CLOCK rs1801260 polimorfizminin Han Çinli şizofreni hastalarıyla ilişkisini araştıran bir diğer çalışmada, allel dağılımı incelenmiştir. Makalede, CLOCK T3111C SNP'sinin allel frekansları şizofrenikler ve kontroller arasında önemli ölçüde farklılık gösterdiği bildirilmiştir ($\chi^2 = 19,738$, $p<0,05$). Han Çinli şizofreni hastalarında C allelinin frekansı kontrollerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek gözlenmiştir (OR=2,613, %95 GA=1,693-4,034). C allelini taşıyan birey, şizofreni açısından daha yüksek risk taşımaktadır (Zhang ve ark., 2010). Bu bulgular, CLOCK gen varyantlarının,

olası dopamin sistemi üzerinden şizofreni gelişimini düzenlediğine işaret etmektedir (Zhang ve ark., 2010). Başka bir çalışmada, Güney Kore popülasyonunda, *CLOCK* rs1801260 polimorfizmi, huzursuz bacak sendromlu (HBS) ve sendromsuz şizofreni hastalarında (n=190) incelenmiş ve *CLOCK* polimorfizmlerinin şizofreni hastalarında HBS'ye karşı artan duyarlılık ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Çalışmada, antipsikotiklerle tedavi edilen şizofreni hastalarında HBS'nin gece boyunca ortaya çıkan ve sirkadiyen osilasyonun kontrolü altında olan çok hafif bir akatizi olabileceği varsayılmıştır (Jung ve ark., 2014). Yakın zamanda İran popülasyonuna ait 103 şizofreni hastası ve 100 sağlıklı kontrol örnekte, *CLOCK* rs1801260 ve rs6811520 SNP'lerinin incelendiği bir çalışmada, şizofreni ile *CLOCK* rs6811520 arasında bir korelasyon tespit edilmiş, fakat rs1801260'ın şizofreniye katkıda bulunmadığı bildirilmiştir (Arash ve Moridnia, 2023).

CLOCK geni rs1801260 gen polimorfizmi literatürde farklı psikiyatrik hastalıklar (Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), bipolar bozukluk (BB), bipolar depresyon, mevsimsel duygu durum bozukluğu (MDB), HBS ve depresyon gibi) için de çalışılmıştır (Benedetti ve ark., 2003; Serretti ve ark., 2003; Serretti ve ark., 2005; Benedetti ve ark., 2007; Takao ve ark., 2007; Zhang ve ark., 2011; Kim ve ark., 2015; Benedetti ve ark., 2015; Suzuki ve ark., 2017; Yegin ve ark., 2021; Seo ve ark., 2021). Bu çalışmalar özetlenecek olursa, DEHB'li hastalarda *CLOCK* SNP rs1801260 (T/C) C alelinin, Japon ve Han Çinlilerinde şizofreni ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Takao ve ark., 2007; Zhang ve ark., 2011). *CLOCK* 3111 T/C SNP'sinin bipolar depresyondan etkilenen hastalarda uyku ve aktivite kalıplarını etkilediğine dair bir çalışmada, C alleli taşıyıcıları, T/T heterozigotlarıyla karşılaştırılmış ve genetik dağılımın genel popülasyondan önemli ölçüde farklı olmadığı görülmüştür. Uyku verileri T/T homozigotlarıyla karşılaştırıldığında, C aleli taşıyıcılarda, toplam uyku süresinin önemli ölçüde düştüğü, gece boyunca uykuda kalma süresinin daha düşük olduğu ve uyku başlangıcının önemli ölçüde geciktiği görülmüştür. T varyantı, C varyantı homozigotlarıyla karşılaştırıldığında, *CLOCK* 3111 C varyantının bipolar depresif taşıyıcılarının, önemli ölçüde daha yüksek bir akşam aktivitesi, gecikmiş bir uyku başlangıcı (ortalama 79 dakika sonra) ve gece boyunca daha az uyku miktarı (ortalama 75 dakikadan daha az) gösterdiği görülmüştür. *CLOCK* 3111 T/C SNP'nin etkisinin, depresyonun şiddeti veya diğer klinik ve demografik özellikler üzerinde etkisi olmaksızın, bu aktimetrik değişkenlerle sınırlı olduğu görülmüştür (Benedetti ve ark., 2007). Bu bulgular, 3111C depresyon taşıyıcılarında daha kötü uyku semptomlarına

ilişkin önceki gözlemler için aktimetrik bir temel sağlamış (Serretti ve ark., 2003; Serretti ve ark., 2005) ve duygudurum bozukluklarından etkilenen hastalarda uyku değişikliklerinin patogenetik rolü göz önüne alındığında, C/C homozigotlarında gözlenen daha yüksek nüks oranlarının bir açıklamasını sağlayabildiği görülmüştür (Benedetti ve ark., 2003). Duygudurum bozukluklarında uykusuzluğun yaygınlığı ve hipnotik ilaç ihtiyacı göz önüne alındığında, moleküler saatin bireysel genetik özelliklerini incelemenin klinik ilgisi teyit edilmiştir. Bu SNP ile bağlantılı uyku mimarisindeki olası değişiklikleri tanımlamak için polisomnografiye ihtiyaç olduğu gözlemlenmiştir (Benedetti ve ark., 2007). Başka bir çalışmada, Güney Kore popülasyonunda, *CLOCK* rs1801260 varyantını da içeren Sirkadiyen gen varyantlarının, MDB patogeneze katkıda bulunduğu dair kanıtlar elde edilmiştir. *CLOCK* rs1801260'ın T aleli, mevsimsel olmayanlara kıyasla mevsimsel olanlarda (MDB + alt sendromal MDB) anlamlı olarak daha sık görülmüştür ($p=0,020$, $OR=1,89$, %95 GA=1,09-3,27). Global mevsimsellik skoru *CLOCK* rs1801260 genotipleri arasında anlamlı farklılık göstermiştir (Kim ve ark., 2015). Bipolar depresyonda *CLOCK* gen varyantlarının ve erken stresin umutsuzluk ve intihar üzerindeki etkilerini baz alan bir çalışmada, *CLOCK* rs1801260 gen polimorfizminin, BB hastalığında sirkadiyen davranışı etkilediği ve *C taşıyıcılarının gecikmiş uyku başlangıcı ile daha kötü uyku kalitesi sergilediği gözlemlenmiştir. Uyku fazı gecikmesi ve uykusuzluk genel popülasyonda intihar ile ilişkilidir. Bipolar bozukluğu olan 87 depresif hastada rs1801260'ın ve stresli yaşam olaylarına maruz kalmanın mevcut intihar düşüncesi ve intihar girişimi öyküsü üzerindeki etkileri araştırılmıştır. rs1801260*C taşıyıcıları intihar için daha kötü hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDRS) puanları ve depresif bilişsel çarpıtmalar için daha kötü derecelendirmeler göstermiştir. Önceki intihar girişimi öyküsü, yaşamın erken dönemlerinde daha yüksek stresli olaylara maruz kalma ile ilişkilidir ve rs1801260*C taşıyıcıları, intihar girişiminde bulunma olasılığının erken strese maruz kalma şiddetine daha yüksek bir bağımlılık göstermiştir. *CLOCK* rs1801260, erken stres, yetişkin intihar girişimi öyküsü ve mevcut intihar düşüncesi arasındaki ilişkiyi modüle etmektedir. Biyolojik saati etkileyen faktörlerin duygudurum bozukluklarının “saat dışı” temel psikopatolojik özelliklerini etkileyebildiği gözlemlenmiştir (Benedetti ve ark., 2015). Başka bir araştırmada, bipolar bozukluk seyrinde majör depresif atak geçiren 132 hasta test edilmiştir. Depresyonun şiddeti kendi kendine değerlendirilen (Beck Depresyon Envanteri (BDI)) ve gözlemci tarafından değerlendirilen HDRS ölçümleri kullanılarak değerlendirilmiştir. BDI-HDRS tutarsızlık puanı hesaplanmış ve rs1801260

polimorfizminin bu puan ve Bilişler Anketinde ölçülen depresif bilişsel çarpıtmalar üzerindeki etkileri incelenmiştir. rs1801260*C taşıyıcıları, T/T homozigotlarına göre daha yüksek BDI-HDRS tutarsızlık skorları göstermiştir. Bootstrapping prosedürleri kullanılarak yapılan aracılık analizi, depresif bilişin “umutsuzluk” boyutunun rs1801260 polimorfizmi ile BDI-HDRS tutarsızlığı arasındaki ilişkiye tamamen aracılık ettiğini ortaya koymuştur (Suzuki ve ark., 2017). Türk popülasyonunda gerçekleştirilen diğer bir çalışmada, *CLOCK* rs1801260, *CLOCK* rs10462028 ve *CLOCK* rs11932595 polimorfizmlerinin, hem BB hastalığında risk faktörü olarak etkilerini analiz etmek, hem de bu varyantların hasta grubunda çoklu alt ölçeklerle değerlendirilmesi için, Türk kökenli bipolar bozukluk hastalarında (n=121) ve sağlıklı kontrol bireylerinde (n=121) çoklu test metodolojisi kullanılmıştır. Nöropsikiyatride Biyolojik Ritimleri Değerlendirme Görüşmesi (BRIAN) ve Mevsimsel Örüntü Değerlendirme Anketi (SPAQ) kullanılarak, bu skorlar ile incelenen sirkadiyen gen varyantları arasındaki olası bağlantıları aydınlatmak amacıyla, bipolar bozukluk hastalarında sirkadiyen ritim bozuklukları ile duygudurum ve davranışlardaki mevsimsel değişimler değerlendirilmiştir. *CLOCK* gen varyantları için hastalar ve kontroller arasında genotip/alel sıklığı karşılaştırmaları açısından herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Bununla birlikte, hastalarda ortalama hastalık başlangıç yaşı ve BRIAN toplam skorları gibi klinik ve davranışsal modeller açısından hastalar için bazı risk sınıflandırmalarına olanak tanıyan anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Bu çalışmadan alınan sonuçlar, daha büyük örneklemli farklı çalışmalarda doğrulanması gereken sirkadiyen gen varyantlarının BB'deki önemine işaret etmektedir. Böylece, BB'nin olası endofenotiplerinin aydınlatılabileceği ve gelişmiş kronoterapötik yaklaşımların gelecekte klinik fayda için manipüle edilebileceği bildirilmiştir (Yegin ve ark., 2021).

Güney Kore popülasyonunda yürütülen bir çalışmada *CLOCK* gen polimorfizmlerinin (rs1801260 ve rs2412646) HBS ile ilişkili olup olmadığı araştırılmıştır. HBS olan 227 hasta ve HBS olmayan 229 eşleştirilmiş kontrol, Uluslararası HBS Çalışma Grubu tanı kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Genotipleme, ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu ve yüksek çözünürlüklü erime eğrisi analizleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. *CLOCK* varyantlarının (rs1801260 ve rs2412646) genotip dağılımları HBS'li hastalar ve HBS'li olmayan kontroller arasında önemli ölçüde farklı olmamasına rağmen, *CLOCK* rs1801260'ın alel frekansları iki grup arasında marjinal olarak anlamlı farklılıklar göstermiştir ($X^2=2,98$, $p=0,085$). Ayrıca,

CLOCK haplotiplerinin (rs1801260-rs2412646) dağılımında HBS'li hastalar ve HBS'li olmayan kontroller arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,013$). HBS olmayan kontrollerde *CLOCK* rs1801260'ın C aleli ve *CLOCK*'un C-T haplotipinin (rs1801260-rs2412646) HBS'li hastalarinkinden anlamlı derecede daha yüksek frekanslara sahip olduğu gözlemlenmiştir. Bu, *CLOCK* rs1801260'ın C aleli ve özellikle *CLOCK*'un C-T haplotipinin (rs1801260-rs2412646), HBS'nin gelişimi ve ilerlemesine karşı koruyucu etki gösterebileceğini göstermektedir. Çalışma sonuçları, *CLOCK* varyantlarının HBS'ye duyarlılığın azalması ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Sirkadiyen ritim genleri ile HBS patofizyolojisi arasındaki ilişkiyi tam olarak incelemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Seo ve ark., 2021).

Yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen kanıtlar, sirkadiyen saat ve farklı nörotransmitter sistemlerinin çoklu seviyelerde etkileşime girdiğini göstermektedir. Saat gen mekanizmasındaki genetik değişiklikler, tıpkı saat sisteminin dışarıdan bozulması gibi bireyleri psikiyatrik bozuklukların gelişimine yatkın hale getirebilir. Aynı zamanda, nörofonksiyonel değişiklikler sirkadiyen ritim düzenlemesi üzerinde geri bildirimde bulunabilir. Birçok psikiyatrik bozukluk uyku bozuklukları ile ilişkili olduğundan, sabit uyku-uyanıklık döngüleri ve ışık terapisi ile sirkadiyen sistemin stabilizasyonunun umut verici bir tedavi aracı olduğu gözlemlenmiştir (Wulff ve ark., 2010; Morse ve Bender, 2019; Gruber ve ark., 2007; Rybak ve ark., 2006).

Uygulanacak farmakolojik tedavi, daha fazla bozulmayı önlemek ve sirkadiyen sistemin stabilizasyonunu sağlamak için hastanın kronotipine göre dikkatlice zamanlanmalıdır. Metilfenidat, atomoksetin, lityum, valproik asit, ketiapin, agomelatin ve SSRI'lar dahil olmak üzere çeşitli psikofarmakolojik ilaçların sirkadiyen ritmi etkilediği gözlemlenmiştir (Coogan ve McGowan, 2017; Baird ve ark., 2013; Abreu ve Bragança, 2015; Daut ve Fonken, 2019; Geoffroy ve ark., 2018; Moreira ve Geoffroy, 2016; Landgraf ve ark., 2016; Coogan ve ark., 2019). Malesef, farmakolojik ilaçların sirkadiyen etkileri ve nörotransmitterlerin sirkadiyen ritimlerinin psikiyatrik bozukluk hastalarında nasıl etkilendiği genellikle araştırılmamakta veya yetersiz araştırılmaktadır. Klinik açıdan bakıldığında, bu etkileşim, risk altındaki hasta ve deneklerde sirkadiyen ritimlerin ve saatlerin sırasıyla stabilizasyonu, gözlemlenmesi veya manipülasyonu yoluyla psikiyatrik bozuklukların önlenmesi, teşhisi ve tedavisi için yeni yollar açabilir (Kiehn ve ark., 2023).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışma sonuçlarımız literatür bilgileri ile karşılaştırıldığında *CLOCK* rs1801260 polimorfizminin şizofreni hastalarında yüksek C alleli sıklığıyla örtüşmekte olduğu görülmektedir. Şizofreni hastalığında *CLOCK* polimorfizminin yatkınlık açısından değerlendirilebileceğini düşünmekteyiz. Bu polimorfizmin, tanıda kullanımı için gelecekteki çalışmalarda bu faktörlerin etkilerini daha kapsamlı bir şekilde ele alan çalışmaların yapılması önemlidir.

Çalışmamızın eksik taraflarından biri, çalışmamızda şizofreni hastalarına dair yaş ve cinsiyet gibi sadece demografik özelliklerin karşılaştırılması daha kapsamlı klinik bilgilerin elde edilmemiş olmasıdır. Diğer eksik yönlerimiz ise, çalışmamızda kullandığımız örneklem sayısının düşük olması (50 şizofreni, 50 sağlıklı kontrol birey) ve sadece *CLOCK* rs1801260 genetik polimorfizminin incelenebilmiş olmasıdır. Hastalık fenotiplerini ve alt gruplarını genişleterek ve örneklem gruplarını arttırarak, diğer sirkadiyan ritim gen polimorfizmlerini de içeren, daha büyük ölçekli çalışmaları planlamak, bu polimorfizmlerin hastalık fenotipi üzerine etkisinin daha net bir şekilde anlaşılmasını sağlayacaktır. Daha geniş örneklem grupları ve diğer klinik faktörlerin de göz önünde bulundurulduğu gelecekteki çalışmalarla, *CLOCK* rs1801260 genetik polimorfizminin, şizofreni hastalarının tedavi yanıtları ve ilaç metabolizmaları üzerindeki etkileri daha iyi anlaşılacaktır.

Ayrıca, şizofreni, klinik olarak heterojen bir hastalıktır. Şizofreni hastalarında fenotip alt gruplara ayrıldığında (örneğin hastalık seyri ve şiddetine göre) sonuçlar, genetik ve fenotip etkileşimlerin anlaşılmasında daha spesifik bulgular sunabilir. Çalışmada şizofreni klinik alt grupları ve fenotiplerin detaylandırılması, *CLOCK* gen polimorfizminin hastalığın hangi alt gruplarında daha belirgin olduğunu anlamaya yardımcı olabilir. Belirli bir hastalık seyri veya şiddeti gösteren grupların *CLOCK* polimorfizmine olan duyarlılığını daha net incelemek, tedavi yaklaşımlarını özelleştirmeyi de mümkün kılabilir.

KAYNAKLAR

Abdel-Baki, A., Ouellet-Plamondon, C., Salvat, É., Grar, K., & Potvin, S. (2017). Symptomatic and functional outcomes of substance use disorder persistence 2 years after admission to a first-episode psychosis program. *Psychiatry Research*, 247, 113-119.

Abi-Dargham, A., van de Giessen, E., Slifstein, M., Kegeles, L. S., & Laruelle, M. (2009). Baseline and amphetamine-stimulated dopamine activity are related in drug-naïve schizophrenic subjects. *Biological psychiatry*, 65(12), 1091-1093.

Abreu, T., & Bragança, M. (2015). The bipolarity of light and dark: a review on bipolar disorder and circadian cycles. *Journal of affective disorders*, 185, 219-229.

Acar, C., Kartalçı, Ş. (2014). The Role of the Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Gene in the Etiopathogenesis of Schizophrenia, *Current Approaches in Psychiatry*, 6: 217-226.

Adan, A. (2013). A chronobiological approach to addiction. *Journal of Substance Use*, 18(3), 171-183.

Adan, A., Marquez-Arrico, J. E., Río-Martínez, L., Navarro, J. F., & Martinez-Nicolas, A. (2024). Circadian rhythmicity in schizophrenia male patients with and without substance use disorder comorbidity. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 274(2), 279-290.

Addington, J., Penn, D., Woods, S. W., Addington, D., & Perkins, D. O. (2008). Social functioning in individuals at clinical high risk for psychosis. *Schizophrenia research*, 99(1-3), 119-124.

Afonso, P., Figueira, M. L., & Paiva, T. (2011). Sleep-promoting action of the endogenous melatonin in schizophrenia compared to healthy controls. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 15(4), 311-315.

Agid, O., Shapira, B., Zislin, J., Ritsner, M., Hanin, B., Murad, H., et al. (2017). Environment and vulnerability to major psychiatric illness: a case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 4(2), 163–172.

Agnew-Blais, J., Seidman, L. J., Fitzmaurice, G. M., Smoller, J. W., Goldstein, J. M., & Buka, S. L. (2017). The interplay of childhood behavior problems and IQ in the development of later schizophrenia and affective psychoses. *Schizophrenia Research*, 184, 45-51.

Akkaya, C., Karadag, M., Hangul, Z., Sahin, E., & Isbilen, E. (2023). Evaluation of the Regulatory Role of Circadian Rhythm Related Long Non-Coding RNAs in ADHD Etiogenesis. *Journal of attention disorders*, 27(2), 201–213. <https://doi.org/10.1177/10870547221130113>.

Ali, G. T., Al-Azhary, N. M., & Mokhtar, D. A. (2014). Frequency and prognostic significant of CYP3A4-A-290G polymorphism in acute myeloid leukemia. *Journal of advanced research*, 5(6), 657-661.

Almazroo, O. A., Miah, M. K., & Venkataramanan, R. (2017). Drug metabolism in the liver. *Clinics in liver disease*, 21(1), 1-20.

Alvarez-Jimenez, M., Priede, A., Hetrick, S. E., Bendall, S., Killackey, E., Parker, A. G., ... & Gleeson, J. F. (2012). Risk factors for relapse following treatment for first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Schizophrenia research*, 139(1-3), 116-128.

Amad, A., Guardia, D., Salleron, J., Thomas, P., Roelandt, J. L., & Vaiva, G. (2013). Increased prevalence of psychotic disorders among third-generation migrants: results from the French Mental Health in General Population survey. *Schizophrenia research*, 147(1), 193-195.

American Psychiatric Association, D. S. M. T. F., & American Psychiatric Association, D. S. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 (Vol. 5, No. 5)*. Washington, DC: American psychiatric association.

American Psychiatric Association, DSM-5 Task Force. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™ (5th ed.)*. American Psychiatric Publishing, Inc.. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>.

Anderson, K. K., Cheng, J., Susser, E., McKenzie, K. J., & Kurdyak, P. (2015). Incidence of psychotic disorders among first-generation immigrants and refugees in Ontario. *Cmaj*, 187(9), E279-E286.

Andreasen, N. C. (1979). Thought, language, and communication disorders: I. Clinical assessment, definition of terms, and evaluation of their reliability. *Archives of General Psychiatry*, 36(12), 1315-1321.

Andreasen, N. C., & Carpenter Jr, W. T. (1993). Diagnosis and classification of schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 19(2), 199.

Andreasen, N. C., Liu, D., Ziebell, S., Vora, A., & Ho, B. C. (2013). Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study. *American Journal of Psychiatry*, 170(6), 609-615.

Angermeyer, C. (2000). Schizophrenia and violence. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 102, 63-67.

Anis, N. A., Berry, S. C., Burton, N. R., & Lodge, D. (1983). The dissociative anaesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurones by N-methyl-aspartate. *British journal of pharmacology*, 79(2), 565.

Anthony, J., Folstein, M.F., Romanoski, A. (1985). Comparison of the lay Diagnostic Interview Schedule and a standardized psychiatric diagnosis: experience in Eastern Baltimore. *Arch Gen Psychiatry*, 42, 667-75.

Anticevic, A., & Corlett, P. R. (2012). Cognition-emotion dysinteraction in schizophrenia. *Frontiers in psychology*, 3, 392.

Antoon, J. W., Hall, M., Herndon, A., Carroll, A., Ngo, M. L., Freundlich, K. L., ... & Williams, D. J. (2020). Prevalence of clinically significant drug-drug interactions across US children's hospitals. *Pediatrics*, 146(5).

Appelbaum, P. S., & Grisso, T. (1988). Assessing patients' capacities to consent to treatment. *The New England journal of medicine*, 319(25), 1635-1638.

Aquila, R., & Citrome, L. (2015). Cognitive impairment in schizophrenia: the great unmet need. *CNS spectrums*, 20 Suppl 1, 35–40.

Arash S., Moridnia A. (2023). Circadian Rhythm Gene CLOCK Polymorphisms and the Risk of Schizophrenia Among Iranian Patients. *J Adv Immunopharmacol*, 3(2), e138786. <https://doi.org/10.5812/tms-138786>.

Arranz, M. J., Rivera, M., & Munro, J. C. (2011). Pharmacogenetics of response to antipsychotics in patients with schizophrenia. *CNS drugs*, 25(11), 933–969.

Arseneault, L., Cannon, M., Poulton, R., Murray, R., Caspi, A., & Moffitt, T. E. (2002). Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *Bmj*, 325(7374), 1212-1213.

Arseneault, L., Cannon, M., Fisher, H. L., Polanczyk, G., Moffitt, T. E., & Caspi, A. (2011). Childhood trauma and children's emerging psychotic symptoms: a genetically sensitive longitudinal cohort study. *American journal of Psychiatry*, 168(1), 65-72.

Artika, I. M., Wiyatno, A., & Ma'roef, C. N. (2020). Pathogenic viruses: Molecular detection and characterization. *Infection, Genetics and Evolution*, 81, 104215.

Artika, I. M., Dewi, Y. P., Nainggolan, I. M., Siregar, J. E., & Antonjaya, U. (2022). Real-Time Polymerase Chain Reaction: Current Techniques, Applications, and Role in COVID-19 Diagnosis. *Genes*, 13(12), 2387. <https://doi.org/10.3390/genes13122387>

Arya, M., Shergill, I. S., Williamson, M., Gommersall, L., Arya, N., & Patel, H. R. (2005). Basic principles of real-time quantitative PCR. *Expert review of molecular diagnostics*, 5(2), 209-219.

Ashton, A., & Jagannath, A. (2020). Disrupted sleep and circadian rhythms in schizophrenia and their interaction with dopamine signaling. *Frontiers in neuroscience*, 14, 636.

Atkins, W. M. (2005). Non-Michaelis-Menten kinetics in cytochrome P450-catalyzed reactions. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 45, 291-310.

Austin, S. F., Mors, O., Budtz-Jørgensen, E., Secher, R. G., Hjorthøj, C. R., Bertelsen, M., Jeppesen, P., Petersen, L., Thorup, A., & Nordentoft, M. (2015). Long-term trajectories of positive and negative symptoms in first episode psychosis: A 10year follow-up study in the OPUS cohort. *Schizophrenia research*, 168(1-2), 84–91.

Ayano, G. (2016). Psychotropic medications metabolized by cytochromes P450 (CYP1A2) enzyme and relevant drug interactions: Review of articles. *Austin Journal of Pharmacology and Therapeutics*, 4(2), 2–5.

Babson, K. A., Trainor, C. D., Feldner, M. T., & Blumenthal, H. (2010). A test of the effects of acute sleep deprivation on general and specific self-reported anxiety and depressive symptoms: an experimental extension. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry*, 41(3), 297-303.

Babulas, V., Factor-Litvak, P., Goetz, R., Schaefer, C. A., & Brown, A. S. (2006). Prenatal exposure to maternal genital and reproductive infections and adult schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 163(5), 927-929.

Bailer, U., Wiesegger, G., Leisch, F., Fuchs, K., Leitner, I., Letmaier, M., ... & Aschauer, H. N. (2005). No association of clock gene T3111C polymorphism and affective disorders. *European Neuropsychopharmacology*, 15(1), 51-55.

Baird, A. L., Coogan, A. N., Kaufling, J., Barrot, M., & Thome, J. (2013). Daily methylphenidate and atomoxetine treatment impacts on clock gene protein expression in the mouse brain. *Brain research*, 1513, 61-71.

Bassett, C. (1989). The history of schizophrenia. *Nursing Standard*, 3(42), 32–34. doi:10.7748/ns.3.42.32.s47

Baumeister, D., Akhtar, R., Ciufolini, S., Pariante, C. M., & Mondelli, V. (2016). Childhood trauma and adulthood inflammation: a meta-analysis of peripheral C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor- α . *Molecular psychiatry*, 21(5), 642-649.

Beards, S., Gayer-Anderson, C., Borges, S., Dewey, M. E., Fisher, H. L., & Morgan, C. (2013). Life events and psychosis: a review and meta-analysis. *Schizophrenia bulletin*, 39(4), 740-747.

Beauchamp, G. (2004). Gagnon A. Influence of diagnostic classification on gender ratio in schizophrenia—a meta-analysis of youths hospitalized for psychosis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 39, 1017–22.

Bebbington, P., Wilkins, S., Jones, P., Foerster, A., Murray, R., Toone, B., & Lewis, S. (1993). Life events and psychosis: Initial results from the Camberwell Collaborative Psychosis Study. *The British Journal of Psychiatry*, 162(1), 72-79.

Benedetti, F., Serretti, A., Colombo, C., Barbini, B., Lorenzi, C., Campori, E., & Smeraldi, E. (2003). Influence of CLOCK gene polymorphism on circadian mood fluctuation and illness recurrence in bipolar depression. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 123(1), 23-26.

Benedetti, F., Dallaspezia, S., Fulgosi, M. C., Lorenzi, C., Serretti, A., Barbini, B., ... & Smeraldi, E. (2007). Actimetric evidence that CLOCK 3111 T/C SNP influences sleep and activity patterns in patients affected by bipolar depression. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 144(5), 631-635.

Benedetti, F., Riccaboni, R., Dallaspezia, S., Locatelli, C., Smeraldi, E., & Colombo, C. (2015). Effects of CLOCK gene variants and early stress on hopelessness and suicide in bipolar depression. *Chronobiology International*, 32(8), 1156–1161. <https://doi.org/10.3109/07420528.2015.1060603>

Benros, M. E., Pedersen, M. G., Rasmussen, H., Eaton, W. W., Nordentoft, M., & Mortensen, P. B. (2014). A nationwide study on the risk of autoimmune diseases in individuals with a personal or a family history of schizophrenia and related psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 171(2), 218-226.

Bharati, R., Sen, M. K., Kumar, R., Gupta, A., Sur, V. P., Melnikovová, I., & Fernández-Cusimamani, E. (2022). Selection and validation of the most suitable reference genes for quantitative real-time PCR normalization in *Salvia rosmarinus* under in vitro conditions. *Plants*, 11(21), 2878.

Bleuler, E. (1911). *Dementia Praecox or The Group of Schizophrenias*. New York, International Universities Press.

Bloomfield, M. A., Ashok, A. H., Volkow, N. D., & Howes, O. D. (2016). The effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol on the dopamine system. *Nature*, 539(7629), 369-377.

Boiko, D. I., Kachur, R. V., Bodnar, L. A., Zhyvotovska, L. V., & Ajala, O. M. (2021). Characteristics of anxiety and depressive manifestations in patients with acute myocardial infarction taking into account their personal accentuations. *Азербайджанский медицинский журнал*, (2), 25-31.

Boiko, D. I., Shkodina, A. D., Hasan, M. M., Bardhan, M., Kazmi, S. K., Chopra, H., ... & Skrypnikov, A. M. (2022). Melatonergic receptors (Mt1/Mt2) as a potential additional target of novel drugs for depression. *Neurochemical Research*, 47(10), 2909-2924.

Boiko, D. I., Chopra, H., Bilal, M., Kydon, P. V., Herasymenko, L. O., Rud, V. O., Bodnar, L. A., Vasylyeva, G. Y., Isakov, R. I., Zhyvotovska, L. V., Mehta, A., & Skrypnikov, A. M. (2024). Schizophrenia and disruption of circadian rhythms: An overview of genetic, metabolic and clinical signs. *Schizophrenia Research*, 264, 58-70. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2023.12.002>

Bossong, M. G., Van Berckel, B. N., Boellaard, R., Zuurman, L., Schuit, R. C., Windhorst, A. D., ... & Kahn, R. S. (2009). Δ^9 -tetrahydrocannabinol induces dopamine release in the human striatum. *Neuropsychopharmacology*, 34(3), 759-766.

Bourque, F., van der Ven, E., & Malla, A. (2011). A meta-analysis of the risk for psychotic disorders among first-and second-generation immigrants. *Psychological medicine*, 41(5), 897-910.

Boydell, J., Van Os, J., McKenzie, K., Allardyce, J., Goel, R., McCreadie, R. G., & Murray, R. M. (2001). Incidence of schizophrenia in ethnic minorities in London: ecological study into interactions with environment. *Bmj*, 323(7325), 1336.

Brederoo, S. G., de Boer, J. N., Linszen, M. M., Blom, R. E., Begemann, M. J., & Sommer, I. E. (2023). Social deafferentation and the relation between loneliness and hallucinations. *Schizophrenia Bulletin*, 49(Supplement_1), S25-S32.

Bromundt, V., Köster, M., Georgiev-Kill, A., Opwis, K., Wirz-Justice, A., Stoppe, G., & Cajochen, C. (2011). Sleep–wake cycles and cognitive functioning in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 198(4), 269-276.

Brown, A. S., Schaefer, C. A., Wyatt, R. J., Begg, M. D., Goetz, R., Bresnahan, M. A., ... & Susser, E. S. (2002). Paternal age and risk of schizophrenia in adult offspring. *American Journal of Psychiatry*, 159(9), 1528-1533.

Brown, A. S., Hooton, J., Schaefer, C. A., Zhang, H., Petkova, E., Babulas, V., ... & Susser, E. S. (2004). Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring. *American Journal of Psychiatry*, 161(5), 889-895.

Brown, A. S., & Derkits, E. J. (2010). Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *American Journal of Psychiatry*, 167(3), 261-280.

Buizer-Voskamp, J. E., Laan, W., Staal, W. G., Hennekam, E. A., Aukes, M. F., Termorshuizen, F., ... & Ophoff, R. A. (2011). Paternal age and psychiatric disorders: findings from a Dutch population registry. *Schizophrenia research*, 129(2-3), 128-132.

Buka, S. L., Tsuang, M. T., Torrey, E. F., Klebanoff, M. A., Bernstein, D., & Yolken, R. H. (2001). Maternal infections and subsequent psychosis among offspring. *Archives of general psychiatry*, 58(11), 1032-1037.

Byrne, M., Agerbo, E., Bennedsen, B., Eaton, W. W., & Mortensen, P. B. (2007). Obstetric conditions and risk of first admission with schizophrenia: a Danish national register based study. *Schizophrenia research*, 97(1-3), 51-59.

Caba, M., González-Mariscal, G., & Meza, E. (2018). Circadian rhythms and clock genes in reproduction: insights from behavior and the female rabbit's brain. *Frontiers in endocrinology*, 9, 106.

Canetta, S., Sourander, A., Surcel, H. M., Hinkka-Yli-Salomäki, S., Leiviskä, J., Kellendonk, C., ... & Brown, A. S. (2014). Elevated maternal C-reactive protein and increased risk of schizophrenia in a national birth cohort. *American Journal of Psychiatry*, 171(9), 960-968.

Cannon, T.D., Rosso, I.M., Hollister, J.M., Bearden, C.E., Sanchez, L.E., Hadley, T. (2000). A prospective cohort study of genetic and perinatal influences in the etiology of schizophrenia. *Schizophr Bull*; 26:351–366

Cannon, M., Caspi, A., Moffitt, T. E., Harrington, H., Taylor, A., Murray, R. M., & Poulton, R. (2002). Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Archives of general psychiatry*, 59(5), 449-456.

Cannon, M., Jones, P. B., & Murray, R. M. (2002). Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *American Journal of Psychiatry*, 159(7), 1080-1092.

Cannon, T. D., Cadenhead, K., Cornblatt, B., Woods, S. W., Addington, J., Walker, E., ... & Heinssen, R. (2008). Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Archives of general psychiatry*, 65(1), 28-37.

Cantor-Graae, E., & Selten, J. P. (2005). Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *American journal of psychiatry*, 162(1), 12-24.

Cantor-Graae, E., & Pedersen, C. B. (2007). Risk of schizophrenia in second-generation immigrants: a Danish population-based cohort study. *Psychological medicine*, 37(4), 485-494.

Cardno, A. G., & Gottesman, I. I. (2000). Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *American journal of medical genetics*, 97(1), 12-17.

Carpenter, W. T., & Buchanan, R. W. (1994). Schizophrenia. *New England Journal of Medicine*, 330(10), 681–690. <https://doi.org/10.1056/nejm199403103301006>

Carrión, R. E., Auther, A. M., McLaughlin, D., Olsen, R., Addington, J., Bearden, C. E., ... & Cornblatt, B. A. (2019). The global functioning: social and role scales—further validation in a large sample of adolescents and young adults at clinical high risk for psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 45(4), 763-772.

Carter, J. W., Schulsinger, F., Parnas, J., Cannon, T., & Mednick, S. A. (2002). A multivariate prediction model of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 28(4), 649-682.

Carter, C. S., Bullmore, E. T., & Harrison, P. (2014). Is there a flame in the brain in psychosis?. *Biological psychiatry*, 75(4), 258-259.

Casadio, P., Fernandes, C., Murray, R.M., Di Forti, M. (2011). Cannabis use in young people: the risk for schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*, 35(8), 1779-87.

Casey, C., Fullard, J. F., & Sleator, R. D. (2024). Unravelling the genetic basis of Schizophrenia. *Gene*, 902, 148198. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2024.148198>

Caspi, A., Moffitt, T. E., Cannon, M., McClay, J., Murray, R., Harrington, H., ... & Craig, I. W. (2005). Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biological psychiatry*, 57(10), 1117-1127.

Castle, D.J., Howard, R. (1992). What do we know about the aetiology of late-onset schizophrenia? *Eur Psychiatry*, 7, 99-108.

Castle, D.J., Murray, R.M. (1993). The epidemiology of late-onset schizophrenia. *Schizophr Bull*; 19 (4): 691-9

Castle, D. J., Scott, K., Wessely, S., & Murray, R. M. (1993). Does social deprivation during gestation and early life predispose to later schizophrenia?. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 28, 1-4.

Castle, D.J., Wessely, S., Murray, R.M. (1993). Sex and schizophrenia: effects of diagnostic stringency, and associations with and premorbid variables. *Br J Psychiatry*, 162, 658–64.

Castle, D.J., (1995). Gender and age at onset in schizophrenia. In: Howard R, Rabins P, editors. *Late life schizophrenia: an international perspective*.

Castle, D.J., Wessely, S., Howard, R., et al. (1997). Schizophrenia with onset at the extremes of adult life. *Int J Geriatr Psychiatry*; 12: 712-7

Chaudhury, D., Loh, D. H., Dragich, J. M., Hagopian, A., & Colwell, C. S. (2008). Select cognitive deficits in vasoactive intestinal peptide deficient mice. *BMC neuroscience*, 9, 1-12.

Chiesa, J. J., Cambras, T., Carpentieri, Á. R., & Díez-Noguera, A. (2010). Arrhythmic rats after SCN lesions and constant light differ in short time scale regulation of locomotor activity. *Journal of biological rhythms*, 25(1), 37-46.

Chouinard, S., Poulin, J., Stip, E., & Godbout, R. (2004). Sleep in untreated patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia bulletin*, 30(4), 957-967.

Colizzi, M., Iyegbe, C., Powell, J., Ursini, G., Porcelli, A., Bonvino, A., ... & Forti, M. D. (2015). Interaction between functional genetic variation of DRD2 and cannabis use on risk of psychosis. *Schizophrenia bulletin*, 41(5), 1171-1182.

Coogan, A. N., & McGowan, N. M. (2017). A systematic review of circadian function, chronotype and chronotherapy in attention deficit hyperactivity disorder. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 9, 129-147.

Coogan, A. N., Schenk, M., Palm, D., Uzoni, A., Grube, J., Tsang, A. H., ... & Faltraco, F. (2019). Impact of adult attention deficit hyperactivity disorder and medication status on sleep/wake behavior and molecular circadian rhythms. *Neuropsychopharmacology*, 44(7), 1198-1206.

Correll, C. U., Arango, C., Fagerlund, B., Galderisi, S., Kas, M. J., & Leucht, S. (2024). Identification and treatment of individuals with childhood-onset and early-onset schizophrenia. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 82, 57–71. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2024.02.005>

Cosgrave, J., Haines, R., van Heugten-van der Kloet, D., Purple, R., Porcheret, K., Foster, R., & Wulff, K. (2018). The interaction between subclinical psychotic experiences, insomnia and objective measures of sleep. *Schizophrenia Research*, 193, 204-208.

Cougnard, A., Marcelis, M., Myin-Germeys, I., De Graaf, R. O. N., Vollebergh, W., Krabbendam, L., ... & Van Os, J. (2007). Does normal developmental expression of psychosis combine with environmental risk to cause persistence of psychosis? A psychosis proneness–persistence model. *Psychological medicine*, 37(4), 513-527.

Coyle, J. T. (2006). Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis//Cell. Mol. Neurobiol.-2006.-Vol. 26.-№ 4-6.-P. 365-384.

Coyle, J.T., Ruzicka, W.B., Balu, D.T. (2020). Fifty Years of Research on Schizophrenia: The Ascendancy of the Glutamatergic Synapse. *Am J Psychiatry*. Dec 01;177(12):1119-1128.

Croyden Smith, A. (1982). *Schizophrenia and Madness*. London, George Allen & Unwin. Pp 164-602.

Dalman, C., Thomas, H. V., David, A. S., Gentz, J., Lewis, G., & Allebeck, P. (2001). Signs of asphyxia at birth and risk of schizophrenia: population-based case–control study. *The British Journal of Psychiatry*, 179(5), 403-408.

Danese, A., & J Lewis, S. (2017). Psychoneuroimmunology of early-life stress: the hidden wounds of childhood trauma?. *Neuropsychopharmacology*, 42(1), 99-114.

Daut, R. A., & Fonken, L. K. (2019). Circadian regulation of depression: A role for serotonin. *Frontiers in neuroendocrinology*, 54, 100746.

Dealberto, M. J. (2007). Why are immigrants at increased risk for psychosis? Vitamin D insufficiency, epigenetic mechanisms, or both?. *Medical hypotheses*, 68(2), 259-267.

Deepak, S. A., Kottapalli, K. R., Rakwal, R., Oros, G., Rangappa, K. S., Iwahashi, H., ... & Agrawal, G. K. (2007). Real-time PCR: revolutionizing detection and expression analysis of genes. *Current genomics*, 8(4), 234-251.

Desan, P. H., Oren, D. A., Malison, R., Price, L. H., Rosenbaum, J., Smoller, J., ... & Gelernter, J. (2000). Genetic polymorphism at the CLOCK gene locus and major depression. *American journal of medical genetics*, 96(3), 418-421.

Desfossés, J., Stip, E., Bentaleb, L. A., Lipp, O., Chiasson, J. P., Furtos, A., ... & Potvin, S. (2012). Plasma endocannabinoid alterations in individuals with substance use disorder are dependent on the “mirror effect” of schizophrenia. *Frontiers in psychiatry*, 3, 85.

Di Forti, M., Morgan, C., Dazzan, P., Pariante, C., Mondelli, V., Marques, T. R., ... & Murray, R. M. (2009). High-potency cannabis and the risk of psychosis. *The British Journal of Psychiatry*, 195(6), 488-491.

Di Forti, M., Iyegbe, C., Sallis, H., Kolliakou, A., Falcone, M. A., Paparelli, A., ... & Murray, R. M. (2012). Confirmation that the AKT1 (rs2494732) genotype influences the risk of psychosis in cannabis users. *Biological psychiatry*, 72(10), 811-816.

Di Forti, M., Sallis, H., Allegri, F., Trotta, A., Ferraro, L., Stilo, S. A., ... & Murray, R. M. (2014). Daily use, especially of high-potency cannabis, drives the earlier onset of psychosis in cannabis users. *Schizophrenia bulletin*, 40(6), 1509-1517.

Di Forti, M., Marconi, A., Carra, E., Fraietta, S., Trotta, A., Bonomo, M., ... & Murray, R. M. (2015). Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: a case-control study. *The Lancet Psychiatry*, 2(3), 233-238.

Di Forti, M., Quattrone, D., Freeman, T. P., Tripoli, G., Gayer-Anderson, C., Quigley, H., ... & van der Ven, E. (2019). The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. *The Lancet Psychiatry*, 6(5), 427-436.

Dibner, C., Schibler, U., & Albrecht, U. (2010). The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annual review of physiology*, 72(1), 517-549.

Dibner, C., & Schibler, U. (2015). Circadian timing of metabolism in animal models and humans. *Journal of internal medicine*, 277(5), 513-527.

Dobbyn, A., Huckins, L. M., Boocock, J., Sloofman, L. G., Glicksberg, B. S., Giambartolomei, C., ... & Klei, L. L. (2018). Landscape of conditional eQTL in dorsolateral prefrontal cortex and co-localization with schizophrenia GWAS. *The American Journal of Human Genetics*, 102(6), 1169-1184.

Durham, W.H. (1991). *Coevolution: Genes, Culture, and Human Diversity*. Stanford, Calif, Stanford University Press, pp 123–125.

Dworkin, R. H., Bernstein, G., Kaplansky, L. M., Lipsitz, J. D., Rinaldi, A., Slater, S. L., ... & Erlenmeyer-Kimling, L. (1991). Social competence and positive and negative symptoms: a longitudinal study of children and adolescents at risk for schizophrenia and affective disorder. *The American journal of psychiatry*, 148(9), 1182-1188.

Dworkin, R. H., Lewis, J. A., Cornblatt, B. A., & Erlenmeyer-Kimling, L. (1994). Social competence deficits in adolescents at risk for schizophrenia. *The Journal of nervous and mental disease*, 182(2), 103-108.

Eaton, W.W., Kessler, L.G. (1985). *Epidemiologic field methods in psychiatry: the NIMH Epidemiologic Catchment Area Program*. New York: Academic Press.

Eaton, W.W., Mortensen, P.B., Herrman, H., Freeman, H.E., Bilker, W., Burgess, P., and others. (1992). Long-term course of hospitalization for schizophrenia, part I: risk for rehospitalization. *Schizophr Bull*, 18, 217–27.

Eaton, W. W., Mortensen, P. B., & Frydenberg, M. (2000). Obstetric factors, urbanization and psychosis. *Schizophrenia research*, 43(2-3), 117-123.

Egerton, A., Chaddock, C. A., Winton-Brown, T. T., Bloomfield, M. A., Bhattacharyya, S., Allen, P., ... & Howes, O. D. (2013). Presynaptic striatal dopamine dysfunction in people at ultra-high risk for psychosis: findings in a second cohort. *Biological psychiatry*, 74(2), 106-112.

Egerton, A., Howes, O. D., Houle, S., McKenzie, K., Valmaggia, L. R., Bagby, M. R., ... & Mizrahi, R. (2017). Elevated striatal dopamine function in immigrants and their children: a risk mechanism for psychosis. *Schizophrenia bulletin*, 43(2), 293-301.

Elvevag, B., & Goldberg, T. E. (2000). Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder. *Critical Reviews™ in Neurobiology*, 14(1).

Engemann, K., Pedersen, C. B., Arge, L., Tsirogiannis, C., Mortensen, P. B., & Svenning, J. C. (2018). Childhood exposure to green space—a novel risk-decreasing mechanism for schizophrenia?. *Schizophrenia research*, 199, 142-148.

Erlich, H.A., Gelfand, D., Sninsky, J.J. (1991). Recent advances in polymerase chain reaction. *Science*, 252, 1643-50.

Essen-Möller, E. (1935). Untersuchungen über die Fruchtbarkeit gewisser Gruppen von Geisteskranken. *Acta Psychiatr Neurol*; 8, 1–314.

Fahrenkrug, J., Georg, B., Hannibal, J., & Jørgensen, H. L. (2012). Altered rhythm of adrenal clock genes, StAR and serum corticosterone in VIP receptor 2-deficient mice. *Journal of Molecular Neuroscience*, 48, 584-596.

Fedchenko, T., Izmailova, O., Shynkevych, V., Shlykova, O., & Kaidashev, I. (2022). PPAR- γ agonist pioglitazone restored mouse liver mRNA expression of clock genes and inflammation-related genes disrupted by reversed feeding. *PPAR research*, 2022(1), 7537210.

Fernandez-Espejo, E., Viveros, M. P., Núñez, L., Ellenbroek, B. A., & Rodriguez de Fonseca, F. (2009). Role of cannabis and endocannabinoids in the genesis of schizophrenia. *Psychopharmacology*, 206, 531-549.

Ferraro, L., Russo, M., O'Connor, J., Wiffen, B. D., Falcone, M. A., Sideli, L., ... & Di Forti, M. (2013). Cannabis users have higher premorbid IQ than other patients with first onset psychosis. *Schizophrenia Research*, 150(1), 129-135.

Ferrier, I. N., Arendt, J., Johnstone, E. C., & Crow, T. J. (1982). Reduced nocturnal melatonin secretion in chronic schizophrenia: relationship to body weight. *Clinical Endocrinology*, 17(2), 181-187.

Fountoulakis, K. N., Dragioti, E., Theofilidis, A. T., Wiklund, T., Atmatzidis, X., Nimatoudis, I., Thys, E., Wampers, M., Hranov, L., Hristova, T., Aptalidis, D., Milev, R., Iftene, F., Spaniel, F., Knytl, P., Furstova, P., From, T., Karlsson, H., Walta, M., Salokangas, R. K. R., ... De Hert, M. (2022). Gender, age at onset, and duration of being ill as predictors for the long-term course and outcome of schizophrenia: an international multicenter study. *CNS spectrums*, 27(6), 716–723. <https://doi.org/10.1017/S1092852921000742>.

Fremming, K.H. (1996). The expectations of mental infirmity in a sample of the Danish population. London: Cassell.

Froudust-Walsh, S., Bloomfield, M.A., Veronese, M., Kroll, J., Karolis, V.R., Jauhar, S., et al. (2017). The effect of perinatal brain injury on dopaminergic function and hippocampal volume in adult life. *Elife*.6.

Galvez-Buccollini, J. A., Proal, A. C., Tomaselli, V., Trachtenberg, M., Coconcea, C., Chun, J., ... & Delisi, L. E. (2012). Association between age at onset of psychosis and age at onset of cannabis use in non-affective psychosis. *Schizophrenia research*, 139(1-3), 157-160.

Garibyan, L., Avashia, N. (2013). Polimeraz zincir reaksiyonu. *Dermatol Araştırma Dergisi*, 133(3), 1-4.

Genç, H., Ozdemir, A.A., Ibrahim, O.B., Oksuz, N., Ozge, A. (2022) Association of Circadian Locomotor Output Cycles Kaput Rs1801260 and Hypocretin Receptor 1 Rs2271933 Polymorphisms in Patients with Chronic Migraine and Sleep Disorder. *Neurological Sciences and Neurophysiology*, 39, 98–108.

Geoffroy, P. A., Curis, E., Courtin, C., Moreira, J., Morvillers, T., Etain, B., ... & Marie-Claire, C. (2018). Lithium response in bipolar disorders and core clock genes expression. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 19(8), 619-632.

Germer, S., & Higuchi, R. (2003). Homogeneous allele-specific PCR in SNP genotyping. *Single Nucleotide Polymorphisms: Methods and Protocols*, 197-214.

Gevonden, M., Booij, J., van den Brink, W., Heijtel, D., van Os, J., & Selten, J. P. (2014). Increased release of dopamine in the striata of young adults with hearing impairment and its relevance for the social defeat hypothesis of schizophrenia. *JAMA psychiatry*, 71(12), 1364-1372.

Gibson N. J. (2006). The use of real-time PCR methods in DNA sequence variation analysis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 363(1-2), 32–47. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2005.06.022>.

Goldsmith, D. R., Rapaport, M. H., & Miller, B. J. (2016). A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Molecular psychiatry*, 21(12), 1696-1709.

Golimbet V, Lezheiko T, Gabaeva M, Korovaitseva G, Kolesina N, Plakunova V (2022) The effects of fetal or neonatal hypoxia and genetic variants on age at onset of schizophrenia. *European Psychiatry*, 65, S203–S204.

Gottesman, I.I., Bertelsen, A. (1989). Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 48, 867–872.

Granholm, E., Holden, J., Link, P. C., & McQuaid, J. R. (2014). Randomized clinical trial of cognitive behavioral social skills training for schizophrenia: improvement in functioning and experiential negative symptoms. *Journal of consulting and clinical psychology*, 82(6), 1173.

Grisso, T. (1995). The MacArthur Treatment Competence Study. I: Mental illness and competence to consent to treatment. *Law and human behavior*, 19(2), 105-126.

Gruber, R., Grizenko, N., & Joober, R. (2007). Delayed sleep phase syndrome, ADHD, and bright light therapy. *The Journal of clinical psychiatry*, 68(2), 4095.

Guloksuz, S., Pries, L. K., Delespaul, P., Kenis, G., Luykx, J. J., Lin, B. D., ... & van Os, J. (2019). Examining the independent and joint effects of molecular genetic liability and environmental exposures in schizophrenia: results from the EUGEI study. *World Psychiatry*, 18(2), 173-182.

Gupta, M., Song, P., Yates, C. R., & Meibohm, B. (2004). Real-time PCR-based genotyping assay for CXCR2 polymorphisms. *Clinica chimica acta*, 341(1-2), 93-100.

Gurillo, P., Jauhar, S., Murray, R. M., & MacCabe, J. H. (2015). Does tobacco use cause psychosis? Systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 2(8), 718-725.

Haasen, C., Yagdiran, O., Mass, R., & Krausz, M. (2001). Schizophrenic disorders among Turkish migrants in Germany: A controlled clinical study. *Psychopathology*, 34(4), 203-208.

Haass, C., Lemare, C., Capell, A., Citron, M., Seubert, T., Schenk, D., and others. (1995). The Swedish mutation causes early-onset Alzheimer's disease by beta-secretase cleavage within the secretory pathway. *Natural Medicine*; 1:1291–6.

Häfner, H., Riecher-Rössler, A., Hambrecht, M., Maurer, K., Meissner, S., Schmidtke, A., and others. (1992). IRAOS: an instrument for the assessment of onset and early course of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 6, 209–23.

Häfner, H., Maurer, K. (1994). The contribution of epidemiology to the study of diagnosis. *European Psychiatry*, 9, 3–12.

Häfner, H., & an der Heiden, W. (1997). Epidemiology of Schizophrenia. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 42(2), 139–151. doi:10.1177/07067437970420020.

Häfner, H., Maurer, K., Löffler, W., der Heiden, W. A., Hambrecht, M., & Schultze-Lutter, F. (2003). Modeling the early course of schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 29(2), 325–340.

Häfner H. (2019). From Onset and Prodromal Stage to a Life-Long Course of Schizophrenia and Its Symptom Dimensions: How Sex, Age, and Other Risk Factors Influence Incidence and Course of Illness. *Psychiatry journal*, 2019, 9804836. <https://doi.org/10.1155/2019/9804836>.

Hambrecht, M., Häfner, H., Löffler, W. (1994). Beginning schizophrenia observed by significant others. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 29, 53–60.

Harrison, G., Glazebrook, C., Brewin, J., Cantwell, R., Dalkin, T., Fox, R., ... & Medley, I. (1997). Increased incidence of psychotic disorders in migrants from the Caribbean to the United Kingdom. *Psychological medicine*, 27(4), 799–806.

Harrison, G., Fouskakis, D., Rasmussen, F., Tynelius, P., Sipos, A., & Gunnell, D. (2003). Association between psychotic disorder and urban place of birth is not mediated by obstetric complications or childhood socio-economic position: a cohort study. *Psychological medicine*, 33(4), 723–731.

Hastings, M. H., Maywood, E. S., & Brancaccio, M. (2018). Generation of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(8), 453–469.

Haukka, J. K., Suvisaari, J., & Lönnqvist, J. (2004). Family structure and risk factors for schizophrenia: case-sibling study. *BMC psychiatry*, 4, 1–7.

Heckers, S., Barch, D. M., Bustillo, J., Gaebel, W., Gur, R., Malaspina, D., ... & Carpenter, W. (2013). Structure of the psychotic disorders classification in DSM-5. *Schizophrenia research*, 150(1), 11–14.

Helgason, T. (1964). Epidemiology of mental disorders in Iceland. *Acta Psychiatr Scand*, 40 (173 Suppl), 1S–258S.

Henderson, A.S., Korten, A.E., Levings, C., et al. (1998). Psychotic symptoms in the elderly: a prospective study in a population sample. *Int J Geriatr Psychiatry*, 13 (7), 484-92

Hilker, R., Helenius, D., Fagerlund, B., Skytthe, A., Christensen, K., Werge, T. M., ... & Glenthøj, B. (2018). Heritability of schizophrenia and schizophrenia spectrum based on the nationwide Danish twin register. *Biological psychiatry*, 83(6), 492-498.

Hill, M. N., Patel, S., Carrier, E. J., Rademacher, D. J., Ormerod, B. K., Hillard, C. J., & Gorzalka, B. B. (2005). Downregulation of endocannabinoid signaling in the hippocampus following chronic unpredictable stress. *Neuropsychopharmacology*, 30(3), 508-515.

Hjorthoj, C., Stürup, A.E., McGrath, J.J., Nordentoft, M. (2017). Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. Apr, 4(4), 295-301.

Ho, R. T., Fong, T. C., Wan, A. H., Au-Yeung, F. S., Chen, E. Y., & Spiegel, D. (2016). Associations between diurnal cortisol patterns and lifestyle factors, psychotic symptoms, and neurological deficits: A longitudinal study on patients with chronic schizophrenia. *Journal of psychiatric research*, 81, 16-22.

Hoffman, R. E. (2007). A social deafferentation hypothesis for induction of active schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 33(5), 1066-1070.

Holland, P. M., Abramson, R. D., Watson, R., & Gelfand, D. H. (1991). Detection of specific polymerase chain reaction product by utilizing the 5'----3'exonuclease activity of *Thermus aquaticus* DNA polymerase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 88(16), 7276-7280.

Hollander, A. C., Dal, H., Lewis, G., Magnusson, C., Kirkbride, J. B., & Dalman, C. (2016). Refugee migration and risk of schizophrenia and other non-affective psychoses: cohort study of 1.3 million people in Sweden. *bmj*, 352.

Horgusluoglu, E., Neff, R., Song, W. M., Wang, M., Wang, Q., Arnold, M., ... & Alzheimer Disease Metabolomics Consortium. (2022). Integrative metabolomics-genomics approach reveals key metabolic pathways and regulators of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 18(6), 1260-1278.

Howard, R., Castle, D.J., O'Brien, J., et al. (1992). Permeable walls, floors, ceilings and doors: partition delusions in late paraphrenia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 7, 719-24.

Howard, R., Graham, C., Sham, P., et al. (1997). A controlled family study of late-onset non-affective psychosis (late paraphrenia). *Br J Psychiatry*, 170, 511-4.

Howes, O. D., Williams, M., Ibrahim, K., Leung, G., Egerton, A., McGuire, P. K., & Turkheimer, F. (2013). Midbrain dopamine function in schizophrenia and depression: a post-mortem and positron emission tomographic imaging study. *Brain*, 136(11), 3242-3251.

Howes, O. D., & Murray, R. M. (2014). Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *The Lancet*, 383(9929), 1677-1687.

Howes, O., McCutcheon, R., & Stone, J. (2015). Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. *Journal of psychopharmacology*, 29(2), 97-115.

Huang, M. M., Arnheim, N., & Goodman, M. F. (1992). Extension of base mispairs by Taq DNA polymerase: implications for single nucleotide discrimination in PCR. *Nucleic acids research*, 20(17), 4567-4573.

Hubert, A., Szöke, A., Leboyer, M., & Schürhoff, F. (2011). Influence of paternal age in schizophrenia. *L'encephale*, 37(3), 199-206.

Hultman, C. M., Geddes, J., Sparén, P., Takei, N., Murray, R. M., & Cnattingius, S. (1999). Prenatal and perinatal risk factors for schizophrenia, affective psychosis, and reactive psychosis of early onset: Case-control study. *British Medical Journal*, 318(7181), 421-426.

Huxley, J., Mayr, E., Osmond, H., Hoffer, A. (1964). Schizophrenia as a genetic morphism. *Nature*, 204, 220–221.

International Schizophrenia Consortium, Purcell, S. M., Wray, N. R., Stone, J. L., Visscher, P. M., O'Donovan, M. C., Sullivan, P. F., & Sklar, P. (2009). Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*, 460(7256), 748–752.

Isakov, R. I., & Herasymenko, L. O. (2022). Psychosocial rehabilitation of patients with post-traumatic stress disorder. *ATJ*, 1, 58-63.

Iwase, T., Kajimura, N., Uchiyama, M., Ebisawa, T., Yoshimura, K., Kamei, Y., ... & Yamauchi, T. (2002). Mutation screening of the human Clock gene in circadian rhythm sleep disorders. *Psychiatry research*, 109(2), 121-128.

Jablensky, A., Sartorius, N., Ernberg, G., Anker, M., Korten, A., Cooper, J.E., Day, R., Bertelsen, A. (1992). Schizophrenia: Manifestations, Incidence and Course in Different Cultures: A World Health Organization Ten-Country Study. *Psychol Med Monogr Suppl*, 20, 1–97.

Jablensky, A. V., & Kalaydjieva, L. V. (2003). Genetic epidemiology of schizophrenia: phenotypes, risk factors, and reproductive behavior. *The American journal of psychiatry*, 160(3), 425–429. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.3.425>.

Jablensky, A., & Sartorius, N. (2008). What did the WHO studies really find?. *Schizophrenia Bulletin*, 34(2), 253-255.

Jackson, M. E., Homayoun, H., & Moghaddam, B. (2004). NMDA receptor hypofunction produces concomitant firing rate potentiation and burst activity reduction in the prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(22), 8467-8472.

Janoski, J. R., Aiello, I., Lundberg, C. W., & Finkielstein, C. V. (2024). Circadian clock gene polymorphisms implicated in human pathologies. *Trends in Genetics*, 40(10), 834–852.

Janssen, I., Krabbendam, L., Bak, M., Hanssen, M., Vollebergh, W., de Graaf, R., & van Os, J. (2004). Childhood abuse as a risk factor for psychotic experiences. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 109(1), 38-45.

Jauhar, S., Johnstone, M., McKenna, P.J. (2022). Schizophrenia. *Lancet*. Jan 29;399(10323):473-486.

Johansson, A. S., Owe-Larsson, B., Hetta, J., & Lundkvist, G. B. (2016). Altered circadian clock gene expression in patients with schizophrenia. *Schizophrenia research*, 174(1-3), 17-23.

Jones, P.B., Rodgers, B., Murray, R.M., Marmot, M. (1994). Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet*, 344, 1398–402.

Jones, P. B., Rantakallio, P., Hartikainen, A. L., Isohanni, M., & Sipila, P. (1998). Schizophrenia as a long-term outcome of pregnancy, delivery, and perinatal complications: a 28-year follow-up of the 1966 north Finland general population birth cohort. *American Journal of Psychiatry*, 155(3), 355-364.

Jongsma, H. E., Gayer-Anderson, C., Lasalvia, A., Quattrone, D., Mulè, A., Szöke, A., ... & Kirkbride, J. B. (2018). Treated incidence of psychotic disorders in the multinational EU-GEI study. *JAMA psychiatry*, 75(1), 36-46.

Jorm, A.F. (1991). Cross-national comparisons of the occurrence of Alzheimer's and vascular dementias. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*, 240, 218–22.

Jung, J. S., Lee, H. J., Cho, C. H., Kang, S. G., Yoon, H. K., Park, Y. M., Moon, J. H., Yang, H. J., Song, H. M., & Kim, L. (2014). Association between restless legs syndrome and CLOCK and NPAS2 gene polymorphisms in schizophrenia. *Chronobiology international*, 31(7), 838–844. <https://doi.org/10.3109/07420528.2014.914034>.

Kahn, R.S., Sommer, I.E., Murray, R.M., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D.R., Cannon, T.D., O'Donovan, M., Correll, C.U., Kane, J.M., van Os, J., Insel, T.R. (2015). Schizophrenia. *Nat Rev Dis Primers*. Nov 12, 1, 15067.

Kahn, R.S. (2020). On the Origins of Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. Apr 01;177(4):291-297.

Kallmann, F.J., Roth, B. (1956). Genetic aspects of pre-adolescent schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 112, 599–606.

Kandeğer, A., Eğilmez, Ü., & Selvi, Y. (2021). Feeding and eating disorders in the context of circadian rhythms. *Alpha Psychiatry*, 22(6), 278.

Kaneko, M., Yokoyama, F., Hoshino, Y., Takahagi, K., Murata, S., Watanabe, M., & Kumashiro, H. (1992). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in chronic schizophrenia: association with clinical features. *Neuropsychobiology*, 25(1), 1-7.

Katz, G., Durst, R., Barel, Y. C., & Knobler, H. Y. (1999). De novo jet-lag psychosis. *The British Journal of Psychiatry*, 174(6), 558-559.

Katzenberg, D., Young, T., Finn, L., Lin, L., King, D. P., Takahashi, J. S., & Mignot, E. (1998). A CLOCK polymorphism associated with human diurnal preference. *Sleep*, 21(6), 569-576.

Keefe, R. S., Poe, M., Walker, T. M., Kang, J. W., & Harvey, P. D. (2006). The Schizophrenia Cognition Rating Scale: an interview-based assessment and its relationship to cognition, real-world functioning, and functional capacity. *American Journal of Psychiatry*, 163(3), 426-432.

Keeney, S. (2011). İnsan genomik DNA'sının uzun PCR amplifikasyonu. *Yöntemler Mol Biol*, 688, 67-74.

Keith, S.J., Regier, D.A., Rae, D.S. (1991). Schizophrenic disorders. In: Robins LN, Regier D.A., editors. *Psychiatric disorders in America*. New York: Free Press. Pp. 177–192.

Kerns, J. G., & Lauriello, J. (2012). Can structural neuroimaging be used to define phenotypes and course of schizophrenia?. *Psychiatric Clinics of North America*, 35(3), 633-644.

Khanzada, N. S., Butler, M. G., & Manzardo, A. M. (2017). GeneAnalytics pathway analysis and genetic overlap among autism spectrum disorder, bipolar disorder and schizophrenia. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(3), 527.

Kiehn, J. T., Faltraco, F., Palm, D., Thome, J., & Oster, H. (2023). Circadian Clocks in the Regulation of Neurotransmitter Systems. *Pharmacopsychiatry*, 56(3), 108–117. <https://doi.org/10.1055/a-1027-7055>.

Kim, H. I., Lee, H. J., Cho, C. H., Kang, S. G., Yoon, H. K., Park, Y. M., ... Kim, L. (2015). Association of CLOCK, ARNTL, and NPAS2 gene polymorphisms and seasonal variations in mood and behavior. *Chronobiology International*, 32(6), 785–791. <https://doi.org/10.3109/07420528.2015.1049613>.

King, D. P., Zhao, Y., Sangoram, A. M., Wilsbacher, L. D., Tanaka, M., Antoch, M. P., ... & Takahashi, J. S. (1997). Positional cloning of the mouse circadian clock gene. *Cell*, 89(4), 641-653.

Kirkbride, J. B., Jones, P. B., Ullrich, S., & Coid, J. W. (2014). Social deprivation, inequality, and the neighborhood-level incidence of psychotic syndromes in East London. *Schizophrenia bulletin*, 40(1), 169-180.

Kirkbride, J. B., Hameed, Y., Ioannidis, K., Ankireddypalli, G., Crane, C. M., Nasir, M., ... & Jones, P. B. (2017). Ethnic minority status, age-at-immigration and psychosis risk in rural environments: evidence from the SEPEA study. *Schizophrenia Bulletin*, 43(6), 1251-1261.

Kishi, T., Kitajima, T., Ikeda, M., Yamanouchi, Y., Kinoshita, Y., Kawashima, K., Okochi, T., Okumura, T., Tsunoka, T., Inada, T., Ozaki, N., & Iwata, N. (2009). Association study of clock gene (CLOCK) and schizophrenia and mood disorders in the Japanese population. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 259(5), 293–297. <https://doi.org/10.1007/s00406-009-0869-4>.

Koizumi, T., Suzuki, T., Pillai, N. S., Bies, R. R., Takeuchi, H., Yoshimura, K., ... & Uchida, H. (2019). Circadian patterns of hallucinatory experiences in patients with schizophrenia: potentials for chronopharmacology. *Journal of Psychiatric Research*, 117, 1-6.

Korn, J. M., Kuruville, F. G., McCarroll, S. A., Wysoker, A., Nemesh, J., Cawley, S., ... & Altshuler, D. (2008). Integrated genotype calling and association analysis of SNPs, common copy number polymorphisms and rare CNVs. *Nature genetics*, 40(10), 1253-1260.

Koskinen, J., Löhönen, J., Koponen, H., Isohanni, M., & Miettunen, J. (2009). Prevalence of alcohol use disorders in schizophrenia—a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 120(2), 85-96.

Kotlicka-Antczak, M., Pawełczyk, A., Rabe-Jabłońska, J., Śmigielski, J., & Pawełczyk, T. (2014). Obstetrical complications and Apgar score in subjects at risk of psychosis. *Journal of psychiatric research*, 48(1), 79-85.

Kruchko, T. O., Tkachenko, O. Y., Sherbak, V. V., Kolenko, I. O., & Buby, L. M. (2021). The current state of the problem with the diagnosis and treatment of allergic rhinitis in pediatric practice. *CHILDS HEALTH*, 16(5), 375-383.

Kubista, M., Andrade, J. M., Bengtsson, M., Forootan, A., Jonák, J., Lind, K., ... & Zoric, N. (2006). The real-time polymerase chain reaction. *Molecular aspects of medicine*, 27(2-3), 95-125.

Kubista, M., ve diğerleri. (2016). Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu. *Mol Aspects Med*, 27(2-3), 95-125.

Lahti, M., Eriksson, J. G., Heinonen, K., Kajantie, E., Lahti, J., Wahlbeck, K., ... & Räikkönen, K. (2014). Maternal grand multiparity and the risk of severe mental disorders in adult offspring. *PloS one*, 9(12), e114679.

Landgraf, D., Joiner, W. J., McCarthy, M. J., Kiessling, S., Barandas, R., Young, J. W., ... & Welsh, D. K. (2016). The mood stabilizer valproic acid opposes the effects of dopamine on circadian rhythms. *Neuropharmacology*, 107, 262-270.

Large, M., Sharma, S., Compton, M. T., Slade, T., & Nielssen, O. (2011). Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis. *Archives of general psychiatry*, 68(6), 555-561.

Laruelle, M., Abi-Dargham, A., Van Dyck, C. H., Gil, R., D'Souza, C. D., Erdos, J., ... & Innis, R. (1996). Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(17), 9235-9240.

Laruelle, M., & Abi-Dargham, A. (1999). Dopamine as the wind of the psychotic fire: new evidence from brain imaging studies. *Journal of psychopharmacology*, 13(4), 358-371.

Lattuada, E., Cavallaro, R., Benedetti, F., Cocchi, F., Lorenzi, C., & Smeraldi, E. (2004). Genetic dissection of drug effects in clinical practice: CLOCK gene and clozapine-induced diurnal sleepiness. *Neuroscience letters*, 367(2), 152-155.

Lauer, C. J., Schreiber, W., Pollmächer, T., Holsboer, F., & Krieg, J. C. (1997). Sleep in schizophrenia: a polysomnographic study on drug-naive patients. *Neuropsychopharmacology*, 16(1), 51-60.

Lee, C.K., Kwak, Y.S., Yamamoto, J., Rhee, H., Kim, Y.S., Han, J.H., and others. (1990). Psychiatric epidemiology in Korea, part II: urban and rural differences. *J Nerv Ment Dis*, 178, 247-52.

Leposavić, L., Leposavić, I., Šaula-Marojević, B., & Gavrilović, P. (2015). Paranoid schizophrenia versus schizoaffective disorder: Neuropsychological aspects. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*, 143(7-8), 391-396.

Lewis, G., David, A., Andréasson, S., & Allebeck, P. (1992). Schizophrenia and city life. *The Lancet*, 340(8812), 137-140.

Li, F., Cheng, Y., Ma, L., Li, S., & Wang, J. (2022). Identification of reference genes provides functional insights into meiotic recombination suppressors in *Gerbera hybrida*. *Horticultural Plant Journal*, 8(1), 123-132.

Logan, Julie; Edwards, Kirstin & Saunders, Nick, eds. (2009). *Real-Time PCR: Current Technology and Applications*. Caister Academic Press. ISBN 978-1-904455-39-4.

Lopez-Castroman, J., Gómez, D. D., Belloso, J. J. C., Fernandez-Navarro, P., Perez-Rodriguez, M. M., Villamor, I. B., ... & Baca-Garcia, E. (2010). Differences in maternal and paternal age between schizophrenia and other psychiatric disorders. *Schizophrenia research*, 116(2-3), 184-190.

Luvsannyam, E., Jain, M. S., Pormento, M. K. L., Siddiqui, H., Balagtas, A. R. A., Emuze, B. O., & Poprawski, T. (2022). Neurobiology of schizophrenia: a comprehensive review. *Cureus*, 14(4).

MacKenzie, N. E., Kowalchuk, C., Agarwal, S. M., Costa-Dookhan, K. A., Caravaggio, F., Gerretsen, P., ... & Hahn, M. K. (2018). Antipsychotics, metabolic adverse effects, and cognitive function in schizophrenia. *Frontiers in psychiatry*, 9, 622.

Mafra, V., Kubo, K. S., Alves-Ferreira, M., Ribeiro-Alves, M., Stuart, R. M., Boava, L. P., ... & Machado, M. A. (2012). Reference genes for accurate transcript normalization in citrus genotypes under different experimental conditions. *PloS one*, 7(2), e31263.

Mahy, G. E., Mallett, R., Leff, J., & Bhugra, D. (1999). First-contact incidence rate of schizophrenia on Barbados. *The British Journal of Psychiatry*, 175(1), 28-33.

Mäki, P., Koskela, S., Murray, G. K., Nordström, T., Miettunen, J., Jääskeläinen, E., & Veijola, J. M. (2014). Difficulty in making contact with others and social withdrawal as early signs of psychosis in adolescents—the Northern Finland Birth Cohort 1986. *European psychiatry*, 29(6), 345-351.

Mäkiyö, T., Isohanni, M., Moring, J., Oja, H., Hakko, H., Jones, P., & Rantakallio, P. (1997). Is a child's risk of early onset schizophrenia increased in the highest social class?. *Schizophrenia research*, 23(3), 245-252.

Malaspina, D., Corcoran, C., Fahim, C., Berman, A., Harkavy-Friedman, J., Yale, S., ... & Gorman, J. (2002). Paternal age and sporadic schizophrenia: evidence for de novo mutations. *American journal of medical genetics*, 114(3), 299-303.

Mann, K., Rossbach, W., Müller, M. J., Müller-Siecheneder, F., Pott, T., Linde, I., ... & Hiemke, C. (2006). Nocturnal hormone profiles in patients with schizophrenia treated with olanzapine. *Psychoneuroendocrinology*, 31(2), 256-264.

Mansour, H. A., Wood, J., Logue, T., Chowdari, K. V., Dayal, M., Kupfer, D. J., ... & Nimgaonkar, V. L. (2006). Association study of eight circadian genes with bipolar I disorder, schizoaffective disorder and schizophrenia. *Genes, brain and behavior*, 5(2), 150-157.

Mansour, H. A., Talkowski, M. E., Wood, J., Chowdari, K. V., McClain, L., Prasad, K., ... & Nimgaonkar, V. L. (2009). Association study of 21 circadian genes with bipolar I disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *Bipolar disorders*, 11(7), 701-710.

Marcelis, M., Navarro-Mateu, F., Murray, R., Seltén, J. P., & van Os, J. (1998). Urbanization and psychosis: a study of 1942–1978 birth cohorts in The Netherlands. *Psychological medicine*, 28(4), 871-879.

Marcelis, M., Takei, N., & van Os, J. (1999). Urbanization and risk for schizophrenia: does the effect operate before or around the time of illness onset?. *Psychological medicine*, 29(5), 1197-1203.

March, D., Hatch, S. L., Morgan, C., Kirkbride, J. B., Bresnahan, M., Fearon, P., & Susser, E. (2008). Psychosis and place. *Epidemiologic reviews*, 30(1), 84-100.

- Marconi, A., Di Forti, M., Lewis, C. M., Murray, R. M., & Vassos, E. (2016). Meta-analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. *Schizophrenia bulletin*, 42(5), 1262-1269.
- Marder, S.R., Cannon, T.D. (2019). Schizophrenia. *N Engl J Med*. Oct 31;381(18):1753-1761.
- Markoulatos, P., ve diğerleri. (2002). Multipleks polimeraz zincir reaksiyonu: pratik bir yaklaşım. *J Clin Lab Anal* .16(1):47-51.
- Matheson, S. L., Shepherd, A. M., Pinchbeck, R. M., Laurens, K. R., & Carr, V. J. (2013). Childhood adversity in schizophrenia: a systematic meta-analysis. *Psychological medicine*, 43(2), 225-238.
- Maurer, K., Häfner, H. (1995). Methodological aspects of onset assessment in schizophrenia. *Schizophr Res*, 15, 265–76.
- Mazzoncini, R., Donoghue, K., Hart, J., Morgan, C., Doody, G. A., Dazzan, P., ... & Fearon, P. (2010). Illicit substance use and its correlates in first episode psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 121(5), 351-358.
- McClung, C. A., Sidiropoulou, K., Vitaterna, M., Takahashi, J. S., White, F. J., Cooper, D. C., & Nestler, E. J. (2005). Regulation of dopaminergic transmission and cocaine reward by the Clock gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(26), 9377-9381.
- McCutcheon, R.A., Reis Marques, T., Howes, O.D. (2020). Schizophrenia-An Overview. *JAMA Psychiatry*. Feb 01;77(2):201-210.
- McGrath, J. J., & Welham, J. L. (1999). Season of birth and schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of data from the Southern Hemisphere. *Schizophrenia research*, 35(3), 237-242.
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J. (2008). Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiologic reviews*, 30(1), 67-76.
- McGuire, P., Howes, O. D., Stone, J., & Fusar-Poli, P. (2008). Functional neuroimaging in schizophrenia: diagnosis and drug discovery. *Trends in pharmacological sciences*, 29(2), 91-98.
- McLachlan, G., Wekham, J., McGrath, J. (1998). Heterogeneity in schizophrenia: a mixture model based on age-of-onset, gender and diagnosis [abstract]. *Schizophr Res*; 29: 21.
- Meehl, P.E. (1990). Toward an integrated theory of schizotaxia, schizotypy, and schizophrenia. *J Personal Disord*; 4:1–99.
- Mignone, F., Gissi, C., Liuni, S., & Pesole, G. (2002). Untranslated regions of mRNAs. *Genome biology*, 3, 1-10.

- Mills, J. N., Morgan, R., Minors, D. S., & Waterhouse, J. M. (1977). The free-running circadian rhythms of two schizophrenics. *Chronobiologia*, 4(4), 353-360.
- Mittal, V. A., Ellman, L. M., & Cannon, T. D. (2008). Gene-environment interaction and covariation in schizophrenia: the role of obstetric complications. *Schizophrenia bulletin*, 34(6), 1083-1094.
- Mizrahi, R., Addington, J., Rusjan, P. M., Suridjan, I., Ng, A., Boileau, I., ... & Wilson, A. A. (2012). Increased stress-induced dopamine release in psychosis. *Biological psychiatry*, 71(6), 561-567.
- Møller, P., & Husby, R. (2000). The initial prodrome in schizophrenia: searching for naturalistic core dimensions of experience and behavior. *Schizophrenia bulletin*, 26(1), 217-232.
- Mondelli, V., Dazzan, P., Hepgul, N., Di Forti, M., Aas, M., D'Albenzio, A., ... & Pariante, C. M. (2010). Abnormal cortisol levels during the day and cortisol awakening response in first-episode psychosis: the role of stress and of antipsychotic treatment. *Schizophrenia research*, 116(2-3), 234-242.
- Monteleone, P., Maj, M., Fusco, M., Kemali, D., & Reiter, R. J. (1992). Depressed nocturnal plasma melatonin levels in drug-free paranoid schizophrenics. *Schizophrenia research*, 7(1), 77-84.
- Moreira, J., & Geoffroy, P. A. (2016). Lithium and bipolar disorder: impacts from molecular to behavioural circadian rhythms. *Chronobiology international*, 33(4), 351-373.
- Morgan, C., Kirkbride, J., Leff, J., Craig, T. O. M., Hutchinson, G., McKenzie, K. W. A. M. E., ... & Fearon, P. (2007). Parental separation, loss and psychosis in different ethnic groups: a case-control study. *Psychological medicine*, 37(4), 495-503.
- Morgan, C., Kirkbride, J., Hutchinson, G., Craig, T., Morgan, K., Dazzan, P., ... & Fearon, P. (2008). Cumulative social disadvantage, ethnicity and first-episode psychosis: a case-control study. *Psychological medicine*, 38(12), 1701-1715.
- Morgan, C., Charalambides, M., Hutchinson, G., & Murray, R. M. (2010). Migration, ethnicity, and psychosis: toward a sociodevelopmental model. *Schizophrenia bulletin*, 36(4), 655-664.
- Morse, A. M., & Bender, E. (2019). Sleep in Hospitalized Patients. *Clocks & sleep*, 1(1), 151-165. <https://doi.org/10.3390/clockssleep1010014>
- Mortensen, P. B., Pedersen, C. B., Westergaard, T., Wohlfahrt, J., Ewald, H., Mors, O., ... & Melbye, M. (1999). Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *New England Journal of Medicine*, 340(8), 603-608.
- Mulvany, F., O'Callaghan, E., Takei, N., Byrne, M., Fearon, P., & Larkin, C. (2001). Effect of social class at birth on risk and presentation of schizophrenia: case-control study. *Bmj*, 323(7326), 1398-1401.

Murray, R. M., Paparelli, A., Morrison, P. D., Marconi, A., & Di Forti, M. (2013). What can we learn about schizophrenia from studying the human model, drug-induced psychosis?. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 162(7), 661-670.

Nailis, H., Coenye, T., Van Nieuwerburgh, F., Deforce, D., Nelis, H.J. (2006). "Development and evaluation of different normalization strategies for gene expression studies in *Candida albicans* biofilms by real-time PCR"

Navarro, E., Serrano-Heras, G., Castaño, M. J., & Solera, J. J. C. C. A. (2015). Real-time PCR detection chemistry. *Clinica chimica acta*, 439, 231-250.

Newton, C. R., Graham, A., Heptinstall, L. E., Powell, S. J., Summers, C., Kalsheker, N., ... & Markham, A. (1989). Analysis of any point mutation in DNA. The amplification refractory mutation system (ARMS). *Nucleic acids research*, 17(7), 2503-2516.

Nicolson, R., Rapoport, J.L. (1999). Childhood-onset schizophrenia: rare but worth studying. *Biol Psychiatry*; 46: 1418–1428

Nofzinger, E. A., van Kammen, D. P., Gilbertson, M. W., Gurklis, J. A., & Peters, J. L. (1993). Electroencephalographic sleep in clinically stable schizophrenic patients: two-weeks versus six-weeks neuroleptic-free. *Biological psychiatry*, 33(11-12), 829-835.

Nolan, T., Hands, R.E., Bustin, S.A. (2006). "Quantification of mRNA using real-time RT-PCR". *Nat. Protoc.* 1 (3): 1559–1582.

Nosarti, C., Reichenberg, A., Murray, R. M., Cnattingius, S., Lambe, M. P., Yin, L., ... & Hultman, C. M. (2012). Preterm birth and psychiatric disorders in young adult life. *Archives of general psychiatry*, 69(6), 610-617.

Nuechterlein, K. H., Barch, D. M., Gold, J. M., Goldberg, T. E., Green, M. F., & Heaton, R. K. (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 72(1), 29-39.

Oswald, L. M., Wand, G. S., Kuwabara, H., Wong, D. F., Zhu, S., & Brasic, J. R. (2014). History of childhood adversity is positively associated with ventral striatal dopamine responses to amphetamine. *Psychopharmacology*, 231, 2417-2433.

Oyewumi, L. K. (1998). Jet lag and relapse of schizoaffective psychosis despite maintenance clozapine treatment. *The British Journal of Psychiatry*, 173(3), 268-268.

Padmanabhan, J. L., Shah, J. L., Tandon, N., & Keshavan, M. S. (2017). The “polyenviromic risk score”: aggregating environmental risk factors predicts conversion to psychosis in familial high-risk subjects. *Schizophrenia research*, 181, 17-22.

Pan, X., Mota, S., & Zhang, B. (2020). Circadian clock regulation on lipid metabolism and metabolic diseases. *Lipid Transfer in Lipoprotein Metabolism and Cardiovascular Disease*, 53-66.

Panigrahi, A., & O'Malley, B. W. (2021). Mechanisms of enhancer action: the known and the unknown. *Genome biology*, 22(1), 108.

Pantelis, C., Papadimitriou, GN, Papiol, S., Parkhomenko, E., Pato, MT, Paunio, T., ... & O'Donovan, MC (2014). 108 şizofreni ile ilişkili genetik lokuslardan biyolojik içgörüler. *Nature*, 511 (7510), 421-427.

Pavithra, A., Durairaj, J., & Raghavan, V. (2021). No association between advanced paternal age and age of onset of illness among patients with schizophrenia: A cross-sectional study from South India. *Schizophrenia research*, 238, 27–28. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.09.018>

Pearlson, G.D., Kreger, L., Rabins, P.V., et al. (1989). A chart review study of late-onset and early-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry*; 146 (12): 1568-74

Pedersen, C. B., & Mortensen, P. B. (2006). Are the cause (s) responsible for urban-rural differences in schizophrenia risk rooted in families or in individuals?. *American journal of epidemiology*, 163(11), 971-978.

Peng, Z. W., Chen, X. G., & Wei, Z. (2007). Cryptochrome1 maybe a candidate gene of schizophrenia. *Medical hypotheses*, 69(4), 849-851.

Perala, J., Suvisaari, J., Saarni, S.I., et al. (2007). Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry*; 64: 19–28.

Petersen, L., Mortensen, P. B., & Pedersen, C. B. (2011). Paternal age at birth of first child and risk of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 168(1), 82-88.

Plahouras, J. E., Mehta, S., Buchman, D. Z., Foussias, G., Daskalakis, Z. J., & Blumberger, D. M. (2020). Experiences with legally mandated treatment in patients with schizophrenia: A systematic review of qualitative studies. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, 63(1), e39. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2020.37>.

Pocivavsek, A., & Rowland, L. M. (2018). Basic neuroscience illuminates causal relationship between sleep and memory: translating to schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 44(1), 7-14.

Popoli, M., Yan, Z., McEwen, B. S., & Sanacora, G. (2012). The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(1), 22-37.

Porter, M., & Haslam, N. (2005). Predisplacement and postdisplacement factors associated with mental health of refugees and internally displaced persons: a meta-analysis. *Jama*, 294(5), 602-612.

Poulton, R., Caspi, A., Moffitt, T. E., Cannon, M., Murray, R., & Harrington, H. (2000). Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: a 15-year longitudinal study. *Archives of general psychiatry*, 57(11), 1053-1058.

Prager, S., Jeste, D.V. (1993). Sensory impairment in late-life schizophrenia. *Schizophr Bull*; 19 (4): 755-71

Pruessner, J. C., Champagne, F., Meaney, M. J., & Dagher, A. (2004). Dopamine release in response to a psychological stress in humans and its relationship to early life maternal care: a positron emission tomography study using [11C] raclopride. *Journal of Neuroscience*, 24(11), 2825-2831.

Purcell, S. M., & Wray, N. R. Purcell (Leader), SM, Stone, JL, Sullivan, PF, et al. (2009). Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*, 460, 748-752.

Rabinowitz, J., Badescu, S., Palamarchuk, P., Filyk, V., Voloshchuk, A., Rud, V., ... & Davidson, M. (2019). Personal and social adjustment effects of roluperidone in patients with schizophrenia and negative symptoms: Results from an exploratory outcome of a randomized placebo-controlled trial.

Rabins, P., Pauker, S., Thomas, J. (1984). Can schizophrenia begin after 44? *Compr Psychiatry* 1984; 25 (3): 290-3

Rademacher, D. J., Meier, S. E., Shi, L., Ho, W. S. V., Jarrahan, A., & Hillard, C. J. (2008). Effects of acute and repeated restraint stress on endocannabinoid content in the amygdala, ventral striatum, and medial prefrontal cortex in mice. *Neuropharmacology*, 54(1), 108-116.

Radhakrishnan, R., Kaser, M., & Guloksuz, S. (2017). The link between the immune system, environment, and psychosis. *Schizophrenia bulletin*, 43(4), 693-697.

Radonic, A., Thulke, S., Mackay, I. M., Landt, O., Siegert, W., & Nitsche, A. (2014) Guideline to 712 reference gene selection for quantitative real-time PCR. *Biochemical and Biophysical*, 713, 856-62.

Rao, M. L., Gross, G., Strebel, B., Halaris, A., Huber, G., Bräunig, P., & Marler, M. (1994). Circadian rhythm of tryptophan, serotonin, melatonin, and pituitary hormones in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 35(3), 151-163.

Rao, M. L., Strebel, B., Halaris, A., Gross, G., Bräunig, P., Huber, G., & Marler, M. (1995). Circadian rhythm of vital signs, norepinephrine, epinephrine, thyroid hormones, and cortisol in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 57(1), 21-39.

Rapoport, J.L., Giedd, J.N., Blumenthal, J., Hamburger, S., Jeffries, N., Fernandez, T., Nicolson, R., Bedwell, J., Lenane, M., Zijdenbos, A., Paus, T., Evans, A. (1999). Progressive cortical change during adolescence in childhood-onset schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 56, 649–654.

Ray S., Pal A.K., Kundu P.S. (2024). A brief review of the neuroimaging modalities in schizophrenia and their scope. *Annals of Medical Science and Research*, 3:33–38.

Read, J., van Os, J., Morrison, A. P., & Ross, C. A. (2005). Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 112(5), 330-350.

Reich, D.E., Lander, E.S. (2001). On the allelic spectrum of human disease. *Trends Genet*, 17, 502–510.

Reppert, S. M., & Weaver, D. R. (2002). Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*, 418(6901), 935-941.

Resnick, P. J. (1999). The detection of malingered psychosis. *Psychiatric Clinics of North America*, 22(1), 159-172.

Rickert, A. M., Borodina, T. A., Kuhn, E. J., Lehrach, H., & Sperling, S. (2004). Refinement of single-nucleotide polymorphism genotyping methods on human genomic DNA: amplifluor allele-specific polymerase chain reaction versus ligation detection reaction-TaqMan. *Analytical biochemistry*, 330(2), 288-297.

Riswari, S. F., Ma'roef, C. N., Djauhari, H., Kosasih, H., Perkasa, A., Yudhaputri, F. A., ... & Jaya, U. A. (2016). Study of viremic profile in febrile specimens of chikungunya in Bandung, Indonesia. *Journal of Clinical Virology*, 74, 61-65.

Rotenberg, V. S., Hadjez, J., Martin, T., Indursky, P., Barak, Y., Kimhi, R., & Gutman, Y. (1997). Subjective sleep estimation in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 1(42), 184S.

Roussos, P., Mitchell, A. C., Voloudakis, G., Fullard, J. F., Pothula, V. M., Tsang, J., ... & Sklar, P. (2014). A role for noncoding variation in schizophrenia. *Cell reports*, 9(4), 1417-1429.

Roy, M.A., Maziade, M., Labbe, A., Merette, C. (2001). Male gender is associated with deficit schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res*; 47: 141–47.

Rubio-Abadal, E., Ochoa, S., Barajas, A., Baños, I., Dolz, M., Sanchez, B., ... & GENIPE Group. (2015). Birth weight and obstetric complications determine age at onset in first episode of psychosis. *Journal of psychiatric research*, 65, 108-114.

Ryan, M. C., Sharifi, N., Condren, R., & Thakore, J. H. (2004). Evidence of basal pituitary–adrenal overactivity in first episode, drug naive patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, 29(8), 1065-1070.

Rybak, Y. E., McNeely, H. E., Mackenzie, B. E., Jain, U. R., & Levitan, R. D. (2006). An open trial of light therapy in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67(10), 1527-1535.

Saiki RK, Scharf S, Faloona F, Mullis KB, Horn GT, Erlich HA, Arnheim N. (1985). Enzymatic amplification of B-globulin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science*, 230, 1350-54.

Samadikuchaksaraei, A. (Ed.). (2016). *Polymerase Chain Reaction for Biomedical Applications*. BoD—Books on Demand.

Sara, G. E., Large, M. M., Matheson, S. L., Burgess, P. M., Malhi, G. S., Whiteford, H. A., & Hall, W. D. (2015). Stimulant use disorders in people with psychosis: a meta-analysis of rate and factors affecting variation. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 49(2), 106-117.

Scheffe, J.H., Lehmann, K.E., Buschmann, I.R., Unger, T., Funke-Kaiser, H. (2006). "Quantitative real-time RT-PCR data analysis: current concepts and the novel "gene expression's CT difference" formula". *J Mol Med*. 84 (11): 901–910.

Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. Jul 24;511(7510):421-7.

Schmitt, A., Falkai, P., Papiol, S. (2023). Şizofrenide nörogelişimsel bozukluklar: genetik ve çevresel faktörlerden elde edilen kanıtlar. *J Neural Transm (Viyana)*. Mart; 130 (3):195-205.

Schneider, K. (1959). *Clinical Psychopathology*. Grune & Stratton.pp 1-173.

Schoeler, T., Monk, A., Sami, M. B., Klamerus, E., Foglia, E., Brown, R., ... & Bhattacharyya, S. (2016). Continued versus discontinued cannabis use in patients with psychosis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 3(3), 215-225.

Scott, C. L., & Resnick, P. J. (2006). Violence risk assessment in persons with mental illness. *Aggression and Violent Behavior*, 11(6), 598-611.

Scull, A. (1982). *Museums of Madness*. London, Penguin Books. Pp 1-275.

Seddon, J. L., Birchwood, M., Copello, A., Everard, L., Jones, P. B., Fowler, D., ... & Singh, S. P. (2016). Cannabis use is associated with increased psychotic symptoms and poorer psychosocial functioning in first-episode psychosis: a report from the UK national EDEN study. *Schizophrenia bulletin*, 42(3), 619-625.

Seidman, L. J., Cherkerzian, S., Goldstein, J. M., Agnew-Blais, J., Tsuang, M. T., & Buka, S. L. (2013). Neuropsychological performance and family history in children at age 7 who develop adult schizophrenia or bipolar psychosis in the New England Family Studies. *Psychological Medicine*, 43(1), 119-131.

Selten, J. P., & Termorshuizen, F. (2017). The serological evidence for maternal influenza as risk factor for psychosis in offspring is insufficient: critical review and meta-analysis. *Schizophrenia research*, 183, 2-9.

Seo, J. E., Yeom, J. W., Jeon, S., Cho, C. H., Jeong, S., & Lee, H. J. (2021). Association Between CLOCK Gene Variants and Restless Legs Syndrome in Koreans. *Psychiatry investigation*, 18(11), 1125–1130. <https://doi.org/10.30773/pi.2021.0302>

Serretti, A., Benedetti, F., Mandelli, L., Lorenzi, C., Pirovano, A., Colombo, C., Smeraldi, E. (2003). Genetic dissection of psychopathological symptoms: Insomnia in mood disorders and CLOCK gene polymorphism. *Am J Med Genet Part B*, 121B, 35–38.

Serretti, A., Cusin, C., Benedetti, F., Mandelli, L., Pirovano, A., Zanardi, R., ... & Smeraldi, E. (2005). Insomnia improvement during antidepressant treatment and CLOCK gene polymorphism. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 137(1), 36-39.

Shenton, M. E., Dickey, C. C., Frumin, M., & McCarley, R. W. (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 49(1-2), 1-52.

Shimizu, I., Yoshida, Y., & Minamino, T. (2016). A role for circadian clock in metabolic disease. *Hypertension Research*, 39(7), 483-491.

Shkodina, A. D., Tan, S. C., Hasan, M. M., Abdelgawad, M., Chopra, H., Bilal, M., ... & Alexiou, A. (2022). Roles of clock genes in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Ageing Research Reviews*, 74, 101554.

Simeone, J. C., Ward, A. J., Rotella, P., Collins, J., & Windisch, R. (2015). An evaluation of variation in published estimates of schizophrenia prevalence from 1990–2013: a systematic literature review. *BMC psychiatry*, 15, 1-14.

Singh, T., Neale, B. M., & Daly, M. J. (2020). Exome sequencing identifies rare coding variants in 10 genes which confer substantial risk for schizophrenia. *MedRxiv*, 2020-09.

Singh, T., Poterba, T., Curtis, D., Akil, H., Al Eissa, M., Barchas, J. D., ... & Daly, M. J. (2022). Rare coding variants in ten genes confer substantial risk for schizophrenia. *Nature*, 604(7906), 509-516.

Sipos, A., Rasmussen, F., Harrison, G., Tynelius, P., Lewis, G., Leon, D. A., & Gunnell, D. (2004). Paternal age and schizophrenia: a population based cohort study. *Bmj*, 329(7474), 1070.

Sørensen, H. J., Mortensen, E. L., Schiffman, J., Reinisch, J. M., Maeda, J., & Mednick, S. A. (2010). Early developmental milestones and risk of schizophrenia: a 45-year follow-up of the Copenhagen Perinatal Cohort. *Schizophrenia research*, 118(1-3), 41-47.

Steeves, T. D., King, D. P., Zhao, Y., Sangoram, A. M., Du, F., Bowcock, A. M., ... & Takahashi, J. S. (1999). Molecular cloning and characterization of the humanCLOCKgene: expression in the suprachiasmatic nuclei. *Genomics*, 57(2), 189-200.

Stepniak, B., Papiol, S., Hammer, C., Ramin, A., Everts, S., Hennig, L., ... & Ehrenreich, H. (2014). Accumulated environmental risk determining age at schizophrenia onset: a deep phenotyping-based study. *The Lancet Psychiatry*, 1(6), 444-453.

Stilo, S. A., & Murray, R. M. (2010). The epidemiology of schizophrenia: replacing dogma with knowledge. *Dialogues in clinical neuroscience*, 12(3), 305-315.

Stilo, S. A., Di Forti, M., Mondelli, V., Falcone, A. M., Russo, M., O'Connor, J., ... & Morgan, C. (2013). Social disadvantage: cause or consequence of impending psychosis?. *Schizophrenia bulletin*, 39(6), 1288-1295.

Stilo, S. A., Gayer-Anderson, C., Beards, S., Hubbard, K., Onyejiaka, A., Keraite, A., ... & Morgan, C. (2017). Further evidence of a cumulative effect of social disadvantage on risk of psychosis. *Psychological Medicine*, 47(5), 913-924.

Stilo, S. A., & Murray, R. M. (2019). Non-genetic factors in schizophrenia. *Current psychiatry reports*, 21, 1-10.

Sullivan, P. F., Agrawal, A., Bulik, C. M., Andreassen, O. A., Børglum, A. D., Breen, G., ... & Psychiatric Genomics Consortium. (2018). Psychiatric genomics: an update and an agenda. *American Journal of Psychiatry*, 175(1), 15-27.

Sun, H. Q., Li, S. X., Chen, F. B., Zhang, Y., Li, P., Jin, M., ... & Lu, L. (2016). Diurnal neurobiological alterations after exposure to clozapine in first-episode schizophrenia patients. *Psychoneuroendocrinology*, 64, 108-116.

Suzuki, M., Dallaspezia, S., Locatelli, C., Lorenzi, C., Uchiyama, M., Colombo, C., & Benedetti, F. (2017). CLOCK gene variants associated with the discrepancy between subjective and objective severity in bipolar depression. *Journal of affective disorders*, 210, 14–18. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.12.007>

Sylvain, K., Aurélie, H., Marc, M., & Christophe, R. (2004). Rapid screening for HLA-B27 by a TaqMan-PCR assay using sequence-specific primers and a minor groove binder probe, a novel type of TaqMan™ probe. *Journal of immunological methods*, 287(1-2), 179-186.

Takahashi, J. S., Pinto, L. H., & Vitaterna, M. H. (1994). Forward and reverse genetic approaches to behavior in the mouse. *Science*, 264(5166), 1724-1733.

Takahashi, J. S. (2017). Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nature Reviews Genetics*, 18(3), 164-179.

Takao, T., Tachikawa, H., Kawanishi, Y., Mizukami, K., & Asada, T. (2007). CLOCK gene T3111C polymorphism is associated with Japanese schizophrenics: a preliminary study. *European Neuropsychopharmacology*, 17(4), 273-276.

Tandon, R., Shipley, J. E., Taylor, S., Greden, J. F., Eiser, A., DeQuardo, J., & Goodson, J. (1992). Electroencephalographic sleep abnormalities in schizophrenia: relationship to positive/negative symptoms and prior neuroleptic treatment. *Archives of General Psychiatry*, 49(3), 185-194.

Tandon, R., Gaebel, W., Barch, D.M., et al. (2013) Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophr Res*; 150:3–10

Tarricone, I., Boydell, J., Kokona, A., Triolo, F., Gamberini, L., Sutti, E., ... & Berardi, D. (2016). Risk of psychosis and internal migration: Results from the Bologna First Episode Psychosis study. *Schizophrenia research*, 173(1-2), 90-93.

Templeton, N. S. (1992). The polymerase chain reaction history methods, and applications. *Diagnostic Molecular Pathology*, 1(1), 58-72.

Tien, A.Y. (1991). Distributions of hallucinations in the population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*; 26: 287-92

Torrey, E. F., Rawlings, R. R., Ennis, J. M., Merrill, D. D., & Flores, D. S. (1996). Birth seasonality in bipolar disorder, schizophrenia, schizoaffective disorder and stillbirths. *Schizophrenia research*, 21(3), 141-149.

Torrey, E. F., Buka, S., Cannon, T. D., Goldstein, J. M., Seidman, L. J., Liu, T., ... & Yolken, R. H. (2009). Paternal age as a risk factor for schizophrenia: how important is it?. *Schizophrenia research*, 114(1-3), 1-5.

Torrey, E. F., & Yolken, R. H. (2010). Psychiatric genocide: Nazi attempts to eradicate schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 36(1), 26-32.

Torrey, E. F., & Yolken, R. H. (2014). The urban risk and migration risk factors for schizophrenia: are cats the answer?. *Schizophrenia research*, 159(2-3), 299-302.

Tortelli, A., Morgan, C., Szoke, A., Nascimento, A., Skurnik, N., de Caussade, E. M., ... & Murray, R. M. (2014). Different rates of first admissions for psychosis in migrant groups in Paris. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 49, 1103-1109.

Tortelli, A., Errazuriz, A., Croudace, T., Morgan, C., Murray, R. M., Jones, P. B., ... & Kirkbride, J. B. (2015). Schizophrenia and other psychotic disorders in Caribbean-born migrants and their descendants in England: systematic review and meta-analysis of incidence rates, 1950–2013. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 50, 1039-1055.

- Trethowan, W., Simms, A.C.P., (1981). *Psychiatry*. London, Bailliere Tindall.
- Trotta, A., Di Forti, M., Mondelli, V., Dazzan, P., Pariante, C., David, A., ... & Fisher, H. L. (2013). Prevalence of bullying victimisation amongst first-episode psychosis patients and unaffected controls. *Schizophrenia research*, 150(1), 169-175.
- Trotta, A., Iyegbe, C., Di Forti, M., Sham, P. C., Campbell, D. D., Cherny, S. S., ... & Fisher, H. L. (2016). Interplay between schizophrenia polygenic risk score and childhood adversity in first-presentation psychotic disorder: a pilot study. *PloS one*, 11(9), e0163319.
- Trubetskoy, V., Pardiñas, A. F., Qi, T., Panagiotaropoulou, G., Awasthi, S., Bigdeli, T. B., ... & Lazzeroni, L. C. (2022). Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature*, 604(7906), 502-508.
- Turek, F. W., & Kolker, D. E. (2001). The discovery of circadian clock genes and the use of similar strategies to discover unknown genes underlying complex behaviors and brain disorders. *European Neuropsychopharmacology*, 11(6), 475-482.
- Ursini, G., Punzi, G., Chen, Q., Marengo, S., Robinson, J. F., Porcelli, A., ... & Weinberger, D. R. (2018). Convergence of placenta biology and genetic risk for schizophrenia. *Nature medicine*, 24(6), 792-801.
- Vacic, V., McCarthy, S., Malhotra, D., Murray, F., Chou, H. H., Peoples, A., ... & Sebat, J. (2011). Duplications of the neuropeptide receptor gene VIPR2 confer significant risk for schizophrenia. *Nature*, 471(7339), 499-503.
- van der Werf, M., Thewissen, V., Dominguez, M. D., Lieb, R., Wittchen, H., & van Os, J. (2011). Adolescent development of psychosis as an outcome of hearing impairment: a 10-year longitudinal study. *Psychological Medicine*, 41(3), 477-485. Sayfa 43
- Van Erp, T.G.M., Saleh, P.A., Rosso, I.M., Huttunen, M., Lönnqvist, J., Pirkola, T., Salonen, O., Valanne, L., Poutanen, V-P., Standertskjöld-Nordenstam, C-G., Cannon, T.D., (2002). Contributions of genetic risk and fetal hypoxia to hippocampal volume in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder, their unaffected siblings, and healthy unrelated volunteers. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1514–1520
- Van Os, J., Bak, M., Hanssen, M., Bijl, R. V., De Graaf, R., & Verdoux, H. (2002). Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *American journal of epidemiology*, 156(4), 319-327.
- Van Os, J., Pedersen, C. B., & Mortensen, P. B. (2004). Confirmation of synergy between urbanicity and familial liability in the causation of psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 161(12), 2312-2314.
- Van Os, J., Rutten, B. P., & Poulton, R. (2008). Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. *Schizophrenia bulletin*, 34(6), 1066-1082.

Van Winkel, R., Van Beveren, N. J., & Simons, C. (2011). AKT1 moderation of cannabis-induced cognitive alterations in psychotic disorder. *Neuropsychopharmacology*, 36(12), 2529-2537.

Vandesompele, J., De Preter, K., Pattyn, F., Poppe, B., Van Roy, N., De Paepe, A., & Speleman, F. (2002). Accurate normalization of real-time quantitative RT-PCR data by geometric averaging of multiple internal control genes. *Genome biology*, 3, 1-12.

Varese, F., Smeets, F., Drukker, M., Lieveise, R., Lataster, T., Viechtbauer, W., ... & Bentall, R. P. (2012). Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective-and cross-sectional cohort studies. *Schizophrenia bulletin*, 38(4), 661-671.

Vassos, E., Pedersen, C. B., Murray, R. M., Collier, D. A., & Lewis, C. M. (2012). Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 38(6), 1118-1123.

Veling, W., Selten, J. P., Susser, E., Laan, W., Mackenbach, J. P., & Hoek, H. W. (2007). Discrimination and the incidence of psychotic disorders among ethnic minorities in The Netherlands. *International journal of epidemiology*, 36(4), 761-768.

Veling, W., Susser, E., Van Os, J., Mackenbach, J. P., Selten, J. P., & Hoek, H. W. (2008). Ethnic density of neighborhoods and incidence of psychotic disorders among immigrants. *American Journal of Psychiatry*, 165(1), 66-73.

Velthorst, E., Zinberg, J., Addington, J., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Carrión, R. E., ... & Bearden, C. E. (2018). Potentially important periods of change in the development of social and role functioning in youth at clinical high risk for psychosis. *Development and Psychopathology*, 30(1), 39-47.

Viganò, D., Lissoni, P., Rovelli, F., Roselli, M. G., Malugani, F., Gavazzeni, C., ... & Maestroni, G. (2001). A study of light/dark rhythm of melatonin in relation to cortisol and prolactin secretion in schizophrenia. *Neuroendocrinology Letters*, 22(2), 137-141.

Vosko, A. M., Schroeder, A., Loh, D. H., & Colwell, C. S. (2007). Vasoactive intestinal peptide and the mammalian circadian system. *General and comparative endocrinology*, 152(2-3), 165-175.

Waddington Lamont, E., Legault-Coutu, D., Cermakian, N., & Boivin, D. B. (2007). The role of circadian clock genes in mental disorders. *Dialogues in clinical neuroscience*, 9(3), 333-342.

Wade, D., Harrigan, S., Edwards, J., Burgess, P. M., Whelan, G., & McGorry, P. D. (2005). Patterns and predictors of substance use disorders and daily tobacco use in first-episode psychosis. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 39(10), 892-898.

Walker, E. F., & Diforio, D. (1997). Schizophrenia: a neural diathesis-stress model. *Psychological review*, 104(4), 667.

Walker, E. F., Trotman, H. D., Pearce, B. D., Addington, J., Cadenhead, K. S., Cornblatt, B. A., ... & Woods, S. W. (2013). Cortisol levels and risk for psychosis: initial findings from the North American prodrome longitudinal study. *Biological psychiatry*, 74(6), 410-417.

Walker II, W. H., Walton, J. C., & Nelson, R. J. (2021). Disrupted circadian rhythms and mental health. *Handbook of clinical neurology*, 179, 259-270.

Wang, M., & Bhullar, N. K. (2021). Selection of suitable reference genes for qRT-PCR gene expression studies in rice. *Rice Genome Engineering and Gene Editing: Methods and Protocols*, 293-312.

Wang, B., Zhu, F., Zheng, X., Yang, L., Diao, Y., & Hu, Z. (2024). Evaluation and validation of suitable reference genes for quantitative real-time PCR analysis in lotus (*Nelumbo nucifera* Gaertn.). *Scientific Reports*, 14(1), 10857.

Warner, R., de Girolamo, G. (1995). *Schizophrenia*. Geneva: World Health Organization.

Westergaard, T., Mortensen, P. B., Pedersen, C. B., Wohlfahrt, J., & Melbye, M. (1999). Exposure to prenatal and childhood infections and the risk of schizophrenia: suggestions from a study of sibship characteristics and influenza prevalence. *Archives of general psychiatry*, 56(11), 993-998.

Whitcombe, D., Brownie, J., Gillard, H. L., McKechnie, D., Theaker, J., Newton, C. R., & Little, S. (1998). A homogeneous fluorescence assay for PCR amplicons: its application to real-time, single-tube genotyping. *Clinical chemistry*, 44(5), 918-923.

Whitcombe, D., Theaker, J., Guy, S. P., Brown, T., & Little, S. (1999). Detection of PCR products using self-probing amplicons and fluorescence. *Nature biotechnology*, 17(8), 804-807.

Whitfield, C. L., Dube, S. R., Felitti, V. J., & Anda, R. F. (2005). Adverse childhood experiences and hallucinations. *Child abuse & neglect*, 29(7), 797-810.

Wing, J.K., Cooper, J.E., Sartorius, N. (1974). *Measurement and classification of psychiatric symptoms*. London: Cambridge University Press.

Wirz-Justice, A., Cajochen, C., & Nussbaum, P. (1997). A schizophrenic patient with an arrhythmic circadian rest-activity cycle. *Psychiatry Research*, 73(1-2), 83-90.

Wirz-Justice, A., Haug, H. J., & Cajochen, C. (2001). Disturbed circadian rest-activity cycles in schizophrenia patients: an effect of drugs?. *Schizophrenia Bulletin*, 27(3), 497-502.

Woodberry, K. A., Giuliano, A. J., & Seidman, L. J. (2008). Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *American journal of psychiatry*, 165(5), 579-587.

Wragg, R.E., Jeste, D.V. (1989). Overview of depression and psychosis in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*; 146: 577-87.

Wulff, K., Gatti, S., Wettstein, J. G., & Foster, R. G. (2010). Sleep and circadian rhythm disruption in psychiatric and neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(8), 589-599.

Wulff, K., Dijk, D. J., Middleton, B., Foster, R. G., & Joyce, E. M. (2012). Sleep and circadian rhythm disruption in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 200(4), 308-316.

Wynn Owen, P. A., & Castle, D. J. (1999). Late-onset schizophrenia: epidemiology, diagnosis, management and outcomes. *Drugs & aging*, 15(2), 81–89. <https://doi.org/10.2165/00002512-199915020-00002>

Yang, A. C., & Tsai, S. J. (2017). New targets for schizophrenia treatment beyond the dopamine hypothesis. *International journal of molecular sciences*, 18(8), 1689.

Yanjing, R., Rui, H. & Mengliang, Z. (2021) Internal reference genes screening of turnip by real-time fluorescence quantitative PCR. *Qinghai Agric. For. Sci. Technol.* 123(03), 1–6.

Yegin, Z., Sarisoy, G., Erguner Aral, A., & Koc, H. (2021). For whom the circadian clock ticks? Investigation of PERIOD and CLOCK gene variants in bipolar disorder. *Chronobiology International*, 38(8), 1109–1119. <https://doi.org/10.1080/07420528.2021.1917594>.

Yevtushok, V. V., Skrypnikov, A. M., Boiko, D. I., Sonnik, G. T., Borisenko, V. V., & Kazakov, A. A. (2021). Bruxism and dental status of patients with schizophrenia in different types of medical therapy. *Азербайджанский медицинский журнал*, (4), 116-122.

Yildiz, M. (2021). Psychosocial rehabilitation interventions in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder. *Archives of Neuropsychiatry*, 58(Suppl 1), S77.

Zammit, S., Allebeck, P., Andreasson, S., Lundberg, I., & Lewis, G. (2002). Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *Bmj*, 325(7374), 1199.

Zammit, S., Lewis, G., Rasbash, J., Dalman, C., Gustafsson, J. E., & Allebeck, P. (2010). Individuals, schools, and neighborhood: a multilevel longitudinal study of variation in incidence of psychotic disorders. *Archives of general psychiatry*, 67(9), 914-922.

Zhang, J., Liao, G., Liu, C., Sun, L., Liu, Y., Wang, Y., Wang, Z. (2010). The association of CLOCK gene T3111C polymorphism and hPER3 gene 54-nucleotide repeat polymorphism with Chinese Han people schizophrenics. *Molecular Biology Reports*, 38(1), 349–354. <https://doi.org/10.1007/s11033-010-0114-2>

Zhang, J., Liao, G., Liu, C., Sun, L., Liu, Y., Wang, Y., ... & Wang, Z. (2011). The association of CLOCK gene T3111C polymorphism and hPER3 gene 54-nucleotide repeat polymorphism with Chinese Han people schizophrenics. *Molecular biology reports*, 38, 349-354.

Zhan, N., Sham, P. C., So, H. C., & Lui, S. S. Y. (2023). The genetic basis of onset age in schizophrenia: evidence and models. *Frontiers in genetics*, 14, 1163361. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1163361>.

Zubin, J. (1987). Epidemiology and course of schizophrenia: discussion. In: Häfner H, Gattaz WF, Janzarik W, editors. *Search for the causes of schizophrenia*, vol I. Berlin: Springer-Verlag; 1987. p 114–9.

