



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

RUH SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ

ŞİZOFRENİ HASTALARI VE SAğLIKLI KONTROL
GRUBUNDA PLAZMA G72 PROTEİN SEVİYELERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Meltem AYDINER YILMAZ

ANKARA/2020



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ**

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ŞİZOFRENİ HASTALARI VE SAĞLIKLI KONTROL
GRUBUNDA PLAZMA G72 PROTEİN SEVİYELERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Meltem AYDINER YILMAZ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Erol GÖKA**

**Yard. Tez Danışmanı
Uzm. Dr. Hasan KAYA**

ANKARA/2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, yöneticilik ve sosyal açılardan çok şey öğrendiğim değerli hocam Prof. Dr. Erol GÖKA'ya, beraber çalışmaktan her zaman keyif aldığım ağabeyim Prof. Dr. İhsan Tuncer OKAY'a, tez sürecimdeki yardımları için uzmanım Dr. Hasan KAYA'ya,

Kliniğe ilk geldiğimde gülüşü ve sıcak kanlılığı ile tüm kaygılarımı bertaraf eden, ne derdim olsa sıkılmadan dinleyen Uzm. Dr. Bengisu ÇATLI'ya, bilgi ve tecrübesi ile kendisinden çok şey öğrendiğim, çekinmeden her yardımı isteyebildiğim değerli ağabeyim Uzm. Dr. Şahin GÜRKAN'a, önce kıdemlim sonra kıymetlim olan, her şeyimi paylaştığım, iyi ki tanımışım dediğim can dostum Uzm. Dr Hatice ARSLAN ÇİFTÇİ'ye, örnek kişiliği ile beraber çalışmaktan her zaman keyif aldığım eş kıdemlim Dr. Ahmet ÇÖPÜR'e, tatlılığı ile içimi ısıtan, Cem Alp'imın güzel annesi Dr. Yasemin ÖKTEM'e, tez süresince sınırsız yardımlarından dolayı Uzm. Dr. Şenol BAYRAM'a,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarım ve uzmanlarıma,
Ne derdim olsa koşulsuz koşan, bana kardeş sevgisini tatma fırsatı veren sevgili Uğur KARADENİZ'e

Kiliniğimizde beraber çalıştığım hemşire, psikolog ve diğer personellerimize,
Klinik açıdan kazanmış olduğum tecrübeler için bütün hastalarım,

Eğitimim boyunca beni hep motive eden, ilk psikoloğum, dayım Hıdır DİLER'e, yaptığı keklerle gönlümü fetheden yengem Semiha DİLER'e, sevecenliği ve anlayışı ile kuzenden öte kardeş bildiğim Stajyer Dr. Ceren DİLER'e

Çocukları olmaktan mutluluk ve gurur duyduğum, her koşulda sonsuz sevgi ve destekleri ile yanımda olan, varlıklarına şükrettiğim sevgili annem Satı AYDINER ve sevgili babam Ahmet AYDINER'e, merhamet ve sevgileri ile beni her zaman sarıp sarmalayan canım ablalarım Öznur AYGÜN ve Özlem YAMAN'a, bana teyzelik duygusunu tattıran, göz bebeklerim Şule, Sena, Fazıl, Eren ve Akif'e

Varlığı ile hayatımı güzelleştiren, yanında kendimi en değerli hissettiğim, şükür sebebim, hayat arkadaşım, sevgili eşim Dr. Muhammet Şahin YILMAZ'a ve dünyaya geldiği günden beri hayatıma bin bir türlü anlamlar katan, gözümün nuru, can şenliğim, biricik kızım Zeynep Bilge YILMAZ'a sonsuz teşekkürler.

Dr. Meltem AYDINER YILMAZ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 ŞİZOFRENİ.....	3
2.1.1 Şizofreninin Tarihçesi.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri.....	4
2.1.3. Etiyoloji	5
2.1.4. Klinik Özellikler	9
2.1.5. Şizofrenide Tanı.....	10
2.1.6. Gidiş ve Sonlanım:.....	11
2.1.7. Tedavi	12
2.2. GLUTAMATERJİK SİSTEM	12
2.2.1. Glutamat Reseptörleri	13
2.2.2 Glutamaterjik sistem ve Şizofreni ilişkisi.....	14
2.2.3. G72 proteini ve Şizofreni ilişkisi	15
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	18

3.1. ÖRNEKLEM SEÇİMİ	18
3.2 .VERİ TOPLAMA VE LABARATUVAR ARAÇLARI	20
3.2.1. Sosyodemografik Bilgi Formu	20
3.2.2. DSM-V için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Ölçeği (SCID-V).....	20
3.2.3. Pozitif ve Negatif Semptom Ölçeği (PANSS).....	21
3.2.4. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü.....	21
3.3. YÖNTEM.....	22
3.4. VERİLERİN ANALİZİ.....	23
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ	41
7. KAYNAKLAR	42
EKLER.....	51
EK-1. ETİK KURUL ONAYI.....	51
EK-2. SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU	52
EK-3. PANNS ÖLÇEĞİ.....	54
ÖZGEÇMİŞ	56

KISALTMALAR

AMPA	: Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-izoksazol-propionik asit
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CV	: Coefficient of variation
D	: Dopamin
DAAO	: D amino Asit Oksidaz
DAOA	: D amino Asit Oksidaz Aktivatör
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ELISA	: Enzyme-Linked Immun Sorbent Assay
EKT	: Elektrokonvülsif Tedavi
FAD	: Flavın Adenin Dinükleotit
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
GluN	: Glutamate Receptor, Ionotropic, N-Methyl-D-Aspartate
HSV	: Herpes Simplex Virüs
ICD	: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
iGluR	: İyonotropik glutamat reseptörü
LSD	: Liserjik Asit Dietilamid
MDB	: Major Depresif Bozukluk
mGlu	: Glutamat reseptörü
mGluR	: Metabotropik glutamat reseptörü
NMDA	: N-Methyl-D-Aspartate
NMDAR	: N-Methyl-D-Aspartate Receptor
P	: Anlamlılık Düzeyi
PANSS	: The Positive and Negative Syndrome Scale
ROC	: Receiver Operating Characteristic
ROC	: Reactive Oxygen Species
SBÜ	: Sağlık Bilimleri Üniversitesi
SCID	: Structured Interview for DSM

SCZD 7 : Schizophrenia Disorder 7
SPSS : Statistical Package for the Social Sciences
SSS : Santral Sinir Sistemi
SVO : Serebrovasküler Olay



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Şizofreni ve kontrol grubunun sosyodemografik verileri	24
Tablo 2. Şizofreni grubunun klinik özellikleri	25
Tablo 3. G72 protein düzeylerinin karşılaştırılması	26
Tablo 4. Tedavisiz, akut alevlenme ve kontrol grupları G72 düzeylerinin karşılaştırılması	28
Tablo 5. G72 düzeyleri ile klinik bulguların korelasyonları	29



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Şizofreni ve kontrol grubunda G72 düzeylerinin karşılaştırılması	27
Şekil 2. Tedavisiz, akut alevlenme ve kontrol grupları G72 düzeylerinin karşılaştırması	28
Şekil 3. Yaş ve G72 düzeylerinin korelasyonu ($r:-0.258$, $p:0.002$)	29
Şekil 4. Genel belirtiler ve G72 düzeylerinin korelasyonu ($r:-0.249$, $p:0.004$)	30
Şekil 5. PANSS toplam ve G72 düzeylerinin korelasyonu ($r:-0.226$, $p:0.008$)	30
Şekil 6. Kontrol ve şizofreni grubu arasında G72 düzeyleri ile ROC analizi.	31



ÖZET

Amaç: G72 proteininin şizofreni ve diğer psikiyatrik hastalıkların etiyolojisinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bu çalışmada, şizofreni hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında G72 protein serum seviyelerinde fark olup olmadığı, serum seviyeleri ile şizofreni hastalarının semptomlarının şiddeti arasında ilişki olup olmadığı, G72 proteinin şizofreni tanısında kullanılabilecek bir biyobelirteç olup olamayacağının belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: SBÜ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Mayıs 2019 tarihi itibarı ile SBÜ Ankara Şehir Hastanesi Psikiyatri Kliniği'ne başvuran, DSM-5 kriterlerine göre şizofreni tanısı konan, 84 tedavisiz şizofreni hastası (daha önce herhangi bir antipsikotik ilaç kullanımı olmayan), 54 akut alevlenme şizofreni hastası (daha önce antipsikotik tedavi başlanmış ancak en az üç aydır antipsikotik tedavi almayan veya tedavi etkisi altında olmayan) ve 83 sağlıklı kontrol grubu oluşturuldu. Tüm katılımcılara sosyodemografik veri formu verildi, şizofreni grubuna Pozitif ve Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (PANSS) uygulandı ve tüm katılımcıların serum G72 protein seviyelerinin ölçümü ELISA yöntemi ile yapıldı.

Bulgular: Çalışmamız sonucunda plazma G72 protein düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, şizofreni grubunda düşük saptandı. Şizofreni hasta gruplarının ölçümleri kendi aralarında karşılaştırıldığında, akut alevlenme ve tedavisiz grubun G72 düzeyleri arasında fark olmadığı gözlemlendi. Şizofreni ve kontrol gruplarında yaş, klinik belirtiler ile G72 protein düzeylerinin korelasyonları incelendiğinde, şizofreni grubunda yaş, genel belirtiler ve toplam PANSS skorları arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu saptandı.

Sonuç: Literatürde, şizofreni hastalarında plazma G72 protein seviyelerinin yüksek olduğunu bildiren çalışmalar bulunsa da çalışmamızda kontrol grubu ile şizofreni hasta grubu karşılaştırıldığında şizofreni hastalarında düşük saptanmıştır. Şizofreni için bir biyolojik belirteç olarak serum G72 protein düzeylerinin güvenilirliğini ve geçerliliğini netleştirmek için daha geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: biyobelirteç, G72, glutamat, şizofreni

ABSTRACT

Objective: G72 protein is thought to play an important role in the etiology of schizophrenia and other psychiatric diseases. In this study, it was aimed to determine whether there is a difference in G72 protein serum levels between schizophrenia patients and healthy control group, whether there is a relationship between serum levels and the severity of symptoms of schizophrenia patients, and whether G72 protein can be a biomarker that can be used in the diagnosis of schizophrenia.

Materials and Methods: 84 untreated schizophrenia patients (who did not use any antipsychotic drugs before) and 54 acute exacerbation schizophrenia patients (previously started antipsychotic treatment but not under the influence of antipsychotic treatment or treatment for at least three months) who were diagnosed with schizophrenia according to DSM-5 criteria who applied to SBÜ Ankara Numune Training and Research Hospital and to the Psychiatry Clinic of SBÜ Ankara City Hospital as of May / 2019 and 83 healthy controls were formed. A sociodemographic data form was given to all participants, Positive and Negative Symptoms Rating Scale (PANSS) was applied to the schizophrenia group, and serum G72 protein levels of all participants were measured by ELISA method.

Results: As a result of our study, plasma G72 protein levels were found to be lower in the schizophrenia group compared to the healthy control group. When the measurements of the schizophrenia patient groups were compared, it was observed that there was no difference between the G72 levels of the acute exacerbation and untreated group. When the correlations of age, clinical symptoms and G72 protein levels in schizophrenia and control groups were examined, there was a significant negative correlation between age, general symptoms and total PANSS scores in the schizophrenia group.

Conclusion: Although there are studies in the literature reporting high plasma G72 protein levels in patients with schizophrenia, in our study, when the control group and the schizophrenia patient group were compared, a low rate was found in schizophrenia patients. Studies with larger samples are needed to clarify the reliability and validity of serum G72 protein levels as a biomarker for schizophrenia.

Key Words: Biomarker, G72, glutamate, Schizophrenia

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni, toplumun yaklaşık %1'inde görülen, genellikle genç yaşlarda başlayan, kişinin dış dünyadan uzaklaşarak içine kapandığı; duygu, düşünce ve davranışlarında önemli bozuklukların ortaya çıktığı, ağır bir ruhsal bozukluktur (1). Hastadan hastaya değişebilen çok farklı klinik semptomlar gözlemlenebildiği ve etiyolojisine yönelik bir açıklama getirilemediği için de DSM-5'te şizofreni spektrumu olarak adlandırılmıştır.

Hastalığın etiyolojisine yönelik birçok hipotez ortaya atılmıştır. Bugün için şizofreni hastalığının etyolojisi ile ilgili teorilerde dopaminerjik teoriler ön planda gibi görünse de glutamaterjik sistemin işlev bozukluğunun daha merkezi olduğu, hatta dopaminerjik teoriden daha öncelikli olduğu öne sürülmektedir (2, 3). 1980'li yıllarda fensiklidin, ketamin gibi N-metil-D-aspartat reseptör (NMDAR) antagonistlerinin uygulanması ile sağlıklı kişilerde şizofreni hastalığına benzer pozitif, negatif ve kognitif semptomların ortaya çıkması; aynı antagonistlerin şizofreni hastalarına uygulanması halinde ise hastalık semptomlarının alevlenmesi üzerine şizofreni hastalığı için NMDAR hipofonksiyonu teorisi ortaya atılmıştır (4). Bu gözlemler, şizofreninin glutamat hipotezinin temelini oluşturmuştur ve en geniş anlamıyla, glutamaterjik nörotransmisyon disfonksiyonunun şizofreni etiyolojisinde yer alabileceğini öne sürmüştür.

G72 geninin bir ürünü olan G72 proteini; N-metil-D-aspartat tipi glutamat reseptörü (NMDAR) için bir endojen yardımcı agonist (ko-agonist) olan D-serini parçalayan D-amino asit oksidaz (DAAO) enziminin bir modülatörüdür (5). D-serin, glutamat nörotransmisyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Bir dizi çalışma, şizofreni hastalarında serumda ve beyin omurilik sıvısında (BOS) D-serin seviyelerinin azaldığını göstermiştir (6, 7).

Son zamanlarda, Lin ve arkadaşları yaptığı çalışmada G72 proteininin, DAAO enziminin bir aktivatörü olduğunu ve plazma G72 protein seviyelerinin şizofreni hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla yaklaşık 2 kat daha yüksek olduğunu bildirmiştir (8). Daha yakın zamanda, yine Akyol ve arkadaşları şizofreni

hastalarında serum G72 protein düzeylerinin anlamlı derecede arttığını bildirmiştir (9). Diğer taraftan, Sacchi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, G72 proteininin insan DAAO enziminin negatif bir düzenleyicisi olduğu öne sürülmüştür (10). Alternatif bir hipotez, G72'nin mitokondriyal işlevi modüle etmede rol oynayan mitokondriyal bir protein olmasıdır (11).

G72 proteini ve psikiyatrik bozukluklar arasındaki bağlantının altında yatan mekanizmalar halen belirsizliğini korumaktadır. Biz de son yıllarda G72 ile yapılan çalışmaları inceledik ve hipotezimizi "Şizofreni hastalarının plazma G72 protein seviyelerinde sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde farklılık olmaktadır ve antipsikotik ilaç maruziyeti de G72 protein seviyelerini etkilemektedir." şeklinde kurduk. Bu hipotezimiz doğrultusunda; hiç tedavi almamış şizofreni hastalarında, daha önce şizofreni tanısı almış ancak tedavisiz kaldığı dönemde hastalığı alevlenen hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda G72 protein plazma seviyelerini saptamayı, bu değerler açısından şizofreni grupları ile kontrol grubu arasında fark olup olmadığını ve tedavi ile bu değerlerin değişip değişmediğini tespit etmeyi, bu parametrelerin plazmada ölçülen düzeyleri ile şizofreni hastalarının çeşitli semptomlarının şiddeti (pozitif, negatif ve genel semptomlar) arasındaki olası ilişkiyi tespit etmeyi ve G72 proteininin şizofreni hastalığının tanısı ve tedavisini izlemede bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını tespit etmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 ŞİZOFRENİ

Şizofreni, ruhsal durumun neredeyse tüm alanlarında bulgu ve belirtiler gösteren, önemli ölçüde yeti yitimine yol açan, düşünüş, duyuş ve davranışlarda önemli bozukluklara neden olan ve genellikle gençlik yıllarında başlayan ciddi bir ruhsal hastalıktır. Heterojen etiyolojili bir grup bozukluğu içeren şizofreni hastalığı ile ilgili bilgi ve deneyimlerimizin çok artmasına karşın hastalığın sebepleri, gidişatı, sonuçları, tedavi yöntemleri gibi konular halen tartışmalıdır (1).

2.1.1 Şizofreninin Tarihçesi

Şizofreni tanımı, ilk kez Benedict Augustin Morel tarafından 1860 yılında “Dementia Praecox” (erken bunama) terimi ile yapılmıştır. 1871’de Ewald Hecker “hebefreni”yi ve 1874’de Karl Kahlbaum “katatoni”yi tanımladıktan sonra, tanınmış Alman ruh hekimi Kraepelin bu iki hastalık tipine paranoid ve basit tipleri de ekleyerek, hepsini “dementia praecox” tanısı altında toplamıştır (12). 1896’da dementia praecox olarak tanımladığı bu terimle bilişsel süreci (dementia) ve erken başlangıcı (praecox) vurgulayan Kraepelin; aynı zamanda hastalığın süregelen seyrettiğini organik etmenlere dayandığını, kişide bilinç, duygulanım ve irade alanında yıkıma neden olduğunu belirtmiştir (13). Eugen Bleuler ise, 1911 yılında, hastalarda gözlenen düşünce, duygu ve davranış arasındaki bölünmeyi (schisme) vurgulamak isteyerek, psikiyatri literatüründe ilk olarak “şizofreni” terimini kullanmıştır. Bleuler, aynı zamanda çağrışımların bozulması, ambivalans, otizm, affekte küntleşme gibi şizofreninin temel belirtilerini tanımlamıştır (14).

20. yüzyılın ortalarında Kurt Schneider, şizofreni için patognomonik olduğu öne sürülen birinci sıra belirtileri tanımlamıştır. Bu belirtiler; düşünce sokulması, düşünce çekilmesi, düşünce yayınlanması, kişinin kendisi hakkında konuşan ve

davranışları ile ilgili yorum yapan sesler, düşüncenin, hareketin ve eylemin dışarıdan kontrol edilmesi gibi yaşantılardır (15).

Freud libidonun bedene ve benliğe yatırıldığı birincil narsisizm dönemini ve ego bütünlüğünün kaybolduğu ikincil narsisizm dönemini tanımlamış ve şizofreninin egonun ilk ortaya çıktığı döneme kadar uzanan bir gerilemeden kaynaklandığını öne sürmüştür (16). Lacan'a göre ise psikoz beden imgesinin dağılmasının yanında simgesel olarak oluşturulmuştur (17).

2.1.2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Dünya Sağlık Örgütü'nün 1990 yılında yaptığı ilk global hastalık yükü çalışmasında, 15-44 yaş aralığında en fazla yeti yitimi yapan on hastalık içinde yer alırken aynı çalışmanın 2010 yılındaki tekrarında birinci sıradadır (18).

Dünyanın değişik bölgelerinde yapılan epidemiyolojik araştırmalarda şizofreninin nokta yaygınlığı % 0.06-0.71 arasında, yaşam boyu hastalanma riski ise %0.7-0.9 arasında bulunmuştur. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan geniş bir alan çalışmasında, şizofreninin bir yıllık yaygınlığı %1 ve yaşam boyu yaygınlığı %1.4 olarak bulunmuştur (19, 20).

Şizofreni genel olarak 15-45 yaşları arasında başlar. 10 yaş öncesi ve 60 yaş sonrası şizofreni başlangıcı nadirdir. Eskiden kadın erkek arasında hastalığın sıklık ve yaygınlık bakımından önemli fark görülmediği son yıllarda erkeklerde daha sık görüldüğü, kadın erkek oranının 0.9 ile 2.4 olduğu bildirilmektedir (1).

Şizofreni tanısı almış kişilerde evlilik oranının toplum ortalamasının altında olması iki farklı görüşle açıklanabilir; yalnız yaşamak şizofreniye yatkınlığı artırıyor olabilir ya da bu bireyler hastalık nedeni ile kişiler arası uyumsuzluklar yaşamakta, aile kurmakta güçlük çekmekte ve daha sık boşanmaktadırlar (21).

Her toplumda görülen şizofreninin sosyoekonomik düzeyi düşük olan bireylerde daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir. Bunun nedeninin düşük sosyoekonomik düzeydekilerin stres yaşantılarının şizofreni gelişimine katkı

sağlaması mı yoksa hastalığa sahip bireylerin düşük sosyoekonomik düzeye kayması mı olduğu tartışmaları halen devam etmektedir (1).

2.1.3. Etiyoloji

2.1.3.1. Kalıtım:

Şizofreninin karmaşık kalıtım biçimi ve değişken fenotipik ekspresyonu, ailesel bir rahatsızlık olduğunu düşündürmektedir. Aile araştırmaları, genel popülasyona oranla şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarında hastalık gelişme olasılığının yaklaşık 10 kat kadar fazla olduğunu belirtmektedir. Genel popülasyonda yaşam boyu yaygınlığı %1 iken, ebeveynlerinden birinde şizofreni hastalığı olan çocuklarda %12, her iki ebeveyni şizofreni olan çocuklarda %35-40, ikiz olmayan kardeşlerde %8, dizigot ikizlerde %12, monozigot ikizlerde %47 olarak bildirilmiştir(21, 22). Evlat edinilmiş monozigot ikiz çalışmalarında, evlatlık alan aileler tarafından yetiştirilen ikizlerin, onların biyolojik ebeveyni tarafından yetiştirilen ikiz kardeşleri ile aynı hastalık oranlarına sahip oldukları görülmüştür. Bu bulgu genetik etkinin çevresel etkenlerden daha güçlü olduğunu düşündürmektedir (23).

Geniş örneklemelerin kullanıldığı bağlantı analizi haritalama çalışmaları, şizofreni ile nöroregülin-1, disbindin, prolin dehidrogenaz ve katekol-O-metiltransferaz vb. gen bölgeleri arasında ilişki bulunduğunu göstermiş, 1q, 2q, 5q, 6p, 8p, 10p, 13q, 15q, 18q, 22q kromozomlarında şizofreni aday bölgelerinin bulunduğu dair kanıtlar elde edilmiştir (24). Her birinin kısmi etkileri olan çok sayıda yatkınlık genleri olduğu, bunların epigenetik ve çevresel etkenlerle birlikte hareket ederek hastalığı başlattığı düşünülmektedir (25).

2.1.3.2. Nörokimyasal etkenler:

2.1.3.2.1. Dopamin varsayımı:

Dopamin; kimyasal yapısı adrenaline benzeyen, şizofreni fizyopatolojisinde en çok rol oynadığı düşünülen, hareketin denetimi, ödüllendirme ve bağımlılık gibi

beyin süreçlerinde rol alan bir nörotransmitterdir. Kortikal bölgelerde dopamin eksikliğinin ve subkortikal bölgelerde dopamin fazlalığının şizofreni etyolojisinin temel nedeni olduğunu varsayan ‘Dopamin Hipotezi’ halen en çok kabul gören hipotezdir (26).

2.1.3.2.2. Serotonin varsayımı:

Serotonin ve triptamin türevlerinin halüsinojenik etkisi olduğu bilgisine dayanarak, 1950 yıllarında şizofreni patofizyolojisinde serotoninin rol oynayabileceği teorisi ortaya çıkmıştır (27). Serotonin reseptör blokajı yapan Liserjik asit dietilamid’ in (LSD) halusinojenik etkiler ortaya çıkarması ile şizofreninin serotonin eksikliği sonucunda ortaya çıkabileceği düşünülmüştür. (25).

Son dönemlerde serotonin ile ilgili yapılan çalışmalar serotoninin daha çok şizofreninin negatif belirtileriyle ilgili olabileceğini düşündürmüştür ve kullanıma giren 5-HT antagonistlerinin prefrontal kortekste dopamin miktarını artırarak negatif belirtileri düzeltici bir antipsikotik etkinliğe sahip olduklarını göstermiştir (17, 18).

2.1.3.2.3. Noradrenalin Varsayımı:

Noradrenalin varsayımı, duygusal doyum açısından azalmış kapasite ve hayattan zevk alamama gibi şizofreninin temel belirtilerinden sorumlu olabileceği düşünülmüştür ancak bu alanda veriler yetersizdir. Tek başına değilse bile diğer nörotransmitterler ile birlikte şizofrenide rol oynayabileceği düşünülmüştür.

2.1.3.2.4. Gama Amino Bütirik Asit (GABA) varsayımı:

GABA beyindeki ana inhibitör nörotransmitterdir ve şizofreni hastalarında prefrontal kortekste GABA-A reseptör yoğunluğunda artma, kortikal GABAerjik ara nöronlarda azalma, hipokampusta GABA gerilim bölgelerinde azalma GABA ile ilgili bulgulardır. Bu bulgular, GABA hücre sayısında ve GABA nörotransmisyonunda azalma ile uyumludur. (17, 25).

2.1.3.2.5. Glutamat Varsayımı:

Glutamat merkezi sinir sisteminin ana uyarıcı nörotransmitteri olup; etkisini iyonotropik (NMDA, AMPA, kainat) ve metabotropik reseptörlerini kullanarak gösterir. Glutamat reseptör antagonisti olan fenksiklidinin şizofreni benzeri bir tabloya yol açması (paranoya, ajitasyon, işitme varsanıları gibi pozitif, apati, sosyal çekilme, dikkatte azalma gibi negatif belirtiler) nedeni ile şizofrenide etiyolojiye yönelik araştırmalara neden olmuştur (28).

2.1.3.3. Nörogelişim hipotezi:

Şizofreni hastalarının bilişsel, pozitif ve negatif belirtilerinin görüntüleme bulguları ile beraber incelenmesi sonucunda şizofreninin etiyolojisini açıklamaya yönelik 'nörogelişimsel teori' ortaya atılmıştır (22). Bu varsayıma göre, şizofreni beynin gelişimi sırasında oluşmaya başlayan bir bozukluk olup, özellikle frontal, parietal, temporal ve limbik korteks alanlarında; hücre çoğalması, farklılaşması, hücre göçü, sinaptik budanma ve programlı hücre ölümü aşamalarında beyin maturasyonunu etkileyen patolojik süreçler olabileceği düşünülmektedir (25).

2.1.3.4. Nörodejeneratif hipotez:

Nörodejeneratif hastalıklar, sinir sisteminde başlayan değişikliklerle histopatolojik ve klinik sendromlara yol açan kronik ve ilerleyici hastalıklardır. Şizofrenide nörodejeneratif hastalıkların bazı özelliklerinin bulunduğu iddia edilmiş, hastaların önemli bir kısmında, hastalık başladıktan sonra klinik olarak kötüleşme görülmüştür. Negatif belirtilerin yeni hastalarda daha nadir ve hafif iken kronik hastalarda ön planda ve ağır olması, hastalığın tedavisinde ne kadar gecikilirse tablonun o kadar kötüleşmesi, hastalığın antipsikotikler ile kısmen kontrol altında tutulabilmesi ve her alevlenme sonrası tedavinin zorlaşması kuramını destekler niteliktedir. Ancak şizofrenideki bozulmanın özellikle hastalık başladıktan sonra ilk beş yıl içinde belirgin olduğu, dolayısıyla klasik nörodejeneratif hastalıklarda olduğu gibi süregelen ve lineer bir gidiş göstermediği, belli bir süre sonra dengeye ulaştığı iddia edilmiştir (29). Ayrıca nörodejeneratif süreçte beklenen gliozisin gösterilememiş olması da bu teoriyi desteklememektedir (30, 31).

2.1.3.5 Viral - immun hipotez:

Prenatal enfeksiyonların şizofreni için bir risk faktörü oluşturduğu hipotezini destekleyen veriler, ilk olarak influenza epidemileri sırasında hamile olan annelerden doğan çocuklarda şizofreni gelişme oranlarına bakılan çevre bilimsel çalışmalardan elde edilmiştir. Bu çalışmalarda, influenza salgınları sırasında ikinci trimesterde olan annelerin çocuklarında şizofreni riskinin arttığı ve etki büyüklüğünün 1,5-2 civarında olduğu gösterilmiştir (31).

Merkezi sinir sistemi için teratojen olan prenatal rubellanın da ilk trimesterde şizofreni riskini belirgin şekilde yükselttiğini, aynı şekilde toxoplazmaya karşı IgG antikorları olan annelerin çocuklarında da şizofreni riskinin 2,5 kat arttığı bildirilmektedir (32).

2.1.3.6 Perinatal Komplikasyonlar:

Perinatal komplikasyonların, şizofreni tanılı hastaların öykülerinde sağlıklılara göre daha çok olduğu gösterilmiştir. Düşük doğum ağırlığı, prematürite, fetüste gelişme geriliği, rhesus faktör uyumsuzluğu, annede gebelik döneminde influenza, rubella, HSV (Herpes Simplex Virüs) enfeksiyonu, diabetes mellitus, sigara içme öyküsü ve ileri baba yaşının çocukta şizofreni riskini artırabileceği öne sürülmektedir (33-36). Şizofreni ile ilişkili bildirilmiş obstetrik komplikasyonların ortak özelliği bebekte hipoksi riskini arttırmalarıdır (37). Şizofrenide etkilenmiş olduğu düşünülen limbik sistem, serebral korteks ve bazal ganglionların oksijensiz kalmaya en duyarlı beyin bölgeleri arasında yer almaları bu görüşü güçlendirmektedir (21).

2.1.3.7. Psikososyal teoriler:

Freud şizofreninin yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkan önemli gelişim fiksasyonlarından kaynaklandığını öne sürmüştür. Freud' a göre, egonun henüz oluşmadığı veya yeni oluşmaya başladığı zaman meydana gelen defektler şizofreni belirtilerinin oluşumuna katkıda bulunur. Erken dönemdeki yetersiz nesne ilişkilerinden doğan erken ego fiksasyonu ve defektlerinin sebep olduğu intrapsişik çatışmalar psikotik belirtiler ortaya çıkarır (38).

İngiliz nesne ilişkileri kuramcılarında Melanie Klein şizofreninin ortaya çıkışını, yaşamın ilk yılında yaşanan anne-bebek ilişkisinde somutlaşan “paranoid” duruma regresyon ile açıklar. Kişi yoğun paranoid anksiyeteden korunmak için kendi içine çekilir. Eğer bebek başlangıçta anneyle yeterli ve tutarlı bağlanma kuramazsa, gelişimsel bir eksiklik ortaya çıkar. Bu durum bireyi ergenlik döneminin sonundaki ikinci bireyselleşme evresinde regresyona duyarlı hale getirir. Kişi preverbal, presimbiyotik, otistik döneme geriler (39).

2.1.4. Klinik Özellikler

2.1.4.1. Hastalık öncesi belirti ve bulgular:

Şizofreni hastalarının öyküsü incelendiğinde sessiz, içe dönük oldukları, erken çocukluk döneminde utangaç, ilişki kurulması zor, duygusal olarak kısıtlı, stresler karşısında kolay incinebilir oldukları; şizoid ya da şizotipal kişilik özellikleri gösterdikleri anlaşılır. Motor beceriksizlik ve düzensiz bir gelişimsel ilerleme gösterir. Çocukluk ve ergenlik dönemlerinde ya çok az arkadaşları vardır ya da hiç yoktur. Sosyal etkinliklere katılmaz, takım oyunlarına ilgi göstermez ve okul başarıları düşüktür. Bu kişiler büyüsel düşünce tarzı, alışılmadık konuşma içeriği veya halüsinatuar deneyimlerle karışık anormal duygulanım sergileyebilirler (21, 39, 40).

Prodromal belirtiler hastalığın bir parçasıdır ancak hasta şizofreni tanısı aldıktan sonra anlaşılırlar. Tanı konmasının ardından geriye dönülüp bakıldığında sıklıkla prodromal belirtilerin aylar, hatta yıllardır var olduğu fark edilir.

2.1.4.2. Şizofrenide belirtiler:

Şizofreni çok geniş bir yelpaze içerisinde yer alan ruhsal belirtilerin bir araya gelmesi ile oluşan bir sendromdur. Hiçbir klinik bulgu şizofreni için patognomonik olmadığı gibi; şizofrenide görülen her belirti ve bulgu başka psikiyatrik ya da nörolojik bozukluklarda da görülebildiğinden şizofreni tanısı, belirtilerin

karakteristik olarak kümelenmesine ve diğer bozuklukların dışlanmasına dayanmaktadır.

2.1.5. Şizofrenide Tanı

2.1.5.1. DSM-5 şizofreni tanı ölçütleri:

A. Aşağıda belirtilenlerden (ikisinden ya da daha çoğundan) her biri bir aylık (yada başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir sürenin önemli bir kesiminde bulunur. Bunlardan (1),(2) ya da (3) olması gerekir.

1. Sanrılar,
2. Varsanılar,
3. Darmadağın konuşma (örn.sık sık konudan sapma gösterme ya da anlaşılma konuşma),
4. İleri derecede dağınık davranış ya da katatoni davranışı,
5. Silik (negatif) belirtiler (duygusal katılımda azalma ya da kalkışmama).

B. Bu bozukluğun başlangıcından beri geçen zamanın önemli bir kesiminde, iş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi, bir ya da birden çok ana alanda işlevsellik düzeyi, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altındadır. (Ya da çocukluk ya da ergenlikte başlamışsa, kişilerarası, okulda ya da işle ilgili işlevsellik, erişilmesi beklenen düzeye erişemez.)

C. Bu bozukluğun süre giden bulguları en az altı ay sürer. Bu altı aylık evre, A tanı ölçütünü karşılayan en az bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa süreli) belirtileri (açık evre belirtilerini) kapsamalıdır ve ön (prodromal) ve artakalan (rezidüel) belirti evrelerini kapsayabilir. Bu bozukluk, ön ya da artakalan evreleri sırasında, yalnızca silik (negatif) belirtinin eşik altı biçimleriyle (ör. Yadırganacak denli olağana aykırı inançlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendini gösterebilir.

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

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

F. Otizm açılımı kapsamında bir bozukluk ya da çocuklukta başlayan bir iletişim bozukluğu öyküsü varsa, şizofreni tanısı konabilmesi için gerekli diğer belirtilerin yanı sıra belirgin sanrılar ya da varsanılar da en az bir aylık başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süreyle varsa, ayrıca şizofreni tanısı da konur (41).

2.1.6. Gidiş ve Sonlanım:

Şizofreni, belirtiler bakımından tipik bir başlangıcın olmadığı, belirtilerin çeşitliliği ile her hastada farklı klinik görünüm ile ortaya çıkabilen, akut alevlenmeler ve remisyonlarla seyreden süregelen bir bozukluktur. Özellikle hastalığın prodromal dönemlerindeki silik belirtiler nedeni ile tanı koymak ve uygun tedaviye başlamak uzun zaman alabilmektedir. Prodromal dönem bazen birkaç ay ya da hafta sürerken çoğu zaman 2-5 yıl devam eder (42). Bunun yanında bazı hastalarda ise abartılı varsanılar, sanrılar, acayip davranışlar ve taşkınlıklarla da ortaya çıkabilir.

Shepherd ve arkadaşlarının 1989 yılında yayınlanan 5 yıllık izlem çalışmalarının sonuçlarına göre; hastaların %13'ü tek bir atak geçirip 5 yıl içerisinde bir daha hastalanmamış, %30'unda hastalık minimal düzeyde bozukluk gösteren ataklarla seyretilmiş, %10'u ise hastalık ilk ataktan sonra hiçbir zaman tamamen sağlıklı döneme dönmemiştir. Hastaların %47'sinde ise hastalık her seferinde şiddetleri daha da artan belirtilerle giden epizodik bir seyir izlemiştir (43).

Hastaneye yatarak sağaltım görmüş hastaların, düzenli antipsikotik kullanımı olsa bile, yaklaşık %35-40 kadarı ilk yıl içinde ikinci bir psikoz dönemi geçirirler. Nüks sayısı arttığında hastalığın süregelenleşme ihtimali artar (1, 42).

2.1.7. Tedavi

Şizofrenide antipsikotik tedavi, elektrokonvülsif tedavi (EKT) ve psikososyal tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Şizofreni hastalarında tedaviye uyum, en ciddi sorunlardan birisidir. Hastaların yarısının ilk tedavilerinden sonraki bir yıl içerisinde ilaç tedavisini bıraktıkları bilinmektedir. İlk tedaviden sonraki 2-5 yıl içerisinde de hastaların %80'inde hastalık yinelemektedir.

2.2. GLUTAMATERJİK SİSTEM

Glutamat merkezi sinir sisteminin ana uyarıcı nörotransmitteridir. Beyindeki eksitator sinapsların yaklaşık % 90'ında bulunur. Gabaaminobütirik asitin (GABA) ön yapısını oluşturan bir aminoasit olup glial hücrelerde sentezlenir. Glutamat kan beyin bariyerini geçemez, nöronlarda hücre metabolizmasının bir parçası olarak mitokondride glutaminaz aracılığı ile glutaminden sentezlenir. Sinaptik aralığa salıverilmesinin ardından daha çok astrositler tarafında geri alınır ve glutamine çevrilir. Glutamin aktif bir taşıma süreciyle nöronlara aktarılır. Orada glutaminaz enzim tarafından tekrar glutamata çevrilerek veziküllerde depolanır. Glutamat postsinaptik nöron ve daha az olarak presinaptik nöron tarafından da alınır. Bir kısmı da sinaps aralığından difüzyonla uzaklaştırılır (44, 45). Glutamat merkezi sinir sistemindeki hücrelerin ölümü, yenilenmesi, sinaps oluşumu, göçü, elenmesi gibi beyin gelişiminde önemli görevlerde yer almaktadır. Öğrenme ve bellek gibi bilişsel aktivitelerin işleyişindeki önemi bilinmektedir (46).

2.2.1. Glutamat Reseptörleri

Glutamat reseptörleri (mGlu), SSS'de nöronal membranın sinaptik ve nonsinaptik alanlarında mevcuttur ve iki ana gruba ayrılır; G proteini kenetli reseptörler olarak da bilinen metabotropik reseptörler (mGluR) ve ligand kapılı iyon kanalları olarak da bilinen iyonotropik reseptörler (iGluR). İkincil uyarı iletim yollarını kullanan mGluR çeşitli dolaylı yollar ile fonksiyon gösterir. Bulundukları yerler ve fonksiyonlarına göre üç ana grupta toplanmış olup sekiz türü belirlenmiştir. İyonotropik reseptörler (iGluR) ise agonistlere gösterdikleri seçiciliğe göre; 2-karboksi-3-karboksimetil-4-izopropenilpirolidin (KA, kainik asit), α -amino-3-hidroksi- 5-metil-4-izoksazolpropiyonat (AMPA) ve N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör kanalları olmak üzere üç alt başlık altında toplanırlar (47, 48).

Glutamat, etkisini büyük oranda NMDA reseptörleri üzerinden göstermektedir. Genellikle postsinaptik yerleşim gösteren NMDA reseptörleri, AMPA ve kainat reseptörleri ile beraber bulunabildiği gibi yalnız yerleştiği yerler de vardır (49). NMDA reseptörleri dört alt birimin bir araya gelmesi ile oluşmuş olup; alt birimlerin her birinde reseptör bağlanma bölgeleri bulunmaktadır. İlk keşfedilen alt birim GluN1 olarak isimlendirilmiş ve glisin ya da serinin bağlandığı bulunmuştur. Ancak sadece GluN1 alt birimlerinden oluşan reseptörün işlev görmediği gözlemlenmiş, sonrasındaki araştırmalarda GluN2 ve GluN3 alt birimleri tanımlanmıştır. Glutamat, NMDA reseptörlerinde GluN2 alt biriminde kendisine ait bağlanma bölgesine bağlanarak etki göstermektedir (50, 51). Glutamat, sinir terminallerinin depolarizasyonundan sonra sinaptik boşluğa presinaptik nöron tarafından salınır ve postsinaptik nöronun zarında non-NMDA reseptörlerin aktivasyonunu ve ardından Ca^{2+} 'nin sitoplazmik konsantrasyonunda bir artış sağlar. D-Serin daha sonra glial hücreler tarafından salınır ve glutamat ile birlikte postsinaptik nöronun zarındaki NMDA reseptörlerini aktive ederek iyon kanallarının açılmasına yol açar. Bu da hücre içi birçok tepkimeyi tetikler (10).

NMDA reseptörlerinin nöronal gelişme, öğrenme, hafıza, sinir hücrelerinin arasındaki haberleşmenin yeniden şekillenmesi gibi birçok üst düzey beyin işleyişinde önemli görevleri vardır (52).

2.2.2 Glutamaterjik sistem ve Şizofreni ilişkisi

Son yıllarda glutamat, şizofreni patofizyolojisinde önemli bir rol üstlenmiş olup, şizofreni için geliştirilen tedavilerde önemli bir farmakolojik hedeftir (44). Şizofrenide glutamat hipotezi, hastaların bir kısmında beyin omurilik sıvılarında veya beyin bazı bölgelerinde glutamat düzeylerinde bir azalma olduğuna ilişkin gözlemlerle ortaya çıkmıştır. Daha sonra şizofrenide NMDAR işlevlerinin bozulmasından dolayı glutamaterjik etkinlikte azalma olduğu öne sürülmüştür (53). Şizofrenide NMDA etkinliğindeki azalma mezokortikal dopaminerjik iletimde azalmayla birlikte bilişsel işlevlerde bozulmalara yol açarken; subkortikal dopaminerjik etkinlikte artışa neden olduğundan pozitif belirtilere yol açmaktadır. Glutamatın dopaminerjik etkinliğini düzenleyici etkisinin yanı sıra, dopaminin de glutamaterjik etkinliği düzenleyici etkisi bulunmaktadır. Mezolimbik dopaminerjik hiperaktivite ile birlikte D2 reseptörlerin uyarılmasının NMDAR etkinliğini bozduğu iddia edilmiştir (54).

NMDA reseptörlerinin psikiyatrideki önemi ve yukarıda bahsedilen etkileri fensiklidin ve ketamin gibi NMDA antagonistlerinin sağlıklı bireylerde kullanılmasıyla farkedilmiştir. Kullanılan kişilerde hem bilişsel düzeyde bozukluklara hem de şizofreniye benzer pozitif ve negatif belirtilere neden olmuştur. Bununla beraber, bu antagonistler, iyilik halindeki şizofreni hastalarına verildiğinde hem pozitif hem de negatif belirtilerinin ortaya çıktığı gösterilmiştir. Buradan hareketle ortaya şizofreni varsayımlarından biri olarak NMDA reseptörlerinin hipofonksiyonu ortaya atılmıştır (55, 56). Fensiklidin, ve ketamin NMDA reseptör kompleksinde kendine özgü bölgelere bağlanarak non-kompetitif olarak NMDA nöral iletimini inhibe ederler. Bu şekilde piramidal nöronları tahrip ederek talamokortikal devrelerde disinhibisyona neden olurlar. NMDA antagonizmi ile GABA ara nöronlarının işlevinin azalması glutamat eksitotoksitesini artırır. Hücre içine kalsiyum girişi ile dopaminerjik aktivite artar. Bu şekilde psikotik belirtiler ortaya çıkar. Yine hücre içine aşırı kalsiyum girişi ile oluşan nörotoksosite, mani ya da panik belirtilerine neden olabileceği gibi daha ağır nöronal hasarlar, nöronal dejenerasyon, epilepsi ve inme gibi durumlara da neden olabilir (45). GABA agonistleri ve antipsikotik ilaçlar bu tahribatları önleyerek tedavide fayda

sağlamaktadır. Ayrıca, NMDA antagonistleri prefrontal korteks, talamus ve singulat kortekste kan akımı değişikliklerine neden olmaktadır. Bu alanlar şizofreni için önemli alanlardır.

2.2.3. G72 proteini ve Şizofreni ilişkisi

G72, şizofreniye duyarlı ilk gen lokusu olarak tanımlanmış ve 153 amino asit uzunluğunda G72 proteinini kodladığı bildirilmiştir (57). G72 proteini, D-serini parçalayan D-amino asit oksidaz enziminin bir modülatörüdür. NMDA reseptörü için ko-agonist olan D-serin, glutamat nörotransmisyonunun düzenlenmesinde ve psikiyatrik hastalıklarda önemli rol oynar. G72 proteini, D-serin metabolizmasını etkileyerek NMDA reseptör modülasyonuna katkıda bulunur (5, 58). Bir dizi çalışma, şizofreni hastalarının serum ve beyin omurilik sıvılarında D-serin seviyelerinin azaldığını göstermiştir (7). Bu azalma, hipokampal hacmin azalmasına ve bilişsel işlevlerin bozulmasına neden olabilir (11). Ayrıca D-serin, geleneksel nöroleptiklerle birlikte uygulandığında şizofreni semptomlarını büyük ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir (59).

DAAO ve G72 genleri, son zamanlarda şizofreni ile olan ilişkileri ve glutamaterjik nörotransmisyondaki potansiyel rolleri nedeniyle dikkat çekmiştir (60). İmmünohistokimyasal analizler, DAAO ve G72 proteininin her ikisinin de, büyük olasılıkla etkileşime girdikleri insan korteksinin astrositlerinde eksprese edildiğini ortaya çıkardı (10). Genetik çalışmalar ve meta-analizler, şizofreni ve bipolar bozuklukla genetik olarak bağlantılı 13q32-q34 kromozomundaki lokusları tanımlamıştır (61). Kromozomal 13q33 bölgesi, G72 ve G30 genlerini içermektedir (57). Yapılan bir çok çalışmada; G72 genindeki genetik varyasyonların, şizofreni de dahil olmak üzere çoklu psikiyatrik durumlarla (frontal lob hacim değişikliği, bipolar bozukluk, MDB, panik bozukluk, metamfetamin psikozu) ilişkili olduğu bildirilmiştir (62-67).

G72 ve psikiyatrik bozukluklar arasındaki bağlantının altında yatan mekanizmalar halen belirsizliğini korumaktadır. Chumakov ve arkadaşlarının yaptığı

bir çalışmaya göre; G72 proteini, D-amino asit oksidaz aktivatörü olarak anılır, ve DAAO'nun bir aktivatörü olarak işlev görür. DAAO ve aktivatörü, D-amino asitlerin metabolizmasında önemli rollere sahiptir. Patolojik koşullar altında aşırı G72 protein üretilmesi ile birlikte DAAO aktivitesinde aşırı artış olur ve D-serin konsantrasyonunu azalır (57). Diğer taraftan G72 proteininin, insan DAAO'sunun negatif bir düzenleyicisi olduğunu öne süren çalışmalar da vardır. Örneğin, Succhi ve arkadaşlarının 2008 de yaptığı bir çalışmada; İki protein, spesifik in vitro ortamda DAAO ve G72 protein molekülünden oluşan bir kompleks oluşturmuştur. G72 proteininin bağlanması, DAAO'nun kinetik özelliklerini ve Flavın Adenin Dinükleotitin (FAD) bağlanma kabiliyetini etkilememiştir; ancak bunun yerine, fazla G72 protein varlığında DAAO aktivitesinin zamana bağlı azaldığı bulunmuştur. Bağlanma, DAAO'nun üçüncül yapısını etkilemiş ve aktif formun miktarını değiştirmiştir. Son olarak, glioblastoma hücrelerinde DAAO'nun aşırı ekspresyonunun, G72 ile birlikte eksprese edildiğinde D-serin seviyelerini düşürmediği gösterilmiştir. Bu veriler, G72 proteininin DAAO'nun negatif bir efektörü olarak hareket ettiğini göstermektedir. Patolojik koşullar altında G72 geninin düşük ekspresyonuyla ilişkili DAAO aktivitesinde anormal bir artışın sonucu olarak D-serinin sinaptik konsantrasyonu azalır ve bu durum NMDAR hipofonksiyonuna neden olur. Böylece DAAO enzimi ve G72 proteini, şizofreni duyarlılığında rol oynayan moleküler bir mekanizmayı temsil edebilir (10). Her iki hipotezde de D-serin konsantrasyonundaki azalma, NMDA reseptöründe düşük aktiviteye ve dolayısıyla glutamaterjik nörotransmisyonun hipofonksiyonuna neden olur.

G72 proteininin glutamattaki rolüne ek olarak oksidatif strese de önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (10). Dahası, Kvajo ve arkadaşları G72 proteini ile DAAO arasında hiçbir etkileşim olmadığını ve ilk olarak mitokondride G72 protein konumunu belirlediklerini bildirmiş ve G72 proteininin mitokondriyal disfonksiyona ve parçalanmaya yol açabileceği hipotezini gündeme getirmiştir (11). Yakın zamanda Wang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada G72 proteininin oksidatif stresteki rolünü araştırmış ve G72 proteininin mitokondriyal reaktif oksijen ürünlerinin (ROS) arttırılması yoluyla nörolojik ve psikiyatrik bozukluklarda etiyolojik bir faktör oluşturabileceği sonucuna varmışlardır (68).

Şizofrenide G72 proteininin rolü, G72 geninin hangi etkisinden kaynaklandığı; yani D-serin / glutamat yolunun mu yoksa mitokondriyal fonksiyon yolunun mu esas olarak alındığı şu anda bilinmemektedir. Her iki mekanizma da şizofreninin başlangıcından önce oluşabilecek yapısal ve işlevsel beyin değişikliklerine katkıda bulunabilir (69).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÖRNEKLEM SEÇİMİ

Bu çalışmanın Etik Kurul Onayı, E.Kurul-E-19-2527 sayılı kararı ile 21.02.2019 tarihinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığından alınmıştır (Ek1). Örneklem grubu, SBÜ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne ve Mayıs 2019 tarihi itibarı ile SBÜ Ankara Şehir Hastanesi Psikiyatri Kliniği'ne başvurmuş hastalardan oluşturulmuştur. İlk örneklem grubu; 6(altı) aydan uzun süredir şikayetleri olup DSM-5 kriterlerine göre ‘Şizofreni’ tanısı konmuş, daha önce herhangi bir antipsikotik ilaç kullanımı olmamış, “Tedavisiz Şizofreni” olarak belirttiğimiz hastalardan oluşturulmuştur. İkinci örneklem grubu; daha önce DSM-5 kriterlerine göre şizofreni tanısı almış ancak en az 3(üç) aydır antipsikotik (oral ya da depo) tedavi almayan veya tedavi etkisi altında olmayan, hastalık belirti ve bulgularını tekrar gösteren, “Akut Alevlenme” olarak belirttiğimiz hastalardan oluşturulmuştur. GPower v3.1 programı ile yapılan örneklem büyüklüğü analizinde, Lin ve arkadaşlarının (8) 2013 yılında yaptığı çalışma referans alınarak alfa:0.05, güç: %80 olmak üzere her bir gruba alınması gereken katılımcı sayısının en az 12 olduğu gözlenmiştir. Mart 2019 - Şubat 2020 tarihleri arasında, çalışmaya 92 tedavisiz şizofreni hastası, 60 akut alevlenme dönemindeki şizofreni hastası ve 83 sağlıklı kontrol grubu olan toplamda 235 gönüllü dahil edilmiştir. Ancak tedavisiz hasta grubundan 5 hastanın takiplerde tanısının değiştirilmesi ve 3 hastanın da yapılan idrar analizinde madde metaboliti pozitif saptanması ve akut alevlenme hasta grubundan da 6 hastanın geçmişinde madde kullanımı olması nedeni ile toplamda 14 hasta çalışmadan çıkarılmıştır. Böylece çalışmamız 84 tedavisiz şizofreni hastası, 54 akut alevlenme ile gelen şizofreni hastası ve 83 de sağlıklı kontrol grubu şeklinde toplamda 221 kişi ile sürdürülmüştür. Çalışmaya dahil edilen hasta ve yakınlarına hem sözlü hem de yazılı olarak bilgilendirme yapılmış olup onamları alınmıştır.

Hastalar çalışmaya alınırken aşağıda belirtilen çalışmaya alınma kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- 1) 18-65 yaş arasında olmak,
- 2) Okur-yazar olmak,
- 3) DSM-5 tanı kriterlerine göre ilk kez şizofreni tanısı alıyor olmak, daha önce ve halen herhangi bir antipsikotik ilaç kullanmamış olmak (tedavisiz şizofreni hastaları için)
- 4) Daha önce şizofreni tanısı almış ve antipsikotik tedavi başlanmış olmak ancak en az 3(üç) aydır antipsikotik (oral ya da depo) tedavi almamak veya tedavi etkisi altında olmamak (akut alevlenme grubundaki şizofreni hastaları için)
- 5) Şizofreni hastaları için yatarak tedavi görüyor olmak (PANSS total puanın 58 üzerinde olması) (70)
- 6) Şizofreni hastaları için remisyon döneminde olmamak (son bir yıldır yatış olmaması, düzenli ilaç kullanımı olması ve PANSS total puanı 58 altında olması) (70)
- 7) Geçmiş öyküsünde veya halen madde ve alkol kullanmıyor olmak
- 8) SVO veya beyin ameliyatı gibi majör kafa içi hadise öyküsü olmamak,
- 9) Bilgilendirme sonrasında araştırmaya katılmayı kabul etmiş olmak
- 10) Çalışmada uygulanacak ölçekler, yapılacak değerlendirme ve klinik görüşmelere katılım konusunda istekli olmak

Kontrol grubu ise sağlık kuruluşumuz içerisinde yapılan sözel duyuru sonrası başvuran personel ve yakınlarından seçilmiştir. Tedavisiz şizofreni hasta grubu için, sağlıklı kontrol grubu, yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş olup gruplar arasındaki yaş farkı 2 yılı geçmemiştir. Kontrol grubundaki gönüllülerin bedensel ve ruhsal açıdan

sağlıklı olmasına ve psikiyatrik ilaç kullanmamış, kullanmıyor olmalarına dikkat edilmiştir. Psikiyatrik hastalık tanılarının varlığı SCID-V görüşmesi ile dışlanmıştır. Birinci derece yakınları Psikotik Bozukluklar ve özellikle ‘Şizofreni Spektrumunda’ değerlendirilen sağlıklı gönüllüler çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2 .VERİ TOPLAMA VE LABARATUVAR ARAÇLARI

3.2.1. Sosyodemografik Bilgi Formu

Çalışmaya katılan hastaların ve kontrol grubunun sosyodemografik özelliklerini belirlemek için kullanılan yarı yapılandırılmış bir formdur. Psikiyatrik görüşmenin ardından sosyodemografik bilgi formu görüşmeci tarafından doldurulmuştur. Bu formda olguların ismi, yaşı, cinsiyeti, medeni durumu, eğitim durumu, çalışma durumu, psikiyatrik hastalık süresi, ek hastalık olup olmadığı ve sigara tüketimi gibi sorular yer almaktadır (Ek 2).

3.2.2. DSM-V için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Ölçeği (SCID-V)

DSM sistemi için Spitzer ve arkadaşları tarafından oluşturulmuş bir yapılandırılmış tanı ölçeğidir (71). Çalışmamızda DSM-V’e göre First ve arkadaşlarının uyarladığı versiyon uygulanmıştır (72). SCID-V tanısal değerlendirmenin uygun bir biçimde yapılmasını sağlayarak tanının güvenilirliğinin sağlanması, yaşam boyu ve son 1 ay içindeki DSM-V tanılarının ve ek tanı durumlarının taranmasını kolaylaştırarak tanıların geçerliğinin arttırılması ve belirtilerin sistematik olarak araştırılması için geliştirilmiştir. SCID-V’in geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları Özkürkçügil ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (73).

3.2.3. Pozitif ve Negatif Semptom Ölçeği (PANSS)

PANSS, Kay ve arkadaşları (1987) tarafından geliştirilmiştir (74). Bu ölçek denekte şizofreninin pozitif ve negatif belirtilerinin düzeyini, dağılımını ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla kullanılır. Ölçeğin doldurulması hastayla görüşmeye, görüşme sırasındaki gözlemlere ve hastanın çevresindeki kişilerden (yakınları, tedavi ekibi vb.) alınan bilgilere dayanılarak yapılır. Toplam 3 alt ölçekten oluşan 30 madde içerir. PANSS tarafından değerlendirilen 30 psikiyatrik parametreden yedisi pozitif sendrom alt ölçeğine, yedisi negatif sendrom alt ölçeğine ve geri kalan on altısı genel psikopatoloji alt ölçeğine aittir. Ölçeğin Türkçe formu için yapılan geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasında kesme puanı hesaplanmamıştır. Bu nedenle yalnızca karşılaştırmalı çalışmalarda anlam taşır. Ölçeğin Türkçe güvenilirlik ve geçerlik çalışması Kostakoğlu (Anıl) ve arkadaşları (1999) tarafından yapılmıştır (75) (Ek 3).

3.2.4. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

Çalışmanın biyokimyasal analiz bölümü Ankara Şehir Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda yürütülmüştür. Çalışmaya dahil edilen gönüllülerden düz serum tüplerine periferik kan örnekleri alınmıştır. Sonrasında ise oda sıcaklığında pıhtılaşması için bekletilen örnekler iki saat içerisinde 1300xg'de 20 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrası örnekler alikotlanarak analiz aşamasına kadar -80 °C'de muhafaza edilmiştir.

G72 protein düzeyleri, ticari olarak mevcut, Human D-amino Acid Oxidase Activator ELISA kitleri (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China) (Katalog no: E2954Hu, Lot no:E201904010) ile kantitatif sandviç immün yöntem tekniği kullanılarak ölçülmüştür. Kitin ölçüm aralığı 0.1-30 ng/mL olarak belirtilmiştir. ELISA kitinin çalışma içi ve çalışmalar arası varyasyon katsayıları (CV, coefficient of variation) sırasıyla <%8 ve <%10 olarak belirlenmiştir.

3.3. YÖNTEM

Araştırmanın türü klinik kesitsel kontrollü bir çalışmadır. Çalışmanın etik kurul onayı alındıktan sonra SBÜ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği'ne başvurmuş çalışma kriterlerine uygun hastalar Dr. Meltem AYDINER YILMAZ' a yönlendirilmiştir. Hastalara ve yakınlarına öncelikle yapılan çalışma hakkında bilgi verilmiş, katılımları için hasta ve yakını olmak üzere iki adet imzalanmış aydınlatılmış onam formu alınmıştır. Çalışma hakkında görüşmeyi kabul eden sağlıklı gönüllü katılımcılarla yüz yüze görüşme yapılarak, araştırma hakkında bilgi verilmiş ve imzalı onam formu alınmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden bütün katılımcılara çalışmaya katılmayı reddetme veya istedikleri herhangi bir noktada görüşmeyi sonlandırma hakkına sahip oldukları açıklanmış, kayıtlarının gizli tutulacağına dair bilgi verilmiştir.

Hastalarla yapılan psikiyatrik görüşmede tedavisiz hastalar için SCID-V ile DSM-5'e göre, "Şizofreni" tanısının uygunluğu, semptomların altı ay veya daha uzun süredir devam ettiği, geçmişte ve halen antipsikotik tedavi altında olmadığı doğrulanmıştır. Akut alevlenme dönemindeki şizofreni hastaları için ise daha önce 'şizofreni' tanısının olduğu ve en az 3(üç) aydır antipsikotik (oral ya da depo) tedavi almadığı veya tedavi etkisi altında olmadığı doğrulanmıştır. Sosyodemografik özellikleri içeren bilgi formu doldurulmuş (Ek.2), Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan olguların fizik muayenesi yapılmıştır. Hasta grubunda şizofreni tanısını kesinleştirmek ve eşlik eden psikiyatrik bozuklukları dışlamak amacıyla; kontrol grubunda da psikiyatrik tanı varlığını dışlamak amacıyla DSM-V için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-V) uygulanmıştır. Hastaların klinik durumlarını değerlendirmek için PANSS ölçeği uygulanmıştır (Ek 3). Hastaların tedavileri klinik doktoru tarafından planlanmış olup bu tedavi protokolüne herhangi bir müdahalede bulunulmamıştır.

Çalışmaya katılan hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun kan örnekleri sabah 06.30-08.00 saatleri arasında, en az 12(on iki) saat açlık sonrası, benzer koşullar altında alınmıştır.

3.4. VERİLERİN ANALİZİ

Araştırma verisi SPSS for Windows 21.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama ($\pm$) standart sapma, ortanca (minimum- maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testleri) kullanılarak incelendi. Sosyodemografik ve ölçek verilerinin karşılaştırmalarında Ki-kare, Mann-whitney-U ve Student-T test kullanıldı. Biyokimyasal verilerin parametrik değerlendirilmesi için logaritmik transformasyon uygulandı ve ekstrem aykırı değerler için Çeyrekler Arası Aralık (Inter Quartile Range- IQR) yöntemi Q1-3 IQR ve Q3+3 IQR sınırları kullanılarak ekstrem aykırı değerler maksimum değere baskılandı. Korelasyon analizi için pearson analizi kullanıldı. Biyokimyasal parametreler ile tedavi yanıtı ilişkisinin araştırılması için ROC analizi yapıldı. ROC analizi için eğri altı kalan alan değerleri, 0.90-1.00: çok iyi, 0.80-0.89: iyi, 0.70-0.79: orta, 0.51-0.69: zayıf, 0-0.50: anlamsız test olarak kabul edildi. Kesim noktası Youden İndeksi'ne ($J = \text{Sensitivite} + \text{Spesifite} - 1$) göre hesaplandı. Pearson r kat sayısı için 0.10-0.30: küçük, 0.30-0.50: orta, 0.50-1.00: geniş etki büyüklüğü olarak kabul edildi. $P < 0.05$ düzeyi istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 138 şizofreni ve 83 kontrol grubunda olmak üzere 221 kişinin verileri incelenmiştir. Şizofreni ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, öğrenim süresi ve ek medikal hastalık durumu açısından anlamlı fark yoktu. Şizofreni grubunda bekar olan (%50.0) (χ^2 :54.339, p:0.001), işsiz olan (χ^2 :39.961, p:0.001) kişi sayısı ve sigara kullanımı (χ^2 :6.193, p:0.009) istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Şizofreni ve kontrol grubunun sosyodemografik verileri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Şizofreni ve kontrol grubunun sosyodemografik verileri

Çalışma parametresi		Sizofreni (n:138)	Kontrol (n:83)	İstatistik	p
Yaş		41.0 ± 10.1	40.2 ± 10.5	T:0.540	0.590
Cinsiyet	Erkek	%51.4 (n:71)	%47.9 (n:39)	χ^2 :0.413	0.579
	Kadın	%48.6 (n:67)	%53.0 (n:44)		
Öğrenim süresi (yıl)		9.5 ± 4.1	10.6 ± 3.7	T:1.762	0.080
Medeni Durum	Evli	%22.8 (n:31)	%71.1 (n:59)	χ^2 :54.339	0.001
	Bekar	%50.0 (n:68)	%27.7 (n:23)		
	Boşanmış	%27.2 (n:37)	%1.2 (n:1)		
İş Durumu	Çalışıyor	%18.5 (n:25)	%56.6 (n:47)	χ^2 :39.961	0.001
	İşsiz	%72.6 (n:98)	%30.1 (n:25)		
	Emekli	%8.9 (n:12)	%13.3 (n:11)		
Ek medikal hastalık		%19.6	%27.7	χ^2 :22.210	0.430
Sigara kullanımı		%52.2 (n:71)	%34.9 (n:29)	χ^2 :6.193	0.009

Not: T:Student T test, χ^2 :Ki-kare testi

Şizofreni grubunun klinik özellikleri incelendiğinde hastaların %60.9'unun tedavi almadığı, %39.1'inin akut alevlenme sürecinde olduğu gözlemlendi. Hasta grubunun %31.9'unda psikiyatrik aile öyküsü mevcuttu. Hastalık süresi 8 ay ile 480 ay arasında değişmekte olup ortalama 120.0 ay olduğu gözlemlenmiştir. Tedavisiz geçen sürenin 3 ile 324 ay arasında olduğu ve ortalama 68.7 ay olduğu gözlemlenmiştir. Tablo 2 şizofreni grubunun klinik özelliklerini göstermektedir.

Tablo 2. Şizofreni grubunun klinik özellikleri

Çalışma parametresi		(n:138)
Tedavi durumu	Tedavisiz	%60.9 (n:84)
	Akut alevlenme	%39.1 (n:54)
PANNS	Pozitif bulgular	26.7±7.0 (min 11- max 39)
	Negatif bulgular	24.8±7.8 (min 7- max 45)
	Genel	45.2±9.5 (min 26- max 74)
	Toplam	97.0±18.2 (min 59- max 135)
Psikiyatrik aile öyküsü		%31.9 (n:44)
Hastalık süresi (ay)		120.0±101.1 (min 8-max 480)
Tedavisiz geçen süre (ay)		68.7± 76.9 (min 3- max 324)

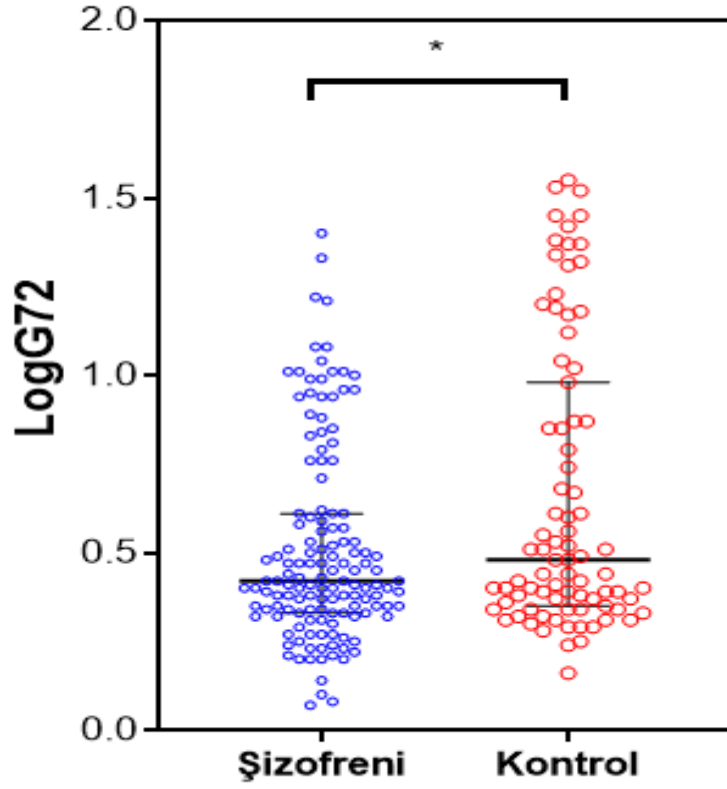
PANNS: Pozitif ve negatif sendrom ölçeği

Hasta ve kontrol grubunda G72 protein düzeyleri incelendiğinde hasta grubunda G72 protein düzeyinin ortalamasını 4.39 ± 5.38 (median değer 2.62, min 0.01 – max 50.26), kontrol grubunda ise 8.06 ± 10.27 (median değer 3.01, min 1.46- max 55.72) olarak tespit edildi. Verilerin her iki grupta normal dağılıma uymadığı ve sağa çarpık (pozitif) olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle G72 verilerine log transformasyonlar yapıldı. Şizofreni grubunda (Q1:0.33, Q3:0.60, IQR:0.27) ve kontrol grubunda (Q1:0.35, Q3:0.98, IQR:0.63) transformasyon sonrası değerleri gözlemlendi. Çeyrekler Arası Aralık yöntemi ile ekstrem değerleri olan 1 şizofreni grubunda katılımcı (çalışma no:103) maksimum değere baskılandı. Kontrol grubunda G72 protein düzeylerinin anlamlı yüksek olduğu gözlemlendi. Tablo 3’de ve Şekil 1’de şizofreni ve kontrol grubunun G72 düzeyleri karşılaştırılması gösterilmiştir. Tabloda değerler tersine log-transforme edilmiştir.

Tablo 3. G72 protein düzeylerinin karşılaştırılması

Çalışma parametresi	Şizofreni (n:138)	Kontrol (n:83)	İstatistik	p	%95 GA	Cohen’s d
G72 protein düzeyi (ng/ml)	3.23 ± 1.90	4.67 ± 2.63	T:2.972	0.004*	0.051-0.255	0.62

Not: GA: Güven Aralığı, *Log transformasyon sonrası Student-T testi uygulanmış ve p değerleri gösterilmiştir.



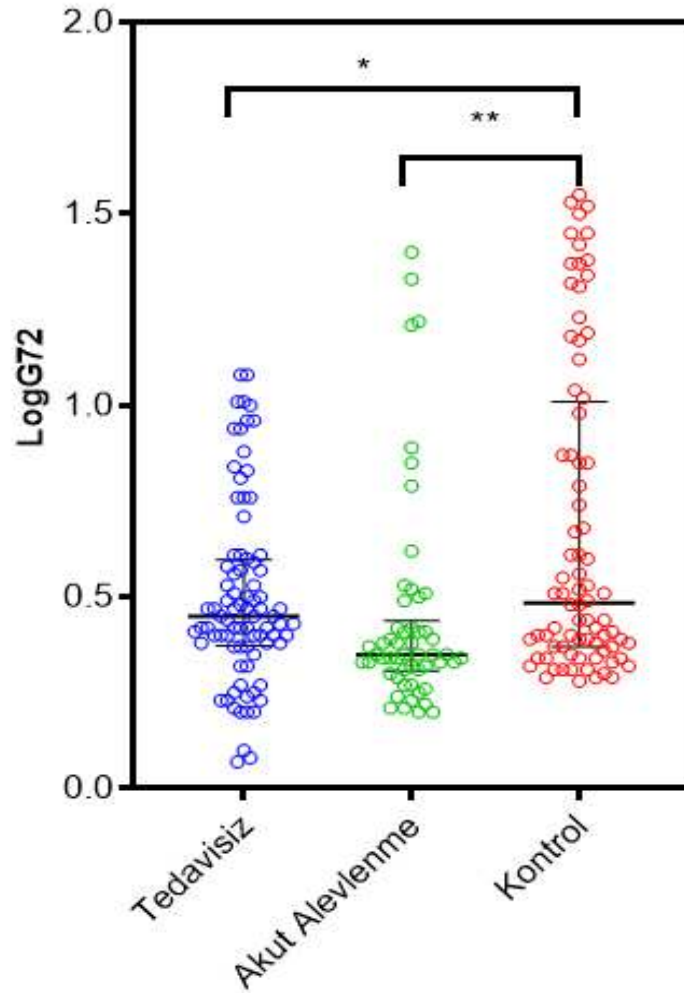
Şekil 1. Şizofreni ve kontrol grubunda G72 düzeylerinin karşılaştırılması.
Not: *p:0.004

Şizofreni grubu; tedavisiz, akut alevlenme ve kontrol grupları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark olduğu ($F:7.164$, $p:0.001$); kontrol grubunun G72 düzeylerinin tedavisiz ($p:0.001$) ve akut alevlenme ($p:0.001$) grubundan anlamlı yüksek olduğu gözlemlendi. Akut alevlenme ve tedavisiz grubun G72 düzeyleri arasında fark olmadığı gözlemlendi. Tablo 4 ve Şekil 2’de tedavisiz, akut alevlenme ve kontrol grupları G72 düzeylerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 4. Tedavisiz, akut alevlenme ve kontrol grupları G72 düzeylerinin karşılaştırılması

Çalışma parametresi	Tedavisiz (n:84)	Akut Alevlenme (n:54)	Kontrol (n:83)	İstatistik	p	%95 GA	Cohe n's d
G72 protein düzeyi ng/ml	3.55±1.86	2.78±1.90	4.67±2.63	F:7.164	0.001*	0.524-0.615	0.74

Not: One-way ANOVA uygulanmıştır. Post-hoc Tukey testinde kontrol ve tedavisiz, kontrol ve akut alevlenme grupları arasında fark olduğu gözlenmiştir.



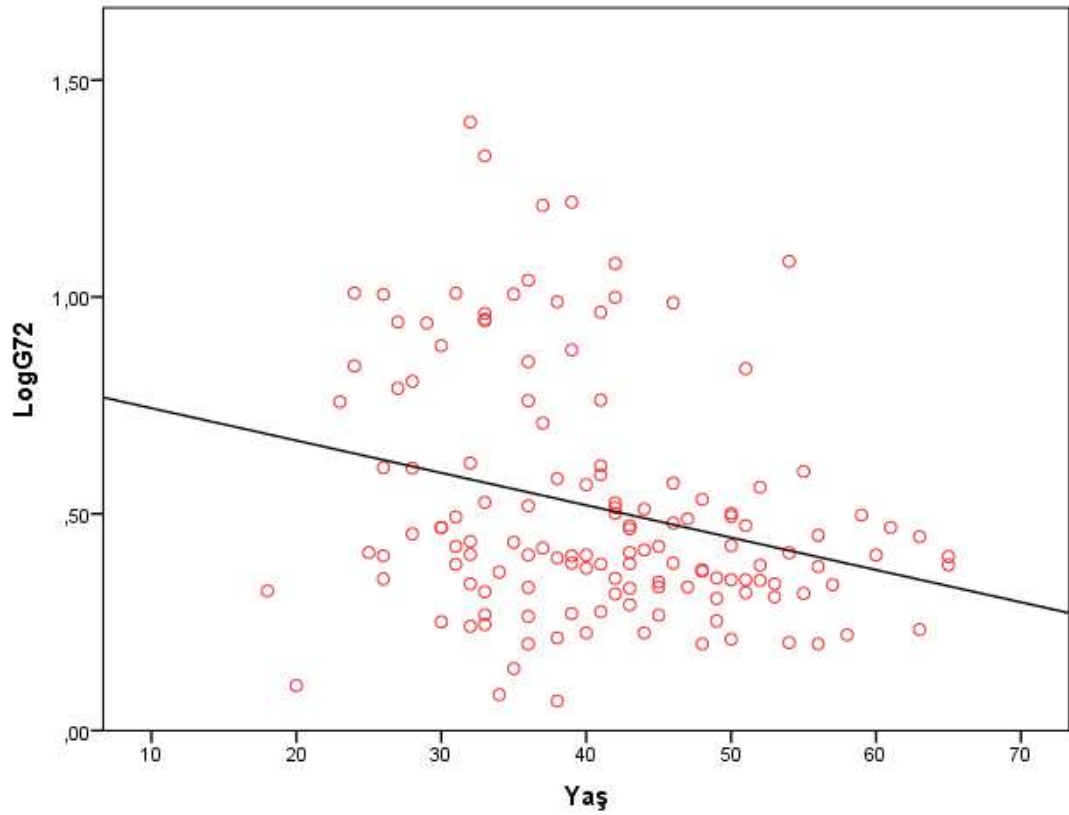
Şekil 2. Tedavisiz, akut alevlenme ve kontrol grupları G72 düzeylerinin karşılaştırması . **Not:** *p:0.005 **p:0.002

Şizofreni ve kontrol gruplarında yaş ve klinik belirtiler ile G72 protein düzeylerinin korelasyonları incelendiğinde, şizofreni grubunda yaş ($r:-0.258, p:0.002$), genel belirtiler ($r:-0.249, p:0.004$) ve toplam PANSS ($r:-0.226, p:0.008$) skorları arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu tespit edildi. Hastalık süresi, tedavisiz hastalık süresi, pozitif ve negatif belirtiler ile G72 düzeyleri arasında ilişki saptanmadı. Tablo 5’de korelasyon düzeyleri ve Şekil 3,4,5’de korelasyonlar gösterilmiştir.

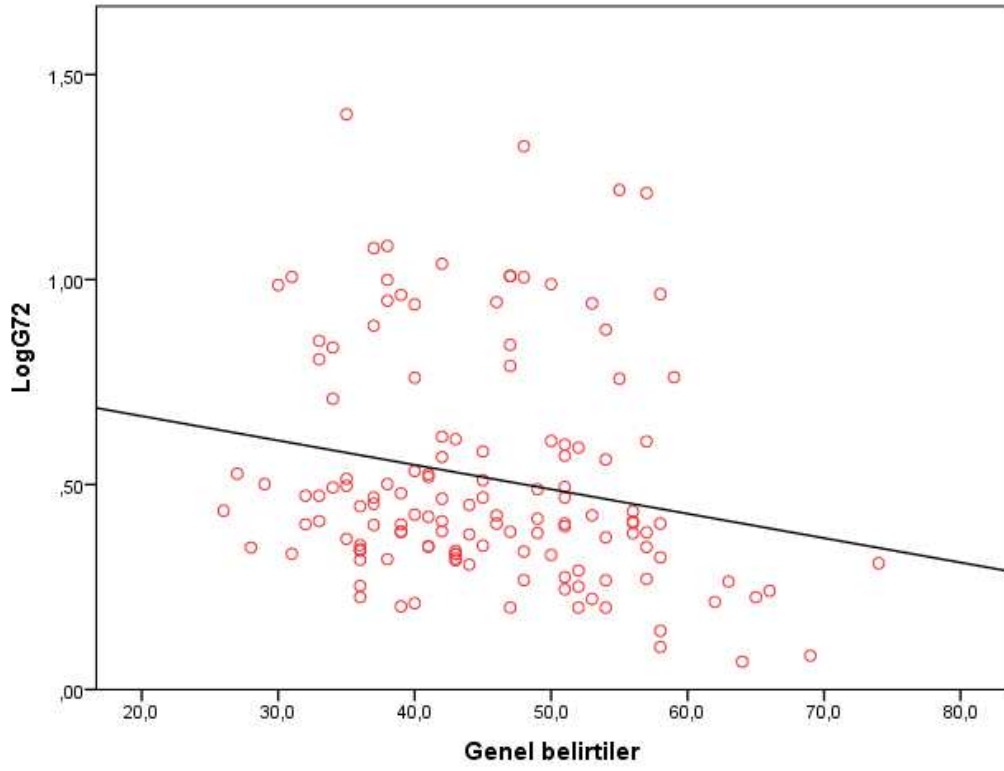
Tablo 5. G72 düzeyleri ile klinik bulguların korelasyonları

Çalışma parametresi	Yaş	Hastalık Süresi	Tedavisiz Hastalık Süresi	Pozitif Belirtiler	Negatif Belirtiler	Genel Belirtiler	Toplam PANNS
G72 düzeyleri	$r -0.258$ $p 0.002^*$	-0.166 0.185	-0.048 0.582	-0.122 0.160	-0.113 0.191	-0.249 0.004^*	-0.226 0.008^*

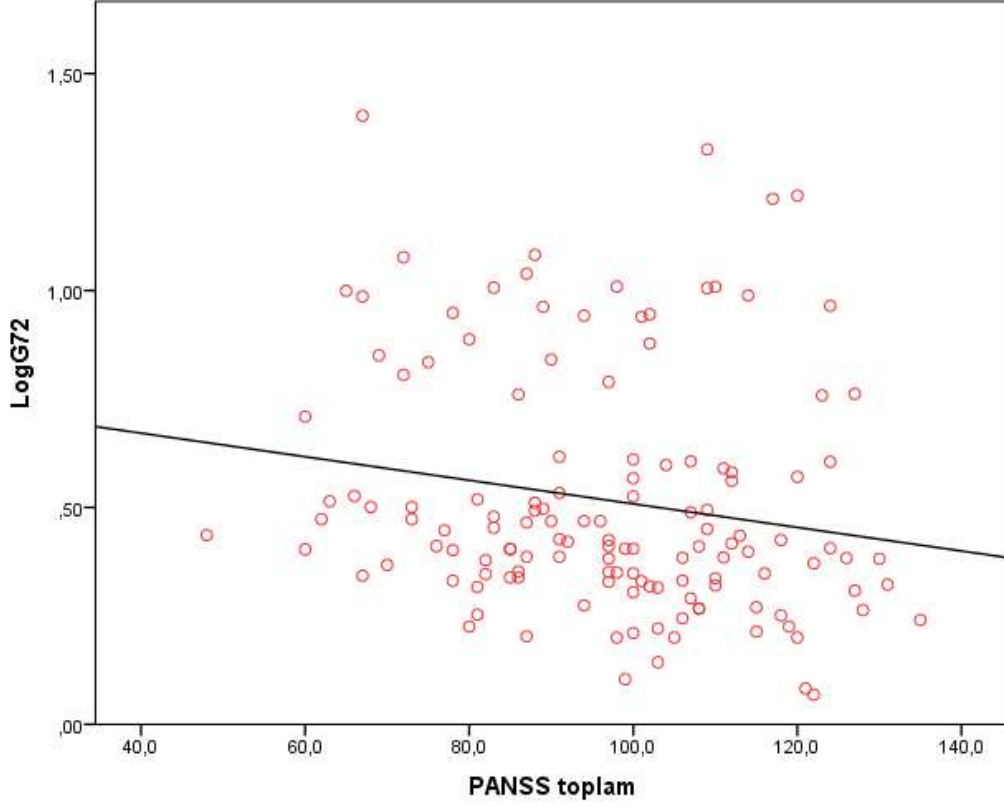
Not: PANNS:Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği * $p<0.050$



Şekil 3. Yaş ve G72 düzeylerinin korelasyonu ($r:-0.258, p:0.002$)

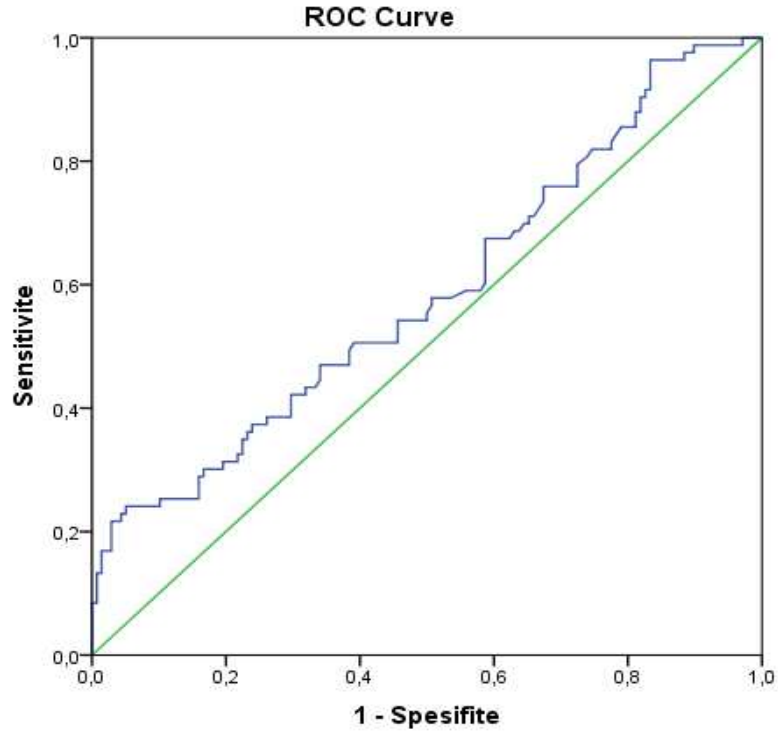


Şekil 4. Genel belirtiler ve G72 düzeylerinin korelasyonu ($r:-0.249$, $p:0.004$)



Şekil 5. PANSS toplam ve G72 düzeylerinin korelasyonu ($r:-0.226$, $p:0.008$)

Kontrol grubu ile şizofreni grubunu ayırmak için ROC analizi yapıldığında, analizin zayıf düzeyde istatistiksel anlamlı olduğu (AUC: 0.587, $p:0.031$, GA%95:0.508-0.666) görülmüştür. Younden indexine göre 3.56 ng/ml kesim noktasının altında şizofreni için sensitivite %42.2 spesifite %70.3 olarak bulunmuştur. Şekil 6’da ROC eğrisi gösterilmiştir.



Şekil 6. Kontrol ve şizofreni grubu arasında G72 düzeyleri ile ROC analizi.

5. TARTIŞMA

Şizofreni hastalığının önemli derecede yeti yıkımına yol açması, klinik olarak çeşitli şekillerde karşımıza çıkıyor olması nedeni ile son yıllarda etiyolojiye yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Dikkat çeken noktalardan biri, NMDA tipi glutamat reseptörlerinin işlev bozukluğudur. NMDAR antagonistlerinin uygulanması ile sağlıklı kişilerde şizofreni hastalığına benzer bulguların ortaya çıkması üzerine şizofreni hastalığı için NMDAR hipofonksiyonu teorisi ortaya atılmıştır. NMDA reseptörü için agonist görevi yapan D-serin seviyelerinin şizofreni hastalarında düştüğü bir çok çalışma ile gösterilmiştir. Biz de G72 proteininin, D-serin metabolizmasını etkileyerek NMDA reseptör fonksiyonunu modüle edebileceğini ve böylece şizofreni etyopatogenizinde rolü olabileceğini düşündük.

Literatür taraması yapıldığında şizofreni için G72 ile ilgili çalışmalarda ağırlıklı olarak genetik ve ölüm ardı gibi oldukça maliyetli ve invaziv yöntemler kullanılmıştır. Ancak daha iyi diyagnostik prosedürlerin, tedavilerin ve terapötik stratejilerin öngörülmesi için, plazma/serum, idrar veya beyin-omurilik sıvısı gibi kolayca elde edilebilir vücut sıvılarından ölçülebilen veya saptanabilen biyobelirteç kullanımı önerilmektedir (76). Henüz şizofreni tanısı için kullanılan bir laboratuvar testi yoktur. Tanı öykü ve ruhsal durumun muayenesi ile konur. Şizofreni hastalarında tanı, tedavi takibi, tedavi sonucunun tahmin edilmesi ve dünya çapında sağlık maliyetlerini düşürmek adına prognostik ve terapötik biyobelirteçlerin geliştirilmesi ihtiyaç halini almıştır. Bu nedenle de biyobelirteç çalışmaları günümüzde ağırlık kazanmıştır. Biz de çalışmamızda şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrol gruplarında plazma G72 protein seviyelerini karşılaştırdık ve G72 proteininin şizofreni hastalığı için bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını tespit etmeyi amaçladık.

Çalışmamızda şizofreni hastaları ve kontrol grubu arasında sosyodemografik veriler incelendiğinde; şizofreni ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, öğrenim süresi ve ek medikal hastalık durumu açısından anlamlı fark yoktu. Şizofreni grubunda bekar olan ve işsiz olan kişi sayısı istatistiksel olarak anlamlı yüksekti.

Şizofreni hastalığının sosyal, kültürel ve bilişsel alanda yıkıma yol açan kronik bir hastalık olduğu uzun yıllardan beri bilinmekle beraber bizim çalışmamızda da şizofreni grubunda kontrol grubuna göre evlenme ve evliliği sürdürme, çalışma oranları belirgin olarak sağlıklı gruba göre düşüktür. Şizofreni tanılı bireylerin hastalanma yaşı, eğitim sürecine, özellikle de yükseköğretim yaşlarına ve ilişki kurmaya yöneldiği yaşlara denk gelmektedir. Hastalık belirtileri ve tedavi sürecinin zorluğu, bireyin eğitime devam etmesine, uzun süreli ilişki kurmasına ve ilişkinin devam ettirilmesine engel olmaktadır (77, 78). Yine şizofreni grubunda sigara kullanımı sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Şizofreni ve sigara arasındaki ilişki; kronik akıl hastalığı olan kişilerin, hastalığı olmayanlardan önemli ölçüde daha fazla sigara içtiğini belirten bir çalışmada gösterilmiş olup burada ayrıca şizofreni hastalarında sigara içme oranının (% 88) yüksek olduğu bildirilmiştir (79). Şizofreni hastalarında sigara kullanımının yüksek olmasının nedenleri araştırıldığında, kendi kendine tedavi varsayımı üzerinde durulmuştur (80). Nikotinin, şizofreni hastalarında bilişsel yeti yıkımını hafifleterek hastalığın silik belirtilerini azlatmak, işleyen bellek ve dikkat üzerine olumlu etkileri sağlamak olduğu bildirilmiştir (81-83). Ayrıca nikotinin antipsikotik ilaçların yan etkilerini azalttığı saptanmış (84), sigara kullanan şizofreni hastalarında daha az akutizi görüldüğü bildirilmiştir (85). Sigara kullanan şizofreni hastalarına sorulduğunda ise sigara kullanımlarının en sık nedenleri olarak keyif verici ve bunalıntıyı giderici etkileri olduğu belirtilmiştir (86).

Çalışmamızdaki hastaların ortalama tedavisiz kalma süreleri konu ile ilgili yapılan çalışmalardaki sürelerden oldukça uzundur. Bu uzunluk ülkemizdeki şizofreni belirtilerinin toplum tarafından diğer ülkelere göre daha normal karşılanmasından kaynaklanabilir. Literatürde de toplumsal inanış ve değer yargılarının hastalık algısını değiştirdiğine yönelik çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda hastalık süresi ve hastaların tedavisiz kaldığı süre ile plazma G72 protein seviyeleri arasında ilişki olup olmadığı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Korelasyon saptanmamasının nedeni, plazma G72 protein seviyelerinin hastalığın başlangıcından itibaren düşük olması ve hastalık süresi ile seviyesinde bir değişiklik olmaması olabilir. Mössner ve arkadaşlarının (69) ilk epizod psikoz hastalarında yaptıkları bir çalışmada; G72 gen lokusundaki

mutasyonlar prodromal belirtilerin ilerlemesi ile ilişkili bulunmuştur. Bu da G72 varyasyonunun hastalığın fizyopatolojisine oldukça erken müdahale ettiğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda G72 protein seviyeleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, şizofreni hastalarında istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır. Bu güne kadar yapılan literatür taramasında, Lin ve arkadaşları (8) antipsikotik tedavi alan şizofreni hastaları (n:30) ve sağlıklı kontrol grubu (n:30) ile 3(üç) ayı aşkın süredir antipsikotik tedavi almayan şizofreni hastaları (n:27) ve sağlıklı kontrol grubu (n:27) arasındaki serum G72 protein düzeylerini araştırmışlardır. Her iki şizofreni grubu ayrı ayrı sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında şizofreni gruplarında plazma G72 protein düzeylerinin önemli ölçüde arttığını göstermişlerdir. Bu sonuçlar bizim çalışmamızın sonuçlarına göre farklılık arz etmektedir. Bu tutarsızlık, çalışmaların farklı etnik kökenlerde yapılmış olması, antipsikotik tedavi kullanımının değişken olması, hastaların hastalık şiddetlerinin farklı olması, örneklem sayısının göreceli olarak bizim çalışmamızdan düşük olması ve G72 proteinini ölçme yöntemlerinde (western blotting ve ELISA) farklılık olmasından kaynaklanabilir. Yine Akyol ve arkadaşları (9) antipsikotik ile tedavi altında ve remisyon döneminde olan şizofreni hastaları (n:107) ve sağlıklı kontrol grubu (n:60) arasındaki serum G72 protein düzeylerini araştırmışlardır. Şizofreni grubunda ortalama serum G72 protein seviyelerinin, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak arttığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızdan farklı bir sonuç çıkmasının nedeni Akyol ve arkadaşlarının örneklem grubunun antipsikotik tedavi altında ve remisyonunda olan şizofreni hastalarının olması olabilir. Çünkü, Klorpromazin (87) ve risperidon (88) DAAO'yu inhibe ettiğinden, plazma G72 düzeyleri bu antipsikotiklerin kullanımından etkilenebilir. Bizim örneklem grubumuz hiç tedavi almamış ya da üç ayı aşkın süredir antipsikotik tedavi almayan akut alevlenme dönemindeki şizofreni hastalarından oluşturulmuştur. Böylece antipsikotiklerin plazma G72 protein seviyeleri üzerine etkisi minimize edilmeye çalışılmıştır. Ishiwata ve arkadaşlarının (5) yaptığı çalışmada ise antipsikotik ile tedavi altındaki şizofreni hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında plazma ve beyin omirilik sıvısı G72 protein düzeylerini araştırmışlardır. İlk çalışmalarını 27 şizofreni hastası, 27 sağlıklı kontrol grubu ile yaparken ikinci kontrol çalışmalarını 40

şizofreni hastası ve 40 sağlıklı kontrol grubu ile yapmışlardır. Her iki çalışmada da şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrol grupları arasında G72 protein düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır. Yine bu çalışmanın bizim çalışmamızdan farklı sonuçlanmasının nedeni; etnik köken farklılığı, hastalığın kendisinin genetik ve kognitif açılardan heterojenite içermesi, şizofreni hastalarının antipsikotik tedavi altında ve hastalık şiddetlerinin daha düşük olmaları olabilir.

Çalışmamızda, akut alevlenme ve tedavisiz grubun G72 düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Lin ve arkadaşlarının (8) yaptığı çalışmada, antipsikotik tedavi almayan şizofreni grubu ile antipsikotik ile tedavi altında olan şizofreni hastalarının plazma G72 düzeylerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızın Lin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya olan üstünlüğü, tedavisiz şizofreni grubumuzun hiç antipsikotik tedavi almaması ve akut alevlenme şizofreni grubumuzun ise en az 3 aydır antipsikotik tedavi almıyor olmasıdır. Böylece G72 protein üzerine olabilecek antipsikotik etkisi oldukça düşürülmeye çalışılmıştır.

Çalışmamızda Şizofreni ve kontrol gruplarında yaş ve klinik belirtiler ile G72 protein düzeylerinin korelasyonları incelendiğinde, şizofreni grubunda yaş, genel belirtiler ve toplam PANSS skorları arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu tespit edildi. Pozitif ve negatif belirtiler ile G72 düzeyleri arasında ilişki saptanmamış olsa da; çalışmamıza göre şizofreni hastalarının yaşı ve hastalık şiddeti arttıkça G72 protein düzeyleri düşmektedir. Akyol ve arkadaşlarının (9) yaptığı çalışmada pozitif ve negatif belirtiler ile G72 protein arasında korelasyon bulunamamıştır. İshiwata ve arkadaşlarının (5) yaptığı, daha az örneklem sayısı içeren (n:27 şizofreni hastası ve n:27 sağlıklı kontrol) ilk çalışmalarında plazma G72 seviyeleri ile pozitif ve negatif sendrom ölçeğinde (PANSS) pozitif semptom puanı arasında anlamlı bir pozitif korelasyon olmasına rağmen, daha fazla örneklem sayısı ile yaptıkları ikinci kontrol çalışmalarında (40 şizofreni hastası ve 40 sağlıklı kontrol) bu sonuç tekrarlanmamıştır. Çalışmada bu iki grubun yaş dağılımı, cinsiyet oranı ve semptom şiddeti (PANSS skorları) benzer olmasına rağmen sonucun tekrarlanmaması, gruplar arasında kullanılan antipsikotik dozlarının farklı olmasına bağlanmış ve antipsikotik kullanımının plazma G72 seviyelerini etkilediği yorumu

yapılmıştır. Yine aynı çalışmada yaş ortalaması ile plazma G72 protein seviyeleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Görüldüğü gibi çalışmamız bu sonucu ile yapılan diğer çalışmalardan farklılık arz etmektedir. Bu farklılık, şizofreni hasta grubumuzun akut alevlenme döneminde olması, hastalık şiddetlerinin fazla olması, PANSS toplam skorlarının yüksek olması ve örneklem sayımızın yapılan diğer çalışmalardan fazla olması nedeni ile olabilir.

Geçtiğimiz yıllarda şizofreni için çeşitli genom çapı ilişkilendirme çalışmaları yayınlanmıştır. Human Gene Nomenclature Committee tarafından listelenen tüm şizofreni bağlantı bulguları arasında, 13q32–q33 kromozomu üzerindeki SCZD7 (Schizophrenia Disorder 7) gen bölgesini, en önemli aday bölgelerden biri olarak kabul edilmiştir (89). İki bağımsız şizofreni çalışmasında, Chumakov ve arkadaşları (57) SCZD7 bölgesi üzerinde örtüşen iki gen lokusu olan G72 ve G30 ile şizofreni arasında önemli ilişkiler bulmuş; bu bulguyu 12 bağımsız şizofreni çalışmasında anlamlı tekrarlar izlemiştir (90). G72 geni şizofreni araştırma web sitesinde genetik risk faktörleri arasında 11. sırada yer almaktadır. (<http://www.schizophreniaforum.org>). G72 genindeki genetik varyasyonların, glutamat sisteminin düzensizliğinde önemli bir role sahip olduğu ve şizofreni hastalarında prefrontal kortekste G72 ekspresyonunun sağlıklı bireylere göre arttığı bildirilmiştir (91). Ayrıca, G72 lokusunun genetik varyasyonlarının şizofreniyi karakterize eden progresif beyin değişikliklerini (frontal lob hacmi veya kortikal beyin bölgelerindeki değişiklikler gibi) modüle ettiği gösterilmiştir (64, 92). G72 gen lokusunun ürünü olan G72 proteininin DAAO ile etkileşime girdiğinin bulunması; G72 ile şizofreninin glutamat hipofonksiyon hipotezi arasında DAAO aracılığıyla olası bir bağlantı olduğunu gösterdi (93). Bu etkileşimin fizyolojik önemi, DAAO'yu şizofreninin genetik risk faktörü olarak tanımlayan bir dizi çalışma ile daha da desteklenmiştir (57, 94, 95). Chumakov ve arkadaşları; G72 proteininin DAAO'nun D-serin okidasyonunu doza bağımlı bir şekilde arttırdığını göstermiştir. Bu da G72 proteininin DAAO'nun bir aktivatörü olarak işlev gördüğünü düşündürmüş ve şizofreni başlangıcının G72 geninin aşırı ekspresyonundan kaynaklanabileceğini varsaymışlardır (57). Korostishevsky ve arkadaşları da (91), 44 şizofreni hastası ve 44 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları gen ekspresyon analizinde prefrontal kortekste G72 aşırı ekspresyonunun, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla

şizofreni hastalarında arttığı bildirilmiştir. Tersine, sonraki çalışmalar, G72 proteininin DAAO enziminin bir inhibitörü olarak hizmet ettiğine dair kanıt sağlamıştır (10, 96, 97). Sacchi ve arkadaşlarına (10) göre ise G72 proteininin rolü daha karmaşıktır. Başlangıçta, G72 proteininin bağlanması DAAO işlevselliğini etkilemez, bunun yerine üçüncül yapısını değiştirir ve flavoenzimde zamana bağlı bir inaktivasyonla sonuçlanır. Bu bağlanmanın DAAO aktivitesini azaltır ve normal koşullar altında glial D-serinin tamamen bozulmasını önler. Şizofreni hastalarında G72 protein hipoekspresyonu, DAAO'nun anormal derecede yüksek aktivitesi nedeniyle beyindeki D-serin konsantrasyonunu önemli ölçüde azaltır. Ayrıca Sacchi ve arkadaşlarının bu hipotezi, şizofreni hastalarında D-serin tedavisinin yararlı etkilerini de açıklamaktadır. Bizim çalışmamızda da şizofreni hastalarının plazma G72 protein düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre düşük çıkmıştır. Çalışmamız bu sonucu ile şizofreni hastalarında G72 protein hipoekspresyonunu, G72 proteininin DAAO'nun negatif modülatörü olduğunu destekler, ve Sacchi ve arkadaşlarının hipotezini doğrular niteliktedir.

Şizofreni patogenezinin altında yatan açık bir mekanizma bilinmemekle birlikte, anormal redüksiyon-oksidasyon kontrolünün bir sonucu olarak oksidatif stresin artması, şizofreni patofizyolojisini açıklamak için çekici bir hipotez haline gelmiştir (98, 99). Lipidler, proteinler ve DNA'daki oksidatif hasarın, daha sonra hastalığın kötüleşen seyrini açıklayabilecek hücre yaşayabilirliğini ve işlevini bozduğu bilinmektedir. Deneysel modeller, oksidatif stresin şizofreniye benzer şekilde davranışsal ve moleküler anormallikleri tetiklediğini göstermiştir. Bu bulgular oksidatif stresin; inflamasyon, oligodendrosit anormallikleri, mitokondriyal disfonksiyon ve hipoaktif NMDA reseptörleri gibi çeşitli patofizyolojik süreçlerle yakından bağlantılı olduğunu göstermektedir. Bu tür kendi kendini idame ettiren mekanizmalar, şizofreni ile ilişkili işlevsel ve yapısal durumlarda giderek kötüleşebilir. Bununla beraber son klinik çalışmalar, antioksidan tedavinin şizofrenik semptomları iyileştirmede etkili olduğunu göstermiştir (100). G72 proteininin oksidatif stres ile ilişkili bir protein olduğunu ve şizofrenideki aşırı ekspresyonunun oksidatif stresi artırdığını savunan yayınlar da vardır. 2008 yılında Kvaajo ve arkadaşları (11) G72 protein ve DAAO arasındaki etkileşimi gözlemleyemediklerini, ilk olarak mitokondride bulunan G72 proteininin mitokondriyal disfonksiyon ve

parçalanmaya neden olduğunu belirttiler. Bu rapor, G72 proteininin mitokondriyal morfolojiyi etkileyerek hücrelere zarar verebileceğine dair başka bir hipotezi ortaya koydu. Ayrıca Wang ve arkadaşları (68) G72 proteininin aşırı ekspresyonunun oksidatif stresi indüklediğini bildirdi. Oksidatif stresin artmasının, beyin hücrelerinde uzun vadeli hasara neden olabileceğini; nörotransmisyon düzensizliğine ve nöron ölümüne neden olabileceğini öne sürmüşlerdir. Aynı çalışmada G72 proteininin, mitokondriyal reaktif oksijen ürünleri (ROS) seviyelerini arttırarak nöronal hücrelere yavaş yavaş zarar vermesi nedeniyle nörolojik bozukluklarda, özellikle psikiyatrik hastalıklarda rol oynayabileceğini bildirdiler (68). Bizim çalışmamızda şizofreni hastalarının plazma G72 protein düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre düşük çıkmıştır. Çalışmamız bu sonucu ile şizofreni hastalarında G72 protein aşırı ekspresyonu nedeni ile oksidatif stres artışı olduğu hipotezini desteklememektedir. Ancak çalışmamızda oksidatif stres parametrelerine bakılmamış olması çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak değerlendirilmiştir.

G72 proteininin, psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi araştırma konusu olduğu gibi nörodejeneratif demans ile olan ilişkisi de araştırılmıştır (101, 102). Nörodejeneratif demansın patogenezi çok faktörlüdür. İyi bilinen amiloid- β hipotezine ek olarak, glutamat nörotransmisyonunun düzensizliği olası mekanizmalar arasındadır (103). İyonotropik glutamat reseptörlerinin alt tipleri arasında, NMDA reseptörü bilişsel işlevde, özellikle hafıza ve öğrenmede önemli bir rol oynar (104, 105). Lin ve arkadaşları (101) plazma G72 protein düzeylerinin nörodejeneratif demansın şiddeti ile değişip değişmediğini araştırmak için Alzheimer hastalarında ve sağlıklı yaşlı kontrol grubunda plazma G72 protein seviyelerine bakmışlardır. Çalışmanın sonuçları; G72 protein seviyelerinin bilişsel düşüşün ciddiyeti ile doğrusal bir ilişki ortaya koymadığını, erken faz demansı olan hastalarda G72 protein seviyelerinin arttığını ancak geç faz demansı olan hastalarda düştüğünü göstermiştir. Bu yeni bulgu, G72 proteinin NMDAR modülasyonu ile ilişkili nörodejeneratif demans sürecinde bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Di Maria ve arkadaşlarının (106) yaptığı çalışmada G72 geninin alzheimer hastalarında psikotik semptomların oluşumunu etkilediği bildirildi. Bununla beraber Vélez ve arkadaşları (102) G72 geninin alzheimer hastalarında başlangıç yaşını değiştirdiğini; Lin ve arkadaşları (105) da periferik kandaki DAAO konsantrasyonunun bilişsel yaşlanmayı

yansıttığını bildirmişlerdir. Bir DAAO inhibitörü olan sodyum benzoat, erken evre demansı olan hastalarda bilişsel ve global işlev için yararlı etki göstermiştir (107). Sodyum benzoat şizofreni hastalarında da etkinlik göstermiştir (108, 109). Aslında, şizofreni ve alzheimer hastalığı arasında bazı benzerlikler vardır: her ikisinde de bilişsel ve işlevsel eksikliklerin ortaya çıkması (110-112), davranış sorunları olması (113), NMDAR ile ilişkili olmaları (113, 114), ve DAAO inhibitörüne yanıt vermeleri yönünden benzerdirler. Bizim çalışmamızda şizofreni hastalarının plazma G72 protein düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre düşük çıkmasının yanında, hastaların yaşı ve hastalık şiddeti arttıkça G72 protein düzeylerinin düştüğü görülmüştür. Lin ve arkadaşlarının (101) yaptığı çalışmada da Alzheimer hastalığının şiddeti arttıkça G72 protein seviyeleri düşmüştür. Şizofreninin de kronik, ilerleyici ve tedavi ne kadar geç başlanırsa bilişsel kaybın o kadar fazla olması yönünden nörodegeneratif hastalıklara benzediği düşünüldüğünde Lin ve arkadaşlarının (101) yaptığı çalışma ile bizim çalışmamızın sonuçları uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızdaki sınırlılıklara gelince örneklem sayısı yeterli olmakla birlikte daha fazla olması çalışmanın gücünü artırabilirdi. G72 protein ile beraber serum D-serin seviyelerinin ve DAAO enzimi konsantrasyonlarının bakılması, gruplar arası korelasyonunun yapılması hipotezimizi güçlendirebilir ve daha net sonuçlar elde etmemizi sağlayabilirdi. Serum G72 protein seviyesi ve G72 geninin aşırı ekspresyonu nöropsikiyatrik bozukluklarda önemli bir rol içeren oksidatif stres ile yakından ilişkili olabilir. Bu çalışmada oksidatif stres parametrelerini inceleyemedik. Hasta gruplarının sigara kullanıyor olması ve sigara kullanımının G72 protein seviyelerini etkileyebiliyor olması karıştırıcı faktör olarak yorumlanmıştır. Çalışmamızdaki bir diğer kısıtlılık örneklem kesitsel olmasıdır. Gelecekte yapılacak çalışmalarda aynı hasta grubunun belli süre takip edilerek bu belirteçlerin aralıklı olarak ölçülmesi, verilen antipsikotiklerin çeşitliliğine ve hastalık belirtilerinin süreç içerisinde ne derece gerilediğine göre karşılaştırma yapılması bilimsel anlamda faydalı olacaktır. Çeşitli ırk popülasyonlarına sahip daha büyük örneklem grupları ile yapılan daha ileri çalışmalarla yeniden test edilirse, periferik kandaki G72 protein konsantrasyonu, klinik değerlendirme ile birlikte şizofreni teşhisinde yardımcı olabilir. Yine şizofreni hastalığının genetik ve kognitif olarak kendi içinde heterojen bir hastalık olması da bir kısıtlılık olarak değerlendirilebilir.

Her ne kadar DSM-V'de şizofreni tiplendirmesi kaldırılmış olsa da çalışmaya alınan hastaların farklı alt tiplerden oluşu sonuçları etkileyebilir.



6. SONUÇ

Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu ile şizofreni hasta grupları arasında plazma G72 protein seviyeleri değerlendirilmiştir. Şizofreni gruplarımız tedavisiz ve akut alevlenme olarak belirlenmiştir.

1. Sağlıklı kontrol grubu ile şizofreni grubu arasında yapılan ölçümler karşılaştırıldığında plazma G72 protein seviyelerinin şizofreni grubunda düşük olduğu bulunmuştur.
2. Şizofreni hasta grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında akut alevlenme ve tedavisiz grubun plazma G72 düzeyleri arasında fark olmadığı gözlemlendi.
3. Şizofreni grubu; tedavisiz, akut alevlenme ve kontrol grupları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark olduğu, kontrol grubunun G72 düzeylerinin tedavisiz ve akut alevlenme grubundan anlamlı yüksek olduğu gözlemlendi.
4. Şizofreni ve kontrol gruplarında yaş ve klinik belirtiler ile G72 protein düzeylerinin korelasyonları incelendiğinde, şizofreni grubunda yaş, genel belirtiler ve toplam PANSS skorları arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu tespit edildi.
5. Hastalık süresi, tedavisiz hastalık süresi, pozitif ve negatif belirtiler ile G72 düzeyleri arasında ilişki olmadığı sonucuna ulaşıldı.

Sonuç olarak, plazma G72 protein düzeylerinin şizofreni için aday bir biyobelirteç olabileceğini öneriyoruz. Ancak güvenilirliğini ve geçerliliğini netleştirmek için daha büyük ve çeşitli etnik kökenleri içeren örneklem grupları ile ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Antipsikotik kullanımının plazma G72 protein seviyelerini etkileyebileceği düşünüldüğünde çalışmaya ilk epizod ve daha önce tedavi almamış şizofreni hastalarının alınması değerlidir.

7. KAYNAKLAR

1. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh sağlığı ve bozuklukları: Nobel Tıp Kitabevleri Kitapevleri Ltd.Şti. Ankara; 2015. 189-244 p.
2. Coyle JT. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. Cellular and molecular neurobiology. 2006;26(4-6):363-82.
3. Moghaddam B, Javitt D. From revolution to evolution: the glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. Neuropsychopharmacology. 2012;37(1):4-15.
4. Kantrowitz JT, Javitt DC. N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor dysfunction or dysregulation: the final common pathway on the road to schizophrenia? Brain research bulletin. 2010;83(3-4):108-21.
5. Ishiwata S, Hattori K, Sasayama D, Teraishi T, Miyakawa T, Yokota Y, et al. Plasma and cerebrospinal fluid G72 protein levels in schizophrenia and major depressive disorder. Psychiatry Research. 2017;254:244-50.
6. Bendikov I, Nadri C, Amar S, Panizzutti R, De Miranda J, Wolosker H, et al. A CSF and postmortem brain study of D-serine metabolic parameters in schizophrenia. Schizophrenia research. 2007;90(1-3):41-51.
7. Hashimoto K, Fukushima T, Shimizu E, Komatsu N, Watanabe H, Shinoda N, et al. Decreased serum levels of D-serine in patients with schizophrenia: evidence in support of the N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. Archives of general psychiatry. 2003;60(6):572-6.
8. Lin C, Chang H, Chen Y, Huang C, Tun R, Tsai G, et al. Distinctively higher plasma G72 protein levels in patients with schizophrenia than in healthy individuals. Molecular psychiatry. 2014;19(6):636-7.
9. Akyol ES, Albayrak Y, Aksoy N, Şahin B, Beyazyüz M, Kuloğlu M, et al. Increased serum G72 protein levels in patients with schizophrenia: a potential candidate biomarker. Acta neuropsychiatrica. 2017;29(2):80-6.
10. Sacchi S, Bernasconi M, Martineau M, Mothet J-P, Ruzzene M, Pilone MS, et al. pLG72 Modulates Intracellular D-Serine Levels through Its Interaction with D-Amino Acid Oxidase EFFECT ON SCHIZOPHRENIA SUSCEPTIBILITY. Journal of Biological Chemistry. 2008;283(32):22244-56.
11. Kvaajo M, Dhillia A, Swor D, Karayiorgou M, Gogos J. Evidence implicating the candidate schizophrenia/bipolar disorder susceptibility gene G72 in mitochondrial function. Molecular psychiatry. 2008;13(7):685-96.
12. Sadock B, Ruiz P. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry:11th edition, Sf:300-323: Walters Kluwer; 2015.

13. Ebert MH, Loosen PT, Nurcombe B. Current psikiyatri tanı ve tedavi. Birsöz S (Çeviri Ed). 2003;1.
14. Bleuler E. Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias. Zinkin, J., trans., 1950. International University, New York. 1911.
15. Koehler K. First rank symptoms of schizophrenia: questions concerning clinical boundaries. The British Journal of Psychiatry. 1979;134(3):236-48.
16. Ceylan ME. Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri şizofreni: AstraZeneca; 2001.
17. Vanier A. Semptom ve Psikoz. 6. İstanbul Psikanaliz Bulusmaları. 2004.
18. Sadock BJ, Sadock VA. Comprehensive textbook of psychiatry: lippincott Williams & wilkins Philadelphia, PA; 2009.
19. Ceylan M. Araştırma ve uygulamada biyolojik psikiyatri şizofreni. 1. Cilt. 2001;2:1-40.
20. Kültür S, Mete LŞ. Psikiyatri Temel El Kitabı (Eds C Güleç, E Köroğlu). Ankara, Hekimler Yayın Birliği. 1997:321-54.
21. Köroğlu E, Güleç C. Psikiyatri Temel Kitabı. 2. nci baskı. Hekimler Yayın Birliği, Ankara. 2007.
22. Ceylan M. Biyolojik Psikiyatri Şizofreni 1. cilt 4. baskı. 2009.
23. Tibbo P, Swainson J, Chue P, LeMelledo JM. Prevalence and relationship to delusions and hallucinations of anxiety disorders in schizophrenia. Depression and Anxiety. 2003;17(2):65-72.
24. Levinson DF. Molecular genetics of schizophrenia: a review of the recent literature. Current Opinion in Psychiatry. 2003;16(2):157-70.
25. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC, Herken H. Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar. 1Baskı Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. 2007;500:20-47.
26. Segal M, Avital A, Rojas M, Hausvater N, Sandbank S, Liba D, et al. Serum prolactin levels in unmedicated first-episode and recurrent schizophrenia patients: a possible marker for the disease's subtypes. Psychiatry research. 2004;127(3):227-35.
27. SM S. Stahl'ın temel psikofarmakolojisi. T Alkın (Çev Ed), İstanbul: Tıp Kitabevi. 2015:86-79.
28. Aniline O, Pitts FN. Phencyclidine (PCP): a review and perspectives. CRC Critical Reviews in Toxicology. 1982;10(2):145-77.
29. Lieberman JA. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. Biological psychiatry. 1999;46(6):729-39.

30. Piper M, Beneyto M, Burne TH, Eyles DW, Lewis DA, McGrath JJ. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: convergent clues from epidemiology and neuropathology. *Psychiatric Clinics*. 2012;35(3):571-84.
31. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC, Herken H. Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar. 1. Baskı Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. 2007;500:385-425.
32. Brown AS, Schaefer CA, Wyatt RJ, Goetz R, Begg MD, Gorman JM, et al. Maternal exposure to respiratory infections and adult schizophrenia spectrum disorders: a prospective birth cohort study. *Schizophrenia bulletin*. 2000;26(2):287-95.
33. Geddes JR, Verdoux H, Takei N, Lawrie SM, Bovet P, Eagles JM, et al. Schizophrenia and complications of pregnancy and labor: an individual patient data meta-analysis. *Schizophrenia bulletin*. 1999;25(3):413-23.
34. Bersani G, Taddei I, Manuali G, Ramieri L, Venturi P, Osborn J, et al. Severity of obstetric complications and risk of adult schizophrenia in male patients: a case-control study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2003;14(1):35-8.
35. Thomas HV, Dalman C, David AS, Gentz J, Lewis G, Allebeck P. Obstetric complications and risk of schizophrenia: effect of gender, age at diagnosis and maternal history of psychosis. *The British Journal of Psychiatry*. 2001;179(5):409-14.
36. Dalman C, Allebeck P. Paternal age and schizophrenia: further support for an association. *American Journal of Psychiatry*. 2002;159(9):1591-2.
37. Dalman C, Thomas HV, David AS, Gentz J, Lewis G, Allebeck P. Signs of asphyxia at birth and risk of schizophrenia: population-based case-control study. *The British Journal of Psychiatry*. 2001;179(5):403-8.
38. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2013;382(9904):1575-86.
39. Deveci A, DANACI AE. Şizofrenide erken uyarıcı belirtiler. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*. 2006;19(1):20-3.
40. Lieberman JA, Stroup T, Perkins DO. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Schizophrenia*: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2006.
41. Birliği AP. Ruhsal bozuklukların tanıs ve sayımsal elkitabı, beşinci baskı (DSM-5). Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı Çeviri editörü: Köroğlu E Ankara: Hekimler Yayın Birliği. 2013.
42. Herz MI, Lamberti JS, Mintz J, Scott R, O'Dell SP, McCartan L, et al. A program for relapse prevention in schizophrenia: a controlled study. *Archives of general psychiatry*. 2000;57(3):277-83.
43. Şizofreni IEG. 1. baskı. Ankara, Format Matbaacılık. 2006.
44. Stahl SM. *Essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications*: Cambridge university press; 2000.

45. Psikofarmakoloji YN. 2. baskı. Ankara: Çizgi Tıp Yayınları. 2003:20-53.
46. Coyle J, Leski M, Morrison J. The diverse roles of L-glutamic acid in brain signal transduction. Davis, K; Charney, D; Coyle, J. 2002:71-90.
47. Dingledine R, Borges K, Bowie D, Traynelis SF. The glutamate receptor ion channels. Pharmacological reviews. 1999;51(1):7-62.
48. Kew JN, Kemp JA. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology. Psychopharmacology. 2005;179(1):4-29.
49. Du Bois TM, Huang X-F. Early brain development disruption from NMDA receptor hypofunction: relevance to schizophrenia. Brain research reviews. 2007;53(2):260-70.
50. Hara MR, Snyder SH. Cell signaling and neuronal death. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2007;47:117-41.
51. Haberny KA, Paule MG, Scallet AC, Sistare FD, Lester DS, Hanig JP, et al. Ontogeny of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor system and susceptibility to neurotoxicity. Toxicological Sciences. 2002;68(1):9-17.
52. Nakazawa K, Quirk MC, Chitwood RA, Watanabe M, Yeckel MF, Sun LD, et al. Requirement for hippocampal CA3 NMDA receptors in associative memory recall. Science. 2002;297(5579):211-8.
53. Moghaddam B. Targeting metabotropic glutamate receptors for treatment of the cognitive symptoms of schizophrenia. Psychopharmacology. 2004;174(1):39-44.
54. Javitt DC LM. Neurochemical theories. Lieberman JA, Stroup TS, Perkins DO, editors. 2006;Textbook of Schizophrenia.:85-116.
55. Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. The American journal of psychiatry. 1991:1301-8.
56. Lee J, Rajakumar N. Role of NR2B-containing N-methyl-D-aspartate receptors in haloperidol-induced c-Fos expression in the striatum and nucleus accumbens. Neuroscience. 2003;122(3):739-45.
57. Chumakov I, Blumenfeld M, Guerassimenko O, Cavarec L, Palicio M, Abderrahim H, et al. Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2002;99(21):13675-80.
58. Sacchi S, Binelli G, Pollegioni L. G72 primate-specific gene: a still enigmatic element in psychiatric disorders. Cellular and molecular life sciences. 2016;73(10):2029-39.
59. Heresco-Levy U, Javitt DC, Ebstein R, Vass A, Lichtenberg P, Bar G, et al. D-serine efficacy as add-on pharmacotherapy to risperidone and olanzapine for treatment-refractory schizophrenia. Biological psychiatry. 2005;57(6):577-85.

60. Boks M, Rietkerk T, Van De Beek M, Sommer I, De Koning T, Kahn R. Reviewing the role of the genes G72 and DAOA in glutamate neurotransmission in schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*. 2007;17(9):567-72.
61. Badner J, Gershon E. Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Molecular psychiatry*. 2002;7(4):405-11.
62. Addington AM, Gornick M, Sporn AL, Gogtay N, Greenstein D, Lenane M, et al. Polymorphisms in the 13q33. 2 gene G72/G30 are associated with childhood-onset schizophrenia and psychosis not otherwise specified. *Biological psychiatry*. 2004;55(10):976-80.
63. Bass NJ, Datta SR, McQuillin A, Puri V, Choudhury K, Thirumalai S, et al. Evidence for the association of the DAOA (G72) gene with schizophrenia and bipolar disorder but not for the association of the DAO gene with schizophrenia. *Behavioral and Brain Functions*. 2009;5(1):28.
64. Hartz SM, Ho BC, Andreasen NC, Librant A, Rudd D, Epping EA, et al. G72 influences longitudinal change in frontal lobe volume in schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2010;153(2):640-7.
65. Schulze TG, Ohlraun S, Czerski PM, Schumacher J, Kassem L, Deschner M, et al. Genotype-phenotype studies in bipolar disorder showing association between the DAOA/G30 locus and persecutory delusions: a first step toward a molecular genetic classification of psychiatric phenotypes. *American Journal of Psychiatry*. 2005;162(11):2101-8.
66. Rietschel M, Beckmann L, Strohmaier J, Georgi A, Karpushova A, Schirmbeck F, et al. G72 and its association with major depression and neuroticism in large population-based groups from Germany. *American Journal of Psychiatry*. 2008;165(6):753-62.
67. Kotaka T, Ujike H, Okahisa Y, Takaki M, Nakata K, Kodama M, et al. G72 gene is associated with susceptibility to methamphetamine psychosis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2009;33(6):1046-9.
68. Wang M, Chen H-J, Zhang J, Li W, Xie X, Chang H-T. Identification of pLG72-induced oxidative stress using systemic approaches. *BioMed research international*. 2015;2015.
69. Mössner R, Schuhmacher A, Wagner M, Quednow BB, Frommann I, Kühn K-U, et al. DAOA/G72 predicts the progression of prodromal syndromes to first episode psychosis. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2010;260(3):209-15.
70. Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel RR. What does the PANSS mean? *Schizophrenia research*. 2005;79(2-3):231-8.
71. Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M, First MB. User's guide for the structured clinical interview for DSM-III-R: SCID: American Psychiatric Association; 1990.

72. First M, Spitzer R, Gibbon M, Williams J. Structured clinical interview for DSM-IV clinical version (SCID-I/CV, Version 2.0). New York: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute. 1997.
73. Özkürkçügil A, Aydemir O, Yıldız M, Danacı A, Köroğlu E. Structured clinical interview for DSM IV Axis I Disorders (SCID-I); Turkish adaptation and reliability study. *İlaç ve Tedavi Dergisi*. 1999;12:233-6.
74. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 1987;13(2):261-76.
75. Kostakoğlu A, Batur S, Tiryaki A, Göğüş A. Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi*. 1999;14(44):23-32.
76. Weickert CS, Weickert TW, Pillai A, Buckley PF. Biomarkers in schizophrenia: a brief conceptual consideration. *Disease markers*. 2013;35(1):3.
77. Yildiz M, Yazici A, Boke O. Demographic and clinical characteristics in schizophrenia: a multi center cross-sectional case record study. *Turk Psikiyatri Derg*. 2010;21(3):213-24.
78. Agerbo E, Byrne M, Eaton WW, Mortensen PB. Marital and labor market status in the long run in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*. 2004;61(1):28-33.
79. Mitchell JE, Dahlgren LA. Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *Am J psychiatry*. 1986;143(8):993-7.
80. Picciotto MR, Corrigall WA. Neuronal systems underlying behaviors related to nicotine addiction: neural circuits and molecular genetics. *Journal of Neuroscience*. 2002;22(9):3338-41.
81. Barr RS, Culhane MA, Jubelt LE, Mufti RS, Dyer MA, Weiss AP, et al. The effects of transdermal nicotine on cognition in nonsmokers with schizophrenia and nonpsychiatric controls. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(3):480-90.
82. Hambach B, Keyworth H, Lind J, Otte D, Racz I, Kitchen I, et al. Chronic nicotine improves short-term memory selectively in a G 72 mouse model of schizophrenia. *British journal of pharmacology*. 2014;171(7):1758-71.
83. AhnAllen CG, Bidwell LC, Tidey JW. Cognitive effects of very low nicotine content cigarettes, with and without nicotine replacement, in smokers with schizophrenia and controls. *Nicotine & Tobacco Research*. 2014;17(5):510-4.
84. Goff DC, Henderson DC, Amico E. Cigarette smoking in schizophrenia: relationship to psychopathology and medication side effects. *The American journal of psychiatry*. 1992.
85. Barnes M, Lawford BR, Burton SC, Heslop KR, Noble EP, Hausdorf K, et al. Smoking and schizophrenia: is symptom profile related to smoking and which antipsychotic medication is of benefit in reducing cigarette use? *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2006;40(6-7):575-80.

86. Gurpegui M, Martínez-Ortega JM, Jurado D, Aguilar MC, Diaz FJ, de Leon J. Subjective effects and the main reason for smoking in outpatients with schizophrenia: a case-control study. *Comprehensive Psychiatry*. 2007;48(2):186-91.
87. Iwana S, Kawazoe T, Park HK, Tsuchiya K, Ono K, Yorita K, et al. Chlorpromazine oligomer is a potentially active substance that inhibits human D-amino acid oxidase, product of a susceptibility gene for schizophrenia. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*. 2008;23(6):901-11.
88. Abou El-Magd R, Park H, Kawazoe T, Iwana S, Ono K, Chung S, et al. The effect of risperidone on D-amino acid oxidase activity as a hypothesis for a novel mechanism of action in the treatment of schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology*. 2010;24(7):1055-67.
89. Drews E, Otte D-M, Zimmer A. Involvement of the primate specific gene G72 in schizophrenia: from genetic studies to pathomechanisms. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2013;37(10):2410-7.
90. Abou Jamra R, Schmael C, Cichon S, Rietschel M, Schumacher J, Nöthen MM. Genes and Schizophrenia: The G72/G30 Gene Locus in Psychiatric Disorders: A Challenge to Diagnostic Boundaries? *Schizophrenia Bulletin*. 2006;32(4):599-608.
91. Korostishevsky M, Kaganovich M, Cholostoy A, Ashkenazi M, Ratner Y, Dahary D, et al. Is the G72/G30 locus associated with schizophrenia? Single nucleotide polymorphisms, haplotypes, and gene expression analysis. *Biological psychiatry*. 2004;56(3):169-76.
92. Schultz CC, Nenadic I, Koch K, Wagner G, Roebel M, Schachtzabel C, et al. Reduced cortical thickness is associated with the glutamatergic regulatory gene risk variant DAOA Arg30Lys in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(8):1747-53.
93. Labrie V, Wong AH, Roder JC. Contributions of the D-serine pathway to schizophrenia. *Neuropharmacology*. 2012;62(3):1484-503.
94. Corvin A, McGhee K, Murphy K, Donohoe G, Nangle J, Schwaiger S, et al. Evidence for association and epistasis at the DAOA/G30 and D-amino acid oxidase loci in an Irish schizophrenia sample. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2007;144(7):949-53.
95. Kim J, Kornhuber H, Schmid-Burgk W, Holzmüller B. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neuroscience letters*. 1980;20(3):379-82.
96. Sacchi S, Cappelletti P, Giovannardi S, Pollegioni L. Evidence for the interaction of D-amino acid oxidase with pLG72 in a glial cell line. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2011;48(1):20-8.
97. Molla G, Sacchi S, Bernasconi M, Pilone MS, Fukui K, Pollegioni L. Characterization of human D-amino acid oxidase. *FEBS letters*. 2006;580(9):2358-64.
98. Cadet JL, Kahler LA. Free radical mechanisms in schizophrenia and tardive dyskinesia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 1994;18(4):457-67.

99. Matsuzawa D, Hashimoto K. Magnetic resonance spectroscopy study of the antioxidant defense system in schizophrenia. *Antioxidants & redox signaling*. 2011;15(7):2057-65.
100. Bitanirwe BK, Woo T-UW. Oxidative stress in schizophrenia: an integrated approach. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2011;35(3):878-93.
101. Lin C-H, Chiu C-C, Huang C-H, Yang H-T, Lane H-Y. pLG72 levels increase in early phase of Alzheimer's disease but decrease in late phase. *Scientific reports*. 2019;9(1):1-9.
102. Vélez JI, Rivera D, Mastronardi CA, Patel HR, Tobón C, Villegas A, et al. A mutation in DAOA modifies the age of onset in PSEN1 E280A Alzheimer's disease. *Neural plasticity*. 2016;2016.
103. Lin C-H, Huang Y-J, Lin C-J, Lane H-Y, E Tsai G. NMDA neurotransmission dysfunction in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Current pharmaceutical design*. 2014;20(32):5169-79.
104. McDonald JW, Johnston MV. Physiological and pathophysiological roles of excitatory amino acids during central nervous system development. *Brain Research Reviews*. 1990;15(1):41-70.
105. Lin C-H, Yang H-T, Chiu C-C, Lane H-Y. Blood levels of D-amino acid oxidase vs. D-amino acids in reflecting cognitive aging. *Scientific reports*. 2017;7(1):1-10.
106. Di Maria E, Bonvicini C, Bonomini C, Alberici A, Zanetti O, Gennarelli M. Genetic variation in the G720/G30 gene locus (DAOA) influences the occurrence of psychotic symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2009;18(4):953-60.
107. Lin C-H, Chen P-K, Chang Y-C, Chuo L-J, Chen Y-S, Tsai GE, et al. Benzoate, a D-amino acid oxidase inhibitor, for the treatment of early-phase Alzheimer disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Biological psychiatry*. 2014;75(9):678-85.
108. Lin C-H, Lin C-H, Chang Y-C, Huang Y-J, Chen P-W, Yang H-T, et al. Sodium benzoate, a D-amino acid oxidase inhibitor, added to clozapine for the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Biological psychiatry*. 2018;84(6):422-32.
109. Lane H-Y, Lin C-H, Green MF, Helleman G, Huang C-C, Chen P-W, et al. Add-on treatment of benzoate for schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of D-amino acid oxidase inhibitor. *JAMA psychiatry*. 2013;70(12):1267-75.
110. Lin C-H, Huang C-L, Chang Y-C, Chen P-W, Lin C-Y, Tsai GE, et al. Clinical symptoms, mainly negative symptoms, mediate the influence of neurocognition and social cognition on functional outcome of schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2013;146(1-3):231-7.

111. Hsu W-Y, Lane H-Y, Lin C-H. Medications used for cognitive enhancement in patients with schizophrenia, bipolar disorder, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. *Frontiers in psychiatry*. 2018;9:91.
112. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34(7):939-.
113. Huang Y-J, Lin C-H, Lane H-Y, E Tsai G. NMDA neurotransmission dysfunction in behavioral and psychological symptoms of Alzheimer's disease. *Current neuropharmacology*. 2012;10(3):272-85.
114. Lin C-H, Lane H-Y, Tsai GE. Glutamate signaling in the pathophysiology and therapy of schizophrenia. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2012;100(4):665-77.



EKLER

EK-1. ETİK KURUL ONAYI



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SBÜ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı



Sayı : E.Kurul –E-19-2527

2527-no’lu çalışma

Hastanemiz Psikiyatri Kliniği’nden “Şizofreni Hastaları Ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Plazma G72 protein (D-amino acid oxidase activator:DAOA) Seviyelerinin Karşılaştırılması” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

21/02/2019

Prof. Dr. Hürrem Bodur
Etik Kurul Başkanı

EK-2. SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Adı Soyadı	
Dosya no/TC no	
Yaş	
Cinsiyet	1. Kadın 2. Erkek
İletişim numarası	
Adres	
Tarih	/...../.....
Medeni durum	1. Bekar (hiç evlenmemiş) 2. Evli 3. Boşanmış 4. Dul
Eğitim durumu	1. Okur yazar değil 2. Okur yazar 3. İlkokul mezunu 4. Ortaokul mezunu 5. Lise mezunu 6. Üniversite mezunu ve üzeri
Kimlerle yaşıyor	1. Yalnız 2. Ailesi ile 3. Bakım evi veya kurum 4. Arkadaşı ile 5. Diğer.....
Kardeş sayısı ve kaçınıcı kardeş	 kardeşler inci kardeş
Yaşadığı bölge	1. Kentsel bölge 2. Kırsal bölge 3. Diğer.....
Çalışma durumu	1. Çalışıyor 2. Çalışmıyor
Meslek	1. Serbest meslek 2. Memur 3. Çiftçi 4. Diğer.....
Yaşadığı hanenin aylık gelir miktarı (TL)	1. 0 – 500 TL 2. 500 – 1500 TL 3. 1500 – 3000 TL 4. 3000 – 4500 TL 5. 4500 –

Hastalığın başlangıç yaşı	
Hastalığın süresi:	/ay
Tedavisiz geçen süre:	/ay
En son kullandığı düzenli tedavinin süresi:	/ay
Hastanede yatış sayısı	1. Yaşı yok 2. Bir yatışı var 3. İki yatışı var 4. Üç yatışı var 5. Dört yatışı var 6. Diğer.....
Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü	1. Yok 2. Var.....
Ailede psikotik bozukluk öyküsü	1. Yok 2. Var.....
Ailede duygudurum bozukluğu öyküsü	1. Yok 2. Var.....
İntihar öyküsü	1. Yok 2. Var.....
Ailede psikiyatrik öyküsü var ise yakınlık derecesi	
Ek hastalık-madde kullanımı öyküsü	1. Alkol kullanımı..... (birim/gün) 2. Madde kullanımı..... 3. Sigara kullanımı..... (paket/yıl) 4. Hepatit 5. Hiv 6. Diğer.....
En son düzenli kullandığı tedavi	
Şimdiki klinik durum	1. Akut alevlenme şizofreni 2. Tedavisiz şizofreni
PANSS skoru	1. Pozitif Ölçek: 2. Negatif Ölçek: 3. Genel Psikopatoloji Ölçeği: 4. Toplam Puan:

EK-3. PANNS ÖLÇEĞİ

POZİTİF ÖLÇEK								
		Yok	Az	Hafif	Orta	Orta-Ciddi	Ciddi	Ağır
P1	Hezeyanlar	1	2	3	4	5	6	7
P2	Kavramsal düzensizlik	1	2	3	4	5	6	7
P3	Varsanlı davranış	1	2	3	4	5	6	7
P4	Eksitasyon	1	2	3	4	5	6	7
P5	Grandiyosite	1	2	3	4	5	6	7
P6	Şüphencilik/perseküsyon	1	2	3	4	5	6	7
P7	Hostilite	1	2	3	4	5	6	7

NEGATİF ÖLÇEK								
		Yok	Az	Hafif	Orta	Orta-Ciddi	Ciddi	Ağır
N1	Affekt küntleşmesi	1	2	3	4	5	6	7
N2	Emosyonel çekilme	1	2	3	4	5	6	7
N3	Uyum zayıflığı	1	2	3	4	5	6	7
N4	Pasif/apatik sosyal çekilme	1	2	3	4	5	6	7
N5	Soyut düşüncede zorluk	1	2	3	4	5	6	7
N6	Konuşmanın akış yetersizliği	1	2	3	4	5	6	7
N7	Stereotipik düşünce	1	2	3	4	5	6	7

GENEL PSİKOPATOLOJİ ÖLÇEĞİ								
		Yo k	A z	Hafif	Or ta	Orta-ciddi	Cid di	Ağ ı r
G1.	Bedensel kaygı	1	2	3	4	5	6	7
G2.	Anksiyete	1	2	3	4	5	6	7
G3.	Suçluluk duyguları	1	2	3	4	5	6	7
G4.	Gerginlik	1	2	3	4	5	6	7
G5.	Mannerizm ve postür	1	2	3	4	5	6	7
G6.	Depresyon	1	2	3	4	5	6	7
G7.	Motor retardasyon	1	2	3	4	5	6	7
G8.	İşbirliğine girmeme	1	2	3	4	5	6	7
G9.	Olağan dışı düşünce içeriği	1	2	3	4	5	6	7
G10.	Yönelim bozukluğu	1	2	3	4	5	6	7
G11.	Dikkat azalması	1	2	3	4	5	6	7
G12.	İçgörü ve muhakeme	1	2	3	4	5	6	7
G13.	İrade bozukluğu	1	2	3	4	5	6	7
G14.	İmpuls kontrolünde bozukluk	1	2	3	4	5	6	7
G15.	Zihin meşguliyeti	1	2	3	4	5	6	7
G16.	Etkin sosyal kaçınma	1	2	3	4	5	6	7

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler:

Adı-Soyadı: Meltem AYDINER YILMAZ

Doğum Yeri ve Tarihi:

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Yabancı Dili: İngilizce

Görev Yeri: S.B.Ü Ankara Şehir Hastanesi

E-posta Adresi:

Eğitim:

2019- Halen S.B. Ankara Şehir Hastanesi

2016-2019 SBÜ Ankara Numune SUAM

2014-2016 Gazi Üniveristesi Tıp Fakültesi

2006-2013 Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi

2001-2005 Samsun Tülay Başaran Anadolu Lisesi

1995-2001 Samsun Kazım Paşa İlköğretim Okulu

Ünvanları: 2013-2020 Doktor

Mesleki Deneyimi:

2019-Halen SBÜ Ankara Şehir Hastanesi Psikiyatri Kliniği (Asistan Hekim)

2016-2019 SBÜ Ankara Numune SUAM Psikiyatri Kliniği (Asistan Hekim)

2014-2016 Gazi Üniveristesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı
(Asistan Hekim)

2013-2014 Kastamonu Küre İlçe Devlet Hastanesi Acil Servisi (Pratisyen
Hekim)