



T.C.

SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RUH SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ŞİZOFRENİ HASTALARININ PERİFERİK KAN
MONONÜKLEER HÜCRELERİNDE KİNÜRENİN YOLAĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gizem Çağla AKTAŞ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Gülin ÖZDAMAR ÜNAL

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon
Birimi tarafından TTU-2022-8634 proje numarası ile desteklenmiştir.**

ISPARTA – 2023

BEYAN

“Şizofreni Hastalarının Periferik Kan Mononükleer Hücrelerinde Kiniürenin Yolağının Değerlendirilmesi” adlı Uzmanlık tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi SDÜ Tıp Fakültesi Uzmanlık Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Hazırlayan

Dr. Gizem Çağla AKTAŞ

Danışman

Doç. Dr. Gülin ÖZDAMAR ÜNAL

ÖNSÖZ

Asistanlığımın her aşamasında bana desteğini hissettiren, tez sürecimde ve zorlandığım her konuda yoluma ışık tutan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, psikiyatriye ve hayata dair çok şey öğrendiğim tez danışmanım Doç. Dr. Gülin Özdamar Ünal'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca gerek mesleki gerekse hayata bakış açısı ile ilgili kendilerinden çok şey öğrendiğim, değerli hocalarım Prof. Dr. İbrahim Eren, Prof. Dr. Duru Kuzugüdenlioğlu, Prof. Dr. İnci Meltem Atay, Doç. Dr. Faruk Kılıç, Doç. Dr. Arif Demirdaş, Doç. Dr. Abdullah Cem Şengül ve Dr. Öğretim Üyesi Gözde Bacık Yaman'a,

Tezimi hazırlama sürecimde yoğun çalışma temposuna rağmen zamanını ve bilgisini benimle cömertçe paylaşan, beni her zaman güler yüzüyle karşılayan Doç. Dr. Kuyaş Hekimler Öztürk'e,

Rotasyonlarım boyunca yeni bilgiler ve deneyimler edindiğim Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Nöroloji Ana Bilim Dalı ve Akdeniz Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı hocalarıma,

Asistanlık sürecimde ilk günümünden beri desteğiyle yanımda olan, kendisiyle tanıştığım ve çalıştığım için kendimi çok şanslı hissettiğim eş kıdemim Bektaş'a, zor zamanlarımda benden çok kaygılanan, mutluluğumda benimle sevinen Cemile'ye, tez ve asistanlık sürecimde teknik ve manevi desteğiyle yanımda olan Caner'e, Erdi'ye ve beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, bir aile olduğumuzu hissettiğim asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizin değerli hemşireleri, sekreterleri ve personeline,

Gerek uzmanlık sınavına hazırlanma sürecim, gerekse asistanlığım boyunca beni her an destekleyen, zaman zaman özel günlerine katılamayıp mazur gören tüm dostlarıma,

Bilgilerimin ve tecrübelerimin kaynağı olan ve ömür boyu öğrenmeye devam etmemi sağlayacak olan tüm hastalarıma,

Daha küçük bir çocukken psikiyatrist olma arzumu destekleyen, bana inanan, bu yolda beni yalnız bırakmayan, hayatım boyunca tüm zorlukları beraberce karşıladığımız, bana direnme gücü veren babam ve ablama,

Teşekkürlerimi sunarım.

Gizem Çağla AKTAŞ

Isparta- 2023



İÇİNDEKİLER

Sayfa

BEYAN.....	i
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLERİN DİZİNİ.....	viii
GRAFİKLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Şizofreni	5
2.1.1. Tanım	5
2.1.2. Tarihçe	5
2.1.3. Epidemiyoloji	6
2.1.4. Etiyoloji	7
2.1.5. Klinik Gidiş ve Prognoz	12
2.2. Kinürenin Yolağı.....	12
2.2.1. Triptofan Katabolizması	12
2.2.2. Kinürenin Yolağı Metabolitleri	15
2.2.3. Kinürenin Yolağında Görev Alan Enzimler	18
2.3. Kinürenin Yolağının İnflamatuvar Belirteçler ve NOS ile İlişkisi.....	21
2.4. Kinürenin Yolağı ile Şizofreni İlişkisi	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	26
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	56
ÖZET.....	58
ABSTRACT	60
KAYNAKLAR	62

EKLER.....	76
Ek 1. Etik Kurul Onayı.....	76
Ek 2. Bilimsel Araştırma Projeleri Kordinasyon Birimi Onayı	78
Ek 3. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu.....	79
Ek 4. Görüşme Formu	90
Ek 5. Ölçekler.....	92



KISALTMALAR DİZİNİ

2-$\Delta\Delta CT$	: Fold change (kat değişimi)
3-HAA	: 3-hidroksiantranilik asit
3-HAO	: 3-hidroksiantranilat-3,4-dioksijenaz
3-HK	: 3-hidroksikinürenin
5-HIAA	: 5-Hidroksiindolasetik asit
5-HT	: Serotonin
AA	: Antranilik asit
AADAT	: Aminoasit aminotransferaz
ACMS	: 2-amino-3-karboksimukonik-6-semialdehit
ACMSD	: 2-amino-3-karboksimukonatsemialdehit dekarboksilaz
ACTB	: Beta aktin
AhR	: Aril hidrokarbon reseptörü
AMPA	: Alfa-amino-3-hidroksi-5-metilisoksazol-4-propionik asit
AMPAR	: Alfa-amino-3-hidroksi-5-metilisoksazol-4-propionik asit reseptörü
APA	: Amerikan Psikiyatri Birliği
BB	: Bipolar bozukluk
BH4	: Tetrahidrobiopterin
BOS	: Beyin omirilik sıvısı
cDNA	: Complementer DNA
COMT	: Katekol-O-metiltransferaz
DISC1	: Disrupted in schizophrenia 1
DSM	: Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı
eNOS	: Endotelial nitrik oksit sentaz
G72	: D-amino acid oxidase activator
GAS	: Global Değerlendirme Ölçeği
GPR-35	: G protein ile kenetli reseptör-35
GRM3	: Glutamate metabotropic receptor 3
GTP	: Guanozin trifosfat
GTPCH-1	: GTP siklohidroksilaz 1
IDO	: İndolamin 2,3-dioksijenaz
IFN-γ	: İnterferon gama

IL	: İnterlökin
iNOS	: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
KAT	: Kinürenin aminotransferaz
KİDÖ	: Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği
KMO	: Kinürenin monooksijenaz
KP	: Kinürenin yolağı
KYN	: Kinürenin
KYNA	: Kinürenik asit
KYNU	: Kinüreninaz
LSD	: Liserjik Asit Dietilamid
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit
NAD	: Nikotinamid adenin dinükleotid
NMDA	: N-metil-D-Aspartat
NMDAR	: N-metil-D-Aspartat reseptörü
nNOS	: Nöronal nitrik oksit sentaz
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
NP	: Neopterin
NRG1	: Neurogulin 1
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PIC	: Pikolinik asit
PRODH	: Proline dehydrogenase
QPRT	: Kinolinat fosforibosiltransferaz
QUIN	: Kinolinik asit
RNA	: Ribonükleik asit
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SANS	: Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği
SAPS	: Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği
TDO	: Triptofan 2,3-dioksijenaz
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör alfa
TRP	: Triptofan
α7nAChR	: Alfa-7 nikotinik asetilkolin reseptörü

ŞEKİLLERİN DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. Kinürenin yolağında görevli enzim ve metabolitler	14
Şekil 2.2. Kinürenik asit reseptör özellikleri	16
Şekil 2.3. Kinürenin yolağı ve nitrik oksit sentaz etkileşimi	23



GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa

Grafik 4.1. Grupların cinsiyet özelliklerinin dağılımı.....	35
Grafik 4.2. Grupların çalışma durumunun dağılımı.....	36
Grafik 4.3. Gruplar arasında medeni durum	36
Grafik 4.4. Gruplar arasında sigara kullanımı	38
Grafik 4.5. Gruplar arasında genlerin relatif ekspresyon değişimleri.....	40



TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 3.1. cDNA sentez protokolü.....	31
Tablo 3.2. Kullanılan primer dizileri	32
Tablo 4.1. Grupların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	37
Tablo 4.2. Hasta ve sağlıklı grubun ortalama Ct düzeylerinin karşılaştırılması	39
Tablo 4.3. Hasta ve sağlıklı grubun serum ELISA seviyelerinin karşılaştırılması ...	39
Tablo 4.4. Hasta bireylerin klinik özelliklerinin gen ekspresyon düzeyleri ile ilişkisinin incelenmesi.....	41
Tablo 4.5. Klinik özellikler açısından serum ELISA düzeyleri ile ilişkinin şizofreni hastalarında incelenmesi	41
Tablo 4.6. Soygeçmişinde psikiyatrik hastalık öyküsü ile gen ekspresyon seviyeleri açısından ilişkinin şizofreni hastalarında incelenmesi	42
Tablo 4.7. Soygeçmişinde psikiyatrik hastalık öyküsü ile serum ELISA düzeyleri açısından ilişkinin şizofreni hastalarında incelenmesi	42
Tablo 4.8. Şizofreni hastalarında uygulanan klinik ölçekler ile gen ekspresyon seviyeleri arasındaki ilişkinin incelenmesi	43
Tablo 4.9. Şizofreni hastalarında uygulanan klinik ölçekler ile serum ELISA konsantrasyonları arasındaki ilişkinin incelenmesi	43

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Şizofreni, yeti yitiminin ilk on nedeni arasında yer alan kronik ve ciddi akıl hastalıklarından biridir. Şizofreninin semptomları arasında halüsinasyonlar, hezeyanlar gibi pozitif belirtiler, ilgi, motivasyon azlığı ve geri çekilme gibi negatif belirtiler, sosyal-mesleki işlevsellik ve öz bakımda bozulma gibi bilişsel belirtiler yer alır. Nüfusun yaklaşık %1'i farklı ülkeler, kültürel gruplar ve cinsiyetler arasında benzer oranlarla şizofreniden etkilenmektedir (1). Şizofreni hastalarına yönelik fazla sayıda çalışma yapılmasına rağmen hastalığın etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır (2).

Esansiyel bir aminoasit olan triptofanın (TRP) vücutta üç önemli görevi vardır: (i) genel protein sentezi; (ii) serotonin biyosentezi ve (iii) kinürenin yolağı (KP) yoluyla katabolizma. Vücuttaki TRP metabolizmasının çoğu, biyolojik süreçleri çeşitli şekillerde etkileyen KP ile gerçekleşir (3). Bu yolak nöroaktif bileşiklerin üretimine aracılık eder. Bu yolağın en önemli ürünleri kinolinik asit (QUIN), 3-hidroksikinürenin (3-HK) ve kinürenik asittir (KYNA) (4). KP'nin hız sınırlayıcı enzimleri olan indoleamin 2,3-dioksijenaz (IDO) ve triptofan 2,3-dioksijenaz (TDO) yol boyunca TRP'nin ne ölçüde metabolize edildiğini ve dolayısıyla biyolojik olarak aktif metabolitlerinin seviyelerini belirler (5). KP metabolitlerinin üretimi, TRP'nin N-formilkinürenine dönüşümünü katalize eden TDO ve IDO enzimleri tarafından başlatılır (6,7). N-formilkinürenin, temel metabolit kinürenini (KYN) oluşturmak üzere formamidaz enzimi tarafından parçalanır (8). Kinürenin kinüreninaminotransferaz (KAT) izozimleri tarafından kinürenik asite metabolize edilebilir, kinüreninaz ile antralinik aside çevrilebilir veya kinürenin monooksijenaz (KMO) tarafından 3-HK ve QUIN yoluyla nikotinamid adenin nükleotid (NAD⁺) üretebilir (9). Kinüreninaminotransferazları (KAT) tarafından kinüreninden üretilen kinürenik asit (KYNA), N-metil-D-aspartat (NMDA) ve alfa 7 nikotinik asetilkolin ($\alpha 7nACh$) reseptörlerinde bir antagonist olarak işlev görebilir (10). QUIN NMDA reseptöründe eksitotoksik bir agonisttir. KYNA ise bir glutamat reseptör agonistidir ve bu nedenle nöroprotektiftir. Nöroaktif özelliklere sahip olan üçüncü bir kinürenin olan 3-HK serbest radikal üretiminde rol oynar. Bu metabolitlerin her birinin endojen seviyelerindeki değişikliklerin, örneğin Parkinson hastalığı,

Alzheimer hastalığı ve Şizofreni gibi çeşitli nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojisinde rol oynadığı öne sürülmüştür. Bu nedenle kinüreninlerin sentezini hedeflemenin, çeşitli nörolojik/psikiyatrik bozuklukların tedavisinde yeni bir strateji olduğu düşünülmektedir (4).

Enflamasyon, enfeksiyon ve oksidatif stresle üretilen sitokinler ve reaktif oksijen türleri gibi proinflamatuvar moleküllerIDO enziminin aktivitesini arttırabilir. Enflamatuvar sürecin inhibisyonu, IDO aracılı TRP katabolizmasını engelleyebilir. Örneğin, pro-inflamatuvar sitokin interferon (IFN)-y, IDO'nun hem enzimatik aktivitesini hem de gen ekspresyonunu güçlü bir şekilde indükleyebilir. PGE 2 (Prostaglandin) veya TNF- α (Tümör Nekroz Faktör Alfa) gibi diğer inflamatuvar sitokinler, IFN-y ile sinerjik bir şekilde hareket ederek IDO aktivitesinde bir artışa neden olur. Bununla birlikte, interlökin (IL)-4 gibi anti-inflamatuvar sitokinler, IDO aktivitesini inhibe eder (11).

Şizofreninin patofizyolojisinde dopaminerjik nörotransmisyon bozukluğunun rol oynadığına dair çok sayıda çalışma mevcut olmasına rağmen etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır (12). Şizofreninin patofizyolojisi belirsizliğini korumakla birlikte son on yılda şizofrenideki inflamatuvar faktörler üzerine yapılan araştırmalar belirgin şekilde artmıştır (13). Preklinik ve klinik çalışmalardan elde edilen bulgular şizofrenide doğuştan ve edinsel immün yanıt düzensizliğinin ve nöroinflamatuvar yollardaki değişikliklerin rolünü desteklemektedir (14). Giderek artan sayıda kanıt şizofreninin klinik semptomlarıyla ilişkili metabolik/beyin değişikliklerinin bir aracısı olarak sitokinlerin rolünü işaret etmektedir (14–16). Şizofreni hastalarının periferik kanında, beyin omurilik sıvısında (BOS) ve prefrontal korteks nöronlarında yüksek düzeyde proinflamatuvar belirteçler ve sitokinler bulunmuştur (14). Şizofrenide IL-6 gibi sitokinlerin artan serum seviyesi, TRP'nin glutamaterjik NMDA reseptörlerinin bir antagonisti olarak işlev gören KYNA'ya dönüşmesini uyaran humoral bağışıklığın hiperaktivasyonu yoluyla B lenfosit proliferasyonunun uyarılmasında kritik bir rol oynar (14,17).

Şizofreninin KYNA hipotezi, KYNA'nın insan beynindeki NMDA ve $\alpha 7nACh$ reseptörlerinde doğal olarak oluşan astrosit türevli bir antagonist olduğu gerçeğine dayanmaktadır (18). Yüksek inflamatuvar aktivite, IFN-y tarafından güçlü

bir şekilde uyarılan ve diğer proinflatuar sitokinler tarafından bağımsız bir şekilde de indüklenebilen IDO'nun aktivitesini artırır. Bu da KYN ve KYNA seviyelerinin yükselmesine neden olur (10). Şimdiye kadar, psikiyatrik bozukluklarda inflamatuvar sitokinler ve IDO arasındaki ilişki üzerine yapılan çalışmalar ağırlıklı olarak depresyona odaklanmıştır. Şizofrenide IDO ve sitokinler arasındaki ilişkiye dair az sayıda çalışma vardır ve daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (11). KYNA konsantrasyonu, şizofreni hastalarının beyin dokusu veya BOS'unda artar, bunun sonucu olarak farklı hasta gruplarında birkaç grup tarafından tekrarlanmıştır (19). Şizofreni hastalarının plazmasında artmış KYN/TRP oranları bildirilmiştir (20,21). Ancak hastalıktaki periferik KYNA düzeylerine ilişkin bulgular şimdiye kadar tutarsız olmuştur (10).

Neopterin (NP), inflamatuvar durumlar için bir biyobelirteçtir ve IDO-1 gibi IFN-y tarafından yukarı regüle edilir (22). Bir pteridin türevi olan NP, insan monositleri/makrofajları ve mikrogliya hücreleri tarafından, makrofajlar ve sitokinler üreterek spesifik bağışıklığı yoğunlaştıran doğal hücre tepkisi ile ilişkili doğal hücre yanıtı ile ilişkili hastalık durumlarında üretilir ve salınır (23). Dopamin biyosentezinde NP, tirozin hidroksilaz için gerekli bir kofaktör olan tetrahidrobiopterin sentezindeki ilk ara maddedir. Şizofrenide NP anormallikleri üzerine önceki çalışmalar çelişkili bulgular bildirmiştir (24). 11 şizofreni hastasında BOS neopterin düzeylerini inceleyen bir çalışma, hastalar ve kontroller arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir (25). Başlangıçta, ortalama serum NP seviyesi, sağlıklı kontrollere göre daha önce antipsikotik kullanmamış şizofreni hastalarında anlamlı olarak daha yüksekken, tedavi sonrası NP düzeyinde önemli düşüş olduğunu gösteren bir çalışma mevcuttur (26).

KP'nin hücrelerde uyarılması genellikle geleneksel olarak, metabolit üretiminin analizi için kültür süpernatantlarına yönelik UHPLC ve GC-MS gibi tekniklerin kullanılmasıyla ölçülmüştür (27). İnflamasyon ve IDO aktivitesi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların çoğu, bu parametreleri plazmada incelemiş ve ancak IDO'yu içeren hücre tipini tanımlamamıştır. Periferik kan mononükleer hücreleri (PBMC), bireylerden rahatlıkla alınabilen ve enzimlerin gen ekspresyonu araştırmalarında kullanımı için kolay ulaşılabilir bir doku kaynağıdır. Şu anda, PBMC'ler üzerinden birçok genin ekspresyonunun ortaya konulduğu araştırmalar

yapılmaktadır. Ancak, şizofreni tanılı bireylerin PBMC'lerinde IDO ve diğer önemli enzimlerin mRNA ekspresyonunu kapsamlı bir şekilde değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada temel olarak şizofreni tanılı bireyler ile sağlıklı ve gönüllü bireylerin PBMC'lerinde IDO1, TDO2, IFN- γ , KYNU, KMO, AADAT, QPRT, NOS1 gen ekspresyonları ile serum KYN, NP, TRP seviyelerini karşılaştırılarak, düzeylerinin farklılık gösterip göstermediğinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca inflamasyon ve kinürenin yolağı metabolitleri ile şizofreninin klinik özellikleri arasındaki olası ilişki olup olmadığının ortaya konulması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Şizofreni

2.1.1. Tanım

Şizofreni, farklı klinik görünümlere sahip, oluşumunda genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı ancak etiyolojisinin tam olarak aydınlatılamadığı, tanısının klinik belirti ve bulgular yardımıyla konulabildiği, karmaşık bir psikiyatrik bozukluktur. Klinik görünümde hastalarda hezeyan ve halüsinasyonların hâkim olduğu pozitif semptomların yanında avolüsyon, aloji ve anhedoninin yer aldığı negatif semptomlar, anlamsız konuşma ve davranışlar, dikkat, yürütücü ve bilişsel işlevlerde bozulmalar, duygudurum anormallikleri ve ayrıca katatoni, stereotipik hareketler, akatizi, diskinezi gibi nöromotor sistemler ile ilgili bulgular görülmektedir (28).

2.1.2. Tarihçe

Hastalığın tanımlanmasında eski çağlardan günümüze kadar çeşitli değişiklikler yapılmıştır. İlk olarak 1800 yıllarda Benedict Morel hastalık için ‘demence precoce’ terimini kullanmış, ayrıca 1870’lerde Hecker hebefreniyi, Kahlbaum ise katatoniyi tanımlamıştır. Psikiyatrik hastalıklarda sınıflamanın öncüsü olan Kraepelin hastalığın bilişsel yıkımla gitmesi ve erken başlangıçlı olması nedeniyle bu vakaları ‘erken bunama’ ‘dementia praecox’ olarak adlandırmıştır (29). 1900’lerin başında Bleuler, Yunancada ayırık anlamında ‘schizein’ terimi ile akıl yerine kullanılan ‘phren’ teriminden oluşan ‘şizofreni’ sözcüğünü kullanmıştır. Ayrıca Bleuler şizofreni hastalarında temel belirtiler olarak tanımladığı autizm, ambivalans, asosiasyon, affekt olarak bilinen 4A belirtisine dikkat çekmiştir. Ayrıca 1930’larda Schneider tarafından ‘Schneiderian Belirtiler’ olarak tanımlanan dokuz psikotik belirtinin şizofreni hastalarında daha belirleyici olduğu düşünülmüştür (30).

Günümüzde ise şizofreni ilk olarak 1952 yılında Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından sınıflama sistemine dahil edilmiş ve ‘Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı’ (DSM)’nda şizofrenik reaksiyon şeklinde tanımlanmıştır. 1968’de güncellenmenin ardından DSM-II’de reaksiyon tanımı yerine bozukluk terimi

kullanılmıştır. Sonrasında 1980 yılında DSM-III ile şizofreni tanı kriterleri belirlenmiştir. 1994 yılında DSM-IV'te ise 'Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar' şeklinde sınıflandırılmıştır. Halen kullanılan ve 2013 yılında yayımlanan DSM-V'de ise alt tipler tanımlamadan çıkarılarak 'Şizofreni Spektrum ve Diğer Psikotik Bozukluklar' olarak yerini almıştır (31).

2.1.3. Epidemiyoloji

Şizofreni yaygınlığı açısından çeşitli veriler bulunmasına karşın genel olarak toplum nüfusunun yaklaşık %1'nin yaşam boyu şizofreniden etkilendiği, ayrıca şizofreni yıllık insidansının da yüz binde 10-54 arasında olduğu bildirilmektedir (32). Ülkemizde de bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiş olup yaşam boyu şizofreni yaygınlığının %0,9 olduğu belirtilmiştir (33).

2010 yılında yapılan küresel hastalık yükü çalışmasında şizofreninin psikiyatrik bozukluklar arasında en fazla yeti yitimine neden olduğu (34), uzun süreli yeti yitiminde dünyada ilk on hastalık arasında yer aldığı bildirilmiştir (35). Araştırmalarda, şizofreni tanılı bireylerin genel topluma göre ölüm riskinin daha yüksek olduğu ve ayrıca hastaların beklenen toplam yaşam süresinin genel toplumdan yaklaşık 10-25 yıl daha kısa olduğu ifade edilmektedir. Bu durumun en sık nedeninin de intihar ve kardiyovasküler hastalıklar olduğu bildirilmektedir (31).

Şizofreni tanısının genel olarak 20-35 yaş aralığında konulduğu gözlenmektedir, yaşlılıkla görülme sıklığı azalmaktadır (32). Geçmişte şizofreninin cinsiyetler arasında görülme sıklığı açısından farklılık olmadığı düşünülmeye karşın son dönemde yapılan çalışmalarda erkek kadın oranının 1,4:1 olduğu bildirilmiştir (36). Kadınlarda erkeklere göre daha geç başlangıçlı, daha selim seyirli ve bimodal dağılım göstermektedir (29,37).

Araştırmalar, kırsal nüfusa göre kentsel nüfusta, yerli halka göre göçmenlerde, toplumun düşük sosyoekonomik düzeydeki kesiminde ve hiç evlenmemiş bireylerde şizofreni görülme oranlarının daha fazla olduğunu göstermiştir (38).

2.1.4. Etiyoloji

Şizofreni oluşumu henüz net olarak açıklanamamasına karşın hastalığın etiyolojisinde genetik, çevresel ve sosyal faktörler gibi birçok etmenin rol oynadığı çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (39).

Kalıtım

Biriken kanıtlar şizofreni etyopatogenezinde genetik faktörlerin önemli bir etmen olduğunu desteklemektedir. Araştırmalar, bir kişinin şizofreni riskinin birinci derece akrabalarında hastalık varsa yaklaşık %10, ikinci derece akrabalarında hastalık varsa yaklaşık %3 olduğunu ortaya koymuştur. Monozigotik ikizlerde bir ikizin şizofreni riski, diğer ikizin şizofreni olması halinde %48 iken, dizigotik ikizlerde bu oran %12-14 olarak bildirilmiştir. Her iki ebeveyn de şizofreni hastası ise, çocuklarında şizofreni olma riski yaklaşık %40 belirtilmiştir (40).

Hastalık oluşumunda kalıtımın önemini araştırmak için evlat edinilen çocuklar üzerinde yapılan çalışmalar, şizofreni riskinin büyük ölçüde genetik faktörlere bağlı olduğunu ve çevresel değişikliklerin şizofreni tanılı biyolojik ebeveynlerden doğan çocuklarda hastalık riskini etkilemediğini göstermektedir (41). Ayrıca şizofreni hastası olan kardeşlerin genellikle aynı yaşta bozukluğun başlangıcını yaşamaları, şizofreninin genetik mirasının bir sonucu olduğunu ve ailede benzer genetik faktörlerin rol oynadığını ortaya koymaktadır (42). Birçok gen bölgesinin şizofreni oluşumunda genetik yatkınlığa katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Özellikle araştırmalar 1q, 5q, 6p, 8p, 10p, 13p, 15p ve 22q gibi genetik bölgelerin şizofreni riskiyle güçlü bir ilişkisi olduğunu göstermiştir. Ayrıca yapılan çalışmalarda şizofreni ile ilişkilendirilen bazı aday genler belirlenmiştir. Bu genler arasında DISC-1, GRM3, COMT, PRODH, NRG1, G72 ve RGS4 öne çıkmaktadır (43). Bu tür genetik çalışmalar, şizofreninin altında yatan genetik mekanizmaların anlaşılmasına katkı sağlamakta ve potansiyel tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine yardımcı olması açısından dikkati çekmektedir.

İntrauterin Anormallikler

Mevcut bulgular şizofreni etiyolojisinde prenatal faktörlerin de etkili olduğunu göstermektedir. Şizofreni etyopatogenezinde yer alan intrauterin anomaliler hastalığın anne karnında başladığına odaklanmaktadır. Hamilelik

sırasında meydana gelen kanama, erken doğum, asfiksi, gestasyonel diyabet, düşük doğum ağırlığı gibi önemli obstetrik komplikasyonlar ilerleyen dönemde şizofreni ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle ikinci trimesterde gerçekleşen anormallikler, enfeksiyonlar ve yoğun stres şizofreni riskini yaklaşık iki kat arttırdığı bildirilmiştir (42).

Ayrıca öyküsünde obstetrik komplikasyon bulunan şizofreni tanılı bireylerde hastalık belirtilerinin daha erken yaşlarda başladığı, komplikasyonlar ile erken başlama arasında doğrusal bir ilişki olduğu ve hastalığın seyrinde negatif belirtilerin daha baskın olduğu bildirilmektedir. Bu komplikasyonların genetik etmenler ile etkileşim içinde olduğu düşünülmektedir (44).

Nörokimyasal Etmenler

Şizofreni patofizyolojisinde dopaminerjik, adrenerjik, glutamaterjik ve serotonerjik nörotransmitter sistem anormallikleri etkili olduğu düşünülmektedir. Bu sinyal yollarındaki anormallikler bilişsel, davranışsal ve duygusal işlevlerde bozukluklara neden olabilmektedir (45).

Dopamin

Şizofreni tedavisinde klorpromazinin kullanılmasından sonra araştırmalar, dopamin aktivitesini artırıp psikotik belirtilere neden olan mezolimbik dopaminerjik disfonksiyon üzerine odaklanmıştır (46). Amfetamin benzeri maddelerin dopaminerjik sistemi etkileyerek dopamin salınımını artırması ve bunun sonucunda şizofrenide görülen psikotik belirtilere yol açması bu hipotezi desteklemektedir (47). Ayrıca pozitron emisyon tomografisine dayalı yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarının beyin striatumlarında artmış dopamin aktivitelerinin olduğu gösterilmiştir (48).

Bununla birlikte şizofreni hastalarında mezokortikal dopaminerjik aktivitenin azaldığı ifade edilmektedir. Frontal lob lezyonuna sahip insan ve hayvan örnekleri ile şizofreni hastalarının negatif semptomları arasındaki benzerliklere dayanarak, şizofreninin negatif semptomlarının kökeninin frontal hipodopaminerji kaynaklı olabileceği varsayımı yapılmaktadır (49).

Sonuç olarak dopamin reseptör antagonistlerinin şizofreninin pozitif semptomlarına iyi gelmesine karşın negatif semptomlarda etkisiz kalması, dopamin hipotezinin şizofreninin patofizyolojisindeki diğer nörotransmitter sistemlerin rollerini de içerecek şekilde genişletilmelidir (45).

Glutamat

Psikomimetik ajanlar olan fensiklidin ve ketaminin NMDA glutamat reseptörlerini bloke ederek şizofreniye benzer psikotik semptomlar ve nörobilişsel bozukluklara neden olduğu gözlemine dayanarak, şizofrenide glutamaterjik mekanizmaların potansiyel bir rolü olduğu önerilmiştir (50). Bu hipoteze göre şizofrenide NMDA reseptör işlev ve aktivitesinin azaldığı düşünülmektedir.

İnternöronlardaki NMDA reseptör kaybının, glutamat iletiminde aşırı uyarıma yol açarak disinhibisyonu arttırdığı ve bunun sonucunda kortikal bölgelerde artmış glutamat ile eksitotoksiteye neden olduğu, bu durumların da şizofrenideki birçok belirtiyeye yol açtığı bildirilmektedir (51).

Şizofreni ve sağlıklı kontrollerle yapılan postmortem bir çalışmada, şizofreni hastalarının hipokampus ve talamuslarında veziküler glutamat taşıyıcıların ekspresyonlarının azaldığını bulmuştur (52). Ayrıca beyin görüntüleme çalışmalarında şizofreni tanılı bireylerin çeşitli beyin bölgelerinde NMDA reseptör aktivitesinin azaldığı gözlemlenmiştir (53). Preklinik çalışmalar da fensiklidin gibi NMDA reseptör antagonistlerinin uygulanması sonrası hayvanlarda ortaya çıkan şizofreni benzeri davranışlar bu görüşü desteklemektedir (54).

Serotonin

Triptofandan, triptofan hidroksilaz enzimi aracılığıyla sentezlenen serotonin beyin sapı rafe çekirdeğinde sentezlenip çeşitli beyin bölgelerine projeksiyonlar yapmaktadır. Şizofreni etiolojisinde serotonin hipotezi, serotonerjik etkinliği bilinen LSD (Liserjik Asit Dietilamid) ve meskalinin psikoz benzeri belirtilere neden olması ve klopapin gibi dopamin antagonizması yanında serotonin antogonisti olan atipik antipsikotiklerin şizofreni tedavisinde faydalı etkilerine dayanmaktadır (55).

Bununla birlikte serotoninin dopamin sistemi üzerinde düzenleyici etkileri mevcuttur. Kuramsal olarak 5-HT_{2A} reseptörlerinin antagonizması, 5-HT_{1A}

reseptörlerinin ise agonizması dopaminin striatumda aşağı akış yönünde salınımını tetikler. Striatumdaki dopaminin bu disinhibisyonu, özellikle tipik antipsikotiklere bağlı ekstrapiramidal belirtileri hafifletebilmekte ve ayrıca mezokortikal dopaminerjik yol kaynaklı negatif semptomların iyileşmesine katkıda bulunabilmektedir (56,57).

Yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarının BOS'larında (Beyin omurilik sıvısı) 5-HIAA (5-Hidroksiindolasetik asit) düzeylerinin hastaların ventriküler genişleme ve kortikal atrofileri ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (58). Ayrıca şizofreni hastalarında yapılan görüntüleme çalışmalarında, hastaların özellikle dorsalateral prefrontal korteks ve anterior singulat kortekslerinde artmış serotonerjik aktivasyon olduğu bulunmuştur (59). Ek olarak şizofreni hastalarında yapılan bir postmortem çalışmada, hastaların prefrontal kortekslerinde 5-HT_{2A} reseptörlerinde ve serotonin geriliminde azalma olduğu gösterilmiştir (60).

Noradrenalin

Noradrenalinin şizofreni etiyolojisindeki yeri tam olarak aydınlatılamamış olup tartışmalı veriler bulunmaktadır.

Literatürde yapılan bazı araştırmalarda ilaçsız şizofreni tanılı bireylerin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla yüksek noradrenalin düzeyleri olduğu ve bu durumun akut psikotik alevlenme dönemleri ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (61). Ayrıca atipik antipsikotiklerin 5-HT_{2C} reseptörlerini bloke edip artmış noradrenalin seviyelerine yol açarak şizofrenideki negatif belirtilere olumlu etki yapabileceği düşünülmektedir (31,62).

Endokanabinoid Sistem

Endokanabinoid sistemi, nöromodülatör etkileri nedeniyle birçok beyin fonksiyonunun düzenlenmesinde önemli bir role sahip olmakta ve psikiyatrik hastalıkların tedavisinde potansiyel yeni hedefler olarak dikkati çekmektedir (63).

En yaygın kullanılan yasadışı uyuşturucu maddelerden birisi olan esrarın, psikoz için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmekle birlikte genetik yatkınlığı olan bireylerde kullanılan miktara bağlı olarak da psikotik belirtilere yol

açabilmektedir. Bu durum bazı şizofreni hastalarında endokanabinoid sistemdeki değişikliklerin etiyojide etkili olabileceğini göstermektedir (64).

Şizofreni hastalarında yapılan postmortem çalışmalarda, hastaların dorsolateral prefrontal korteks, anterior ve posterior singulat kortekslerinde artmış kanabinoid reseptör 1 düzeyleri olduğu gösterilmiştir (65). Ayrıca hastaların plazma periferik kan mononükleer hücrelerinde artmış kanabinoid reseptör 1 ekspresyon seviyeleri bulunmuştur. Ek olarak kanabinoid reseptör 1 gen ekspresyonu ile pozitif ve negatif semptom ölçeği skoru arasında pozitif, bilişsel işlevsellik arasında ise negatif korelasyon saptanmıştır (66).

Nörogörüntüleme Çalışmaları

Son dönemde şizofrenideki yapısal beyin görüntüleme çalışmalarına yönelik artmış bir ilgi bulunmaktadır. Sonuçlar genel olarak şizofrenide beyin hacim farklılıklarının olduğunu göstermektedir.

Şizofreni hastalarında yapılan geniş çaplı bir metaanalizde, hastaların ortalama serebral hacimlerinin daha küçük, tam tersi ortalama toplam ventrikül hacimlerinin ise daha büyük olduğu tespit edilmiştir. Bu metaanalizde hastalarda en düşük hacme sahip serebral bölgeler bilateral amigdala, hipokampus ve parahipokampus olarak görülmüştür (67).

Ayrıca şizofreni hastaları ile sağlıklı kardeşlerinde yapılan bir beyin görüntüleme çalışmasında, hasta grubun frontal lob gri cevher hacminde azalma gözlenirken, şizofreni hastaların sağlıklı kardeşlerinin üçüncü ventrikül hacimlerinin genişlediği ve kısmen serebral hacimlerinin azaldığı tespit edilmiştir (68). Ek olarak yapılan aile çalışmalarında da tutarlı sonuçlar elde edilmiş, şizofreni hastaların birinci derece akrabalarında artmış lateral ventrikül ve BOS hacimleri gösterilmiştir (69). Mevcut bulgular bu yapısal değişikliklerin şizofreni genetiği ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

İşlevsel beyin görüntüleme çalışmalarında şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla azalmış dorsolateral prefrontal korteks aktivitesi olduğu bildirilmektedir. Ayrıca ilk epizod ve kronisite kazanmış şizofreni hastalarında gözlenen hipofrontalitenin negatif belirtiler ile ilişkili olduğu ifade edilmektedir (70).

2.1.5. Klinik Gidiş ve Prognoz

Şizofreni sinsi başlangıçlı olup prodrom dönemindeki silik belirtiler hastalığın tanısını koymayı güçleştirmektedir. Prodrom dönemi ardından sanrı veya varsanı gibi pozitif belirtilerin klinik tabloya hâkim olması sonrası tanı konulmasına kadar geçen süre yaklaşık 2-5 yıl kadardır (71). Şizofreni hastalarının klinik seyirleri incelendiğinde, hastaların yaklaşık üçte birinin tedavi ile tam iyileşme sağladığı, üçte birinin ilk epizod sonrası tedaviye rağmen kısmen fayda gördüğü, diğer üçte bir kısmının ise tedaviye dirençli olduğu ve ilk atak sonrası tedaviye yanıt verenler dahil hastaların beş yıllık izleniminde yaklaşık %80'inde nüks yaşandığı görülmüştür (72).

Şizofreni seyrinde iyi prognoz kriterleri evli olma, kadın cinsiyet, kırsal kesimde ikamet etmek, hastalığın ani ve pozitif belirtilerle başlaması, tedaviye erken başlangıç, aile duygu dışavurumunun düşük olmasıdır. Bekar veya boşanmış olmak, erkek cinsiyet, kentsel kesimde ikamet etmek, hastalığın sinsi ve negatif belirtilerle başlaması, tedaviye geç başlangıç, aile duygu dışavurumunun yüksek olması kötü prognoz kriterleridir (29,31,73).

Şizofreni tanılı bireylerin genel topluma göre ölüm oranlarının 2-4 kat daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Şizofreni hastalarında en sık ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır.. Ayrıca hastaların yaklaşık yarısı hayatlarının belirli bir döneminde intihar girişiminde bulunurken, yaklaşık on hastadan birin ise intihar nedeniyle hayatını kaybetmektedir (74).

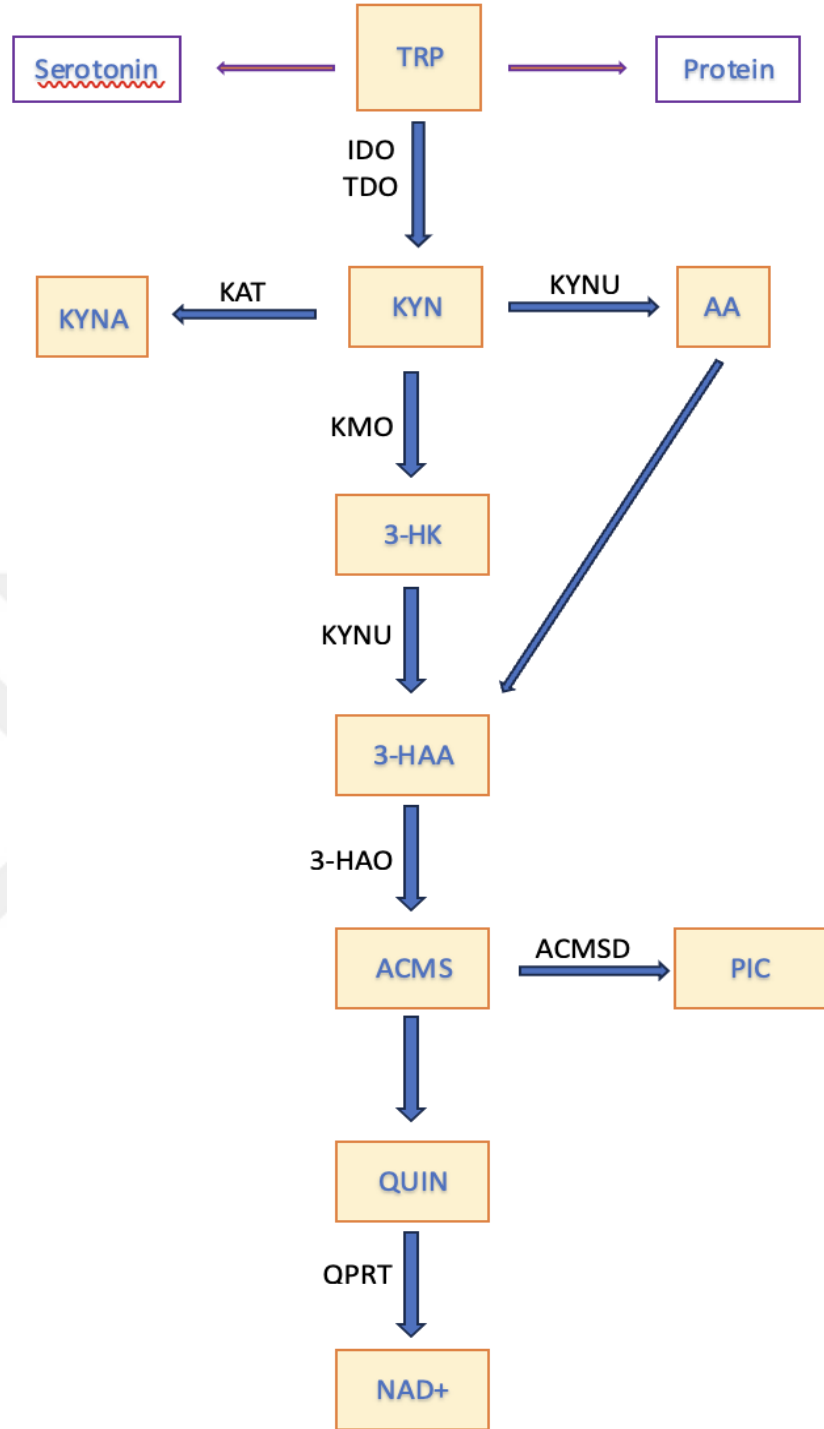
2.2. Kinürenin Yolağı

2.2.1. Triptofan Katabolizması

Triptofan (TRP) sadece diyet ile alınan esansiyel bir aminoasit olup protein sentezi yanında özellikle serotonin ve melatonin sentezinde de önemli bir rolü bulunmaktadır. TRP esasen iki yolla metabolizma olmakta, büyük çoğunlukla kinürenin yolu sorumlu tutulmaktadır (75). TRP insan vücudunda %90 oranında albümine bağlı olarak bulunurken, daha az oranda serbest formda dolaşımda gözükmektedir. TRP sadece serbest haldeyken özel aminoasit taşıyıcıları yardımıyla kan beyin bariyerini geçebilmektedir (76,77).

Diyet ile alınan TRP'nin en büyük bölümü gastrointestinal sistemde kullanılmakta olup çok az bir kısmı beyinde hidroksilasyon yolu ile serotonin sentezinde görev almaktadır (78,79). Öncelikle hidroksilasyon yoluyla 5-hidroksi triptofana, hız kısıtlayıcı triptofan hidroksilaz enzimi ile metabolize olmaktadır. Sonrasında da serotonine, amino asit dekarboksilaz enzimi aracılığıyla dönüşmektedir (80,81). Serotonin kan beyin bariyerini geçemese de, insan vücudunun farklı anatomik bölgelerinde üretilmekte ve beyinde bir nörotransmitter-nöromodülatör, periferde otokrin veya parakrin iletim ile bir hormon ve ayrıca hücre içi sinyal molekülü olarak görev almaktadır (82).

TRP'nin en önemli metabolizması kinürenin (KYN) yolu olup TRP'nin, İndolamin 2,3-dioksijenaz (IDO) ve Triptofan 2,3-dioksijenaz (TDO) aracılığıyla N-formilkinürenine dönüşmesi ile başlamaktadır. Formamidaz enzimi aracılığıyla yolak KYN oluşumu ile devam etmektedir. Bu basamak TRP'nin hız kısıtlayıcı basamağı olduğu için görev alan enzimler TRP metabolizmasında büyük bir öneme sahiptir (83). Ardından bir transaminasyon reaksiyonu ile KYN, Kinürenin aminotransferaz (KAT) enzimi aracılığıyla, özellikle KAT-II ile Kinürenik asite (KYNA) metabolize olur (84). Bunun yanında KYN, Kinürenin monooksijenaz (KMO) enzimi ile 3-hidroksikinürenine (3-HK), kinüreninaz (KYNU) enzimi ile antranilik asite (AA) katalize olmaktadır. Sonrasında, KYNU enzimi aracılığıyla veya AA'nın hidroksilasyonu ile 3-HK'den, 3-hidroksiantranilik asit (3-HAA) oluşmaktadır. Ardından 3-HAA'dan, 3-hidroksiantranilat-3,4-dioksijenaz (3-HAO) enzimi yardımıyla 2-amino-3-karboksimukonik-6-semialdehit (ACMS) oluşmaktadır. Bu basamağı ACMS'nin, enzimatik olmayan spontan bir yolla QUIN'e (kinolinik asit) dönüşmesi izlemekte iken bunun yanında ortamda 2-amino-3-karboksimukonatsemialdehit dekarboksilaz (ACMSD) olması halinde pikolinik asite (PIC) dönüşmesi sağlanmaktadır. Yolağın en son basamağında ise QUIN, kinolinat fosforibosiltransferaz (QPRT) aracılığıyla, ATP sentezinde elektron taşıyıcılığı görevi olan ve kinürenin yolağının son ürünü olan nikotinamid ribonükleotide metabolize olmaktadır (Şekil 2.1) (85,86).



Kısaltmalar; TRP: Triptofan, IDO: İndolamin 2,3-dioksijenaz, KAT: Kinürenin aminotransferaz, KYNA: Kinürenik asit, KMO: Kinürenin monooksijenaz, 3-HK: 3-hidroksikinürenin, KYNU: Kinüreninaz, AA: antranilik asit, 3-HAA: 3-hidroksiantranilik asit, 3-HAO: 3-hidroksiantranilat-3,4-dioksijenaz, ACMS: 2-amino-3-karboksimumkonat-6-semialdehit, KYN: Kinürenin, ACMSD: 2-amino-3-karboksimumkonatsemialdehit dekarboksilaz, QUIN: Kinolinik asit, PIC: Pikolinik asit, QPRT: Kinolinat fosforibosiltransferaz, NAD+: Nikotinamid adenin dinükleotid, TDO: Triptofan 2,3-dioksijenaz

Şekil 2.1. Kinürenin yolağında görevli enzim ve metabolitler (85)

2.2.2. Kinürenin Yolağı Metabolitleri

Kinürenin

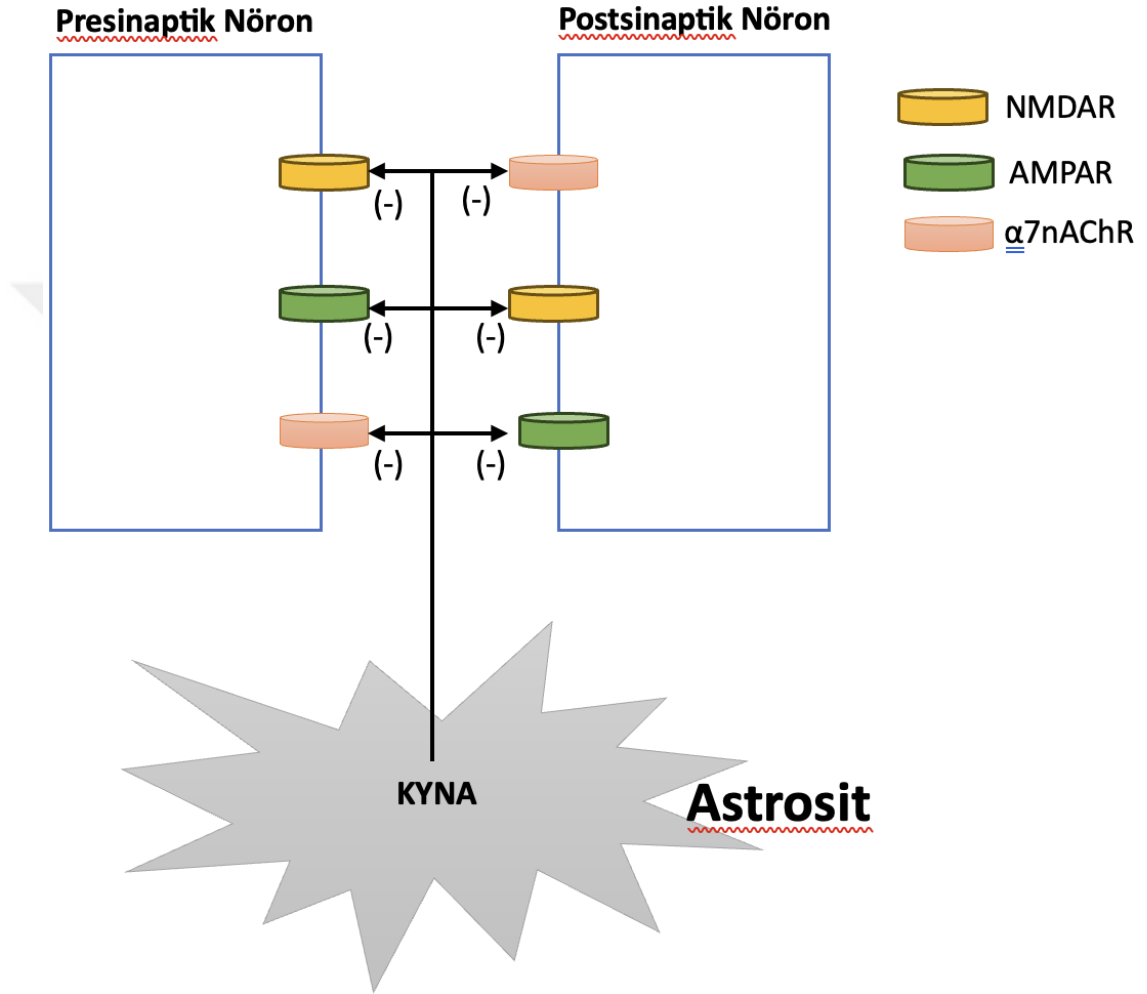
KYN, TRP'nin nikotink aside metabolizmasındaki bir ara ürün olup normal şartlar altında beyin kinüreninin büyük çoğunluğu periferik kaynaklardan elde edilmekte ve KYN, kan beyin bariyerini aminoasit taşıyıcıları aracılığıyla etkili ve kolay bir şekilde geçebilmektedir (87). Önemli bir ara bileşik olan KYN, yolağın iki ayrı yöndeki basamağa ayrılmasına aracılık eder. Bunlardan biri N-metil-D-Aspartat (NMDA) glutamat reseptörü agonist etkili, eksitotoksik nöronal hasara neden olan nörotoksik QUIN iken, diğeri tam tersi NMDA reseptör antagonist etkili, nöroprotektif KYNA'dır (88).

Çeşitli nedenler ile bağışıklık sisteminin aktivasyonu sonucunda IDO enziminin uyarılması ile birlikte, kan ve beyin gibi vücudun çeşitli kısımlarında KYN seviyelerinin artış gösterdiği bilinmektedir (89). Periferik inflamasyonla indüklenen bu KYN artışı, beyinde depresyon, şizofreni gibi psikiyatrik rahatsızlıklarla ilişkilendirilmiştir (90). IDO aktivasyonu sonucu indüklenen KYN'nin, doğal öldürücü hücrelerinde reaktif oksijen türleri aracılığıyla hücre ölümüne yol açabileceği belirtilmiştir. Bununla birlikte aynı çalışmada antioksidan olarak bilinen N-asetil sistein tedavisinin, hücreleri KYN kaynaklı apoptozdan tamamen koruyabileceği bildirilmiştir (91).

Kinürenik Asit

TRP'nin katabolik yolundaki anahtar ara ürün olan KYN'nin geri dönüşümsüz transaminasyonu ile KAT enzimi aracılığıyla oluşan KYNA'nın, hem beyinde hem de diğ periferik organ ve yapılarda nöroprotektif, antikonvülsan, antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri olduğu düşünülmektedir (92). Merkezi sinir sisteminde oligodentrosit ve astrositlerde üretildiği gözlemlenen KYNA, kan beyin bariyerini geçme yeteneği bakımından sınırlı bir etkiye sahiptir (93). KYNA'nın en önemli özelliği AMPA (alfa-amino-3-hidroksi-5-metilisoksazol-4-propionik asit), NMDA ve kainat reseptörleri olan glutamat reseptör komplekslerini bloke etmesidir (Şekil 2.2). Bu durum nörodejeneratif birçok hastalığın tedavisinde nöroprotektif olarak KYNA analoglarının araştırılmasına neden olmuştur (94).

Ayrıca bunun yanında KYNA'nın, nikotinik reseptör ailesinden alfa-7 nikotinik asetilkolin reseptörlerini ($\alpha 7$ nAChR) inhibe etme yeteneğine sahip olduğu düşünülmektedir (95) (Şekil 2.2). Aynı şekilde, aril hidrokarbon reseptörleri (AhR) ve G protein ile kenetli reseptör-35 (GPR-35) üzerine agonistlik kabiliyetine de sahiptir (96).



Şekil 2.2. Kinürenik asit reseptör özellikleri (97)

Kısaltmalar; KYNA: Kinürenik asit, NMDAR: N-metil-D-Aspartat reseptörü, $\alpha 7$ nAChR: Alfa-7 nikotinik asetilkolin reseptörü, AMPAR: Alfa-amino-3-hidroksi-5-metilisoksazol-4-propionik asit reseptörü

KYNA'nın yüksek düzeylerde NMDA antagonist etkileri ile glutamaterjik işlev bozukluğuna yol açarak bireylerde bilişsel işlevlerde bozulmalara ve birtakım psikotik belirtilere neden olduğu düşünülmektedir. Yapılan araştırmalarda şizofreni spektrumunda olan hastaların kan ve beyin omurilik sıvılarında KYNA düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir (98).

3-Hidroksikinürenin

Kinürenin yolağının ara bir metaboliti olan ve rahatlıkla kan beyin bariyerini geçebilen 3-HK, mikrogliyalarda KYN'den KMO enzimi aracılığıyla oluşturulmaktadır (Şekil 1). 3-HK, kinürenin yolağında büyük ölçüde oksidatif hasarı ve hücre ölümünü tetikleyebilen nörotoksik metabolitlerden biri olarak kabul edilmektedir (99). 3-HK ve 3-HAA'nın, ROS aracılı apoptozis yanında mitokondriyal disfonksiyona yol açarak nöropsikiyatrik bozuklukların oluşumunda önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (100). Yapılan çalışmalarda Parkinson ve Alzheimer tanılı hastaların serum ve beyin omurilik sıvılarında 3-HK konsantrasyonlarının arttığı gösterilmiştir (101,102).

Kinolinik Asit

Zayıf kan beyin bariyeri geçiş özelliği olan QUIN, NAD ve nikotinamid kaynağı olup makrofaj, mikrogliya ve dentritik hücrelerde nonenzimatik olarak ACMS'den sentezlenmektedir (Şekil 2.1) (103). QUIN, NMDA reseptör agonist etkisiyle glutamaterjik aktivitenin uyarılmasına ve bunun sonucunda glutamat salınımında artışa, ROS salınımı artışıyla da lipid peroksidasyonuna sebep olmaktadır (104).

Ayrıca QUIN'in, bir nörotoksin, gliotoksin, pro-oksidan ve proinflamatuvar mediatör olarak çeşitli etkileri olduğu ve son yıllarda depresyon, şizofreni gibi birçok önemli nöropsikiyatrik hastalığın nöropatogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir (105). Yapılan hayvan çalışmalarında, sıçanlara doğrudan intraserebral veya nöronal hücre kültürlerine QUIN uygulanmasının nöronal yıkıma neden olduğu gözlenmiştir. QUIN'in nörotoksitesi, glial hücrelere ve nöronlara zarar verip nöronal apoptozisi hızlandırır ve nöroplastisiteyi engeller (106).

QUIN'in beyindeki etkileri aslında sentezi ve metabolizmasında görev alan iki enzimin performansı ile ilişkilidir. İnflamatuvar süreçlerin olduğu durumlarda QPRT enziminin reaksiyon hızı, 3-HAO enziminin reaksiyon hızından 80 kat daha yavaş olduğu, bunun sonucu olarak beyinde QUIN metabolit üretiminin NAD⁺'a dönüşümünden daha çok gerçekleşip QUIN birikimine neden olduğu iddia edilmiştir (107).

Son olarak, glutamat reseptörleri üzerinde tam tersi etkileri olduğu düşünülen QUIN'in KYNA'ya oranı nörotoksik bir belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmektedir. Kronik inflamatuvar koşullarda beyinde IDO enzim aktivitesinin artmasıyla QUIN'in arttığı, KYNA'nın ise azaldığı ve bunun sonucunda QUIN/KYNA oranının arttığı görülmüştür (108).

Pikolinik Asit

Kan beyin bariyerini geçiş özelliği tam olarak bilinmeyen PIC, kinürenin yolağın en son metabolitlerinden olup ACMSD enzimi aracılığıyla ACMS metabolitinden sentezlenmektedir (Şekil 2.1). PIC, endojen nöroprotektan ve doğal demir-bakır şelatörü olup onu katabolize edip uzaklaştıran herhangi bir enzim tanımlanmamıştır ve tamamen değişmeden idrar veya safra aracılığıyla uzaklaştırılmaktadır (109). Ayrıca hücrel büyüme kontrol edip antitümoral, antiviral ve antifungal etkileri olduğu iddia edilmektedir (104).

PIC'inde, KYNA gibi QUIN kaynaklı nörotoksiteyi antagonize ettiği bilinmekle birlikte KYNA ile karşılaştırıldığında bu etkisi PIC'in daha zayıftır (110).

2.2.3. Kinürenin Yolağında Görev Alan Enzimler

İndolamin 2,3-Dioksijenaz

IDO, IDO1 ve IDO2 şeklinde iki alt tipi olmakla birlikte IDO2 alt tipi açısından insanlardaki işlevi hakkında yeterli düzeyde bilgi yoktur. Bu konuda sınırlı sayıda insan çalışması vardır (111). IDO1, kronik inflamatuvar durumlarda (özellikle IFN- γ ile) aktive olmakta ve TRP'nin KYN'ye katabolize olmasında hız kısıtlayıcı enzim olarak görev yapmaktadır (112). Ayrıca birçok bakteriyel ve viral yapının, patojen ilişkili moleküler paternlere sahip bileşiklerin IDO1 enzim ekspresyonunu aktive ettiği bildirilmektedir (113). IDO enzimi daha çok ekstrahepatik dokularda yer almakla birlikte IDO1 enzimi ağırlıklı olarak immün sistemin antijen sunan hücrelerinde (monosit, makrofaj ve dendritik hücreler) eksprese edilmektedir (114).

Literatürde birçok çalışmada, kinürenin yolağının ilk ürünü olan KYN ile bu yolağın substratı olarak kullanılan TRP'nin birbirine oranı (KYN/TRP oranı) IDO enzim aktivitesinin bir göstergesi olarak kullanıldığı görülmektedir. Psikotik bozukluk, bipolar bozukluk, depresyon gibi çeşitli psikiyatrik bozukluklarda IDO

enzim aktivitesini araştıran çalışmalarda, KYN/TRP oranının yükseldiği gösterilmiştir (115).

Bağışık sistemi ile ilişkili önemli etkileri olan IDO1 enzimine karşı geliştirilen IDO1 inhibitörlerinin kanser gibi çeşitli hastalıklarda terapötik faydası olduğu ve ayrıca yakın gelecekte COVİD-19 tedavisinde de yardımcı olabileceği düşünülmektedir (116).

Triptofan 2,3-Dioksijenaz

1930’lu yıllarda keşfedilen TDO enzimi, IDO enzimi gibi kinürenin yolağının ilk basamağında hız kısıtlayıcı enzim olarak görev yapmaktadır. TDO enzimi, IDO enziminin aksine daha çok hepatik dokularda yer almaktadır. Yine IDO’nun aksine TDO enzimi daha dar substrat özgüllüğüne sahiptir (117).

Son yıllarda TDO2 enzimi, hem kanser hem de nöropsikiyatrik bozuklukların tedavisinde umut verici bir hedef olarak ilgi görmektedir (118).

Kinürenin Monooksijenaz

KMO, TRP’nin ana metabolizması olan kinürenin yolağında görev alan mitokondriyal bir enzimdir. KMO enzimi, substratı KYN’yi nörotoksik ürünler olan 3-HK ve QUIN’e metabolize ederken nöroprotektif metabolit olan KYNA oluşumunu azaltmaktadır (119).

KMO enziminin, başta Alzheimer, Parkinson olmak üzere birçok nörodejeneratif ve nöropsikiyatrik hastalıkların oluşumunda etkili olabileceği dşnlmekte ve bu hastalıklar için ilgi çekici yeni ilaç hedefi olarak görülmektedir (119).

KMO enziminin inhibisyonu, kinürenin yolağının önemli bir noktasında olduğundan, yolağı dengelemek ve hastalıkların ilerlemesini önlemek veya hafifletmek için potansiyel bir terapötik hedef haline gelmektedir. KMO enzimini bloke etmekle sadece 3-HK ve QUIN metabolitlerinin seviyelerinin azalmayacağı, aynı zamanda KAT enzimi aracılığıyla oluşturulan KYNA düzeyinin artacağı belirtilmektedir (120).

Kinürenin Aminotransferaz

KAT enziminin dört izotipi olmakla birlikte KAT izoenzimleri, KYN'nin KYNA'ya metabolize olmasına neden olan piridoksal-5-fosfat bağımlı enzim ailesinin üyeleridir. Memeli beyinde KYNA üretiminde asıl sorumlu KAT II enzimi olarak gözükmektedir (121). KAT enzimi, insan genomunun 4. kromozom uzun kolunda bulunan aminoadipat aminotransferaz (AADAT) geni tarafından kodlanmaktadır (122).

KAT enzimi kinürenin yolağında kilit role sahip olduğundan, birçok nörodejeneratif ve nöropsikiyatrik bozuklukların tedavisinde öne çıkan bir hedef olarak gözükmektedir. Son dönemde yapılan çalışmalarda psikotik bozukluk hastalarında KYNA seviyelerinin yüksek olduğu, bu enzimin bloke edilmesi ile bu hastalarda terapötik faydalar görüldüğü bildirilmektedir (123).

Kinüreninaz

KYNU enzimi, aminotransferaz süper ailesinin bir üyesi olup sırasıyla KYN ve 3-HK'yi hidrolize ederek AA ve 3-HAA metabolitlerine katalize etmektedir (124). KYNU enzimi KYN'ye kıyasla 3-HK'yi daha fazla katalize etme eğilimi göstermektedir ve 3-HAA metabolitine dönüşme olasılığı daha yüksektir. İmmün sistem üzerine 3-HK metaboliti ile aynı etkileri olduğu düşünülen 3-HAA, yolağın nörotoksik bir ara ürünüdür (125). Literatürde KYNU enziminin proinflatuar etkileri daha çok psikiyatri dışı çalışmalarda gösterilmiştir (126).

Kinolinat Fosforibozil Transferaz

QPRT enzimi, QUIN'in (Nikotinamid adenin dinükleotide (NAD) metabolize olmasında anahtar bir rolü vardır ve kinürenin yolağında görev alan son enzimdir. Ayrıca QPRT enziminin, aktif kazpaz-3'ün aşırı üretimini bloke ederek spontan hücre ölümünü engellediği bildirilmiştir (127). QUIN metabolitinin üretimine neden olan 3-HAO enziminin aktivitesinin, QPRT enzim aktivitesine kıyasla daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu durumun da QUIN metabolitinin sentezinin, NAD⁺'ın oluşumuna göre daha fazla olmasına ve patolojik koşullarda nörotoksik QUIN metabolitinin birikimine yol açtığı bildirilmiştir (128).

2.3. Kinürenin Yolağının İnflamatuvar Belirteçler ve NOS ile İlişkisi

İnflamasyonun kinürenin yolağında görev yapan birçok enzim ve metabolitler ile ilişkisi tanımlanmakla birlikte özellikle yolağın ilk basamağına önemli etkileri olduğu gösterilmiştir. T lenfositler aracılığıyla patojen durumlara karşı salınan IFN- γ , IDO'nun en kritik uyarıcısıdır. Bu molekül özellikle monosit, makrofaj ve dentritik hücrelerde IDO enzim ekspresyonunu belirgin bir şekilde arttırmaktadır (129). Bu durum da yolağın aşağı akış yönünde hızlanmasına ve sonraki basamaklardaki QUIN, 3-HK gibi nörotoksik bileşiklerinin oluşumunun artmasına yol açmaktadır (130). Fareler üzerinde yapılan bir hayvan çalışmasında IDO enziminin kalıtsal eksikliğinde, inflamatuvar durumların farelerde depresif belirtilere yol açmadığı gözlemlenmiştir (131). Ayrıca IDO'ya benzer şekilde çeşitli inflamatuvar süreçlerde kinürenin yolağında görev alan KMO ve KYNU enzimlerinin de ekspresyonlarının arttığı bildirilmiştir (132).

İnflamatuvar durumlarda kan beyin bariyerinin geçirgenliğinin arttığı, bunun da çeşitli psikiyatri hastalıklarında olduğu gözlemlenmiştir. Kinürenin yolağındaki kan beyin bariyerini zor geçen QUIN gibi nörotoksik metabolitlerin de bu inflamatuvar durumlarda beyne geçişinin daha kolay olduğu düşünülmektedir. Bu tip metabolitlerin periferik kanda daha yüksek olmalarına karşın kan beyin bariyeri geçişinin kolaylaştığı durumlarda beyindeki seviyelerinde önemli düzeyde değişiklikler olabilmektedir (133,134).

Bağışıklık sistemi hücreleri, inflamasyon veya enfeksiyon durumlarında artan enerji gereksinimleriyle karşı karşıyadır ve bu bağlamda yeterli miktarda NAD⁺ üretimi hayati önem taşır. Bu nedenle, inflamatuvar koşullar altında, kinürenin yolaklarının son aşamalarından biri olan NAD⁺ üretimi ile ilişkilendirilen QUIN'in katabolizmasında bir artışın olduğu düşünülmektedir. Bu mekanizma, bağışıklık sisteminin enerji gereksinimini karşılamak ve inflamatuvar tepkiyi düzenlemek amacıyla önemli bir rol oynamaktadır (135).

İnflamasyonun kinürenin yolağı üzerine etkileri yanında kinürenin yolağında görev alan metabolitlerin de inflamatuvar süreçler üzerine etkileri vardır. KYN'nin ROS artışı ile hücre apoptozisine neden olduğu, KYNA'nın TNF- α 'yı bloke ederek antiinflamatuvar özellik gösterdiği, tam tersi QUIN'in ise proinflamatuvar sitokin

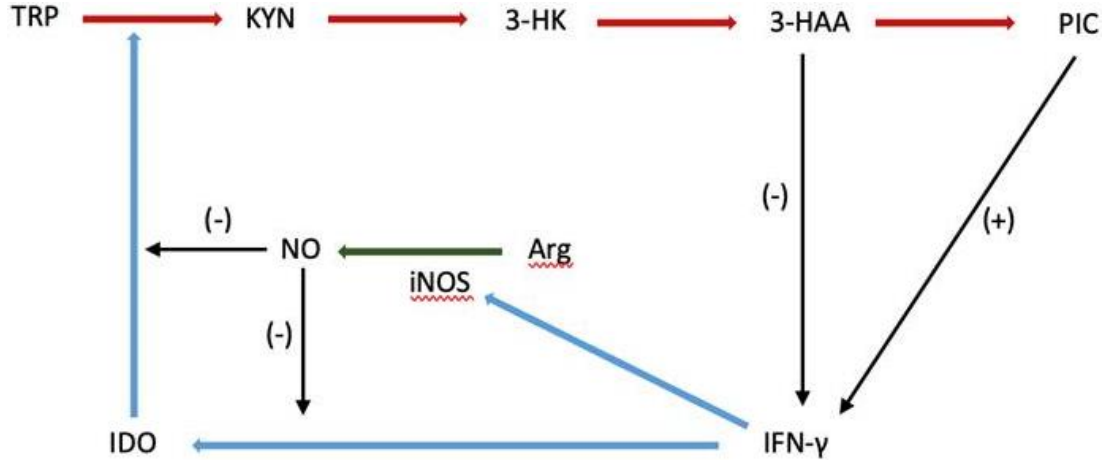
üretimini arttırdığı, ayrıca 3-HAA ve 3-HK'nin de çeşitli mekanizmalar ile prooksidan etkileri olduğu bildirilmektedir (129,136).

Neopterin (NP) ilk olarak arı larvaları ve arı sütünde saptanmıştır. İnsan vücudunda NP'nin en güçlü indükleyicisi olan IFN- γ tarafından monosit veya makrofajların uyarılması sonucu NP salınımı olduğu gösterilmiştir. NP, GTP siklohidroksilaz 1 (GTPCH-1) enzimi tarafından guanozin trifosfattan (GTP) üretilmektedir (137). NP idrar ve serumda kolaylıkla tespit edilebilmektedir. Ayrıca NP, hücrel immün yanıtın önemli bir belirteci olarak bilinmektedir (138).

NP'nin ROS ile ilişkili olduğu, TNF- α salınımını arttırdığı, hidroksil radikalleri aracılığıyla hücrelerde oksidatif hasara yol açtığı ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) enzimini aktive ederek nitrik oksit (NO) oluşumunu arttırdığı bildirilmiştir (139,140). Yayınlar NP seviyelerinin arttığı daha çok inflamatuvar, otoimmün, enfeksiyöz, nöropsikiyatrik hastalıklarda ve malignitelerde gösterilmiştir (138).

IFN- γ 'nın IDO ve GTPCH-1 enzimlerinin güçlü bir indükleyicisi olması NP'nin kinürenin yolağı ile ilişkisi olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde, birçok inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklarda IDO enzim aktivitesinin dolaylı göstergesi olan KYN/TRP oranının NP ile pozitif korelasyon gösterdiği, kanser hastalarında da artmış KYN/TRP oranına, NP konsantrasyon yüksekliğinin eşlik ettiği bildirilmiştir (141).

Nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin üç izoformu olup NOS1, NOS2 ve NOS3 genleri aracılığıyla kodlanmaktadır. Üretilen NO'nun çok büyük kısmı nNOS enzimi aracılığıyla gerçekleşmektedir. Monosit ve makrofaj hücrelerinde NOS enzimi IFN- γ aracılığıyla aktive olduğu, NO üretiminin aksadığı durumlarda ise dengeleyici bir mekanizma olarak IDO enzim aktivitesinin arttığı bildirilmiştir (142). NO, kinürenin yolağında IDO'nun önemli bir düzenleyicisi olup bunu da IDO'nun IFN- γ tarafından indüklemesini engelleyerek, proteozom aracılığıyla IDO yıkımını arttırarak ve doğrudan inhibe ederek gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Ayrıca kinürenin metabolitleri olan 3-HAA'nın iNOS enzimini inhibe, PIC'ın ise IFN- γ aracılığıyla aktive ettiği bildirilmektedir (143) (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Kinürenin yolağı ve nitrik oksit sentaz etkileşimi (143)

Kısaltmalar; IDO: İndolamin 2,3 Dioksijenaz, TRP: Triptofan, KYN: Kinürenin, 3-HAA: 3-hidroksiantranilik asit, PIC: Pikolinik Asit, IFN- γ : İnterferon gama, Arg: Arjinin, NO: Nitrik Oksit, iNOS: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz, 3-HK: 3-Hidroksikinürenin.

2.4. Kinürenin Yolağı ile Şizofreni İlişkisi

Kinürenin yolağında görev alan bazı enzim ve metabolitlerin nöropsikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinde etkili olduğuna dair çeşitli çalışmalar bulunmakla birlikte bu yolağın metabolitlerinin sinir sisteminin işleyişi ve nörotransmitter seviyeleri üzerinde etkili olabileceği iddia edilmektedir. Ayrıca inflamatuvar süreçlerle bağlantılı olarak kinürenin yolağı şizofreni, duygudurum bozuklukları, nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (144). Teorik olarak TRP'nin asıl metabolizmasının gerçekleştiği kinürenin yolağının inflamasyon ile aktive olması sonucu TRP'nin serotonin yerine bu yolağa kayacağı ve serotonin seviyesinin azalacağı düşünülmektedir. Ancak kinürenin yolağının nöropsikiyatrik hastalıklar oluşumunda etkisinin bu kadar basit açıklanamayacağı, serotonin azlığından bağımsız olarak asıl etkinin kinürenin ve nöroaktif metabolitlerinin karmaşık etkileşimlerinden kaynaklanabileceği daha olası görülmektedir (145).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda şizofreni etiyolojisinde inflamasyon ile kinürenin yolağı arasında önemli bir etkileşim olduğunu gösteren kanıtlar artmaktadır. Şizofrenide inflamatuvar mediyatörler kinürenin yolağında dengesizliğe yol açmakta ve metabolize olan kinürenin metabolitlerinin nörotransmitter sistem modülasyonu ile çeşitli psikotik semptomların temelini oluşturduğu düşünülmektedir (146).

KYNA, NMDA ve $\alpha 7nACh$ reseptörü antagonisti olup şizofreni ile ilgili KYNA hipotezi, bu metabolitin glutamat reseptörlerini etkilemesi nedeniyle şizofreni ile ilişkilendirilmiştir. Bu hipoteze göre, yüksek seviyelerde KYNA varlığı, glutamaterjik ve dopaminerjik nörotransmisyonu sıkı bir şekilde düzenler ve bu da psikotik semptomlar ve bilişsel bozulmalar gibi şizofreni belirtileri ile ilişkilendirilmiştir (147). Ayrıca interleukin (IL)-6 ve IL-1 β şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarında yükseldiği ve bunun da KYNA üretimini arttırdığı bildirilmiştir (148). Deneysel araştırmalar, şizofreninin negatif belirtileri yanında bilişsel bozulmalarının tedavisinde umut vaat eden yeni bir farmakolojik strateji olarak KAT-II enziminin inhibisyonunu güçlü bir şekilde desteklemektedir (147). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar da şizofrenide KYNA hipotezini desteklemektedir. Deneysel olarak KYNA uygulamalarının NMDA reseptör antagonistlerine benzer şekilde, hafıza ve bilişsel fonksiyonlarda bozulma yanında lokomotor aktivitede artma, azalmış sosyal etkileşim ve ödül devrelerinde bozulmaya yol açtığı görülmüştür (149).

Şizofrenide IL-1, TNF- α ve IFN- γ gibi proinflamatuvar mediyatörlerin artarakIDO enzim aktivitesinin indüklendiği, TRP katabolizmasının KYN'ye doğru kaydığı ve bunun sonucunda da KYNA seviyesinin arttığı ve glutamaterjik dengesizliğe yol açtığı belirtilmiştir. Ayrıca IDO enziminin rs9657182 alel polimorfizminin şizofreni ile ilişkili olduğu görülmüştür (150). Beyinde ve karaciğer dokularında etkili olan TDO enzimi de IDO gibi mevcut TRP metabolizmasını kontrol etmektedir. Şizofreni hastalarının postmortem frontal kortekslerinde TDO enzim ekspresyonunun arttığı görülmüştür (151).

Günümüzde yapılan çalışmalar, QUIN üretimini azaltarak nörodejeneratif bozukluklarda nöronal eksitotoksisiteyi azaltmak için KMO enzim inhibitörlerine yönelmiştir. Bu yönde geliştirilen Ro 61-8048 gibi KMO inhibitörlerinin antikonvülsif, nöroprotektif ve antidiskinetik etkileri olduğu keşfedilmiştir. Ancak KMO enzim aktivitesinin bloke edilmesi, yolağın KYNA üretimine doğru kaymasına yol açacaktır. Bu yüzden KMO enziminin inhibisyonunun, klinik araştırmalardan önce hayvan çalışmalarında nöronal etkileri dikkatlice değerlendirilmesi gerektiği görülmektedir (152).

Mevcut yayınlarda şizofreni hastalarında kinürenin yolağının rolünü değerlendiren çeşitli çalışmalar olmasına rağmen bu yolda olan enzim ve metabolitlerin kapsamlı bir şekilde incelendiği ve değerlendirildiği araştırmaların yeterli düzeyde olmadığı gözlenmektedir. Bizim bu çalışmamızda remisyon dönemindeki şizofreni tanılı bireyler ile herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmayan sağlıklı bireyler arasında PBMC’lerde IDO1, KMO, TDO2, AADAT, KYNU, NOS1, IFN- γ , QPRT enzimlerinin gen ekspresyon seviyeleri ile serum TRP, NP, KYN düzeyleri karşılaştırılmaktadır. Ayrıca şizofreni hastalarında kinürenin yolağı enzim ve metabolitleri ile hastaların klinik özelliklerinin inflamatuvar süreç etkisi altında olası ilişkisi araştırılmaktadır. Çalışmamız sonuçlarının şizofreni etiyolojisinin daha iyi açıklanmasına katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırmamız için etik kurul onayı Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 23.12.2021 tarihinde 353 sayılı karar numarası ile alınmıştır (Ek-1). Bu çalışmamız Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (TTU-2022-8634) (Ek- 2).

Araştırmamız, bir vaka-kontrol çalışması olarak planlanmıştır. Çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran, DSM V tanı ölçütlerine göre şizofreni teşhisi almış ve çalışmaya katılmak için gerekli kriterlere uyan 60 hasta ile kontrol grubunu içermektedir. Kontrol grubu, hasta grubuyla benzer sosyodemografik özelliklere sahip olup, DSM V tanı ölçütlerine göre herhangi bir psikiyatrik hastalığı bulunmayan 60 sağlıklı gönüllü katılımcıdan oluşturulmuştur. Tüm gönüllüler çalışmaya katılmadan önce araştırmanın amacı ve yöntemi açısından detaylı bir şekilde bilgilendirilmiş ve tüm katılımcılardan “Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu” ile yazılı ve sözlü onamları alınmıştır (Ek-3).

Hasta Grubun Dahil Edilme Ölçütleri;

- DSM-V tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı olması
- Yaşının 18-65 aralığında olması
- Okuma yazma bilme
- Çalışmaya gönüllü katılımının olması

Hasta Grubun Hariç Tutulma Ölçütleri;

- DSM-V tanı ölçütlerine göre şizofreni dışında ek ruhsal hastalığının bulunması
- Psikotik alevlenme döneminde olma
- Kronik sistemik inflamatuvar hastalığının veya malignite tanısının olması
- İmmüsupresif, kortikosteroid, anti-inflamatuvar tedavisinin bulunması
- Gebe veya lohusa olma

Kontrol Grubun Dahil Edilme Ölçütleri;

- Yaşının 18-65 aralığında olması
- Okuma yazma bilme
- DSM-V tanı ölçütlerine göre ruhsal bir rahatsızlığının olmaması
- Çalışmaya gönüllü katılımının olması

Kontrol Grubun Çalışmadan Hariç Tutulma Kriterleri;

- DSM-V tanı ölçütlerine göre ruhsal herhangi bir hastalığının olması
- Kronik sistemik inflamatuvar hastalığının veya malignite tanısının olması
- Anti-inflamatuvar, immunsupresif veya kortikosteroid tedavisinin olması
- Gebe veya lohusa olma

Yöntem

Çalışmaya katılan kişiler, DSM-V Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Kılavuzu (SCID-V) kullanılarak seçilmiştir. Şizofreni tanısı doğrulandıktan sonra, sağlıklı kontrol grubu için herhangi bir psikiyatrik hastalık tanısı dışlanmıştır. Katılımcıların sosyodemografik ve klinik bilgileri detaylı olarak form aracılığıyla kaydedilmiştir. Katılımcılara Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SAPS), Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SANS), Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği (KİDÖ) ve Global Değerlendirme Ölçeği (GAS) uygulanmıştır. Çalışmaya katılan bireylerden, EDTA içeren kan tüplerine ikişer adet olmak üzere 10 ml venöz periferik kan örneği alınmıştır. Bu kan örnekleri santrifüj edilmiş ve serum ile plazma örnekleri ayrılarak -80°C dondurucuda saklanmıştır. Kan örnekleri, Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı araştırma laboratuvarında analiz edilmiştir. Bu laboratuvarında elde edilen veriler, istatistiksel analizler için kullanılmıştır.

Kullanılan Ölçekler

Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği

Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (Scale for the Assessment of Positive Symptoms) pozitif belirtilerin nicelleştirilmesi amacıyla kullanılan geniş ve kapsamlı ölçeklerden biridir. Bu ölçek, Nancy C. Andreasen tarafından

geliştirilmiştir ve kısa adıyla SAPS olarak bilinir. Toplamda 34 madde ve 4 alt ölçek içerir. Her bir madde için, semptomun derecesini belirtmek amacıyla 0=Semptom yok, 1=Şüpheli, 2=Hafif, 3=Orta, 4=Belirgin, 5=Şiddetli şeklinde puanlanmaktadır. Erkoç ve arkadaşları tarafından ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (153).

Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği

Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) negatif belirtileri nicelleştirmek amacıyla geliştirilmiş geniş ve kapsamlı ölçeklerden biridir. Bu ölçek, Nancy C. Andreasen tarafından geliştirilmiş ve kısa adıyla SANS olarak bilinir. Toplamda 25 madde ve 5 alt ölçek içerir. Her bir madde için, semptomun şiddetini belirtmek amacıyla 0=Semptom yok, 1=Şüpheli, 2=Hafif, 3=Orta, 4=Belirgin, 5=Şiddetli şeklinde puanlanmaktadır. 1991 yılında Erkoç ve arkadaşları tarafından ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (154).

Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği

Ruhsal hastalıkların bireyin işlevselliği üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla kullanılan bu ölçek 24 farklı maddeden oluşmakta ve hastanın farklı işlevsellik alanlarını değerlendirmek için altı farklı alt boyuta ayrılmıştır. Bu alt boyutlar otonomi, mesleki ve bilişsel işlevsellik, mali konular, kişiler arası ilişkiler ve boş zaman etkinlikleri olarak sıralanmaktadır. Rosa ve arkadaşlarının geliştirdiği bu ölçek, klinik değerlendirmelerde ve araştırmalarda hastaların işlevselliğini objektif bir şekilde değerlendirmek için kullanılmaktadır (155). Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Aydemir ve Uykur tarafından düzenlenmiştir (156). Ölçeğin toplam puanı 0-72 arasında olup yüksek puanlar daha düşük işlevselliği ifade etmektedir.

Global Değerlendirme Ölçeği

Bu ölçek, son bir haftadaki duruma dayalı olarak hastanın mesleki, psikolojik ve toplumsal işlevselliğini değerlendirmek için kullanılır. Klinisyen tarafından düzenlenen bu ölçeğin toplam puan aralığı 1-100 arasında değişmekte ve yüksek puanlar hastaların daha iyi işlevselliğini göstermektedir (157).

Genetik Analizler

Laboratuvar Yöntemleri

Araştırmamıza katılan gönüllülerden her birine 10 ml kan numunesi almak amacıyla ikişer adet EDTA'lı kan tüpü kullanıldı. Bu kan numuneleri, RNA izolasyonu için kullanılmak üzere alındı. İzolasyon işlemi sonucunda, mononükleer kan hücreleri izole edildi. Bu izole edilen hücreler, 1,5 ml'lik santrifüj tüplerine aktarıldı ve -80 °C'de derin dondurucuda analiz işlemleri gerçekleştirilene kadar saklandı.

Periferal Kan Mononükleer Hücre İzolasyonu İşlemi

Kan örnekleri, heparinli tüplere alındı ve bu numuneler 6ml olarak ölçüldü. Daha sonra 1:1 oranında 1X PBS ile dilüe edildi. Üzerine 3ml Ficoll lenfosit ayırma medium eklenerek karışık hazırlandı ve 800 x g hızında 25 dakika boyunca santrifüj edildi. Bu işlem sonucunda, PBS katmanları zarar verilmeden uzaklaştırıldı ve hücrelerin bulunduğu katman 1,5 ml'lik tüplere aktarıldı. 500 x g hızında 10 dakika süresince santrifüj edildi. Bu işlemin ardından supernatant ayrıldı ve hücre pelleti serum olmayan bir ortamda çözüldü. Hücreler daha sonra PBS ile yıkandı ve 1800 rpm hızında 15 dakika süresince santrifüj edildi. Son olarak, RNA izolasyonu amacıyla hücreler Lysis Buffer içine yerleştirildi.

RNA İzolasyon Protokolü İşlemi

High Pure RNA Isolation Kit ile işlemler gerçekleştirildi. Kit kullanımına başlanmadan önce sarı etiketli solüsyonlarda ön hazırlık yapıldı. Liyofilize haldeki DNase 0.55 ml Elution Buffer (renksiz kapak) ile karıştırıldı ve elde edilen karışım 0.5'lik ependorf tüplere (-20 °C' de 12 ay muhafaza edilebilir) alıktlandı. Hazırlık işlemi olarak Wash Buffer I'e 20 ml saf etanol eklendi. Wash Buffer II'ye ise 40 ml saf etanol ilave edilmiştir. Ardından RNA izolasyon protokolüne geçildi. Hücreler 10 dakika boyunca 2000 x g'lik bir santrifüj işlemine tabi tutuldu ve elde edilen pelletler 200 µl PBS ile çözüldü. Daha sonra 400 µl Lysis/Binding Buffer (yeşil kapak) eklenip karıştırıldı. Her bir örnek için toplama ve filtre tüpleri çıkarıldı ve filtreli tüpler toplama tüplerine yerleştirildi. Karışım tamamen filtreli tüplere aktarıldı (700 µl). Ardından 8000 x g'de 15 saniye boyunca bir santrifüj işlemi uygulandı ve

toplama tüpündeki sıvı atıldı, filtreli tüp tekrar aynı toplama tüpüne konuldu. Aynı bir 1,5 ml lik ependorf tüpte, her numune için 90 µl DNase Incubation Buffer (beyaz kapak) ve 10 µl DNase eklendi ve pipetle karıştırıldı. Her tüpe 100 µl paylaştırıldı ve 15 dakia boyunca oda sıcaklığında inkübasyon yapıldı. Daha sonra her tüpe 500µl Wash Buffer I (siyah kapak) eklendi ve 15 saniye boyunca 8000x g'de bir santrifüj işlemi gerçekleştirildi. Toplama tüpü atıldı ve filtreli tüp aynı toplama tüpüne yerleştirildi. Her tüpe 500 µl Wash Buffer II (mavi kapak) eklendi. 15 saniye süresince 8000 x g'de bir santrifüj işlemi yapıldı ve toplama tüpündeki sıvı döküldü. Filtreli tüplere her tüpe 200 µl Wash Buffer II eklendi ve ekstra wash buffer kalıntılarını gidermek için 2 dakika boyunca 13000 x g'de bir santrifüj işlemi yapıldı. Toplama tüpleri atıldı ve filtreli tüpler 1.5ml steril ependorf tüplerine yerleştirildi. Her tüpe 50 µl Elution Buffer eklenip 1 dakika boyunca 8000 x g'de bir santrifüj işlemi gerçekleştirildi. Filtreli tüpler atıldı ve içinde RNA bulunan ependorf tüpleri -80°C'de saklandı. Elde edilen RNA'ların konsantrasyonları ve saflıkları belirlendi.

RNA Konsantrasyonlarının Belirlenmesi İşlemi

RNA izolasyon işlemi sonrasında elde edilen RNA örneklerinin konsantrasyonları, saflıkları ve kalitesi değerlendirmek amacıyla Nanodrop cihazı ile spektrofotometrik yöntemler kullanılarak ölçüldü. RNA numunelerinin konsantrasyonu ve saflığı, 260 ve 280 nm dalga boylarındaki absorbansların ölçülmesiyle belirlendi. Kaliteli RNA'nın A260/ A280 absorbans oranının 1,8 ile 2,0 arasında olması ideal olarak kabul edilmektedir. Bu değerler, elde edilen RNA örneklerinin kalitesini ve saflığını değerlendirmek için önemli bir ölçüttür.

cDNA Sentez İşlemi

Thermo Scientific TM Revert Aid RT Reverse Transcription Kiti kullanılarak cDNA sentezi yapıldı. Her bir örnek için, RNA, Oligo dT, Random Hexamer primer ve nükleaz içermeyen su karışımından oluşan 12 µl'lik bir karışım hazırlandı. Hazırlanan bu 12 µl 1000ng RNA numune karışımı 65 °C'de 5 dakika süresince inkübasyon işlemine tabi tutuldu. İnkübasyon işlemi tamamlandıktan sonra numunenin buz üzerinde soğuması sağlandı.

Tablo 3.1. cDNA sentez protokolü

Bileşenler (tek reaksiyon için)	Hacim
RNA örneği (5ng/ul)	12 µl
5x Reaction Buffer	4 µl
Ribo Lock RNase İnhibitörü (20 U/µl)	1 µl
10 mM dNTP Mix	2 µl
Revert Aid RT (200 U/µl)	1 µl
Toplam Hacim	20 µl

Son hacim 20 µl olacak şekilde yukarıda belirtilen reaksiyon bileşenleri (Tablo 3.1) RNA numuneleri üzerine katılarak 0,2 µl' lik pcr tüplerinde karıştırma işlemi yapıldı ve Thermal Cycler cihazına konulmasının ardından 25°C'de 5 dakika, 42°C'de 60 dakika ve 70°C'de 5 dakika programlar ile reaksiyon işlemleri gerçekleştirildi. Elde edilen cDNA'lar, Real-Time PCR için hazır olup -20°C'de muhafaza edildi.

Primer Dizayn İşlemi

Hedef gen bölgeleri ve ACTB housekeeping gen üretiminde kullanılması planlanan primerler, insana özgül olarak NCBI ve ENSEMBLE gen bankaları kullanılarak olarak tasarlanmıştır. Primerlerin spesifikliğin, BLAST programı aracılığıyla kontrolü yapıldı. Primerlerin optimize edilmesi amacıyla, primerlerin istenen 100 µM konsantrasyonuna ulaşabilmesi için gereken miktarda su eklenerek 100 µM'e (yani 100 pmol/µl'ye) sulandırma işlemi yapıldı. Sulandırılan primerlerin tüm parametreler için ara stokları oluşturuldu ve Real-Time PCR analizi için hazır hale getirildi. Primer ara stoklarının hazırlanması için Forward ve Reverse primerlerden 10 µM konsantrasyonunda ara stoklar oluşturuldu. Bu amaçla 100 µM'lık ana stoktan 10 µl alınarak üzerine 90 µl kadar su konuldu. Ara stoklar yapılırken $M1 \cdot V1 = M2 \cdot V2$ klasik formülü uygulanmıştır. Kullanılan primerler aşağıda tabloda belirtilmiştir (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. Kullanılan primer dizileri

Gen	Forward Primer	Reverse Primer
IDO1	5'- AGCTTCGAGAAAGAGTTGAGAAG-3'	5'- GTGATGCATCCCAGAACTAGAC-3'
IFN- γ	5'- GGTCATTTCAGATGTAGCGGATAA-3'	5'- TCTGTCACTCTCCTCTTTCCA -3'
KYNU	5'- GGAAGATAAGCTGAGGCACTTC -3'	5'- GGCCAAGAGAATTTCCCAAGA -3'
QPRT	5'- GCTGGTGATGGTGAAGGATAA -3'	5'- CTTCCACCTTCAGAGTGAAGTC -3'
TDO2	5'- TTTCCATTCTGGAGACGATGAC -3'	5'- GGAATTGCAAACCTCTGGAAGC -3'
KMO	5'- ATCACGCGATTTTCAGACCTATC -3'	5'- GGGATAAAGGTCGATGGCATAA-3'
AADAT	5'- CCATTACCCACCCAGTCAAG -3'	5'- AGGAGGACATTATCTCCAGGAT-3'
NOS1	5'- CGCTACGCTGGCTACAAG -3'	5'- TTTCCAGCCCTGCTGTATG -3'
ACTB	5'- TCTACAATGAGCTGCGTGTG -3'	5'- GGTCTCAAACATGATCTGGGT -3'

Real Time PCR protokolü (qPCR) İşlemi

Elde edilen cDNA' lar, belirli gen bölgeleri için tasarlanmış primerler ve Roche Light Cycler 480 II cihazı kullanılarak Light Cycler® 480 SYBR Green I Master ile analiz edilmiştir. Araştırmada ACTB geni referans gen olarak belirlenmiş ve planlandığı gibi hedef genlerle birlikte hazırlanarak analiz cihazına yerleştirilmiştir. Hazırlanmış olan reaksiyon karışımı yaklaşık 20 μ l toplam reaksiyon hacminde olup; PCR-grade su (4,4 μ l), F primer (0,8 μ l), R primer (0,8 μ l), enzim karışımı (10 μ l) ve cDNA (4 μ l) bileşenlerinden oluşmaktadır. Her reaksiyon tüpüne, cDNA dışındaki her bileşen tek bir reaksiyon için eklenerek, reaksiyon sayısı kadar karışım hazırlandı. Platelere, her bir reaksiyon için yaklaşık 16 μ l reaksiyon karışımı eklenmiştir. Ayrıca, her bir kuyucuğa 4 μ l cDNA numunesi eklenerek son reaksiyon hacmi yaklaşık 20 μ l olacak şekilde hazırlanmıştır. Hazırlanan platelerin üstü, sealing foil ile kapatılmış ve plate santrifüj cihazı ile santrifüj işlemi gerçekleştirilmiştir. Cihazın uyguladığı protokol şu şekildedir: 95 C'de 5 dakika (1 döngü), 72 C'de 10 saniye (45 döngü), 95 C'de 10 saniye (45 döngü), 40 C'de 30 saniye (1 döngü), 57 C'de 15 saniye (45 döngü), 62 C'de 1 dakika (1 döngü), 97 C'de 1 saniye (1 döngü), 95 C'de 5 saniye (1 döngü) sürecini içermektedir.

Analiz

Real Time PCR analizi sonuçları, Absolute Quantification ve Advanced Relative Quantification yöntemleri kullanılarak analiz edildi. Bulunan sonuçlarda Relative Quantification yapmak için Fold Change metodu uygulandı. Bu yöntemle, hedef genin Ct değerleri ACTB ile normalize edildi. Elde edilen normalize değerler, kontrol gruplarına oranlandı ve Fold Change değerleri hesaplandı. Eğer bu değer 2'den büyükse, hedef genin anlamlı bir şekilde yukarı regülasyon geçirdiği anlamına gelirken, -2'den düşükse anlamlı bir şekilde aşağı regülasyon geçirdiği anlamına gelir. -2 ile 2 aralığındaki değerler ise istatistiksel açıdan anlamsız olarak kabul edilir.

Kullanılan Sarf ve Ekipmanlar

Çalışmada kullanılan sarf ve ekipmanlar şunlardır: Axis-shield, Lymphoprep Cat. No. 07801, Roche, High Pure RNA Isolation Kit Cat. No. 11828665001, Merck, Isopropanol Cat. No. 109634, Merck, EtOH Cat. No. 100983, Invitrogen™ UltraPure™ DNase/RNase-Free Distilled Water Catalog No. 10-977-023, Thermo RevertAid RT Reverse Transcription Kit Cat. No. K1691, Roche, LightCycler® 480 SYBR Green I Master Cat. No. 4707516001 8) Roche, ® 480 Multiwell Plate 96, White Product No. 04729692001, ISOLAB, Filtreli pipet uçları (10,100,1000 µl) Cat.No.TF-R-S-010 pipet ucu - filtreli - ISOLAB - şeffaf - 10 µl - kutu - steril 96 adet/kutu Cat. No. TF-R-S-100 pipet ucu - filtreli - ISOLAB - şeffaf - 100 µl- kutu - steril 96 adet/kutu Cat.No.TF-R-S-1000 pipet ucu - filtreli - ISOLAB - şeffaf - 1000 µl - kutu - steril 96 adet/kutu 10), Thermo, 0,2 mL PCR tüpü Catalog number: AB0620 Tubes, 0.2 mL, flat cap, ISOLAB, 1,5 mL steril mikrosantrifüj tüpü Cat. No. 078.03.022. Ayrıca kullanılan primerler MacroGen'den temin edilmiştir.

Kullanılan Cihazlar

Çalışmada kullanılan cihazlar şunlardır: -86°C derin dondurucu (New Brunswick Scientific - U535), -20 °C derin dondurucu (Arçelik, Türkiye), Nanodorop 2000 (Thermo Scientific), Allegra X-15R Refrigerated Centrifuge (Beckman Coulter), Thermal Block (Biosan TS100-C), Vorteks cihazı (Biosan V-1 Plus), Santrifüj (Hettich Universal 320R), Veriti 96 well Thermal Cycler (Applied), Light Cycler 480 II (Roche Diagnostics).

ELISA Yöntemi

Serum TRP, KYN ve NP konsantrasyonlarının nicel ölçümü, AFG Bioscience tarafından Northbrook, USA'da üretilen bir ticari ELISA kiti kullanılarak gerçekleştirildi. Kit 6 noktalı bir kalibrasyon standartı ve tüm standartların çift olarak çalıştığı bir düzen içeriyordu. Bu standartlarla ilişkilendirilen optik yoğunluk verileri alındı. Prosedürün sonunda, standartların optik yoğunluk ve konsantrasyonuna dayalı bir grafik oluşturuldu ve tüm örneklerin konsantrasyonları, bu grafik kullanılarak tespit edilip hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

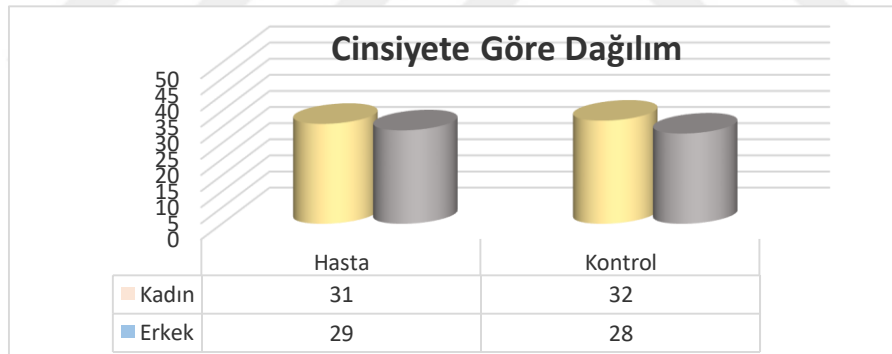
Araştırmanın istatistiksel analiz işlemi SPSS v.22 (Statistical Package for the Social Sciences versiyon 22) yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Analiz sonuçlarında anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Sürekli değişkenler, ortalama $\pm$ standart sapma (SD) şeklinde ifade edildi. Verilerin normal dağılıp dağılmadığını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Karşılaştırmalı analizlerde, verilerin normal dağılım gösterdiği durumlar için bağımsız örneklem t-testi, normal dağılmadığı durumlar için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin analizi için ki-kare testi uygulandı. Gen ekspresyon farklılıkları, $2^{-\Delta\Delta Ct}$ yöntemi kullanılarak kat değişimi (fold changes) olarak ifade edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğinde muayene olan, şizofreni tanılı remisyonda olan, belirlenen dahil edilme/dışlama koşullarını sağlayan ve gönüllü olan hasta (n=60) ve çalışmaya katılmaya gönüllü olup herhangi bir ruhsal hastalık öyküsü olmayan sağlıklı bireyler (n=60) ile gerçekleştirildi. Araştırmamızda, gönüllü hasta ve sağlıklı bireylerin IDO1, TDO2, IFNG, KYNU, KMO, QPRT, NOS1, AADAT enzimlerinin gen ekspresyon seviyeleri ile serum TRP, NP, KYN metabolitlerinin konsantrasyonları karşılıklı olarak araştırıldı.

Sosyodemografik Veri Özellikleri

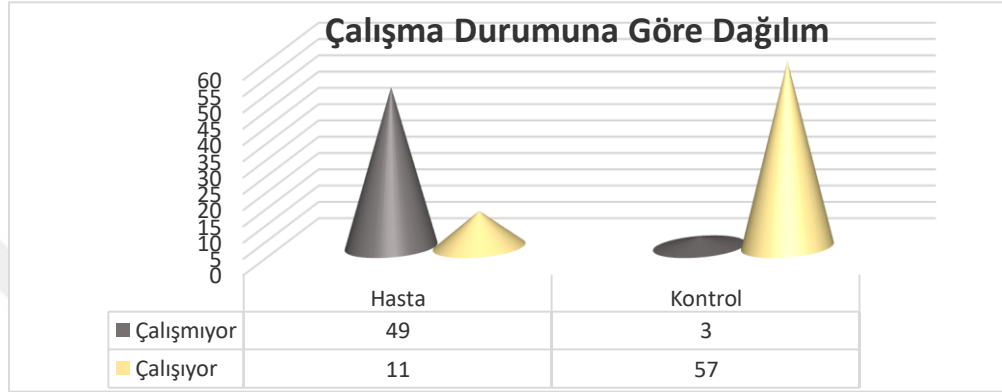
Araştırmamıza gönüllü olan hasta grubunda 60 bireyin 31'i (%51,7) kadın, 29'u (%48,3) erkekti. Kontrol grubunda yer alan 60 gönüllü bireyin 32'si (%53,3) kadın, 28'i (%46,7) erkekti. Cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,855) (Grafik 4.1).



Grafik 4.1. Grupların cinsiyet özelliklerinin dağılımı

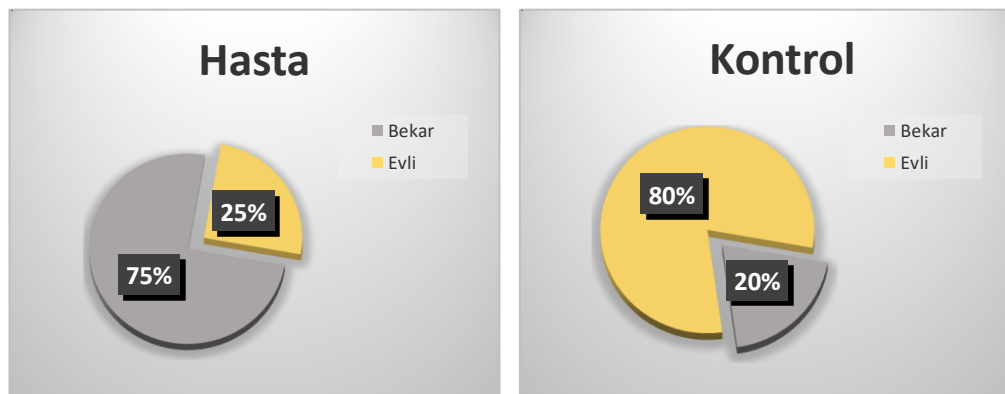
Hasta bireylerin yaşlarının ortalaması $40,8 \pm 10,7$ yıl ve sağlıklı bireylerin yaş ortalaması ise $42,5 \pm 8,1$ olarak bulunmuştur. Yaş açısından katılımcılar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark hesaplanmamıştır (p=0,062). Eğitim süreleri açısından değerlendirildiğinde, hasta bireylerin eğitim süresi $9,7 \pm 4,3$ yıl iken, sağlıklı bireylerin eğitim süresi $12,1 \pm 3,7$ yıl olarak tespit edilmiştir. Eğitim yılları açısından hasta ve sağlıklı grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark hesaplanmamıştır (p=0,235). (Tablo 4.1).

Gruplar çalışma durumu açısından incelendiğinde; hastaların 11'i (%18,3) herhangi bir işte çalışıyor iken, 49'u (%81,7) çalışmıyordu. Kontrol grubunda ise katılımcıların 57'si (%95) çalışıyor iken 3'ü (%5) herhangi bir işte çalışmıyor olarak gözlemlendi (Grafik 4.2). Hasta ve sağlıklı bireylerin olduğu gruplar arasında çalışma durumu açısından istatistiksel olarak bir fark bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 4.1).



Grafik 4.2. Grupların çalışma durumunun dağılımı

Medeni durum açısından gruplar karşılaştırıldığında hastaların 45'inin (%75) bekar, 15'inin ise (%25) evli olduğu, sağlıklı bireylerin medeni durumlarının ise 12'sinin (%20) bekar, 48'inin (%80) evli olduğu görülmüştür (Grafik 4.3). Medeni durum açısından hasta ve sağlıklı bireyler arasında anlamlı düzeyde bir fark görülmüştür ($p<0,001$) (Grafik 4.3).



Grafik 4.3. Gruplar arasında medeni durum

Çalışmamıza katılan gönüllülerin akrabalarında psikiyatrik hastalık öyküsü varlığı değerlendirildiğinde hastaların 23'ünün (%38,3), sağlıklı kontrollerin ise

9'unun (%15) yakınlarının öyküsünde psikiyatrik bir hastalık tanısı tespit edilmiştir. Bu durum açısından sağlıklı ve hasta katılımcılar arasında anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0,004) (Tablo 4.1). Ayrıca hastaların soygeçmişinde en sık rastlanan psikiyatrik hastalık şizofreni olup hasta bireylerin 18'inin (%30) yakınında mevcuttu.

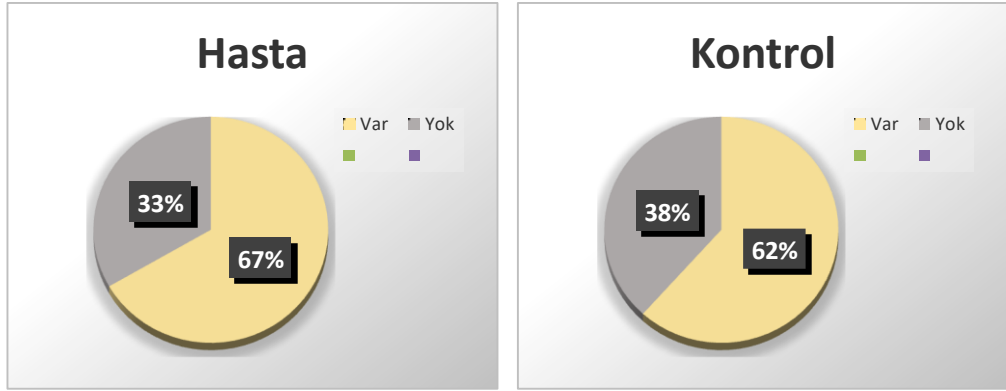
Hasta bireylerin 44'ünde (%73) yeterli bir düzeyde sosyal destek mevcut iken, 16'sının ya sosyal desteği yok ya da sosyal destek açısından eksik olduğu görüldü. Kontrol grubundaki katılımcıların tamamında ise yeterli düzeyde sosyal destek mevcuttu. Sosyal destek varlığı açısından gruplar arasında anlamlı düzeyde istatistiksel bir fark saptanmıştır (p<0,001) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Grupların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p
Yaş ^a	40,8±10,7	42,5±8,1	0,062
Cinsiyet ^b			
Kadın	31 (%51,7)	32 (%53,3)	0,855
Erkek	29 (%48,3)	28 (%46,7)	
Eğitim Süresi ^c	9,7±4,3	12,1±3,7	0,235
Çalışma Durumu ^b			
Çalışıyor	11 (%18,3)	57 (%95)	<0,001*
Çalışmıyor	49 (%81,7)	3 (%5)	
Medeni Durum ^b			
Bekar	45 (%75)	12 (%20)	0,001*
Evli	15 (%25)	48 (%80)	
Soygeçmişinde psikiyatrik hastalık öyküsü ^b			
Var	37 (%61,7)	9 (%15)	0,004*
Yok	23 (%38,3)	51 (%85)	
Sigara içme ^b			
Hayır	20 (%33,3)	23 (%38,3)	0,568
Evet	40 (%66,7)	37 (%61,7)	
Yeterli sosyal destek ^b			
Yok	16 (%26,7)	0 (%0)	<0,001*
Var	44 (%73,3)	60 (%100)	

a: Bağımsız Örneklem T Testi, **b:** Ki Kare Testi, **c:** Mann-Whitney U testi. **Kısaltmalar:** n: Çalışmaya katılan hasta/kontrol sayısı, SS: Standart Sapma, *İstatistiksel düzeyde anlamlı farklılığı gösterir (p<0,05).

Hasta bireylerin 40'ı (%66,7), sağlıklı kontrollerin ise 37'si (%61,7) sigara kullandığını belirtti. Gruplar arasında sigara kullanımında istatistiksel düzeyde farklılık görülmemiştir (p=0,568) (Grafik 4.4).



Grafik 4.4. Gruplar arasında sigara kullanımı

Grupların Gen Ekspresyonu ve Serum ELISA Seviyelerinin İncelenmesi

Hasta ve sağlıklı bireyler arasında enzimlerin gen ekspresyon seviyeleri karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmada, endojen kontrol olarak ACTB kullanılmış ve örneklerin Ct değerleri ile normalize edilmiştir. Ayrıca enzimlerin mRNA ekspresyon düzeyleri ve gözlenen değişimler, $2^{-\Delta\Delta CT}$ yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır.

Hasta grubunun kontrol grubuna kıyasla IDO1, IFN- γ , AADAT, TDO2, KYNU enzimlerinin mRNA ekspresyon düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış bulunmuştur. Ayrıca hasta grubunda kontrollere göre QPRT gen ekspresyon düzeyinde ve serum TRP, KYN seviyelerinde ise istatistiksel düzeyde bir azalma gözlemlenmiştir. Bunun yanı sıra gruplar arasında KMO ve NOS1 enzimlerinin mRNA ekspresyon seviyeleri ile serum NP seviyesi açısından istatistiksel düzeyde bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.2 ve Tablo 4.3).

Tablo 4.2. Hasta ve sağlıklı grubun ortalama Ct düzeylerinin karşılaştırılması

	Kontrol	Hasta	
IFN-γ	16,14 $\pm$ 2,97	11,23 $\pm$ 1,13	<0,001*
KYNU	15,01 $\pm$ 2,80	11,13 $\pm$ 1,23	<0,001*
QPRT	14 $\pm$ 2,95	19,65 $\pm$ 1,8	<0,001*
TDO2	13,35 $\pm$ 2,81	11,75 $\pm$ 1,63	<0,001*
AADAT	10,79 $\pm$ 2,06	9,56 $\pm$ 1,39	0,033*
IDO1	13,39 $\pm$ 3,22	10,56 $\pm$ 1,31	<0,001*
NOS1	10,57 $\pm$ 1,90	10,87 $\pm$ 2,07	0,428
KMO	11,34 $\pm$ 2,85	10,07 $\pm$ 2,23	0,098

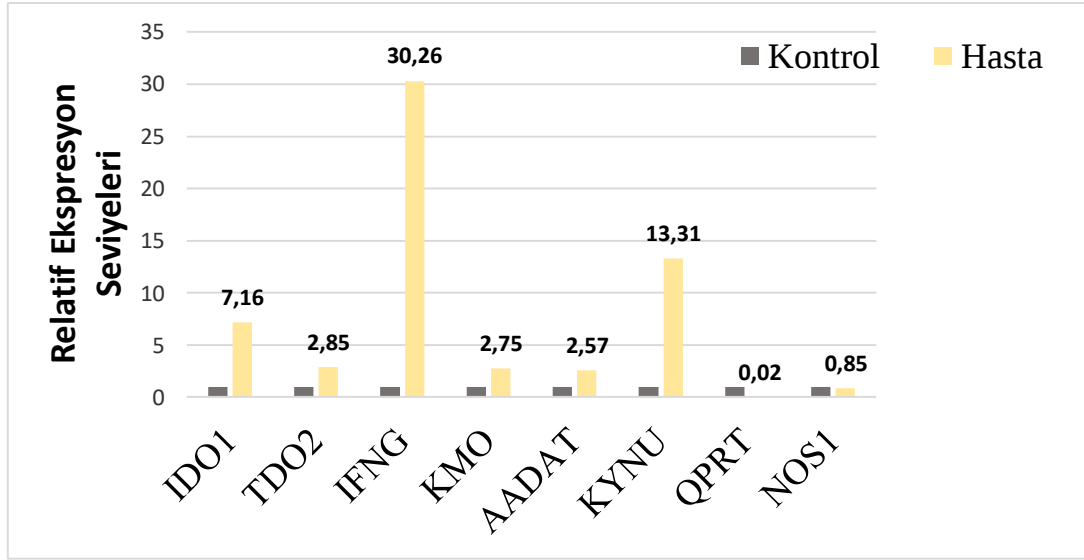
Bağımsız Örneklem T Testi uygulanmıştır. Ortalamalar, katsayı değişimi ($2^{-\Delta\Delta CT}$) şeklinde gösterilmiştir. **Kısaltmalar:** KYNU: Kinüreninaz, IFN- γ : İnterferon gama, TDO: Triptofan 2,3-dioksijenaz, KMO: Kinürenin 3-monooksijenaz, AADAT: Aminoadipat aminotransferaz, IDO: İndolamin 2,3-dioksijenaz, NOS: Nitrik oksit sentaz, QPRT: Kinolinat fosforibozil transferaz, SS: Standart sapma. *İstatistiksel düzeyde anlamlı farklılığı ifade etmektedir (p<0,05).

Tablo 4.3. Hasta ve sağlıklı grubun serum ELISA seviyelerinin karşılaştırılması

	Kontrol	Hasta	
TRP	4,6 $\pm$ 3,71	2,5 $\pm$ 1,04	<0,001*
KYN	2,82 $\pm$ 5,51	0,92 $\pm$ 0,49	0,028*
NP	281,4 $\pm$ 113,1	214,7 $\pm$ 136,4	0,108

Bağımsız Örneklem T Testi uygulanmıştır, **Kısaltmalar:** TRP: Triptofan, KYN: Kinürenin, NP: Neopterin. *İstatistiksel bir farklılığı ifade etmektedir (p<0,05). SS: Standart Sapma.

Hasta ve sağlıklı gruplar arasında IDO1, AADAT, KYNU, QPRT, IFN- γ , KMO, NOS1, TDO2 enzimlerinin genlerinin rölatif ekspresyon düzeyleri $2^{-\Delta\Delta CT}$ şeklinde tespit edilmiş ve genlerin ekspresyon katsayı değişimleri (Fold Change, FC) cinsinden ifade edilmiştir (Grafik 4.5). Hastaların KYNU, IDO1, IFN- γ , TDO2, AADAT genlerinin ekspresyon seviyeleri sağlıklı bireylere göre anlamlı bir artış, QPRT geninin ekspresyon düzeyinde ise anlamlı bir azalış bulunmuştur. Ayrıca gruplar arasında KMO ve NOS1 genlerinin ekspresyon düzeyleri açısından farklılık saptanmamıştır.



Kısaltmalar: IDO: İndolamin 2,3-dioksijenaz, KYNU: Kinüreninaz, TDO: Triptofan 2,3-dioksijenaz, IFN- γ : İnterferon gama, QPRT: Kinolinat fosforibozil transferaz, AADAT: Aminoadipat aminotransferaz, KMO: Kinürenin 3-monooksijenaz, NOS: Nitrik oksit sentaz.

Grafik 4.5. Gruplar arasında genlerin relatif ekspresyon değişimleri (FC)

Hasta Bireylerin Klinik Özelliklerinin Gen Ekspresyon ve ELISA Düzeyleri ile İlişkilerinin İncelenmesi

Hasta grubunda remisyon süresi ile KYNU enzim ekspresyon seviyesi ve serum TRP seviyesi arasında pozitif yönde korelasyon gözlenmiştir ($r=0,269$ $p=0,038$, $r=0,303$ $p=0,019$). Ayrıca hastalarda intihar girişimi ile QPRT enzim ekspresyonu ve serum TRP seviyesi arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır ($r=0,331$ $p=0,010$, $r=0,288$ $p=0,026$). Ek olarak hastalığın başlangıç yaşı ile AADAT ekspresyon düzeyi açısından negatif yönde korelasyon bulunmuştur ($r=-0,273$ $p=0,035$). Bakılan diğer enzimlerin gen ekspresyon düzeyleri ve serum ELISA seviyeleri ile hastalığın başlangıç yaşı, yatış sayısı, remisyon süresi, hastalığın süresi ve intihar öyküsü klinik özellikleri arasında istatistiksel olarak herhangi bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.4 ve Tablo 4.5).

Tablo 4.4. Hasta bireylerin klinik özelliklerinin gen ekspresyon düzeyleri ile ilişkisinin incelenmesi

	Hastalık Başlangıç Yaşı		Remisyon Süresi		Hastalık Süresi		Yatış Sayısı		İntihar Girişimi	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
IDO1	-0,031	0,812	0,088	0,502	-0,182	0,164	0,157	0,230	0,235	0,070
TDO2	-0,048	0,715	0,027	0,836	0,105	0,423	-0,070	0,595	-0,139	0,290
IFN-γ	0,181	0,166	0,011	0,932	-0,177	0,176	-0,099	0,453	-0,090	0,494
QPRT	0,141	0,282	-0,038	0,774	-0,147	0,263	0,099	0,453	0,331*	0,010
KMO	-0,034	0,795	-0,001	0,992	0,099	0,453	-0,453	0,178	-0,209	0,109
NOS1	0,023	0,861	-0,046	0,725	0,076	0,566	-0,073	0,580	-0,235	0,070
KYNU	-0,058	0,659	0,269*	0,038	0,031	0,812	-0,005	0,970	-0,059	0,654
AADAT	-0,273*	0,035	0,088	0,504	0,235	0,070	0,096	0,463	-0,203	0,120

Pearson korelasyon yöntemi uygulanmıştır, **Kısaltmalar:** IFN- γ : İnterferon gama, NOS: Nitrik oksit sentaz, IDO: İndolamin 2,3-dioksijenaz, KYNU: Kinüreninaz, TDO: Triptofan 2,3-dioksijenaz, KMO: Kinürenin 3-monooksijenaz, QPRT: Kinolinat fosforibozil transferaz, AADAT: Aminoadipat aminotransferaz.* İstatistiksel açıdan anlamlılığı ifade eder (p<0,05).

Tablo 4.5. Klinik özellikler açısından serum ELISA düzeyleri ile ilişkinin şizofreni hastalarında incelenmesi

	Hastalık Başlangıç Yaşı		Remisyon Süresi		Hastalık Süresi		Yatış Sayısı		İntihar Girişimi	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
TRP	-0,139	0,288	-0,303*	0,019	-0,092	0,486	-0,175	0,182	-0,288	0,026
KYN	-0,048	0,718	0,053	0,685	-0,034	0,797	0,003	0,984	0,020	0,882
NP	-0,068	0,607	-0,155	0,238	0,062	0,638	-0,044	0,739	-0,025	0,847

Pearson korelasyon yöntemi uygulanmıştır, **Kısaltmalar:** TRP: Triptofan, KYN: Kinürenin, NP: Neopterin. * İstatistiksel olarak anlamlılığı gösterir (p<0,05).

Şizofreni tanılı hasta bireylerde, soygeçmişinde psikiyatrik hastalık varlığı açısından gen ekspresyon düzeyleri ve serum ELISA seviyelerinin ilişkisi Mann-Whitney U testi kullanılarak incelenmiştir. Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü bulunma durumu ile enzimlerin gen ekspresyon düzeyleri ve serum ELISA seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. (Tablo 4.6 ve Tablo 4.7).

Tablo 4.6. Soygeçmişinde psikiyatrik hastalık öyküsü ile gen ekspresyon seviyeleri açısından ilişkinin şizofreni hastalarında incelenmesi

	Hastalık Öyküsü Yok	Hastalık Öyküsü Var	P Değeri
IDO1	10,45±1,24	10,73±1,42	0,770
IFN-γ	11,07±1,19	11,48±1	0,198
KYNU	10,9±1,25	11,48±1,13	0,540
QPRT	19,95±1,65	19,18±1,96	0,178
TDO2	11,77±1,45	11,71±1,91	0,454
KMO	9,69±1,97	10,68±2,52	0,371
AADAT	9,33±1,4	9,92±1,34	0,219
NOS1	10,63±1,89	11,25±2,34	0,780

Mann-Whitney U analizi uygulanmıştır. *İstatistiksel açıdan anlamlılığı ifade eder ($p<0,05$). **Kısaltmalar:** KYNU: Kinüreninaz, IDO: İndolamin 2,3-dioksijenaz, TDO: Triptofan 2,3-dioksijenaz, IFN-γ: İnterferon gama, QPRT: Kinolinat fosforibozil transferaz, NOS: Nitrik oksit sentaz, KMO: Kinürenin 3-monooksijenaz, AADAT: Aminoadipat aminotransferaz.

Tablo 4.7. Soygeçmişinde psikiyatrik hastalık öyküsü ile serum ELISA düzeyleri açısından ilişkinin şizofreni hastalarında incelenmesi

	Hastalık Öyküsü Yok	Hastalık Öyküsü Var	P Değeri
KYN	0,93±0,43	0,92±0,57	0,545
TRP	2,4±0,82	2,66±1,32	0,996
NP	221,3±137,6	204,2±136,8	0,141

Mann-Whitney U analizi uygulanmıştır. **Kısaltmalar:** KYN: Kinürenin, NP: Neopterin, TRP: Triptofan. *İstatistiksel açıdan anlamlılığı ifade eder ($p<0,05$).

Ölçek Puanları ile Enzimlerin Gen Ekspresyon Düzeyleri ve Serum ELISA Seviyeleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Şizofreni hasta bireylerde işlevselliğin değerlendirildiği GAS puanı KYNU, KMO ve NOS1 enzimlerinin gen ekspresyonları ile negatif yönde korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir ($r=-0,257$, $p=0,047$; $r=-0,287$, $p=0,026$, $r=-0,314$ $p=0,014$). Ek olarak bu sonuçlarla birlikte işlevselliğin değerlendirildiği diğer ölçek olan KİDÖ puanı TDO2, KMO ve NOS1 enzimlerinin gen ekspresyon seviyeleri ile pozitif yönde korelasyon gösterirken ($r=0,284$ $p=0,28$, $r=0,246$ $p=0,048$, $r=0,304$

p=0,018), QPRT gen ekspresyonu düzeyi ile negatif yönde korelasyon gösterdiği gözlemlenmiştir (r=-0,308 p=0,017) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Şizofreni hastalarında uygulanan klinik ölçekler ile gen ekspresyon seviyeleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

	GAS		KİDÖ	
	r	p değeri	r	p değeri
IDO1	0,020	0,880	-0,028	0,831
KYNU	-0,257*	0,047	0,232	0,075
IFN-γ	-0,113	0,390	-0,020	0,879
QPRT	0,242	0,062	-0,308*	0,017
KMO	-0,287*	0,026	0,246*	0,048
AADAT	-0,058	0,659	0,001	0,992
TDO2	-0,218	0,094	0,284*	0,028
NOS1	-0,314*	0,014	0,304*	0,018

Pearson korelasyon testi uygulanmıştır *İstatistiksel açıdan anlamlılığı ifade eder (p<0,05). **Kısaltmalar:** KİDÖ: Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği, GAS: Global Değerlendirme Ölçeği. IDO: İndolamin 2,3-dioksijenaz, KYNU: Kinüreninaz, IFN-γ: İnterferon gama, TDO: Triptofan 2,3-dioksijenaz, KMO: Kinürenin 3-monooksijenaz, QPRT: Kinolinat fosforibozil transferaz, AADAT: Aminoasit aminotransferaz, NOS: Nitrik oksit sentaz.

Ayrıca şizofreni hasta grubunda bakılan serum ELISA konsantrasyonları ile GAS ve KİDÖ skorları açısından istatistiksel düzeyde korelasyon saptanmamıştır (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Şizofreni hastalarında uygulanan klinik ölçekler ile serum ELISA konsantrasyonları arasındaki ilişkinin incelenmesi

	GAS		KİDÖ	
	r	p değeri	r	p değeri
KYN	-0,003	0,983	0,097	0,459
NP	-0,027	0,836	-0,055	0,677
TRP	-0,082	0,531	0,005	0,972

Pearson korelasyon testi uygulanmıştır, **Kısaltmalar:** KİDÖ: Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği, , GAS: Global Değerlendirme Ölçeği, TRP: Triptofan, KYN: Kinürenin, NP: Neopterin, *İstatistiksel bir farklılığı ifade etmektedir (p<0,05).

5. TARTIŞMA

Şizofreni hastalığının patofizyolojisi oldukça karmaşık olup genetik, çevresel ve nörobiyolojik faktörlerin etkileşimiyle ilişkilidir. İmmün sistem aktivasyonu ve inflamatuvar süreçlerin, özellikle proinflamatuvar sitokinlerin rolü, son zamanlarda şizofreni üzerine yapılan araştırmalarda artan bir ilgi görmektedir. Kinürenin yolağı metabolitlerinin nörotransmitterlerin ve beyin fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Proinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonu, kinürenin yolağı üzerinde etkiler yaparak bu metabolitlerin üretiminde önemli değişikliklere neden olmaktadır. Bu değişiklikler beyin üzerinde nörotoksik etkilere ve nörotransmitter dengesizliklerine yol açabilmektedir. Ancak bu konudaki bilgiler hala gelişmekte olan bir araştırma alanıdır ve bu mekanizmaların şizofreni hastalığının etiyopatogeneze nasıl katkıda bulunduğu tam olarak anlaşılamamıştır.

Bu konuda literatüre bir katkı sağlamak amacıyla yürüttüğümüz bu çalışmada şizofreni tanılı 60 hasta birey ile 60 sağlıklı bireyin PBMC'lerde TDO2, KYNU, IDO1, IFN- γ , NOS1, QPRT, KMO, AADAT enzimlerinin gen ekspresyon seviyeleri ve serum KYN, NP, TRP konsantrasyonlarının klinik özellikler de dahil edilerek ilişkisi incelenmiştir. Çalışmamızda mononükleer hücrelerdeki KYNU, IDO1, IFN- γ , TDO2, AADAT enzimlerinin gen ekspresyon düzeylerinin hasta bireylerde, sağlıklı bireylere göre anlamlı düzeyde yükseldiği, QPRT gen ekspresyon düzeyi ve serum TRP, KYN seviyelerinin ise istatistiksel olarak anlamlı düştüğü saptanmıştır. Ayrıca şizofreni hastalarında GAS skoru ile KYNU, KMO, NOS1 gen ekspresyon seviyeleri arasında negatif, aynı şekilde KİDÖ skoru ile QPRT gen ekspresyon seviyesi arasında da negatif, tam tersi KİDÖ skoru ile TDO2, KMO, NOS1 gen ekspresyon seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir. Ek olarak hasta grubunda hastalık başlangıç yaşı ile AADAT gen ekspresyonu arasında negatif yönde, remisyon süresi ile KYNU gen ekspresyonu arasında pozitif yönde, intihar girişimi ile QPRT gen ekspresyonu arasında pozitif yönde bir korelasyon gözlemlenmiştir. Yine serum TRP seviyesi ile remisyon süresi ve intihar girişimi arasında negatif bir korelasyon olduğu bulunmuştur.

Araştırmamızda sosyodemografik özelliklerden olan yaş, sigara kullanımı, cinsiyet, öğrenim düzeyi gibi parametreler açısından gruplar arasında anlamlı

düzeyde bir fark olmadığı gözlemlenmiştir. İnflamatuvar süreçler üzerinde etkisi olabilecek sosyodemografik değişkenler kontrol ve hasta grubunda benzer özelliktedir. Yaşlı bireylerdeki proinflamatuvar durumun, kronik hastalıkların gelişimiyle ilişkilendirildiğine dair bir dizi epidemiyolojik çalışma bulunmakla birlikte özellikle sitokinler gibi proinflamatuvar faktörler yaşlanma sürecinde artmaktadır (158). Östrojen, progesteron gibi cinsiyet hormonları ile sigara kullanımının oksidatif strese yol açarak ve inflamatuvar süreçler ile ilgili olabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır (159,160). Araştırmamızda hasta grubun yaş ortalaması $40,8 \pm 10,7$ şeklinde hesaplanmış olup Çin’de 26204 kişi ile yapılan geniş ölçekli bir çalışmada katılımcıların yaklaşık yarısının 18-44 yaş aralığında olduğu verileri ile benzerlik göstermektedir (161). Ülkemizde 720 şizofreni hastası üzerinde yapılan bir çalışmada hastalığın ortalama başlangıç yaşı 23,5 olarak gösterilmiş olup (162), çalışmamız sonuçlarında da bunla benzer olarak 25,3 olarak bulunmuştur.

Çalışmalarda işsizlik şizofreni hastalarında genel topluma göre daha yüksek olduğu, hastaların iş performanslarının daha düşük olduğu, işlevselliklerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (163). Çalışmamızda da mevcut literatür ile uyumlu sonuçlar gözlenmiştir. Şizofreni tanılı bireylerin bireysel ve toplumsal stigmatizasyona maruz kaldığına dair gözlemler, literatürde sıkça vurgulanan bir konu olmakla birlikte stigmatizasyonla karşılaşmaları sonucu bireylerde benlik saygısı düşüklüğü, sosyal geri çekilme, günlük yaşamlarında birçok engelle karşılaşma sorunları bildirilmektedir (164). Literatürde şizofreni hastalarında evli olma medeni durumunun genel topluma göre daha düşük olduğu (165), çalışmamız sonuçları ile de desteklenmektedir.

Ailede psikotik hastalık öyküsü açısından literatür incelendiğinde çeşitli sonuçlar olduğu gözükmemektedir. Yakınlık derecesi belirtmeksizin Belli ve ark. 463 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada bu oran %26, Tang ve ark. 542 hasta ile yaptığı başka bir çalışmada ise kadınlarda %14, erkeklerde %11 olarak belirtildiği görülmektedir (166,167). Çalışmamızda ise hastaların %30’unda aile öyküsünde psikotik bozukluk tanısının olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda bu oranın daha yüksek tespit edilmesinin nedeni ikinci ve üçüncü dereceden yakınlarının da dahil edilmiş olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Şizofreni hastalarında mortalitenin en önemli nedenleri arasında kardiyovasküler hastalıklar ile birlikte intihar davranışı gelmektedir. Şizofreni tanılı bireylerde yaşam beklentisinin genel topluma göre 20 yıl daha kısa olması şizofreninin önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir. Normal popülasyona göre intihar riski ve oranı şizofreni hastalarında arttığı bildirilmiştir (168). Ayrıca intihara bağlı ölümlerin yaklaşık %13'ü şizofreni hastalığı ile ilişkili bulunmakla birlikte yaşamlarının herhangi bir zamanında hastaların yaklaşık yarısının en az bir kez intihar eyleminde bulunduğu bildirilmiştir (169). Bizim çalışmamızda da literatür bilgisi ile paralel olarak bu oran %28,3 şeklinde tespit edilmiştir.

Yaptığımız çalışmada serum KYN düzeyi şizofreni hastalarında istatistiksel olarak düşük saptanmıştır ($p=0,028$). İnflamatuar durumların bir sonucu olarakIDO enziminin indüklenmesiyle TRP'nin serotonine dönüşmeden önce KYN ve metabolitlerine yönelme eğilimi gözükmemektedir. Bu mekanizmanın, birçok nöropsikiyatrik hastalığın patogeneğinde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Literatüre bakıldığında bu konuyla ilgili birbirinden çelişkili farklı sonuçlar mevcuttur. Şizofreni spektrum bozukluğu açısından değerlendirilen geniş ölçekli bir metaanalizde nispeten daha yaşlı hasta bireylerin serum KYN ve TRP seviyelerinin sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük olduğu bildirilmiştir (170). Aynı şekilde şizofreni hastalarında kinürenin yolağı düzensizliklerinin incelendiği sistematik bir metaanalizde ilaç tedavisi alamayan şizofreni hastaların, sağlıklı kontrollere ve ilaç tedavisi alan şizofreni hastalarına göre serum KYN düzeylerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir (171). Bu çalışmaların aksine kronik şizofreni hastalarında postmortem dönemde yapılan küçük ölçekli bir araştırmada hastaların putamen ve hipokampuslarında sağlıklı kontrollere benzer şekilde KYN seviyeleri olduğu gösterilmiştir (172). Biraz daha büyük ölçekli bir çalışmada ise şizofreni hastalarının beyin kortikal bölgelerinde sağlıklı kontrollere kıyasla artmış KYN düzeyleri olduğu ifade edilmiştir (173). Literatürdeki bu çelişkili sonuçların kaynağının, çalışmaların örneklem büyüklüklerinin farklılığından olabileceği gibi şizofreni hastalarının tedavi alıp almadığı, sigara, alkol veya madde kullanıp kullanmadığı, ek fiziksel hastalıklarının ve buna bağlı ilaç kullanımlarının olup olmadığı gibi çeşitli karıştırıcı faktörlerin varlığı ile de açıklanabilir.

Şizofrenide inflamatuvar süreçte immün sistem aktivasyonu ile proinflamatuvar sitokin seviyelerinin arttığı, artmış oksidatif stres ile birlikte TRP'nin normal koşullarda serotonine dönüşmesi yerine KYN metabolitlerine dönüşmesine neden olduğu düşünülmektedir. Bu hipotez ilk kez, 40 yaş üzeri şizofreni hastalarında yapılan bir çalışmada plazma TRP konsantrasyonlarının azalması ile dikkati çekti (174). Sonrasında ise çeşitli çalışmalarda benzer sonuçlar bulunmuştur. Yapılan bir meta analiz çalışmasında şizofreni ve bipolar bozukluk tanılı bireylerin dahil edildiği hastalarda sağlıklı bireylere göre daha düşük serum TRP düzeyleri olduğu görülmüştür. Bu düşüklüğün ise şizofreni hastalığında işlevsel olmayan serotonin döngüsünden kaynaklanabileceği şeklinde düşünülmüştür (175). Nöropsikiyatrik bozukluklar üzerindeki TRP takviyesinin terapötik etkilerinin incelendiği klinik araştırmalarda, şizofreni tanılı bireylerde TRP takviyesinin hastaların ruh halini iyileştirdiği, halüsinasyonları ve agresif davranışları önemli ölçüde azalttığı ifade edildiği gözükmemektedir (176). Sonuçlarımız şizofrenide azalmış serum TRP konsantrasyonlarını gösteren diğer çalışmalar ile uyumluluk göstermektedir. Aynı zamanda çalışmamızda psikotik alevlenme döneminde olmayan şizofreni hastalarının da düşük TRP düzeylerine sahip olması hastalığın kronik seyrinden kaynaklanıyor olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca TRP farklı psikiyatrik bozukluklar ve klinik semptomlarla ilişkilendirilmiştir. İntihar davranışı gibi önemli komorbiditelerin varlığı, bu komorbiditeleri olmayan hastalara kıyasla daha düşük serum TRP konsantrasyonları ile ilişkilendirilmiştir (177). Bizim çalışmamızda da bununla uyumlu olarak şizofreni hastalarında intihar girişimi ile serum TRP seviyesi arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon olduğu gözükmemektedir.

IDO aktivitesi çalışmalarda KYN/TRP oranı tarafından gösterilmekle birlikte, özellikle IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinler ile güçlü bir şekilde aktive olmaktadır. İnflamasyonun indüklediği artan TDO ve IDO enzim aktiviteleri ile nöropsikiyatrik hastalıklarda TRP katabolizması kinürenin yolağına kaymakta ve bu yüzden kinürenin yolağında IDO ve TDO enzimleri çok önemli bir yere sahip olmaktadır. Literatüre bakıldığında şiddetli psikiyatrik bozukluklarda IDO enzim aktivitesinin sistematik bir inceleme çalışmasında şizofreni hastalarında kontrollere kıyasla KYN/TRP oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur (178). Ayrıca farelerde yapılan bir çalışmada ketamin kaynaklı şizofreni benzeri davranışsal ve nörokimyasal

değişikliklerin tersine çevrilmesinde IDO enzim inhibitörü 1-Metil-D-triptofan (MDT) ve TDO inhibitörü melatonin uygulanmasının faydalı sonuçlara yol açtığı görülmüştür (179). Şizofrenide triptofan katabolizmasını ve kinürenin yolunun incelendiği birçok çalışmada diğer literatür verileri ile benzer olarak hastalarda IDO aktivitesinin arttığı bulunmuştur (180,181). Ayrıca bazı çalışmalarda şizofreni hastalığının, IDO VNTR ve IDO rs9657182 gen polimorfizmleri ile ilişkili olabileceği iddia edilmiştir (182). Çalışmamız sonuçları da mevcut literatür verileri ile uyumlu olarak şizofreni hastalarında IDO gen ekspresyon düzeyleri daha yüksek bulunmuştur.

IDO enzimi aksine yayınlarda TDO aktivitesinin şizofreni hastalarında daha az incelendiği görülmektedir. Şizofreni tanılı bireylerin postmortem incelendiği bir araştırmada hastaların anterior singulat kortekslerinin incelenmesi sonucunda, hastaların TDO2 enzim gen ekspresyon seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla arttığı tespit edilmiştir. (183). Ayrıca TDO2 enziminin hayvan davranışları üzerindeki rolünü inceleyen bir çalışmada TDO2 enzim inhibisyonunun farelerde azalmış anksiyete davranışları ile artmış strese karşı normal lökomotor aktiviteye yol açtığı gözlemlenmiştir (184). TDO2 enzimi ile ilgili sınırlı veriler bulunmasına karşın literatür sonuçları ile uyumlu olarak çalışmamızda da hastalarda TDO2 gen ekspresyonunun arttığı görülmüştür. Ancak bu konunun daha iyi aydınlatılabilmesi için TDO enziminin incelendiği daha çok ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

İnflamatuar koşullar, kan beyin bariyerinin geçirgenliğini artırabilir ve bu da KYN, 3-HK gibi kan-beyin bariyerini daha rahat geçebilen metabolitlerin beyne girişini kolaylaştırabilir. Ayrıca inflamasyonun benzer etkileri hayvan çalışmalarında da gösterilmiştir. Maternal inflamasyonun, neonatal tavşanlarda TRP katabolizmasını kinürenin yolağına yönelttiği ve bu durumun anne karnındaki tavşan beyinde talamokortikal liflerin gelişimini, nörotoksik hasar vererek bozduğu söylenmiştir (185). Son literatür sonuçları, şizofreninin bağışıklık sisteminin anormal bir yanıtı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. İnterferon- γ , immün sistem aktivasyonu ile kinürenin yolu arasında bir aracı görevi gören ve bilişsel fonksiyonlarla ilişkili olduğu düşünülen bir sitokindir. Yapılan çalışmalarda da şizofreni hastalarında interferon- γ ve bilişsel fonksiyonlar arasında negatif bir korelasyon olduğu,

inflamasyonun ve kinürenin yolağının bu bozuklukta önemli bir rolü olabileceği hipotezini düşündürmektedir (186). Polonya ve Tunus'ta yapılan küçük ölçekli çalışmalarda IFN- γ +874T/A gen polimorfizminin hastalarda paranoid şizofreni ile ilişkili olabileceği iddia edilmiştir (187,188). Ayrıca şizofreni hastalarında uygun tedavi ile serum proinflamatuvar sitokinlerden olan IFN- γ ve IL-2 üretimlerinin azaldığı bildirilmiştir (189). Çalışmamız sonuçları da mevcut literatür verileri ile benzerlik göstererek hastalarda IFN- γ ekspresyon seviyesinin arttığı tespit edilmiştir. Neopterin, immün sistem ile ilişkili bir pterin türevi olup tetrahidrobiopterin (BH4) sentez yolunun bir yan ürünüdür. Monosit ve makrofaj gibi polinükleer hücreler IFN- γ ile uyarıldığında NP sentezlenmektedir. NP ayrıca hücrel immün yanıtın bir göstergesi olarak önem kazanmaktadır. Özellikle nörodejeneratif hastalıklar başta olmak üzere birçok bozukluğun etiyolojisinde inflamatuvar koşullarda artmış NP ve bununla ilişkili artmış IDO enzim aktivitesi gösterilmiştir (190). Ancak literatürde şizofreni hastalarında NP düzeyleri ile ilgili birbirinden çelişkili sonuçlar mevcuttur. Şizofreni ve sağlıklı kontrollerle yapılan küçük ölçekli bir çalışmada gruplar arasında NP düzeyi açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (191). Aynı şekilde benzer sonuçlar farklı çalışmalarda da gösterilmiştir (192–194). Bizim çalışmamızda da bu araştırmalar ile benzer sonuçlar bulunmuş olup NP seviyesi açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. Ancak, mevcut literatür bilgileri göstermektedir ki immün sistem, şizofreni tedavisinde terapötik bir hedef olarak önemli bir rol oynamaktadır ve antiinflamatuvar ajanlar şizofreni tedavisinde yeni umutlar sunmaktadır.

Şizofreni ve BB ile ilişkilendirilen 1q42–q44 bölgesinde bulunan KMO enzimi, kinürenin yolağının 3-HK metaboliti yerine KYNA metaboliti tarafına yönlendirmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Şizofreni hastalarının fibroblastlarında yapılan doku kültürlerinde, aktive olmuş inflamasyonun 3-HK metabolit oluşumunu artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca KMO enzimindeki rs1053230 ve rs2275163 gen polimorfizmlerine ait genotiplerin, şizofreni ve BB tanılı bireylerde daha sık görüldüğü bulunmuştur. (195). Ancak bu sonuçların tam tersi bazı klinik araştırmalarda da şizofreni hastalarının postmortem beyin dokularında daha düşük KMO ekspresyonu ve daha yüksek KYNA düzeyleri gösterilmiştir (196). Ayrıca KMO enzim eksikliği olan farelerde, artmış KYNA ve azalmış 3-HK seviyeleri

olduğu, fensiklidin tarafından indüklenen şizofreni benzeri semptomlara yol açtığı ve bu koşullarda KYNA/3-HK oranındaki artışın şizofreninin patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (197). Şizofreni hastalarında KMO eksikliğinin sergilendiği benzer sonuçlar birçok çalışmada da gösterilmiştir (198,199). Çalışmamızda ise KMO gen ekspresyonu açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Literatür ile uyumsuz bu sonuçlarımız örneklem sayımızın kısıtlılığından ve hastaların tamamının psikotik atakta olmayan tedavi alan kısımdan seçilmiş olmasından kaynaklanıyor olabilir.

KYN'den KYNA, KAT enzimi yardımı aracılığıyla üretilmektedir. KYNA, düşük konsantrasyonlarda glutamat reseptörlerini uyarırken, ancak genel olarak yüksek konsantrasyonlarda ise glutamat reseptörlerini bloke etmektedir. Ayrıca yükselen KYNA konsantrasyonlarının her zaman nöronlar üzerinde koruyucu etkileri olmadığı bilinmektedir. Çalışmamızda, şizofreni tanılı bireylerde KYNA üretimine yol açan KAT II enziminin ekspresyonunu gösteren AADAT geninin arttığı bulunmuştur. Bu sonuçlar, birçok literatür verisiyle uyumlu görünmektedir. Yapılan bir çalışmada, şizofreni tanılı bireylerde beyin hacmi kaybı ile ilişkilendirilen KYNA konsantrasyonlarının arttığını tespit etmiştir. (200). Benzer şekilde şizofreni hastaların beyin doku kültürlerinden alınan fibroblastlarda daha yüksek KYNA konsantrasyonları olduğu görülmüştür (195). Ayrıca şizofrenide kinürenin yolağının incelendiği bir sistematik metaanalizde hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla beyin dokularında ve BOS'unda KYNA konsantrasyonlarının arttığı bildirilmiştir (201). Hayvan çalışmalarında da KAT II enziminin inhibisyonu ile tedavi edilen yetişkin sıçanlarda hipokampus üzerine etkiler göstererek bilişsel fonksiyonlarda ve bellekte iyileşmeler olduğu gözlemlenmiştir (202). Bunu destekler nitelikte deneysel araştırmalar şizofreni hastaların bilişsel performanslarının iyileştirilmesinde ve tedavisinde KAT II enziminin inhibe edilmesi yeni bir tedavi stratejisi olarak hedeflemektedir (203,204). Sonuçlarımız mevcut literatüre ek kanıtlar sağlaması açısından önemli bir veri olarak dikkati çekmektedir.

KYNU enzimi, kinürenin yolağında önemli ara enzimlerinden biri olup 3-HAA'nın QUIN'e metabolize olmasını gerçekleştirir. Bu enzimin aktivitesindeki artış, nörotoksik etkilere sahip QUIN düzeylerinde artışa neden olmaktadır. Ancak yayınlarda KYNU daha çok inflamatuvar, otoimmün hastalıklar ve kanser ile ilişkisi

değerlendirilmiştir (205). Bu konuda araştırmalar psikiyatri hastalıklarında kısıtlı gözükmetedir. Şizofreni hastalarının beyin fibroblastlarında bakılan bir araştırmada, IFN- γ gibi inflamasyonla ilişkilendirilen sitokinlerle karşılaştıktan sonra KYNU enziminin gen ekspresyonunun belirgin şekilde arttığı saptanmıştır (195). Benzer şekilde şizofreni hastalarının postmortem alınan beyin dokularının incelendiği başka bir çalışmada, KYNU enzim aktivitesinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hastalarda arttığı gözlemlenmiştir (198). Ayrıca KYNU enziminin nörotoksik bir metaboliti olan QUIN seviyesinin küçük ölçekli bir çalışmada şizofreni hastalarında arttığı ve bu artışın bilişsel fonksiyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (206). Literatür verileri ile benzer olarak çalışmamızda da şizofreni tanımlı bireylerde KYNU gen ekspresyon düzeyini sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Mevcut literatür ışığında, KYNU inhibisyonunun nörodejeneratif ve nöropsikiyatrik bozuklukların tedavisinde potansiyel bir öneme sahip olduğu düşünülmektedir. Bu durum huntington, alzheimer hastalıkları, AIDS demansı, depresyon gibi hastalıklarda nörotoksik olan QUIN seviyelerinin azalmasına neden olabilir ve bu nedenle KYNU inhibitörleri, bu hastalıkların tedavisinde önemli bir hedef olarak değerlendirilebilir. Şu an geliştirme aşamasında olan birkaç molekülün, bu inhibitör potansiyeli ile ilgili umut verici bir perspektife sahip olduğu düşünülmektedir (207).

QUIN, QPRT enzimi ile NAD'a katabolize olmakta ve NAD birçok önemli enzimin kofaktörü olarak ve hücrelerin enerji üretiminde görev alarak önemli bir yere sahiptir. Ayrıca antiapoptotik etkileri olan QPRT enziminin, aktif kaspaz-3'ün aşırı üretimini baskılayarak spontan hücre ölümünü azalttığı iddia edilmektedir (208). Literatüre baktığımızda ise QPRT enzimi daha çok kanser hastalarında araştırılmış olmasına karşın psikiyatri hastalıklarında bu konu ile ilgili yayınlar kısıtlı sayıda ve çelişkilidir (209). Şizofreni hastalarından postmortem alınan prefrontal korteks dokularının analiz edildiği bir çalışmada, hastalarla sağlıklı bireyler arasında QPRT aktivitesi açısından istatistiksel olarak herhangi bir farklılık saptanmamıştır (198). PBMC'lerde kinürenin yolağında görevli enzimlerin genlerin ekspresyonlarını araştıran çalışmada, proinflamatuvar sitokinler ile uyarılan doku kültürlerinde KMO,IDO ve QPRT enzimlerinin gen ekspresyonlarının doza bağlı olarak arttığı bulunmuştur (210). Çalışmamızda ise sağlıklı kontrollere kıyasla şizofreni hasta

grubunda QPRT ekspresyonunun azaldığı tespit edilmiştir. Teorik olarak bakıldığında QPRT enziminin inhibisyonu nörotoksik metabolit olan QUIN'in artmasına, NAD'ın ise azalmasına yol açacağından şizofreni hastalarında sağlıklı bireylere kıyasla aktivitesinin azalması şaşırtıcı gözükmemektedir. Ancak psikiyatrik hastalıklarda QPRT enzimi arasındaki bu ilişkiyi aydınlatmak için daha çok ve detaylı çalışmalara ihtiyaç olduğu gözükmemektedir.

NOS enziminin üç izoformu olup NO sentezi açısından önemlidir. İzofomrlardan özellikle ikisi olan nNOS ve iNOS'un nöropsikiyatrik bozukluklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. NOS enziminin akut ve kronik inflamatuvar durumlarda artabileceği, özellikle iNOS izotipinin NO üretimini arttırarak beyindeki nörodejeneratif durumlarla yakından ilişkili olduğu bildirilmektedir. NMDA reseptörlerinin glutamat ile indüklenmesi nNOS enzimini aktive ederek NO salınımına yol açmakta ve NO'nun bu şekilde glutamaterjik nörotoksisite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu hipotezden yola çıkarak NOS enzim inhibitörlerinin verilmesinin glutamaterjik eksitotoksisitenin azaltılmasında etkili olduğu bildirilmiştir (211). Bu yüzden şizofreni ve bipolar bozukluk gibi nöropsikiyatrik hastalıkların etiolojisinde NO metabolitinin de etkili olabileceği düşünülmüştür (212). Literatürde bu konu ile ilgili çelişkili sonuçlar yer almaktadır. Bipolar bozukluk, unipolar depresyon ve şizofreni hastalarının postmortem beyin dokularının analiz edildiği bir çalışmada, katılımcıların hipokampuslarında nNOS enzim aktiviteleri değerlendirilmiştir. Araştırma sonuçlarına göre, bipolar bozukluk ve unipolar depresyon hasta gruplarında nNOS enzim ekspresyonunun yükseldiği gözlemlenmiş, ancak şizofreni tanılı bireylerde ise istatistiksel düzeyde anlamlı bir farklılık belirtilmemiştir (213). Çalışmamız sonuçları da bu araştırma ile benzerlik göstererek şizofreni hastaları ile sağlıklı bireyler arasında NOS1 gen ekspresyonu açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak bu sonuçların tam tersi Xu ve ekibinin yaptığı bir çalışmada, şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarında NOS1 geninin ekspresyonunun önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir (214). Bu sonuçları destekler şekilde Güney Amerika'da yapılan iki çalışmada, NOS1 geninin şizofreni ile ilişkili olduğu ve özellikle bu ilişkinin negatif semptomları olan şizofreni hastalarında daha yoğun olduğu ifade edilmiştir (215,216). Çalışmamızdaki, literatür ile çelişkili sonuçların nedeni örneklem boyutumuzun kısıtlı olmasından ve hastaların

tamamının düzenli tedavi alan atak döneminde olmayan şizofreni grubundan seçmiş olmamızdan kaynaklanıyor olabilir. Bu nedenle, şizofreni hastalarında NOS enzim aktivitesinin etkilerini daha iyi anlayabilmek için daha büyük örneklemli ve daha kapsamlı araştırmalara gerek olduğu açıktır.

Araştırmamızda katılımcıların genel işlevsellik düzeyleri GAS ve KİDÖ puanları ile karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda kinürenin yolağındaki enzimlerden olan KYNU, KMO ve NOS1 gen ekspresyon düzeyleri GAS skoru ile negatif korelasyon göstermiştir. Ayrıca KMO, NOS1 ve TDO2 enzim ekspresyon düzeyi KİDÖ skoru ile pozitif korelasyon sergilerken, QPRT enzim ekspresyonu ise KİDÖ skoru ile negatif yönde anlamlı korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Literatür çalışmalarına bakıldığında daha çok kanserde triptofan bozunması ile işlevsellik arasında ilişkinin olup olmadığı incelenmiştir (217). Birkaç çeşit kanser hastasının dahil edildiği bir çalışmada kanser hastalarında azalmış yaşam kalitesi ve işlevsellik düzeylerinin artmış triptofan katabolizması ve kinürenin yolağı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (218). Aksine bu enzimlerle şizofrenide işlevselliğin ilişkisinin direkt incelendiği çalışma gözükmemektedir. Ancak şizofreni gibi bilişsel fonksiyonların yoğun etkilendiği hastalıklardaki bu bilişsel bozulmalar dolaylı olarak genel işlevsellik düzeylerinde de azalmaya neden olacağı açıktır. Şizofrenide kinürenin yolağının bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisinin araştırıldığı klinik çalışmaların sistematik bir incelemesinde, kinürenin yolağı aktivasyonunun şizofreni hastalarında bilişsel fonksiyon bozuklukları ile ilişkili olabileceği tespit edilmiştir (219). Bununla birlikte genel olarak birçok geniş ölçekli çalışma ve metanalizlerde şizofreni hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha düşük yaşam kalitesi skorları ve işlevsellik düzeyleri gösterdiği bilinmektedir (220–222). Sonuç olarak bulduğumuz veriler kinürenin yolağında görev alan enzim ekspresyonlarının yüksekliğinin şizofreni hastalarında düşük işlevsellikle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda şizofreni hastalarında hastalığın başlama yaşı ile AADAT gen ekspresyonu arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir. KAT enzim aktivasyonu ise KYNA üretiminin artışına neden olduğu için dolaylı olarak başlangıç yaşı ile KYNA düzeyi arasında negatif bir korelasyon düşünülebilir. Bu konuda literatür incelendiğinde bu konuda araştırılmış yeterli ve kapsamlı çalışmanın olmadığı dikkati çekmektedir. Şizofreni ve BB hastalarında yapılan bir

çalışmada hastaların hastalığının başlama yaşı ile KYNA düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirtilmiştir (223). İntihar etiyopatogenezinin incelenmesi, nöroinflamasyonla ilişkilendirilen bir süreci ortaya koymaktadır. Bu süreç, kinürenin yolunu aktive eden mekanizmaları ve ardından serotonin tükenmesi ve glutamat nörotransmisyonunun uyarılmasını içerir. Ketamin gibi NMDA reseptör antagonist etkileri olan ajanların akut intihar düşüncesi olan hastalarda faydalı olması, glutamat agonisti etkileri bilinen QUIN gibi metabolitlerin intihar ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (224). Çalışmamızda da QUIN metabolitini katabolize eden QPRT enzim ekspresyonu düzeyi ile intihar girişimi arasında anlamlı pozitif yönde korelasyon olduğu görülmektedir. Bunun nedeni olarak, intihar davranışı ile ilişkili olduğu tespit edilen QUIN metabolitinin (225), artmış seviyesine karşılık onu katabolize eden QPRT enziminin indüklenmesiyle açıklanabilir. Literatürde şizofreni hastalarında remisyon süresi ile kinürenin yolağı enzimlerinin direkt incelendiği çalışma olmadığı görülmektedir. Araştırmamızda ise sadece KYNU enzim ekspresyonu ile remisyon süresi açısından pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur. Ancak bu sonuç, dahil ettiğimiz şizofreni hastalarının tamamının en az 6 aydan fazladır remisyonunda olmasından ve düzenli psikotrop ilaç kullanımlarından kaynaklandığını düşündürmektedir.

Genel olarak sonuçlarımız şizofreni ile kinürenin yolağı enzimlerinin arasındaki ilişkiyi ortaya koymakta ve bu konuda literatüre ek kanıtlar sunmaktadır. Kinürenin yolundaki enzimler ve bu yolla ilişkilendirilen metabolitlerin üretimi, şizofreni tedavisinde potansiyel tedavi hedefleri olarak büyük ilgi çekmektedir. Kinürenin üretimini doğrudan hedeflemek, özellikle KYNA ve diğer nörotoksik metabolitlerin seviyelerini azaltmak gibi yaklaşımlar, çeşitli psikiyatrik hastalıkların tedavisi için yeni ilaçların geliştirilmesinde önemli bir adım olabilir. Bu konuda IDO, TDO, KAT gibi kinürenin yolundaki enzimlerin güçlü, seçici ve güvenli inhibitörlerinin geliştirilmesi hedeflenmelidir.

Çalışmamızın sonuçlarının, araştırmamızın kısıtlılıkları ile değerlendirilmesi verilerin yorumlanması açısından daha doğru olacaktır. Çalışmamız literatürde yer alan şizofreni ile kinürenin yolağı ilişkisinin incelendiği araştırmalara göre yolağta bulunan enzimleri daha kapsamlı değerlendirmiş olsa da örneklem boyutunun arttırıldığı çalışmaların literatür verileri açısından daha faydalı olabileceği açıktır.

Çalışmamızın kesitsel olması, hastaların uzunlamasına değerlendirilmemesi dikkate değer bir kısıtlılık olarak görülmektedir. Bu durum ise sonuçlar hakkında neden-sonuç ilişkisi kurmamıza engel olmaktadır. Diğer bir kısıtlılık araştırmamıza sadece düzenli antipsikotik ilaç kullanımı olan remisyonadaki şizofreni hastaların dahil edilmesidir. Hastaların kullandığı psikotrop ilaçların inflamatuvar süreçler üzerinde farklı etkileri olabileceğinden, bu nedenle tedavi uygulanmamış ilk tanıılı bireylerde ve hastalığın psikotik alevlenme döneminde ne tür değişiklikler olacağını kesin bir şekilde yorumlamak zor olabilir. Bu konuda mevcut bulguları daha iyi değerlendirmek için psikotik alevlenme dönemindeki hastaların da dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, inflamatuvar sürecin etkilerini değerlendiren çalışmalarda dikkat edilmesi gereken bazı önemli kısıtlamalar bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda da inflamasyon üzerinde obezitenin etkisi göz ardı edildi. Ayrıca enzimlerin gen ekspresyonlarının sadece mRNA seviyesinde incelenmesi diğer önemli bir sınırlama olabilir. Ek olarak çalışmaya katılan bireylerde kinürenin yolağı enzim ve metabolitlerinin konsantrasyonlarının sadece serum düzeyinde değerlendirilmesi ve beyin omirilik sıvısındaki seviyelerine bakılmaması da önemli bir eksikliktir. Buna karşın çalışmanın önemli bir avantajı, immün yanıtı ve proinflamatuvar sitokin düzeylerine etki edebilecek klinik özelliklerin ve tıbbi ek tanıların çalışmaya dahil edilmemesidir. Ayrıca, kinürenin yolağı enzimlerinin birbiri ile ilişkili şekilde geniş kapsamlı incelenmesi çalışmanın bir diğer avantajı olarak görülmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Şizofreni grubunda serum TRP ve KYN düzeyleri, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur.
2. Gruplar arasında serum NP düzeyi açısından anlamlı bir istatistiksel farklılık saptanmamıştır.
3. IDO1, IFN- γ , KYNU, TDO2 ve AADAT gen ekspresyon düzeyleri, şizofreni grubunda sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı bir şekilde artmıştır.
4. QPRT gen ekspresyon düzeyi, şizofreni grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı bir şekilde azalmıştır.
5. KMO ve NOS1 gen ekspresyon düzeyleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.
6. Şizofreni grubunda, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü bulunması ile gen ekspresyonu ve serum TRP, KYN, NP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.
7. Şizofreni hastalarında serum TRP düzeyi ile remisyon süresi ve intihar girişimi açısından negatif yönde anlamlı bir ilişki tespit edilmiş, ancak bakılan diğer klinik özellikler ile serum TRP, KYN, NP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
8. Şizofreni hastalarında AADAT gen ekspresyonu düzeyi ile hastalık başlangıcı yaşı arasında anlamlı negatif korelasyon, KYNU gen ekspresyonu düzeyi ile remisyon süresi ve QPRT gen ekspresyonu düzeyi ile intihar girişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanırken, bakılan diğer gen ekspresyon düzeyleri ile değerlendirilen diğer klinik özellikler arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.
9. Şizofreni hasta grubunda GAS ve KİDÖ skorları ile serum KYN, TRP ve NP düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.
10. Şizofreni hastalarında GAS skoru ile KYNU, KMO, NOS1 gen ekspresyon düzeyleri arasında anlamlı negatif yönde bir ilişki bulunurken, diğer gen ekspresyon düzeyleri ile GAS skoru arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

11. Şizofreni hastalarında KIDO skoru ile TDO2, KMO, NOS1 gen ekspresyon düzeyleri arasında anlamlı bir pozitif ilişki, QPRT gen ekspresyon düzeyi ile anlamlı negatif bir ilişki saptanırken, KIDO skoru ile diğer gen ekspresyon düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Özetle, çalışmamız psikotik alevlenme döneminde olmayan şizofreni hastaları ile sağlıklı kontroller arasında mononükleer hücrelerde IDO1, IFN- γ , KYNU, QPRT, TDO2, KMO, AADAT, NOS1 gen ekspresyon düzeyleri ve serum TRP, KYN, NP seviyelerini karşılaştırmıştır. Bulgularımız, şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla IDO1, IFN- γ , KYNU, TDO2 ve AADAT gen ekspresyon düzeylerinin anlamlı derecede yüksek, ayrıca QPRT gen ekspresyon düzeyi ile serum TRP, KYN seviyelerinin anlamlı derecede düşük olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar, kinürenin yolağının şizofreni etiyolojisi ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Kinürenin yolağının şizofreni oluşumu ile ilişkilendirilmesine dair literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunsa da bu bağlamda belirli bulguların ve çalışmaların olduğu görülmektedir. Ancak bu enzimlerin ve metabolitlerin şizofreni oluşumundaki rolünü daha iyi anlayabilmek için daha geniş ve kapsamlı örnekleme sahip araştırmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmanın literatüre kinürenin yolağı ile ilgili yeni perspektifler sunabileceğini ve şizofreni tedavisi için yeni yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

ÖZET

Şizofreni Hastalarının Periferik Kan Mononükleer Hücrelerinde Kinürenin Yolağının Değerlendirilmesi

Amaç: Literatürdeki yayınlar kinürenin yolağının inflamatuvar süreçler ile etkileşerek şizofreninin oluşumunda etkili olabileceğini desteklemektedir. Kinürenin yolağını hedefleyen yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesini de sağlayabilecek olan daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bazı nörodejeneratif hastalıklarda triptofan katabolizmasının önemli bir rol oynadığı ve özellikle indolamin 2,3 dioksijenaz (IDO) enzim aktivasyonunun kritik olduğu gösterilmektedir. Ancak kinürenin yolağı enzim ve metabolitlerinin şizofreni ile ilişkisinin geniş çaplı incelendiği araştırmalar literatürde kısıtlıdır. Bu araştırma, psikotik alevlenme döneminde olmayan şizofreni hastaları ile sağlıklı kontroller arasında IDO1, triptofan 2,3 dioksijenaz (TDO2), interferon gama (IFN- γ), kinüreninaz (KYNU), kinolinat fosforibozil transferaz (QPRT), kinürenin 3-monooksijenaz (KMO), aminoadipat aminotransferaz (AADAT) ve nitrik oksit sentaz (NOS1) gen ekspresyon düzeylerini, ayrıca serum kinürenin (KYN), triptofan (TRP) ve neopterin (NP) seviyelerini karşılaştırılmayı amaçlamaktadır. Ayrıca şizofreni hastalarında bakılan enzim ve metabolitlerin klinik özellikler üzerine olası etkilerinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Yöntem: Bu çalışma, vaka kontrol araştırması olarak planlandı ve bu kapsamda psikiyatri polikliniğine başvuran dâhil olma kriterlerini karşılayan psikotik alevlenme döneminde olmayan 60 şizofreni tanılı hasta ve Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı-5 (DSM-5) tanı kriterlerine göre herhangi bir ruhsal hastalığı olmayan sağlıklı gönüllü 60 katılımcıyı içermektedir. Tanıyı doğrulamak için DSM-5 tanı kriterleri ve Yapılandırılmış Klinik Görüşme Kılavuzu (SCID-5) kullanıldı. Araştırmacı, katılımcıların sosyodemografik özelliklerini değerlendirdi ve Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SAPS), Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SANS), Global Değerlendirme Ölçeği (GAS) ve Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği (KİDÖ) uygulandı. Tüm katılımcılardan alınan periferik kan örneklerinden mononükleer hücreler izole edildi ve RT-PCR yöntemi ile IDO1, TDO2, IFN- γ , KYNU, QPRT, KMO, AADAT, NOS1 gen ekspresyon düzeyleri ve serum TRP, KYN, NP seviyeleri ölçüldü.

Bulgular: Çalışmamızda şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla IDO1, IFN- γ , KYNU, TDO2 ve AADAT mRNA ekspresyon seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik ve QPRT mRNA ekspresyon seviyesi ile serum KYN, TRP düzeyleri arasında anlamlı düşüklük saptanmıştır. Şizofreni hastalarında serum TRP düzeyi ile remisyon süresi ve intihar girişimi açısından negatif yönde korelasyon görülmüştür. Ayrıca AADAT gen ekspresyonu düzeyi ile hastalık başlangıcı yaşı arasında negatif yönde korelasyon saptanmıştır. KYNU gen ekspresyonu düzeyi ile remisyon süresi ve QPRT gen ekspresyonu düzeyi ile intihar girişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Şizofreni hastalarında GAS skoru ile KYNU, KMO, NOS1 gen ekspresyon düzeyleri arasında negatif korelasyon görülmüştür. KİDÖ skoru ile TDO2, KMO, NOS1 gen ekspresyon düzeyleri arasında pozitif, QPRT gen ekspresyon düzeyi arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Sonuç: Araştırmamızın verileri, şizofreni hastalarında kinürenin yolağı enzim ve metabolitlerinin yanı sıra ilişkili inflamatuvar durumların etkili olabileceği sonucunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: şizofreni, kinürenin yolağı, inflamasyon



ABSTRACT

Evaluation of the Kynurenine Pathway in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Patients With Schizophrenia

Objective: The literature supports that the kynurenine pathway may interact with inflammatory processes and play a role in the development of schizophrenia. More studies are needed that could also lead to the development of new treatment approaches targeting the kynurenine pathway. It has been shown that tryptophan catabolism plays an important role in some neurodegenerative diseases, and in particular, the activation of the indolamine 2,3 dioxygenase (IDO) enzyme is critical. However, studies that have investigated the relationship between kynurenine pathway enzymes and metabolites and schizophrenia are limited in the literature. This study aims to compare the expression levels of IDO1, tryptophan 2,3 dioxygenase (TDO2), interferon gamma (IFN- γ), kynureninase (KYNU), quinolinate phosphoribosyl transferase (QPRT), kynurenine 3-monooxygenase (KMO), aminoadipate aminotransferase (AADAT), and nitric oxide synthase (NOS1) genes, as well as serum kynurenine (KYN), tryptophan (TRP), and neopterin (NP) levels between schizophrenia patients without psychotic exacerbation and healthy controls. In addition, it is aimed to evaluate the potential effects of the enzymes and metabolites examined in schizophrenia patients on clinical features.

Method: This study was designed as a case-control study and included 60 schizophrenia patients without psychotic exacerbation who met the inclusion criteria and 60 healthy volunteers without any mental illness according to the diagnostic criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5 (DSM-5). The diagnosis was confirmed using DSM-5 diagnostic criteria and the Structured Clinical Interview for DSM-5 (SCID-5). The researcher evaluated the sociodemographic characteristics of the participants and applied the Positive and Negative Symptom Scale (PANSS), the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), the Global Assessment Scale (GAS), and the Functioning Assessment Short Test (FAST). Mononuclear cells were isolated from peripheral blood samples taken from all participants and the expression levels of IDO1, TDO2, IFN- γ , KYNU, QPRT, KMO, AADAT, NOS1 genes and serum TRP, KYN, and NP levels were measured using RT-PCR method.

Results: In our study, statistically significant increases in the mRNA expression levels of IDO1, IFN- γ , KYNU, TDO2, and AADAT were found in schizophrenia patients compared to healthy controls, and a significant decrease was found between the mRNA expression level of QPRT and serum KYN and TRP levels. In schizophrenia patients, serum TRP levels showed a negative correlation with remission duration and suicide attempt. In addition, a negative correlation was found between the expression level of AADAT gene and the age of onset of the disease. A significant positive correlation was detected between the expression levels of KYNU gene and remission duration and between the expression levels of QPRT gene and suicide attempt. In schizophrenia patients, a negative correlation was found between GAS score and the expression levels of KYNU, KMO, and NOS1 genes. A positive correlation was found between FAST score and the expression levels of

TDO2, KMO, and NOS1 genes, and a negative correlation was found between QPRT gene expression level.

Conclusion: The data of our study suggest that kynurenine pathway enzymes and metabolites, as well as associated inflammatory conditions, may be involved in schizophrenia patients.

Keywords: schizophrenia, kynurenine pathway, inflammation



KAYNAKLAR

1. Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *The Lancet*. 2004;363(9426):2063-2072. doi:10.1016/S0140-6736(04)16458-1
2. Zamanpoor M. Schizophrenia in a genomic era: A review from the pathogenesis, genetic and environmental etiology to diagnosis and treatment insights. *Psychiatr Genet*. 2020;30(1):1-9. doi:10.1097/YPG.0000000000000245
3. Ball HJ, Yuasa HJ, Austin CJD, Weiser S, Hunt NH. Indoleamine 2,3-dioxygenase-2; a new enzyme in the kynurenine pathway. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009;41(3):467-471. doi:10.1016/J.BIOCEL.2008.01.005
4. Erhardt S, Olsson SK, Engberg G. Pharmacological Manipulation of Kynurenic Acid. *CNS Drugs* 2009 23:2. 2012;23(2):91-101. doi:10.2165/00023210-200923020-00001
5. Badawy AAB. Kynurenine pathway and human systems. *Experimental Gerontology*. 2020;129:110770. doi:10.1016/J.EXGER.2019.110770
6. Larkin PB, Sathyaikumar K V., Notarangelo FM, et al. Tryptophan 2,3-dioxygenase and indoleamine 2,3-dioxygenase 1 make separate, tissue-specific contributions to basal and inflammation-induced kynurenine pathway metabolism in mice. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 2016;1860(11):2345-2354. doi:10.1016/J.BBAGEN.2016.07.002
7. Zhang Y, Shi H, Yang G, et al. Associations between expression of indoleamine 2, 3-dioxygenase enzyme and inflammatory cytokines in patients with first-episode drug-naïve Schizophrenia. *Translational Psychiatry* 2021 11:1. 2021;11(1):1-8. doi:10.1038/s41398-021-01688-x
8. Schwarcz R, Bruno JP, Muchowski PJ, Wu HQ. KYNURENINES IN THE MAMMALIAN BRAIN: WHEN PHYSIOLOGY MEETS PATHOLOGY. *Nature reviews Neuroscience*. 2012;13(7):465. doi:10.1038/NRN3257
9. Savitz J. The Kynurenine Pathway: A Finger in Every Pie. *Molecular psychiatry*. 2020;25(1):131. doi:10.1038/S41380-019-0414-4
10. Chiappelli J, Notarangelo FM, Pocivavsek A, et al. Influence of plasma cytokines on kynurenine and kynurenic acid in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43(8):1675. doi:10.1038/S41386-018-0038-4
11. Zhang Y, Shi H, Yang G, et al. Associations between expression of indoleamine 2, 3-dioxygenase enzyme and inflammatory cytokines in patients with first-episode drug-naïve Schizophrenia. *Translational Psychiatry* 2021 11:1. 2021;11(1):1-8. doi:10.1038/s41398-021-01688-x
12. Müller N, Myint AM, Schwarz MJ. Inflammation in Schizophrenia. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*. 2012;88:49-68. doi:10.1016/B978-0-12-398314-5.00003-9
13. Pedraz-Petrozzi B, Elyamany O, Rummel C, Mulert C. Effects of inflammation on the kynurenine pathway in schizophrenia — a systematic review. *Journal of Neuroinflammation*. 2020;17(1). doi:10.1186/S12974-020-1721-Z
14. Altamura AC, Buoli M, Pozzoli S. Role of immunological factors in the pathophysiology and diagnosis of bipolar disorder: Comparison with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2014;68(1):21-36. doi:10.1111/PCN.12089
15. Gallego JA, Blanco EA, Husain-Krautter S, et al. Cytokines in cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia spectrum disorders: New data and an updated meta-analysis. *Schizophrenia research*. 2018;202:64-71. doi:10.1016/J.SCHRES.2018.07.019

16. Misiak B, Stańczykiewicz B, Kotowicz K, Rybakowski JK, Samochowiec J, Frydecka D. Cytokines and C-reactive protein alterations with respect to cognitive impairment in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review. *Schizophrenia research*. 2018;192:16-29. doi:10.1016/J.SCHRES.2017.04.015
17. Hu W, Macdonald ML, Elswick DE, Sweet RA. The glutamate hypothesis of schizophrenia: evidence from human brain tissue studies. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2015;1338(1):38. doi:10.1111/NYAS.12547
18. Erhardt S, Schwieler L, Imbeault S, Engberg G. The kynurenine pathway in schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropharmacology*. 2017;112:297-306. doi:10.1016/J.NEUROPHARM.2016.05.020
19. Stone TW, Darlington LG. The kynurenine pathway as a therapeutic target in cognitive and neurodegenerative disorders. *British Journal of Pharmacology*. 2013;169(6):1211. doi:10.1111/BPH.12230
20. Barry S, Clarke G, Scully P, Dinan TG. Kynurenine pathway in psychosis: evidence of increased tryptophan degradation. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. 2009;23(3):287-294. doi:10.1177/0269881108089583
21. Chiappelli J, Postolache TT, Kochunov P, et al. Tryptophan Metabolism and White Matter Integrity in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2016;41(10):2587-2595. doi:10.1038/NPP.2016.66
22. Fuertig R, Ceci A, Camus SM, Bezard E, Luippold AH, Hengerer B. LC-MS/MS-based quantification of kynurenine metabolites, tryptophan, monoamines and neopterin in plasma, cerebrospinal fluid and brain. *Bioanalysis*. 2016;8(18):1903-1917. doi:10.4155/BIO-2016-0111/SUPPL_FILE/SUPPL_DATA.DOCX
23. Berdowska A, Zwirska-Korczala K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2001;26(5):319-329. doi:10.1046/J.1365-2710.2001.00358.X
24. Korte S, Arolt V, Peters M, Weitzsch C, Rothermundt M, Kirchner H. Increased serum neopterin levels in acutely ill and recovered schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*. 1998;32(1):63-67. doi:10.1016/S0920-9964(98)00037-1
25. Nikkilä H V., Ahokas A, Wahlbeck K, Rimón R, Andersson LC. Neopterin and Macrophage Inflammatory Protein-1 α in the Cerebrospinal Fluid of Schizophrenic Patients: No Evidence of Intrathecal Inflammation. *Neuropsychobiology*. 2002;46(4):169-172. doi:10.1159/000067805
26. Chittiprol S, Venkatasubramanian G, Neelakantachar N, et al. Oxidative stress and neopterin abnormalities in schizophrenia: A longitudinal study. *Journal of Psychiatric Research*. 2010;44(5):310-313. doi:10.1016/J.JPSYCHIRES.2009.09.002
27. Jones SP, Franco NF, Varney B, et al. Expression of the Kynurenine Pathway in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells: Implications for Inflammatory and Neurodegenerative Disease. *PLoS ONE*. 2015;10(6). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0131389
28. Silveira C, Marques-Teixeira J, De Bastos-Leite AJ. More than one century of schizophrenia: an evolving perspective. *J Nerv Ment Dis*. 2012;200(12):1054-1057. doi:10.1097/NMD.0B013E318275D249
29. Öztürk M.O., Uluşahin N.A. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*. 14th ed. Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti.; 2016.
30. Rittmannsberger H. THE DIAGNOSIS "SCHIZOPHRENIA": PAST, PRESENT AND FUTURE DIE DIAGNOSE "SCHIZOPHRENIE": VERGANGENHEIT, GEGENWART UND ZUKUNFT * * * * * EINLEITUNG. *Psychiatr Danub*. 2012;24(4):408-414.
31. Sadock B.J., Sadock V.A, Ruiz P. *Kaplan&Sadock Psikiyatri Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri*. 11th ed. (Bozkurt A., ed.). Güneş Tıp Kitapevleri; 2016.

32. Häfner H, An Der Heiden W. Epidemiology of Schizophrenia. <http://dx.doi.org/10.1177/070674379704200204>. 1997;42(2):139-151. doi:10.1177/070674379704200204
33. Binbay T, Alptekin K, Elbi H, et al. Lifetime Prevalence and Correlates of Schizophrenia and Disorders with Psychotic Symptoms in the General Population of Izmir, Turkey 2. *Turkish Journal of Psychiatry*. Published online 2012. doi:10.5080/u6783
34. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, 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):1575-1586. doi:10.1016/S0140-6736(13)61611-6
35. Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *The Lancet*. 2004;363(9426):2063-2072. doi:10.1016/S0140-6736(04)16458-1
36. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*. 2008;30(1):67-76. doi:10.1093/EPIREV/MXN001
37. Modai S, Shomron N. Molecular Risk Factors for Schizophrenia. *Trends Mol Med*. 2016;22(3):242-253. doi:10.1016/J.MOLMED.2016.01.006
38. McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med*. 2004;2:13. doi:10.1186/1741-7015-2-13
39. Siever LJ, Davis KL. The Pathophysiology of Schizophrenia Disorders: Perspectives from the Spectrum. *American Journal of Psychiatry*. 2004;161(3):398-413. doi:10.1176/APPI.AJP.161.3.398/ASSET/IMAGES/LARGE/M62F2.JPEG
40. McDonald C, Murphy KC. The new genetics of schizophrenia. *Psychiatric Clinics of North America*. 2003;26(1):41-63. doi:10.1016/S0193-953X(02)00030-8
41. Jentsch JD, Roth RH. The Neuropsychopharmacology of Phencyclidine: From NMDA Receptor Hypofunction to the Dopamine Hypothesis of Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1999 20:3. 1999;20(3):201-225. doi:10.1016/s0893-133x(98)00060-8
42. Patel KR, Cherian J, Gohil K, Atkinson D. Schizophrenia: Overview and Treatment Options. *Pharmacy and Therapeutics*. 2014;39(9):638. Accessed August 7, 2023. /pmc/articles/PMC4159061/
43. Umut G, Öztürk Altun Z, Danişmant BS, Küçükparlak İ, Karamustafaloğlu N. Relationship Between Treatment Adherence, Insight and Violence Among Schizophrenia Inpatients in a Training Hospital Sample. *Düşünen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*. 2012;25(3). doi:10.5350/DAJPN2012250303
44. Kotlicka-Antczak M, Gmitrowicz A, Sobów TM, Rabe-Jabłońska J. Obstetric complications and Apgar score in early-onset schizophrenic patients with prominent positive and prominent negative symptoms. *J Psychiatr Res*. 2001;35(4):249-257. doi:10.1016/S0022-3956(01)00022-X
45. Yang AC, Tsai SJ. New Targets for Schizophrenia Treatment beyond the Dopamine Hypothesis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8). doi:10.3390/IJMS18081689
46. Howes OD, Kambeitz J, Kim E, et al. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(8):776. doi:10.1001/ARCHGENPSYCHIATRY.2012.169
47. Lieberman JA, Kane JM, Alvir J. Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology* 1987 91:4. 1987;91(4):415-433. doi:10.1007/BF00216006
48. Laruelle M, Abi-Dargham A, Van Dyck CH, et al. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(17):9235. doi:10.1073/PNAS.93.17.9235
49. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*. 1991;148(11):1474-1486. doi:10.1176/AJP.148.11.1474

50. Javitt DC. Glutamate and Schizophrenia: Phencyclidine, N-Methyl-d-Aspartate Receptors, and Dopamine–Glutamate Interactions. *Int Rev Neurobiol.* 2007;78:69-108. doi:10.1016/S0074-7742(06)78003-5
51. Özdemir O, Özdemir G. Glutamat Sistemi ve Şizofreni Glutamatergic System and Schizophrenia. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry.* 2016;8(4):394-405. doi:10.18863/pgy.253445
52. Eastwood SL, Harrison PJ. Decreased expression of vesicular glutamate transporter 1 and complexin II mRNAs in schizophrenia: further evidence for a synaptic pathology affecting glutamate neurons. *Schizophr Res.* 2005;73(2-3):159-172. doi:10.1016/J.SCHRES.2004.05.010
53. Poels EMP, Kegeles LS, Kantrowitz JT, et al. Glutamatergic Abnormalities In Schizophrenia: a review of proton MRS findings. *Schizophr Res.* 2014;152(0):325. doi:10.1016/J.SCHRES.2013.12.013
54. Gargiulo PÁ, Landa De Gargiulo AI. Glutamate and modeling of schizophrenia symptoms: review of our findings: 1990-2014. *Pharmacol Rep.* 2014;66(3):343-352. doi:10.1016/J.PHAREP.2014.03.010
55. Aghajanian GK, Marek GJ. Serotonin model of schizophrenia: emerging role of glutamate mechanisms. *Brain Res Rev.* 2000;31(2-3):302-312. doi:10.1016/S0165-0173(99)00046-6
56. Kapur S, Remington G. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. <https://doi.org/10.1176/ajp.153.4.466>. 2006;153(4):466-476. doi:10.1176/AJP.153.4.466
57. Serotonergic modulation of dopamine neurotransmission: a mechanism for enhancing therapeutics in schizophrenia - PubMed. Accessed August 10, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16899192/>
58. Bleich A, Brown SL, Kahn R, Van Praag HM. The Role of Serotonin in Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1988;14(2):297-315. doi:10.1093/SCHBUL/14.2.297
59. Eggers AE. A serotonin hypothesis of schizophrenia. *Med Hypotheses.* 2013;80(6):791-794. doi:10.1016/J.MEHY.2013.03.013
60. Ohuoha DC, Hyde TM, Kleinman JE. The role of serotonin in schizophrenia: an overview of the nomenclature, distribution and alterations of serotonin receptors in the central nervous system. *Psychopharmacology (Berl).* 1993;112(1 Supplement):S5-S15. doi:10.1007/BF02245003/METRICS
61. Catecholamines and their receptors in blood: evidence for alterations in schizophrenia - PubMed. Accessed August 13, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6097309/>
62. Kocal Y, Karakuş G, Sert D, Üriversitesi Tıp Fakültesi Ç, Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı R. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi Schizophrenia: Etiology, Clinical Features and Treatment. *Archives Medical Review Journal Arşiv Kaynak Tarama Dergisi Archives Medical Review Journal.* 2017;26(2):251-267. doi:10.17827/aktd.303574
63. Navarro D, Gasparyan A, Navarrete F, et al. Molecular Alterations of the Endocannabinoid System in Psychiatric Disorders. *Int J Mol Sci.* 2022;23(9). doi:10.3390/IJMS23094764
64. Müller-Vahl KR, Emrich HM. Cannabis and schizophrenia: towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia. <http://dx.doi.org/10.1586/14737175871037>. 2014;8(7):1037-1048. doi:10.1586/14737175.8.7.1037
65. Müller-Vahl KR, Emrich HM. Cannabis and schizophrenia: towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia. <http://dx.doi.org/10.1586/14737175871037>. 2014;8(7):1037-1048. doi:10.1586/14737175.8.7.1037
66. Chase KA, Feiner B, Rosen C, Gavin DP, Sharma RP. Characterization of peripheral cannabinoid receptor expression and clinical correlates in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2016;245:346-353. doi:10.1016/J.PSYCHRES.2016.08.055

67. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PWR, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2000;157(1):16-25. doi:10.1176/AJP.157.1.16/ASSET/IMAGES/LARGE/AU4T2.JPEG
68. Staal WG, Hulshoff HE, Schnack HG, Hoogendoorn MLC, Jellema K, Kahn RS. Structural brain abnormalities in patients with schizophrenia and their healthy siblings. *American Journal of Psychiatry*. 2000;157(3):416-421. doi:10.1176/APPI.AJP.157.3.416/ASSET/IMAGES/LARGE/AW15F2.JPEG
69. Cannon TD, Mednick SA, Parnas J, Schulsinger F, Praestholm J, Vestergaard A. Developmental Brain Abnormalities in the Offspring of Schizophrenic Mothers: I. Contributions of Genetic and Perinatal Factors. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50(7):551-564. doi:10.1001/ARCHPSYC.1993.01820190053006
70. Glahn DC, Ragland JD, Abramoff A, et al. Beyond hypofrontality: A quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Hum Brain Mapp*. 2005;25(1):60. doi:10.1002/HBM.20138
71. Häfner H. From Onset and Prodromal Stage to a Life-Long Course of Schizophrenia and Its Symptom Dimensions: How Sex, Age, and Other Risk Factors Influence Incidence and Course of Illness. *Psychiatry J*. 2019;2019:1-15. doi:10.1155/2019/9804836
72. Mueser KT, Jeste D V. CLINICAL HANDBOOK OF SCHIZOPHRENIA Edited by THE GUILFORD PRESS New York London. Published online 2008. Accessed August 16, 2023. www.guilford.com
73. Bland RC, Parker JH, Orn H. Prognosis in Schizophrenia: Prognostic Predictors and Outcome. *Arch Gen Psychiatry*. 1978;35(1):72-77. doi:10.1001/ARCHPSYC.1978.01770250074007
74. Sher L, Kahn RS. Suicide in Schizophrenia: An Educational Overview. *Medicina (B Aires)*. 2019;55(7). doi:10.3390/MEDICINA55070361
75. Correia AS, Vale N. Tryptophan Metabolism in Depression: A Narrative Review with a Focus on Serotonin and Kynurenine Pathways. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15). doi:10.3390/IJMS23158493
76. On the stimulation by insulin of tryptophan transport across the blood-brain barrier - PubMed. Accessed August 19, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6091659/>
77. Pardridge WM. The role of blood-brain barrier transport of tryptophan and other neutral amino acids in the regulation of substrate-limited pathways of brain amino acid metabolism. *J Neural Transm Suppl*. 1979;(15):43-54. doi:10.1007/978-3-7091-2243-3_4
78. Sandyk R. L-Tryptophan in Neuropsychiatry Disorders: A Review. <http://dx.doi.org/10.3109/00207459208994781>. 2009;67(1-4):127-144. doi:10.3109/00207459208994781
79. Grahame-Smith DG. Tryptophan hydroxylation in brain. *Biochem Biophys Res Commun*. 1964;16(6):586-592. doi:10.1016/0006-291X(64)90197-4
80. Hamon M, Glowinski J. Regulation of serotonin synthesis. *Life Sci*. 1974;15(9):1533-1548. doi:10.1016/0024-3205(74)90320-8
81. Sirek A, Sirek O V. Serotonin: a review. *Can Med Assoc J*. 1970;102(8):846. Accessed August 19, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1946699/>
82. El-Merahbi R, Löffler M, Mayer A, Sumara G. The roles of peripheral serotonin in metabolic homeostasis. *FEBS Lett*. 2015;589(15):1728-1734. doi:10.1016/J.FEBSLET.2015.05.054
83. Leklem JE. Quantitative aspects of tryptophan metabolism in humans and other species: a review. *Am J Clin Nutr*. 1971;24(6):659-672. doi:10.1093/AJCN/24.6.659
84. Guidetti P, Amori L, Sapko MT, Okuno E, Schwarcz R. Mitochondrial aspartate aminotransferase: A third kynurenate-producing enzyme in the mammalian brain. *J Neurochem*. 2007;102(1):103-111. doi:10.1111/J.1471-4159.2007.04556.X

85. Schwarcz R, Bruno JP, Muchowski PJ, Wu HQ. KYNURENINES IN THE MAMMALIAN BRAIN: WHEN PHYSIOLOGY MEETS PATHOLOGY. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(7):465. doi:10.1038/NRN3257
86. Biswas P, Dai Y, Stuehr DJ. Indoleamine dioxygenase and tryptophan dioxygenase activities are regulated through GAPDH- and Hsp90-dependent control of their heme levels. *Free Radic Biol Med*. 2022;180:179-190. doi:10.1016/J.FREERADBIOMED.2022.01.008
87. Owe-Young R, Webster NL, Mukhtar M, et al. Kynurenine pathway metabolism in human blood-brain-barrier cells: Implications for immune tolerance & neurotoxicity. *J Neurochem*. 2008;105(4):1346-1357. doi:10.1111/J.1471-4159.2008.05241.X
88. Nemeth H, Toldi J, Vecsei L. Role of kynurenines in the central and peripheral nervous systems. *Curr Neurovasc Res*. 2005;2(3):249-260. doi:10.2174/1567202054368326
89. Murakami Y, Imamura Y, Kasahara Y, et al. Maternal Inflammation with Elevated Kynurenine Metabolites Is Related to the Risk of Abnormal Brain Development and Behavioral Changes in Autism Spectrum Disorder. *Cells*. 2023;12(7). doi:10.3390/CELLS12071087
90. Cervenka I, Agudelo LZ, Ruas JL. Kynurenines: Tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health. *Science (1979)*. 2017;357(6349). doi:10.1126/SCIENCE.AAF9794/ASSET/42BAD7E6-DCAB-4B50-9BCB-6550F5B016B6/ASSETS/GRAPHIC/357_AAF9794_FA.JPEG
91. Song H, Park H, Kim YS, et al. l-Kynurenine-induced apoptosis in human NK cells is mediated by reactive oxygen species. *Int Immunopharmacol*. 2011;11(8):932-938. doi:10.1016/J.INTIMP.2011.02.005
92. Walczak K, Wnorowski A, Turski WA, Plech T. Kynurenic acid and cancer: facts and controversies. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2020;77(8):1531. doi:10.1007/S00018-019-03332-W
93. Varga N, Csapó E, Majláth Z, et al. Targeting of the kynurenic acid across the blood–brain barrier by core-shell nanoparticles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016;86:67-74. doi:10.1016/J.EJPS.2016.02.012
94. Stone TW. Kynurenic acid antagonists and kynurenine pathway inhibitors. <http://dx.doi.org/10.1517/13543784104633>. 2005;10(4):633-645. doi:10.1517/13543784.10.4.633
95. Stone TW. Does kynurenic acid act on nicotinic receptors? An assessment of the evidence. *J Neurochem*. 2020;152(6):627. doi:10.1111/JNC.14907
96. Wyant GA, Yu W, Doulamis IIP, et al. Mitochondrial Remodeling and Ischemic Protection by G-protein coupled receptor 35 Agonists. *Science*. 2022;377(6606):621. doi:10.1126/SCIENCE.ABM1638
97. Albuquerque EX, Schwarcz R. Kynurenic acid as an Antagonist of $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptors in the Brain: Facts and Challenges. *Biochem Pharmacol*. 2013;85(8):1027. doi:10.1016/J.BCP.2012.12.014
98. Nakazawa K, Sapkota K. The origin of NMDA receptor hypofunction in schizophrenia. *Pharmacol Ther*. 2020;205:107426. doi:10.1016/J.PHARMTHERA.2019.107426
99. Colín-González AL, Maldonado PD, Santamaría A. 3-Hydroxykynurenine: An intriguing molecule exerting dual actions in the Central Nervous System. *Neurotoxicology*. 2013;34(1):189-204. doi:10.1016/J.NEURO.2012.11.007
100. Reyes-Ocampo J, Ramírez-Ortega D, Vázquez Cervantes GI, et al. Mitochondrial dysfunction related to cell damage induced by 3-hydroxykynurenine and 3-hydroxyanthranilic acid: Non-dependent-effect of early reactive oxygen species production. *Neurotoxicology*. 2015;50:81-91. doi:10.1016/J.NEURO.2015.08.003
101. Schwarz MJ, Guillemin GJ, Teipel SJ, Buerger K, Hampel H. Increased 3-Hydroxykynurenine serum concentrations differentiate Alzheimer's disease patients from controls. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2013;263(4):345-352. doi:10.1007/S00406-012-0384-X/METRICS

102. Lewitt PA, Li J, Lu M, Beach TG, Adler CH, Guo L. 3-hydroxykynurenine and other Parkinson's disease biomarkers discovered by metabolomic analysis. *Movement Disorders*. 2013;28(12):1653-1660. doi:10.1002/MDS.25555
103. Heyes MP, Achim CL, Wiley CA, Major EO, Saito K, Markey SP. Human microglia convert l-tryptophan into the neurotoxin quinolinic acid. *Biochemical Journal*. 1996;320(Pt 2):595. doi:10.1042/BJ3200595
104. Chen Y, Guillemain GJ. Kynurenine Pathway Metabolites in Humans: Disease and Healthy States. *Int J Tryptophan Res*. 2009;2(1):1. doi:10.4137/IJTR.S2097
105. Guillemain GJ. Quinolinic acid: neurotoxicity. *FEBS J*. 2012;279(8):1355-1355. doi:10.1111/J.1742-4658.2012.08493.X
106. Schwarcz R, Whetsell WO, Mangano RM. Quinolinic Acid: An Endogenous Metabolite That Produces Axon-Sparing Lesions in Rat Brain. *Science (1979)*. 1983;219(4582):316-318. doi:10.1126/SCIENCE.6849138
107. Lugo-Huitrón R, Ugalde Muñiz P, Pineda B, Pedraza-Chaverrí J, Ríos C, Pérez-De La Cruz V. Quinolinic Acid: An Endogenous Neurotoxin with Multiple Targets. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013. doi:10.1155/2013/104024
108. Gong X, Chang R, Zou J, Tan S, Huang Z. The role and mechanism of tryptophan - Kynurenine metabolic pathway in depression. *Rev Neurosci*. 2023;34(3):313-324. doi:10.1515/REVNEURO-2022-0047/XML
109. Jhamandas K, Boegman RJ, Beninger RJ, Bialik M. Quinolinic acid-induced cortical cholinergic damage: modulation by tryptophan metabolites. *Brain Res*. 1990;529(1-2):185-191. doi:10.1016/0006-8993(90)90826-W
110. Beninger RJ, Colton AM, Ingles JL, Jhamandas K, Boegman RJ. Picolinic acid blocks the neurotoxic but not the neuroexcitant properties of quinolinic acid in the rat brain: Evidence from turning behaviour and tyrosine hydroxylase immunohistochemistry. *Neuroscience*. 1994;61(3):603-612. doi:10.1016/0306-4522(94)90438-3
111. Murakami Y, Hoshi M, Imamura Y, Arioka Y, Yamamoto Y, Saito K. Remarkable Role of Indoleamine 2,3-Dioxygenase and Tryptophan Metabolites in Infectious Diseases: Potential Role in Macrophage-Mediated Inflammatory Diseases. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:391984. doi:10.1155/2013/391984
112. Salminen A. Role of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) and kynurenine pathway in the regulation of the aging process. *Ageing Res Rev*. 2022;75:101573. doi:10.1016/J.ARR.2022.101573
113. Opitz CA, Litztenburger UM, Lutz C, et al. Toll-Like Receptor Engagement Enhances the Immunosuppressive Properties of Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells by Inducing Indoleamine-2,3-dioxygenase-1 via Interferon- β and Protein Kinase R. *Stem Cells*. 2009;27(4):909-919. doi:10.1002/STEM.7
114. Heitger A. Regulation of Expression and Function of IDO in Human Dendritic Cells. *Curr Med Chem*. 2012;18(15):2222-2233. doi:10.2174/092986711795656018
115. Fellendorf FT, Bonkat N, Dalkner N, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO)-activity in Severe Psychiatric Disorders: A Systemic Review. *Curr Top Med Chem*. 2022;22(25):2107-2118. doi:10.2174/1568026622666220718155616
116. Singh R, Salunke DB. Diverse chemical space of indoleamine-2,3-dioxygenase 1 (IDO1) inhibitors. *Eur J Med Chem*. 2021;211:113071. doi:10.1016/J.EJMECH.2020.113071
117. Thackray SJ, Mowat CG, Chapman SK. Transition Metals in Biochemistry: Exploring the mechanism of tryptophan 2,3-dioxygenase. *Biochem Soc Trans*. 2008;36(Pt 6):1120. doi:10.1042/BSOT361120
118. Kozlova A, Frédérick R. Current state on tryptophan 2,3-dioxygenase inhibitors: a patent review. <https://doi.org/10.1080/1354377620191556638>. 2019;29(1):11-23. doi:10.1080/13543776.2019.1556638

119. Chen Y, Zhang J, Yang Y, et al. Kynurenine-3-monooxygenase (KMO): From its biological functions to therapeutic effect in diseases progression. *J Cell Physiol.* 2022;237(12):4339-4355. doi:10.1002/JCP.30876
120. Hughes TD, Güner OF, Iradukunda EC, Phillips RS, Bowen JP. The Kynurenine Pathway and Kynurenine 3-Monooxygenase Inhibitors. *Molecules.* 2022;27(1):273. doi:10.3390/MOLECULES27010273
121. Blanco-Ayala T, Sathyaikumar K V., Uys JD, Pérez-de-la-Cruz V, Pidugu LS, Schwarcz R. N-Acetylcysteine Inhibits Kynurenine Aminotransferase II. *Neuroscience.* 2020;444:160. doi:10.1016/J.NEUROSCIENCE.2020.07.049
122. Marszałek-Grabska M, Walczak K, Gawel K, et al. Kynurenine emerges from the shadows – Current knowledge on its fate and function. *Pharmacol Ther.* 2021;225:107845. doi:10.1016/J.PHARMTHERA.2021.107845
123. Nematollahi A, Sun G, Jayawickrama GS, Church WB. Kynurenine Aminotransferase Isozyme Inhibitors: A Review. *Int J Mol Sci.* 2016;17(6). doi:10.3390/IJMS17060946
124. Phillips RS. Structure and mechanism of kynureninase. *Arch Biochem Biophys.* 2014;544:69-74. doi:10.1016/J.ABB.2013.10.020
125. Song P, Ramprasath T, Wang H, Zou MH. Abnormal kynurenine pathway of tryptophan catabolism in cardiovascular diseases. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74(16):2899. doi:10.1007/S00018-017-2504-2
126. Wang M, Wang Y, Zhang M, et al. Kynureninase contributes to the pathogenesis of psoriasis through pro-inflammatory effect. *J Cell Physiol.* 2022;237(1):1044-1056. doi:10.1002/JCP.30587
127. Ishidoh K, Kamemura N, Imagawa T, Oda M, Sakurai J, Katunuma N. Quinolate phosphoribosyl transferase, a key enzyme in de novo NAD⁺ synthesis, suppresses spontaneous cell death by inhibiting overproduction of active-caspase-3. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research.* 2010;1803(5):527-533. doi:10.1016/J.BBAMCR.2010.02.007
128. Lugo-Huitrón R, Ugalde Muñiz P, Pineda B, Pedraza-Chaverrí J, Ríos C, Pérez-De La Cruz V. Quinolinic Acid: An Endogenous Neurotoxin with Multiple Targets. *Oxid Med Cell Longev.* 2013;2013. doi:10.1155/2013/104024
129. Wang Q, Liu D, Song P, Zou MH. Deregulated tryptophan-kynurenine pathway is linked to inflammation, oxidative stress, and immune activation pathway in cardiovascular diseases. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2015;20(7):1116. doi:10.2741/4363
130. Cervenka I, Agudelo LZ, Ruas JL. Kynurenines: Tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health. *Science (1979).* 2017;357(6349). doi:10.1126/SCIENCE.AAF9794/ASSET/42BAD7E6-DCAB-4B50-9BCB-6550F5B016B6/ASSETS/GRAPHIC/357_AAF9794_FA.JPEG
131. O'Connor JC, Lawson MA, André C, et al. Induction of IDO by Bacille Calmette-Guérin Is Responsible for Development of Murine Depressive-Like Behavior. *J Immunol.* 2009;182(5):3202. doi:10.4049/JIMMUNOL.0802722
132. Connor TJ, Starr N, O'Sullivan JB, Harkin A. Induction of indolamine 2,3-dioxygenase and kynurenine 3-monooxygenase in rat brain following a systemic inflammatory challenge: a role for IFN-gamma? *Neurosci Lett.* 2008;441(1):29-34. doi:10.1016/J.NEULET.2008.06.007
133. Raison CL, Dantzer R, Kelley KW, et al. CSF Concentrations of Brain Tryptophan and Kynurenines during Immune Stimulation with IFN-alpha: Relationship to CNS Immune Responses and Depression. *Mol Psychiatry.* 2010;15(4):393. doi:10.1038/MP.2009.116
134. Pollak TA, Drndarski S, Stone JM, David AS, McGuire P, Abbott NJ. The blood-brain barrier in psychosis. *Lancet Psychiatry.* 2018;5(1):79-92. doi:10.1016/S2215-0366(17)30293-6
135. Savitz J. The Kynurenine Pathway: A Finger in Every Pie. *Mol Psychiatry.* 2020;25(1):131. doi:10.1038/S41380-019-0414-4

136. Song H, Park H, Kim YS, et al. l-Kynurenine-induced apoptosis in human NK cells is mediated by reactive oxygen species. *Int Immunopharmacol.* 2011;11(8):932-938. doi:10.1016/J.INTIMP.2011.02.005
137. Sucher R, Schroecksnadel K, Weiss G, Margreiter R, Fuchs D, Brandacher G. Neopterin, a prognostic marker in human malignancies. *Cancer Lett.* 2010;287(1):13-22. doi:10.1016/J.CANLET.2009.05.008
138. Hamerlinck FFV. Neopterin: a review. *Exp Dermatol.* 1999;8(3):167-176. doi:10.1111/J.1600-0625.1999.TB00367.X
139. Schobersberger W, Hoffmann G, Grote J, Wachter H, Fuchs D. Induction of inducible nitric oxide synthase expression by neopterin in vascular smooth muscle cells. *FEBS Lett.* 1995;377(3):461-464. doi:10.1016/0014-5793(95)01393-8
140. Oetl K, Wirleitner B, Baier-Bitterlich G, Grammer T, Fuchs D, Reibnegger G. Formation of Oxygen Radicals in Solutions of 7,8-Dihydroneopterin. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;264(1):262-267. doi:10.1006/BBRC.1999.1520
141. Oxenkrug GF. Interferon-gamma-inducible kynurenines/pteridines inflammation cascade: implications for aging and aging-associated psychiatric and medical disorders. *J Neural Transm (Vienna).* 2011;118(1):75. doi:10.1007/S00702-010-0475-7
142. Thomas SR, Mohr D, Stocker R. Nitric oxide inhibits indoleamine 2,3-dioxygenase activity in interferon-gamma primed mononuclear phagocytes. *Journal of Biological Chemistry.* 1994;269(20):14457-14464. doi:10.1016/S0021-9258(17)36645-0
143. Samelson-Jones BJ, Yeh SR. Interactions between nitric oxide and indoleamine 2,3-dioxygenase. *Biochemistry.* 2006;45(28):8527-8538. doi:10.1021/BI060143J/SUPPL_FILE/BI060143JSI20060331_024002.PDF
144. Huang YS, Ogbechi J, Clanchy FI, Williams RO, Stone TW. IDO and Kynurenine Metabolites in Peripheral and CNS Disorders. *Front Immunol.* 2020;11:388. doi:10.3389/FIMMU.2020.00388
145. Dantzer R, O'Connor JC, Lawson MA, Kelley KW. Inflammation-Associated Depression: From Serotonin to Kynurenine. *Psychoneuroendocrinology.* 2011;36(3):426. doi:10.1016/J.PSYNEUEN.2010.09.012
146. Pedraz-Petrozzi B, Elyamany O, Rummel C, Mulert C. Effects of inflammation on the kynurenine pathway in schizophrenia — a systematic review. *J Neuroinflammation.* 2020;17(1). doi:10.1186/S12974-020-1721-Z
147. Erhardt S, Schwieler L, Imbeault S, Engberg G. The kynurenine pathway in schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropharmacology.* 2017;112:297-306. doi:10.1016/J.NEUROPHARM.2016.05.020
148. Zhang P, Huang H, Gao X, et al. Involvement of Kynurenine Metabolism in Bipolar Disorder: An Updated Review. *Front Psychiatry.* 2021;12:677039. doi:10.3389/FPSYT.2021.677039/BIBTEX
149. Shepard PD, Joy B, Clerkin L, Schwarcz R. Micromolar Brain Levels of Kynurenic Acid are Associated with a Disruption of Auditory Sensory Gating in the Rat. *Neuropsychopharmacology* 2003 28:8. 2003;28(8):1454-1462. doi:10.1038/sj.npp.1300188
150. Büki A, Kekesi G, Horvath G, Vécsei L. A Potential Interface between the Kynurenine Pathway and Autonomic Imbalance in Schizophrenia. *Int J Mol Sci.* 2021;22(18). doi:10.3390/IJMS221810016
151. Miller CL, Llenos IC, Dulay JR, Barillo MM, Yolken RH, Weis S. Expression of the kynurenine pathway enzyme tryptophan 2,3-dioxygenase is increased in the frontal cortex of individuals with schizophrenia. *Neurobiol Dis.* 2004;15(3):618-629. doi:10.1016/J.NBD.2003.12.015
152. Jacobs KR, Castellano-González G, Guillemin GJ, Lovejoy DB. Major Developments in the Design of Inhibitors along the Kynurenine Pathway. *Curr Med Chem.* 2017;24(23):2471. doi:10.2174/0929867324666170502123114

153. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E. Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeğinin Güvenilirliği ve Geçerliliği. *Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*. 1991;4:20-24.
154. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E. Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeğinin Güvenilirliği ve Geçerliliği. *Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*. 1991;4:16-19.
155. Rosa AR, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2007;3:5. doi:10.1186/1745-0179-3-5
156. Uykur B, Psikiyatri A, Ömer A. Türk Psikiyatri Dergisi 2012;23(3):193-200 Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği'nin Türkçe Sürümünün Bipolar Bozuklukta Güvenilirliği ve Geçerliliği •.
157. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The Global Assessment Scale: A Procedure for Measuring Overall Severity of Psychiatric Disturbance. *Arch Gen Psychiatry*. 1976;33(6):766-771. doi:10.1001/ARCHPSYC.1976.01770060086012
158. Bektas A, Schurman SH, Sen R, Ferrucci L. Aging, Inflammation and the Environment. *Exp Gerontol*. 2018;105:10. doi:10.1016/J.EXGER.2017.12.015
159. Frey BN, Dias RS. Sex hormones and biomarkers of neuroprotection and neurodegeneration: implications for female reproductive events in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2014;16(1):48-57. doi:10.1111/BDI.12151
160. Caliri AW, Tommasi S, Besaratinia A. Relationships among smoking, oxidative stress, inflammation, macromolecular damage, and cancer. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 2021;787:108365. doi:10.1016/J.MRREV.2021.108365
161. Zheng F, Lin Y, Wei Q, Zeng Z, Xiong D, Wu S. A cross-sectional analysis of registry data of severe mental disorders in Fuzhou, China: current status and prospects. *BMC Psychiatry*. 2022;22(1). doi:10.1186/S12888-022-04364-6
162. Böke Ö, YILDIZ M, YAZICI A. Şizofrenide nüfus ve klinik özellikler: Çok merkezli kesitsel bir olgu kayıt çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2010;21(3):213-224. Accessed October 12, 2023. <http://search/yayin/detay/106844>
163. Holm M, Taipale H, Tanskanen | Antti, Tiihonen J, Mitterdorfer-Rutz E. Employment among people with schizophrenia or bipolar disorder: A population-based study using nationwide registers. *Acta Psychiatr Scand*. 2021;143:61-71. doi:10.1111/acps.13254
164. Thirthalli J, Kumar CN. Stigma and disability in schizophrenia: Developing countries' perspective. *International Review of Psychiatry*. 2012;24(5):423-440. doi:10.3109/09540261.2012.703644
165. Agerbo E, Byrne M, Eaton WW, Mortensen PB. Marital and Labor Market Status in the Long Run in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(1):28-33. doi:10.1001/ARCHPSYC.61.1.28
166. BAYIK Y, KIRAN ÜK, Belli H, et al. Şizofreni hastalarında bazı sosyodemografik özellikler ve tedavi ile ilişkili etkenler. *Anadolu Psikiyatri Derg*. 2007;8(2):102-112. Accessed October 12, 2023. <http://search/yayin/detay/65589>
167. Tang Y lang, Gillespie CF, Epstein MP, et al. Gender differences in 542 Chinese inpatients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2007;97(1-3):88-96. doi:10.1016/J.SCHRES.2007.05.025
168. Hor K, Taylor M. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *J Psychopharmacol*. 2010;24(4_supplement):81. doi:10.1177/1359786810385490
169. Duko B, Ayano G. Suicidal ideation and attempts among people with severe mental disorder, Addis Ababa, Ethiopia, comparative cross-sectional study. *Ann Gen Psychiatry*. 2018;17(1):23. doi:10.1186/S12991-018-0193-3

170. Morrens M, De Picker L, Kampen JK, Coppens V. Blood-based kynurenine pathway alterations in schizophrenia spectrum disorders: A meta-analysis. *Schizophr Res.* 2020;223:43-52. doi:10.1016/J.SCHRES.2020.09.007
171. Cao B, Chen Y, Ren Z, Pan Z, McIntyre RS, Wang D. Dysregulation of kynurenine pathway and potential dynamic changes of kynurenine in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021;123:203-214. doi:10.1016/J.NEUBIOREV.2021.01.018
172. Crow TJ, Baker HF, Cross AJ, et al. Monoamine Mechanisms in Chronic Schizophrenia: Post-Mortem Neurochemical Findings. *The British Journal of Psychiatry.* 1979;134(3):249-256. doi:10.1192/BJP.134.3.249
173. Schwarcz R, Rassoulpour A, Wu HQ, Medoff D, Tamminga CA, Roberts RC. Increased cortical kynurenate content in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2001;50(7):521-530. doi:10.1016/S0006-3223(01)01078-2
174. Davidson M, Rashidi N, Nurgali K, Apostolopoulos V. The Role of Tryptophan Metabolites in Neuropsychiatric Disorders. *Int J Mol Sci.* 2022;23(17). doi:10.3390/IJMS23179968
175. Hebbrecht K, Skorobogatov K, Giltay EJ, Coppens V, De Picker L, Morrens M. Tryptophan Catabolites in Bipolar Disorder: A Meta-Analysis. *Front Immunol.* 2021;12:1. doi:10.3389/FIMMU.2021.667179/FULL
176. Palmer CM. Ketogenic diet in the treatment of schizoaffective disorder: Two case studies. *Schizophr Res.* 2017;189:208-209. doi:10.1016/J.SCHRES.2017.01.053
177. Comai S, Bertazzo A, Vachon J, et al. Tryptophan via serotonin/kynurenine pathways abnormalities in a large cohort of aggressive inmates: markers for aggression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2016;70:8-16. doi:10.1016/J.PNPBP.2016.04.012
178. Fellendorf FT, Bonkat N, Dalkner N, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO)-activity in Severe Psychiatric Disorders: A Systemic Review. *Curr Top Med Chem.* 2022;22(25):2107-2118. doi:10.2174/1568026622666220718155616
179. da Silva Araújo T, Maia Chaves Filho AJ, Monte AS, et al. Reversal of schizophrenia-like symptoms and immune alterations in mice by immunomodulatory drugs. *J Psychiatr Res.* 2017;84:49-58. doi:10.1016/J.JPSYCHIRES.2016.09.017
180. Almulla AF, Vasupanrajit A, Tunvirachaisakul C, et al. The tryptophan catabolite or kynurenine pathway in schizophrenia: meta-analysis reveals dissociations between central, serum, and plasma compartments. *Molecular Psychiatry* 2022 27:9. 2022;27(9):3679-3691. doi:10.1038/s41380-022-01552-4
181. Barry S, Clarke G, Scully P, Dinan TG. Kynurenine pathway in psychosis: evidence of increased tryptophan degradation. <http://dx.doi.org/101177/0269881108089583>. 2008;23(3):287-294. doi:10.1177/0269881108089583
182. Golimbet V, Gi K, Gabaeva M, et al. [A study of IL-1B and IDO gene polymorphisms in patients with schizophrenia]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. Published online 2014.
183. Miller CL, Llenos IC, Dulay JR, Weis S. Upregulation of the initiating step of the kynurenine pathway in postmortem anterior cingulate cortex from individuals with schizophrenia and bipolar disorder. *Brain Res.* 2006;1073-1074(1):25-37. doi:10.1016/J.BRAINRES.2005.12.056
184. Hattori S, Takao K, Funakoshi H, Miyakawa T. Comprehensive behavioral analysis of tryptophan 2,3-dioxygenase (Tdo2) knockout mice. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2018;38(2):52. doi:10.1002/NPR2.12006
185. Williams M, Zhang Z, Nance E, et al. Maternal Inflammation Results in Altered Tryptophan Metabolism in Rabbit Placenta and Fetal Brain. *Dev Neurosci.* 2017;39(5):399. doi:10.1159/000471509
186. Wilson KE, Demyanovich H, Rubin LH, Wehring HJ, Kilday C, Kelly DL. Relationship of Interferon- γ to Cognitive Function in Midlife Women with Schizophrenia. *Psychiatric Quarterly.* 2018;89(4):937-946. doi:10.1007/S11126-018-9591-6/METRICS

187. Jemli A, Eshili A, Trifa F, et al. Association of the IFN- γ (+874A/T) Genetic Polymorphism with Paranoid Schizophrenia in Tunisian Population. *Immunol Invest.* 2017;46(2):159-171. doi:10.1080/08820139.2016.1237523
188. Paul-Samojedny M, Owczarek A, Suchanek R, et al. Association study of interferon gamma (IFN- γ) +874T/A gene polymorphism in patients with paranoid schizophrenia. *Journal of Molecular Neuroscience.* 2011;43(3):309-315. doi:10.1007/S12031-010-9442-X/METRICS
189. Arolt V, Rothermundt M, Wandinger KP, Kirchner H. Decreased in vitro production of interferon-gamma and interleukin-2 in whole blood of patients with schizophrenia during treatment. *Molecular Psychiatry* 2000 5:2. 2000;5(2):150-158. doi:10.1038/sj.mp.4000650
190. Fellendorf FT, Gostner JM, Lenger M, et al. Tryptophan Metabolism in Bipolar Disorder in a Longitudinal Setting. *Antioxidants.* 2021;10(11). doi:10.3390/ANTIOX10111795
191. Klaus F, Guetter K, Schlegel R, et al. Peripheral biopterin and neopterin in schizophrenia and depression. *Psychiatry Res.* 2021;297:113745. doi:10.1016/J.PSYCHRES.2021.113745
192. Richardson MA, Read LL, Taylor Clelland CL, et al. Evidence for a Tetrahydrobiopterin Deficit in Schizophrenia. *Neuropsychobiology.* 2005;52(4):190-201. doi:10.1159/000089002
193. Teraishi T, Kajiwarra M, Hori H, et al. 13C-phenylalanine breath test and serum biopterin in schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder. *J Psychiatr Res.* 2018;99:142-150. doi:10.1016/J.JPSYCHIRES.2018.01.019
194. Clelland JD, Read LL, Smeed J, Clelland CL. Regulation of cortical and peripheral GCH1 expression and biopterin levels in schizophrenia-spectrum disorders. *Psychiatry Res.* 2018;262:229-236. doi:10.1016/J.PSYCHRES.2018.02.020
195. Johansson AS, Owe-Larsson B, Asp L, et al. Activation of kynurenine pathway in ex vivo fibroblasts from patients with bipolar disorder or schizophrenia: Cytokine challenge increases production of 3-hydroxykynurenine. *J Psychiatr Res.* 2013;47(11):1815-1823. doi:10.1016/J.JPSYCHIRES.2013.08.008
196. Oxenkrug G, Hart M van der, Roeser J, Summergrad P. Peripheral kynurenine-3-monooxygenase deficiency as a potential risk factor for metabolic syndrome in schizophrenia patients. *Integr Clin Med.* 2017;1(1). doi:10.15761/ICM.1000105
197. Kubota H, Kunisawa K, Nijima M, et al. Deficiency of kynurenine 3-monooxygenase exacerbates impairment of prepulse inhibition induced by phencyclidine. *Biochem Biophys Res Commun.* 2022;629:142-151. doi:10.1016/J.BBRC.2022.09.003
198. Sathyaikumar K V., Stachowski EK, Wonodi I, et al. Impaired Kynurenine Pathway Metabolism in The Prefrontal Cortex of Individuals With Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2011;37(6):1147. doi:10.1093/SCHBUL/SBQ112
199. Wonodi I, Stine OC, Sathyaikumar K V., et al. Downregulated Kynurenine 3-Monooxygenase Gene Expression and Enzyme Activity in Schizophrenia and Genetic Association With Schizophrenia Endophenotypes. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(7):665-674. doi:10.1001/ARCHGENPSYCHIATRY.2011.71
200. Kindler J, Lim CK, Weickert CS, et al. Dysregulation of kynurenine metabolism is related to proinflammatory cytokines, attention, and prefrontal cortex volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2020;25(11):2860. doi:10.1038/S41380-019-0401-9
201. Plitman E, Iwata Y, Caravaggio F, et al. Kynurenic Acid in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2017;43(4):764. doi:10.1093/SCHBUL/SBW221
202. Pocivavsek A, Elmer GI, Schwarcz R. Inhibition of Kynurenine Aminotransferase II Attenuates Hippocampus-dependent Memory Deficit in Adult Rats Treated Prenatally with Kynurenine. *Hippocampus.* 2019;29(2):73. doi:10.1002/HIPO.23040
203. Rossi F, Garavaglia S, Montalbano V, Walsh MA, Rizzi M. Crystal structure of human kynurenine aminotransferase II, a drug target for the treatment of schizophrenia. *Journal of Biological Chemistry.* 2008;283(6):3559-3566. doi:10.1074/jbc.M707925200

204. Erhardt S, Schwieler L, Imbeault S, Engberg G. The kynurenine pathway in schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropharmacology*. 2017;112:297-306. doi:10.1016/J.NEUROPHARM.2016.05.020
205. Harden JL, Lewis SM, Lish SR, et al. The Tryptophan Metabolism Enzyme, L-Kynureninase, is a Novel Inflammatory Factor in Psoriasis and other Inflammatory Diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(6):1830. doi:10.1016/J.JACI.2015.09.055
206. Cathomas F, Guetter K, Seifritz E, Klaus F, Kaiser S. Quinolinic acid is associated with cognitive deficits in schizophrenia but not major depressive disorder. *Sci Rep*. 2021;11(1). doi:10.1038/S41598-021-89335-9
207. Badawy AAB. Kynurenine Pathway of Tryptophan Metabolism: Regulatory and Functional Aspects. *Int J Tryptophan Res*. 2017;10(1). doi:10.1177/1178646917691938
208. Ishidoh K, Kamemura N, Imagawa T, Oda M, Sakurai J, Katunuma N. Quinolinate phosphoribosyl transferase, a key enzyme in de novo NAD⁺ synthesis, suppresses spontaneous cell death by inhibiting overproduction of active-caspase-3. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 2010;1803(5):527-533. doi:10.1016/J.BBAMCR.2010.02.007
209. Zhang Q, Ding X, Lu H. Increased Expression of QPRT in Breast Cancer Infers a Poor Prognosis and Is Correlated to Immunocytes Infiltration. *J Healthc Eng*. 2022;2022. doi:10.1155/2022/6482878
210. Jones SP, Franco NF, Varney B, et al. Expression of the Kynurenine Pathway in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells: Implications for Inflammatory and Neurodegenerative Disease. *PLoS One*. 2015;10(6). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0131389
211. Joca SRL, Guimarães FS. Inhibition of neuronal nitric oxide synthase in the rat hippocampus induces antidepressant-like effects. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;185(3):298-305. doi:10.1007/S00213-006-0326-2/TABLES/1
212. McNeill R V., Kehrwald C, Brum M, et al. Uncovering associations between mental illness diagnosis, nitric oxide synthase gene variation, and peripheral nitric oxide concentration. *Brain Behav Immun*. 2022;101:275-283. doi:10.1016/J.BBI.2022.01.006
213. Oliveira RMW, Guimarães FS, Deakin JFW. Expression of neuronal nitric oxide synthase in the hippocampal formation in affective disorders. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2008;41(4):333-341. doi:10.1590/S0100-879X2008000400012
214. Xu B, Wratten N, Charych EI, Buyske S, Firestein BL, Brzustowicz LM. Increased Expression in Dorsolateral Prefrontal Cortex of CAPON in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *PLoS Med*. 2005;2(10):0999-1007. doi:10.1371/JOURNAL.PMED.0020263
215. Kremeyer B, García J, Kymäläinen H, et al. Evidence for a Role of the NOS1AP (CAPON) Gene in Schizophrenia and Its Clinical Dimensions: An Association Study in a South American Population Isolate. *Hum Hered*. 2009;67(3):163. doi:10.1159/000181154
216. Miranda A, Palacio C, Ospina-Duque J, et al. Putative association of the carboxy-terminal PDZ ligand of neuronal nitric oxide synthase gene (CAPON) with schizophrenia in a Colombian population. *Schizophr Res*. 2006;82(2-3):283-285. doi:10.1016/J.SCHRES.2005.10.018
217. Huang A, Fuchs D, Widner B, Glover C, Henderson DC, Allen-Mersh TG. Serum tryptophan decrease correlates with immune activation and impaired quality of life in colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2002;86(11):1691. doi:10.1038/SJ.BJC.6600336
218. Schroeksnael K, Fiegl M, Prassl K, Winkler C, Denz HA, Fuchs D. Diminished quality of life in patients with cancer correlates with tryptophan degradation. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2007;133(7):477-485. doi:10.1007/S00432-007-0191-3/METRICS
219. Sapienza J, Spangaro M, Guillemin GJ, Comai S, Bosia M. Importance of the dysregulation of the kynurenine pathway on cognition in schizophrenia: a systematic review of clinical studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2023;273(6):1317-1328. doi:10.1007/S00406-022-01519-0/METRICS

220. Lin C, Wan X, Zhang R, Yang X, Liu Y. Quality of life and its influencing factors in patients with schizophrenia. *中南大学学报 (医学版)*. 2023;48(3):472-480. doi:10.11817/J.ISSN.1672-7347.2023.220438
221. Dziwota E, Stepulak MZ, Włoszczak-Szubza A, Olajosy M. Social functioning and the quality of life of patients diagnosed with schizophrenia. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2018;25(1):50-55. doi:10.5604/12321966.1233566
222. Attepe Özden S, Tekindal M, Tekindal MA. Quality of Life of people with Schizophrenia: A meta-analysis. <https://doi.org/10.1177/00207640231164019>. Published online April 7, 2023. doi:10.1177/00207640231164019
223. Skorobogatov K, Autier V, Foiselle M, et al. Kynurenine pathway abnormalities are state-specific but not diagnosis-specific in schizophrenia and bipolar disorder. *Brain Behav Immun Health*. 2023;27:100584. doi:10.1016/J.BBIH.2022.100584
224. Wiśłowska-Stanek A, Kołosowska K, Maciejak P. Neurobiological Basis of Increased Risk for Suicidal Behaviour. *Cells*. 2021;10(10). doi:10.3390/CELLS10102519
225. Bryleva EY, Brundin L. Kynurenine Pathway Metabolites and Suicidality. *Neuropharmacology*. 2017;112(Pt B):324. doi:10.1016/J.NEUROPHARM.2016.01.034

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı



T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : 72867572-050.01.04- **188713**
Konu : Etik Kurul Kararı

29 -12- 2021

Sayın Dr.Öğr. Üyesi Gülin ÖZDAMAR ÜNAL
Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
Isparta

Sorumlu araştırmacı olduğunuz "Şizofreni Hastalarının Periferik Kan Mononükleer Hücrelerinde Kinürenin Yolağının Değerlendirilmesi" isimli çalışmanızın kurulumuz tarafından uygun görüldüğüne ilişkin 23.12.2021 tarih ve 353 sayılı Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı yazımız ekinde gönderilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof.Dr. Mekin SEZİK
Etik Kurul Başkanı

Eki :Etik Kurulu Kararı (2 Sayfa)

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

Araştırmanın Açık Adı Araştırmanın Protokol Kodu		Şizofreni Hastalarının Periferik Kan Mononükleer Hücrelerinde Kinürenin Yolağının Değerlendirilmesi (23.12.2021 tarih ve 23 /353 sayılı karar)								
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı - (2012-KAEK-38)								
	AÇIK ADRESİ	S.D.Ü. Doğu Kampüsü Tıp Fakültesi Dekanlığı Binası – ISPARTA								
	TELEFON									
	FAKS									
	FAKS									
BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr.Öğr. Üyesi Gülin ÖZDAMAR ÜNAL								
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı								
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ GÖREV YAPTIĞI BİRİM	Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı								
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI									
	DESTEKLEYİCİ	SDÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Destek Birimi								
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	Dr.Öğr. Üyesi Gülin ÖZDAMAR ÜNAL								
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ									
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ1 FAZ2 FAZ3 FAZ4								
		Gözlemsel ilaç çalışması				☐				
		Tıbbi cihaz klinik araştırması				☐				
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları				☐						
İlaç dışı klinik araştırma				☐						
								Diğer ise belirtiniz : Kesitsel		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	☒ Tek Merkez ☐ Çok Merkez				☒ Ulusal ☐ Uluslararası					
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı		Tarihi		Versiyon Numarası		Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ						Türkçe İngilizce Diğer			
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU						Türkçe İngilizce Diğer			
	OLGU RAPOR FORMU						Türkçe İngilizce Diğer			
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ						Türkçe İngilizce Diğer			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı				Açıklama					
	SİGORTA		☐							
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ		☒		Araştırma Bütçe Formu					
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU		☐							
	İLAN		☐							
	YILLIK BİLDİRİM		☐							
	SONUÇ RAPORU		☐							
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ		☐							
	DİĞER		☒		Ana Bilim Dalı Akademik Kurul Kararı					

Prof.Dr. Mekin SEZİK
Etik Kurul Başkanı

Ek 2. Bilimsel Araştırma Projeleri Kordinasyon Birimi Onayı



TC

SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
(Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi)

Konu:Yürürlüğe Giren Proje Öneriniz

Tarih
08.03.2022

Sayın : Dr.Öğr.Üyesi Gülin ÖZDAMAR ÜNAL

Aşağıda bilgileri özetlenen proje onerinize yönelik değerlendirme süreci tamamlanmış ve BAP Komisyonu tarafından desteklenmesi uygun görölen projeniz, proje sözleşmesinin Rektörlük Makamı tarafından onaylanmasıyla yürürlüğe girmiş bulunmaktadır.

Tebrik eder, çalışmalarınızda başarılar dilerim.

Saygılarımla,

Prof.Dr. Serdal TERZİ
Koordinatör

Proje Başlığı: Şizofreni Hastalarının Periferik Kan Mononükleer Hücrelerinde Kinürenin Yolağıının Değerlendirilmesi

Proje No: TTU-2022-8634

Proje Türü: T.Uzmanlık

Süresi: 9 ay

Başlama Tarihi: 08.03.2022

Onaylanan Bütçesi: 44993,88 TL

Proje Yürütücüsü: Dr.Öğr.Üyesi Gülin ÖZDAMAR ÜNAL

Araştırmacı(lar): ARŞ.GÖR. GİZEM ÇAĞLA AKTAŞ

Ek 3. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu



T.C.
SDÜ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR SAĞLIKLI KONTROL FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağını çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. **Eğer bir başka çalışmada da yer alıyorsanız bu çalışmada yer alamazsınız**

ARAŞTIRMANIN ADI :

“Şizofreni Hastalarının Periferik Kan Mononükleer Hücrelerinde Kinürenin Yolağının Değerlendirilmesi”

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Bu çalışmamızda Şizofreni hastalarında ve sağlıklı kontrollerde serum kinürenin yolağı metabolitleri ve bu yolda görev alan enzimler ile ilgili genetik değişiklikleri inceleyerek hastalık gelişimi ile ilgisini değerlendirmeyi amaçlamaktayız.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Sağlıklı kontrol grubu için dahil olma kriterleri

- 18-65 yaş aralığında olma
- Türkçe ve okuma yazma bilme

Sağlıklı kontrol grubu için dışlama kriterleri

- Bilinen psikiyatrik hastalığının olması
- Kronik sistemik bir hastalığının olması
- Aktif enfeksiyon geçiriyor olması
- Alkol ya da madde kullanım bozukluğunun olması
- Kanseri tanısının olması
- Herhangi türde düzenli ilaç kullanımının olması
- Gebelik ve emzirme durumunun olması

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Araştırma sırasında uygulanacak olan invaziv yöntemler dahil olmak üzere izlenecek veya gönüllüye uygulanacak yöntemlerin tümü (Hastanın anlayabileceği şekilde anlatılmalıdır.)

Hasta ve rutin kontrol için hastaneye başvuran sağlıklı kontrol grubunun sosyodemografik veri ve klinik özellikleri, araştırmacılar tarafından hazırlanmış olan bir veri formuna, klinisyen tarafından kaydedilecektir. Araştırmacı tarafından, hastalık seyrini değerlendiren ölçekler uygulanacaktır. Hasta ve kontrollerden bir defaya mahsus damardan 6 cc kan örneği alınacak, genetik incelemeler için genetik laboratuvarına araştırmacı tarafından iletilecektir.



GÖNÜLLÜ SORUMLULUKLARI (örn. uygulama süresi boyunca hiçbir ilaç kullanmama, uygulanan tedavi şemasına özen gösterme, araştıracının, vb.).

Uygulanacak anketlere samimiyetle cevap verilmesi

Bu koşullara uymadığınız takdirde araştıracı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

UYGULANACAK DENEY YÖNTEMLERİ

- | | |
|----|----|
| 1- | 4- |
| 2- | 5- |
| 3- | 6- |

İLACIN SAKLAMA KOŞULLARI

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı120..... 'dir.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre..... 20 dk.....'dır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

(örn, çalışma ilaçlarıyla uygulanan tedavi ile hastalığın kontrol altına alınabilme olasılığı, sonuçların başka insanların yararına kullanılabilecek olması, yalnızca araştırma amaçlı olduğu ve doğrudan yarar görmesi ya da tedavinin seyrinin değiştirilmesinin beklenmeyeceği vb.)

- | |
|--|
| 1-Ruhsal durum muayene sonucuna göre psikiyatrik tanıya yönelik tedavinin başlanması ile doğrudan yarar sağlanması |
| 2-Hastalığın sebebi ve tanısına yönelik araştırma yapılması, kontrol altına alınabilme olasılığı |
| 3-Sonuçların başka insanların yararına kullanılabilecek olması |

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

(gözlenebilecek istenmeyen etkiler, karşılaşılabilecek sorunlar (allerji,enfeksiyon,başağrısı, bayılma, morarma vb.)

Kan alımı sırasında kan alınan bölgede bölgesel morarma, ağrı gibi yan etkiler görülebilir.

GÖNÜLLÜYE UYGULANABİLECEK OLAN ALTERNATİF YÖNTEMLER VEYA TEDAVİ ŞEMASI VE BUNLARIN OLASI YARAR VE RİSKLERİ

- | | |
|----|----|
| 1- | 4- |
| 2- | 5- |
| 3- | 6- |

GEBELİK



..... nin doğmamış fetüs ya da anne sütü emen çocuk için riskleri bilinmemektedir. Gebe ya da çocuk emziren kadınlar bu çalışmaya katılamazlar. En iyisi gebe olmadığınızdan ve çalışma boyunca gebe kalmamaya niyetli olduğunuzdan emin olmalısınız. Çocuk doğurma potansiyeliniz varsa çalışma doktoru sizinle uygun doğum kontrol yöntemlerini konuşacaktır. Çalışma sırasında gebe kaldığınızdan şüphelenirseniz, hemen çalışma doktoruna haber vermelisiniz. Gebe iseniz izniniz alınmadan araştırmadan çıkarılacaksınız.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİLEN İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Sakıncalı ilaç/besin bulunmamaktadır.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz,
Çalışma programını aksatmanız,
Gebe kalmanız
Çalışma ilacı ile ilgili bir yan etkiye maruz kalmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR? (şimdilik uygulanmayacak olup ilerde uygulanabilecek tedavi yada işlemler ve bunların riskleri)

İLGİ MEVZUAT GEREĞİNCE GEREKİYORSA, GÖNÜLLÜYE VERİLECEK TAZMİNAT VE/VEYA SAĞLANACAK TEDAVİLER, YAPILACAK ULAŞIM, YEMEK GİBİ MASRAFLARA İLİŞKİN ÖDEMELERİN MİKTARI, YÖNTEMLERİ VE ÖDEME PLANI HAKKINDAKİ BİLGİLER

(Uygulama sırasında gelişebilecek herhangi bir hasara karşı (ölüm/sakatlanma dahil) güvence altına alınmaktasınız, oluşabilecek hasar size tarafımızdan yapılan sigorta ile tazmin edilecektir (Sağlık Bakanlığı'ndan izin alınması gerekli olmayan araştırmalar için zorunlu değildir. Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir)

Gönüllü katılan hastalara çalışmaya katılmaları karşılığında herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için sorumlu araştırmacıya başvurabilirsiniz. .

İSTEDİĞİM ZAMAN ARAŞTIRMADAN AYRILABİLİR MİYİM?

Araştırmaya katılımlarınızın isteğe bağlı olduğu ve istediğiniz zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?



Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI:

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

Çalışma sırasında elde edilen biyolojik materyaller üzerinde genetik araştırma yapılabilmesi için Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunda (BGOF):

- “[Çalışmanın Adı] çalışması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar vb.);
- (Gönüllü tarafından uygun olan şık işaretlenmelidir)
- ☐ Sadece yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum.
- ☐ İleride yapılması planlanan tüm çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- ☐ Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.”.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZA
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZA
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		



T.C.
SDÜ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



--	--	--

SORUMLU ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI	Doç Dr Gülin ÖZDAMAR ÜNAL	
TELEFON		
TARİH		

RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TELEFON		
TARİH		



BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR HASTA FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağını çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. **Eğer bir başka çalışmada da yer alıyorsanız bu çalışmada yer alamazsınız**

ARAŞTIRMANIN ADI :

“Şizofreni Hastalarının Periferik Kan Mononükleer Hücrelerinde Kinürenin Yolağının Değerlendirilmesi”

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Bu çalışmamızda Şizofreni hastalarında ve sağlıklı kontrollerde serum kinürenin yolağı metabolitleri ve bu yolda görev alan enzimler ile ilgili genetik değişiklikleri inceleyerek hastalık gelişimi ile ilgisini değerlendirmeyi amaçlamaktayız.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Dahil etme kriterleri

- 18-65 yaş aralığında olma
- Türkçe ve okuma yazma bilme
- Şizofreni tanısı ile psikiyatri polikliniğinde takipli olma

Hariç tutma kriterleri

- Şizofreninin atak döneminde olma
- Şizofreni dışında herhangi bir ruhsal hastalığa sahip olma
- Alkol ve madde kullanım bozukluğunun varlığı
- Akut veya kronik enfeksiyonun, otoimmün, alerjik, karaciğer, böbrek, kalp, hormonal hastalıkların, KOAH hastalığının varlığı
- Bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavi altında olma
- Gebelik ve emzirme durumunun olması

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Araştırma sırasında uygulanacak olan invaziv yöntemler dahil olmak üzere izlenecek veya gönüllüye uygulanacak yöntemlerin tümü (Hastanın anlayabileceği şekilde anlatılmalıdır.)

Hasta ve rutin kontrol için hastaneye başvuran sağlıklı kontrol grubunun sosyodemografik veri ve klinik özellikleri, araştırmacılar tarafından hazırlanmış olan bir veri formuna, klinisyen tarafından kaydedilecektir. Araştırmacı tarafından, hastalık seyrini değerlendiren ölçekler uygulanacaktır. Hasta ve kontrollerden bir defaya mahsus damardan 6 cc kan örneği alınacak, genetik incelemeler için genetik laboratuvarına araştırmacı tarafından iletilecektir.



GÖNÜLLÜ SORUMLULUKLARI (örn. uygulama süresi boyunca hiçbir ilaç kullanmama, uygulanan tedavi şemasına özen gösterme, araştıracının, vb.).

Uygulanacak anketlere samimiyetle cevap verilmesi

Bu koşullara uymadığınız takdirde araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

UYGULANACAK DENEY YÖNTEMLERİ

- | | |
|----|----|
| 1- | 4- |
| 2- | 5- |
| 3- | 6- |

İLACIN SAKLAMA KOŞULLARI

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı120..... 'dir.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre..... 20 dk.....'dır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

(örn, *çalışma ilaçlarıyla uygulanan tedavi ile hastalığın kontrol altına alınabilme olasılığı, sonuçların başka insanların yararına kullanılabilecek olması, yalnızca araştırma amaçlı olduğu ve doğrudan yarar görmesi ya da tedavinin seyrinin değiştirilmesinin beklenmeyeceği vb.*)

- | |
|--|
| 1-Ruhsal durum muayene sonucuna göre psikiyatrik tanıya yönelik tedavinin başlanması ile doğrudan yarar sağlanması |
| 2-Hastalığın sebebi ve tanısına yönelik araştırma yapılması, kontrol altına alınabilme olasılığı |
| 3-Sonuçların başka insanların yararına kullanılabilecek olması |

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

(gözlenebilecek istenmeyen etkiler, karşılaşılabilecek sorunlar (allerji,enfeksiyon,başağrısı, bayılma, morarma vb.)

Kan alımı sırasında kan alınan bölgede bölgesel morarma, ağrı gibi yan etkiler görülebilir.

GÖNÜLLÜYE UYGULANABİLECEK OLAN ALTERNATİF YÖNTEMLER VEYA TEDAVİ ŞEMASI VE BUNLARIN OLASI YARAR VE RİSKLERİ

- | | |
|----|----|
| 1- | 4- |
| 2- | 5- |
| 3- | 6- |

GEBELİK

..... nin doğmamış fetus ya da anne sütü emen çocuk için riskleri bilinmemektedir. Gebe ya da çocuk emziren kadınlar bu çalışmaya katılamazlar. En iyisi gebe olmadığınızdan ve



çalışma boyunca gebe kalmamaya niyetli olduğunuzdan emin olmalısınız. Çocuk doğurma potansiyeliniz varsa çalışma doktoru sizinle uygun doğum kontrol yöntemlerini konuşacaktır. Çalışma sırasında gebe kaldığınızdan şüphelenirseniz, hemen çalışma doktoruna haber vermelisiniz. Gebe iseniz izniniz alınmadan araştırmadan çıkarılacaksınız.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİLEN İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Sakıncalı ilaç/besin bulunmamaktadır.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz,
Çalışma programını aksatmanız,
Gebe kalmanız
Çalışma ilacı ile ilgili bir yan etkiye maruz kalmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR? (şimdilik uygulanmayacak olup ilerde uygulanabilecek tedavi yada işlemler ve bunların riskleri)

İLGİ MEVZUAT GEREĞİNCE GEREKİYORSA, GÖNÜLLÜYE VERİLECEK TAZMİNAT VE/VEYA SAĞLANACAK TEDAVİLER, YAPILACAK ULAŞIM, YEMEK GİBİ MASRAFLARA İLİŞKİN ÖDEMELERİN MİKTARI, YÖNTEMLERİ VE ÖDEME PLANI HAKKINDAKİ BİLGİLER

(Uygulama sırasında gelişebilecek herhangi bir hasara karşı (ölüm/sakatlanma dahil) güvence altına alınmaktadır, oluşabilecek hasar size tarafımızdan yapılan sigorta ile tazmin edilecektir (Sağlık Bakanlığı'ndan izin alınması gerekli olmayan araştırmalar için zorunlu değildir. Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir)

Gönüllü katılan hastalara çalışmaya katılmaları karşılığında herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için sorumlu araştırmacıya başvurabilirsiniz. .

İSTEDİĞİM ZAMAN ARAŞTIRMADAN AYRILABİLİR MİYİM?

Araştırmaya katılımınızın isteğe bağlı olduğu ve istediğiniz zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz



çalışma boyunca gebe kalmamaya niyetli olduğunuzdan emin olmalısınız. Çocuk doğurma potansiyeliniz varsa çalışma doktoru sizinle uygun doğum kontrol yöntemlerini konuşacaktır. Çalışma sırasında gebe kaldığınızdan şüphelenirseniz, hemen çalışma doktoruna haber vermelisiniz. Gebe iseniz izniniz alınmadan araştırmadan çıkarılacaksınız.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİNEN İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Sakıncalı ilaç/besin bulunmamaktadır.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz,
Çalışma programını aksatmanız,
Gebe kalmanız
Çalışma ilacı ile ilgili bir yan etkiye maruz kalmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR? (şimdilik uygulanmayacak olup ilerde uygulanabilecek tedavi yada işlemler ve bunların riskleri)

İLGİ MEVZUAT GEREĞİNCE GEREKİYORSA, GÖNÜLLÜYE VERİLECEK TAZMİNAT VE/VEYA SAĞLANACAK TEDAVİLER, YAPILACAK ULAŞIM, YEMEK GİBİ MASRAFLARA İLİŞKİN ÖDEMELERİN MİKTARI, YÖNTEMLERİ VE ÖDEME PLANI HAKKINDAKİ BİLGİLER

(Uygulama sırasında gelişebilecek herhangi bir hasara karşı (ölüm/sakatlanma dahil) güvence altına alınmaktadır, oluşabilecek hasar size tarafımızdan yapılan sigorta ile tazmin edilecektir (Sağlık Bakanlığı'ndan izin alınması gerekli olmayan araştırmalar için zorunlu değildir. Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir)

Gönüllü katılan hastalara çalışmaya katılmaları karşılığında herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için sorumlu araştırmacıya başvurabilirsiniz. .

İSTEDİĞİM ZAMAN ARAŞTIRMADAN AYRILABİLİR MİYİM?

Araştırmaya katılıminizin isteğe bağlı olduğu ve istediğiniz zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz



(tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI:

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilirim ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

Çalışma sırasında elde edilen biyolojik materyaller üzerinde genetik araştırma yapılabilmesi için Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunda (BGOF):

- “[Çalışmanın Adı] çalışması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar vb.);
- (Gönüllü tarafından uygun olan şık işaretlenmelidir)
- ☐ Sadece yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum.
- ☐ İleride yapılması planlanan tüm çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- ☐ Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.”.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZA
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZA
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		



T.C.
SDÜ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



TARİH		



SORUMLU ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI	Doç Dr Gülin ÖZDAMAR ÜNAL	
TELEFON		
TARİH		

RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TELEFON		
TARİH		

Ek 4. Görüşme Formu

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

1. Adı- Soyadı: Tarih:
Dosya numarası: Telefon:
Adres: Doğum tarihi:
2. Cinsiyet: 1. Kadın 2. Erkek
3. Medeni durum: 1. Bekar 2. Evli 3. Boşanmış 4. Dul
4. Çocuk sayısı:
5. Öğrenim düzeyi: 1. Yok 2. Okur-yazar 3. İlkokul 4. Lise 5. Lisans 6. Master/doktora
6. Toplam öğrenim yılı:
7. Meslek:
8. Çalışma durumu: 1. Çalışıyor/öğrenci 2. İşsiz 3. Çalışmıyor 4. Emekli 5. Ev kadını
9. Sosyoekonomik durum (hasta ve klinisyene göre): 1. Alt 2. Orta-alt 3. Orta-üst 4. Üst
10. Yaşadığı yer: 1. Kent içi 2. Varoş 3. Kasaba 4. Köy
11. Birlikte yaşadığı kişi(ler): 1. Ana-baba 2. Eş-çocuk 3. 1+2 4. Kardeş 5. Akraba 6. Arkadaş 7. Partner 8. Geniş aile 9. Yalnız
12. Sosyal destek: 1. Var 2. Yok 3. Yetersiz
13. Akrabalarda psikiyatrik hastalık öyküsü: 1. Var 2. Yok
14. 13. Sorunun cevabı var ise hangi hastalık var: 1. Şizofreni 2. BPB 3. UPDepresyon 4. Anksiyete bozukluğu 5. Alkol kötüye kullanımı/bağımlılığı 6. Madde kötüye kullanımı/bağımlılığı 7. Diğer:.....
15. Geçmiş diğer psikiyatrik öykü (SCID): 1. Yetersiz bilgi 2. Yok 3. Eşikaltı 4. Var
Panik bozukluk Sosyal fobi OKB Yeme bozukluğu Hipokondriasis
Kişilik bozukluğu PTBS Alkol-madde Diğer:.....
Bunların herhangi biri nedeniyle ilk tedavi yaşı:
16. Şizofreni başlangıç yaşı: Ortaya çıkaran yaşam olayı: 1. Var 2. Yok

17. Şizofreni tanısıyla ilk tedavi alma yaşı:
18. Hastanede yatış öyküsü var mı? 1. Yok 2. Var (varsa sayısı)
19. İntihar girişimi öyküsü var mı? 1. Yok 2. Var (varsa sayısı.....)
20. EKT uygulanmış mı? 1. Evet 2. Hayır
21. Mevcut tedavisi: 1. Tedavi almıyor 2. Tekli AP 3. Çoklu AP kullanıyor
22. Depo AP kullanımı var mı? : 1. Yok 2. Var
23. Ağır kafa travması öyküsü: 1. Yok 2. Var
24. Remisyon süresi:
25. Sigara kullanımı : 1. Yok 2. Var (.....)
26. Alkol kullanımı : 1. Yok 2. Var (.....)
27. Madde kullanımı: 1. Yok 2. Var (.....)

Ek 5. Ölçekler

Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler

KISA İŞLEVSELLİK DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Aşağıdaki alanlar dikkate alındığında, hasta ne düzeyde zorluk yaşamaktadır? Hastaya işlevsellik açısından zorluk çekebileceği alanlarla ilgili sorular sorun ve aşağıdaki yanıt ölçeğine göre puan verin: (0): hiç zorlanma yok (1): çok az zorlanma, (2): orta derecede zorlanma, (3): aşırı derecede zorlanma

ÖZERKLİK				
1. Evde sorumluluk üstlenme	(0)	(1)	(2)	(3)
2. Kendi başına yaşayabilme	(0)	(1)	(2)	(3)
3. Alışveriş yapabilme	(0)	(1)	(2)	(3)
4. Kendine bakabilme (bedensel bakım, kişisel temizlik)	(0)	(1)	(2)	(3)
MESLEKİ İŞLEVSELLİK				
5. Maaşlı bir işte çalışabilme	(0)	(1)	(2)	(3)
6. Verilen görevleri gerektiği kadar çabuk yerine getirme	(0)	(1)	(2)	(3)
7. Eğitim aldığı meslek alanında çalışabilme	(0)	(1)	(2)	(3)
8. Mesleki kazanımlar elde etme	(0)	(1)	(2)	(3)
9. Kendisinden beklenen iş yükünü kaldırabilme	(0)	(1)	(2)	(3)
BİLİŞSEL İŞLEVSELLİK				
10. Bir kitaba veya filme kendini verebilme	(0)	(1)	(2)	(3)
11. Akıldan hesap yapabilme	(0)	(1)	(2)	(3)
12. Bir problemi hakkıyla çözebilme	(0)	(1)	(2)	(3)
13. Yeni öğrenilen isimleri hatırlayabilme	(0)	(1)	(2)	(3)
14. Yeni bilgiler öğrenebilme	(0)	(1)	(2)	(3)
MALİ KONULAR				
15. Kendi parasını idare edebilme	(0)	(1)	(2)	(3)
16. Parasını dengeli bir şekilde harcayabilme	(0)	(1)	(2)	(3)
KİŞİLERARASI İLİŞKİLER				
17. Dostluk ve arkadaşlıkları sürdürürebilme	(0)	(1)	(2)	(3)
18. Sosyal faaliyetlere katılabılme	(0)	(1)	(2)	(3)
19. Yakınlarıyla iyi ilişkiler kurabilme	(0)	(1)	(2)	(3)
20. Ailesiyle birlikte yaşama	(0)	(1)	(2)	(3)
21. Tatmin edici cinsel ilişkilerinin olması	(0)	(1)	(2)	(3)
22. İlgi duyduğu zevklerini sürdürürebilme	(0)	(1)	(2)	(3)
BOŞ ZAMAN ETKİNLİKLERİ				
23. Egzersiz veya spor yapma	(0)	(1)	(2)	(3)
24. Hobilere veya kişisel ilgilere sahip olma	(0)	(1)	(2)	(3)

(SAPS/PBDÖ) POZİTİF BELİRTİLERİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

0 = Yok 1 = Şüpheli 2 = Hafif 3 = Orta 4 = Belirgin 5 = Şiddetli

Hasta adı:	Tarih:	Vizit:	Değerlendiren:
VARSANILAR			
1. İşitme Varsanıları Hasta başkalarının duymadığı sesler, gürültüler veya başka sesler duyduğunu bildirir.	0 1 2 3 4 5	19. Düşünce Çekilmesi Hasta, düşüncelerinin kafasından alındığına inanır.	0 1 2 3 4 5
2. Yorumlayıcı Sesler Hasta, davranış ve düşüncelerini yorumlayan sesler duyduğunu bildirir.	0 1 2 3 4 5	20. Hezeyanların Bütünsel Derecelendirilmesi Bu derecelendirilme hezeyanların süresi, ısrarlılığı ve hastanın yaşamına olan etkisi göz önüne alınarak yapılmalıdır.	0 1 2 3 4 5
3. Kendi Aralarında Konuşan Sesler Hasta iki veya daha fazla kişinin aralarında konuşuklarını duyduğunu bildirir.	0 1 2 3 4 5	GARİP (BİZAR) DAVRANIŞ 21. Giyin ve Görünüş Hasta olağandışı tarzda giyinir veya diğer garip şeylerle görünüşünü değiştirir.	0 1 2 3 4 5
4. Somatik veya Dokunma Varsanıları Hasta, vücudunda acayip fizik duyumsamalar olduğunu bildirir.	0 1 2 3 4 5	22. Sosyal ve Cinsel Davranış Hasta, olağan sosyal normlara göre, uygunsuz şeyler yapabilir. Örn. Ortalıkta mastürbasyon yapma	0 1 2 3 4 5
5. Koku Varsanıları Hasta, başkalarının fark etmediği olağan dışı kokular duyduğunu bildirir.	0 1 2 3 4 5	23. Saldırgan ve Taşkın Davranış Hasta, sıklıkla önceden tahmin edilemeyen saldırgan ve taşkın davranışlar gösterebilir.	0 1 2 3 4 5
6. Görme Varsanıları Hasta, gerçekte var olmayan şekil veya insanlar görür.	0 1 2 3 4 5	24. Tekrarlayıcı veya Basmakalıp (Stereotipik) Davranış Hasta, tekrar tekrar yapmak zorunda olduğu tekrarlayıcı hareketler veya merasimler geliştirebilir.	0 1 2 3 4 5
7. Varsanıların Bütünsel Derecelendirilmesi Bu derecelendirme varsanının süresi, şiddeti ve hastanın yaşamına olan etkisi göz önüne alınarak yapılmalıdır.	0 1 2 3 4 5	25. Garip Davranışın Bütünsel Derecelendirilmesi Bu derecelendirme, davranış tipi ve sosyal normlardan sapma miktarının yansıtılmalıdır.	0 1 2 3 4 5
HEZEYANLAR			
8. Kötülük Görme Hezeyanları Hasta, kendine yönelik komplo hazırlandığına veya bir yolunun bulunup kendine kötülük yapılacağına inanır.	0 1 2 3 4 5	POZİTİF FORMAL DÜŞÜNCE BOZUKLUĞU 26. Düşüncenin Raydan Çıkması (Derailment) Fikirlerin bir diziden diğerine dolaylı bağlantılı veya bağlantısız olarak kayıp gittiği konuşma şekli.	0 1 2 3 4 5
9. Kıskançlık Hezeyanları Hasta eşinin bir başkası ile ilişkisi olduğuna inanır.	0 1 2 3 4 5	27. Teğetleme (Tangentiality) Dolaylı veya konu dışı tarzda sorulara yanıt verme.	0 1 2 3 4 5
10. Suçluluk ve Günahkarlık Hezeyanları Hasta bazı kötü günahlar veya affedilemez suçlar işlediğine inanır.	0 1 2 3 4 5	28. Dikşisizlik (Kelime Salatası, Şizofazi) Zaman zaman esas olarak anlaşılmayan konuşma şekli.	0 1 2 3 4 5
11. Büyüklük Hezeyanları Hasta, özel güç veya yeteneklerinin varlığına inanır.	0 1 2 3 4 5	29. Mantık Dışılık Mantıklı olarak izlenemeyen sonuçlar çıkarılan konuşma şekli.	0 1 2 3 4 5
12. Dinsel Hezeyanlar Hasta, dinsel nitelikte yanlış inançları ile aşırı uğraşır.	0 1 2 3 4 5	30. Çevresel Konuşma (Circumstantiality) Hedef düşünceye ulaşması çok dolambaçlı olan ve gereksiz konuşma şekli.	0 1 2 3 4 5
13. Somatik Hezeyanlar Hasta, her nasılsa ya vücudunun hasta, anormal veya değişmiş olduğuna inanır.	0 1 2 3 4 5	31. Basıncılı Konuşma Hastanın konuşması hızlı ve durdurulması güçtür. Konuşma miktarı normalden çok fazladır.	0 1 2 3 4 5
14. Alınma Düşünceleri ve Hezeyanları Hasta, önemsiz işaret veya olayları üzerine alınıyor veya özel anlamlar çıkarır.	0 1 2 3 4 5	32. Çelenebilir Konuşma (Distractible Speech) Hasta konuşma akımını kesintiye uğratan yakın uyaranlara çekilebilir.	0 1 2 3 4 5
15. Kontrol Edilme Hezeyanları Hasta, duygularının ve karakterinin bazı dış güçlerce kontrol edildiğini hisseder.	0 1 2 3 4 5	33. Klang Çağırışım Kelime seçimine anlamsal ilişkilerden çok seslerin yon verdiği konuşma şekli.	0 1 2 3 4 5
16. Düşünce Okunması Hezeyanları Hasta insanların düşüncelerini okuyabildiği veya düşüncelerini bildiğini hisseder.	0 1 2 3 4 5	34. Pozitif Formal Düşünce Bozukluğunun Bütünsel Derecelendirilmesi Bu bütünsel derecelendirme, anormallik ve kişinin ilişki kurma yeteneği etkileme derecesini yansıtmalıdır.	0 1 2 3 4 5
17. Düşünce Yayınlanması Hasta, düşüncelerinin yayınlandığını hisseder, böylece kendisi veya diğerleri bunları duyabilir.	0 1 2 3 4 5		
18. Düşünce Sokulması Hasta, düşüncelerinin kendisine ait olmadığını, dışarıdan aklına sokulduğuna inanır.	0 1 2 3 4 5		

PUANLAMA: Varsanılar:

Hezeyanlar:

Garip (bizar) davranış:

Pozitif formal düşünce bozukluğu

TOPLAM PUAN:

(S A N S / N B D Ö) N E G A T İ F B E L İ R T İ L E R İ D E Ğ E R L E N D İ R M E Ö L Ç E Ğ İ

	0 = Yok	1 = Şüpheli	2 = Hafif	3 = Orta	4 = Belirgin	5 = Şiddetli
Hasta adı:			Tarih:			Vizit:
			Değerlendiren:			
DUYGULANIMSAL DÜZLEŞME VEYA KÜNTLEŞME				AVOLUTION-APATI / İRADESİZLİK-İLGİSİZLİK		
İnisiyatif veya Hedefin Olmaması						
1. Değişmeyen Yüz İfadesi	0	1	2	3	4	5
Hastanın yüzü cansız görünür ve konuşmasının duygusal içeriğine bağlı olarak beklenenden daha az değişir.						
2. Kendiliğinden Hareketlerde Azalma	0	1	2	3	4	5
Hastanın kendiliğinden hareketleri çok azalmıştır veya hiç yoktur. Konumunu değiştirmez, ekstremitelerini oynatmaz.						
3. Anlamlı Jestlerin Yokluğu veya Azalması	0	1	2	3	4	5
Hasta fikirlerini ifade etmede bir yardımcı olarak vücut konumunu değiştirmez ve el jestlerini kullanmaz.						
4. Zayıf Göz İlişkisi	0	1	2	3	4	5
Hasta göz ilişkisinden kaçınır ve konuşması esnasında bile boşluğa dalgın dalgın bakar.						
5. Duygulanımsal Yanıtsızlık	0	1	2	3	4	5
Hasta uyarıldığında gülmez veya gülümsemez.						
6. Uyumsuz Duygulanım	0	1	2	3	4	5
Hastanın duygulanımı basit bir biçimde düz veya küntleşmiş olmaktan daha çok uyumsuz veya uyumsuzdur.						
7. Sesteki Esnekliğin Eksikliği	0	1	2	3	4	5
Hasta normal sesle ilgili vurgu kalıplarını kullanmada başarısızdır ve genellikle monoton bir biçimde konuşur.						
8. Duygulanımsal Düzleşmenin Bütünsel Derecelendirilmesi	0	1	2	3	4	5
Bu derecelendirme, özellikle yanıtsızlık, göz ilişkisi, yüz ifadesi ve sesteki esneklik başta olmak üzere belirtilerin ayrıntılı şiddeti üstüne yoğunlaşmalıdır.						
ALOGİA (Düşünce/Fikir Yoksulluğu)	0	1	2	3	4	5
9. Konuşma Yoksulluğu	0	1	2	3	4	5
Hastanın sorulara yanıtları miktar olarak kısıtlıdır; kısa, somut ve özensiz olma eğilimi gösterir.						
10. Konuşma İçeriğinin Yoksulluğu	0	1	2	3	4	5
Hastanın yanıtları miktar olarak yeterlidir; fakat muğlak, aşırı somut veya aşırı genelleme eğilimindedir ve çok az bilgi aktarır.						
11. Blokaj	0	1	2	3	4	5
Hasta, kendiliğinden veya konuştuğu konu hatırlatıldığında, düşünce akışının kesintiyi uğradığını ifade eder.						
12. Yanıt Süresinde Uzama	0	1	2	3	4	5
Hasta soruları yanıtlamak için fazla zamana gereksinime duyar. Bu konu hatırlatıldığında, hastanın sorunun farkında olduğu görülür.						
13. Alogianın Bütünsel Derecelendirilmesi	0	1	2	3	4	5
Alogianın çekirdek özellikleri, konuşma ve düşünce içeriğinin yoksulluğudur.						
14. Öz bakımı ve Temizlik	0	1	2	3	4	5
Hastanın elbiseleri dökük saçık yada kirli olabilir, saçları yağlanmış, kendisi temizlenmeye bağlı kokuyor olabilir.						
15. İş veya Okulda Sebatsızlık	0	1	2	3	4	5
Hastanın iş arama ve sürdürmede, okul ödevlerini tamamlamada, evi temizlemede güçlükleri vardır. Eğer hasta hastanede uyorsa, örneğin toplu oyun oynama gibi koşu etkinliklerini sürdürmez.						
16. Fiziksel Anergia (Hareketsizlik)	0	1	2	3	4	5
Hasta fiziksel olarak hareketsiz olma eğilimindedir. Saatlerce oturabilir ve hiçbir kendiliğinden hareket göstermez.						
17. İradesizlik/İlgisizliğin Bütünsel Derecelendirilmesi	0	1	2	3	4	5
Eğer özellikle belirgin ise, asıl ağırlık bir veya iki önemli belirtiye verilmelidir.						
ANHEDONİ-ASOSYALLIK/ZEVK ALAMAMA-TOPLUMSAL İLİŞKİ KURAMAMA	0	1	2	3	4	5
18. Oyalanıcı İlgi ve Etkinlikler	0	1	2	3	4	5
Hastanın ilgileri çok az veya hiç yoktur. Bu ilgilerin hem niteliği hem de niceliği dikkate alınmalıdır.						
19. Cinsel İlgi ve Etkinlik	0	1	2	3	4	5
Hasta cinsel ilgi ve etkinlikte bir azalma gösterebilir veya etkin olduğunda da zevk almada bir azalma vardır.						
20. Yakınlık ve Dostluk Kurma Yeteneği	0	1	2	3	4	5
Hasta, özellikle karşı cins ve ailesiyle hasta olmak üzere yakın veya dostça ilişkiler kurmada bir yetersizlik sergiler.						
21. Arkadaş ve Akranlar ile İlişkiler	0	1	2	3	4	5
Hastanın çok az arkadaşı vardır veya hiç yoktur. Bütün zamanını yalnız geçirmeyi tercih eder.						
22. Anhedoni - Asosyalitenin Bütünsel Derecelendirilmesi	0	1	2	3	4	5
Bu derecelendirme hastanın yaşı, aile durumu vb. durumları da hesaba katarak ayrıntılı şiddeti yansıtmalıdır.						
DİKKAT	0	1	2	3	4	5
23. Sosyal Dikkatsizlik	0	1	2	3	4	5
Hasta ilgisiz görünür. Uyuşturucu madde etkisindeymişçesine bir görünüm içindedir.						
24. Zihinsel Durum Testleri Esnasında Dikkatsizlik	0	1	2	3	4	5
7 (yeddi) rakamıyla yapılan seri testleri (ten az beş çıkarma işlemi olmalı ve 'Dünya' kelimesini gerive doğru harf harf okuma testi)						
25. Dikkatin Bütünsel Derecelendirilmesi	0	1	2	3	4	5
Bu derecelendirme, klinik olarak ve testler açısından hastanın ayrıntılı yoğunlaşmasını değerlendirmelidir.						

PUANLAMA: Duygulanımsal düzleşme/küntleşme:

Alogia:

Avolution/Apati:

Anhedoni/Asosyallik:

Dikkat:

TOPLAM PUAN:

GLOBAL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (GAS)

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

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