



**T.C.**  
**GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**REMİSYON VE PSİKOTİK ALEVLENME DÖNEMLERİNDEKİ  
ŞİZOFRENİ HASTALARI İLE SAĞLIKLI KONTROLLERDE SERUM  
USP9X VE HMGB1 DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Zeynep BOZGEYİK**

**GAZİANTEP**  
**2023**



T.C.  
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

REMİSYON VE PSİKOTİK ALEVLENME DÖNEMLERİNDEKİ  
ŞİZOFRENİ HASTALARI İLE SAĞLIKLI KONTROLLERDE SERUM  
USP9X VE HMGB1 DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ  
Dr. Zeynep BOZGEYİK

TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Bahadır DEMİR

GAZIANTEP

2023

**TEZ ONAY SAYFASI**

**T.C.  
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

TEZİN ADI

REMİSYON VE PSİKOTİK ALEVLENME DÖNEMLERİNDEKİ ŞİZOFRENİ HASTALARI İLE SAĞLIKLI KONTROLLERDE SERUM USP9X VE HMGB1 DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

DR ZEYNEP BOZGEYİK

TARİH:01.08.2023

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza).....  
Prof.Dr. Şevki Hakan EREN  
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(imza) .....  
Doç.Dr. Gülçin ELBOĞA  
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....  
Doç.Dr. Bahadır DEMİR  
Tez Danışmanı

**TEZ JÜRİSİ:**

1. Prof.Dr. Abdurrahman ALTINDAĞ (İmza)
2. Doç.Dr.Gülçin ELBOĞA (İmza)
3. Doç.Dr.Bahadır DEMİR (İmza)

## I. TEŞEKKÜR

Gaziantep Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince kıymetli bilgi, birikim ve deneyimleriyle her zaman bana yol gösterici olan, tecrübeleriyle yoluma ışık tutan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Abdurrahman ALTINDAĞ, Doç. Dr. Gülçin ELBOĞA, Doç. Dr. Şengül ŞAHİN, Doç. Dr. Bahadır DEMİR'e,

Engin bilgi ve tecrübeleriyle yoluma ışık tutan, en iyi şekilde yetişebilmem için değerli öneri ve yapıcı eleştirileri ile beni her zaman destekleyen, birlikte çalışma fırsatımız olduğu için kendimi şanslı hissettiğim, meslek yaşamım boyunca örnek alacağım değerli hocam ve tez danışmanım sayın Doç. Dr. Bahadır DEMİR'e,

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Nöroloji Anabilim Dalındaki değerli hocalarıma, birlikte çalışmaktan keyif aldığım değerli asistan arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca onlarla çalışma ayrıcalığına sahip olduğum, birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarım ve Psikiyatri Anabilim Dalında çalışan tüm personel arkadaşlarıma,

Büyük emek ve fedakarlık göstererek bugünlere gelmemi sağlayan, varlıkları ile bana her daim güç veren, her zaman desteklerini hissettiğim canım aileme,

Hayatımın her alanında olduğu gibi uzmanlık eğitimim boyunca da her zaman desteğini ve sevgisini hissettiğim sevgili eşim Dr. Ersal BOZGEYİK'e teşekkür ederim.

Sonsuz teşekkür ve saygılarımla.

**Dr. Zeynep BOZGEYİK**

**Gaziantep-2023**

## II. ÖZET

**BOZGEYİK Z., Remisyon ve Psikotik Alevlenme Dönemlerindeki Şizofreni Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerde Serum Usp9x ve Hmgb1 Düzeylerinin Araştırılması, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Gaziantep, 2023.**

Çalışmamızda şizofreni hastalarında, inflamasyonun geç mediatörlerinden biri olan HMGB1 düzeyi ve nörogelişimsel bozuklukların etiopatogenezinde suçlanan USP9X düzeyinin şizofreninin iki farklı dönemi, yani akut psikotik alevlenme ve remisyon dönemi ile ilişkisi incelenmiş ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır.

Hastanemiz etik kurul onayı ile hastaların ve sağlıklı kontrollerin yazılı aydınlatılmış onamları alınmıştır. Araştırmamıza DSM-5 tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı konulan, çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden remisyon dönemindeki 53 hasta, akut psikotik alevlenme nedeniyle tedavi gören 53 hasta ve 53 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm gönüllülerden 12 saat açlık sonrası, sabah 08.00-10.00 arasında, serum HMGB1 ve USP9X düzeyi ölçmek için venöz kan örneği alınmıştır. Katılımcıların değerleri Gaziantep Üniversitesi Biyokimya laboratuvarında ELİSA yöntemi ile ölçülmüştür. Analizlerde SPSS 22,0 Windows versiyon paket programı ve MedCalc 19.8 paket programı kullanılmıştır.  $P<0,05$  anlamlı kabul edilmiştir.

Hasta ve kontrol grubu HMGB1 ve USP9X değerleri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı (her ikisi için  $p<0.05$ ). HMGB1 düzeyi ile PANSS Negatif alt ölçeğinde pozitif yönde zayıf şiddette korelasyon, USP9X düzeyi ile İz Sürme Testi A ölçek değerleri arasında negatif yönde zayıf şiddette korelasyon gözlemlendi. (sırayla  $p=0,032, r=0,75, p=0,029, r=0,309$ )

Şizofreninin inflamatuvar ve nörogelişimsel kuramını birlikte içeren çalışma bildiğimiz kadarıyla literatürde yoktur. Çalışmamız inflamatuvar ve nörogelişimsel kuramın birlikte değerlendirildiği ilk çalışma olması nedeniyle literatüre katkı sağlama açısından önemlidir. Şizofrenide USP9X in klinik olarak ölçüldüğü ilk çalışmadır. HMGB1 ve USP9X 'in şizofreninin etyolojisini, patofizyolojisini

anlamada, hastalığın şiddetinin nesnel olarak değerlendirilmesinde ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde önemli olacağını düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** High Mobility Group Box-1(HMGB1), Ubiquitin Specific Protease X (USP9X), Şizofreni, Ubiquitin, Ubikitin



### III. ABSTRACT

**BOZGEYİK Z., Investigation of Serum Usp9x And Hmgb1 Levels in Schizophrenia Patients During Remission and Psychotic Flare-Up Periods Compared to Healthy Controls, Gaziantep University Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, Specialization Thesis in Medicine, Gaziantep 2023.**

In our study, the relationship between HMGB1 levels, which is one of the late mediators of inflammation, and USP9X levels implicated in the etiopathogenesis of neurodevelopmental disorders, in schizophrenia patients during two different periods of the disease, namely acute psychotic flare-up and remission periods, was investigated and compared with healthy controls.

Written informed consents were obtained from the patients and healthy controls with the approval of our hospital's ethics committee. A total of 53 patients in remission phase, 53 patients undergoing treatment for acute psychotic flare-up, and 53 healthy controls, diagnosed with schizophrenia according to DSM-5 diagnostic criteria and voluntarily agreeing to participate, were included in our study. Venous blood samples were collected from all participants after a 12-hour fasting period, between 08:00-10:00 in the morning, to measure serum HMGB1 and USP9X levels. The values of the participants were measured using the ELISA method at the Gaziantep University Biochemistry Laboratory. SPSS version 22.0 for Windows and MedCalc version 19.8 software packages were used for the analyses.  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

When the patient and control groups were compared in terms of HMGB1 and USP9X values, a statistically significant difference was found ( $p < 0.05$  for both). There was a weak positive correlation between HMGB1 levels and the PANSS Negative subscale, and a weak negative correlation between USP9X levels and the Trail Making Test Part A scores ( $p = 0.032$ ,  $r = 0.75$ ;  $p = 0.029$ ,  $r = 0.309$ , respectively).

As far as we know, there is no study in the literature that combines the inflammatory and neurodevelopmental theories of schizophrenia. Our study is important in terms of contributing to the literature as it is the first study to evaluate both the

inflammatory and neurodevelopmental theories together. This is also the first study to clinically measure USP9X in schizophrenia. We believe that understanding the etiology and pathophysiology of schizophrenia, objectively assessing the severity of the disease, and developing new treatment methods will be important in the context of HMGB1 and USP9X.

**Keywords:** High Mobility Group Box-1 (HMGB1), Ubiquitin Specific Protease X (USP9X), Schizophrenia, Ubiquitin, Ubiquitination



## IV. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR .....	i
II. ÖZET .....	ii
III. ABSTRACT .....	iv
IV. İÇİNDEKİLER .....	vi
V. ŞEKİL LİSTESİ .....	ix
VI. TABLO LİSTESİ.....	x
VII. KISALTMA LİSTESİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Şizofreni .....	4
2.1.1. Şizofreninin Tarihçesi .....	4
2.1.2. Şizofreni Epidemiyolojisi.....	6
2.1.3. Risk Faktörleri .....	7
2.1.4 . Şizofreni Tanı Kriterleri .....	9
2.1.4.1. Şizofreni DSM-5 Tanı Ölçütleri .....	9
2.1.5. Klinik ve Prognoz.....	10
2.1.6. Tedavi .....	10
2.1.7. Etiyoloji.....	11
2.1.7.1 Genetik Etkenler .....	11
2.1.7.2. Nörogelişimsel Faktörler .....	12
2.1.7.3. Nörodejenerasyon Hipotezi .....	12
2.1.7.4. Biyokimyasal Araştırmalar .....	13
2.1.7.5. İnflamatuar Hipotez.....	13
2.2. High Mobility Group Box 1(HMGB1) .....	15
2.2.1. HMGB1 ve Nöroinflamasyon .....	16
2.3. Ubiquitin Spesifik Protease X (USP9X) .....	17

3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	21
3.1. Araştırmanın Deseni.....	21
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri.....	21
3.3. Araştırmanın Evreni .....	21
3.4. Örneklem Sayısının Belirlenmesi ve Prosedürü.....	21
3.5. Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri .....	22
3.6. Sağlıklı Kontrollerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	22
3.7. Tüm Gruplar İçin Araştırmadan Dışlama Kriterleri.....	22
3.8. Formlar .....	23
3.8.1. Sosyodemografik Veri Formu .....	23
3.8.2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) .....	23
3.8.3. Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ) .....	24
3.8.4. Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI) .....	24
3.8.5. İz Sürme Testi A ve B Formu .....	24
3.9. Biyokimyasal Analizler.....	25
3.9.1. HMGB1 .....	25
3.9.2. USP9X.....	26
3.10. İstatistiksel Yöntem.....	26
4. BULGULAR .....	27
4.1. Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri .....	27
4.2. Katılımcıların Klinik Özellikleri .....	29
4.3. Katılımcıların HMGB1 ve USP9X Değerleri .....	32
4.4 Çok Değişkenli Lineer Regresyon Analizi Sonuçları .....	36
5. TARTIŞMA.....	37
5.1 Çalışmanın Kısıtlılıkları .....	49
6. SONUÇ .....	50
8. EKLER.....	71
Ek 1 Sağlıklı Kontroller İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	

Ek 2 Hastalar için Gönüllü Olur Formu

Ek 3 Sosyodemografik Veri Formu

Ek-4: Pozitif ve Negatif Belirtiler Ölçeği (PANSS)

Ek-5: Klinik Global İzlenim Ölçeği

Ek-6: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği

Ek 7: İz Sürme Testi A ve B Formu



## V. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. HMGB1-DNA Kompleksi .....	16
Şekil 2.2. USP9X-TGF- $\beta$ Sinyal Yolağı İlişkisi .....	19
Şekil 2.3. Nöronlarda USP9X Mutasyonu .....	20



## VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Bleuler'e göre Şizofreni Belirtileri .....	5
Tablo 2.2. Schnederian Belirtiler .....	6
Tablo 2.3. Şizofreni DSM-5 Tanı Kriterleri .....	9
Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Cinsiyet Özellikleri .....	27
Tablo 4.2. Hasta ve Kontrol Gruplarının VKİ ve Yaş Değerleri .....	27
Tablo 4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Özellikleri .....	28
Tablo 4.4. Hasta Gruplarının Klinik Özellikleri .....	29
Tablo 4.5. Hasta Gruplarının Suisid Öyküsü, Adli Olay, Mevcut Tedavisi ve İçgörü Düzeyi .....	30
Tablo 4.6. Hasta ve Kontrol Gruplarının Ölçek Değerleri.....	31
Tablo 4.7. Gruplar Arasında Ölçek Alt Puanlarının Karşılaştırılması.....	32
Tablo 4.8. Hasta ve Kontrol Gruplarının HMGB1 ve USP9X Değerleri .....	32
Tablo 4.9. HMGB1 ve USP9X Düzeyinin Gruplar Arası Karşılaştırması .....	32
Tablo 4.10. Hasta ve Kontrol Gruplarının HMGB1 ve UPS9X Değerlerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması .....	33
Tablo 4.11. Alevlenme Grubunda HMGB1,USPX Düzeylerinin Yaş, Hastalık Süresi, Alevlenme Sayısı, KGİ, PANSS, KPDÖ,İz Sürme A ve B Ölçekleriyle İlişkisi .....	34
Tablo 4.12. Remisyon Grubunda HMGB1, USPX Düzeylerinin Yaş, Hastalık Süresi, Alevlenme Sayısı, KGİ, PANSS, KPDÖ, İz Sürme A ve B Ölçekleriyle İlişkisi.....	34
Tablo 4.13. Hasta grubunda İz Sürme A Testi Ölçeği Puanlarını Tahmin Etmek İçin Çok Değişkenli Lineer Regresyon Analizi Sonuçları .....	36

## VII. KISALTMA LİSTESİ

<b>5HT1A</b>	: 5-Hidroksitriptamin 1A
<b>APA</b>	: American Psychological Association
<b>DSM-5.</b>	:Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 5.Baskı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition- Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı)
<b>DUB</b>	: Deubiquitinating enzyme
<b>EKT</b>	:Elektrokonvulsif Tedavi
<b>ELİSA</b>	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
<b>GABA</b>	:Gamma Aminobütirik Asit
<b>HMGB1</b>	:High Mobility Group Box 1
<b>İFN-<math>\gamma</math></b>	:İnterferon Gamma
<b>İL</b>	: İnterlökin
<b>İST</b>	:İz Sürme Testi
<b>ICD-11</b>	: International Classification of Diseases-11
<b>KBB</b>	: Kan Beyin Bariyeri
<b>KGİ</b>	:Klinik Global İzlenim Ölçeği
<b>KPDÖ</b>	:Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği
<b>LOF</b>	: Loss of Function(Fonksiyon Kaybı)
<b>MLR</b>	: Monosit/Lenfosit Oranı
<b>MS</b>	:Multipl Skleroz
<b>NADPH</b>	:Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
<b>NLR</b>	: Nötrofil /Lenfosit Oranı
<b>NMDA</b>	:N-Metil-D-Aspartat
<b>PANSS</b>	: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği
<b>NMDAR</b>	: N-Metil-D-Aspartat Reseptör

<b>PLR</b>	: Platelet/Lenfosit Oranı
<b>SCH</b>	:Şizofreni
<b>SLE</b>	:Sistemik Lupus Eritematozus (Santral Sinir Sistemi)
<b>SNP</b>	: Single Nucleotide Polymorphism
<b>SPSS</b>	: Statistical Package for the Social Sciences
<b>SSS</b>	: Santral Sinir Sistemi
<b>TGF- <math>\beta</math></b>	:Transforme Edici Büyüme Faktörü-Beta
<b>TLR</b>	:Toll Like Receptor
<b>TNF- <math>\alpha</math></b>	:Tümör Nekrozis Faktör-Alfa
<b>TRSM</b>	:Toplum Ruh Sağlığı Merkezi
<b>USP9X</b>	:Ubiquitin Spesifik Protease 9 X
<b>VKİ</b>	:Vücut Kitle İndeksi

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni, kişiler arasında büyük farklılıklar gösteren ve çok geniş yelpazelerde ortaya çıkabilen belirti, bulgu ve gidiş özellikleri olan bir ruhsal bozukluktur. Hem yaygınlığı hem de genç yaşlarda ortaya çıkması, büyük ölçüde yetiyetimine yol açması kişinin hayatında yol açtığı kayıplar açısından önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (1).

Etiyolojisi tek bir nedene bağlı olmayıp genetik, çevre ve psikososyal süreçlerin de rol aldığı multifaktöriyel bir yapıya sahiptir. Klinik semptomları ve tedaviye cevabı kişiden kişiye farklılık gösteren şizofreninin tanısı anamnez ve ruhsal durum muayenesine dayanmaktadır (2). Etiyolojik olarak genetik, obstetrik anomali, intrauterin enfeksiyon, nöroinflamatuvar, nörogelişimsel, nörodejeneratif süreçler ve nörotransmitterler ile ilgili teoriler üzerinde durulmaktadır (3).

Patofizyoloji öncelikle dopamin disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir ve merkezi sinir sistemindeki dopamin yolunu hedefleyen tedaviler geliştirilmiştir. Bununla birlikte, biriken kanıtlar şizofreninin temel patofizyolojisinin dopaminerjik, glutamaterjik, serotonerjik ve gama-aminobütirik asit (GABA) sinyallemedeki işlev bozukluğunu içerebileceğini ve bunun da bilişsel, davranışsal ve sosyal işlev bozukluğu olarak ortaya çıkan internöronların anormal işleyişine yol açabileceğini göstermiştir (4). Dopamin hipotezini destekleyen kanıtlar ise amfetaminin gibi uyarıcı maddelerin dopamin salınımını uyararak psikotik belirtilere neden olması ve antipsikotiklerin dopamin reseptör-2 antagonizmasıyla belirtilerde azalmaya yol açması olmuştur (5). Ancak negatif belirtiler ve bilişsel alandaki bozulmaların tipik antipsikotik tedaviye yanıt vermemesi bu hipotezi sınırlandıran faktörlerden olmuş ve şizofreni etiyojisinde alternatif hipotezleri gündeme getirmiştir (6).

Beyindeki yapısal değişiklikler şizofreni tanısında önemli olarak bulunmuş olup beyin gelişimindeki patofizyolojik değişiklikler nörogelişimsel hipotezle ilgili çalışmaları ön plana çıkarmıştır (7).

Şizofreninin nörogelişimsel modeli ilk defa 1980 li yıllarda konuşulmaya başlanmış olup ortaya konan ilk modelde genetik ve çevresel etmenlerle birlikte

erken beyin gelişimi döneminde normalden sapmalar olduğu gösterilmiştir. Yani risk maruziyeti ve neden olduğu nörogelişimsel sorunlar psikotik belirtiler ortaya çıkmadan çok önce başlamıştır. Bu model Otizm Spektrum Bozukluğu gibi nörogelişimsel bozukluklarla benzerlik gösterir (8).

Nörogelişimsel süreçte oligodendrositler olgunlaşmaya ve farklılaşmaya başlar. Daha sonra yetişkinlikte remiyelinizasyona uğrar. Bu süreçlerdeki anormallikler, davranışsal, bilişsel işlev bozuklukları ve şizofreni gibi çeşitli hastalıklarının gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (9). Hipomiyelinizasyon ve beyaz cevherdeki anormallikler ise anormal sinaptik iletim ve nörotransmitter sistemde düzensizliklere yol açarak nöromodülatör dengenin bozulmasına neden olur (10).

Ubiquitin sistemi, protein stabilitesini, lokalizasyonunu ve fonksiyonunu, nöral gelişimin birçok yönünü düzenler. Ubiquitin sistemindeki kusurlar bir dizi nörogelişimsel ve nörodejeneratif hastalıkla ilişkilendirilmiştir (11). X kromozomunda bulunan ubiquitin spesifik proteaz 9 (USP9X), hem insanlarda hem de farelerde santral sinir sisteminde yüksek oranda eksprese edilen substrata özgü bir deubiquitinleştirici enzimdir. Deubiquitile edici enzim USP9X, gelişmekte olan fare beyinde yüksek oranda eksprese edilir. Artan USP9X ekspresyonu, nöral progenitörlerin in vitro kendini yenilemesini artırır. USP9X, lisensefali, epilepsi ve X'e bağlı mental retardasyon dahil olmak üzere insan nörogelişimsel bozuklukları için aday bir gendir (12).

Şizofreni etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamakla birlikte artan kanıtlar, immünolojik ve inflamatuvar mekanizmaların şizofreni etiyopatogenezinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir (13). İmmünolojik biyobelirteçler, hastalığın ilerlemesi ve tedavi etkinliği ile ilişkili görünmektedir (14).

Şizofreni hastalarında haptoglobin,  $\alpha$ 1-antitripsin ve C-reaktif protein (CRP) dahil olmak üzere akut faz proteinlerinin yüksek seviyelerine ve kronik stresle ilişkilendirilen sistemik inflamatuvar yanıt belirteçleri olan artmış nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit/lenfosit oranı (PLR), monosit/lenfosit oranına (MLR) dair kanıtlar vardır (15–17).

High Mobility Group Box -1 (HMGB1), sitokinler üretmek için bağışıklık hücrelerini aktive eden makrofaj salgılayan bir proteindir (18). HMGB1'in

nötrofilleri aktive ederek TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-8 gibi proinflamatuvar mediyatörleri ürettiği gösterilmiştir (19). HMGB1'in inflamatuvar yolların ve otoimmün hastalıkların patogenezinde birden fazla rol oynamasıyla beraber aynı zamanda vücuttaki yenilenme yollarına aracılık ettiği de görülmektedir (20).

HMGB1, gen ekspresyonunun düzenlenmesi, rekombinasyon, DNA onarımı veya nükleozom yapısı gibi nükleer işlevlerde yer alır ve nöroinflamasyonun düzenlenmesinde rol oynar (21).

High Mobility Group Box-1, erken beyin gelişimi sırasında ön beyin gelişimi gibi süreçler için kritik olan nörit büyümesini ve hücre göçünü kolaylaştırır. Yetişkinlik döneminde, HMGB1, omurilik ve beyindeki lezyonlar gibi yaralanmalardan sonra nöroinflamasyonu ve nekrozu indüklemeye hizmet eder. Sitokin salınımına ve kan-beyin bariyerinin bütünlüğünün bozulmasına neden olur (22).

HMGB1 hem nöral hücrelerin gelişiminde hem de nörodejeneratif süreçlerde iki uçlu işlevi olan geç bir inflamasyon aracısı olarak kabul edilmektedir. Ortaya çıkan kanıtlar, HMGB1'in TLR, RAGE ve NMDAR gibi reseptörler aracılığıyla nöroinflamasyonda önemli bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. HMGB1'in Alzheimer hastalığı, Parkinson Hastalığı ve MS hastalıklarında, kronik nörodejenerasyon ve nöroinflamasyonun ilerlemesine neden olarak Demans için bir risk faktörü olarak görüldüğü bildirilmiştir (23).

Çalışmamızda DSM-5 tanı kriterlerine göre şizofreni tanısı konulan remisyon ve akut psikotik alevlenme dönemlerindeki hastalar ile sağlıklı kontroller arasında serum USP9X ve HMGB1 düzeylerinin farklılıklarını değerlendirerek Şizofreni etiopatogenezindeki rolünü ortaya çıkarmak ve literatüre katkıda bulunmak amaçlanmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Şizofreni

Şizofreni, geçtiğimiz yüzyıldan bu yana ruh hekimliğini en fazla uğraştıran fakat günümüzde dahi çeşitli yönleri henüz tam açıklanamamış bir ruhsal bozukluktur. Bu hastalık genç yaşta başlayan, kişinin insan ilişkilerinden ve gerçeklerden uzaklaşarak, kendine özgü içe kapanık dünyasında yaşadığı, düşünce duyum ve davranışlarda önemli bozulmalarla giden ağır ruhsal bozukluktur (1).

Sanrı, varsanı, dezorganize konuşma ve davranışlarda bozulma gibi pozitif belirtiler; avolüsyon, aloji, sosyal içe çekilme, afektif küntlük gibi negatif belirtiler ve bilişsel işlevlerde bozulma olmak üzere 3 ana semptom kümesinden oluşan heterojen yapıda klinik bir tabloya sahiptir. Bu belirti ve bulguların hiçbiri şizofreni için patognomonik değildir (24).

Hastalığın klinik görünümü, tedaviye yanıtı, uzun dönem gidiş ve sonlanması hastadan hastaya değişmekle birlikte; hastalığın başlangıç yaşı, başlama şekli ve hastanın cinsiyeti, sosyodemografik özellikleri, eğitim düzeyi, komorbid bir hastalığının olup olmaması gibi bazı faktörler hastalığın seyrini tahmin etmeye yardımcı olabilir (1).

#### 2.1.1. Şizofreninin Tarihçesi

Günümüzde elde edebildiğimiz kaynaklara göre şizofreninin klinik belirtilerinin çok eski tarihlerde de tanındığına dair birçok yazılı belge vardır. M.Ö. 1400 yıllarından kalma Hint Veda yazılı metinlerinde, bugün özellikle ağır bir gidiş gösteren şizofreni hastalarında karşılaşılan klinik bulguların ayrıntılı biçimde anlatılmış olduğu görülmektedir. Ruhsal hastalıklar M.Ö. 400 lü yıllarda ilk defa Hipokrat tarafından tıbbi bir durum olarak ele alınmıştır (25).

Ortaçağda ise hastalara, şeytan tarafından ele geçirildiği düşünülerek çeşitli işkenceler yapılmıştır. Din adamları ise akıl hastalarını cezalandırmak amacıyla kitaplar yazmış, bunlardan şeytanın “Şeytanın Çekici (Malleus Malleficarum)” adlı 1497 yılına ait kitap, Avrupa” da 17. Yüzyıl sonuna kadar hastaları cezalandırmak amacıyla işlev görmüştür (25).

Kraepelin geniş kabul gören kapsamlı bir ‘şizofreni’ tanımlaması yapan ilk ruh sağlığı hekimidir. On dokuzuncu yüzyılın sonlarında Kraepelin, "Dementia Praecox" veya “Erken Bunama” adı altındaki sendromları, manik depresif bozukluğun psikozundan farklı olarak tanımlamıştır. Kraepelin, psikiyatrik hastaları yozlaşma gösterenler (dementia praecox) ve göstermeyenler (manik-depresif psikoz) olarak iki büyük grupta toplayarak psikiyatrik sınıflandırmanın temellerini atmıştır (26).

Eugen Bleuler ise 1908 yılında şizofreni terimini kullanan ilk kişi olmuştur. Bleuler için en temel belirti düşüncenin yapılanmasında parçalanma olduğu için çağrışım olarak bunu vurgulamak adına zihin yarılması anlamına gelen Yunanca kökenli “şizo” ve “phre” kelimelerinden türetilen şizofreni adını kullanmıştır (27) . Bleuler, şizofrenide dört belirtinin temel semptom olduğunu ifade etmiştir. Bunlar, 4A belirtisi olarak bilinen; otizm, ambivalans, çağrışımlarda bozukluk ve afektif bozulmadır. Temel semptomları nörobiyolojik kökene dayandırırken, ikincil semptomları temel semptomlara karşı bir reaksiyon olarak belirtmiştir (28) .

**Tablo 2.1.** Bleuler’e göre Şizofreni Belirtileri

<b>A. Temel Belirtiler</b>	<b>B. İkincil Belirtiler</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Duygulanımda bozulma (afekt)</li> <li>• Çağrışımlarda bozulma (association)</li> <li>• Otizm (autism)</li> <li>• Bilinçte, oryantasyonda ve bellekte temel bozuklukların olmaması</li> <li>• Ambivalans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sanrı, yineleyici düşünce ve uğraşlar</li> <li>• Varsanı, yanılsama</li> <li>• Hareket bozuklukları; katatoni, katelepsi, manyerizm, negativizm, otomatik boyun eğme, garip duruşlar, balmumu esnekliği</li> </ul>

Kurt Schneider tarafından 1930’larda şizofreni için patognomonik sayılan birincil sıra belirtiler tanımlanmıştır. Bunlar; kişi hakkında emir veren yorum yapan sesler, somatik halüsinasyonlar, düşünce çekilmesi, düşünce sokulması, düşünce yayınlanması, düşünce okunması, sanrılı algılama, eylem ve hareketin dışardan kontrol edilmesi gibi yaşantılardır (29).

**Tablo 2.2.** Schnederian Belirtiler

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Emir veren, yorum yapan, kendi aralarında tartışan işitme varsanıları</li> <li>• Düşüncelerinin sesle söylendiğini işitme</li> <li>• Bedensel edilgenlik sanrıları</li> <li>• Düşüncenin çalınması,</li> <li>• Düşüncelerin başkalarınca okunup, çevreye yayılması</li> <li>• Sanrısız algılama</li> <li>• Duygu, irade veya dürtülerin başkaları tarafından denetlendiği, kontrol edildiği duygusu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Halüsinasyon</li> <li>• İllüzyon</li> <li>• Referansiyel fikir, hezeyan</li> <li>• Suisid-homisid</li> <li>• Ekolali-ekopraksi</li> <li>• Manyerizm, stereotipi</li> <li>• Negativizm</li> <li>• Depersanalizasyon</li> </ul>
---	--

Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından 1952 yılında yayımlanan DSM-I'de şizofreni, "Şizofrenik Reaksiyonlar" olarak adlandırılmıştır (30). 1968 yılında yayımlanan DSM-II'de ise "reaksiyon" kelimesi kaldırılarak, "Şizofrenik Bozukluklar" şeklinde kullanılmıştır (31). 1980 yılında yayımlanan dahil etme ve dışlama kriterlerinin kullanılmış olduğu tanı sistemi olan DSM-III, Şizofreni tanı kriterlerinin belirlendiği ilk resmi tanı sistemi olarak kabul edilmektedir (32). 1994 yılında yayımlanan DSM-IV'te "Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar" bölümü olarak yer almış ve tanı kriterleri netleştirilmeye çalışılmıştır (33). 2013 yılında yayımlanan ve halen kullanılmaya devam eden DSM-V'te ise "Şizofreni Spektrumu ve Diğer Psikotik Bozukluklar" olarak adlandırılmıştır (34).

### 2.1.2. Şizofreni Epidemiyolojisi

Ruh sağlığı kaynakları uzun yıllardır psikotik bozukluklar söz konusu olduğunda sadece şizofreni yaygınlığı üzerinde durmuş ve yaşam boyu prevalansını 'Bütün toplumlarda görülme sıklığı %1 dir. ' şeklinde açıklamıştır. Fakat geçtiğimiz yıllarda yapılan çalışmalarda bu sıklığın tüm toplumlarda aynı olmadığı ve toplumsal farklılıklara göre geniş bir aralıkta dağıldığını göstermiştir .

Farklı ülkelerde yapılan şizofreni sıklığı çalışmalarında nokta yaygınlık ortancasının 4,6/1000 ve yaşam boyu hastalanma riskinin ise % 0,7 olduğu bildirilmiştir(35). Ülkemizde yapılan kesitsel epidemiyolojik araştırmalarda ortalama şizofreni yaygınlığı 8,9 /1000 olarak saptanmıştır (36).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 1990 senesinden bu yana yürüttüğü Global Hastalık Yüğü çalışmasının 2019 verilerine baktığımız zaman şizofreninin 25-49 yaş aralığında en çok yeti yitimine sebep olan hastalıklar arasında 22. sırayı almakta olduğunu görürüz (37).

Şizofreni için ortalama başlangıç yaşının 15-25 yaş aralığında olduğu gösterilmiştir (38). Çalışmalarda genellikle cinsiyet farkı bulunmadığı belirtilse de erkek cinsiyette daha erken yaşlarda patoloji ortaya çıktığı, erkeklerde başlama yaşının ortalama 19, kadınlarda ise 23 civarında olduğu kabul edilmektedir (39).

### 2.1.3. Risk Faktörleri

Şizofreni için risk etkenleri ve koruyucu faktörler farklı kategorilere göre dağılmıştır (40). Genetik nedenler, etnik köken, cinsiyet, medeni durum, göç, kentsel çevrede yaşamak, düşük sosyoekonomik durum, doğum mevsimi, baba yaşının ileri olması, gebelik ve doğum komplikasyonları, çocukluk çağı travmaları, sosyal izolasyon, olumsuz yaşam olaylarına maruz kalmak, maternal stres ve enfeksiyon, fetal-prenatal enfeksiyonlar, beslenme yetersizliği, ergenlik döneminde madde kullanımı, kafa travması, epilepsi ve otoimmünite gibi faktörler şizofreni riskini artıran sebepler olarak görülmüştür (35,36,41,42).

Gelişimsel açıdan bakıldığında şizofreni risk etkenleri ‘fetüs oluşumu öncesi, fetüs oluşumu ile anne karnındaki süreç, erken çocukluk dönemi, ergenlik ve erişkinlik dönemi olmak üzere beş farklı dönem içinde dağılmış olarak incelenebilir (25).

Fetüs oluşumu öncesi risk faktörlerini de kalıtsal ve çevresel risk etkenleri olarak ikiye ayırabiliriz (40).

Kalıtsal etkenlerden şizofreni ile ilişkili risk faktörleri arasında en önemli yere sahip olan ailede ve özellikle birinci derece akrabalarda psikotik bozukluk öyküsünün bulunmasıdır. Ailede psikotik bozukluklu birey sayısı arttıkça riskli genlerin kalıtım olasılığı da artmaktadır (40). Tek yumurta ikizlerinde psikotik bozukluk varsa risk yaklaşık olarak %50, birinci derece akrabalarda varsa risk %9, ikinci derece akrabalarda %6, üçüncü derece akrabalarda %2’ dir. Ailede psikotik bozukluk olmasının yanı sıra diğer ruhsal hastalıkların da bulunması şizofreni riskini 2-3 kat yükseltmektedir (43). İleri baba yaşı ile şizofreni arasındaki ilişki olduğuna dair uzun yıllardır çalışmalar yapılmaktadır (44). Özellikle baba yaşının 30 ve üzerinde olması özellikle erkek çocukta şizofreni sıklığını 1,5 kat arttırmaktadır (45).

Fetüs öncesi çevresel risk faktörlerinde ise; ebeveynlerin sosyoekonomik seviyesinin düşük olması ön plana çıkmaktadır. Çalışmalar bu konuda çelişkili

sonuçlar verse de düşük sosyoekonomik düzeyin ailesel yatkınlık kadar risk faktörü oluşturduğu düşünülmektedir (46).

Fetüsün oluşumu ile anne karnındaki etkin olan sebeplerde bu dönemde genevre etkileşiminin ön plana çıktığı görülmektedir (47). Gebelikte annenin vitamin depoları, beslenme sorunlarının varlığı ile şizofreni sıklığı son yıllarda artan araştırma konusu olmuştur (48). Vitamin D, folik asit vitamin B6 gibi sinir sistemi gelişimi ile ilişkili vitaminler şizofreni ile ilişkilendirilmiştir (49).

Gebelik döneminde enfeksiyon geçiren annelerin çocuklarında şizofreni görülme oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Yapılan bir meta analizde toxoplazma gondii enfeksiyonunun şizofreni riskini yaklaşık 3 kat arttırdığı gösterilmiştir (50).

Erken ocukluk döneminde temel güven duygusunun oluşması ve tehdit edici olmayan bir evre algısının varlığı kritik önem taşımaktadır (40). Bakım verenle yaşanan olumsuz yaşantılar, ebeveyn kaybı veya ayrılığı psikoz gelişimi açısından riski arttırır (51). Yapılan çalışmalarda fiziksel ve psikolojik ihmal ile cinsel, fiziksel, psikolojik istismarın şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar riskini 3 ile 8 kat arasında arttırdığı grlmştir (52).

Ergenlik dönemindeki risk etmenleri çoğunlukla çevresel faktörler olarak değerlendirilebilir. Bu dönemde beyinde ve sinir hücreleri dentritlerinde sinapslarda budanma gibi önemli değişiklikler olur. Bu değişim kişiye çevresel faktörlere daha duyarlı hale getirir (53).

Madde kötüye kullanımı ile psikoz gelişimi arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (54). Özellikle kullanılan süre ve miktara bağlı artmakla birlikte esrar kötüye kullanımının şizofreni riskini 2 kata kadar arttırdığı saptanmıştır. Bu oranın ağır kullanıcılarda 4 kata kadar çıkabildiği grlmştir(55).

Kentsel çevrede yaşamla şizofreni sıklığının arttığı uzun zamandır bilinmektedir. Van Os ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptığı bir metaanalizde kentsel yaşamın kırsal hayata göre şizofreni ve eşik altı psikotik yaşantıların sıklığını 3 kata kadar arttırdığı saptanmıştır (56).

Psikoz ile göçmenlik ve etnik azınlık olmak arasında da güçlü bir bağlantı bulunmaktadır (57). Göçmen olarak yaşamanın getirmiş olduğu psikososyal stresör

artışının psikoz riskini arttırdığı söylenebilir. Risk artışının özellikle Batı Avrupa’da yaşayan Afro Karayip kökenlilerde belirgin olduğu bulunmuştur (58).

#### 2.1.4 . Şizofreni Tanı Kriterleri

Şizofreni heterojen belirti kümesine sahip olup, tanısı hasta ve yakınları ile yapılan görüşmede elde edilen bilgiler eşliğinde konur. Şizofreni tanısı için günümüzde yaygın olarak kullanılan kaynak Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından hazırlanan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı’dır (DSM-5)(34).

##### 2.1.4.1. Şizofreni DSM-5 Tanı Ölçütleri

**Tablo 2.3.** Şizofreni DSM-5 Tanı Kriterleri

<p>A. Aşağıdakilerden iki veya daha fazlasının, 1 aylık sürenin önemli bir bölümünde (eğer başarılı tedavi edildiye daha kısa bir süre) bulunur. Bunlardan en az biri 1, 2 veya 3. madde olmalıdır.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sanrılar</li> <li>2. Varsanı</li> <li>3. Dezorganize konuşma</li> <li>4. Dezorganize ya da katatonik davranış</li> <li>5. Negatif semptomlar (aloji, avolüsyon veya küntleşmiş duygulanım)</li> </ol>
<p>B. Toplumsal/mesleki işlev bozukluğu: Bu bozukluğun başlangıcından beri geçen zamanın önemli bir bölümünde, insanlar arası ilişkiler, iş, öz bakım gibi bir veya daha fazla alanda işlevsellik düzeyinin hastalık öncesindeki düzeyin belirgin altında olmasıdır (Başlangıç çocukluk veya ergenlik dönemindeyse mesleki, akademik veya insanlar arasındaki ilişkide beklenen düzeye ulaşamaz).</p>
<p>C. Süre: Bu bozukluğun süregiden belirtileri en az 6 ay süreyle kalıcı olur ve bu 6 aylık zaman diliminin en az 1 ayında A tanı ölçütleri karşılanmalıdır, prodromal ya da rezidüel belirtilerin bulunduğu dönemleri kapsayabilir. Bu bozukluğun belirtileri prodromal ya da rezidüel dönemlerde, sadece negatif belirtilerle ya da A tanı ölçütünde sıralanan iki veya daha fazla belirtinin daha hafif biçimleriyle (örneğin acayip inanışlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendilerini gösterebilirler.</p>
<p>D. Şizoaffektif bozukluğun ve duygudurum bozukluğunun dışlanması: Şizoaffektif bozukluk, psikotik özellikli duygudurum bozukluğu dışlanmıştır. Çünkü ya semptomların aktif olduğu dönemle eş zamanlı majör depresif, manik ya da mikst epizod olmamıştır ya da duygudurum epizodu semptomların aktif olduğu dönemde bulduysa da aktif ya da rezidüel belirtilerin olduğu toplam hastalık süresinin kısa bir kısmında yer almıştır.</p>
<p>E. Madde kullanımı ve genel tıbbi bozuklukların dışlanması: Bu bozukluk bir maddenin doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi duruma bağlı ortaya çıkmamıştır.</p>
<p>F. Yaygın gelişimsel bozuklukla olan ilişkisi: Otistik bozukluk ya da diğer bir yaygın gelişimsel bozukluk öyküsü varsa, şizofreni ek tanısı konulabilmesi için ancak en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) belirgin sanrı veya varsanılarının bulunması gerekir (34)</p>

### 2.1.5. Klinik ve Prognoz

Şizofreni bireyler arasında büyük farklılıklar içeren heterojen semptom kümelerine sahiptir. Duygu, düşünce, biliş, davranış, algı gibi geniş yelpazede ruhsal belirtiler içermektedir(59).

Belirti kümesinin içinde psikotik belirtiler her zaman en çok dikkat çeken bulgular olmuştur. Sanrı, varsanı, duygu dışı vurumunda azalma, konuşma miktarında azalma, amotivasyon, anhedoni, avolusyon, sosyal içe çekilme, dezorganize davranış, düşünce yapısında bozulma, uygunsuz duygulanım, bilişsel fonksiyonlarda bozulma, içgörü eksikliği sık görülen semptomlardır. Yapılan çalışmalarda genellikle negatif semptomlarla başlangıç gösterdiği ve en sık görülen belirtilerin işitsel varsanı, içgörü eksikliği olduğu görülmüştür(60).

Hastalığın klinik seyri prodromal dönem, akut psikotik alevlenme, kronik psikoz dönemlerinden oluşmaktadır. Şizofreni seyrini en çok hastalığın ilk 5 yılı belirlemektedir (61).Prodromal dönem hastalık ortaya çıkmadan 1 - 2 sene önceki dönemi kapsar. Bu süreçte anksiyete, içe kapanıklık, işlevsellikte azalma, mesleki performans veya okul performansında düşme gibi non-spesifik semptomlar görülür (62). Akut psikotik alevlenme dönemi pozitif semptomların artış gösterdiği süreçtir. Kronik faz ise hastalığın başlangıcından 4-5 yıl sonra nökslerle seyreden, kötüye gidişin olduğu ve yetiyitimi ile sonuçlanan dönemi içermektedir (63).

Şizofrenide hastalığın gidişatı ve sonlanışını güvenilir bir şekilde öngörebilecek belirteçler bulunmamaktadır. Bununla beraber aile öyküsünün varlığı, düşük premorbid uyum, hastalığın erken yaşta başlaması, sinsli başlangıç, başlangıç evresinde negatif semptomların varlığı ve silik nörolojik semptomlara sahip olmak kötü prognostik faktörler olarak değerlendirilir (27).

### 2.1.6. Tedavi

Şizofreni tedavisinin temelini antipsikotik ilaçlar oluşturmaktadır. Sağaltımda primer hedefimiz yalnızca belirtilerin yatıştırılması değil hastalığın getirdiği bilişsel yıkımının olabildiğince engellenip, toplumsal uyumunun arttırılması olmalıdır. Heterojen semptom kümesi ve her şizofreni hastasının ayrı özellikler taşıması tedavinin belirlenmesinde rol oynamaktadır (1).

Antipsikotiklerin kullanımı ile şizofreni tedavisinde çığır açılmıştır. Hastalığın özellikle akut dönemi başta gelmek üzere tüm evrelerde primer tedavi medikal tedavidir. İlaçsız tedaviler yetiyetimini arttırıp hastalığın kronikleşmesine sebep olur (64). Antipsikotik ilaçlar; sanrı, varsanı, saldırganlık, dezorganizasyon belirtileri ve bunlar ilişkili ajitasyon davranışlarına etki etmenin yanı sıra sürdürüm tedavisi olarak kullanıldığında hastalığın tekrarlama riskini azaltmaktadır. Bununla birlikte bilişsel bozulmalar ve negatif semptomlar üzerine etkileri sınırlıdır (1).

Yapılan araştırmalar tedavinin başından itibaren psikososyal desteklerin sağlanmasının gerekliliğine dair kanıtlar sunmuştur (65). Sadece ilaç tedavisi alan hastalarda, ilaç tedavisine ek olarak psikoeğitim ve psikoterapi uygulanan hastalara göre hastaneye yatış oranının ve nüksün 2 kat fazla olduğu gösterilmiştir (66).

### **2.1.7. Etiyoloji**

Şizofreni, genetik faktörler, nörotransmitter sistemlerinde anormallikler, nörogelişimsel süreç bozuklukları, nörodejenerasyon, inflamasyon, oksidatif stres ve immün yanıt anormallikleri gibi birden fazla etkenin bir araya gelmesiyle oluşan bir bozukluk olarak kabul edilmiştir (67)

#### **2.1.7.1 Genetik Etkenler**

Şizofrenide genetik yatkınlığın temelleri yapılan aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları ile ortaya atılmıştır. Çalışmalardaki sonuçlar farklılıklar içerse de şizofreni geçişinde genetik yapının büyük bir katkısı olduğu düşünülmektedir (68).

Şizofreni hastası ve yakını arasında genetik materyal ne kadar benzerlik gösterirse, hasta yakınının şizofreni riski o kadar yüksek olmaktadır. Şizofreni tanılı bireylerin kardeşleri topluma oranla 8-10 kat yüksek oranda hastalık riskine sahiptir (69). İkiz çalışmaları şizofreni aktarımının genetik olduğunu göstermenin yanında ne oranda olduğunu da göstermede büyük katkı sağlamaktadır. İkizlerin kabaca aynı çevresel faktörlere maruz kaldıklarını düşünürsek çift yumurta ikizleri % 7-10 eş hastalanma gösterirken tek yumurta ikizlerinin %40-50 arasında eş hastalanma oranları gösterdiği saptanmıştır (70).

Moleküler genetikteki çalışmalar ile genetik aktarımın ortaya konmasında büyük gelişmeler meydana gelmiştir (71). Şizofreni ile ilişkilendirilen aday genlerin mendelyan kalıtım göstermediği, çok sayıda genle ilişkili olarak aktarıldığı ortaya

konulmuştur (72). Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) genetik varyantları inceleyen güçlü bir yöntem olup insan genomunda yer alan tekli nükleotid polimorfizmlerini (SNP) kapsamlı bir şekilde değerlendirir (73). Yapılan çalışmalarda şizofreni ile ilişkili 108 gen lokusunun tespit edildiği ancak bunların 25'inin güçlü bir ilişkisi olduğu saptanmıştır (74). Aralarında halen tedavi için aday olan genlerin DRD2, GRM3, GRIN2A, SRR, CLCN3, GRIA1, CACNA1, KCTD13, CNTN4 gibi glutamaterjik sinir iletimi, nöronal kalsiyum iletimi ve genel sinaptik iletimle ilişkili genler olduğu söylenebilir (75).

### **2.1.7.2. Nörogelişimsel Faktörler**

Şizofrenide nörogelişimsel model 1980 li yıllarda konuşulmaya başlanmıştır. Bu teori, şizofreni gelişiminin bulguların başlangıcından çok önce başlayan anormal nörogelişimsel süreçlerin, genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle oluştuğuna dayanmaktadır. Bu model otizm gibi nörogelişimsel bozukluklar ile benzerlik gösterse de otizmde nörogelişimsel kusurların daha ağır ve daha erken dönemde çıkması ile ayrışır. Bu teoriye göre lezyonun ergenlik dönemine kadar sessiz kaldığı ve ergenlik döneminde çevresel faktörlerin de etkisiyle ortaya çıktığı savunulmaktadır (75).

Yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında şizofrenide beyinde ventriküler genişleme ve kortikal atrofi olduğu görülmektedir. Özellikle prefrontal kortekste yapısal ve işlevsel anormallikler bulunmaktadır (76).Çalışmalarda bu anormalliklerin hastalık başlamadan önce de var olduğu ve süreç içinde bunlarda değişiklik görülmediği saptanmıştır. Dejenerasyon göstergesi olan gliozisin görülmemesi ve yapısal anomalilerin yaygın oluşu şizofrenide nörogelişimsel bir patolojinin rolü olabileceğini göstermektedir (77).

### **2.1.7.3. Nörodejenerasyon Hipotezi**

Nörogelişimsel kuramın aksine hastalık başladıktan sonra beynin belirli bölgelerinde yozlaşma olduğunu savunan hipotezdir. Kraepelin de hastalığın yozlaşma sonucu geliştiğine inanmaktaydı fakat bu anlayış zaman içinde bilişsel işlevlerde belirgin gerileme olmaması üzerine etkisini kaybetmiştir. Bazı nöropatolojik çalışmalarda dejeneratif sürecin göstergesi olan gliozisin şizofreni hastalarında görülmediği gösterilmiştir (78,79).

#### 2.1.7.4. Biyokimyasal Araştırmalar

Dopamin, serotonin, glutamat, GABA şizofreni etyolojisinde en çok suçlanan biyokimyasal yolaklardır (4). şizofreni fizyopatolojisinde en çok dopamin üzerinde çalışmalar bulunmaktadır. Beş dopaminerjik yolak vardır. Bunlar mezolimbik, mezokortikal, nigrostriatal, tuberoinfundibular ve talamik yollardır. Dopamin hipotezine göre mezokortikal yolaktaki dopaminerjik aktivitenin azalması negatif belirtilere ve bilişsel fonksiyonlarda gerilemeye yol açarken, mezolimbik bölgedeki dopaminerjik aktivite artışı pozitif belirtilere neden olur. Tedavide özellikle dopaminerjik yolları hedefleyen ilaçlar geliştirilmiştir (80,81).

Serotonin ve türevlerinin halüsinojenik etkisinden yola çıkılarak şizofreni patofizyolojisindeki yeri ile ilgili araştırmalar yapılmıştır. Dopaminerjik ve serotonerjik sistemin anatomik açıdan birbiri ile ilişki içinde bulunması sebebi ile her iki molekül işlevsel açıdan da etkileşim içindedir (82). Serotonin reseptörlerinden 5-Hidroksitriptamin-1A (5HT1A), prefrontal korteksteki dopamin salınımındaki artış ile bilişsel değişikliklerden sorumlu tutulmuştur (83).

Glutamat merkezi sinir sisteminin eksitator nörotransmitteri olup glutaminerjik sistem tüm nrotransmitterlerle ilişkilidir. Psikozda glutamat teorisinde prefrontal kortekste NMDA hipoaktivitesi oluşması ile dopaminerjik yolakta uyarım artar ve pozitif belirtiler gelişir(84). NMDA reseptör blokörü fensiklidin, ketamin benzeri ilaçların şizofreni benzeri semptomlar gösterdiği grlmştir (85).

Gama amino butirik asit (GABA) beyindeki ana inhibitör nörotransmitterdir. şizofreni hastalarında neokortikal yolaklarda GABA iletim bozuklukları görülür. şizofrenide bilişsel bozulmanın sebeplerinden biri olarak gösterilmektedir (86).

#### 2.1.7.5. İnflamatuar Hipotez

İnflamasyon, yaralanma veya enfeksiyona yanıt olarak vücudun ilk savunma hatlarından biridir ve birçok hastalıkta bulunur. Vücudun doku hasarına karşı vermiş olduğu bir yanıttır (87). İnflamasyonun santral sinir sisteminde hem nöroprotektif hem de nörotoksik etkileri olduğu görülmektedir (88).

Literatürde çeşitli psikiyatrik bozuklukların etiyopatogenezini aydınlatmak için inflamatuvar süreçle alakalı mekanizmalar çalışılmıştır. 2023 yılında Kulu ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada opioid kullanım bozukluğu bulunan

hastalarda nötrofil/lenfosit, monosit/lenfosit ve platelet/lenfosit oranının sağlıklı kontrollere göre daha düşük saptandığı görülmüştür (89)Kulu ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptığı alkol madde kullanım bozukluğu hastalarında inflamasyon düzeyi çalışmasında her iki hasta grubunda da MPV, RDW, hemoglobin, hematokrit değerleri kontrollere göre yüksek bulunmuştur (90).

2021 yılında Demir ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada metamfetamin kullanım bozukluğu olan hastalarda nötrofil/lenfosit ve platelet/lenfosit oranlarının metamfetamin kullanım bozukluğu olan hastalarda daha düşük olduğu saptanmıştır (91).

Şizofreninin de SSS'de kronik inflamasyonla ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bunun için sıklıkla inflamatuvar temelli hipotezler öne sürülmüştür (92). Şizofreni hastaları ve birinci derece yakınlarında inflamasyon ve enfeksiyonda rol oynayan, bağışıklık sisteminde görev alan sitokin düzeylerinin arttığı görülmüştür. Yapılan çalışmalarda tekrarlayan bakteriyel, viral veya paraziter maternal -prenatal enfeksiyonların inflamatuvar yanıtı tetiklediği, şizofreni için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (16,93).

Son yıllarda çeşitli psikiyatrik bozuklukların etiyopatogenezini aydınlatmak için oksidatif stres mekanizmaları içeren çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Demir ve arkadaşlarının 2019 da bipolar bozukluk manik dönem hastalarında yapmış olduğu bir çalışmada ürotensin II düzeyi ile nitrik oksit, oksidatif stres indeksi ve total oksidan stres ölçümleri yapılmış olup hasta grubunda ölçümlerin anlamlı derecede yüksek çıktığı saptanmıştır (94). 2023 yılında Aslan ve arkadaşları tarafından Major Depresyon alt tipleri arasında yapılan bir çalışmada oksidatif streste salgılanan HIF-1 $\alpha$  ve SESN2 değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunduğu görülmüştür (95).

Şizofreni ile düşük dereceli inflamasyon ve oksidatif stres arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar da bulunmaktadır. Bir meta-analizde, 44 çalışmanın incelenmesi sonucunda, ilk atak psikozda ve şizofreninin akut psikotik alevlenmelerinde antioksidan durumunun azaldığı bulunmuştur (96).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, şizofreni ile otoimmünite arasında bir ilişki olduğunu gösteren kanıtlar sunmuştur. Örneğin, şizofreni hastalarının hipokampus,

septum pellucidum, singulat girus, amigdala ve frontal korteks gibi beyin bölgelerini hedef alan serum otoantikörlerin varlığı tespit edilmiştir. Bu otoantikörlerin varlığı otoimmün mekanizmaların şizofreninin patogeneğinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (97,98).

Nöroinflamasyonda mikroglialar ana rolde yer alır. Mikroglialar beyinde gelişen hasar, inflamasyonda veya sistemik inflamasyon durumlarında aktive olarak, proinflamatuvar sitokinlerin sentezine katkıda bulunurlar (99). Özellikle önceden aktive edilmiş mikroglia içeren bölgeler, yeni bir uyarana daha güçlü bir yanıt verme eğilimindedir (100). Bu nedenle, çocukluk dönemi santral sinir sistemi enfeksiyonları veya şiddetli sistemik enfeksiyonların mikroglial aktivasyonu ve psikoz riskini artırabileceği öne sürülmektedir (101).

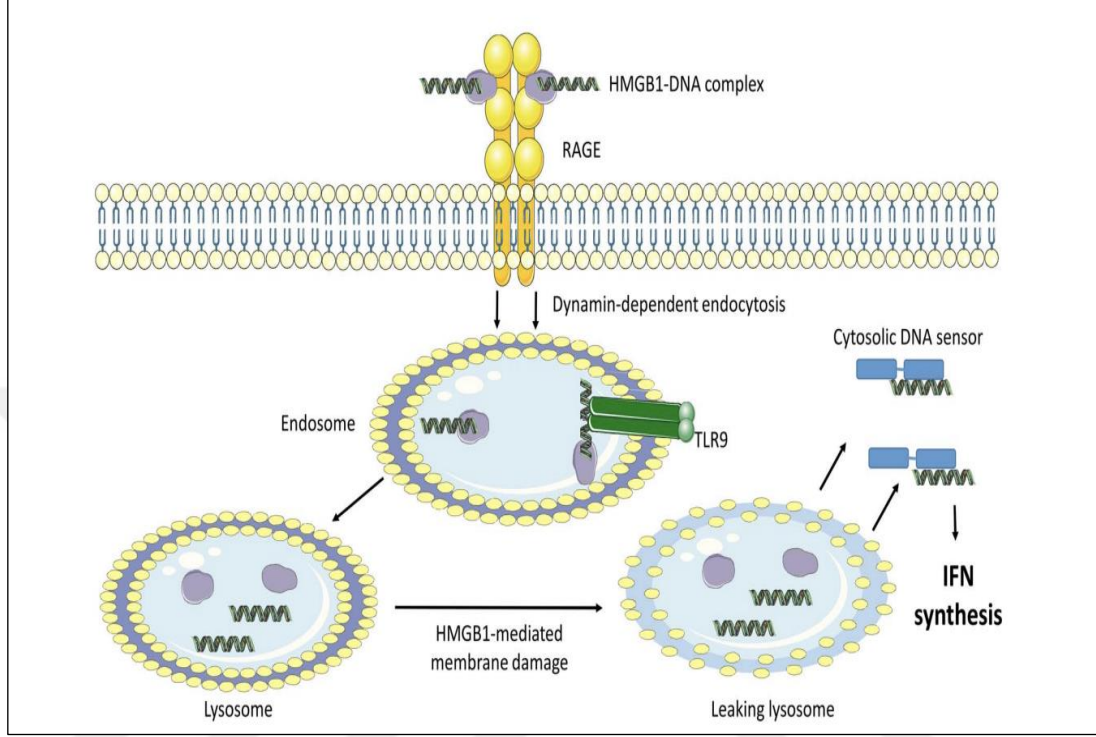
## **2.2. High Mobility Group Box 1(HMGB1)**

Non histon bir protein olan HMGB1 hem nükleer transkripsiyon faktörü olarak hem inflamasyonun geç göstergesi olarak görev yapmaktadır. İnsanda bulunan HMGB1 geni 13q12 kromozomunda yer alır ve 216 amino asitlik bir proteini kodlar (102). Elektroforez jelindeki hızlı hareketinden dolayı High Mobility Group Box-1 olarak adlandırılmıştır. HMGB1, HMGB2, HMGB3, HMGB4 gibi alt grupları bulunan ailenin en fazla bulunan üyesi HMGB1'dir (103,104).

HMGB1 hücre içinde gen ekspresyonunun düzenlenmesi, rekombinasyon, DNA onarımı veya nükleozom yapısı gibi nükleer işlevlerde yer alan bir moleküldür (105). 1999 yılından beri çok sayıda çalışma ile HMGB1'in birçok sistemik enflamatuvar hastalığın patogeneğinde merkezi bir rolü olduğunu doğrulanmıştır (106).

HMGB1 in aktif ve pasif olmak üzere 2 tür salınımı vardır. İnflamasyona yanıt olarak monosit ve makrofajlardan aktif, nekrotik hücrelerden de pasif olarak salınır. Pasif salınım, nekrotik hücre ölümü bağlamında gerçekleşir ve anlık bir süreçtir. Aktif HMGB1 salınımı ise çok daha yavaş bir süreçtir ve akut endotoksemi başladıktan sonra ilk 16-32 saat içinde bir plato oluşturur. Diğer proinflamatuvar sitokinlerin salınımıyla karşılaştırıldığında, HMGB1 salınımı son derece geç gerçekleşen bir durumdur. Bu nedenle, HMGB1 ya çok erken ya da oldukça geç bir inflamatuvar molekül olabilir (107). Enfeksiyon bölgesinde üretilen proinflamatuvar

sitokinler(  $IL-1\beta$ ,  $IFN-\gamma$  ve  $TNF-\alpha$  gibi) fagositlerden HMGB1 salınımına neden olur. Bu durum inflamatuvar cevabı güçlendirir (19).



Şekil 2.1. HMGB1-DNA Kompleksi (108)

Yapılan çalışmalar, serum HMGB1 seviyelerinin otoimmün hastalıklar (örneğin SLE, Behçet Hastalığı), diyabetes mellitus, akut koroner sendrom, maligniteler, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, pankreatit gibi inflamatuvar zemini olan birçok hastalıkta yükseldiğini göstermiştir (22,109).

### 2.2.1. HMGB1 ve Nöroinflamasyon

HMGB1 santral sinir sisteminde nöronlarda, mikroglialarda ve astrositlerde bulunabilir (110,111). Ayrıca, HMGB1 periferik sinir sisteminin nöronlarında ve schwann hücrelerinde de tespit edilmiştir (112).

HMGB1, erken beyin gelişimi sırasında önemli olan nörit büyümesini ve hücre göçünü kolaylaştırır. Yetişkinlik döneminde ise, omurilik ve beyindeki yaralanmalardan sonra nöroinflamasyonu ve nekrozu indüklemeye hizmet eder (113). Ayrıca sitokin salınımına ve kan-beyin bariyerinin bütünlüğünün bozulmasına

neden olabilir. Bu nedenle, HMGB1 nöral hücrelerin gelişimi ve nörodejeneratif süreçlerde iki yönlü bir işlev gören geç bir inflamasyon aracısı olarak kabul edilir (114).

### **2.2.2. HMGB1 ve Psikiyatrik Hastalıklar**

Wu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, farelere düşük doz lipopolisakkarit verilerek oluşturulan depresyon modelinde HMGB1 düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir (115).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, majör depresif bozukluğu olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek HMGB1 seviyeleri tespit edilmiştir (116).

2019 yılında yapılan bir pilot çalışmada remisyon dönemindeki bipolar bozukluk tanılı hastalarda serum HMGB1 düzeyi sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (117).

Emanuele ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, otizm tanılı yetişkin hastalarla sağlıklı kontroller kıyaslandığında, otizm tanılı hastalarda serum HMGB1 düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (118).

Zhu ve arkadaşlarının çalışmasında şizofreni hastalarıyla sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında, şizofreni hastalarında serum HMGB1 düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu ve HMGB1 düzeyleri ile negatif belirtilerin şiddeti arasında bir ilişki olduğu bulunmuştur (14).

### **2.3. Ubiquitin Spesifik Protease X (USP9X)**

Beynin embriyolojik gelişimi sırasında, nöral hücrelerin değişen çevresel koşullara hızla yanıt vermesi gerekir. Gelişmekte olan akson ve dendritlerde bu kararlar büyük ölçüde translasyon sonrası mekanizmalara dayanır. Ubiquitin sistemi, protein stabilitesini, lokalizasyonunu ve işlevini hızlı ve kantitatif bir şekilde düzenler. Ubiquitin sisteminin nöral gelişimin birçok yönünü düzenlediği gösterilmiştir (119).

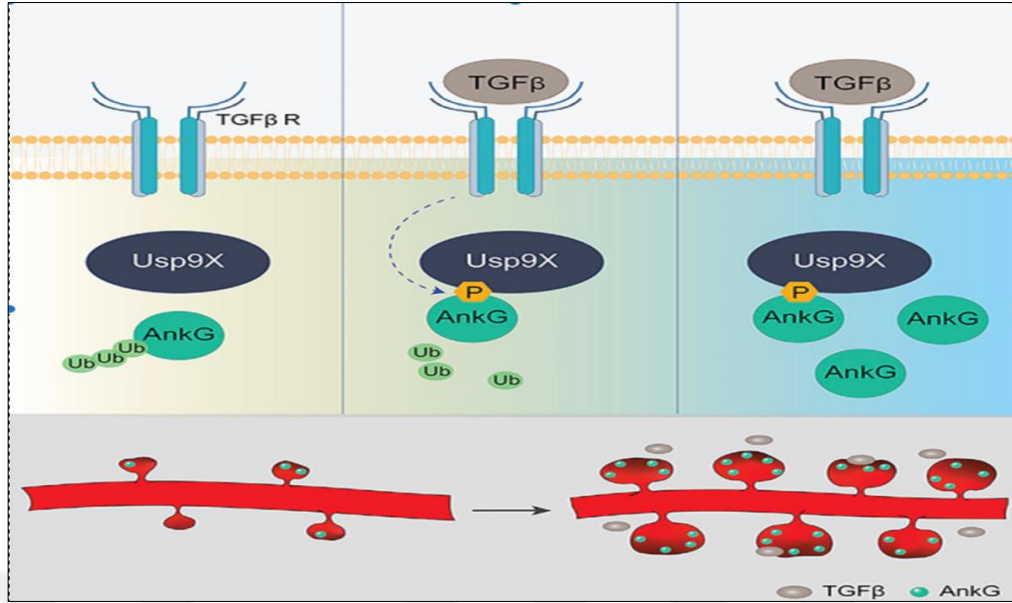
Aynı anda birden fazla sinyal kaskadını hızla düzenleyebilmesi bakımından ubiquitin sistemi özellikle önemlidir. Ubiquitin sistemi, protein stabilitesini, lokalizasyonunu ve fonksiyonunu hızlı ve nicel bir şekilde düzenler. Nöral gelişimin

birçok yönünü düzenler. Şaşırtıcı olmayan bir şekilde, ubiquitin sistemindeki kusurlar bir dizi nörogelişimsel ve nörodegeneratif hastalıkla ilişkilendirilmiştir (11).

Ubiquitylation ve deubiquitylation bir post-translasyonel bir modifikasyondur. Hücre büyümesi, farklılaşması ve gelişimi ile ilgilidir. Proteinler genellikle, lizin kalıntılarına poliubiquitin zincirlerinin kovalent eklenmesi yoluyla ubiquitin-proteazom sistemi tarafından parçalanır. Deubiquitinleştirici enzimler (DUB), ubiquitini substrat proteinlerinden çıkararak bu işleme karşı çıkar. DUB'ların aktivasyonu veya inhibisyonu sinaptik plastisiteyi indükler. Deubiquitile edici enzimlerin nörogelişimsel bozukluklardan OSB'de (otizm spektrum bozukluğu) aday genler olduğu tespit edilmiştir (120,121).

Ubiquitin spesifik proteaz (USP) lar, DUB'ların en büyük sınıfı olmasının yanı sıra en yaygın olanlarıdır. X kromozomunda bulunan Ubiquitin spesifik proteaz 9 (USP9X), hem insanlarda hem de farelerde santral sinir sisteminde yüksek oranda eksprese edilen substrata özgü bir DUB'dir. Deubiquitile edici enzim USP9X in, gelişmekte olan fare beyininde yüksek oranda eksprese edildiği ve artan USP9X ekspresyonunun, nöral progenitörlerin in vitro kendini yenilemesini arttırdığı gösterilmiştir (119).

USP9X kısmi mutasyonunun deneklerde TGF- $\beta$  sinyal yolağında ve hipokampüste disfonksiyona yol açtığı gösterilmiştir. TGF- $\beta$  sinyal yolları çok sayıda biyolojik fonksiyonda yer almaktadır. Hücre zarı iskelet proteinlerinden ankirin-G'yi kodlayan ANK3 mutant varyantlar bipolar bozukluk, mental retardasyon ve otizm spektrum bozukluğu ile ilişkilendirilirken, bir deubiquitinase kodlayan USP9X'teki mutasyonlar, insanlarda X'e bağlı mental retardasyon ve otizm ile ilişkilendirilmiştir. Bu veriler dendritlerde protein stabilitesini düzenleyen sitokin aracılı bir mekanizmayı ortaya koyar ve nörogelişimsel bozukluk patogenezinde ve tedavisinde deubiquitination ve TGF- $\beta$  sinyalinin bir rolü olduğunu öne sürer (11).



Şekil 2.2. USP9X-TGF-β Sinyal Yolağı İlişkisi (122)

USP9X, lisensefali, epilepsi ve X'e bağlı mental retardasyon dahil olmak üzere insan nörogelişimsel bozuklukları için aday bir genidir (123).

Tam USP9X fonksiyon kaybı (LOF) farelerde embriyonik öldürücüdür. İnsanlarda tam LOF germ hattı mutasyonları hiçbir zaman tanımlanmamıştır (124). Bir çalışmada USP9X de novo tam LOF mutasyonları nedeniyle nörogelişimsel bozuklukları olan 17 kadın bireyin tanımlandığı bildirilmiştir. OSB'de USP9X'te 44 benzersiz Missense mutasyonu barındıran 48 erkek hastanın dahil edildiği en son yayınlanan çalışmada, tüm hastalarda genel gelişimsel gecikme tespit edilmiş ve test edilen hastaların %80'inin otistik benzeri davranış belirtileri gösterdiği belirtilmiştir (123).

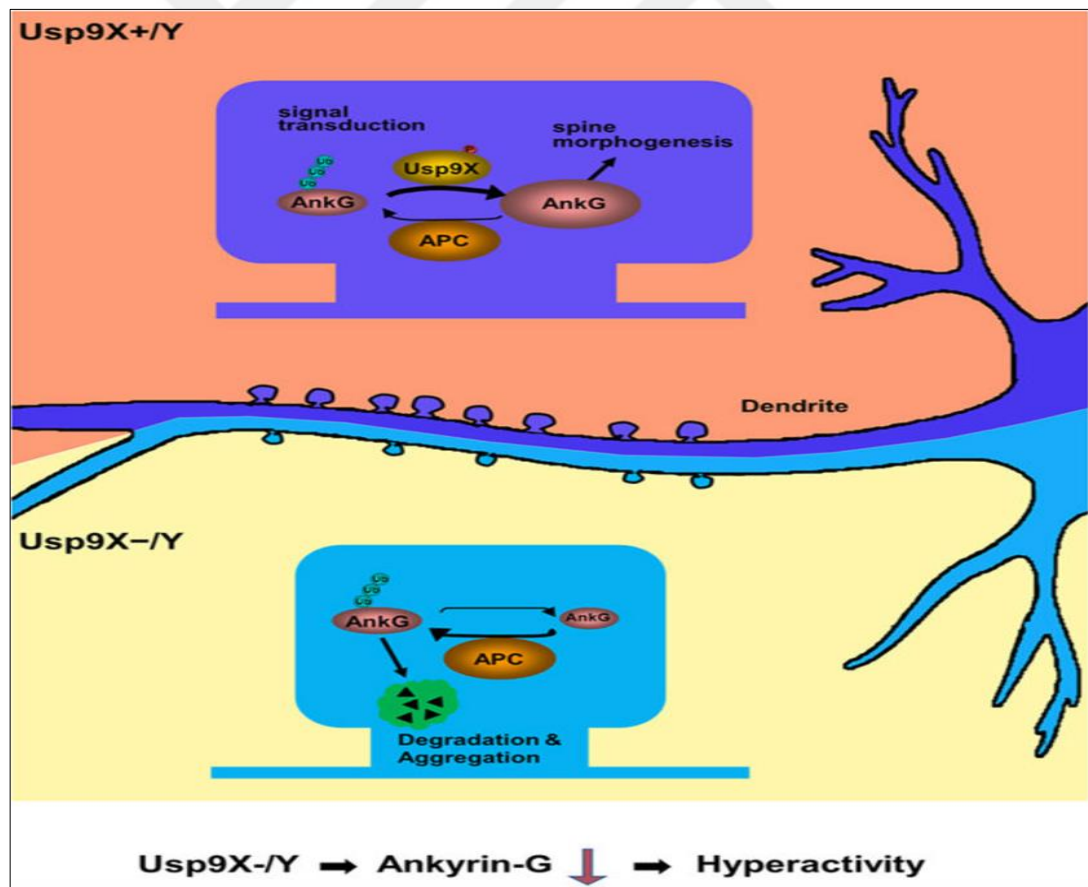
### 2.3.1. USP9X ve Nörogelişimsel Bozukluklar

Brett V. Johnson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada USP9X' in kısmi fonksiyon kaybının nörogelişimsel ve davranışsal bozukluğa yol açtığı görülmüştür. USP9X'te kısmi fonksiyon kaybına yol açan DNA varyasyonunun normal beyin gelişimi üzerinde zararlı etkileri olduğu sonucuna varılmıştır. Genel gelişimsel gecikme, motor gecikme, konuşma gecikmesi, zeka geriliği, korpus kallosum, hipokampus ve serebellar bölge başta olmak üzere beyin yapısında anomaliler geliştiği saptanmıştır (11).

Maria A. Kasherman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ön beyinde USP9X'i olmayan farelerin daha küçük hipokampüse sahip oldukları, hipokampal bağımlı öğrenme ve bellek problemleri yaşadıkları gösterilmiştir. Otizm Spektrum Bozukluğu dahil olmak üzere davranışsal anormallikler USP9X mutasyonlu hastaların ortak özellikleri olarak bulunmuştur (124).

Arianna De Laurentiis ve arkadaşlarının yaptığı nörogörüntüleme çalışmalarında tanımlanan en yaygın radyolojik özellikler korpus kallozum hipoplazisi/agenzisi, genişlemiş ventriküller, beyaz cevher anomalileri ve serebellar hipoplazi olarak saptanmıştır (125).

Claire C. Homan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada USP9X varyantlarına sahip üç ailede etkilenen beş erkek tarafından paylaşılan temel klinik özellikler arasında zeka geriliği, hipotoni, boy kısalığı ve ek değişken davranışsal, gastroenterolojik ve dismorfik özellikler yer aldığı görülmüştür (126).



Şekil 2.3. Nöronlarda USP9X Mutasyonu (127)

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırmanın Deseni

Bu araştırma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı'na başvuran remisyon ve akut psikotik alevlenme dönemlerindeki şizofreni tanısı konulmuş hastalar ile sağlıklı kontrol grupları arasında serum USP9X ve HMGB1 düzeyi açısından karşılaştırmayı amaçlayan kesitsel bir çalışmadır. Bu araştırma için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurulu'ndan 31 Ağustos 2022 tarihinde 2022/290 karar no ile onay alınmıştır. Çalışma Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından (Proje numarası: TF.UT.22.63) desteklenmiştir.

#### 3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri

Bu tezin araştırması kapsamında, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı'na başvuran DSM-5 e göre yapılan klinik değerlendirme sonucunda şizofreni tanısı konulan remisyon ve akut psikotik alevlenme dönemlerindeki hastalar ve kontrol grubu olarak DSM-5 e göre yapılan klinik görüşmede psikiyatrist tarafından herhangi bir psikiyatrik bozukluk saptanmayan yaş-cinsiyet açısından eşleştirilmiş çalışmaya katılmayı kabul eden sağlıklı kontroller dahil edildi.

#### 3.3. Araştırmanın Evreni

Kasım 2022 ve Mayıs 2023 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvurup şizofreni tanısı konulan, dâhil edilme/dışlama kriterlerini karşılayan 53 remisyon dönemi,53 akut psikotik alevlenme dönemindeki hasta ve dahil edilme /dışlama kriterlerini karşılayan 53 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 159 kişiden oluşmaktadır.

#### 3.4. Örneklem Sayısının Belirlenmesi ve Prosedürü

Şizofreni tanısı alan remisyonunda ve akut psikotik alevlenme dönemindeki hastalar ile sağlıklı kontrol grubunda USP9X ve HMGB1 düzeylerinin karşılaştırılması amaçlanan çalışmada büyük bir etki büyüklüğü ( $d=0,5$ ) oluşacağı beklentisinin istatistiksel olarak anlamlı bulunması için her grupta gerekli minimum

sayı 53 olarak belirlenmiştir ( $\alpha=0,05$ ;  $1-\beta=0,80$ ). Güç analizi G power 3.1.9.7 yazılımında yapılmıştır.

### **3.5. Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri**

- 1.DSM-5'e göre yapılan klinik görüşmede şizofreni tanısı almak
- 2.18 - 65 yaş arasında olmak
- 3.Şizofreni haricinde ek psikiyatrik bozukluk (otizm spektrum bozukluğu, mental retardasyon, anksiyete bozukluğu vb.) veya tanımlanmış kronik tıbbi hastalığı, aktif enfeksiyonu olmamak, (Bu hastalıklarda da USP9X ve HMGB1 düzeyleri etkilenebileceği için karıştırıcı faktörlerin azaltılması hedeflenmektedir.)
- 4.Remisyondaki hasta grubu için KGİ(Klinik Global İzlenim Ölçeği)'nin 3 ve altında olması ve en az 6 aydır akut psikotik alevlenme yaşamamış olmak
- 5.Araştırmaya katılmaya gönüllü olmak, Helsinki Deklarasyonu'nun yönergelerine uygun olarak hazırlanacak bilgilendirilmiş onam formunu imzalamak.

### **3.6. Sağlıklı Kontrollerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri**

- 1.DSM-5'e göre yapılan klinik görüşmede şizofreni dahil olmak üzere herhangi bir psikiyatrik bozukluk saptanmamış olmak,
- 2.18-65 yaş arasında olmak
- 3.Birinci derece akrabalarında şizofreni öyküsü bulunmamak,
- 4.Gebe olmamak
- 5.Araştırmaya katılmaya gönüllü olmak

### **3.7. Tüm Gruplar İçin Araştırmadan Dışlama Kriterleri**

- 1.Şizofreni haricinde ek psikiyatrik bozukluğu sahip olmak
- 2.Gebe olmak
- 3.Tanımlanmış kronik tıbbi hastalığı veya aktif enfeksiyonu olmak
- 4.18 yaş altında, 65 yaş üzerinde olmak
- 5.Çalışmaya katılmaya gönüllü olmamak
- 6.Antiinflamatuvar ilaç kullanımı olmak

- 7.Ağır kafa travması öyküsü olmak
- 8.Zeka geriliği olmak
- 9.Son 2 haftada antibiyotik ilaç kullanmış olmak
- 10.Son 1 ay veya daha yakın zamanda EKT almış olmak

Çalışmaya dâhil edilen gönüllülerle bireysel görüşme yapılarak DSM-5'e göre yapılan klinik görüşmede hastalara SCID-5-CV (The Structured Clinical Interview for DSM-5; DSM-5 için Yapılandırılmış Klinik Görüşme) yapılarak tanı ve ek tanıları saptanmıştır. Tüm katılımcılar için sosyodemografik ve klinik veri formu doldurulmuştur. DSM-5 tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı konulan hastalara, Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ), Pozitif ve Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (PANSS) ,Klinik Global İzlenim ölçeği (KGI) ve İz Sürme Testi A ve B formu uygulanmıştır. Tüm gönüllülerden 12 saat açlık sonrası, sabah 08.00-10.00 arasında, serum HMGB1 ve USP9X düzeyi ölçmek için ön kol antekübital bölgeden antikoagülsüz tüpe 10 mL venöz kan örneği alınmıştır. Çalışma için alınan kan örnekleri oda ısısında 20 dakika bekletildikten sonra 3000 g de 20 dakika santrifüj edilip serum kısmı ayrılmıştır. Ayrılan serum ependorf tüplere alınarak -20 °C de saklanmıştır.

### **3.8. Formlar**

#### **3.8.1. Sosyodemografik Veri Formu**

Araştırmacılar tarafından, her iki hasta grubu ve sağlıklı kontroller için hazırlanan veri formudur. Yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durum gibi sosyodemografik özellikler ile vücut kitle indeksi, hastalık süreleri, ilaç kullanımı gibi HMGB1 ve USP9X düzeyini etkileyebilecek veriler formda yer almaktadır.

#### **3.8.2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)**

Kay ve arkadaşları tarafından 1987 yılında geliştirilen bu ölçek, psikotik bozukluğu olan hastaların semptom şiddet düzeylerini değerlendirmek için kullanılmaktadır. Kostakoğlu ve arkadaşları tarafından 1999 yılında Türkçe'ye uyarlanmıştır(128).

Klinik bir ölçek olup klinisyen tarafından doldurulur. Ölçek, pozitif belirtiler alt ölçeğinde 7, negatif belirtiler alt ölçeğinde 7 ve genel psikopatoloji alt ölçeğinde

16 olmak üzere toplam 30 maddeden oluşur ve her madde Likert tipi bir değerlendirmeyle 1 ve 7 arası puanlamak şartıyla yedi puan üzerinden değerlendirilir.

Türkçe formu için yapılan geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasında kesme puanı hesaplanmamıştır. Bu nedenle yalnızca karşılaştırmalı çalışmalarda anlam taşımaktadır. Şizofreni hastalarının belirti şiddetini karşılaştırmak amacıyla kullanılacaktır (129).

### **3.8.3. Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ)**

Overall ve Gorham tarafından 1962'de geliştirilmiştir (130). Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklarda psikotik ve bazı depresif belirtilerin şiddetini ve değişimini ölçmek için kullanılan bu ölçek, yarı yapılandırılmış olup, 18 maddeden oluşur. Her madde 0-6 puan arasında değerlendirilir ve toplam puan hepsinin toplamından oluşur. 15-30 puan minör sendrom, 30 ya da daha üzeri majör sendromu ifade eder. Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması Soykan tarafından yapılmıştır(131) .

### **3.8.4. Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI)**

Guy ve arkadaşları tarafından, her yaşta tüm psikiyatrik bozuklukların, klinik araştırma amaçlı olarak seyrini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Ölçeğin, şiddet, global iyileşme ve yan etki düzeylerini gösteren 3 alt ölçeği vardır. Bu çalışmada, hastanın hastalık şiddetini ölçen alt ölçeği kullanılmıştır. Ölçekteki şiddet değerleri: 1. Normal hasta değil, 2. Hastalık sınırında, 3. Hafif düzeyde hasta, 4. Orta düzeyde hasta, 5. Belirgin düzeyde hasta, 6. Ağır hasta, 7. Çok ağır hasta şeklindedir (132).

### **3.8.5. İz Sürme Testi A ve B Formu**

İz Sürme Testi (İST), Amerika Birleşik Devletleri Ordusu'ndaki psikologlar tarafından geliştirilen ve dünya genelinde yaygın olarak kullanılan bir nöropsikolojik testtir. İz Sürme Testi'nin 20-49 Yaş Aralığında Türkiye İçin Norm Belirleme Çalışması Türkes ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (133). Bu test, çalışma belleği, karmaşık dikkat, planlama gibi yürütücü işlevleri ölçer. İST, görsel-mekânsal işleme ve motor becerilerigerektiren bir testtir. İST, A ve B olmak üzere iki bölümden oluşur (134).

A bölümü görsel tarama yeteneğine dayalı işleme hızını değerlendirirken, B bölümü uyarıcı setlerinin kurulumunu değiştirme ve ardışıklığı takip etme becerisini değerlendirir. B bölümünün tamamlanması daha uzun sürer çünkü daha karmaşık bir yapısı vardır ve daha fazla görsel-mekânsal işleme gerektirir. Ayrıca, B bölümü, A bölümüne göre daha yüksek bir zorluk seviyesine sahiptir çünkü daha fazla motor hız, çeviklik ve dikkat gerektirir (135).

İz Sürme Testi (İST)'nin her iki bölümünde de test formu üzerinde dağınık olarak uyarıcı maddeler bulunmaktadır. A bölümünde rakamlar kullanılırken, katılımcının görevi doğru sırada ve birbirini izleyerek rakamları birleştirmektir (örneğin, 1-2-3-4-5...). B bölümü ise harf ve rakamlardan oluşan daireler içermekte olup, katılımcının görevi harf ve rakamları doğru dizilimde birleştirmektir (örneğin, 1-A-2-B-3-C-4-D...)(136).

### **3.9. Biyokimyasal Analizler**

#### **3.9.1. HMGB1**

Test için gerekli strip sayısı belirlendi. Stripler kullanılmak üzere çerçevelere yerleştirildi. Çalışma için ayrılmış serum örneklerinin, HMGB1 reaktiflerinin ve mikropalkanın oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Serum örneklerinde HMGB1 düzeyi (BT LAB Cat. No E1635Hu ) Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA, Enzim bağlı immunosorbent yöntem) yöntemi kullanılarak ticari kit yardımıyla ölçüldü. Bu kit sandviç ELISA prensibine göre ölçüm yapmaktadır. Bu kitte HMGB1 antikor ile önceden kaplanmış mikropalak kullanıldı. Çalışma başlamadan mikropalaka yıkama cihazında (Biotek ELx50, ABD) 5 defa yıkandı. HMGB1 standart ve numunelerden 50µL kuyucuklara eklendi. Mikropalaka inkübatörde (Sanyo Sterilizier, Japonya) 60 dakika 37 °C'de bekletildi. İnkübasyon sonunda mikropalaka yıkama solüsyonuyla 5 defa yıkanıp, her kuyucuğa 50 µL HRP-Streptavidin Conjugate eklendi ve inkübatörde 30 dakika 37 ° C'de bekletildi. İnkübasyon sonunda 50 µL TMB substrat eklenip, karanlıkta 10 dakika inkübe edildi. Renk oluşması için karanlıkta bekletilip, asit çözeltisi eklenerek reaksiyon durduruldu. Renk yoğunluğu ELISA okuyucu (Biotek ELx800, ABD) ile 450 nm'de okundu. HMGB1 düzeyleri standart grafik yardımıyla hesaplandı.

### 3.9.2. USP9X

Test için gerekli strip sayısı belirlendi. Stripler kullanılmak üzere çerçevelere yerleştirildi. Çalışma için ayrılmış serum örneklerinin, USP9X reaktiflerinin ve mikroplakanın oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Serum örnekleri USP9X düzeyi (BT LAB Cat. No E7410Hu) Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA, Enzim bağlı immunosorbent yöntem) yöntemi kullanılarak ticari kit yardımıyla ölçüldü. Bu kit sandviç ELISA prensibine göre ölçüm yapmaktadır. Bu kitte USP9X antikor ile önceden kaplanmış mikropalak kullanıldı. Bu kit sandviç ELISA prensibine göre ölçüm yapmaktadır. Bu kitte USP9X antikor ile önceden kaplanmış mikropalak kullanıldı. Çalışma başlamadan mikropalaka yıkama cihazında (Biotek ELx50, ABD) 5 defa yıkandı. USP9X standart ve numunelerden 50µL kuyucuklara eklendi. Mikropalaka inkübatörde (SanyoSterilizier, Japonya) 60 dakika 37 °C'de bekletildi. İnkübasyon sonunda mikropalaka yıkama solüsyonuyla 5 defa yıkanıp, her kuyucuğa 50 µL HRP-Streptavidin Conjugate eklendi ve inkübatörde 30 dakika 37 °C'de bekletildi. İnkübasyon sonunda 50 µL TMB substrat eklenip, karanlıkta 10 dakika inkübe edildi. Renk oluşması için karanlıkta bekletilip, asit çözeltisi eklenerek reaksiyon durduruldu. Renk yoğunluğu ELISA okuyucu (Biotek ELx800, ABD) ile 450 nm'de okundu. USP9X düzeyleri standart grafik yardımıyla hesaplandı.

### 3.10. İstatistiksel Yöntem

Araştırmada değerlendirilen remisyon ve akut psikotik alevlenme dönemlerindeki şizofreni hastalarının ve kontrol grubunun sosyodemografik, psikometrik özellikleri, klinik özellikleri ve kan değerleri sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma gibi betimleyici istatistiksel analizlerle değerlendirilmiştir. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılmayan değişkenlerin iki grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, üç grupta karşılaştırılmasında Kruskal Wallis ve Dunn testleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare testi ile test edilmiştir. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman rank korelasyon katsayısı ile test edilmiştir. Hastalık durumunu etkileyen faktörler lineer regresyon analizi ile test edilmiştir. Analizlerde SPSS 22,0 Windows versiyon paket programı ve MedCalc 19.8 paket programı kullanılmıştır.  $P < 0,05$  anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri

Çalışmaya remisyon döneminde 53, akut psikotik alevlenme döneminde 53 şizofreni hastası ile 53 sağlıklı kontrol dahil edildi. Şizofreni alevlenme grubunun 35 (%66) i erkek, 18 (%34) i kadın, remisyon grubunun 40 (%75)'i erkek, 13 (%24,5)ü kadındı. Kontrol grubunun 32 (60,4) si erkek, 21(39,6) i kadındı. Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.1)

**Tablo 4.1.** Hasta ve Kontrol Gruplarının Cinsiyet Özellikleri

		Grup			P
		Alevlenme	Remisyon	Sağlıklı	
		n(%)	n(%)	n(%)	
Cinsiyet	Kadın	18 (34 )	13 (24,5 )	21 (39,6 )	0,247
	Erkek	35 (66 )	40 (75,5 )	32 (60,4 )	

\* $p<0,05$  düzeyinde anlamlı Ki-kare testi

Şizofreni alevlenme grubu yaş ortalaması 46,32, remisyon 42,01 ve kontrol grubu 41,66 saptanmış olup, yaş ortalaması bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.2). Şizofreni hastaları ile kontrol grubu VKİ bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Hasta ve Kontrol Gruplarının VKİ ve Yaş Değerleri

	Grup						P
	Alevlenme		Remisyon		Sağlıklı		
	Medyan (25-75)	Mean±SS	Medyan (25-75)	Mean±SS	Medyan (25-75)	Mean±SS	
VKİ	28,7 (24,5-30,5)	28,61±5,54	28,3 (25,9-35,0)	30,2 ±6,35	27,8 (23,2-32,8)	28,53±6,43	0,521
Yaş (Yıl)	48 (41-53)	46,32±10,38	42 (34-49)	42,01±10,69	39 (31-53)	41,66±12,4	0,065

\* $p<0,05$  düzeyinde anlamlı, VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Şizofreni hastaları ile kontrol grupları eğitim düzeyi, ek hastalık bulundurma, alkol madde kullanımı bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Hasta ve kontrol grubu soygeçmişlerinde psikiyatrik hastalık öyküsü olup olmaması açısından karşılaştırıldığında, hasta grubunda ailede hastalık öyküsü anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p=0,012$ ). Hasta ve kontrol grubu medeni durum açısından karşılaştırıldığında hasta grubunda bekar ve boşanmış olmanın kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandığı görüldü ( $p=0,012$ ). Hasta ve kontrol grubu yaşadığı yer ve hane halkı açısından karşılaştırıldığında hasta grubunda yalnız ve kentsel çevrede yaşamının anlamlı olarak yüksek saptandığı görüldü (sırayla  $p=0,001$ ,  $p=0,009$ )(Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Hasta ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Özellikleri

		Grup			P
		Alevlenme	Remisyon	Sağlıklı	
		n(%)	n(%)	n(%)	
Eğitim Düzeyi	Okur Yazar Değil	4 (7,5)	2 (3,8)	2 (3,8)	0,374
	Okur Yazar	3 (5,7)	2 (3,8)	1 (1,9)	
	İlköğretim	27 (50,9)	28 (52,8)	18 (34)	
	Lise	10 (18,9)	11 (20,8)	18 (34)	
	Üniversite	9 (17)	10 (18,9)	14 (26,4)	
Yaşadığı Yer	İl	36 (67,9)	43 (81,1)	48 (90,6)	0,009*
	İlçe	14 (26,4)	5 (9,4)	2 (3,8)	
	Köy	3 (5,7)	5 (9,4)	3 (5,7)	
Hane Halkı	Yalnız	13 (24,5)	5 (9,4)	7 (13,2)	0,001*
	Bakımevi	7 (13,2)	0 (0)	0 (0)	
	Çekirdek Aile	31 (58,5)	39 (73,6)	44 (83)	
	Geniş Aile	2 (3,8)	9 (17)	2 (3,8)	
Medeni Durum	Evli	17 (32,1)	21 (39,6)	31 (58,5)	0,012*
	Bekar	20 (37,7)	24 (45,3)	15 (28,3)	
	Dul	2 (3,8)	1 (1,9)	4 (7,5)	
	Boşanmış	14 (26,4)	7 (13,2)	3 (5,7)	

Tablo 4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Özellikleri (Devamı)

Meslek	Düzenli Bir İşte Çalışıyor	2 (3,8)	8 (15,1)	28 (52,8)	0,001*
	Düzensiz Bir İşte Çalışıyor	3 (5,7)	11 (20,8)	8 (15,1)	
	Çalışmıyor	48 (90,6)	34 (64,2)	17 (32,1)	
Soygeçmiş	Var	19 (35,8)	21 (39,6)	8 (15,1)	0,012*
	Yok	34 (64,2)	32 (60,4)	45 (84,9)	
Ek Hastalık	Var	11 (20,8)	8 (15,1)	5 (9,4)	0,266
	Yok	42 (79,2)	45 (84,9)	48 (90,6)	
Alkol Kullanımı	Var	0 (0)	0 (0)	2 (3,8)	0,108
	Yok	53 (100)	53 (100)	51 (96,2)	
Madde Kullanımı	Var	1 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0,331
	Yok	52 (98,1)	53 (100)	53 (100)	

\*p<0,05 düzeyinde anlamlı, Ki-kare testi

#### 4.2. Katılımcıların Klinik Özellikleri

Şizofreni hastaları ile kontrol grupları hastalık başlama yaşı, hastalık süresi, psikotik alevlenme sayısı ve psikiyatri servis yatış sayısı bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hasta Gruplarının Klinik Özellikleri

	Grup				P
	Alevlenme ( n=53 )		Remisyon ( n=53 )		
	Medyan (25-75)	Mean ± SS	Medyan (25-75)	Mean ± SS	
Hastalık Başlama Yaşı	25(20-29)	25,55 ± 6,76	21(18-29)	24,06 ± 8,27	0,117
Hastalık Süresi	21(12-30)	20,92 ± 10,93	15(10-27)	17,98 ± 9,88	0,186
Alevlenme Sayısı	4(3-6)	6,42 ± 6,87	4(2-8)	5,75 ± 5,97	0,398
Yatış Sayısı	3(1-4)	4,23 ± 6,3	28(1-5)	3,55 ± 3,84	0,969

\*p<0,05 düzeyinde anlamlı, Mann Whitney U testi

Şizofreni hastaları alevlenme ve remisyon grupları suisid öyküsü, adli olay öyküsü ve mevcut tedavileri bakımından karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Gruplar içgörü düzeyi bakımından karşılaştırıldığında alevlenme grubunda remisyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde içgörü olmadığı görüldü ( $p=0,001$ ) (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** Hasta Gruplarının Suisid Öyküsü, Adli Olay, Mevcut Tedavisi ve İçgörü Düzeyi

		Grup		P
		Alevlenme	Remisyon	
		n(%)	n(%)	
Suisid Öyküsü	Var	15 (28,3)	11 (20,8)	0,367
	Yok	38 (71,7)	42 (79,2)	
Adli Olay	Var	10 (18,9)	11 (20,8)	0,807
	Yok	43 (81,1)	42 (79,2)	
Tedavi	Atipik Antipsikotik	25 (47,2)	25 (47,2)	0,172
	Tipik Antipsikotik	0 (0)	1 (1,9)	
	Klozapin	3 (5,7)	5 (9,4)	
	Tipik Antipsikotik + Atipik Antipsikotik	16 (30,2)	7 (13,2)	
	Atipik Antipsikotik + Klozapin	5 (9,4)	7 (13,2)	
	Tipik Antipsikotik + Klozapin	0 (0)	2 (3,8)	
	Tipik Antipsikotik + Atipik Antipsikotik + Klozapin	4 (7,5)	6 (11,3)	
İçgörü	Var	1 (1,9)	31 (58,5)	0,001*
	Kısmi	26 (49,1)	17 (32,1)	
	Yok	26 (49,1)	5 (9,4)	

Şizofreni hastaları ile kontrol grupları KGI, PANSS, KPDÖ, İz Sürme A ve B Testi ölçek puanları bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ( $p=0,001$ ). Alevlenme grubundaki şizofreni hastalarının KGI, PANSS, KPDÖ ölçek puanlarının remisyonunda şizofreni ve kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek çıktığı, şizofreni hasta gruplarının İz Sürme A ve B Testi ölçek değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek çıktığı görüldü ( $p=0,001$ ).

Remisyon ve alevlenme grubu şizofreni hastaları PANSS Negatif, İz Sürme A ve B Testi ölçek değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla  $p=0,621$ ,  $p=0,760$ ,  $p=0,430$ ) (Tablo 4.6, Tablo 4.7).

**Tablo 4.6.** Hasta ve Kontrol Gruplarının Ölçek Değerleri

	Grup						P
	Alevlenme ( n=53 )		Remisyon ( n=53 )		Sağlıklı ( n=53 )		
	Medyan (25-75)	Mean ± SS	Medyan (25-75)	Mean ± SS	Medyan (25-75)	Mean ±SS	
KGİ	6(6-6)	5,98 ± 0,69	3(3-3)	3,17 ± 0,64	1(1-1)	1 ± 0	0,001*
PANSS Pozitif	31(26-34)	30,34 ± 6,24	10(9-13)	11,11 ± 3,05	7(7-7)	7 ± 0	0,001*
PANSS Negatif	19(14-24)	19,09 ± 6,25	17(14-23)	18,04 ± 5,34	7(7-7)	7 ± 0	0,001*
PANSS Genel atoloji	33(30-38)	34,89 ± 6,72	21(18-24)	21,38 ± 3,67	16(16-16)	16 ± 0	0,001*
PANSS Total	83(74-91)	84,87 ± 15,04	50(43-57)	50,34 ± 8,77	30(30-30)	30 ± 0	0,001*
KPDÖ	30(25-35)	32,11 ± 11,35	10(7-14)	10,94 ± 5,5	0(0-0)	0 ± 0	0,001*
İz Sürme A	86(62-136)	104,3 ± 55,78	82(56-150)	105,84±64,73	31(27-34)	30,57±4,73	0,001*
İz Sürme A Hata	0(0-2)	1,7 ± 3,26	0(0-1)	1,4 ± 2,53	0(0-0)	0 ± 0	0,001*
İz Sürme B	136(96-186)	149,98±65,59	105(82-223)	148,12±85,16	56(48-67)	58,35±12,57	0,001*
İz Sürme B Hata	2(0-3)	2,07 ± 2,89	0(0-3)	1,92 ± 2,83	0(0-0)	0,14 ± 0,4	0,001*

\*p<0,05 düzeyinde anlamlı, Kruskal Wallis ve Dunn testi, KGİ: Klinik Global İndeks, PANSS: Pozitifve Negatif Sendrom Değerlendirme Ölçeği, KPDÖ: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği

**Tablo 4.7.** Gruplar Arasında Ölçek Alt Puanlarının Karşılaştırılması

	PANSS Pozitif	PANSS Negatif	PANSS Genel Psikopatoloji	PANSS Total	KGİ	KPDÖ	İz Sürme A	İz Sürme B
	p	p	p	p	p	p	p	p
Sağlıklı-Remisyon	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*
Sağlıklı-Alevlenme	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*
Remisyon-Alevlenme	0,001*	0,621	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,760	0,430

\*p<0,05 düzeyinde anlamlı, PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, KGİ: Klinik Global İndeks, KPDÖ: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği

### 4.3. Katılımcıların HMGB1 ve USP9X Değerleri

Şizofreni hastaları ile kontrol grupları HMGB1 ve USP9X düzeyi açısından karşılaştırıldığında alevlenme ve remisyonadaki şizofreni hastalarında HMGB1 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (sırayla p=0,011,p=0,001) (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Hasta ve Kontrol Gruplarının HMGB1 ve USP9X Değerleri

	Alevlenme( n=53)	Remisyon ( n=53 )	Sağlıklı ( n=53 )	P
HMGB1 (ng/mL)	19,87 ± 2,9	20,97 ± 4,75	18,42 ± 2,28	0,011*
USP9X (ng/mL)	7,03 ± 1,33	7,38 ± 1,4	6,23 ± 1,87	0,001*

\*p<0,05 düzeyinde anlamlı, Kruskal Wallis ve Dunn testi, HMGB1:High Mobility Group Box-1, USP9X:Ubiquitin Spesifik Protease 9X

**Tablo 4.9.** HMGB1 ve USP9X Düzeyinin Gruplar Arası Karşılaştırması

	HMGB1	USP9X
	p	p
Sağlıklı-Alevlenme	0,049*	0,006*
Sağlıklı-Remisyon	0,003*	0,001*
Alevlenme-Remisyon	0,320	0,247

\*p<0,05 düzeyinde anlamlı, HMGB1:High Mobility Group Box-1, USP9X:Ubiquitin Spesifik Protease 9X

Şizofreni hastaları ve kontrol gruplarının HMGB1 ve UPS9X değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ )(Tablo 4.10).

**Tablo 4.10.** Hasta ve Kontrol Gruplarının HMGB1 ve UPS9X Değerlerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

		Kadın ( n=18 )	Erkek ( n=35 )	P
Alevlenme	HMGB1 (ng/mL)	20,24 ± 3,29	19,68 ± 2,72	0,632
	USP9X (ng/mL)	7,17 ± 1,33	6,95 ± 1,34	0,567
Remisyon	HMGB1 (ng/mL)	19,94 ± 4,08	21,31 ± 4,94	0,657
	USP9X (ng/mL)	7,48 ± 1,39	7,35 ± 1,42	0,702
Sağlıklı	HMGB1 (ng/mL)	18,64 ± 2,52	18,28 ± 2,14	0,445
	USP9X (ng/mL)	6,29 ± 2,1	6,19 ± 1,74	0,623

\* $p<0,05$  düzeyinde anlamlı, Mann Whitney U testi, HMGB1:High Mobility Group Box-1 ,USP9X:Ubiquitin Spesific Protease 9X

Alevlenme grubundaki şizofreni hastalarının HMGB1,USPX düzeyleri ile hastaların yaşı, hastalık süresi, psikotik alevlenme sayısı, KGİ, PANSS, KPDÖ, İz Sürme A ve B ölçek değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (Tablo 4.11).

Remisyon grubundaki şizofreni hastalarının HMGB1 düzeyleri ile hastaların yaşı, hastalık süresi, psikotik alevlenme sayısı, KGİ, KPDÖ, İz Sürme Testi A ve B ölçek değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. HMGB1 düzeyi ile PANSS negatif belirtiler alt ölçeğinde pozitif yönde zayıf şiddette korelasyon saptanmıştır ( $p=0,032$ ,  $r=0,75$ ). Remisyon grubundaki şizofreni hastalarının USPX düzeyleri ile hastaların yaşı, hastalık süresi, psikotik alevlenme sayısı, KGİ, PANSS, KPDÖ, İz Sürme B ölçek değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. USP9X düzeyi ile İz Sürme Testi A ölçek değerleri arasında negatif yönde zayıf şiddette korelasyon saptanmıştır ( $p=0,029$ ,  $r=0,309$ ) (Tablo 4.12).

**Tablo 4.11.** Alevlenme Grubunda HMGB1,USPX Düzeylerinin Yaş, Hastalık Süresi, Alevlenme Sayısı, KGİ, PANSS, KPDÖ,İz Sürme A ve B Ölçekleriyle İlişkisi

Grup		HMGB1 (ng/mL)	USPX (ng/mL)	Yaş (Yıl)	Hastalık Süresi	Alevlenme Sayısı	KGİ	PANSS Pozitif	PANSS Negatif	PANSS Genel Psikopatoloji	PANSS Total	KPDÖ	İz Sürme A	İz Sürme A hata	İz Sürme B	İz Sürme B hata	
Alevlenme	HMGB1 (ng/mL)	r	1,000	,178	,085	,094	-,193	-,182	-,017	-,163	-,020	-,046	-,109	,123	-,049	,128	,226
		P	.	,202	,544	,505	,170	,191	,904	,245	,885	,743	,436	,430	,756	,424	,156
		N	53	53	53	53	52	53	53	53	53	53	53	43	43	41	41
	USPX (ng/mL)	r	,178	1,000	,112	,058	-,052	,102	,039	,116	-,155	,017	-,233	,137	,242	,092	,270
		P	,202	.	,426	,678	,714	,466	,781	,410	,267	,904	,093	,381	,118	,566	,088
		N	53	53	53	53	52	53	53	53	53	53	53	43	43	41	41

**Tablo 4.12.** Remisyon Grubunda HMGB1, USPX Düzeylerinin Yaş, Hastalık Süresi, Alevlenme Sayısı, KGİ, PANSS, KPDÖ, İz Sürme A ve B Ölçekleriyle İlişkisi

Grup		HMGB1 (ng/mL)	USPX (ng/mL)	Yaş (Yıl)	Hastalık Süresi	Alevlenme Sayısı	KGİ	PANSS Pozitif	PANSS Negatif	PANSS Genel Psikopatoloji	PANSS Total	KPDÖ	İz Sürme A	İz Sürme A hata	İz Sürme B	İz Sürme B hata	
Remisyon	HMGB1 (ng/mL)	r	1,000	-,062	,030	-,058	,037	,185	,075	,295*	,098	,210	,051	,221	,021	,246	,055
		P	.	,661	,832	,679	,794	,184	,594	,032	,484	,131	,719	,123	,886	,088	,709
		N	53	53	53	53	53	53	53	53	53	53	53	50	50	49	49
	USPX (ng/mL)	r	-,062	1,000	-,065	-,071	-,044	-,090	-,156	,008	-,069	-,032	-,168	-,309*	-,293*	-,266	-,280
		P	,661	.	,646	,614	,752	,520	,265	,955	,623	,818	,229	,029	,039	,064	,052
		N	53	53	53	53	53	53	53	53	53	53	53	50	50	49	49

#### 4.4 Çok Değişkenli Lineer Regresyon Analizi Sonuçları

**Tablo 4.13.** Hasta grubunda İz Sürme A Testi Ölçeği Puanlarını Tahmin Etmek İçin Çok Değişkenli Lineer Regresyon Analizi Sonuçları

	Non Std. Beta	Std. Hata	Non Std. Beta	t	P
HMGB1 (ng/ml)	1,425	1,417	,097	1,006	0,317
USP9X (ng/ml)	-4,850	4,314	-,109	-1,124	0,264
Hastalık süresi	1,821	,568	,313	3,206	0,002*
Alevlenme Sayısı	2,326	1,073	,212	2,168	0,033*

\*p<0,05 düzeyinde anlamlı, Lineer regresyon analizi, R<sup>2</sup>=0,188

Hasta gruplarında hastalık süresi ve alevlenme sayısı İz Sürme A testindeki puan değişiminin %18,8 ini açıklamaktadır.

Hastalık süresi değerlerindeki 1 birimlik artış İz Sürme A testi puanında 1,821 puanlık artışa neden olmuştur ( $\beta=1,821\pm0,568$ , P=0.002).

Alevlenme sayısı değerlerindeki 1 birimlik artış İz Sürme A testi puanunda 2,326 puanlık artışa neden olmuştur ( $\beta=2,326 \pm 1.073$ , P=0.003).

## 5. TARTIŞMA

Şizofreni etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Etiyoloji, fizyopatoloji, klinik bulgular ve patogonomik özellikler ile ilgili literatürde çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Şizofreninin inflamatuvar ve nörogelişimsel kuramını birlikte içeren çalışma bildiğimiz kadarıyla literatürde yoktur. Çalışmamız inflamatuvar ve nörogelişimsel kuramın birlikte değerlendirildiği ilk çalışma olması nedeniyle literatüre katkı sağlama açısından önemlidir. Şizofrenide USP9X düzeyinin klinik olarak ölçüldüğü ilk çalışmadır.

Yapılan analizlerde hasta ve kontrol grubu yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, VKİ değeri, kullandığı ilaçlar, ek hastalık bulundurma açısından karşılaştırılmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Hasta ve kontrol grupları arasında sosyodemografik verilerde anlamlı bir farklılığın bulunmaması serum HMGB1 ve USP9X düzeylerini etkileyebilecek karıştırıcı faktörlerin minimuma indirgenmesi açısından önemlidir.

Alevlenme ve remisyon grubu şizofreni hastaları yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, VKİ değeri, kullandığı ilaçlar, ek hastalık bulundurma açısından karşılaştırılmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Çalışmaya katılan alevlenme ve remisyon grubu şizofreni hastalarının ve kontrol grubunun yaş ortalamaları; alevlenme> remisyon> kontrol şeklinde bulunmuştur.

Hasta ve kontrol grubunun verileri incelendiğinde alevlenme grubunun %66 sı, remisyon grubunun % 77,5 i, kontrol grubunun ise %60 ı erkek cinsiyetten oluşmaktadır. Literatür incelendiğinde şizofreni insidansının erkek cinsiyette daha yüksek saptandığı görülmüştür (137,138).Çalışmamız cinsiyet açısından literatürle uyumludur.

Şizofreni başlangıç yaşı incelendiğinde erkeklerle 20-24 kadınlarda 25-35 yaş aralığında olduğu görülmüştür (139,140) .Çalışmamızda da uyumlu olarak alevlenme grubu şizofreni hastalarında hastalığın başlangıç yaşı ortalama 25,55, remisyon grubunda 24,06 saptanmıştır.

Şizofreni hastalarının akademik performanslarını inceleyen çalışmalarda eğitim seviyesi ile şizofreni arasında ters yönde ilişki olduğu gösterilmiştir (141).

Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında eğitim düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamakla beraber şizofreni hastalarının, kontrol grubuna göre daha düşük eğitim seviyesine sahip olduğu görüldü. Hasta ve kontrol grubu arasındaki bu farklılık, şizofreninin genellikle ergenlik ve erken yetişkinlik yıllarında başlaması ve bunun eğitim sürecine denk gelmesinin sonucu olarak açıklanabilir.

Şizofreni hastalarının yaşadığı çevre, hane halkı ve medeni durumu çalışmamızda incelenen bir diğer konudur. Şizofreni hastalarının yaşadığı çevreye, sosyal ortamlarına dair yapılan bir çalışmada hastaların %46'sının aile üyeleriyle, %18'inin yalnız yaşadığı görülmüştür (142). Çalışmamız literatürdeki bulgularla uyumlu olmakla beraber, şizofreni hastalarının bekar olma ve çekirdek aileyle yaşama yüzdesi daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda hasta grubunun kentsel kesimlerde yaşama oranının daha yüksek olduğu görülmüş olup diğer çalışmalarla uyumludur (137).

Hasta grubunda kontrol grubuna göre daha fazla işsizlik ve daha düşük gelir düzeyi olduğu görülmüştür. Şizofreni için önemli risk gruplarından birisi işsiz insanlardır. Hasta grubunun tekrarlayan hastane yatışlarının bulunması, psikotik bozuklukların dalgalı seyri, tedavide kullanılan antipsikotik ilaçların etki ve yan etkileri, stigmatizasyon, hastalığın doğası gereği mesleki ve sosyal işlevsellikte düşüşle gitmesinin bu bağlamda etkili olabileceği düşünülmektedir (143).

Şizofrenide intihar riskinin genel popülasyona göre yüksek olduğu bilinmektedir. Tanı almış bireylerin bugüne kadar elde edilen verilerinden yola çıkılarak %40-50'sinin intihar düşüncelerinin olduğu, %20-50'sinin intihar girişiminde bulunduğu, %4-13'ünün de intihar ettiği bildirilmiştir (144,145). Bu istatistiksel oranlar şizofreninin ciddiyetini göstermektedir. Çalışmamızda alevlenme grubunun %28,3 ünde, remisyon grubunun %20,8 inde suisid girişimi öyküsü olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar genellikle psikotik bozukluklardan kaynaklanan bir dizi faktöre bağlı olarak açıklanabilir. Sosyal desteğin eksikliği, psikotik bozukluğu olan bireylerin yalnız yaşamaları, destek ağının sınırlı olması ve sosyal izolasyon riski taşımaları nedeniyle intihar düşüncelerinin daha yaygın olabileceği düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalar, şizofreni hastalarının ailelerinde şizofreni ortaya çıkma riskinin normal topluma göre yaklaşık 10 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir. Şizofreni, genetik faktörlerin önemli bir rol oynadığı bir bozukluktur. Kalıtsal yatkınlığın yaklaşık %70-80 civarında olduğu tahmin edilmektedir (146). Danimarka'da yapılan bir çalışmada, ailede şizofreni öyküsü olan bireylerin şizofreni riskini en fazla artıran faktör olduğu ve özellikle ebeveyn veya kardeş gibi birinci derece akrabalarında şizofreni öyküsünün bu riski daha da artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca, ailede şizofreni öyküsü olan hastalarda daha erken yaşta psikotik belirtilerin başladığı gözlenmiştir (147). Bu bulgular, genetik yatkınlığın şizofreni riskinde önemli bir rol oynadığını ve aile öyküsünün bu riski daha da artırdığını göstermektedir. Ailede şizofreni öyküsü olan bireyler, diğer insanlara göre daha yüksek bir risk altında olabilirler (148). Çalışmamızda alevlenme grubu şizofreni hastalarının %35,8 inde remisyon grubu hastaların %39,6 sında ailede psikotik bozukluk öyküsü bulunduğu saptanmıştır. Çalışmamızın sonuçları diğer çalışmalarla paralellik göstermektedir.

Şizofreni yaşamı etkileyen, bilişsel yetilerde kayba yol açarak işlevselliği bozan en önemli ruhsal hastalıklardandır (149). Şizofreni hastalarında gözlenen nörobilişsel bozukluklar davranışsal belirtilere kıyasla daha sabit kalan bulgular olabilir. Bu nörobilişsel bozukluklar, bilişsel işlevlerde (dikkat, bellek, düşünme, problem çözme, karar verme vb.) gözlenen anormallikleri ifade eder (150). Kognitif test performansındaki bozulma, şizofreni hastalarında bilişsel defisitlerin varlığını gösteren ciddi bir kanıttır. Birçok araştırma, şizofreni hastalarının bilişsel testlerde normal popülasyona kıyasla daha düşük performans gösterdiğini göstermiştir. Örneğin, bellek testlerinde hatırlama güçlükleri, dikkat testlerinde dikkat eksikliği ve planlama testlerinde planlama zorlukları gözlenebilir. Bu bilişsel defisitler, şizofreni hastalarının günlük yaşam aktivitelerini etkileyebilir ve işlevselliklerini olumsuz yönde etkileyebilir (151,152). Şizofrenide kognitif bozulmayı araştıran geniş çaplı ilk meta analizde global ve selektif verbal bellek, non- verbal bellek, bilateral ve unilateral motor performans, görsel ve işitsel dikkat, zekâ düzeyi, uzamsal beceri, yürütücü işlevler, dil ve interhemisferik taktil-transfer test performansı açısından şizofreni hastalarının kontrol grubunun ortalama 0.9 standart sapma altında performans gösterdikleri bulunmuştur (151).

Çoğu nörobilişsel testte bilgiyi hızla işleme ile ilgili bölümler araştırılmaktadır. Çalışmamızda kullandığımız İz Sürme Testi, çalışma belleği, karmaşık dikkat, planlama gibi yürütücü işlevleri ölçer. İz Sürme Testi görsel-mekânsal işleme ve motor becerileri gerektiren bir testtir. İz Sürme Testi A ve B olmak üzere iki bölümden oluşur A bölümü görsel tarama yeteneğine dayalı işleme hızını değerlendirirken, B bölümü uyarıcı setlerinin kurulumunu değiştirme ve ardışıklığı takip etme becerisini değerlendirir (134). İz Sürme Testi A kullanılarak yapılan bir çalışmada psikotik belirtileri devam eden şizofreni hastalarının daha kötü performans gösterdikleri saptanmıştır (153). Çalışmamızda alevlenme, remisyon ve kontrol olmak üzere 3 gruba İz Sürme Testi A ve B formu uygulanmıştır. Alevlenme grubunda olan hastalarda testin uygulanabilirliğinin zorlaşması, çalışma gruplarında okur -yazar olmayan kişilerin bulunması, testin tamamlanma süresini aşan hastaların bulunması gibi sebeplerden test suboptimal şartlarda uygulanmıştır. Çalışmamızda her iki hasta grubunun da test ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ölçülen iz sürme testi değerlerinin yüksek saptanması hasta gruplarının bilişsel işlevlerinin değerlendirilmesinde daha kötü performans gösterdiğini açıklamaktadır. Literatürde İz Sürme Testi A ve B formunu kullanan çalışmalarda psikotik belirtileri devam eden ve etmeyen gruplar arasında belirgin farklılık gözlenmemiştir (150) .Bu bakımdan çalışmamız literatürü desteklemektedir.

Şizofreni ile inflamasyon arasındaki ilişki birçok çalışmada araştırılmıştır. Şizofreni hastalarında proinflamatuvar sitokinlerin arttığı ve antiinflamatuvar sitokinlerin azaldığı gözlemlenmiştir (154,155). Ayrıca, inflamatuvar gen ekspresyonunda artış, postmortem çalışmalarda belirli kortikal bölgelerde inflamasyon belirtileri ve otoimmün bozukluk komorbiditesinin daha yüksek olması gibi bulgular da inflamasyonun şizofreni patogenezinde rol oynadığını desteklemektedir (156,157). Antiinflamatuvar ilaçların şizofreni semptomlarının iyileşmesine katkıda bulunduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalarda antiinflamatuvar etkisi olan ilaçların şizofreni semptomlarında bir düzelme sağladığı gözlenmiştir(158). Bu bulgular, şizofreni patogenezinde inflamasyonun önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. İnflamasyonun şizofreniye katkıda bulunan mekanizmaları ve bu ilişkinin tam olarak nasıl işlediği konusunda daha fazla

araştırma yapılması gerekmektedir. Çalışmamızdaki en önemli bulgulardan biri serum HMGB1 düzeylerinin hem akut psikotik alevlenmedeki hem de remisyon dönemindeki şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmasıdır. Akut psikotik alevlenmedeki hastalarla, remisyon dönemindeki hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

HMGB1'in inflamatuvar süreçte makrofaj-antijen kompleksine (MAC) bağlanarak nükleer faktör-kappa beta (NF-KB) yolunu ve NADPH oksidazı aktive ettiğini ve sonrasında da süperoksit salınımına yol açtığı gösterilmiştir. Bu yolağın nöroinflamasyon ve nörodejenerasyonda görev aldığı öne sürülmüştür (111). Daha önce yapılan bir sıçan deneyinde sıçanlara anti HMGB1 antikoru uygulanmasıyla IL-1 $\beta$  ve IL-6 düzeylerinin azaldığı nörotoksosite ve nörodejenerasyonun bloke edildiği görülmüştür (159). HMGB1 alzheimer gibi nörolojik hastalıklarda inflamasyon ve dejenerasyonun bir belirteci kabul edilmektedir (160,161). Dolayısıyla bu proteinin şizofreninin inflamatuvar sürecinde rol alabileceği düşünülmektedir.

Şizofreni hastalarında literatür incelemelerinde bilebildiğimiz kadarıyla HGMB1 düzeylerine ilişkin yapılmış kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Ülkemizde Yılmaz ve arkadaşları tarafından 2020 yılında yapılan bir çalışma, şizofreni hastalarında HMGB1 seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğunu göstermiştir. Çalışmada akut psikotik alevlenme ve remisyon dönemindeki hastalar arasında HMGB1 seviyelerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır(162). Bu bulgular, şizofreni hastalarında HMGB1 seviyelerinin remisyon döneminde bile yüksek olabileceğini göstermektedir. Bu da şizofreni hastalığında kronik inflamasyonun bir özelliği olabileceğini düşündürmektedir.2020 yılında Al-Dujaili ve arkadaşları tarafından tedaviye dirençli şizofreni hastaları, tedaviye kısmi cevap veren şizofreni hastaları ve sağlıklı kontroller arasında yapılan bir çalışmada, hastaların HMGB1 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu bulunmuştur. Tedaviye dirençli ve kısmi cevap veren hastalar arasında HMGB1 düzeylerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca, çalışmada HMGB1 düzeyleri ile IL-6 ve IL-10 düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu belirtilmiştir (163). Bu bulgu, inflamasyon süreçlerinin şizofreni patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Kozłowska ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptığı bir çalışmada paranoid şizofreni tanısı olan hastalarda yüksek HMGB1

düzeyleri bulunmuş ve bu durumun HMGB1'nin potansiyel bir şizofreni biyobelirteci olabileceği belirtilmiştir (164).

Literatür incelendiğinde HMGB1 ve hastalık şiddeti ilişkisi arasında değişken sonuçlar elde edildiği görülmüştür. Yılmaz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada remisyon dönemindeki şizofreni hastaları arasında SAPS (Subjektif Anormal Psikotik Semptomlar) ve KPDÖ puanları ile HMGB1 düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon bulunmuşken, akut psikotik alevlenme dönemindeki hastalarda böyle bir ilişki saptanmamıştır (162). Bu bulgular, remisyon döneminde HMGB1 düzeylerinin psikotik semptomların şiddeti ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Ancak, akut psikotik alevlenme döneminde bu ilişkinin gözlenmemesi, HMGB1'nin akut semptomatik dönemdeki şizofreni hastalarında belirteç olarak kullanımının sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. Kozłowska ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, paranoid şizofreni tanılı hastalar arasında PANSS skorları ile HMGB1 seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (164). Bu bulgular, PANSS skorlarının HMGB1 seviyeleri ile doğrudan ilişkili olmadığını göstermektedir. Çalışmamızda HMGB1 düzeyi ile PANSS Negatif alt ölçeğinde pozitif yönde zayıf şiddette korelasyon saptanmıştır. KGI, KPDÖ, İz Sürme Testi A ve B formu, PANSS Pozitif ve Genel Psikopatoloji ölçekleri arasında korelasyon saptanmadığı görülmüştür. Korelasyonun saptanmaması HMGB1 in klinik durumun şiddetine göre değişkenlik göstermediğini, bir durum belirteci olamayacağını destekler niteliktedir. Farklı çalışmalardan elde edilen sonuçlar arasındaki tutarsızlıkların nedenleri hala araştırılmaktadır ve daha fazla çalışma bu konuda daha net bir sonuç sağlayabilir.

Şizofrenide alevlenme döneminde seviyeleri değişebilen ve remisyon döneminde sağlıklı bireylerle aynı seviyede olan sitokinler, "durum belirteci" (state marker) olarak adlandırılır. Bunlar, hastalığın aktif dönemlerindeki inflamatuvar süreçlerle ilişkilendirilebilir. Öte yandan, hastalığın her evresinde sabit ve sağlıklı bireylerden farklılık gösteren sitokinler ise "özellik belirteci" (trait marker) olarak adlandırılır. Bu sitokinler, şizofreninin temel patofizyolojik süreçlerinde rol oynayabilir ve hastalığın kronik karakterini yansıtabilir. Bu belirteçler, hastalığın farklı evrelerindeki inflamatuvar değişiklikleri ve potansiyel biyobelirteçler olarak kullanılabilecekleri konusunda önemli bilgiler sunmaktadır (87,165).

Şizofreni için özellik belirteçleri, hastalığa yatkınlıkta önemli bir rol oynayan biyolojik süreçleri ifade eder. Bu belirteçler, genetik, nörobiyolojik ve psikolojik düzeyde incelenerek hastalığın temel mekanizmalarını anlamamıza yardımcı olabilir. Özellik belirteçleri genellikle kalıcıdır ve hastalığın genetik temellerini, beyin yapılarında ve fonksiyonlarında değişiklikleri gösterebilir. Diğer yandan, durum belirteçleri hastalığın klinik belirtilerinin durumunu ifade eder. Bunlar, hastalığın aktif dönemlerinde değişebilir ve genellikle geçicidir. Durum belirteçleri, hastalığın seyrini ve tedaviye yanıtı izlemek için kullanılabilir. Özellik belirteçlerinin incelenmesi, şizofreninin sadece semptomların olduğu dönemlerle sınırlı olmayan bir bozukluk olduğunu ve aile bireylerinde de bulunabileceğini gösterir. Bu nedenle, özellik belirteçlerinin araştırılması, şizofreninin anlaşılması ve tedavisinde daha kapsamlı bir yaklaşım sunabilir (166).

Çalışmanızın sonuçları HMGB1 düzeylerinin alevlenme ve remisyon dönemlerindeki şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğunu göstermektedir. Bu, HMGB1'in bir özellik belirteci olabileceğini gündeme getirir. Özellik belirteçleri, hastalığın genetik yatkınlığı ve temel biyolojik süreçlerle ilişkilidir. Gelecekte yapılacak aile çalışmaları, şizofreninin özellik belirteçlerini daha da anlamamızı sağlayacak ve hastalığın altında yatan mekanizmaları daha iyi aydınlatacaktır.

Sağlıklı kişilerde HMGB1 düzeyiyle ilgili yapılan bir çalışmada yaşla beraber HMGB1 plazma düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (167). Ayrıca şizofreni hastalarında HMGB1 düzeyine bakılan bir çalışmada da yaş ile anlamlı korelasyon bulunmadığı bildirilmiştir (162). Çalışmamızda da HMGB1 düzeyi ile yaş arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. HMGB1 düzeyinin cinsiyetle ilişkisi değerlendirildiğinde Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadığı görülmüştür (162). Çalışmamızda da HMGB1 düzeyi ile kadın ve erkek cinsiyet arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Şizofreni hastalarında HMGB1 molekülünün incelendiği çalışmalarda, yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ) gibi potansiyel karıştırıcı etkisi olan parametrelerin dışlanması önemlidir. Bu parametreler, HMGB1 düzeylerini etkileyebilir ve sonuçların doğru yorumlanmasını zorlaştırabilir. Az sayıda

çalışmanın bu parametreleri dışladığı bilgisi göz önünde bulundurulduğunda çalışmamız bu alanda literatüre katkı sağlamaktadır.

Çalışmamızın bulguları şizofrenide hem alevlenme hem de remisyon döneminde HMGB1 düzeylerinin arttığını, HMGB1'in durum belirteci olamayacağı fakat potansiyel bir özellik belirteci olabileceğini göstermektedir. İnflamatuvar yanıtta HMGB1 düzeylerinin artışı şizofreni patogenezinde rol oynayabilir. HMGB1'nin nöroinflamasyonu tetikleyebileceği ve beyinde inflamatuvar yanıtın gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, HMGB1'nin tedavide hedef olarak kullanılması potansiyel bir araştırma alanı olabilir. HMGB1'nin inhibisyonu veya düzenlenmesi üzerinde çalışmalar yapılarak, inflamasyonun şizofreni semptomlarının gelişimi üzerindeki etkisi azaltılabilir ve yeni tedavi stratejileri geliştirilebilir. Ancak, bu konuda geniş örneklerde, uzunlamasına çok merkezli çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Şizofreni etiyopatogenezinde yer alan nörogelişimsel kurama göre şizofreni, otizm gibi nörogelişimsel bozukluklarla benzerlik gösterir. Otizm Spektrum Bozukluğundaki farklılık ise nörogelişimsel kusurların daha ağır ve erken dönemde ortaya çıkmış olmasıdır (168). Kronik şizofreni hastalarının beyin görüntüleme çalışmalarında kontrol grubuna göre lateral ventriküllerde genişleme olduğu ve bu bulguların tedaviden bağımsız bulunduğu görülmüştür. Ventriküler genişlemenin ilk psikotik alevlenme şizofreni hastalarında da olduğu ve bunun da hastalık süresinden bağımsız olduğu gösterilmiştir (169,170). Sağlıklı kontrollere göre kıyaslandığında ilk psikotik alevlenme dönemindeki şizofreni hastalarında toplam beyin hacminin %2,7 daha az olduğu, sağ ve sol hipokampusta hacim kaybı olduğu, lateral ventrikül hacimlerinde genişleme olduğu gösterilmiştir. Şizofreni hastalarında görülen bu bulguların hastaların birinci derece yakınlarında da görüldüğü saptanmıştır (171).

Şizofreni hastalarında erken çocukluk döneminde motor ve dil gelişim geriliği,duyusal işleme kusurları ile ilişkili enürezis gibi silik nörolojik belirtiler ve minör fiziksel anomalilerin daha sık bulunduğu literatürdeki çalışmalarda gösterilmiştir (172–174). Erken çocukluk döneminde bilişsel bozulmaların görüldüğü, ilerleyen yıllarda bu bozulmanın stabil seyrettiği dikkat çekmiştir (175,176).

Yapısal beyin anomalilerinin erken çocukluktan itibaren bulunuşu, birinci derece akrabalarda da benzer bulgular saptanması, gelişimsel süreçte silik nörolojik bulguların varlığı, dejenerasyon göstergesi olan gliozisin şizofreni hastalarında gösterilemeyişi gibi sebepler şizofreninin nörogelişimsel kökeni olabileceğini düşündürmektedir (77). Genetik yapıyı hedef alan tedaviler gelecekte şizofreni tedavisinde etkin rol alabilir. Bunun için nörogelişimsel etyolojiyi destekleyecek daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Literatürde Johnson ve arkadaşlarının 2020 yılında yapmış olduğu bir fare deneyi çalışmasında USP9X kısmi mutasyonlu deneklerde belirgin bir nörogelişimsel ve davranışsal bozukluk bulunduğu ve bu mutasyonun TGF- $\beta$  sinyal yolağında ve hipokampüste disfonksiyona yol açtığı gösterilmiştir. Çalışmada merkezi sinir sisteminde beyaz madde bozuklukları, ince korpus kallosum ve genişlemiş ventriküller tanımlanmıştır. Aynı zamanda USP9X kısmi mutasyonlu deneklerde konuşma, dil ve davranışta önemli değişikliklerle beraber gecikme, hipotoni, eklem hipermobilitesi ve dismorfik özellikler saptanmıştır (11).

2013 yılında Stegeman ve arkadaşları tarafından yapılan bir fare deneyi PCR çalışmasında USP9X in komple fonksiyon kaybı farelerde embriyonik öldürücü bulunmuştur. USP9X kısmi mutasyonlu olan denekler incelendiğinde kortikal nöronların azaldığı, hipokampal hacmin azaldığı, akson ve dendritlerin kısaldığı, nöronlarda apoptozisin arttığı gözlenmiştir (119).

Homan ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı bir fare deneyi PCR çalışmasında USP9X mutasyonlu varyantlarda mutasyonun derecesine göre değişmekle birlikte hipotoni, boy kısalığı, otistik semptomlar, genital deformiteler, mental retardasyon gibi klinik bulgular saptanmıştır. Aynı çalışmadaki analizlerde nöronal göç ve aksonal büyüme kusurları saptandığı, kortikal nöronların hücre iskeletinin bozulduğu, hipokampal nöronlarda aksonal kusurlar bulunduğu görülmüştür (126).

TGF- $\beta$  sinyal yolları çok sayıda biyolojik fonksiyonda yer almaktadır. Bununla birlikte, özellikle merkezi sinir sisteminde de TGF- $\beta$  sinyal yolları büyük ölçüde keşfedilmemiş durumdadır. Hücre zarı iskelet proteinlerinden ankirin-G'yi kodlayan ANK3 mutant varyantları bipolar bozukluk, mental retardasyon ve otizm

spektrum bozukluğu ile ilişkilendirilirken, bir deubiquitinase kodlayan USP9X'teki mutasyonlar, insanlarda X'e bağlı mental retardasyon ve otizm ile ilişkilendirilmiştir. Bu veriler dendritlerde protein stabilitesini düzenleyen sitokin aracılı bir mekanizmayı ortaya koyar ve nörogelişimsel bozukluk patogenezinde ve tedavisinde deubiquitination ve TGF- $\beta$  sinyalinin bir rolü olduğunu öne sürer (122).

Sinapsların oluşumu, olgunlaşması, stabilizasyonu, yeniden şekillenmesi ve ortadan kaldırılmasından oluşan nöroplastisite, beyin devrelerinin gelişimi, işlevi ve yeniden şekillenmesinin temelini oluşturur. Sinaptik yapısal plastisite anormallikleri ise nörogelişimsel bozuklukların patogenezinde rol almaktadır (177,178). Buna göre, şizofreni, bipolar bozukluk, otizm spektrum bozuklukları ve mental retardasyon hastalarının postmortem çalışmalarında dendritik omurga değişiklikleri gözlenmiştir (179). Bununla uyumlu olarak son genomik çalışmalar, nörogelişimsel bozuklukların patogenezinde postsinaptik proteinleri kodlayan genlerin kilit bir role sahip olduklarını desteklemektedir. Bunlar arasında ANK3 gen lokusundaki nadir ve yaygın varyantlar, Otizm Spektrum Bozukluğu, Mental Retardasyon Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu olan hastalarda tanımlanmıştır (180,181).

Postsinaptik proteinleri kontrol eden ana mekanizmalardan biri, sinaptik yeniden yapılanmada da önemli bir rol oynayan ubiquitin-proteazom sistemi tarafından düzenlenen bozunmalarıdır. Deubiquitinlerin aktivasyonu veya inhibisyonu, sinaptik plastisiteyi indükler.

Ubiquitin-proteazom sistemi yolunun düzensizliği protein döngüsünün nörogelişimsel bozukluklarda önemli bir rol oynayabileceğini öne sürmektedir (182).

Bununla birlikte, DUB'lerin sinaptik hedefleri ve post sinaptik proteinlerin deubiquitinasyonunun omurga plastisitesini nasıl etkilediği ve hastalık patogenezinde nasıl katkıda bulunduğu hakkında çok az şey bilinmektedir. Çalışmamızda şizofreninin nörogelişimsel etyolojisini aydınlatmak ve literatüre katkıda bulunmak amacıyla USP9X molekülünün etiyopatogenezdeki yerinin araştırılması hedeflenmiştir.

Şizofreni hastalarında literatür incelemelerinde bilebildiğimiz kadarıyla USP9X düzeylerine ilişkin yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Bu kapsamda çalışmamız şizofreni hastalarında literatürde yapılan ilk klinik çalışma olma niteliği

taşımaktadır. Çalışmamızdaki en önemli bulgulardan biri serum USP9X düzeylerinin hem akut alevlenmede hem de remisyon dönemindeki şizofreni hastalarında kontrollere göre anlamlı derecede yüksek saptanmasıdır. Akut psikotik alevlenmedeki hastalarla remisyon dönemindeki hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Literatürdeki kaynaklar incelendiğinde USP9X molekülü ile ilgili araştırmaların genellikle canlı hayvan deneyi ve DNA PCR analizi ile yapıldığı görülmektedir. Çalışmamızda periferik venöz kan örneği alınarak ELİSA yöntemi ile analiz yapılmıştır.

Alevlenme ve remisyon grubu şizofreni hastaları yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, VKİ değeri, kullandığı ilaçlar, ek hastalık bulundurma açısından karşılaştırılmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sosyodemografik verilerde anlamlı bir farklılığın bulunmaması serum USP9X düzeylerini etkileyebilecek karıştırıcı faktörlerin minimuma indirgenmesi açısından önemlidir. Hasta ve kontrol gruplarının ortalama USP9X düzeyi yaşa ve cinsiyete göre karşılaştırıldığında; kadın ve erkek cinsiyet arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadığı görülmüştür.

Şizofreni bilindiği üzere bilişsel fonksiyonların kaybı ile giden bir psikiyatrik bozukluktur (77). Bilişsel fonksiyonları değerlendirme amacıyla sık kullanılan testler Wiskonsin Kart Eşleme, Stroop, İz Sürme Testi A-B formları, Rey İşitsel Sözel Öğrenme gibi testlerdir (1). Çalışmamızda hastaların bilişsel fonksiyonlarını değerlendirme amacıyla İz Sürme Testi A ve B formunu kullandık. İz Sürme Testi dünya genelinde yaygın olarak kullanılan bir nöropsikolojik testlerden biridir. Bu test, çalışma belleği, karmaşık dikkat, planlama gibi yürütücü işlevleri ölçer. İz Sürme Testi, görsel-mekânsal işleme ve motor becerileri gerektiren bir testtir. A bölümü görsel tarama yeteneğine dayalı işleme hızını değerlendirirken B bölümü uyarıcı setlerinin kurulumunu değiştirme ve ardışıklığı takip etme becerisini değerlendirir (134).

Alevlenme grubunda USP9X düzeyleri ile hastaların yaşı, hastalık süresi, psikotik alevlenme sayısı, KGİ, PANSS, KPDÖ, İz Sürme A ve B ölçek değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Katılımcıların psikotik alevlenme

döneminde olması sebebiyle testi yapmayan hastaların bulunması ve okuryazar olmayan, testlerin tamamlanma sürelerini aşan hastaların bulunması sebebiyle alevlenme grubunda değerlendirme suboptimaldir.

Remisyon grubundaki şizofreni hastalarında USP9X düzeyleri ile İz Sürme Testi A formunda negatif yönde zayıf korelasyon saptanmıştır. USP9X düzeyinin İz Sürme A formu ile negatif korelasyonunun bulunması şizofreninin nörogelişim kuramını destekler nitelikte bir bulgudur ve hastalığın bilişsel yıkım ile ilişkisini göstermektedir. USP9X in bilişsel fonksiyonlarla ilişkisini daha iyi ortaya koyabilmek için diğer bilişsel fonksiyonları değerlendiren alanlarda (Wisconsin Kart Eşleme, Stroop gibi) çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda serum USP9X düzeylerinin hem akut psikotik alevlenmedeki hem de remisyon dönemindeki şizofreni hastalarında kontrollere göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Akut psikotik alevlenmedeki hastalarla remisyon dönemindeki hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hem alevlenme hem de remisyon döneminde USP9X düzeylerinin artması USP9X durum belirteci olamayacağı fakat potansiyel bir özellik belirteci olabileceğini göstermektedir. USP9X ile diğer ölçek puanları arasında korelasyonun saptanmaması hastalığın varlığını veya yokluğunu gösteren bir parametre olduğunu destekler niteliktedir.

Sonuç olarak; çalışmamızda şizofreni hastalarında hem alevlenme hem de remisyon döneminde HMGB1 ve USP9X düzeylerinin arttığı görülmüştür. İnflamatuar süreçte HMGB1, nörogelişimsel süreçte USP9X anomalileri şizofreni patogenezinde rol oynayabilir. Bu nedenle, HMGB1 ve USP9X in tedavide hedef olarak kullanılması potansiyel bir araştırma alanı olabilir. USP9X in düzenlenmesi üzerinde çalışmalar yapılarak, nörogelişimsel faktörlerin, HMGB1 alanında çalışmalar yapılarak da inflammatuar faktörlerin şizofreni semptomlarının gelişimi üzerindeki etkisi azaltılabilir ve yeni tedavi stratejileri geliştirilebilir. Ancak, bu konuda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Özellikle yeni tanı almış şizofreni hastaları ile ilgili gelecekte yapılacak çalışmalar literatüre katkı sağlayabilir.

## 5.1 Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızda hastalar sınırlı bir örneklemden, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalına başvuran hastalardan seçilmiştir. Sınırlı bir örneklem grubu olması homojen dağılım etkilemiş olup, genellenmesini zorlaştırmaktadır.

Çalışmamızda remisyon ve akut psikotik alevlenme dönemlerindeki hastaların farklı ilaçlar ve dozlar kullanmış olması ilaç etkilerinin tam olarak dışlanmasını zorlaştırabilir. İlaçların etkisi, molekül düzeyleri üzerinde değişikliklere neden olabilir. Bundan dolayı, daha önce ilaç kullanmamış şizofreni hastalarıyla yapılan çalışmalar, ilaç etkilerini minimize etme açısından daha değerli sonuçlar sağlayabilir.

Çalışmamız geniş örneklemlili bir çalışma olmaması dolayısıyla verilerin daha geniş örnekleme değerlendirilmesi literatüre daha fazla katkı sağlayacaktır.

Çalışmamızda katılımcıların psikotik alevlenme döneminde olması sebebiyle testi yapmayan hastaların bulunması ve okuryazar olmayan, testlerin tamamlanma sürelerini aşan hastaların bulunması sebebiyle alevlenme grubunda İz Sürme Testi değerlendirmeleri suboptimaldir.

Çalışmamız kesitsel bir çalışma olduğundan moleküllerle ilgili nihai cevaplar vermeyebilir.

Literatürde USP9X molekülü ile ilgili çalışmaların genellikle canlı hayvan deneyleri ve DNA PCR yöntemi kullanılarak yapıldığını görmekteyiz. Çalışmamızda periferik kandan örnek alınarak ELİSA yöntemi ile çalışılmış olması araştırmanın diğer kısıtlılıklarındandır.

## 6. SONUÇ

1. Serum HMGB1 düzeyleri hem remisyondaki hem akut psikotik alevlenmedeki şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksektir.
2. Remisyondaki ve akut psikotik alevlenmedeki hastalar arasında serum HMGB1 düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır.
3. Serum HMGB1 düzeyleri ile PANSS, KGİ, KPDÖ, İz Sürme A ve B puanları ile ölçülen hastalık şiddeti ve hastalık semptomları arasında korelasyon saptanmamıştır.
4. Alevlenme grubunda HMGB1 düzeyleri ile hastaların yaşı, hastalık süresi, psikotik alevlenme sayısı, KGİ, PANSS, KPDÖ, İz Sürme A ve B ölçek değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.
5. Remisyon grubunda HMGB1 düzeyleri ile hastaların yaşı, hastalık süresi, psikotik alevlenme sayısı, KGİ, KPDÖ, iz sürme a ve b ölçek değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. HMGB1 düzeyi ile PANSS negatif belirtiler alt ölçeğinde pozitif yönde zayıf korelasyon saptanmıştır.
6. HMGB1 düzeyi cinsiyete göre karşılaştırıldığında; kadın ve erkek cinsiyet arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır.
7. Serum USP9X düzeyleri hem remisyondaki hem akut psikotik alevlenmedeki şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur.
8. Remisyondaki ve akut psikotik alevlenmedeki hastalar arasında serum USP9X düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır.
9. Alevlenme grubunda USP9X düzeyleri ile hastaların yaşı, hastalık süresi, psikotik alevlenme sayısı, KGİ, PANSS, KPDÖ, İz Sürme-A ve B ölçek değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.
10. Remisyon grubunda USP9X düzeyleri ile hastaların yaşı, hastalık süresi, psikotik alevlenme sayısı, KGİ, PANSS, KPDÖ, iz sürme b ölçek değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. USP9X düzeyi ile İz Sürme Testi A formunda negatif yönde zayıf korelasyon saptanmıştır.
11. USP9X düzeyi cinsiyete göre karşılaştırıldığında; kadın ve erkek cinsiyet arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır.

## 7.KAYNAKLAR

1. Öztürk MO, Uluşahin A. Öztürk, M. O., & Uluşahin, A. Ruh sağlığı ve bozuklukları. Nobel Tıp Kitabevleri. 2014.
2. Ren Y, Wang H, Xiao L. Improving myelin/oligodendrocyte-related dysfunction: A new mechanism of antipsychotics in the treatment of schizophrenia? Vol. 16, International Journal of Neuropsychopharmacology. 2013. p. 691–700.
3. Karakuş G, Kocal Y, Sert D. Şizofreni: Etyoloji, Klinik Özellikler ve Tedavi. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2017 Jun 30;26:251–251.
4. Yang AC, Tsai SJ. New targets for schizophrenia treatment beyond the dopamine hypothesis. Vol. 18, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2017.
5. Seeman P. Schizophrenia and dopamine receptors. Vol. 23, European Neuropsychopharmacology. 2013. p. 999–1009.
6. Coyle JT, Tsai G. Nmda receptor function, neuroplasticity, and the pathophysiology of schizophrenia. 2004.
7. Powell S. B. Models of neurodevelopmental abnormalities in schizophrenia. Current topics in behavioral neurosciences, 4, 435–481. [https://doi.org/10.1007/7854\\_2010\\_57](https://doi.org/10.1007/7854_2010_57).2010
8. Birnbaum R, Weinberger DR. Genetic insights into the neurodevelopmental origins of schizophrenia. Vol. 18, Nature Reviews Neuroscience. Nature Publishing Group; 2017. p. 727–40.
9. Gouvêa-Junqueira D, Falvella ACB, Antunes ASLM, Seabra G, Brandão-Teles C, Martins-de-Souza D, et al. Novel Treatment Strategies Targeting Myelin and Oligodendrocyte Dysfunction in Schizophrenia. Vol. 11, Frontiers in Psychiatry. Frontiers Media S.A.; 2020.
10. Dietz AG, Goldman SA, Nedergaard M. Glial cells in schizophrenia: a unified hypothesis. Vol. 7, The Lancet Psychiatry. Elsevier Ltd; 2020. p. 272–81.

11. Johnson B V., Kumar R, Oishi S, Alexander S, Kasherman M, Vega MS, et al. Partial Loss of USP9X Function Leads to a Male Neurodevelopmental and Behavioral Disorder Converging on Transforming Growth Factor  $\beta$  Signaling. *Biol Psychiatry*. 2020 Jan 15;87:100–12.
12. Stegeman S, Jolly LA, Premarathne S, Gecz J, Richards LJ, Mackay-Sim A, et al. Loss of Usp9x Disrupts Cortical Architecture, Hippocampal Development and TGF $\beta$ -Mediated Axonogenesis. *PLoS One*. 2013 Jul 5;8.
13. Rothermundt M, Arolt V, Bayer TA. Review of immunological and immunopathological findings in schizophrenia. *Brain Behav Immun*. 2001;15:319–39.
14. Ma H, Cheng N, Zhang C. Schizophrenia and Alarmins. Vol. 58, *Medicina (Lithuania)*. MDPI; 2022.
15. Mazza MG, Lucchi S, Rossetti A, Clerici M. Neutrophil-lymphocyte ratio, monocyte-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in non-affective psychosis: A meta-analysis and systematic review. Vol. 21, *World Journal of Biological Psychiatry*. Taylor and Francis Ltd; 2020. p. 326–38.
16. Miller BJ, Goldsmith DR. Evaluating the Hypothesis That Schizophrenia Is an Inflammatory Disorder. *Focus (Madison)*. 2020 Oct;18:391–401.
17. Semiz M, Yildirim O, Canan F, Demir S, Hasbek E, Can Tuman T, et al. elevated neutrophil/lymphocyte ratio in patients with schizophrenia. Vol. 26, *Psychiatria Danubina*. 2014.
18. Yilmaz N, Yelboga Z, Yilmaz Y, Demirpence O. High mobility group box-1 levels in schizophrenia: Potential biomarker of remission phase. *J Med Biochem*. 2021;40:295–301.
19. Park, J. S., Arcaroli, J., Yum, H. K., Yang, H., Wang, H., Yang, K. Y., Choe, K. H., Strassheim, D., Pitts, T. M., Tracey, K. J., & Abraham, E. Activation of gene expression in human neutrophils by high mobility group box 1 protein. *American journal of physiology. Cell physiology*, 284, C870–C879. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00322.2002>: 2003.

20. Magna M, Pisetsky DS. The role of HMGB1 in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases. *Molecular Medicine*. 2014;20:138–46.
21. Chirico V, Lacquaniti A, Salpietro V, Munafò C, Calabrò MP, Buemi M, et al. High-mobility group box 1 (HMGB1) in childhood: From bench to bedside. Vol. 173, *European Journal of Pediatrics*. Springer Verlag; 2014. p. 1123–36.
22. Yıldırım M, Süren D, Demirpençe Ö, Kaya V. High mobility group box 1 and cancer High Mobility Group Box 1 ve Kanser. 2014.
23. Dipasquale, V., Cutrupi, M. C., Colavita, L., Manti, S., Cuppari, C., & Salpietro, C. (2017). Neuroinflammation in Autism Spectrum Disorders: Role of High Mobility Group Box 1 Protein. *International journal of molecular and cellular medicine*, 6, 148–155. <https://doi.org/10.22088/nacadpub.BUMS.6.3.148>
24. Karamustafaoğlu KO. Temel ve Klinik Psikiyatri. Karamustafaoğlu KO, editor. Güneş Tıp Kitabevi;2018. 201-203. In: Temel ve Klinik Psikiyatri. 2018. p. 201–3.
25. Danacı AE, Böke Ö, Saka MC, Erol A, Kaymak SU. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. 2021.
26. DeVyllder JE. The Fall and Rise of Adolf Meyer's Psychogenic Etiology of Dementia Praecox (Schizophrenia): 1903-1910 and Beyond. *Smith Coll Stud Soc Work*. 2013 Jan;83:2–17.
27. Buchanan R, Carpenter T. Buchanan, R. W.,Karpenter,T.W. Schizophrenia: Introduction and overview. Kaplan Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 2000.
28. ME C. Şizofreni 1. Cilt. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatr. 2002;2.Baskı:14-31,76. . 2002.
29. E. GC ve K. Psikiyatri Temel Kitabı Cilt 1. Hekimler Yayın Birliği. 2007; . E. GC ve K. Psikiyatri Temel Kitabı Cilt 1. Hekimler Yayın Birliği. 2007

30. DSM I. Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders. American Psychiatric Association, Washington. DSM I. Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders. American Psychiatric Association, Washington; 1952.
31. Association AP. DSM-II. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 1968;2. . Association AP. DSM-II. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 1968;2.
32. Spitzer RL, Md KK, Williams JB, Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 1980: Publisher. Spitzer RL, Md KK, Williams JB, Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 1980.
33. First MB. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM IV-4th edition APA 1994.
34. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM5®): American Psychiatric Pub; Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM5®): American Psychiatric Pub; 2013.
35. Saha S, Chant D, McGrath J. Meta-analyses of the incidence and prevalence of schizophrenia: Conceptual and methodological issues. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2008;17:55–61.
36. Binbay T, Ulaş H, Elbi H, Alptekin K, Özçetin A, Savaş Çilli A, et al. The psychosis epidemiology in Turkey: A systematic review on prevalence estimates and admission rates •. Vol. 22, *Turkish Journal of Psychiatry.* 2011.
37. Collaborators (2020). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet (London, England)*, 396(10258), 1204–1222. <https://doi.org/10.1016/S0140-6736;30925-9>
38. Sham, P. C., MacLean, C. J., & Kendler, K. S. (1994). A typological model of schizophrenia based on age at onset, sex and familial morbidity. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 89, 135–141. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1994.tb01501.x>

39. Häfner, H., an der Heiden, W., Behrens, S., Gattaz, W. F., Hambrecht, M., Löffler, W., Maurer, K., Munk-Jørgensen, P., Nowotny, B., Riecher-Rössler, A., & Stein, A. Causes and consequences of the gender difference in age at onset of schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 24, 99–113. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033317;1998>
40. Krabbendam, L., & van Os, J. Schizophrenia and urbanicity: a major environmental influence--conditional on genetic risk. *Schizophrenia bulletin*, 31(4), 795–799. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbi060;2005>
41. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. Vol. 388, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2016. p. 86–97.
42. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. Vol. 150, *American Heart Journal*. 2005. p. 1115–21.
43. Dean, K., Stevens, H., Mortensen, P. B., Murray, R. M., Walsh, E., & Pedersen, C. B. Full spectrum of psychiatric outcomes among offspring with parental history of mental disorder. *Archives of general psychiatry*, 67, 822–829. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.86>
44. Malaspina D. Paternal factors and schizophrenia risk: de novo mutations and imprinting. *Schizophrenia bulletin*, 27, 379–393. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a006882;2001>
45. Miller B, Messias E, Miettunen J, Alaräisänen A, Järvelin MR, Koponen H, et al. Meta-analysis of paternal age and schizophrenia risk in male versus female offspring. *Schizophr Bull*. 2011 Sep;37:1039–47.
46. Muntaner C, Eaton WW, Miech R, O'Campo P. Socioeconomic position and major mental disorders. Vol. 26, *Epidemiologic Reviews*. 2004. p. 53–62.
47. Susser, E., Neugebauer, R., Hoek, H. W., Brown, A. S., Lin, S., Labovitz, D., & Gorman, J. M. (1996). Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence. *Archives of general psychiatry*, 53, 25–31. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1996.01830010027005>

48. Mackay-Sim A, Féron F, Eyles D, Burne T, McGrath J. Schizophrenia, vitamin D, and brain development. *Int Rev Neurobiol.* 2004;59:351–80.
49. McGrath J, Eyles D, Mowry B, Yolken R, Buka S. Low maternal vitamin D as a risk factor for schizophrenia: A pilot study using banked sera. *Schizophr Res.* 2003;1;63:73–8.
50. Torrey EF, Bartko JJ, Lun ZR, Yolken RH. Antibodies to *Toxoplasma gondii* in patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2007 ;33:729–36.
51. Morgan C, Gayer-Anderson C. Childhood adversities and psychosis: Evidence, challenges, implications. *World Psychiatry.* 2016 Jun 1;15:93–102.
52. Varese F, Smeets F, Drukker M, Lieverse R, Lataster T, Viechtbauer W, et al. Childhood adversities increase the risk of psychosis: A meta-analysis of patient-control, prospective-and cross-sectional cohort studies. *Schizophr Bull.* 2012;3:661–71.
53. Sisk CL, Foster DL. The neural basis of puberty and adolescence. Vol. 7, *Nature Neuroscience.* 2004. p. 1040–7.
54. Marconi A, Di Forti M, Lewis CM, Murray RM, Vassos E. Meta-Analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. *Schizophr Bull.* 2016;1;42:1262–9.
55. Henquet C, Murray R, Linszen D, Van Os J. The environment and schizophrenia: The role of cannabis use. *Schizophr Bull.* 2005;31:608–12.
56. Van Os J, Rutten BPF, Poulton R. Gene-environment interactions in schizophrenia: Review of epidemiological findings and future directions. Vol. 34, *Schizophrenia Bulletin.* 2008. p. 1066–82.
57. Morgan C, Charalambides M, Hutchinson G, Murray RM. Migration, ethnicity, and psychosis: Toward a sociodevelopmental model. *Schizophr Bull.* 2010;36:655–64.

58. Cantor-Graae, E., & Selten, J. P. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *The American journal of psychiatry*, 162, 12–24. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.1.12>: 2005
59. Cloninger, C. R., Martin, R. L., Guze, S. B., & Clayton, P. J. (1985). Diagnosis and prognosis in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 42(1), 15–25. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1985.01790240017002>
60. McCabe, M. S., Fowler, R. C., Cadoret, R. J., & Winokur, G. (1972). Symptom differences in schizophrenia with good and poor prognosis. *The American journal of psychiatry*, 128, 1239–1243. <https://doi.org/10.1176/ajp.128.10.1239>
61. Lang FU, Kösters M, Lang S, Becker T, Jäger M. Psychopathological long-term outcome of schizophrenia -- a review. Vol. 127, *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2013. p. 173–82.
62. Philippos Gourzis, M.D. and others, Symptomatology of the Initial Prodromal Phase in Schizophrenia, *Schizophrenia Bulletin*, Volume 28, Issue 3, 2002, Pages 415–429,
63. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for the Treatment of Schizophrenia and Related Disorders (2005). Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 39, 1–30. <https://doi.org/10.1080/j.1440-1614.2005.01516.x>
64. Kane JM, Marder SR. *Psychopharmacologic Treatment of Schizophrenia*. Vol. 19. 1993.
65. Chien WT, Leung SF, Yeung FKK, Wong WK. Current approaches to treatments for schizophrenia spectrum disorders, part II: Psychosocial interventions and patient-focused perspectives in psychiatric care. Vol. 9, *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. Dove Medical Press Ltd; 2013. p. 1463–81.

66. Doering, S., Müller, E., Köpcke, W., Pietzcher, A., Gaebel, W., Linden, M., ... & Schüssler, G. (1998). Predictors of relapse and rehospitalization in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophrenia bulletin*, 24, 87-98.
67. Walker E, Kestler L, Bollini A, Hochman KM. Schizophrenia: Etiology and course. *Annu Rev Psychol*. 2004;55:401–30.
68. Cardno AG, Gottesman II. Twin studies of schizophrenia: From bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. Vol. 97, *American Journal of Medical Genetics - Seminars in Medical Genetics*. 2000. p. 12–7.
69. Ingraham LJ, Kety SS. Adoption studies of schizophrenia. Vol. 97, *American Journal of Medical Genetics - Seminars in Medical Genetics*. 2000. p. 18–22.
70. Merikangas KR, Swendsen JD. Genetic epidemiology of psychiatric disorders. Vol. 19, *Epidemiologic Reviews*. Oxford University Press; 1997. p. 144–55.
71. Ng MYM, Levinson DF, Faraone S V., Suarez BK, Delisi LE, Arinami T, et al. Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2009 Aug;14:774–85.
72. Johnson EC, Border R, Melroy-Greif WE, de Leeuw CA, Ehringer MA, Keller MC. No Evidence That Schizophrenia Candidate Genes Are More Associated With Schizophrenia Than Noncandidate Genes. *Biol Psychiatry*. 2017 Nov 15;82:702–8.
73. Sullivan PF, Lin D, Tzeng JY, Van Den Oord E, Perkins D, Stroup TS, et al. Genomewide association for schizophrenia in the catie study: Results of stage 1. *Mol Psychiatry*. 2008;13:570–84.
74. Ripke S, Neale BM, Corvin A, Walters JTR, Farh KH, Holmans PA, et al. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014;511:421–7.
75. Daniel R. Weinberger, M.D. and others, Neuropathological Studies of Schizophrenia: A Selective Review, *Schizophrenia Bulletin*, Volume 9, Issue 2, 1983, P:193–212,

76. Owens DGC, Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Jago JR, Kreel L. Lateral ventricular size in schizophrenia: relationship to the disease process and its clinical manifestations. Vol. 15, *Psychological Medicine*. 1985.
77. Jaaro-Peled H, Sawa A. Neurodevelopmental Factors in Schizophrenia. Vol. 43, *Psychiatric Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2020. p. 263–74.
78. Csernansky JG. Neurodegeneration in schizophrenia: Evidence from in vivo neuroimaging studies. Vol. 7, *TheScientificWorldJournal*. 2007. p. 135–43.
79. Piper M, Beneyto M, Burne THJ, Eyles DW, Lewis DA, McGrath JJ. The Neurodevelopmental Hypothesis of Schizophrenia. Convergent Clues from Epidemiology and Neuropathology. Vol. 35, *Psychiatric Clinics of North America*. 2012. p. 571–84.
80. Mackay, A. V., Iversen, L. L., Rossor, M., Spokes, E., Bird, E., Arregui, A., Creese, I., & Snyder, S. H. (1982). Increased brain dopamine and dopamine receptors in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 39, 991–997. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1982.04290090001001>
81. Howes OD, Williams M, Ibrahim K, Leung G, Egerton A, McGuire PK, et al. Midbrain dopamine function in schizophrenia and depression: A post-mortem and positron emission tomographic imaging study. *Brain*. 2013;136:3242–51.
82. Werkman TR, Glennon JC, Wadman WJ, McCreary AC. Dopamine Receptor Pharmacology: Interactions with Serotonin Receptors and Significance for the Aetiology and Treatment of Schizophrenia. 2006.
83. Newman-Tancredi A, Assié MB, Leduc N, Ormière AM, Danty N, Cosi C. Novel antipsychotics activate recombinant human and native rat serotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptors: Affinity, efficacy and potential implications for treatment of schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2005 Sep;8:341–56.
84. Uno, Y., & Coyle, J. T. (2019). Glutamate hypothesis in schizophrenia. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 73, 204–215. <https://doi.org/10.1111/pcn.12823>

85. Poels EMP, Kegeles LS, Kantrowitz JT, Slifstein M, Javitt DC, Lieberman JA, et al. Imaging glutamate in schizophrenia: Review of findings and implications for drug discovery. Vol. 19, *Molecular Psychiatry*. 2014. p. 20–9.
86. Howes O, McCutcheon R, Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: An update for the 21st century. Vol. 29, *Journal of Psychopharmacology*. SAGE Publications Ltd; 2015. p. 97–115.
87. Kirkpatrick B, Miller BJ. Inflammation and schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2013;39:1174–9.
88. Hohlfeld R, Kerschensteiner M, Meinl E. Dual role of inflammation in CNS disease. 2007.
89. Kulu M, Özsoy F, Demir B. Opiyat Kullanım Bozukluğu Hastalarında İnflamasyon: Nötrofil/Lenfosit, Monosit/Lenfosit, Trombosit/Lenfosit, Monosit/Lenfosit Oranları ve Ortalama Trombosit Hacmi. *Bağımlılık Dergisi*. 2023 Mar 31;24:83–92.
90. Kulu M, Özsoy F, Demir B. Alkol ve madde kullanım bozukluğu tanılı hastalarda inflamasyon düzeyleri. *Cukurova Medical Journal*. 2021; 30;46:1558–65.
91. Demir B, Sahin SK, Ozsoy F, Altindag A, Elboga G. Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio in Methamphetamine Use Disorder. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*. 2021;31:34–9.
92. Anderson G, Berk M, Dodd S, Bechter K, Altamura AC, Dell’Osso B, et al. Immuno-inflammatory, oxidative and nitrosative stress, and neuroprogressive pathways in the etiology, course and treatment of schizophrenia. Vol. 42, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2013. p. 1–4.
93. Kirkpatrick B, Miller BJ. Inflammation and schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2013 Nov;39:1174–9.
94. Demir B, Alpak G. Oxidative metabolism and urotensin-II levels among bipolar disorder patients in a manic episode. *Medicine Science | International Medical Journal*. 2019;1.

95. Aslan, E., Demir, B., Ulusal, H., Şahin, Ş., Taysi, S., Elboğa, G., & Altındağ, A. (2023). Sestrin-2 and hypoxia-inducible factor-1 alpha levels in major depressive disorder and its subtypes. *Psychopharmacology*, 240, 1691–1704. <https://doi.org/10.1007/s00213-023-06402-x>
96. Flatow J, Buckley P, Miller BJ. Meta-analysis of oxidative stress in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2013 Sep 15;74:400–9.
97. Weidenhofer J, Yip J, Zavitsanou K, Huang XF, Chahl LA, Tooney PA. Immunohistochemical localisation of the NK1 receptor in the human amygdala: Preliminary investigation in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006 Sep 30;30:1313–21.
98. Margari F, Petruzzelli MG, Mianulli R, Toto M, Pastore A, Bizzaro N, et al. Anti-brain autoantibodies in the serum of schizophrenic patients: A case-control study. *Psychiatry Res*. 2013 Dec 30;210:800–5.
99. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: Where do we stand? *Brain Behav Immun*. 2001;15:7–24.
100. Hickie, I. B., Banati, R., Stewart, C. H., Stewart, C. H., & Lloyd, A. R. (2009). Are common childhood or adolescent infections risk factors for schizophrenia and other psychotic disorders?. *The Medical journal of Australia*, 190, S17–S21. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2009.tb02652.x>
101. Khandaker GM, Cousins L, Deakin J, Lennox BR, Yolken R, Jones PB. Inflammation and immunity in schizophrenia: Implications for pathophysiology and treatment. Vol. 2, *The Lancet Psychiatry*. Elsevier Ltd; 2015. p. 258–70.
102. Ferrari S, Finelli P, Rocchi M, Bianchi ME. The Active Gene That Encodes Human High Mobility Group 1 Protein (HMG1) Contains Introns and Maps to Chromosome 13. Vol. 35, *Genomics*. 1996.
103. Zhang J, Mccauley MJ, Maher LJ, Williams MC, Israeloff NE. Mechanism of DNA flexibility enhancement by HMGB proteins. *Nucleic Acids Res*. 2009;37:1107–14.

104. Kang HJ, Lee H, Choi HJ, Youn JH, Shin JS, Ahn YH, et al. Non-histone nuclear factor HMGB1 is phosphorylated and secreted in colon cancers. *Laboratory Investigation*. 2009 Aug;89:948–59.
105. Zhang, X., Chen, H., Le, S., Rouzina, I., Doyle, P. S., & Yan, J. (2013). Revealing the competition between peeled ssDNA, melting bubbles, and S-DNA during DNA overstretching by single-molecule calorimetry. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110, 3865–3870. <https://doi.org/10.1073/pnas.1213740110>
106. Andersson U, Yang H, Harris H. Extracellular HMGB1 as a therapeutic target in inflammatory diseases. Vol. 22, *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. Taylor and Francis Ltd; 2018. p. 263–77.
107. Wang H, Yang H, Tracey KJ. Extracellular role of HMGB1 in inflammation and sepsis. In: *Journal of Internal Medicine*. 2004. p. 320–31.
108. Andersson U, Tracey KJ, Yang H. Post-translational modification of HMGB1 disulfide bonds in stimulating and inhibiting inflammation. Vol. 10, *Cells*. MDPI; 2021.
109. de Souza AWS, Perazzio SF, França NR de, Andrade LEC, Bijl M, Westra J, et al. High mobility group box 1 serum levels are increased in Behçet's disease, but not associated with disease activity or disease manifestations. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2015;54:2151–5.
110. Hori O, Brett J, Slattery T, Cao R, Zhang J, Jing Xian Chen, et al. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) is a cellular binding site for amphoterin. Mediation of neurite outgrowth and co-expression of RAGE and amphoterin in the developing nervous system. *Journal of Biological Chemistry*. 1995;270:25752–61.
111. Gao HM, Zhou H, Zhang F, Wilson BC, Kam W, Hong JS. HMGB1 acts on microglia Mac1 to mediate chronic neuroinflammation that drives progressive neurodegeneration. *Journal of Neuroscience*. 2011 Jan 19;31:1081–92.

112. Daston, M. M., & Ratner, N. (1991). Expression of P30, a protein with adhesive properties, in Schwann cells and neurons of the developing and regenerating peripheral nerve. *The Journal of cell biology*, 112, 1229-1239.
113. Fang P, Schachner M, Shen YQ. HMGB1 in development and diseases of the central nervous system. *Mol Neurobiol*. 2012;45:499–506.
114. Bertheloot D, Latz E. HMGB1, IL-1 $\alpha$ , IL-33 and S100 proteins: Dual-function alarmins. Vol. 14, *Cellular and Molecular Immunology*. Chinese Soc Immunology; 2017. p. 43–64.
115. Wu TY, Liu L, Zhang W, Zhang Y, Liu YZ, Shen XL, et al. High-mobility group box-1 was released actively and involved in LPS induced depressive-like behavior. *J Psychiatr Res*. 2015;1;64:99–106.
116. Demir S, Bulut M, Kaya M, Sevim B, Demirpence O, Ibiloglu A, et al. Increased High Mobility Group Box1 (HMGB1) level in major depressive disorder. *Journal of Mood Disorders*. 2015;5:145.
117. Marie-Claire C, Courtin C, Curis E, Bouaziz-Amar E, Laplanche JL, Jacob A, et al. Increased plasma levels of high mobility group box 1 protein in patients with bipolar disorder: A pilot study. *J Neuroimmunol*. 2019;15:334.
118. Emanuele E, Boso M, Brondino N, Pietra S, Barale F, Ucelli di Nemi S, et al. Increased serum levels of high mobility group box 1 protein in patients with autistic disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34:681–3.
119. Stegeman S, Jolly LA, Premarathne S, Gecz J, Richards LJ, Mackay-Sim A, et al. Loss of Usp9x Disrupts Cortical Architecture, Hippocampal Development and TGF $\beta$ -Mediated Axonogenesis. *PLoS One*. 2013;5:8.
120. Wilkinson' KD. Regulation of ubiquitin-dependent processes by deubiquitinating enzymes. Vol. 11, J. 1997.
121. Nijman SMB, Luna-Vargas MPA, Velds A, Brummelkamp TR, Dirac AMG, Sixma TK, et al. A genomic and functional inventory of deubiquitinating enzymes. Vol. 123, *Cell*. Elsevier B.V.; 2005. p. 773–86.

122. Yoon S, Parnell E, Penzes P. TGF- $\beta$ -Induced Phosphorylation of Usp9X Stabilizes Ankyrin-G and Regulates Dendritic Spine Development and Maintenance. *Cell Rep.* 2020;26:31.
123. Johnson B V., Kumar R, Oishi S, Alexander S, Kasherman M, Vega MS, et al. Partial Loss of USP9X Function Leads to a Male Neurodevelopmental and Behavioral Disorder Converging on Transforming Growth Factor  $\beta$  Signaling. *Biol Psychiatry.* 2020;15;87:100–12.
124. Kasherman MA, Currey L, Kurniawan ND, Zalucki O, Vega MS, Jolly LA, et al. Abnormal behavior and cortical connectivity deficits in mice lacking Usp9x. *Cerebral Cortex.* 2021;31:1763–75.
125. De Laurentiis A, Ciaccio C, Erbetta A, Pinelli M, Nigro V, Pantaleoni C, et al. Periventricular heterotopia in a male child with USP9X missense variant. *Am J Med Genet A.* 2023;1.
126. Homan CC, Kumar R, Nguyen LS, Haan E, Raymond FL, Abidi F, et al. Mutations in USP9X are associated with x-linked intellectual disability and disrupt neuronal cell migration and growth. *Am J Hum Genet.* 2014 Mar 6;94:470–8.
127. Yoon S, Parnell E, Kasherman M, Forrest MP, Myczek K, Premaratne S, et al. Usp9X Controls Ankyrin-Repeat Domain Protein Homeostasis during Dendritic Spine Development. *Neuron.* 2020;105:506-521.e7.
128. Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 13, 261–276. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
129. A. E. KOSTAKOĞLU Et Al. , “Reliability and Validity of the Turkish version of the Positive and Negative Syndrome Scale Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğinin PANSS Türkçe Uyarlamasının Geçerlik ve Güvenilirliği,” *Türk Psikoloji Dergisi* , vol.14, pp.23-34, 1999. In: *Türk Psikoloji Dergisi.* 1999.
130. Overall JEGDR. Overall, J. E., & Gorham, D. R. (1962). The brief rating psychiatric scale. *Psychol Rep*, 10, 799-812. In 1962.

131. Soykan Kahraman Ç. Soykan Kahraman, Ç. (1990). Institutional differences and case typicality as related to-diagnosis symptom severity prognosis and treatment (Master's thesis, Middle East Technical University). 1990.
132. Guy W. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. US Department of Health and Welfare; 1976. 534–537 p. 1976.
133. Türkeş N, Can H, Kurt M, Elmastaş Dikeç B. A study to determine the norms for the trail making test for the age range of 20-49 in Turkey. *Turk Psikiyatri Dergisi*. 2015;26:189–96.
134. Reitan' RM. The Relation of the Trail Making Test to Organic Brain Damage 1. Vol. 19, *Journal of Consulting Psychology*. 1955.
135. Lezak MD, Howiesen DB, Loring DW, Fischer JS. Lezak, M. D., Howieson, D. B., Loring, D. W., & Fischer, J. S. (2004). *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press, USA. 2004.
136. Cangoz B, Karakoc E, Selekler K. Trail Making Test: Normative data for Turkish elderly population by age, sex and education. *J Neurol Sci*. 2009 Aug 15;283:73–8.
137. McGrath, J., Saha, S., Welham, J., El Saadi, O., MacCauley, C., & Chant, D. (2004). A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC medicine*, 2, 13. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-2-13>
138. Aleman, A., Kahn, R. S., & Selten, J. P. (2003). Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Archives of general psychiatry*, 60, 565–571. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.6.565>
139. Musket CW, Kuo SS, Rupert PE, Almasy L, Gur RC, Prasad K, et al. Why does age of onset predict clinical severity in schizophrenia? A multiplex extended pedigree study. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2020 Oct 1;183:403–11.
140. Ochoa S, Usall J, Cobo J, Labad X, Kulkarni J. Gender Differences in Schizophrenia and First-Episode Psychosis: A Comprehensive Literature Review. *Schizophr Res Treatment*. 2012;2012:1–9.

141. Luo Y, Luo Y, Luo Y, Pang L, Pang L, Zhao Y, et al. Gender difference in the association between education and schizophrenia in Chinese adults. *BMC Psychiatry*. 2020 Jun 12;20.
142. Tsai J, Stroup TS, Rosenheck RA. Housing arrangements among a national sample of adults with chronic schizophrenia living in the United States: A descriptive study. *J Community Psychol*. 2011 Jan;39:76–88.
143. Savaş G, Kılıç N, Işık I. Şizofreni Hastalığına Sahip Bireylerin Çalışma Hayatı Konusunda Yaşadıkları Güçlükler. *Acibadem Universitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2020;0–0.
144. Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries DE, Salkever D, Slade EP, Peng X, et al. The cost of relapse and the predictors of relapse in the treatment of schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2010 Jan 7;10.
145. Zukowska Z, Allan S, Eisner E, Ling L, Gumley A. Fear of relapse in schizophrenia: a mixed-methods systematic review. Vol. 57, *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 1305–18.
146. Ohi K, Nishizawa D, Shimada T, Kataoka Y, Hasegawa J, Shioiri T, et al. Polygenetic risk scores for major psychiatric disorders among schizophrenia patients, their first-degree relatives, and healthy participants. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2020 Mar 1;23:157–64.
147. Reben B O M Ortensen P, Arsten C, Øcker B, Edersen P, Ohlfahrt AW, Le M Ors O, et al. Volume 340 Number 8 · 603 effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia abstract background although a family history of schizo. 1999.
148. Ran MS, Xiao Y, Zhao X, Zhang TM, Yu YH, Mao WJ, et al. Family history of psychosis and outcome of people with schizophrenia in rural China: 14-year follow-up study. *Asian J Psychiatr*. 2018;1;32:14–9.
149. Green MF. *What Are the Functional Consequences of Neurocognitive Deficits in Schizophrenia*; 1996.

150. Lepage, M., Bodnar, M., & Bowie, C. R. (2014). Neurocognition: clinical and functional outcomes in schizophrenia. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 59, 5–12. <https://doi.org/10.1177/070674371405900103>
151. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive Deficit in Schizophrenia: A Quantitative Review of the Evidence. Vol. 12, *Neuropsychology*. 1998.
152. Keefe RSE, Eesley CE. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Schizophrenia*. 2006. 245–260 p.
153. Helldin L, Kane JM, Karilampi U, Norlander T, Archer T. Remission and cognitive ability in a cohort of patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2006;40:738–45.
154. Potvin S, Stip E, Sepehry AA, Gendron A, Bah R, Kouassi E. Inflammatory Cytokine Alterations in Schizophrenia: A Systematic Quantitative Review. *Biol Psychiatry*. 2008;63:801–8.
155. Saetre P, Emilsson L, Axelsson E, Kreuger J, Lindholm E, Jazin E. Inflammation-related genes up-regulated in schizophrenia brains. *BMC Psychiatry*. 2007;6:7.
156. Eaton WW, Byrne M, Ewald H, Ole Mors D, Chen CY, Agerbo E, et al. Association of Schizophrenia and Autoimmune Diseases: Linkage of Danish National Registers. Vol. 163, *Am J Psychiatry*. 2006.
157. Trépanier MO, Hopperton KE, Mizrahi R, Mechawar N, Bazinet RP. Postmortem evidence of cerebral inflammation in schizophrenia: A systematic review. Vol. 21, *Molecular Psychiatry*. Nature Publishing Group; 2016. p. 1009–26.
158. Müller N, Riedel M, Scheppach Bernd Brandstätter C, Sokullu S, Krampe K, Ulmschneider Rolf Engel MR, et al. Beneficial Antipsychotic Effects of Celecoxib Add-On Therapy Compared to Risperidone Alone in Schizophrenia. Vol. 159, *Am J Psychiatry*. 2002.

159. Sasaki T, Liu K, Agari T, Yasuhara T, Morimoto J, Okazaki M, et al. Anti-high mobility group box 1 antibody exerts neuroprotection in a rat model of Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 2016;275:220–31.
160. Baran A, Bulut M, Kaya MC, Demirpençe Ö, Sevim B, Akıl E, et al. High-sensitivity C-reactive protein and high mobility group box-1 levels in Parkinson's disease. *Neurological Sciences*. 2019;40:167–73.
161. Angelopoulou E, Piperi C, Papavassiliou AG. High-mobility group box 1 in Parkinson's disease: from pathogenesis to therapeutic approaches. Vol. 146, *Journal of Neurochemistry*. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 211–8.
162. Yilmaz N, Yelboga Z, Yilmaz Y, Demirpençe O. High mobility group box-1 levels in schizophrenia: Potential biomarker of remission phase. *J Med Biochem*. 2021;40:295–301.
163. Al-Dujaili AH, Mousa RF, Al-Hakeim HK, Maes M. High Mobility Group Protein 1 and Dickkopf-Related Protein 1 in Schizophrenia and Treatment-Resistant Schizophrenia: Associations with Interleukin-6, Symptom Domains, and Neurocognitive Impairments. *Schizophr Bull*. 2021;47:530–41.
164. Kozłowska E, Brzezińska-Błaszczuk E, Agier J, Wysokiński A, Żelechowska P. Alarmins (IL-33, sST2, HMGB1, and S100B) as potential biomarkers for schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2021 Jun 1;138:380–7.
165. Roomruangwong C, Noto C, Kanchanatawan B, Anderson G, Kubera M, Carvalho AF, et al. The Role of Aberrations in the Immune-Inflammatory Response System (IRS) and the Compensatory Immune-Regulatory Reflex System (CIRS) in Different Phenotypes of Schizophrenia: the IRS-CIRS Theory of Schizophrenia. 2035; Available from: <https://doi.org/10.1007/ms12035-019-01737-z>
166. Chen Y, Bidwell LC, Norton D. Trait vs. State Markers for Schizophrenia: Identification and Characterization Through Visual Processes. Vol. 2, *Current Psychiatry Reviews*. 2006.

167. Fu GX, Chen AF, Zhong Y, Zhao J, Gu YJ. Decreased serum level of HMGB1 and MyD88 during human aging progress in healthy individuals. *Aging Clin Exp Res*. 2016 Apr 1;28:175–80.
168. Weinberger D. R. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 44, 660–669. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1987.01800190080012>
169. Johnstone, E. C., Crow, T. J., Frith, C. D., Husband, J., & Kreel, L. (1976). Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet (London, England)*, 2(7992), 924–926. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(76\)90890-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(76)90890-4)
170. Andreasen, N. C., & Olsen, S. (1982). Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Archives of general psychiatry*, 39, 789–794. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1982.04290070025006>
171. Steen RG, Mull C, McClure R, Hamer RM, Lieberman JA. Brain volume in first-episode schizophrenia: Systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. Vol. 188, *British Journal of Psychiatry*. 2006. p. 510–8.
172. Isohanni, M., Jones, P. B., Moilanen, K., Rantakallio, P., Veijola, J., Oja, H., Koiranen, M., Jokelainen, J., Croudace, T., & Järvelin, M. (2001). Early developmental milestones in adult schizophrenia and other psychoses. A 31-year follow-up of the Northern Finland 1966 Birth Cohort. *Schizophrenia research*, 52, 1–19. <https://doi.org/10.1016/s0920-996400179-1>
173. Hyde TM, Deep-Soboslay A, Iglesias B, Callicott JH, Gold JM, Meyer-Lindenberg A, et al. Enuresis as a premorbid developmental marker of schizophrenia. *Brain*. 2008;131:2489–98.
174. Javitt DC. Sensory processing in schizophrenia: Neither simple nor intact. Vol. 35, *Schizophrenia Bulletin*. 2009. p. 1059–64.

175. Akdede, B. B., & Alptekin, K. Şizofrenide Bilişsel İşlev Bozukluklari ve Antipsikotik Tedavi [Cognitive impairment and antipsychotic treatment in schizophrenia]. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni / Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 2004;14, 178–184.
176. Kendler, K. S., Ohlsson, H., Sundquist, J., & Sundquist, K. (2015). IQ and schizophrenia in a Swedish national sample: their causal relationship and the interaction of IQ with genetic risk. *The American journal of psychiatry*, 172(3), 259–265. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14040516>
177. Forrest MP, Parnell E, Penzes P. Dendritic structural plasticity and neuropsychiatric disease. Vol. 19, *Nature Reviews Neuroscience*. Nature Publishing Group; 2018. p. 215–34.
178. Penzes P, Cahill ME, Jones KA, Vanleeuwen JE, Woolfrey KM. Dendritic spine pathology in neuropsychiatric disorders. Vol. 14, *Nature Neuroscience*. 2011. p. 285–93.
179. Glantz, L. A., & Lewis, D. A. (2000). Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 57, 65–73. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.1.65>
180. Gilman SR, Iossifov I, Levy D, Ronemus M, Wigler M, Vitkup D. Rare De Novo Variants Associated with Autism Implicate a Large Functional Network of Genes Involved in Formation and Function of Synapses. *Neuron*. 2011;70:898–907.
181. Purcell SM, Moran JL, Fromer M, Ruderfer D, Solovieff N, Roussos P, et al. A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia. *Nature*. 2014;506:185–90.
182. Van Roessel P, Elliott DA, Robinson IM, Prokop A, Brand AH. Independent Regulation of Synaptic Size and Activity by the Anaphase-Promoting Complex proteins by a cascade of enzymes called E1, E2, and E3 enzymes. Chains of more than four ubiquitin residues linked to a substrate protein (polyubiquitylation) are. Vol. 119, *Cell*. 2004.

## 8. EKLER

### Ek 1 Sağlıklı Kontroller İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

#### Sağlıklı Kontroller İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Araştırmanın Adı : Remisyon Ve Psikotik Alevlenme Dönemlerindeki Şizofreni Hastaları İle Sağlıklı Kontrollerde Serum Usp9x Ve Hmgb1 Düzeylerinin Araştırılması

#### LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel

#### ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Bu çalışmada Şizofreni hastalarında remisyon ve psikotik alevlenme dönemleri ile sağlıklı kontrollerde serum usp9X ve serum hmgb1 düzeyi araştırılması değerlendirilerek Şizofreninin etiyopatogenezindeki rolünü ortaya çıkarmak amaçlanmaktadır.

#### KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde, sosyodemografik verilerinizin kayıtlı 18 -65 yaş aralığında olmanız, herhangi bir ek hastalığınızın bulunmaması gerekmektedir.

#### NEREDE-NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Araştırma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Kliniği'nde yapılacaktır. Sağlıklı gönüllülerden kan örneği alınacak ve sağlıklı gönüllülere İz Sürme Testi adı verilen nöropsikolojik testler uygulanacaktır.

### **SORUMLULUKLARIM NEDİR?**

Araştırma ile ilgili olarak soruları doğru yanıtlamak sizin sorumluluklarınızdır (*örn. uygulama süresi boyunca hiçbir ilaç kullanmama ancak zorunlu olarak ilaç almak durumunda kalındığında mutlaka sorumlu araştırmacıyı bilgilendirme, uygulanan tedavi şemasına özen gösterme, araştırmacının önerilerine uyma, ilaç kutularını getirme, vb.*). Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

### **KATILIMCI SAYISI NEDİR?**

**Araştırmada yer alacak sağlıklı kontrol sayısı 53'dür.**

### **KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?**

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre 1 gündür.

### **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?**

Bu araştırmada sizin için beklenen yararlar: Şizofreninin nedenlerinin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacağını ön gördüğümüz elde edeceğimiz sonuçlar, sonraki çalışmalarda tedaviler için yol gösterici olacaktır. Böylece siz de bilimsel katkı sağlamış olacaksınız.

### **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?**

Size bu araştırmada venöz kan alma işlemi uygulanacaktır. Kan almanın olası riskleri arasında enfeksiyon, hematoma, ekimoz, tromboflebit, damar yaralanmaları, kol ağrısı, sinir yaralanmaları, allerjik tepkiler, baş dönmesi, senkop bulunmaktadır.

### **HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?**

Çalışmaya katılmak istemezseniz bilgilendirip çalışmadan çıkabilirsiniz.

### **YENİ BULGULAR**

Araştırma sürecinde daha önceki muayene başvurularınızda yapılan ölçüğe yönelik sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir.

### **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 0342 3606060 76060-61 numaralı telefondan Dr.Zeynep Bozgeyik 'e başvurabilirsiniz.

### **ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?**

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

### **ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR ?**

Çalışma Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) birimi tarafından desteklenmektedir.

### **ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?**

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

### **ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?**

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

## KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayımlansa 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).

### Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 4 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

<b>VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN</b>		<b>İMZASI</b>
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		
<b>AÇIKLAMALARI YAPAN ARAŞTIRICININ</b>		<b>İMZASI</b>
ADI & SOYADI		
TARİH		

<b>RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN</b>		<b>İMZASI</b>
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

**“BU KISIM YALNIZCA KADIN GÖNÜLLÜLER TARAFINDAN DOLDURULACAKTIR”**

..... tarafından, araştırılmakta olan yeni bir ilacı alacağım ve bu ilacın gebelik durumunda özellikle ilk 3 ayda bebeğin organ gelişimi sırasında zararlı olabileceği nedeni ile klinik araştırma süresince gebe kalmamam gerektiği bana etraflıca açıklandı. Bu nedenle,

Gebeysem ya da gebe kalmış olabileceğimi düşünüyorsam,

Adet görmezsem ya da adetim gecikirse ya da normal adet düzenimde bir değişiklik (örneğin adet sırasında fazla kanama veya iki adet dönemi arası kanama) olursa,

Doğum kontrol yöntemimi değiştirir ya da değiştirmeyi planlarsam,

Ya da araştırma ilacı dışında herhangi bir ilacı kullanmak zorunda kalırsam mutlaka ..... 'a haber vermemin gerekli olduğunu biliyorum.

KADIN GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

## Ek 2 Hastalar için Gönüllü Olur Formu

### Hasta Grupları İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Araştırmanın Adı: Remisyon Ve Psikotik Alevlenme Dönemlerindeki Şizofreni Hastaları İle Sağlıklı Kontrollerde Serum Usp9x Ve Hmgb1 Düzeylerinin Araştırılması

#### LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel

**ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?** Bu çalışmada Şizofreni hastalarında remisyon ve psikotik alevlenme dönemleri ile sağlıklı kontrollerde serum usp9X ve serum hmgb1 düzeyi araştırılması değerlendirilerek Şizofreninin etiopatogenezindeki rolünü ortaya çıkarmak amaçlanmaktadır.

#### KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri A.B.D.'da mevcut şekilde takip ve tedavi edilen, sosyodemografik verilerinizin kayıtlı ve DSM-V kriterlerine göre Şizofreni tanısı almış olmanız, 18 -65 yaş aralığında olmanız, herhangi bir ek hastalığınızın bulunmaması gerekmektedir.

#### NEREDE-NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

*Araştırma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Kliniği'nde yapılacaktır. Hastalardan kan örneği alınacak ve hastalara İz Sürme Testi adı verilen nöropsikolojik testler uygulanacaktır.*

## **SORUMLULUKLARIM NEDİR?**

Araştırma ile ilgili olarak soruları doğru yanıtlamak sizin sorumluluklarınızdır (*örn. uygulama süresi boyunca hiçbir ilaç kullanmama ancak zorunlu olarak ilaç almak durumunda kaldığında mutlaka sorumlu araştırmacıyı bilgilendirme, uygulanan tedavi şemasına özen gösterme, araştırmacının önerilerine uyma, ilaç kutularını getirme, vb.*). Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

## **KATILIMCI SAYISI NEDİR?**

**Araştırmada yer alacak hasta sayısı 106'dır.**

## **KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?**

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre 1 gündür.

## **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?**

Bu araştırmada sizin için beklenen yararlar: Şizofreninin nedenlerinin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacağını ön gördüğümüz elde edeceğimiz sonuçlar, sonraki çalışmalarda tedaviler için yol gösterici olacaktır. Böylece siz de bilimsel katkı sağlamış olacaksınız.

## **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?**

Size bu araştırmada venöz kan alma işlemi uygulanacaktır. Kan almanın olası riskleri arasında enfeksiyon, hematom, ekimoz, tromboflebit, damar yaralanmaları, kol ağrısı, sinir yaralanmaları, allerjik tepkiler, baş dönmesi, senkop bulunmaktadır.

## **HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?**

Çalışmaya katılmak istemezseniz bilgilendirip çalışmadan çıkabilirsiniz.

## **YENİ BULGULAR**

Araştırma sürecinde daha önceki muayene başvurularınızda yapılan ölçeğe yönelik sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir.

## **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 0342 3606060 76060 -61 numaralı telefondan Dr. Zeynep Bozgeyik'e başvurabilirsiniz.

### **ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?**

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

### **ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR ?**

Çalışma Bilimsel Araştırma Projeleri(BAP) birimi tarafından desteklenmektedir.

### **ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?**

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

### **ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?**

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

### **KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MIDİR?**

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).

### **Çalışmaya Katılma Onayı:**

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 4 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

<b>GÖNÜLLÜNÜN</b>		<b>İMZASI</b>
<b>ADI &amp; SOYADI</b>		
<b>ADRESİ</b>		
<b>TEL. &amp; FAKS</b>		
<b>TARİH</b>		

<b>VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN</b>		<b>İMZASI</b>
<b>ADI &amp; SOYADI</b>		

<b>ADRESİ</b>		
<b>TEL. &amp; FAKS</b>		
<b>TARİH</b>		
<b>AÇIKLAMALARI YAPAN ARAŞTIRICININ</b>		<b>İMZASI</b>
<b>ADI &amp; SOYADI</b>		
<b>TARİH</b>		

<b>RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN</b>		<b>İMZASI</b>
<b>ADI &amp; SOYADI</b>		
<b>GÖREVİ</b>		
<b>TARİH</b>		

**“BU KISIM YALNIZCA KADIN GÖNÜLLÜLER TARAFINDAN  
DOLDURULACAKTIR”**

..... tarafından, araştırılmakta olan yeni bir ilacı alacağım ve bu ilacın gebelik durumunda özellikle ilk 3 ayda bebeğin organ gelişimi sırasında zararlı olabileceği nedeni ile klinik araştırma süresince gebe kalmamam gerektiği bana etraflıca açıklandı. Bu nedenle,

Gebeysem ya da gebe kalmış olabileceğimi düşünüyorsam,

Adet görmezsem ya da adetim gecikirse ya da normal adet düzenimde bir değişiklik (örneğin adet sırasında fazla kanama veya iki adet dönemi arası kanama) olursa,

Doğum kontrol yöntemimi değiştirir ya da değiştirmeyi planlarsam,

Ya da araştırma ilacı dışında herhangi bir ilacı kullanmak zorunda kalırsam mutlaka ..... 'a haber vermemin gerekli olduğunu biliyorum.

KADIN GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

### Ek 3 Sosyodemografik Veri Formu

Sosyodemografik Veri Formu

Adı soyadı:

Yaş:

Cinsiyet 1. Kadın 2. Erkek

Eğitim düzeyi 1. Okuryazar değil 2. Okuryazar 3. İlköğretim 4. Lise

5. Üniversite

Yaşadığı yer 1. İl 2. İlçe 3. Köy

Hane halkı 1. Yalnız 2. Bakımevi 3. Çekirdek aile 4. Geniş aile

Medeni durum 1. Evli 2. Bekar 3. Dul 4. Boşanmış

Çocuk sayısı:

Meslek 1. Düzenli bir işte çalışıyor 2. Düzensiz bir işte çalışıyor 3. Çalışmıyor

Soygeçmiş 1. Var 2. Yok

Ek hastalık 1. Var 2. Yok

VKİ:

Alkol 1. Var 2. Yok

Madde kullanımı 1. Var 2. Yok

Hastalık başlama yaşı:

Hastalık süresi:

Psikotik alevlenme sayısı:

Daha önce hastane yatış sayısı:

Suisid girişimi öyküsü 1.Var 2.Yok

Adli olay 1.Var 2. Yok

Aldığı Tedavi:

1.Atipik Antipsikotik

2.Tipik Antipsikotik

3.Klozapin

4.Tipik Antipsikotik + Atipik Antipsikotik

5.Atipik Antipsikotik + Klozapin

6.Tipik Antipsikotik + Klozapin

7.Tipik Antipsikotik + Atipik Antipsikotik + Klozapin

İçgörü Düzeyi: 1.Var 2.Kısmi 3.Yok

Kgi-Hastalık Şiddeti:

Panss Pozitif Belirtiler:

Panss Negatif Belirtiler:

Panss Genel Psikopatoloji Ölçeği:

Panss Total Değer:

Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği:

İz Sürme A:

İz Sürme A hata:

İz Sürme B:

İz Sürme B hata:

**Ek-4: Pozitif ve Negatif Belirtiler Ölçeği (PANSS)**

1: Yok 2: Çok Hafif 3: Hafif 4: Orta 5: Orta/Ağır 6: Ağır 7: Çok ağır

**POZİTİF BELİRTİLER ÖLÇEĞİ**

- P1. Sanrılar (1-7)  
P2. Düşünce dağınıklığı (1-7)  
P3. Varsanılar (1-7)  
P4. Taşkınlık (1-7)  
P5. Büyüklük duyguları (1-7)  
P6. Şüphencilik (1-7)  
P7. Düşmanca tutum (1-7)

**NEGATİF BELİRTİLER ÖLÇEĞİ**

- N1. Duygulanımda küntlük (1-7)  
N2. Duygusal icecekilme (1-7)  
N3. İlişki kurmada güçlük (1-7)  
N4. Pasif/kayıtsız biçimde kendini toplumda çekme (1-7)  
N5. Soyut düşünme güçlüğü (1-7)  
N6. Konuşmanın kendiliğinden ve akıcı olmasının kaybı (1-7)  
N7. Stereotipik düşünme (1-7)

**GENEL PSİKOPATOLOJİ ÖLÇEĞİ**

- G1. Bedensel kaygı (1-7)

- G2: Anksiyete (1-7)
- G3. Suçluluk duyguları (1-7)
- G4. Gerginlik (1-7)
- G5. Manyerizm ve vücut durumu (1-7)
- G6. Depresyon (1-7)
- G7. Motor yavaşlama (1-7)
- G8. İşbirliği kuramama(1-7)
- G9. Olağan dışı düşünce içeriği(1-7)
- G10. Yönelim bozukluğu(1-7)
- G11. Dikkat azalması (1-7)
- G12. Yargılama ve içgörü eksikliği(1-7)
- G13. İdare bozukluğu (1-7)
- G14.Dürtü kontrolsüzlüğü (1-7)
- G15. Zihinsel aşırı uğraş. (1-7)
- G16. Aktif biçimde sosyal kaçınma (1-7)

PUANLAMA:

## Ek-5: Klinik Global İzlenim Ölçeği

### KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (KGI)

#### HASTALIK ŞİDDETİ

Bu hasta grubu ile olan klinik deneyimlerinize dayanarak, sizce bu kişi ne kadar hasta?

1. Normal, hasta değil
2. Hastalık sınırında
3. Hafif düzeyde hasta
4. Orta düzeyde hasta
5. Belirgin düzeyde hasta
6. Ağır hasta
7. Çok ağır hasta

#### DÜZELME

Hastanın ilk değerlendirildiğindeki durumunu düşünürseniz, sizce bu hasta ne kadar değişti?

1. Çok düzeldi
2. Oldukça düzeldi
3. Biraz düzeldi
4. Hiç değişiklik yok

5. Biraz kötüleşti
6. Oldukça kötüleşti
7. Çok kötüleşti

#### YAN ETKİ ŞİDDETİ

Bu maddeyi sadece ilaç etkisini gözönüne alarak değerlendiriniz. Yan etkiyi en iyi ifade eden seçeneği işaretleyiniz.

1. Hiç yok
2. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor
3. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor
4. Terapötik etkinin yararlarını gözardı ettirecek düzeyde etkiliyor

PUANLAMA:

## **Ek-6: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği**

### **KISA PSİKİYATRİK DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ**

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

1. SOMATİKUĞRAŞLAR: Beden sağlığıyla uğraşma, fiziki hastalıktan korkma, hipokondriyazis (0-6)
2. ANKSİYETE: Hal veya gelecek için aşırı endişe, korku(0-6)
3. DUYGUSAL İÇE KAPANMA: Spontan interaksiyon kaybı, izolasyon, kişiler arası ilişkilerde yetersizlik(0-6)
4. DÜŞÜNCE ÇÖZÜLMESİ: konfü, kopuk, bağlantısız, dezorganize düşünce süreçleri(0-6)
5. SUÇLULUK DUYGULARI: Kendini suçlama, utanma, geçmişteki davranışlar danışmanlık duyma(0-6)
6. GERGİNLİK: Sinirlilik, aşırı hareketlilik, gerginliğin fizik veya motor belirtileri(0-6)
7. MANİYERİZM VE POSTÜR: Tuhaf, acayip, doğal olmayan motor davranış (tikler dışında) (0-6)
8. GRANDİYOZİTE: Kendisi hakkında abartmalı düşünceler, gurur, olağan dışı güç ve yeteneğe sahip olduğu inancı (0-6)
9. DEPRESİF DUYGUDURUM: Elem, keder, umutsuzluk, kötümserlik(0-6)
10. DÜŞMANCA DAVRANIŞ: Başkaların karşı düşmanlık, kavgacılık, nefret(0-6)

11. KUŞKUCULUK: Güvensizlik, başkalarının kasıtlık olarak kötülük yapacağına inanma(0-6)
12. HALLÜSİNATUAR DAVRANIŞ: Normal dışı, uyarıcı olmaksızın algılama(0-6)
13. MOTOR YAVAŞLAMA: Yavaşlamış, zayıflamış hareket veya konuşma, beden kuvvetinde azalma(0-6)
14. İŞBİRLİĞİ KURMAMA: Direnç, temkinlilik, otoriteyi reddetme(0-6)
15. OLAĞAN DIŞI DÜŞÜNCELER: Olağan dışı, garip, tuhaf, acayip düşünce kavramı(0-6)
16. DUYGUSAL KÜNTLÜK: Azalmış duygusal ton, duyguların normal şiddetinde azalma(0-6)
17. TAŞKINLIK: Artmış emosyonel ton, ajitasyon, tepkisellikte artma(0-6)
18. DEZORYANTASYON: Konfüzyon veya kişi, yer, zamana ait çağrışımların kaybı(0-6)

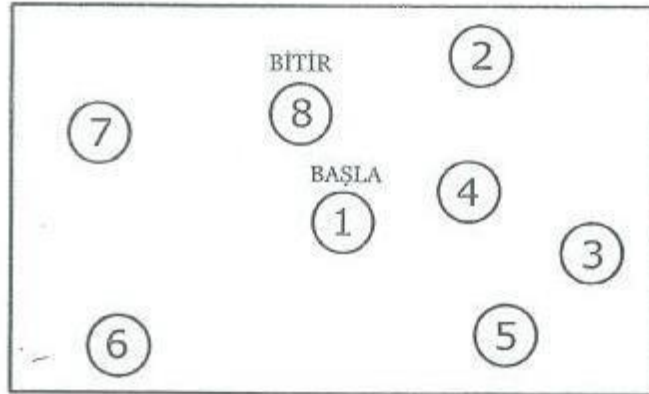
## Ek 7: İz Sürme Testi A ve B Formu

T. C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
**İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ**  
Nöroloji Anabilim Dalı  
Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi

### İZ SÜRME TESTİ

#### A FORMU

#### ALİŞTİRMA



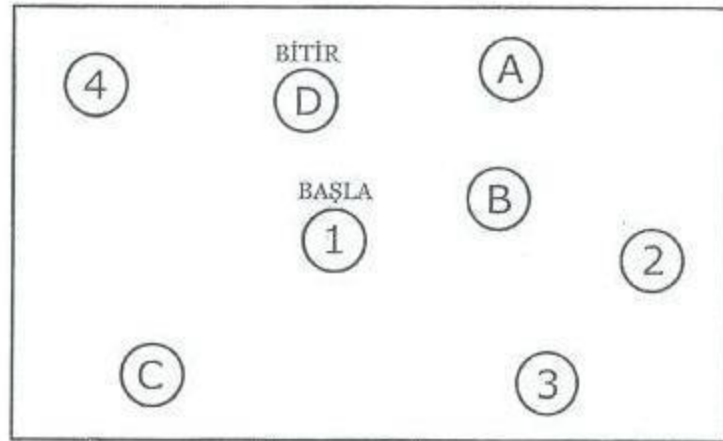


T. C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
Nöroloji Anabilim Dalı  
Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi

## İZ SÜRME TESTİ

### B FORMU

#### ALİŞTİRMA



BİTİR

13

8

9

B

4

I

D

10

3

7

BAŞLA

1

5

H

C

12

G

A

J

2

6

L

E

F

11

K