



**T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAğLIğI VE SİNİR
HASTALIKLARI SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
RUH SAğLIğI VE HASTALIKLARI EğİTİM KLİNİğİ**

**AMPHİREGÜLİN / EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖR
RESEPTÖR İLİşKİSİNİN şİZOFRENİ PATOGENEZİNDEKİ
ROLÜ**

Dr. Büşra GÜNEY TAşDEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2022



**T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAğLIğI VE SİNİR
HASTALIKLARI SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
RUH SAğLIğI VE HASTALIKLARI EğİTİM KLİNİğİ**

**AMPHİREGÜLİN / EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖR
RESEPTÖR İLİŞKİSİNİN ŞİZOFRENİ PATOGENEZİNDEKİ
ROLÜ**

Dr. Büşra GÜNEY TAŞDEMİR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nesrin KARAMUSTAFALIOğLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisini, yol göstericiliğini hiçbir zaman esirgemeyen; hekimliği ve insanlığıyla örnek olan kıymetli klinik şefim, tez danışmanım sayın Prof. Dr. Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU'na,

Asistanlığa başladığım günden itibaren beraber çalışma fırsatı bulduğum, kendilerinden ayrı ayrı birçok şey öğrendiğim eski klinik şeflerim Doç. Dr. Evrim ERTEN ve Doç. Dr. Armağan ÖZDEMİR'e,

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım eğitim sorumlularım; Prof. Dr. Ejder Akgün YILDIRIM, Prof. Dr. Mehmet Cem İLNEM, Prof. Dr. Ekrem Cüneyt EVREN, Prof. Dr. Fatih ÖNCÜ, Uz. Dr. Ahmet TÜRKCAN, Doç. Dr. Ayhan KÖKSAL'a ve Doç. Dr. Gül KARAÇETİN'e,

Asistanlığa başladığım ilk günden bu yana Bakırköy'ü güzelleştiren, sevdiren ve kolaylaştıran arkadaşım, uzmanım, tez danışmanım Uz. Dr. Ümit Haluk YEŞİLKAYA'ya,

Beraber çalışmaktan keyif aldığım, azmi ve başarısı ile bana ilham veren Doç Dr. Özge Ş. ONUR'a,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum Uz. Dr. Ömer AKAY, Uz. Dr. İbrahim Enis KAYRAN, Doç. Dr. Münevver HACIOĞLU YILDIRIM, Doç. Dr. Yavuz ALTUNKAYNAK ve Doç. Dr. Derya İPEKÇİOĞLU'na, uzmanlık eğitimimi keyifli kılan, zorlukları beraber göğüslediğimiz 3. ve 16. Psikiyatri kliniğinde çalışmış ve çalışmakta olan tüm asistan arkadaşlarıma,

Zorlu çalışma koşullarında bile desteklerini esirgemeyen başta H3 ve H16 servis hemşireleri olmak üzere tüm hemşirelere, sağlık memurlarına, tıbbi sekreterlere, yardımcı personellerine, güvenlik personellerine, Ajda başta olmak üzere tüm psikolog arkadaşlara,

Asistanlığım boyunca güzel anılar biriktirdiğimiz, paylaştığımız, Bakırköy'ü güzelleştiren çok kıymetli dostlarım Emine, Ertuğrul, Mehmet, Nur, Pelin ve Sümeyye'ye,

Yolumuzun kesiştiği, isimlerini saymakla bitiremeyeceğim Bakırköy'deki diğer tüm asistan arkadaşlarıma,

Bana çok şey öğreten hastalarım,

Beni özveriyle yetiştiren ve destekleyen sevgili annem ve babama; azmine, başarısına hayran olduğum, her zaman örnek aldığım, en yakın arkadaşım biricik ablama,

Sevgi ve desteğini her zaman hissettiğim, hayatımı kolaylaştıran, yüzümü gülümseten, tüm iyi ki'lerin sahibi yol arkadaşım VOLKAN'a,

Sonsuz teşekkür ederim

Dr. Büşra GÜNEY TAŞDEMİR

İstanbul, 2022

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER ve KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Şizofreni	3
2.1.1. Tanı	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Etiyoloji	5
2.1.3.1. Şizofreni ve Nörogelişimsel Hipotez	5
2.1.3.2. Şizofreni ve Biyokimyasal Etkenler	6
2.1.3.3. Genetik Etkenler	7
2.1.3.4. İmmün Hipotez	8
2.1.3.5. Sinaptik Budama Hipotezi	10
2.1.4. Tedavi	10
2.2. Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü (EGFR/HER1/erbB1)	12
2.2.1. EGFR ve Sinir Sistemi	14
2.2.2. EGFR ve Şizofreni	14
2.3. Amphiregülin (AREG)	16
2.4. Şizofreni ve Biyobelirteçler	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Çalışma Evreni	19
3.2. Örneklem Seçimi	19

3.2.1.Hastalar İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	20
3.2.2.Sağlıklı Kontroller İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	20
3.2.3.Tüm Gruplar İçin Dışlama Kriterleri	21
3.3. Veri Toplama ve Değerlendirme Ölçekleri	21
3.3.1.Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu:.....	21
3.3.2.DSM-5 Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Görüşme (SCID-5):.....	21
3.3.3.Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANNS):	22
3.4. İşlem	22
3.5. İstatistiksel İncelemeler	23
4. BULGULAR.....	24
4.1. Sosyodemografik Ve Klinik Veriler.....	24
4.2. Sosyodemografik ve Klinik Verilerin Karşılaştırılması	28
4.3. Hasta Grubunun Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması	30
4.4. Grupların Biyokimyasal Değerlerinin Karşılaştırılması.....	30
4.5. Ölçek Skorları ve Biyokimyasal Değerleri Arası İlişkinin İncelenmesi	31
5. TARTIŞMA.....	35
5.1. Grupların Sosyodemografik Veriler Açısından Karşılaştırılması	35
5.2. Grupların Biyobelirteçler Açısından Karşılaştırılması	37
5.3. Çalışmamızın Kısıtlılıkları	43
6. SONUÇLAR.....	45
7. KAYNAKLAR	46
8. ÖZGEÇMİŞ	54
9. EKLER	55
EK 1 - ETİK KURUL ONAYI.....	55
EK 2 - BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA VE HASTA YAKINI/YASAL TEMSİLCİSİ ONAM FORMU.....	57
EK 3 - SOSYODEMOGRAFIK ve KLİNİK VERİ FORMU	59
EK 4 –POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ (PANSS).....	61

SİMGELER VE KISALTMALAR

5HT-2A : 5-Hydroxytryptamine Receptor 2A

ADAM 17 : Metalloproteinaz-17

AREG : Amphiregülin

BDNF : Brain-derived neurotrophic factor

BKİ : Beden kitle indeksleri

BOS : Beyin Omirlik Sıvısı

BTC : Betaselülin

CMV : Sitomegalovirüs

DG : Dentat girus

DNA : Deoksiribonükleik asit

EDTA : Etilen diamine tetraasetik asit

EGF : Epidermal growth factor

EGFR : Epidermal growth factor receptor

EPGN : Epigen

EREG : Epiregülin

DSM-V : Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 5.Baskı

GABA : Gama aminobütirik asit

GWAS : Büyük genom projesi

HB-EGF : Heparin bağlayıcı EGF

HSV : Herpes simpleks virüsü

IGE : İmmünoglobulin E

IL : İnterlökün

IFN- γ : İnterferon Gamma

NGF : Nerve growth factor

NMDA : N-metil-D-aspartik asit

NRG : Neuregulin

PANSS : Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği

PET : Pozitron emisyon tomografisi

SGZ : Subgranüler bölge

SSS : Santral sinir sistemi

SVZ : Subventriküler bölge

TACE : Tümör-nekroz Faktör-Alfa Dönüştürücü Enzim

TGF- α : Transforming growth factor alfa

TNF- α : Tumor Necrosis Factor alfa

Treg : Regulatory T cell

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: Şizofreni Tanı Kriterleri DSM- V’ e göre;	4
Tablo 2: Çalışma parametrelerinin dağılımı.....	24
Tablo 3: Gruplar arasında çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi	26
Tablo4: Hasta grubunda cinsiyetler arasında çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi.....	27
Tablo 5: Amphiregülin ve EGFR korelasyon analizi.....	31
Tablo 6: Hasta grubunda Amphiregülin ve EGFR parametreleri ile PANSS parametreleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi	31
Tablo 7: Hasta grubunda hastalık başlangıç yaşı ile Amphiregülin, EGFR ve PANSS parametreleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi.....	32
Tablo 8: Hasta grubunda sigara kullanma durumuna ve hastalık başlangıç yaşı gruplarına göre Amphiregülin ve EGFR parametrelerinin değerlendirilmesi.....	34
Tablo 9: Şizofrenide nörotrofinlerin nörobiyolojik hipotezi.....	38

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: Psikoz gelişiminde immün sistemin olası rolü	9
Şekil 2: EGFR aktivasyonu ve sinyalizasyonu..	13
Şekil 3: Hasta grubunda hastalık başlangıç yaşı.....	28
Şekil 4: Hasta ve sağlıklı grubun medeni durum açısından karşılaştırılması	29
Şekil 5: Hasta ve sağlıklı grubun çalışma durumu açıdan karşılaştırılması	29
Şekil 6: Hastalık başlangıç yaşı ile EGFR değerlerinin korelasyonu	33

ÖZET

AMPHİREGÜLİN / EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖR RESEPTÖR İLİŞKİSİNİN ŞİZOFRENİ PATOGENEZİNDEKİ ROLÜ

Dr. Büşra GÜNEY TAŞDEMİR

AMAÇ: Şizofreni hastalarında, serum amphiregülin (AREG) ve epidermal büyüme faktör reseptör (EGFR) düzeylerinin; hastalığın erken dönem tanısında bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Araştırmamıza Prof. Dr. Mazhar Osman Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi polikliniklerine başvuran veya yatarak tedavi gören 18-45 yaş arası, en az ilkokul mezunu ve araştırma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmak için yazılı ve sözel onam vermiş olan, DSM-5'e göre ilk kez psikotik hastalık spektrumuna ait bir tanı konulan her iki cinsiyeti de içeren 73 hasta ve sosyodemografik özellikler açısından hastalarla benzer, daha önceden psikiyatrik herhangi bir şikayeti olmayan ve yapılan görüşmede psikiyatrik bir hastalığı olmadığı anlaşılan 77 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Tüm katılımcılar için sosyodemografik ve klinik veri formu doldurulup vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri belirlenmiştir. DSM-5 tanı ölçütlerine göre şizofreni spektrum bozukluğu tanısı konan hastalara, Pozitif ve Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (PANSS) uygulanmıştır. Hastalar ve sağlıklı kontrollerden, 12 saat açlık sonrası, sabah saat 08:00'de 5 mL kapasiteli ve etilen diamine tetraasetik asit (EDTA) içeren sarı kapaklı tüplere kan örnekleri alınmıştır. Ependorf tüplerine konularak ayrılan serumlar, serum düzeyi analiz zamanına kadar -80 derecede saklanmıştır.

BULGULAR: Hasta ve sağlıklı kontrol grubu, AREG ve EGFR parametre değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Ancak hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında ayrı ayrı amphiregülin ve EGFR düzeyleri arasındaki korelasyon analizine göre hasta grubunda kontrol grubunun aksine amphiregülin ve EGFR düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif yönde korelasyon saptanmıştır ($p:0,302$, $p:0,009$). Hasta grubunda doldurulan şizofrenide semptom şiddetini ölçmeye yardımcı olan, PANNS toplam skoru, PANNS negatif alt ölçeği skoru, PANSS pozitif alt ölçeği skoru ve PANNS genel psikopatoloji alt ölçeği skoru ile hastalık başlangıç yaşı, AREG ve EGFR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Hasta grubunda hastalık başlangıç yaşı ile EGFR değerleri arasında pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p:0,002$; $p<0,05$).

SONUÇ: Şizofreni spektrum bozukluğunun nörobiyolojik zeminindeki heterojenite nedeniyle AREG/EGFR düzeylerinin; şizofreni hastalığının erken tanısında diagnostik bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini araştırmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: biyobelirteç, AREG, EGRF, ilk atak psikoz

İletişim Adresi: bsrguney@gmail.com

ABSTRACT

THE ROLE OF AMPHIREGULIN / EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR RELATIONSHIP IN THE PATHOGENESIS OF SCHIZOPHRENIA

AIM: The purpose of this study is to show that serum amphiregulin (AREG) and epidermal growth factor receptor (EGFR) levels in schizophrenia patients can be used as biomarkers in the early diagnosis of the disease.

METHOD: Patients who applied to Mazhar Osman Bakırköy Mental and Neurological Diseases Training and Research Hospital outpatient clinics or were hospitalized were included in our study. Inclusion criteria: (a) 18-45 years old, (b) at least primary school graduate, (c) volunteer, (d) diagnosed first episode psychosis. Our study included 73 patients of both genders and 77 healthy volunteers who shared the same sociodemographic characteristics as the patients but did not have a psychiatric disorder. Socio-demographic and clinical data form of all participants were filled and body mass index (BMI) measurements were made. The patients who were diagnosed with schizophrenia spectrum disorder according to DSM-V diagnostic criteria were administered Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). After 12 hours of fasting, venous blood samples were taken from all participants in tubes containing ethylene diamine tetraacetic acid (EDTA) with a capacity of 5 mL to measure serum AREG and EGRF values between 08:00 and 10:00 in the morning. The serum was isolated and kept in Eppendorf tubes at -80 degrees until serum levels were measured.

RESULTS: There was no statistically significant difference between the patient and healthy control groups when the AREG and EGFR parameter values were compared. However, unlike the control group, a statistically significant positive correlation was found between amphiregulin and EGFR levels in the patient group, according to the correlation analysis between amphiregulin and EGFR levels in the patient and healthy control groups separately ($p:0,302$, $p:0,009$). The PANNS total score, PANNS negative subscale score, PANSS positive subscale score, and PANNS general psychopathology subscale score and disease onset age, AREG, and EGFR levels had no statistically significant correlation in the patient group. A positive correlation was found between the age of onset of the disease and EGFR values in the patient group ($p:0,002$; $p<0,05$).

CONCLUSION: Because the neurobiological basis of schizophrenia spectrum disorder is so diverse, more research is needed to see if AREG/EGFR levels may be used as a diagnostic biomarker in the early stages of the disease.

Keywords: biomarker, AREG, EGFR, first episode psychosis

Contact Address: bsrguney@gmail.com

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni, erken başlangıç yaşı ve kronik seyir özellikleri nedeniyle ruhsal, sosyal, mesleki ve ekonomik alanlarda bozulmalara neden olarak ciddi yeti yitimine yol açabilen önemli bir halk sağlığı sorunudur (1). Yaşam boyu şizofreni sıklığı yaklaşık %1'dir. Bu oran coğrafya ve cinsiyete göre farklılık gösterebilmektedir (2).

Kişilerarası ilişkiler ve mesleki işlevsellikte kayıplarla giden bu hastalık belirti ve bulgular açısından çeşitlilik gösterir. Temel özellikleri pozitif semptomlar, negatif semptomlar, bilişsel bozukluklar ve duygudurum belirtilerinden oluşmaktadır. Pozitif belirtilerin aksine negatif ve bilişsel belirtiler kronik olma eğilimindedir ve sosyal işlev üzerinde uzun vadeli etkilere sahiptir. İlk psikotik atak genellikle geç ergenlik veya erken yetişkinlik döneminde ortaya çıkar, ancak sıklıkla kognitif ve sosyal işlevselliğin bozulduğu bir prodromal evreye sahiptir (2).

Şizofreni etiyolojisinde nöroanatomik deformiteler, nörotransmitter sistemdeki ve immün sistemdeki anormallikler ayrıca sinaptik budama gibi birçok faktörün yer aldığı düşünülmektedir (3). Son zamanlarda artan kanıtlarla birlikte şizofreni patogenezinde, özellikle ergenlik döneminden itibaren görülen sinaptik budamanın oldukça önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (4). Yapılan araştırmalar kontrolsüz sinaptik budamanın kontrolsüz apoptotik süreçler ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Atipik apoptotik süreçlerde özellikle microgliaların rol oynadığı gösterilmiştir ancak bu sürecin tam olarak nasıl başladığına yönelik çalışmalar halen devam etmektedir (5). Nörotrofik ve apoptotik faktörler bu süreci açıklamak için son zamanlarda yapılan çalışmaların ilgi odağı olmuştur. Kontrolsüz apoptotik süreçlerin, bu faktörler arasındaki dengesizlik ile ilgili olarak ortaya çıkabileceği düşünülmüştür (6). Ancak henüz sinaptik budama sürecinin şizofrenide nasıl meydana geldiğine yönelik bilgiler kısıtlıdır. Bu bağlamda anormal sinaptik budamanın aydınlatılması, kısıtlı bilgi sahibi olduğumuz hastalığın patogenezi hakkında daha fazla bilgi sahibi olarak hastalığa ışık tutmaya yardımcı olacaktır.

Şizofrenide başta Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) olmak üzere Nerve growth factor (NGF), neuregulin (NRG) gibi nörogenezde rol oynayan birçok marker araştırma konusu olmuştur. Özellikle bu nörotrofik marker düzeylerindeki değişikliklerin nörogelişimsel hipotez ve sinaptik budama hipotezi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (7). Nörotrofik markerların çalışmalarda araştırılmasıyla birlikte bu proteinlerin bağlandığı reseptörler de şizofrenide araştırılmaya başlanmıştır. Bu reseptörlerden biri de epidermal growth factor reseptörü (EGFR)'dür. EGFR, başta epidermal growth factor (EGF) olmak üzere birçok nörotrofik proteine reseptörlük yapmakta olup ligandın bağlanması ile özellikle tirozin kinaz aktivasyonu gerçekleşir ve çok sayıda maddeyi fosforile ederek ikinci mesaj taşıyıcıları oluşturur. İkinci mesaj taşıyıcılar sinyallerin çekirdeğe ulaşmasını sağlayarak transkripsiyon faktörlerini aktive eder (8). Böylece nörotrofik proteinlerin hücrelerin çoğalması, büyümesi ve farklılaşmasında rol oynamasına aracılık eder. (9).

Amphiregülin, hem apoptotik süreçlerde hem de inflamatuvar süreçlerin sınırlandırılmasında görev aldığı bilinen epidermal büyüme faktör ailesinin bir üyesidir. Özellikle EGFR'ye bağlanarak aktive olan amphiregulin, antiapoptotik özelliği ile kanser araştırmalarının ilgi odağı olmuştur. Bunun yanı sıra santral sinir sistemi hastalıklarından olan iskemik ataklarda inflamasyon sınırlandırıcı özelliği sayesinde iskeminin kontrol altına alınmasında görev aldığı gösterilmiştir (9). Bu özellikleri sayesinde diğer nörotrofik markerlarla birlikte dikkat çekici hale gelmiştir.

Amphiregülinin, inflamasyon ve apoptoz sürecinde önemli bir rol oynadığı düşünüldüğünde başta sinaptik budama sürecinde olmak üzere şizofreni hastalığının patogenezinde rol aldığı düşünülebilir. Psikozun erken dönemindeki hastalar ile kontrol grubu arasında yapmayı planladığımız bu çalışmada, amphiregülin/ EGFR ilişkisinin şizofreni patogenezindeki rolünün gösterilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ŞİZOFRENİ

Şizofreni, tek bir hastalık olarak değerlendirilse de heterojen etiyolojili bir grup bozukluğu kapsar ve hastalar arasında klinik belirti ve bulgular, tedaviye yanıt ve gidiş açısından farklılıklar gösterir (10). Semptomlar genel olarak; pozitif belirtiler (çeşitli varsanılar, sanrılar, dezorganize konuşma ve davranış), negatif belirtiler (istem kaybı, apati, amaca yönelik ilgi ve enerji azlığı, bir eylemi başlatamama ve devam ettirememe, dikkat azlığı, affektif katılımda azalma, alogia, düşünce içeriğinde fakirleşme, zevk alamama, kendine bakımda azalma), bilişsel belirtiler (bellek, dikkat, yönetici işlevler, soyutlama bozuklukları, sosyal bilişte bozulma vb.) ve duygudurum belirtilerinden (özellikle depresyon ve anksiyete) oluşmaktadır (11).

2.1.1. Tanı

Çeşitli ruhsal belirtilerin bir araya gelmesi ile oluşan şizofreni için tanı koyduracak patognomonik bir bulgu ya da biyobelirteç yoktur. Şizofreni tanısı genellikle ayrıntılı tıbbi ve psikiyatrik öykü alınarak klinik gözlem ile koyulur. Bu tanı koyma sürecinde Amerika Psikiyatri Birliği tarafından hazırlanan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM) tanı rehberi kullanılır. DSM-V'e göre şizofreni tanı kriterleri Tablo 1'deki gibidir (12):

Tablo 1:Şizofreni Tanı Kriterleri DSM- V' e göre;

A. Aşağıdaki belirtilerden en az ikisi, bir aylık (ya da başarı ile tedavi edilmişse daha kısa) bir sürenin önemli bir kesiminde bulunur. Bunlardan en az birinin (1), (2) ya da (3) olması gerekir:
1.Sanrılar
2.Varsanılar
3.Darmadağın konuşma
4.İleri derecede dağınık veya katatonik davranış
5.Silik (negatif) belirtiler
B. Mesleki, kişiler arası ilişkiler veya kendine bakım gibi önemli alanlardan en az birinde işlevselliğin, hastalık öncesi döneme göre belirgin olarak bozulması (hastalık çocukluk ya da ergenlik döneminde başlamış ise kişiler arası ilişki, akademik veya mesleki alanlarda beklenen düzeye ulaşmakta yetersizlik) gerekir.
C. Bu bozukluğun belirtileri en az altı ay sürer. Bu altı aylık evre, A tanı ölçütünü karşılayan, en az bir aylık (başarı ile tedavi edilmişse daha kısa) belirtileri kapsamalıdır ve prodromal veya rezidüel belirtiler bulunabilir. Bu bozukluk prodromal veya rezidüel evreler sırasında, yalnızca silik (negatif) belirtilerle ya da bu hastalığın A tanı ölçütlerinde sıralanan iki ya da daha çok belirtinin eşik altı biçimleriyle kendini gösterebilir.
D. Şizoaffektif bozukluk ve psikotik özellikli depresif ya da iki uçlu (bipolar) bozukluk dışlanır, çünkü 1.) aktif dönem belirtileriyle eşzamanlı olarak majör depresyon ya da mani dönemleri ortaya çıkmamıştır veya 2.) aktif dönem belirtilerinin olduğu sırada duygudurum atakları ortaya çıkmışsa bile, bunlar hastalığın aktif ve rezidüel belirtilerinin olduğu toplam sürenin az bir kesiminde bulunmuştur.
E. Bu bozukluk bir maddenin doğrudan fizyolojik etkilerine (örneğin kötüye kullanılabilen bir ilaca, tedavide kullanılan bir ilaca) veya başka bir genel tıbbi duruma bağlı değildir.
F. Otizm spektrum kapsamında bir bozukluk ya da çocuklukta başlayan bir iletişim bozukluğu öyküsü varsa, ek şizofreni tanısı konulabilmesi için gerekli diğer belirtilerin yanı sıra belirgin sanrı veya varsanılar en az bir aylık (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) süreyle eşlik etmelidir.

2.1.2. Epidemiyoloji

Şizofreni sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalarda sonuçlar, 0,11 ile 0,7/1000 arasında değişmekte olup nokta prevalansı %0,21- 0,7 arasında bildirilmiştir (13). Ülkemizde yapılan sistematik bir gözden geçirmede yaşam boyu görülme sıklığı diğer ülkelerden yüksek bulunmuş olup %0,89 olarak kaydedilmiştir (14).

Şizofreni, erkeklerde kadınlara göre daha erken başlama eğiliminde olup hastalık için ortalama başlangıç yaşı 15-25 yaş arasındadır (15). Kadınlarda, 40'lı yaşlarda ikinci bir zirve görülür ve hastalık erkeklere göre daha iyi gidişat gösterir (11, 16).

Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda şizofreni yaygınlığı ve sıklığı için cinsiyet açısından fark olmadığı kabul edilse de son yıllarda araştırmalar şizofreni yaygınlığı için erkek/kadın oranının 1,4/1 olduğuna işaret etmektedir (11, 14).

Sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda hastalığın prevalansı sosyoekonomik düzeyi yüksek olanlara göre daha fazla bulunmuştur. Bunun sosyoekonomik düzeyi düşük olanların daha çok stresörün olduğu bir yaşam şekline sahip olması, yetersiz bakım alması, enfeksiyon ajanlarına daha fazla maruz kalması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (2, 10). Ayrıca hastalığın şehirde yaşayanlarda daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Bu durum kırsal kesimde daha az hastane başvurusu olması nedeniyle tanı konulmadığı şeklinde yorumlanmıştır (17, 18).

Literatürde, şizofreni hastalarının sıklıkla kış ve ilkbaharın ilk aylarında doğmuş oldukları gösterilmiştir. Bu durumun viral enfeksiyona maruziyet veya beslenmeye bağlı olabileceği iddia edilmiştir (17, 19).

2.1.3. Etiyoloji

Şizofreni etiyolojisinde nöroanatomik deformiteler, nörotransmitter sistemdeki ve immün sistemdeki anormallikler ayrıca sinaptik budama gibi birçok faktörün yer aldığı düşünülmektedir (3). Bu komplike hastalığın patogenezi anlamak üzere çeşitli hipotezler ortaya atılmıştır:

2.1.3.1. Şizofreni ve Nörogelişimsel Hipotez

Şizofreni patogenezi açıklamak için kullanılan nörogelişimsel hipotez ilk kez Thomas Clouston tarafından tanımlanmıştır (20). Bu hipotez, şizofreninin hastalığın başlangıcından yıllar önce, hatta doğum öncesi dönemde başlayan anormal nörogelişimsel süreçlerin son aşaması olduğunu ileri sürer.

Prodromal dönemde dahi ventriküler dilatasyon, kortikal hacim kaybı ve sitopatolojik anormalliklerin varlığı, gliosis ve diğer nörodejeneratif bulguların

olmaması şizofrenide nörogelişimsel sürecin varlığını desteklemektedir (21). Nörogelişimsel hipoteze göre, genetik yatkınlık başta olmakla beraber, gebelik ve doğum komplikasyonlarından kaynaklanan beyin hasarı, beynin normal olgunlaşma sürecini bozmaktadır (22).

Şizofreni hastalarında yapılan geriye dönük çalışmalarda düşük doğum ağırlığı ve perinatal hipoksi gibi obstetrik komplikasyonların varlığı saptanmıştır (3, 16). Gebelik sürecinde saptanan Toxoplasma gondii, İnfluenza, Herpes simpleks virüsü tip-2 (HSV), sitomegalovirüs (CMV) gibi çeşitli maternal enfeksiyonlar ve gebelik döneminde artmış maternal C-reaktif protein (CRP) konsantrasyonları erişkin dönemde şizofreni gelişme riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (23, 24).

Şizofreni hastalarında görülen akuaduktus stenozu, araknoid ve septal kistler, korpus kollozum agenezisi gibi morfolojik anomalilerin, motor mental gelişim geriliği ile olan birlikteliği şizofreninin nörogelişimsel süreçle ilişkili olduğu hipotezini güçlendirmektedir (25). Aynı zamanda gebelik sırasında veya doğum sonrası stres maruziyetinin ergenlik veya erişkinlik yıllarında dopamin disregülasyonuna neden olarak şizofreni gelişme riskini arttırdığı gözlenmiştir (26).

2.1.3.2. Şizofreni ve Biyokimyasal Etkenler

Şizofreni ve biyokimyasal etkenler üzerindeki araştırmalar özellikle dopamin, serotonin, norepinefrin, glutamat ve Gama aminobütirik asit (GABA) gibi nörotransmitterler üzerinde yoğunlaşmıştır. Şizofreni etiyolojisinde en fazla adı geçen nörotransmitter dopamindir. Amfetamin ve kokain gibi dopaminerjik aktiviteyi arttıran maddelerin şizofreni benzeri bulgular oluşturabilmesi, dopamin D2 reseptörlerini bloke eden antipsikotik ilaçlarla şizofreni bulgularının iyileştirilebilmesi dopaminerjik hipotezi güçlendiren bulgulardır (26). Mezőlimbik yolakta bulunan dopaminerjik nöronların aşırı aktivasyonu sonucunda, psikozun pozitif belirtileri olan varsanı ve sanrılarının oluştuğu, mezokortikal yolakta dopamin aktivitesindeki yetersizliğe bağlı olarak da psikozun negatif belirtilerinin oluştuğu

düşünülmektedir. Yapılan bu çalışmalar sonucunda dopamin disregülasyonunun hastalık belirtilerine neden olduğu yönünde görüş birliği vardır (27).

Anterior singulat ve dorsolateral prefrontal korteks başta olmak üzere serebral kortekste, serotonin artışının şizofreni patogeneğinde rolü olduğu düşünülmektedir. Dopamin reseptörlerinin yanı sıra serotonerjik 5-Hydroxytryptamine 2A (5-HT2A) reseptörlerini de bloke eden antipsikotiklerin daha az yan etki yapması ve daha güçlü tedavi edici etkisinin olması serotonin antagonizması ile ilişkilendirilmiş olup bu durum şizofrenide serotonerjik sistemde bir bozukluk olabileceği düşüncesini desteklemiştir (28).

Şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda, beyinde ve beyin omurilik sıvısında noradrenalin düzeyi yüksek bulunmuş olup bu durumun dopamin artışına yol açtığı düşünülmektedir. Noradrenalinin hastalığın patogeneğinde diğer nörotransmitterler kadar etkili olduğu düşünülmesi de dopaminerjik aktivite üzerine olan etkisiyle şizofreni hastalarında sıklıkla relapsları arttırdığı ileri sürülmüştür (13).

Şizofreni etiopatogeneğinde rol aldığı düşünülen bir diğer çekirdek mekanizma da N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptörlerinin hipofonksiyonuna bağlı glutamat nörotransmisyonundaki bozukluktur. Dopaminin glutamaterjik nöronlar üzerinde düzenleyici etkisi olduğundan dopaminerjik sistemdeki bozuklukların, NMDA reseptörleri üzerinden glutamaterjik nörotransmisyonu etkileyebileceği düşünülmektedir (27, 29).

Beyinde inhibitör mekanizmalardan sorumlu olan GABA'nın azalması, dopaminerjik ve glutamaterjik nöronlar üzerindeki inhibisyonun ortadan kalkmasına ve dopaminerjik hiperaktivasyona yol açmaktadır (27).

2.1.3.3. Genetik Etkenler

Genetik yatkınlığın şizofrenide önemli rolü olduğu düşünülmektedir ve bu durum aile-ikiz-evlat edinme çalışmaları ile araştırılmıştır. Şizofreni hastalarının yakınlarında hastalığa yakalanma riski normal topluma göre yaklaşık 7-10 kat artmıştır. Ebeveynlerden biri hastaysa çocuklarda hastalık riski %12-14, her ikisi de hastaysa %35-46 arasındadır. Ebeveynlerde hastalık bulunmazken kardeşlerden birinde hastalık olması halinde risk yaklaşık %8'dir. İkiz çalışmalarında şizofreni hastasının tek yumurta ikizinde şizofreni konkordansı %47, dizigot ikizinde %12'dir

(13). Evlat edinme çalışmalarında ise biyolojik ebeveyni şizofreni hastası olan çocukların evlat edinilmesi durumunda şizofreni riskinin arttığı, biyolojik ebeveyn sağlıklı olduğunda evlat edinilen ailede şizofreni hastası bulunmasının evlat edinilen çocukta şizofreni riskini arttırmadığı görülmüştür (30, 31).

Büyük genom projesi (GWAS)'nde şizofreni ile ilişkilendirilen 108 gen lokusu tanımlanmıştır. Bu genlerin bir kısmının edinilmiş immünitede rol oynayan CD19 ve CD20B lenfositlerinde eksprese edilen genler olduğu görülmektedir (32). Ayrıca bazı genetik varyantların şizofreni olma riskini arttırdığı bilinmektedir. Bunlardan en iyi bilineni 22q11 kromozomundaki gen delesyonudur ve bu durum %30-40 artmış şizofreni riski ile ilişkilidir (26).

Şizofreni için önerilen aday genler DISC1, NRG1, COMT, NRG1, TCF4 ve NRXN1 olarak sıralanabilir. Şizofreni etiyolojisinde kalıtım özellikleri önemli yer tutmasına rağmen sadece genetik etkenler değil aynı zamanda, DNA'da değişiklik yapmamasına karşın, genin ifadenmesini etkileyen, epigenetik mekanizmalar da hastalığın oluşumuna katkı sağlamaktadır (33).

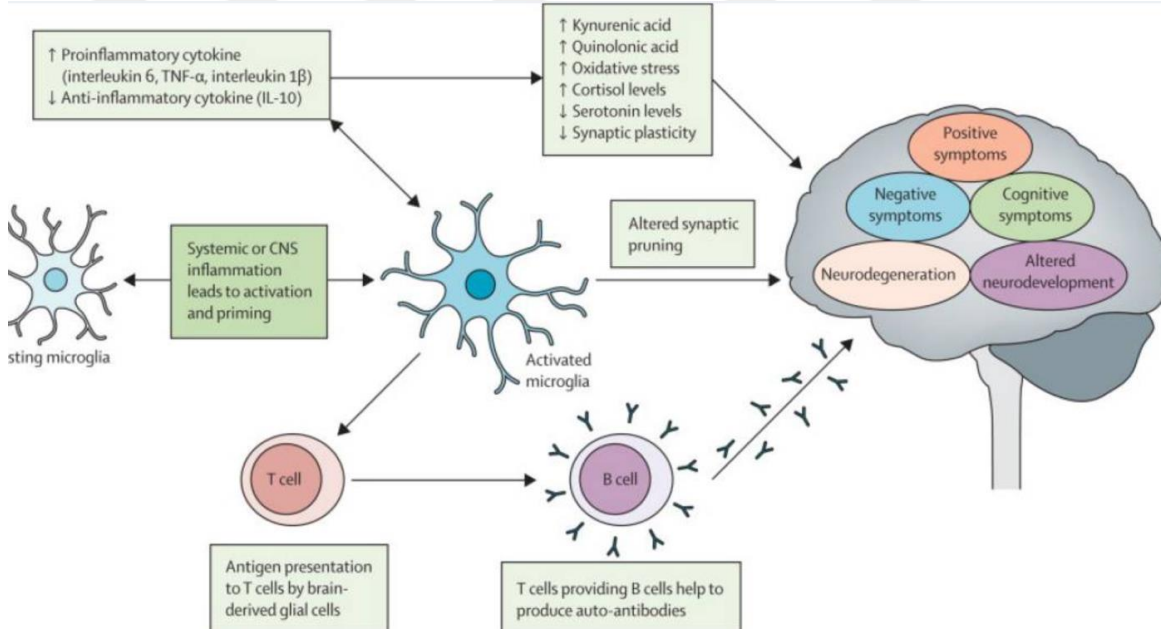
2.1.3.4. İmmün Hipotez

Şizofreni ve inflamatuvar süreçlerin ilişkisi üzerine pek çok araştırma yapılmıştır, bu araştırmalarda immün sistem değişiklikleri ve nöroinflamasyonun şizofrenide gözlenen ilerleyici nörolojik yıkımla ilişkili olduğu üzerinde büyük ölçüde uzlaşma sağlanmıştır. Bu hipoteze göre gelişimsel süreçte ortaya çıkan anormal immün yanıtın, genetik yatkınlık var olduğunda, nörotransmisyon dengesizlikleri, anormal nörogenez ve nörodejenerasyon dahil nörogelişimsel bozukluklara katkıda bulunarak şizofreni olma riskini artırdığı düşünülmektedir (34, 35). Yapılan pek çok çalışmada hem kronik hem de ilk atak psikoz hastalarının kanında ve beyin-omurilik sıvısında İnterlökin-6 (IL-6), Tümör Nekrozis Faktör-Alfa (TNF- α), IL-1 β ve interferon gama (IFN- γ) gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin artmış olduğu kaydedilmiştir (36, 37, 38).

NMDA reseptör antagonizması ve glutamaterjik hipofonksiyon, şizofrenide psikotik semptomların ve bilişsel işlev bozukluğunun altında yatan mekanizmalar olarak öne sürülmüştür. Şizofrenide, proinflamatuvar sitokinler gibi triptofanın bir

metaboliti olup doğal olarak oluşan tek NMDA reseptör antagonisti kinurenik asit konsantrasyonunun arttığını gösteren kanıtlar da mevcuttur (39). Kinürenin yolağındaki elementler, nörotoksik etkileri nedeniyle nörodejeneratif hastalıklarda bilişsel işlev bozukluklarından sorumlu tutulmaktadır (40).

Normalde istirahat halinde bulunan mikroglia hücreleri, santral sinir sisteminde (SSS) yaralanma ve inflamasyona neden olan faktörler, sistemik enfeksiyonlar gibi durumların varlığında aktive olur. Aktive olan mikroglia hücreleri, yüzey reseptörlerinin artışı gibi bir takım morfolojik değişiklikler göstererek T hücrelerini aktive eder, aynı zamanda pro-inflamatuar sitokinler ve serbest radikaller gibi pek çok inflammatuar molekülün salınmasını uyarır (39). Nörotrofik faktörler üreterek sinaps yapısını ve sinaptik budanmayı düzenleyen mikrogliaların kontrolsüz aktivasyonunun; inflamasyon sürecinin başlaması, ilerlemesi ve nörodejenerasyon gelişmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (39, 41). İmmün sistem elemanlarının psikoz gelişimindeki olası rolü şekil 1’de özetlenmiştir:



Şekil 1: Psikoz gelişiminde immün sistemin olası rolü (39)

2.1.3.5. Sinaptik Budama Hipotezi

Sinaps oluşumu ve inceltme dönemlerinde meydana gelen sinapsların seçici olarak ortadan kaldırılması işlemine sinaptik budama denir. Son on yıla kadar, sinaptik eliminasyonun birincil mekanizmaları hakkında çok az şey biliniyordu (4, 5). İnsanlarda sinaptik budama için doğrudan bir kanıt olmamasına rağmen, klinik öncesi hayvan modelleri bu fikri desteklemiştir. Hayvan çalışmalarından elde edilen kanıtlar, sinaptik budamanın doğum sonrası dönemde ve erken çocukluk döneminde serebellum ve nöromüsküler kavşakta, geç ergenlik ve genç erişkinlik döneminde ise kortikal alanlarda ve hipokampusta meydana geldiğini göstermektedir (42). Son çalışmalar, mikroglia ve tamamlayıcı sistem arasında sinaptik budama konusunda kayda değer bir iş birliğinin keşfedildiğini göstermektedir (6, 43). Özellikle apoptotik mekanizmaların devreye girmesi ile meydana geldiği düşünülen sinaptik budama evresinde apoptotik indükleyicilerin microglial aktivasyonu sağlayarak sinapsların elenmesine katkı sağladığı düşünülmektedir. Tipik olarak gelişen çocuklar ve ergenler üzerinde yapılan boylamsal MRG çalışmaları, muhtemelen daha yüksek derecede bağlantının altında yatan beyaz cevher hacimlerinde ilerleyici bir artış göstermektedir. Buna karşılık, ergenlik döneminde gri madde hacimleri önce artar, sonra azalır (44). Bu bulgular, sinaptik budamanın bu dönemlerde meydana gelmesiyle açıklanabilir. Fizyolojik olarak, ergenlik dönemindeki sinaptik kayıp, gri madde kaybına katkıda bulunur. Ergenlik döneminde gri madde hacmi kaybı ile sinaptik budama arasındaki fizyolojik ilişki göz önüne alındığında, aşırı sinaptik budamanın şizofreni ile ilişkili olabileceği varsayılmıştır (45). Beyin görüntüleme çalışmaları, şizofreni hastalarında gri madde hacminde daha fazla azalma olduğunu göstermiştir. Psikoz riski yüksek olan ve prodromal belirtileri olan olguların takibi ile yapılan boylamsal çalışmalar, bu düşüşün ilerleyici olabileceğini göstermiştir (46).

2.1.4. Tedavi

Şizofreni gibi kronik ruhsal bozukluğu olan bireyleri ve ailelerini hastalığın tanısı, etiyolojisi, seyri, tedavisi ve tedavi yan etkileri hakkında bilgilendirmek önemlidir. Bu durum tedavi sürecinin başında hasta ile doktoru arasında iyi bir

terapotik ilişki kurulmasını, hastanın güveninin kazanılmasını sağlayabilecek ve tedavide iş birliğini arttıracak önemli bir adımdır (47).

Hayatın her alanını etkileyen şizofrenide tedavi hedefleri, semptomları azaltmak ya da ortadan kaldırmak, yeti yitiminin azaltılması, sosyal ve mesleki işlevselliğin artırılması, hastalığın yıkıcı etkilerinin mümkün olduğunca azaltılmasıdır (48). Hastalığın gidiş ve sonlanışını önceden tahmin etmek oldukça zordur. Ancak, ilk tanı aldıktan sonra beş yıllık takip, hastanın prognozuyla ilgili bilgiler verebilir. Tedavide farmakolojik ajanlar ve psikososyal yöntemler bir arada kullanılır (22).

Antipsikotik ilaçlar farmakolojik tedavinin temel taşı oluşturur. Etki mekanizmasına ve yan etki profiline göre tipik (birinci kuşak) ve atipik (ikinci kuşak) olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Birinci kuşak antipsikotik ilaçların temel etki mekanizması mezolimbik dopaminerjik yolda dopamin reseptör 2 (D2) blokajıyla bu yoldaki hiperaktiviteyi baskılamaktır. Bu yolla şizofreninin pozitif belirtilerine etki ederler. İkinci kuşak antipsikotiklerin başlıca özellikleri 5HT2 ve D2 reseptörlerini değişik oranlarda bloke etmeleridir (27). Serotonerjik sistem üzerindeki etkileri sayesinde dopaminerjik nörotransmisyonu düzenleme özelliğine sahip ikinci kuşak antipsikotikler ile negatif belirtiler ve bilişsel becerileri iyileştirme amaçlanmıştır. Yapılan pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmalarında bir ajana klinik yanıtın alınabilmesi için striatal D2 reseptör doygunluğunun %65-70 oranında olması gerektiği ama aynı zamanda %80 üzerindeki reseptör doygunluğunun ekstrapiramidal yan etkilere yol açtığı gösterilmiştir (49).

Psikososyal yöntemler; bilişsel davranışçı terapi, destekleyici terapi, sosyal beceri eğitimi ve aile psikoeğitimini kapsamaktadır. Şizofreni tedavisinde farmakolojik tedaviler ile psikososyal yöntemlerin bir arada kullanılmasının tedavi etkinliğini arttırdığı bildirilmektedir (22).

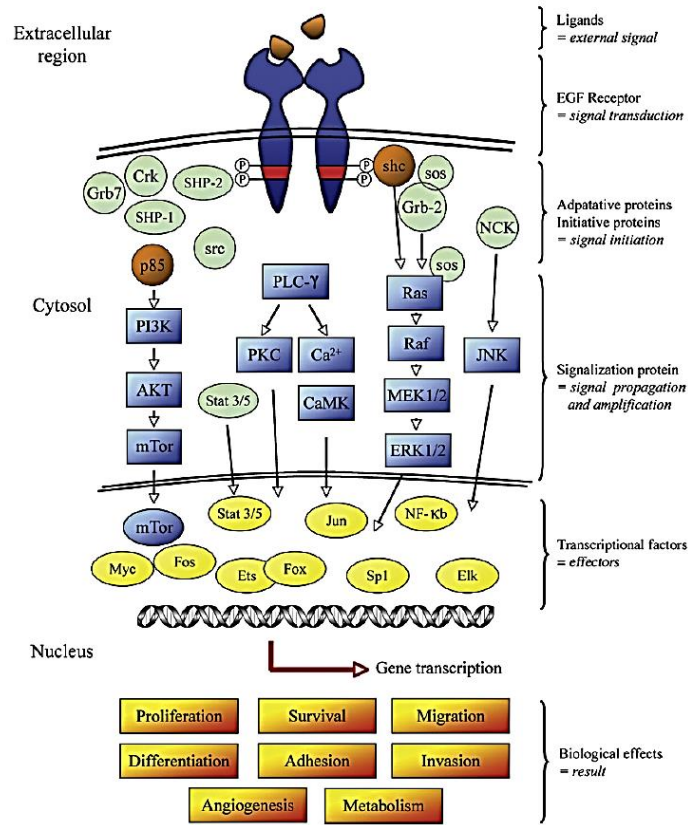
2.2. EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖR RESEPTÖRÜ (EGFR/HER1/ERBB1)

ErbB1 veya HER-1 olarak da bilinen epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR), yapısal olarak tirozin kinaz reseptörleri ile ilişkili ailenin bir üyesidir. Bu ailenin diğer üç üyesi: erbB2/HER2, erbB3/HER3 ve erbB4/HER4'tür. EGFR ilk keşfedilendir (50). EGFR, 7 numaralı kromozomun kısa kolunda p11.2 lokusunda bulunan 1186 amino asit uzunluğunda bir transmembran glikoproteindir (51). N-terminalden C-terminale doğru üç kısımdan oluşmaktadır;

1. Ekstrasellüler alanda ligand bağlama kısmı ve dimerizasyon kolu,
2. Hücre zarı boyunca uzanan hidrofobik kısım,
3. Sitoplazmik alanda hareketli jukstamembran segment, tirozin kinaz domain ve C-terminal kuyruk (52).

Şimdiye kadar, yedi ligandın bu reseptörü aktive ettiği bilinmektedir. Bu ligandlar; reseptöre yüksek afinite gösteren epidermal büyüme faktörü (EGF) ve yapısal olarak EGF'ye benzeyen transforme edici büyüme faktörü (TGF- α), heparin bağlayıcı EGF (HB-EGF) ve betaselülin (BTC) ile EGFR'ye düşük afinite gösteren Amphiregülin (AREG), epiregülin (EREG), epigen (EPGN) ve neuregulin (NRG)'den oluşmaktadır (50).

Spesifik ligandların hücre dışında reseptöre bağlanması ile EGFR aktivasyonu başlar. EGFR ligandları bu aktivasyonu doğrudan, jukstakrin, otokrin ve parakrin gibi farklı yollarla gerçekleştirebilirler. EGFR, ligand etkileşimi sonrasında homodimerizasyona veya heterodimerizasyona yol açan konformasyonel bir değişikliğe uğrar. Bu dimerizasyon ile karboksil ucunda bulunan tirozin rezidüleri üzerinde otofosforilasyon gerçekleşir. Böylece EGFR aktivasyonu, ikincil mesaj taşıyıcıların aktivitesini modüle eder ve gen transkripsiyonunu düzenler. Hücre çekirdeğinde bulunan transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu yoluyla da hücre çoğalması ve sağ kalımda görev alır (50, 53, 54). EGFR aktivasyonu ve sinyal yolağı Şekil-2'de özetlenmiştir:



Şekil 2: EGFR aktivasyonu ve sinyalizasyonu. Spesifik bir ligandın bağlanması, reseptörün homo- veya heterodimerizasyonunu ve tirozin kinaz alanının otofosforilasyonunu indükler. Bu aktivasyon, Ras/Raf/MEK/ERK, PI3K/AKT/mTOR, PLCγ/PKC ve CaMK ve Src/STAT 3/5 gibi sinyal yollarını aktive eder. Bu yollar, çeşitli biyolojik etkileri uyaran transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu gerçekleştirir (54).

EGFR; embriyo implantasyonunu ve plasenta gelişimini uyardığı için hem embriyogenez aşamasında hem de akciğerler, kalp, kemik, epitel doku, böbrek, karaciğer gibi çeşitli organların gelişiminde görev aldığı için organogenez aşamasında önemlidir. Ayrıca, EGFR; hücre proliferasyonunu, migrasyonunu ve yara iyileşmesini uyardığı için anjiyogenez aşamasında da görev alır. Farelerde yapılan deneylerde, EGFR gen delesyonu olan hayvanların nöral defekt ile dünyaya geldiği kaydedilmiştir. Bu bulgular üzerinden EGFR'nin, sinir sistemi dahil olmak üzere çeşitli doku ve organların büyümesi, farklılaşması, bakımı ve onarımında önemli bir yere sahip olduğu düşünülmektedir (50).

2.2.1. EGFR ve Sinir Sistemi

Uzun yıllar boyunca nörogenezin doğum öncesi dönem ile kısıtlı olduğu düşünülmüş ve erişkin dönemde beynin yeni nöron üretemeyeceği düşüncesi kabul edilmiştir. Ancak yapılan son çalışmalar fizyolojik koşullarda erişkin insan beyninde iki bölgede nörogenezin yaşam boyu sürdüğünü göstermiştir. Bunlar, hipokampusta dentat girusun (DG) subgranüler bölgesi (SGZ) ve lateral ventriküllerin subventriküler bölgesidir (SVZ) (55). Subventriküler bölgedeki hücrelerin EGFR eksprese ettiği ve EGF varlığında in vitro olarak büyütülürse multipotent ve kendi kendini yenileyebilen nörosferler oluşturduğu gösterilmiştir (56).

İlk olarak 1988'de EGFR'nin fare beyninde varlığı keşfedilmiş olup aynı çalışmada, yetişkin fare beynindeki astrositlerin düşük EGFR konsantrasyonuna sahipken yaralanmalardan sonra EGFR ekspresyonunun arttığı kaydedilmiştir. Yazarlar, bu durumu EGFR'nin reaktif astrositlere geçişte rol oynayabileceği düşüncesiyle açıklamışlardır (57). SVZ'den elde edilen nöral kök hücreler ile yapılan in vitro çalışmalar EGFR'nin astrositlerin çoğalmasında, farklılaşmasında ve nöronların sağ kalımında spesifik bir fonksiyonu olduğunu ileri sürmüştür. Aynı zamanda EGFR oligodendrogenez ve nörit büyümesini de düzenler. Demiyelinizan bir hasardan sonra, SVZ'de mikroglia tarafından üretilen faktörler, nöral kök hücreleri oligodendrosit kök hücrelere farklılaşmaya teşvik eder ve EGFR ekspresyonu ile hasarı onarmak için oligodendrogenez uyarılır (50). Bunun yanı sıra özellikle amphiregülin, epiregülin, epigen ve neuregulin gibi nörotrofik faktörler EGFR üzerinden oligodendrogenez ve nörogenezin düzenlenmesinde görev alırlar.

2.2.2. EGFR ve Şizofreni

Yapılan çalışmalarda, şizofrenide BDNF, NGF gibi nörotrofik faktörler ve bu ligandlara ait reseptörlerin düzeylerinde anlamlı farklılıklar bulunmuş olması şizofreni patogenezinde diğer nörotrofik faktörlerle ilgili yeni araştırmalar yapılmasına yönlendirmiştir.

Oligodendrogenezin araştırıldığı bir çalışmada in vivo ortamda fare oligodendrositlerinde EGFR sinyal yolağı bloke edildiğinde, oligodendrosit sayısında

ve morfolojisinde değişiklikler olduğu kaydedilmiş, bu durumun miyelin kılıf kalınlığında incelmeye ve santral sinir sistemi aksonlarında daha yavaş ileti hızına yol açtığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada farelerde gözlenen eylem azlığı ve sosyal disfonksiyon gibi belirtiler; motor retardasyon ve sosyal geri çekilme sergileyen kronik şizofreni hastalarının negatif semptomlarıyla benzer bulunmuştur. Bu farelerde amfetamin duyarlılığında artışa yol açtığı dūřünölen beyaz cevherdeki EGFR sinyal yolaklarının da şizofreni hastalarının pozitif semptomlarının altında yatabileceği ileri sürölmüştür (58). Olgun oligodendrositler, miyelin kılıf yapımında ve oligodendrosit farklılaşmasında rol oynayan dopamin reseptörlerini (D2 ve D3) eksprese eder. D2 ve D3 reseptörlerinin ekspresyonundaki bir eksiklik, miyelin yapımında görev alan oligodendrositlerin sayısını azaltır. Buna karşılık, artan dopamin, yetişkin beynindeki nöral kök hücrelerin çoğalmasını sağlayan EGFR aktivasyonunu uyarır. Bu nedenle, EGFR'nin şizofrenide gözlenen bazı miyelinizasyon bozukluklarını açıklayabilen dopamin kaynaklı oligodendrogenезin önemli bir düzenleyicisi olduğu dūřünölmektedir (8).

Astrositler, sinaps oluşumunda ve beyin plastisitesinde düzenleyici role sahiptir. Ayrıca immün sistemin etkisiyle mikrogial fonksiyonları düzenlemektedir (59). Astrositler sitokin üretebilirler ve ayrıca aktive olduklarında inflamatuvar reaksiyondan sorumlu reaktif oksijen radikalleri gibi maddeler üretirler. Birçok çalışmada, şizofrenideki nöroinflamatuvar patolojide bozulmuş astrosit fonksiyonlarının önemli rol oynadığı kaydedilmiştir (60). Astrositlerin çoğalmasında, farklılaşmasında ve saę kalımında rol oynadığı dūřünölen EGFR, şizofrenideki bozulmuş astrosit fonksiyonlarında da etkili olabilir.

Daha önceki çalışmalarda dopaminin EGFR'yi aktive ettiği ve EGF salınımını arttırarak subventriköler bölgedeki nöral kök hücre proliferasyonunu uyardığı gösterilmiştir (61). Kronik şizofreni tanılı 32 hastanın beyin dokusundan örnekler alınarak yapılan bir postmortem çalışmada; prefrontal kortekste EGFR ekspresyonu artarken ligandı EGF konsantrasyonun bu bölgede azaldığı saptanmıştır. şizofreni hastalarında gözlenen EGF/EGFR anormalliği, bu hastalıkta gözlenen hem yapısal hem de fenotipik bozukluklar için moleköler bir temel sağlayabilir. Ancak bu etiyolojik argöman varsayımsaldır ve deneysel olarak incelenmeye devam

edilmektedir (62). Şizofrenide artan reseptör sayısı mı yoksa azalan ligand konsantrasyonu mu daha baskın bir role sahip hala belirsiz olsa da EGFR ekspresyonunun artışı, şizofreninin dopaminerjik hiper-fonksiyon hipotezi ile de tutarlıdır.

2.3. AMPHİREGÜLİN (AREG)

Nörogelişimsel hipotezin öne sürülmesinden sonra nörotrofik hormonların şizofrenideki rolü oldukça sık araştırma konusu olmuştur. Daha sonra sinaptik budamanın, olası kanıtlarla güçlü bir şekilde hipotezler arasına girmesi ile bu alandaki çalışmalar hız kazanmıştır. İlk olarak NGF, BDNF üzerine yapılan çalışmalarda şizofrenide nörotrofik faktörlerde belirgin olarak azalma olduğu gösterilmiştir. Patogenezi daha fazla aydınlatmaya yönelik yapılan çalışmalarda neuregulin grubu araştırılmıştır ve yapılan çalışmalarda bu nörotrofik hormonların da şizofrenide azaldığı gösterilmiştir. Son yıllarda özellikle antiapoptotik süreçlerdeki rolü nedeniyle kanser metabolizmasında sıkça araştırılan ve neuregulin ile benzer reseptör ailesinden olan amphiregulinin nörotrofik etkileri literatürde giderek önem kazanmaktadır.

Amphiregülin, 1980'de Shoyab ve arkadaşları tarafından insan meme karsinomundan izole edilerek tanımlanan bir glikoproteindir. AREG geni, 10 kb uzunluğunda olup 4q13.3 kromozom bandı üzerinde bulunur. AREG, 252 aminoasitlik transmembran prokürsörü olan pro-AREG şeklinde sentezlenir. Plazma membranından ektodomainlerde proteolitik enzimler ile bölünerek, çözünür AREG proteini olarak salınır. Bu olaya disintegrin ve metalloproteinaz (ADAM) ailesinin (ADAM-17 olarak da bilinir) bir üyesi olan tümör-nekroz faktör-alfa dönüştürücü enzimi (TACE) aracılık eder (54, 63).

Olgun, çözünür AREG, disülfid bağlantılarında yer alan altı sistein sayesinde 3 halkalı yapı oluşturur. AREG'in amino-terminal alanı hidrofilitiktir ve bir N-glikozile heparin bağlama alanı içerir. Karboksi-terminal alanı, EGF benzeri bir alana sahiptir ve EGF'nin kendisi de dahil olmak üzere EGF benzeri büyüme faktörü ailesinin tüm diğer üyeleriyle dikkate değer bir homoloji gösterir (EGF'nin kendisi ile %38; TGF- α , HB-EGF, EREG, BTC, NRG'ler ile %32 homoloji) (54).

AREG'in düşük konsantrasyonlarda etkinliği düşüktür ancak daha yüksek konsantrasyonlarda biyolojik aktivitesi diğer ligandlara benzerdir. Aktive olan AREG, reseptörleri aracılığıyla otokrin, parakrin, jukstakrin ve sağlıklı dokulardan sistemik dolaşıma sekrete edilerek endokrin yolla sinyal iletiminde rol almaktadır. Böylece AREG multikrin sinyal yolağı ile etki etmektedir (64).

AREG; plasenta, over, testis, kalp, pankreas, dalak, kemik iliği, kan, böbrek, akciğer, kolon ve meme dahil olmak üzere birçok normal dokuda tespit edilmiştir (63). Ayrıca, AREG'in erişkin beyninde ventriküler sistem koroid pleksusta ve hipokampusta eksprese edildiği gösterilmiştir. Bu da AREG'in erişkin beyninde nöral kök hücre proliferasyonu ve nörogenezin düzenlenmesine katılabileceğini düşündürmüştür (65). Daha önceki çalışmalarda siyatik sinirin kesilmesinin ardından AREG ekspresyonunun arttığı ve AREG konsantrasyonunun artırılmasının fare dorsal kök ganglionlarından aksonal büyümeyi uyardığı, ayrıca AREG'in yetişkin duyu nöronları için bir otokrin hayatta kalma faktörü olarak görev yaptığı bulunmuştur (58, 67). Bu sonuçlar, AREG'in nöronların hayatta kalması ve yenilenmesi için önemli olduğunu göstermektedir.

AREG, epitel hücreleri, fibroblastlar ve immün sistem hücreleri (dendritik hücreler, nötrofiller, mast hücreleri ve lenfositler) dahil olmak üzere farklı hücre tiplerinin çoğalmasını, apoptozunu ve göçünü modüle eder (63). AREG'in ayrıca birçok dokuda proinflamatuvar sitokinlerin aşırı ekspresyonunu indüklediği de bildirilmiştir (68).

İnflamasyon ve yaralanma sırasında AREG, farklı dokularda farklı savunma ve onarım mekanizmalarına katılır. Literatürde, doğal ve edinilmiş immün sistem hücrelerinin büyük çoğunluğunun, çeşitli inflamatuvar veya fizyolojik koşullar altında AREG ürettiği gösterilmiştir. Eozinofil ve nötrofillerin IL-33 tarafından uyarılması ile salınan AREG, doku hasarının onarılmasına yardımcı olur. Bazofiller ve mast hücreleri tarafından salınan AREG, düzenleyici T hücre (Treg) işlevlerini güçlendirerek inflamatuvar yanıtı düşürür ve Th1 hücrelerinin işlevini baskılar. AREG, edinilmiş immün sistem hücreleri tarafından salındığında Treg hücreleri ile doku onarımına da yardımcı olur. AREG'in, Th2 hücreleri aracılığı ile helmint enfeksiyonunu ortadan kaldırdığı, Th17 ile hücrelerin büyümesine, çoğalmasına,

farklılaşmasına ve invazyonuna katkı sağladığı ve sitotoksik CD8 T hücreleriyle tümör büyümesine neden olduğu bilinmektedir (61).

Santral sistemi ile ilgili çalışmalar oldukça kısıtlı olup giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Hipoksi ve serebral iskemi, endoplazmik retikulum stresini indükleyerek glial hücrelerde apoptoza yol açar. Yapılan bir çalışmada AREG'in korteks ve striatumdaki hipoksik/iskemik koşullara yanıt olarak kontrol seviyelerine göre dikkate değer bir şekilde arttığı kaydedilmiştir. AREG'in, proinflamatuvar sitokin üretimini indükleyerek inflamatuvar reaksiyonlar aracılığıyla doğrudan veya nörojenezi ve proliferasyonu uyararak dolaylı yoldan yeterli sayıda glial hücreyi, endoplazmik retikulum stresinin neden olduğu hücresel hasardan koruduğu düşünülmektedir (9).

Sonuç olarak şizofreni patogenezinde anahtar rol oynayan hem inflamatuvar hipotez hem de sinaptik budama hipotezi ile ilişkisi sebebiyle amphiregülin, şizofreni patogenezinin ışık tutmaya yardımcı olabilir.

2.4. ŞİZOFRENİ VE BİYOBELİRTEÇLER

Şizofrenide erken tanı, bireyselleştirilmiş tedavi, tedavi uyumu, relapsların önlenmesi büyük önem taşımaktadır. Bu durumla bağlantılı olarak, şizofreni hastalığında biyobelirteçlerin olmaması, hastalığın klinik yönetiminde büyük güçlük oluşturmaktadır.

Son yıllarda hastalığın prodromal dönemde tanısı, uygulanacak tedavi protokolü, tedaviye yanıt, hastalığın seyri gibi alanlarda biyobelirteç çalışmaları yapılmaktadır. Bu çalışmalar merkezi (santral sinir sistemi) ve periferik (kan örnekleri) kaynaklı biyobelirteçler olarak ikiye ayrılır. Genel olarak çalışmalar nörotrofik faktörler, nöroimmün sistem, nörotransmitterler ve epigenetik düzenlemeler üzerinde yoğunlaşmıştır (70). Son yıllarda hastalığa özgü biyobelirteç geliştirme çalışmaları ağırlık kazanmış olsa da henüz kesin, genelleştirilebilecek, ucuz, kolay uygulanabilen biyobelirteçlere ulaşılamamıştır.

Yapmayı planladığımız çalışma şizofreni patogenezinin ışık tutabilir ve bu sayede diagnostik biyobelirteç çalışmalarını destekleyebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA EVRENİ

Bu araştırma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu'ndan 1 Aralık 2020 tarihinde 481 protokol numarası ile onay alınmıştır.

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir.

Prof. Dr. Mazhar Osman Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi polikliniklerine başvuran veya yatarak tedavi gören 18-45 yaş arası, en az ilkokul mezunu, araştırma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmak için yazılı ve sözel onam vermiş, DSM-5'e göre şizofreni tanısı alan hastalar ve polikliniğe başvuran sosyodemografik özellikler açısından hastalarla benzer olan sağlıklı kontrollerden oluşmaktadır.

3.2. ÖRNEKLEM SEÇİMİ

Prof. Dr. Mazhar Osman Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi polikliniklerine başvuran veya yatarak tedavi gören 18-45 yaş arası, en az ilkokul mezunu ve araştırma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmak için yazılı ve sözel onam vermiş olan, DSM-5'e göre ilk kez psikotik hastalık spektrumuna ait bir tanı konulan her iki cinsiyeti de içeren 73 hasta ve sosyodemografik özellikler açısından hastalarla benzer, daha önceden psikiyatrik herhangi bir şikayeti olmayan ve yapılan görüşmede psikiyatrik bir hastalığı olmadığı anlaşılan 77 sağlıklı kontrolden oluşmaktadır.

Çalışmaya ilk kez psikotik hastalık spektrumuna ait bir tanı konulan toplam 80 hasta alındı. Ancak 1 hasta, tanısı daha sonra psikotik özellikli depresyon olarak değiştiğinden; 5 hasta, tanısı daha sonra bipolar duygudurum bozukluğu olarak

değiştirdiğinden; 1 hasta psikoaktif madde kullanmadığını beyan etmesine rağmen idrarda madde metabolitinin pozitif çıkması nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya 73 hasta ve 77 sağlıklı kontrol olmak üzere 150 gönüllü dahil edildi.

3.2.1. Hastalar İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18-45 yaş arasında olmak
- En az ilkokul mezunu olmak
- Zeka geriliği olmaması
- İletişimi etkileyecek ölçüde görme ve işitme probleminin olmaması
- DSM-5 kriterlerine göre şizofreni tanısı almış olmak
- Komorbid psikiyatrik hastalığının bulunmaması
- Tıbbi kayıtlarında kronik inflamatuvar bir hastalık öyküsünün bulunmaması
- Kafa travması öyküsünün olmaması
- Alkol ve/veya madde kullanım bozukluğunun olmaması
- Araştırma hakkında bilgilendirildikten sonra hasta ve/veya vasisinin çalışmaya katılmaya onay vermiş olması.

3.2.2. Sağlıklı Kontroller İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18-45 yaş arasında olmak
- En az ilkokul mezunu olmak
- Zeka geriliği olmaması
- İletişimi etkileyecek ölçüde görme ve işitme probleminin olmaması
- Birinci ve/veya ikinci derece yakınları arasında şizofreni ve/veya başka bir psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmaması
- Tıbbi kayıtlarında kronik inflamatuvar bir hastalık öyküsünün bulunmaması
- Kafa Travması öyküsünün olmaması
- Alkol ve/veya madde kullanım bozukluğu olmaması
- 1.ve/veya 2. derece akrabalarında şizofreni ve/veya benzeri bir psikiyatrik bozukluğun bulunmaması
- Araştırma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmaya onay vermiş olması

3.2.3. Tüm Gruplar İçin Dışlama Kriterleri

- 18-45 yaş aralığında olmamak
- Mental retardasyon tanısının olması
- İletişimi etkileyecek ölçüde görme ve/veya işitme probleminin bulunması
- Psikiyatrik hastalığının bulunması
- Birinci ve/veya ikinci derece yakınları arasında şizofreni ve/veya başka bir psikiyatrik hastalık tanısı bulunması (Sağlıklı kontroller için)
- Tıbbi kayıtlarında kronik inflamatuvar bir hastalığının bulunması
- Psikiyatri dışı ilaç kullanımının bulunması
- Kafa travması öyküsünün bulunması
- Alkol ve/veya madde kullanım bozukluğunun bulunması
- Araştırma hakkında bilgilendirildikten sonar, hasta ve/veya vasisi veya sağlıklı kontrolün çalışmaya katılmaya onay vermemesi.

3.3. VERİ TOPLAMA VE DEĞERLENDİRME ÖLÇEKLERİ

3.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu:

Çalışmanın amacına yönelik araştırmacılar tarafından, hastalar ve sağlıklı kontroller için hazırlanan iki farklı veri formudur. Yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durum ve çalışma durumu gibi sosyodemografik özellikler ile hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi ve tedaviye başlama yaşı gibi hastalığa ait verileri değerlendiren görüşme formudur. Ayrıca boy, kilo değerleri ve sigara kullanıp kullanmadığı bu forma kaydedilmiştir.

3.3.2. DSM-5 Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Görüşme (SCID-5):

Tanı güvenilirliğini sağlamak amacıyla hastalara yapılandırılmış klinik görüşme formları uygulanmıştır. DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme-Klinisyen Versiyonunun (SCID-5) Türkçeye uyarlanması ve güvenilirliği çalışması Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniği'nde Aydemir ve ark tarafından yapılmıştır (8). SCID-5, 10 modülden oluşmaktadır. 32 tanısal kategoride ayrıntılı tanı ölçütleri, 17 tanısal kategoride ise yalnızca araştırmacı sorular yer almaktadır.

3.3.3. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANNS):

PANSS, hastalığın şiddetini değerlendirmek amacıyla kullanılan 30 maddelik ve 7 puanlı şiddet değerlendirmesi içeren yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir (64). Değerlendirilen 30 psikiyatrik parametreden 7 tanesi pozitif sendrom alt ölçeğine, 7 tanesi negatif sendrom alt ölçeğine ve geri kalan 16 tanesi genel psikopatoloji alt ölçeğine aittir. Ölçeğin Türkçe güvenirlik ve geçerlik çalışması, Kostakoğlu ve ark. tarafından yapılmıştır (65).

3.4. İŞLEM

Araştırmamıza Prof. Dr. Mazhar Osman Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yatarak ve/veya polikliniklerince ayaktan takip edilen, dâhil edilme ve dışlama ölçütlerine göre ardışık olarak 76 tedavi almamış ilk atak psikoz tanılı hasta ve 77 sağlıklı kontrol alınmıştır. Katılımcılara araştırmanın herhangi bir aşamasında sebep göstermeksizin araştırmadan çekilebilecekleri ifade edilmiştir.

Çalışmaya katılan tüm hastaların ve sağlıklı kontrollerin, çalışmanın amacı hakkında bilgi veren, bilgilendirilmiş onam formu ile onayları alınmıştır. DSM-V tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı konan hastalara, sosyodemografik ve klinik veri formu doldurulmuştur ve PANSS uygulanmıştır. Sağlıklı kontrollerin sosyodemografik veri formu doldurulmuştur. Takip edilen süreçte 3 hasta affektif bozukluk tanı spektrumunda değerlendirildiği için çalışmadan çıkarılmıştır.

Hastalar ve sağlıklı kontrollerden, bir gece açlık sonrası sabah 08:00 ile 11:00 saatleri arasında (5 µmL) jelli pıhtılaştırıcı tüplere venöz kan örnekleri alındı. Kan örnekleri pıhtılaşmayı kolaylaştırmak için 2 saat oda sıcaklığında bırakıldı, ardından serum elde etmek için 3000 rpm'de 20 dakika 4 °C de santrifüjlendi. Serum godelere alınarak (0.5 µmL), tahlile kadar -80°C'de saklandı.

EGFR ve Amphiregülin serum konsantrasyonları, ticari kitler kullanılarak, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) metodu ile ölçüldü. [EGFR:(E-EL-H0060; Lot No:XIFIA9IVA9, Human EGFR Elisa Kiti, Elabscience, USA), AR:(E-EL-H0237; Lot No:ALTTREJL97, Human AR Elisa Kiti, Elabscience, USA)]. Çalışma protokolleri, üreticinin talimatlarına göre yapıldı ve otomatik ELISA

sistemleri kullanıldı (Allsheng, China). Ölçüm varyansını en aza indirmek için, tüm deneklerin protein konsantrasyonları aynı gün ölçüldü. Her test için intra-assay CV %10'dan az ve inter-assay CV %10'dan azdı ve önemli bir çapraz reaktivite veya etkileşim gözlenmedi.

3.5. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki Kare testi ve Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk gösteren parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Ve Klinik Veriler

Araştırmamız, yaşları 18 ile 48 arasında değişmekte olan, 60'ı (%40) kadın ve 90'ı (%60) erkek olmak üzere toplam 150 gönüllü ile yapılmıştır. Araştırmada 73'ü (%48,7) hasta ve 77'si (%51,3) sağlıklı olmak üzere 2 grup incelenmiştir. Çalışma parametrelerinin dağılımı tablo 2'de özetlenmiştir:

Tablo 2: Çalışma parametrelerinin dağılımı

		Min-Max	Ort±SS
Yaş		18-47	29,77±7,92
Boy (n=146)		149-194	170,01±9,26
Kilo (n=146)		35-125	69,38±15,27
BKİ (n=146)		14,48-40,79	23,87±4,27
PANSS genel psikopatoloji (n=73)		33-93	58,53±10,77
PANSS pozitif (n=73)		21-41	32,85±4,49
PANSS negatif (n=73)		20-46	29,21±5,29
PANSS Toplam (n=73)		80-142	119,58±12,78
Amphiregülin (medyan)		4,36-565,14	130,84±91,66 (112,6)
Egfr (medyan)		0,005-12,546	2,37±2,41 (1,8)
Hastalık başlangıç yaşı (n=73)		14-45	27,99±7,58
		n	%
Eğitim durumu	İlkokul (1-5)	23	15,3
	Ortaokul (5-8)	17	11,3
	Lise (8-12)	49	32,7
	Üniversite ve üzeri (12 ve üzeri)	61	40,7
Sigara	İçmiyor	70	46,7
	İçiyor	80	53,3
Cinsiyet	Kadın	60	40
	Erkek	90	60
Hastalık süresi (n=73)	1 gün-1 ay	8	11
	1 ay-6 ay	20	27,4

	6 ay ve üzeri	45	61,6
Medeni durum	Bekar	94	62,7
	Evli	56	37,3
Meslek	Çalışmıyor	78	52
	Çalışıyor	72	48
Hastalık başlangıç yaşı grup (n=73)	18 yaş altı	9	12,3
	18-30 yaş	40	54,8
	30-45 yaş	24	32,9

Çalışmaya katılan olguların yaşları 18 ile 47 arasında değişmekte olup, hasta grubunun yaş ortalaması $29,63 \pm 7,59$ yıl, sağlıklı grubun yaş ortalaması $29,9 \pm 8,26$ yıldır. Tüm katılımcıların boy ve kilosu ölçülüp beden kitle indeksleri (BKİ) hesaplanmıştır. Ölçüm sonucunda boyları 149 ile 194 santimetre (cm) arasında değişmekte olup, hasta grubun ortalama $170,19 \pm 10,51$ cm, sağlıklı grubun ortalama $169,86 \pm 8,03$ cm'dir. Kiloları 35 ile 125 kilogram (kg) arasında değişmekte olup, hasta grubunda ortalama $68,22 \pm 17,86$ kg, sağlıklı grubunda ortalama $70,43 \pm 12,54$ kg'dır. BKİ değerleri 14,48 ile 40,79 arasında değişmekte olup, hasta ve sağlıklı grupta sırasıyla ortalama $23,34 \pm 4,85$ ve $24,34 \pm 3,63$ 'tür.

Çalışmaya katılan gönüllülerin kadın erkek oranlarına bakıldığında; hasta grubunun 45 (%61,6)'i erkek, 28 (%38,4)'i kadın; sağlıklı kontrol grubunun 32 (%41,6) 'si kadın, 45 (%58,4)'i erkek olarak saptanmıştır. Hasta grubunun %19,2' si ilkokul, %11'i ortaokul, %28,8'i lise ve %41,1'i üniversite ve üzeri mezunudur. Sağlıklı grubun %11,7'si ilkokul, %11,7'si ortaokul, %36,4'ü lise ve %40,3'ü üniversite ve üzeri mezunudur. Sigara kullanımlarına bakıldığında hasta grubunun %53,4'ü sigara kullanmazken, %46,6'sı kullanmaktadır. Sağlıklı kontrol grubu katılımcılarının sigara kullanma oranları ise katılımcıların %59,7'si sigara kullanırken %40,3'ü sigara kullanmamaktaydı.

Hasta grubunun %82,2'si herhangi bir işte çalışmıyorken sağlıklı kontrol grubunun %76,6'sı çalışmaktadır. Hasta grubun %27,4'ü evliyken %72,6'sı bekar, boşanmış ya da duldu. Kontrol grubunun ise %46,8'si evli olup %53,2'si bekar, boşanmış ya da duldu. Tüm katılımcıların sosyodemografik özellikleri tablo 3'te özetlenmiştir:

Tablo 3: Gruplar arasında çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

		Hasta Grubu	Sağlıklı Grup	p
		(Min-Max)-(Ort±SS)	(Min-Max)-(Ort±SS)	
Yaş		(18-47)-(29,63±7,59)	(18-47)-(29,9±8,26)	¹ 0,838
Boy		(149-194)-(170,19±10,51)	(153-193)-(169,86±8,03)	¹ 0,832
Kilo		(35-125)-(68,22±17,86)	(50-103)-(70,43±12,54)	¹ 0,393
BKİ		(14,48-40,79)- (23,34±4,85)	(17,86-35,64)- (24,34±3,63)	¹ 0,159
Amphiregülin		(4,36-565,14)- (129,41±92,12 (113,6))	(6,36-449,39)- (132,2±91,8 (101,9))	² 0,870
Egfr (medyan)		(0,039-11,226)-(2,2±2,08 (1,8))	(0,005-12,546)-(2,52±2,7 (1,7))	² 0,998
		n (%)	n (%)	
Eğitim durumu	İlkokul	14 (%19,2)	9 (%11,7)	³ 0,561
	Ortaokul	8 (%11)	9 (%11,7)	
	Lise	21 (%28,8)	28 (%36,4)	
	Üniversite ve üzeri	30 (%41,1)	31 (%40,3)	
Sigara	İçmiyor	39 (%53,4)	31 (%40,3)	³ 0,106
	İçiyor	34 (%46,6)	46 (%59,7)	
Cinsiyet	Kadın	28 (%38,4)	32 (%41,6)	³ 0,689
	Erkek	45 (%61,6)	45 (%58,4)	
Medeni durum	Bekar	53 (%72,6)	41 (%53,2)	³ 0,014*
	Evli	20 (%27,4)	36 (%46,8)	
Meslek	Çalışmıyor	60 (%82,2)	18 (%23,4)	⁴ 0,000*
	Çalışıyor	13 (%17,8)	59 (%76,6)	

¹Student t Test²Mann Whitney U Test³Ki-Kare Test⁴Continuity (Yates) Düzeltmesi

*p<0,05

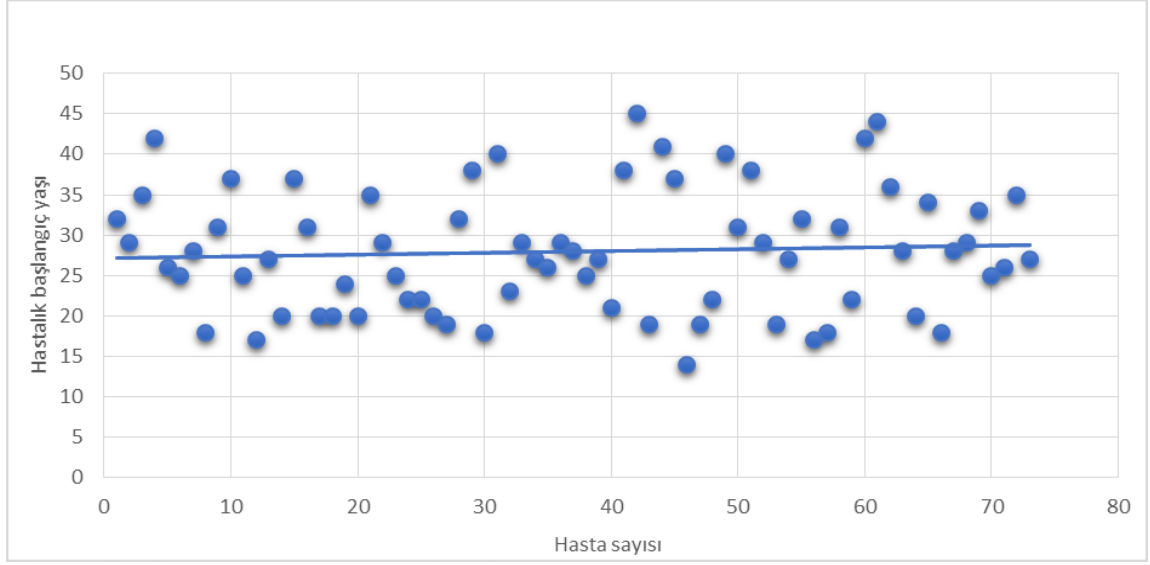
Hasta grubunda cinsiyetler arası farklılıklar incelendiğinde hastalık başlangıç yaşının kadın hastalarda 17-44 yaş arasında değişmekte olup ortalamasının 28,00±8,02 olduğu görülmüştür. Çalışmaya katılan erkek hastaların hastalık başlangıç yaşı 17-45 yaş arasında değişmekte olup ortalama 27,98±7,39 olarak hesaplanmıştır. Bulgular tablo 4'te özetlenmiştir:

Tablo 4: Hasta grubunda cinsiyetler arasında çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

		Kadın	Erkek	P
		(Min-Max)-(Ort±SS)	(Min-Max)-(Ort±SS)	
Yaş		(18-43)-(30,21±7,62)	(19-47)-(29,27±7,64)	0,582 ¹
Boy		(149-175)- (160,11±7,01)	(165-194)- (176,67±6,51)	<,001 ¹
Kilo		(35-98)-(56,22±13,34)	(50-125)-(75,93±16,14)	<,001 ¹
Amphiregülin		(4,36-565,14)- (135,98±121,25)	(6,17-292,17)- (125,32±69,44)	0,717 ¹
Egfr		(0,039-11,226)- (2,2±2,08 (1,8))	(0,04-11,23)- (2,31±2,31)	0,973 ¹
Hastalık başlangıç yaşı		(14-44)-(28,00±8,02)	(17-45)-(27,98±7,39)	0,955 ¹
PANSS	Pozitif	(23-40)-(32,89±4,01)	(21-41)-(32,82±4,81)	0,918 ¹
	Negatif	(21-45)-(28,50±5,04)	(20-46)-(29,64±5,45)	0,345 ¹
	Genel	(41-93)-(61,93±11,64)	(33-73)-(56,42±9,74)	0,064 ¹
	psikopatoloji	(99-137)-	(80-142)-	0,420 ¹
	Toplam	(121,25±11,35)	(118,53±13,61)	
		n (%)	n (%)	
Medeni durum	Evli	10 (%35)	10(%22,2)	0,282 ²
	Bekar	18(%64,3)	35(%77,8)	

¹Mann Whitney U Test ²Ki-Kare Test

Hasta grubunun hastalık süresine bakıldığında; %11’inde hastalık süresinin 1 gün ile 1 ay arasında olduğu, %27,4’ünde 1 ay- 6 ay arasında değiştiği ve %61,6’sında 6 ay ve üzerinde olduğu saptanmıştır. Hastalık başlangıç yaşı 14-45 yaş arasında değişmekte olup ortalama olarak 27,99±7,58’dir. Hastaların, %12,3’ünün hastalık başlangıç yaşı 18 yaş altındayken, %54,8’inin 18-30 yaş arasında ve %32,9’unun 30-45 yaş arasındadır. Hastalık başlangıç yaşının dağılımı şekil 3’te gösterilmiştir:

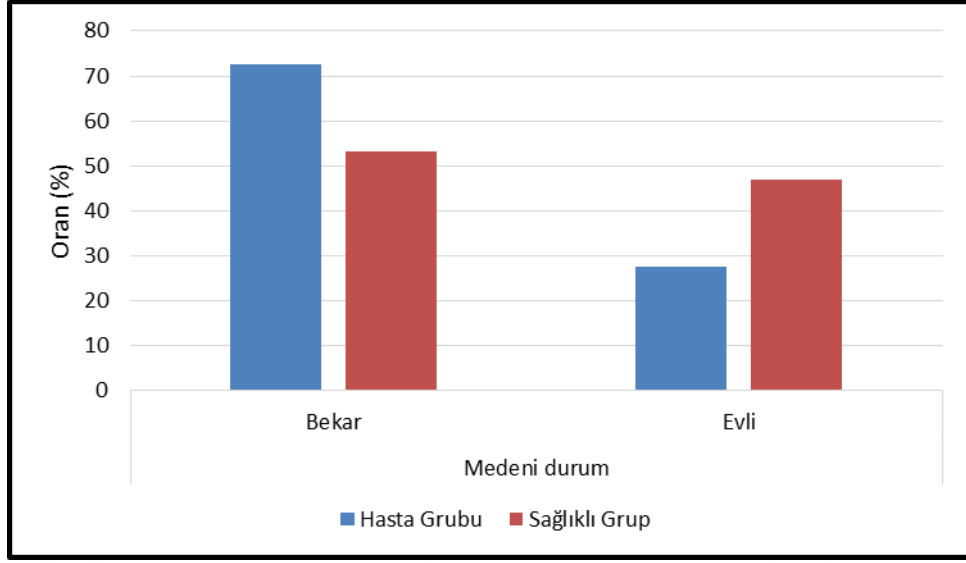


Şekil 3: Hasta grubunda hastalık başlangıç yaşı

4.2. Sosyodemografik ve Klinik Verilerin Karşılaştırılması

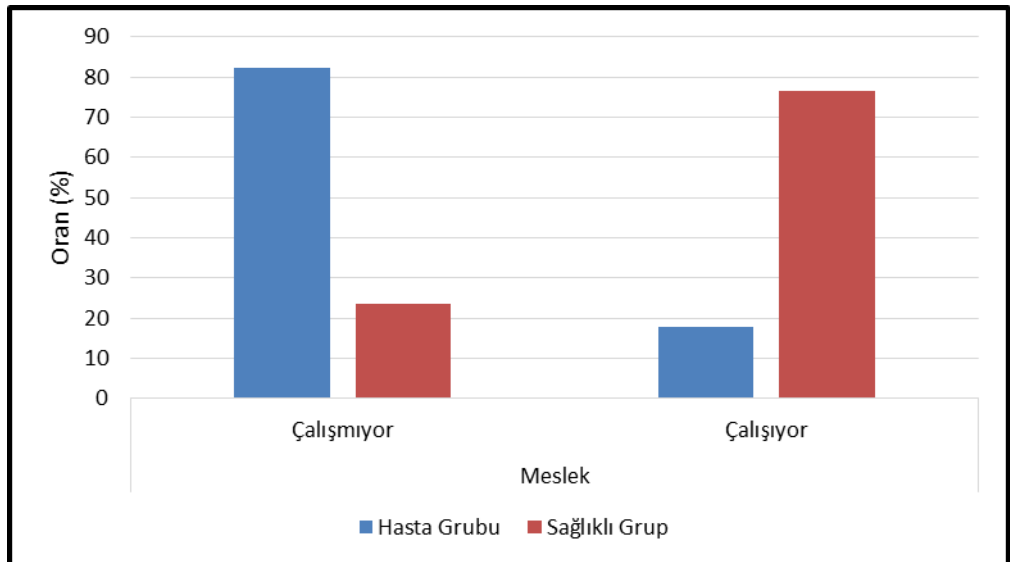
İki grup sosyodemografik veriler açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında cinsiyet dağılım oranları, yaş, boy, kilo ve BKİ parametre değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Gruplar arasındaki eğitim seviyelerine bakıldığında gruplar arasında eğitim durumları dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Gruplar arasında sigara kullanım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

İki grubun medeni durumuna bakıldığında hasta grubundakilerin bekar olma oranı (%72,6), sağlıklı gruptan (%53,2) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,014$; $p<0,05$). Kadın hastaların (%35) erkek hastalara oranla (%22) evlilik oranlarının hafif yüksek olduğu gözlenmiş olup aralarında istatistiksel anlamda farklılık saptanmamıştır. Hasta ve sağlıklı grubun medeni durum açısından değerleri şekil 4'te gösterilmiştir:



Şekil 4: Hasta ve sağlıklı grubun medeni durum açısından karşılaştırılması

Hasta ve sağlıklı kontrol grubu herhangi bir işte çalışma durumu açısından karşılaştırıldığında hasta grubundakilerin çalışma oranı (%17,8), sağlıklı gruptan (%76,6) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0,000$; $p<0,05$). Hasta ve sağlıklı grubun çalışma durumu açıdan karşılaştırılması şekil 5'te özetlenmiştir:



Şekil 5: Hasta ve sağlıklı grubun çalışma durumu açıdan karşılaştırılması

4.3. Hasta Grubunun Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

Olguların PANSS-genel psikopatoloji değerleri 33 ile 93 arasında değişmekte olup, ortalaması 58.53 ± 10.77 , PANSS-pozitif değerleri 21 ile 41 arasında değişmekte olup, ortalaması 32.85 ± 4.49 ve PANSS-negatif değerleri 20 ile 46 arasında değişmekte olup, ortalaması 29.21 ± 5.29 olarak hesaplanmıştır. PANSS-toplam değerleri 80 ile 142 arasında değişmekte olup, ortalaması 119.58 ± 12.78 'dir.

Hasta grubunda ölçek puanları cinsiyetler arası farklılıklar açısından değerlendirildiğinde kadın hastalarda PANSS-toplam puanları 90 ile 133 arasında değişmekte olup, ortalaması 121.25 ± 11.35 'tir, PANSS-pozitif puanları 23 ile 40 arasında değişmekte olup, ortalaması 32.89 ± 4.01 ve PANSS-negatif puanları 21 ile 45 arasında değişmekte olup, ortalaması 28.50 ± 5.04 olarak hesaplanmıştır. Erkek hastalarda PANSS-toplam puanları en düşük 80 en yüksek 142 olarak kaydedilmiş olup ortalama 118.53 ± 13.61 'dir. PANSS-pozitif puanları en düşük 21 en yüksek 41 olarak kaydedilmiş olup ortalama 32.82 ± 4.81 'dir. PANSS-negatif puanları en düşük 20 en yüksek 46 olarak kaydedilmiş olup ortalama 29.64 ± 5.45 olarak hesaplanmıştır. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

4.4. Grupların Biyokimyasal Değerlerinin Karşılaştırılması

Hasta grubunda amphiregülin değerleri 4,36-565,14 arasında değişmekte olup; ortalaması 129.41 ± 92.12 ve medyanı 113,6'dır. Kontrol grubunda ise amphiregülin değerleri 6,36-449,39 arasında değişmekte olup; ortalaması 132.2 ± 91.8 ve medyanı 101,9'dır. EGFR değerleri hasta grubunda 0,039-11,226 arasında değişmekte olup; ortalaması 2.2 ± 2.08 ve medyanı 1,8'dir. Kontrol grubunda EGFR değerleri 0,005-12,546 arasında değişmekte olup ortalama 2.52 ± 2.7 , medyanı 1,7'dir. İki grup amphiregülin ve EGFR parametre değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında ayrı ayrı amphiregülin ve EGFR düzeyleri arasındaki korelasyon analizine göre hasta grubunda amphiregülin ve EGFR düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif yönde korelasyon saptanmıştır ($r: 0.302$, $p: 0.009$). Veriler tablo 5'te gösterilmiştir:

Tablo 5: Amphiregülin ve EGFR korelasyon analizi

		Amphiregülin	EGFR	p
		in		
Amphiregülin (Hasta grubu)	Korelasyon katsayısı	1,000	0,302	0,009**
	n	73	73	
Amphiregülin (Sağlıklı kontrol)	Korelasyon katsayısı	1,000	0,192	0,095
	n	77	77	

** Korelasyon $p < 0,01$ değerinde anlamlıdır. Spierman korelasyon testi

4.5. Ölçek Skorları ve Biyokimyasal Değerleri Arası İlişkinin İncelenmesi

Hasta grubunda doldurulan PANSS toplam puanları ile hastalık başlangıç yaşı, Amphiregülin ve EGFR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p > 0,05$). Hasta grubunda amphiregülin ve EGFR parametreleri ile PANSS parametreleri arasındaki korelasyon değerleri tablo 6’da gösterilmiştir:

Tablo 6: Hasta grubunda Amphiregülin ve EGFR parametreleri ile PANSS parametreleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

	Amphiregülin		EGFR	
	r	p	r	p
PANSS genel psikopatoloji	-0,085	0,473	-0,078	0,511
PANSS pozitif	0,130	0,275	0,018	0,881
PANSS negatif	0,075	0,528	-0,024	0,842
PANSS toplam	0,080	0,502	-0,043	0,717

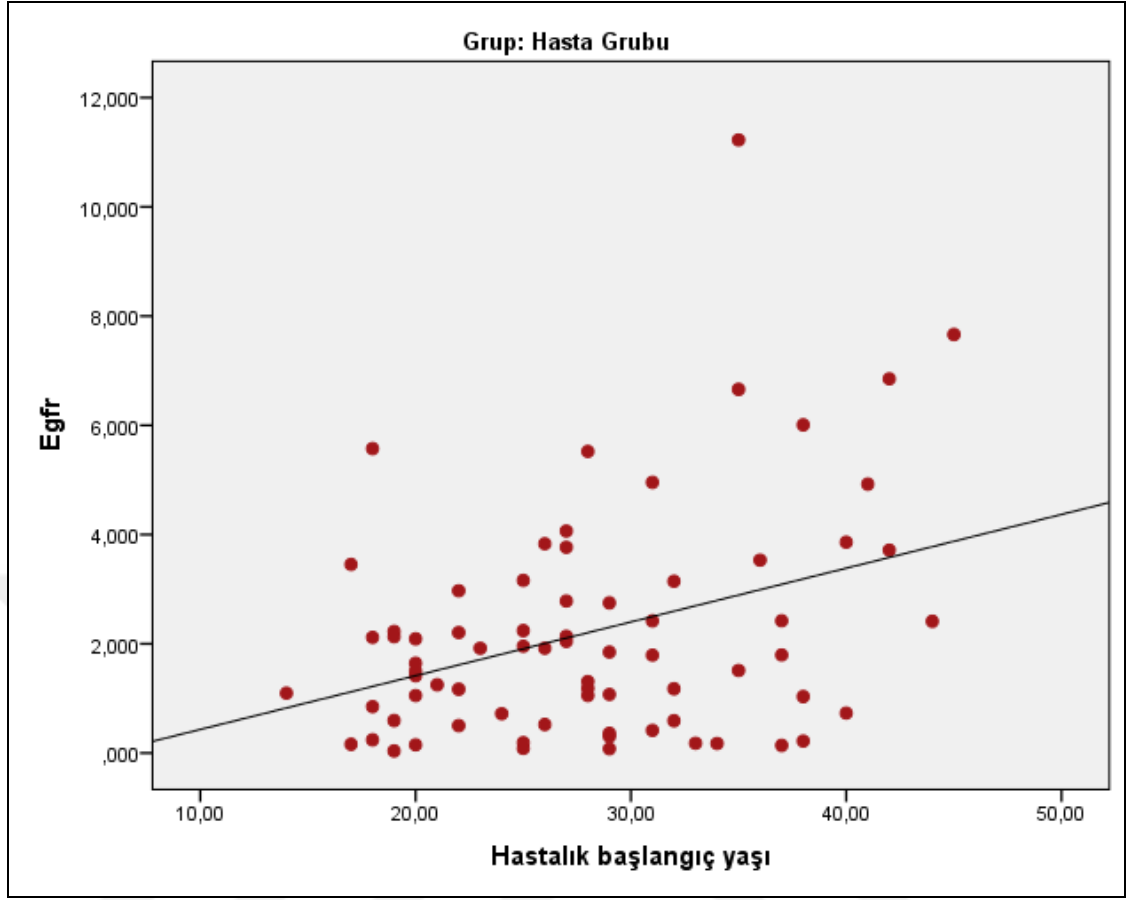
Pearson Korelasyon Analizi

Tablo 7: Hasta grubunda hastalık başlangıç yaşı ile Amphiregülin, EGFR ve PANSS parametreleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

	Hastalık başlangıç yaşı	
	r	p
Amphiregülin	-0,081	0,497
EGFR	0,358	0,002*
PANSS genel psikopatoloji	0,014	0,906
PANSS pozitif	-0,024	0,842
PANSS negatif	-0,202	0,086
PANSS toplam	-0,119	0,316

*Pearson Korelasyon Analizi *p<0,05*

Hasta grubunda hastalık başlangıç yaşı ile amphiregülin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamış olup ($p>0,05$), hastalık başlangıç yaşı ile EGFR değerleri arasında pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r:0,002$; $p<0,05$). Hastalık başlangıç yaşı ile EGFR değerlerinin korelasyonu şekil 6'da gösterilmiştir:



Şekil 6: Hastalık başlangıç yaşı ile EGFR değerlerinin korelasyonu

Hasta grubunda sigara içenler ve içmeyenler arasında amphiregülin ve EGFR parametreleri değerlendirildiğinde 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Hastalık başlangıç yaşı grupları arasında amphiregülin ve EGFR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Hasta grubunda sigara kullanma durumuna ve hastalık başlangıç yaşı gruplarına göre amphiregülin ve EGFR parametrelerinin değerlendirilmesi tablo 8’de özetlenmiştir:

Tablo 8: Hasta grubunda sigara kullanma durumuna ve hastalık başlangıç yaşı gruplarına göre Amfiregulin ve EGFR parametrelerinin değerlendirilmesi

		Amfiregulin	Egfr
		(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))
Sigara	İçmiyor	(4,36-565,14)-(132,04±110,83 (102,3))	(0,039-11,226)-(2,17±2,21 (1,6))
	İçiyor	(22,07-356,01)-(126,38±65,98 (122,7))	(0,078-7,662)-(2,24±1,96 (1,9))
	p ¹	0,757	0,691
Hastalık başlangıç yaşı grup	18 yaş altı	(4,36-356,01)-(142,73±102,1 (125,5))	(0,16-5,574)-(1,81±1,78 (1,1))
	18-30 yaş	(6,17-565,14)-(137,98±103 (120,5))	(0,039-5,522)-(1,67±1,25 (1,6))
	30-45 yaş	(19,03-249,63)-(110,12±66,07 (91,8))	(0,14-11,226)-(3,23±2,86 (2,4))
	p ²	0,546	0,099

¹Mann Whitney U Test ²Kruskal Wallis Test

5. TARTIŞMA

5.1. Grupların Sosyodemografik Veriler Açısından Karşılaştırılması

Çalışmamızda oluşturulan iki grup sosyodemografik veriler açısından incelendiğinde aralarında cinsiyet, yaş, boy, kilo ve BKİ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubumuz arasında eğitim seviyelerinde istatistiksel anlamda farklılık saptanmamıştır ve hasta grubumuzun %41,1'i üniversite mezunudur. Daha önceki çalışmalarda şizofreninin prodromal döneminde genç adolesan çağda başlayan abartılı sinaptik budama nedeniyle bilişsel fonksiyonlarda etkilenme ve eğitim seviyelerinde düşüş meydana geldiği belirtilmektedir (73). 1037 çocuğun 3 ile 32 yaşları arasında belirli aralıklarla takip edildiği prospektif bir çalışmada yetişkin dönemde şizofreni geliştiren çocukların, ilkokula akıl yürütme ile mücadele ederek girdiği ve yaşlandıkça bellek, dikkat ve işlem hızında akranlarının gerisinde kaldıkları gösterilmiştir (74). Mevcut literatür ile değerlendirildiğinde, çalışmamızın bulguları şizofrenideki sinaptik budamanın başladığı zamanın ve derecesinin eğitim seviyesinde önemli bir yere sahip olduğu ve hasta grubumuzda hastalık süresinin kısa olması nedeniyle bu farklılığın henüz gözlenmediğini düşündürmektedir.

Her iki grubu medeni durumları açısından değerlendirdiğimizde sağlıklı kontrol grubunda evli olma oranı hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Literatür incelendiğinde de şizofreni hastalarında evlilik oranının sağlıklı popülasyona göre düşük olduğu fark edilmiştir (75, 76, 77). Bu durumun şizofreni hastalarında belirtilerin erken erişkinlikte başlaması ve progresif seyretmesiyle ilgili olduğu düşünülmektedir. Literatür incelendiğinde şizofreni hastalığı olan kadınların daha sıklıkla evli ve çocuk sahibi oldukları, sosyal uyumlarının daha iyi olduğu ve hastalıkta remisyon dönemlerinin daha uzun olduğu,

daha seyrek cezaevine girdikleri ya da intihar ettikleri bildirilmiştir (78, 79). Çalışmamızda hasta grubu içinde evlilik oranları incelendiğinde cinsiyete göre istatistiksel anlamda farklılık bulunmamış olup kadın hastalarda (35,7%) erkek hastalara (22,2%) oranla hafif yüksek olduğu görülmüştür. İstatistiksel anlamda farklılığın bulunmamasının kadın hasta sayımızın erkek hasta sayımızdan az olması nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızdaki iki grup mesleki açıdan değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Daha önceki çalışmalara benzer şekilde çalışmamızda hasta grubunda olan olguların işsizlik oranı (%82,2), sağlıklı kontrol grubundan oldukça yüksek (%23,4) saptanmıştır (80, 81). Literatürde çalışmama nedenleri; semptomların dalgalı seyri, ilaçların neden olduğu yan etkiler, işlevselliğin bozulması gibi hastalığın çalışma hayatına etkisi, hastaların hastalıkları nedeniyle damgalanarak işe alınmamaları ve engellilik maaşının çalışma durumunda kesilmesi nedeniyle hastaların çalışmaya cesaret edememesi olarak özetlenmiştir (81).

Şizofreni ve cinsiyet arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalarda birçok farklı bulgular olmasına rağmen son yıllarda araştırmalar şizofreni yaygınlığı için erkek/kadın oranının 1,4/1 olduğuna işaret etmektedir (14, 82). İlk atak psikoz hastalarının insidans oranlarındaki cinsiyet farklılıklarının bildirildiği çalışmaların gözden geçirilmesinde kadın-erkek oranında erkekler lehine hafif yükseklik olduğu (%1,5) bulunmuştur (83). Bizim çalışmamız da bu bulguları destekler nitelikte olup hasta grubunda erkek/kadın oranı 1,9/1 olarak saptanmıştır. Ayrıca şizofreni literatüründe hastalığın başlangıç yaşı ortalama 15-25 yaş arasında olup kadınlarda erkeklere kıyasla daha geç başlangıçlıdır (84, 85, 86). Literatürde bu farklılığın gösterilemediği yayınlar da mevcuttur (87, 88). Veriler erkeklerde ilk başvurunun yirmili yaşların başında kadın hastalarda yirmili yaşların sonunda zirve yaptığını göstermiştir. Aynı zamanda, kadınlarda 40'lı yaşlardan sonra ikinci bir pik gösterilmiştir (86). Çalışmamızda literatür ile benzer şekilde hastaların %54,8'inin hastalık başlangıç yaşı 18-30 yaş arasında yer almaktadır. Aynı zamanda hastalık başlangıç yaşının çalışmamıza katılan kadın hastalarda 17-44 yaş arasında değişmekte olup ortalamasının $28,00 \pm 8,02$, erkek hastaların hastalık başlangıç

yaşının 17-45 yaş arasında değişmekte olup ortalamasının $27,98 \pm 7,39$ olduğu gösterilmiştir. Ortalama başlangıç yaşının kadın ve erkek hastalarda istatistiksel anlamda farklılık göstermemesinin; kadın hasta sayımızın erkek hasta sayımızdan az olması ve seçilen olgu grubunun 18-45 yaş arasında değişmesi nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

Klinik belirtilerde cinsiyet farklılıklarına ilişkin bulgular belirgin değildir. Literatürde, erkek hastalarda sosyal geri çekilme, affektin küntleşmesi gibi negatif semptomların daha sık meydana geldiği, kadın hastalarda da depresif duygudurum gibi affektif semptomların, şüphecilik gibi pozitif belirtilerin daha sık görüldüğü sıklıkla bildirilmiştir (89, 90). Ancak, bu çalışmaların çoğu gerçek popülasyon temelli çalışmalar değildir. Bulunan farklılıkların erkek hastalarda daha fazla alkol ve madde kötüye kullanımı, sosyal iletişimde eksiklik gibi komorbid durumlar ve kadın hastaların daha uyumlu davranış sergilemesi nedeniyle olduğu düşünülmektedir (91). Aynı zamanda bu farklılıkların çoğu genel popülasyonda da bulunabilir (83). Hastalığın erken döneminde olan 267 hastanın incelendiği bir çalışmada psikopatolojide çok az cinsiyet farklılığı bulunmuş ve değişkenler üzerinde düzeltmeler yapıldıktan sonra bu farklılığın da ortadan kalktığı gözlenmiştir (93). Bizim çalışmamızda da cinsiyetler arasında PANSS-toplam, PANSS-pozitif, PANSS-negatif ve PANSS-genel psikopatoloji puanları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

5.2. Grupların Biyobelirteçler Açısından Karşılaştırılması

Literatürde şizofreni patogenezinde, anormal nörogelişimsel sürece ilişkin birçok kanıt öne sürülmüştür. Nörogelişimsel sürecin anlaşılmasına yönelik yapılan çalışmalarda, gelişimsel süreçte rol oynayan çeşitli nörotrofik faktörler şizofrenide araştırılmış olup benzer sonuçlar elde edilmiştir. Özellikle nöroplastisite, nöral migrasyon, nörogeneziste rol oynayan nöropeptidlerin şizofrenide belirgin olarak azaldığı birçok çalışma ile gösterilmiştir. Tablo 9’da özetlenmiştir:

Tablo 9: Şizofrenide nörotrofinlerin nörobiyolojik hipotezi

Nörotrofik Molekül	Şizofrenide Değişim	Araştırma
BDNF	↓	Favalli et al. 2012 (94), Yesilkaya et al. 2021(95)
NGF	↓	Xiong et al. 2011(96), Bellon et al. 2011(97)
NRG	↓	Petryshen et al. 2005 (98), Mei et al. 2008 (99)

En iyi bilinen nörotrofik faktörlerden biri olan BDNF ile yapılan çalışmalarda, şizofrenide BDNF düzeylerinin hem serumda hem de postmortem incelemelerde belirgin olarak azaldığı saptanmıştır (94). Bununla birlikte nöral gelişimin her basamağında rol oynayan epidermal büyüme faktörü inceleyen çeşitli çalışmalar yapılmış olup şizofrenide EGF düzeylerinde belirgin azalmalar gösterilmiştir. Epidermal büyüme faktör ailesinden neuroglin-1 ile yapılan çalışmalarda şizofrenide hem neuroglin-1 gen ekspresyonunda hem de serum düzeylerinde belirgin azalmalar tespit edilmiştir. Yine bununla korele olarak neuroglin reseptörü erb-4 düzeylerinde de azalmalar tespit edilmiştir (100). Literatürde 32 kronik şizofreni hastasıyla yapılan bir postmortem çalışmada sağlıklı kontrollere kıyasla prefrontal korteks ve striatumda EGF konsantrasyonları düşük bulunmuştur (62). Ayrıca 224 şizofreni hastasıyla yapılan bir başka çalışmada yine sağlıklı kontrol grubuna göre EGF serum konsantrasyonları düşük bulunmuştur (101). Son yıllarda yapılan çalışmalarda NRG/erbB4 sinyal yolağı üzerinde yoğunlaşmış olup, bu yolağın şizofrenideki NMDA hipofonksiyonuna katkı sağlayarak hastalık patogenezinde rolü olabileceği ileri sürülmüştür (102). Özellikle beyinde dopaminerjik nöron aktivitesini ve monoamin metabolizmasını düzenleme özelliği iyi bilinen EGF, şizofreni patogenezinde nörogelişimsel hipotezi destekleyen önemli bir molekül olarak öne sürülmüştür (103, 104, 105).

İleri tetkik yöntemlerinin gelişmesi ile yapılan çalışmalar özellikle şizofrenide sinaptik budamanın patogeneizde önemli bir yer tutabileceğini göstermiştir. Yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında hem ilk atak psikotik hastaların hem de kronik şizofreni hastalarının kortikal ve subkortikal bölgelerinde belirgin derecede volümetrik azalmalar olduğu gösterilmiştir (106). Özellikle geç ergenlik döneminde olan bu bulgular sinaptik budamayı desteklemektedir. Yine yapılan çalışmalar anti apoptotik, nörotrofik faktörlerin belirgin derecede azaldığını göstermiştir. Özellikle nöral gelişimde rol oynayıp antiapoptotik görev alan nöral peptitlerin azlığının nörogelişimsel hipotezin yanısıra sinaptik budama hipotezinde de rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (107). Yine apoptotik olan pro-bdnf gibi markerlarda artışların olması sinaptik budamada antiapoptotik-apoptotik proteinler arası dengesizliği gündeme getirmiştir. Bu hipotez ile nörotrofik ve antinörotrofik mekanizmalar ile ilgili çalışmalara odaklanılmıştır (95).

Epidermal growth faktör ailesinin bir üyesi olan amphiregülinin de diğer EGF'ler gibi nöral gelişim evrelerinde görev aldığı bilinmektedir. Özellikle erb-1 (EGFR) reseptörü aracılığıyla nöroprotektif etkisinin olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında epitel hücrelerinin, fibroblastların ve immün sistem hücrelerinin çoğalmasını, göçünü ve apoptozunu modüle ettiği saptanmıştır (108). Bu bulgular göz önüne alındığında diğer nörotrofik peptidler gibi şizofreni patogenezinde rol oynaması olasıdır. Ayrıca temel olarak immün sistem modülasyonunda görev aldığı gösterilmiştir (109). Özellikle santral sinir sisteminde meydana gelen inflamatuvar yanıtla ilgili oluşan endoplazmik retikulum stresini belirgin olarak sınırladığı ve yayılmasını engellediği gösterilmiştir (9). Bu durumun hem beyin yaralanmalarında hem de iskemi gibi major durumlarda önemli bir koruyucu mekanizma olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Kontrolsüz inflamatuvar yanıtı sınırladığı gösterilmiş olan amphiregülinin, şizofrenide hastalığın her evresinde gözlemlenen artmış inflamatuvar yanıtla ilgili rolünü güçlendirmektedir. Mevcut çalışma bunu sorgulayan ilk çalışma olma özelliği taşımakta olup, amphiregülin düzeylerinde ilk atak psikoz hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu sonucun birkaç sebebi olabileceği düşünülmüştür.

Öncelikle, şizofreni etiyolojisini araştıran çalışmalarda birçok hipotez öne sürülmüş olmasına rağmen halen net bir fikir birliği yoktur. Son zamanlarda yapılan çalışmalar özellikle sinaptik budamanın ön planda olduğuna yöneliktir. Şizofrenin ilk atak dönemi de dahil yapılan görüntüleme çalışmalarının neredeyse tamamında beynin hem gri hem de beyaz cevherinde belirgin azalmalar tespit edilmiştir (106, 109). Amphiregülinin prenatal dönemde plesentadan yüksek oranda salgılandığı, özellikle nöronların gelişimi ve proliferasyonunda rol oynadığı gösterilmiş olup bu proteinin beyin gelişimsel sürecine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Özellikle nörogelişimsel süreçte aktif olduğu gösterilen bu proteinin sinaptik budama sürecinde yeteri kadar aktif olamadığı veya özellikle periferik dokularda belirgin olan antiapoptatik özeliğinin sinir sistemi üzerinde yeteri kadar etkili olmadığı şeklinde düşünülebilir.

Bir diğer sebep özellikle edinilmiş immün sistem ve amphiregülin ilişkisi kaynaklı olabilir. Şu anda, AREG eksprese etme kapasitesine sahip olduğu açıklanan immün sistem hücreleri, temel olarak edinilmiş immün sistem ile ilişkilidir (110, 111, 112, 113, 114). İto ve ark. iskemik inmeden sonra fare beyinde astrositlerin IL-33 salgılayarak büyük miktarda Treg birikimine neden olduğunu ve bunun iskemik beyin hasarının kronik fazı sırasında nörolojik iyileşmeyi güçlendirdiğini öne sürmüştür. Bu çalışmada beyin Treg hücrelerinin, AREG üreterek IL-6-STAT3 sinyal yolunu baskıladığı ve bu şekilde beyin dokusunda astrogliozu önlediği gösterilmiştir. Aynı zamanda AREG eksikliği olan Treg'lere sahip genetiği değiştirilmiş farelerde, AREG'in intraventriküler uygulanmasının, nörotoksik astrosit gen ekspresyonunu, astrogliozu ve apoptotik nöronları azalttığı saptanmıştır (115). Treg eksikliği olan farelerde yapılan yakın tarihli başka bir çalışmada, Treg'lerin beyin travmasına yanıt olarak astrositoz ve sitokin üretiminin yanı sıra proinflatuar T hücrelerinin infiltrasyonunu sınırladığı gösterilmiştir (116).

Şizofreni hastalarında postmortem beyinde veya BOS'ta CD4+Treg'lere ilişkin hiçbir çalışma yoktur; Maxeiner ve ark., çeşitli nöropsikiyatrik tanıları olan bir gruptan alınan BOS örneklerinde Treg hücrelerinin arttığını göstermiştir (117). Ancak başka bir çalışmada, 36 şizofreni hastasında 46 sağlıklı kontrole kıyasla BOS'ta daha az T hücresi olduğu ve T hücrelerinin şizofreni hastalarında daha aktif

bir morfoloji gösterdiği kaydedilmiştir (118). Şizofrenide, Treg disfonksiyonu sebebiyle AREG üretiminin yeterli düzeyde olmadığı böylece TGF- β ve IL-6/STAT3 yolunun baskılanamadığı ve bu yolların hiperaktivasyonuna bağlı olarak sinaptik budamanın aşırı olduğu hipotezi öne sürülmüştür (119). Çalışmamızda serum amphiregülin düzeyleri, hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark göstermemesine rağmen hasta grubunda düşük düzeydeydi. Özellikle santral sinir sisteminde diğer bölgelere göre daha az salgılanan amphiregülinin seruma yansması da düşük kalmış olabilir. Anlamlı fark olmasa da şizofreni grubunda daha az serum amphiregülinin tespit edilmesi Treg hücre disfonksiyonuna işaret edebilir. Bunun için özellikle şizofrenide BOS ve beyin dokusu ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bununla birlikte özellikle antiapoptotik etkisi olduğu bilinen amphiregülinin düzeylerinde belirgin azalma olmasının apoptozisi indüklediği bilinmektedir. Çalışmamızda gruplar arasında anlamlı derecede fark olmasa da amphiregülin değerlerinin hasta grupta daha düşük görülmesi apoptotik yöne kaymaya yardımcı olarak sinaptik budamaya katkı sağlayabilir. Ancak sinaptik budama süreci multifaktöriyel bir süreç olduğu için diğer olası etmenler ile el alınması gerekmektedir.

Literatürde şizofreni hastalarında kanser görülme sıklığının düşük olduğu bildirilmiş olup bunun sebebine yönelik şimdiye kadar bir fikir birliğine varılamamıştır (120). SSS'nin aksine özellikle meme, pankreas, akciğer gibi periferik sistemlerden daha fazla oranda salgılandığı bilinen ve bu sistemlere ait özellikle malignitelerde biyobelirteç olarak kullanılan amphiregülinin şizofreni hastalarında anlamlı farklılık göstermemesi, negatif şizofreni kanser ilişkisine bir ışık tutabilir. Bu ilişkinin aydınlatılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Amphiregülinin nöral gelişim sürecindeki rolünde EGFR ile ilişkisi temel rol oynar. EGFR, ErbB reseptör ailesinin bir üyesidir ve şimdiye kadar yedi ligandın bu reseptörü aktive ettiği bilinmektedir. Daha önceki çalışmalarda ErbB reseptör ailesinin, şizofrenide gözlenen bazı miyelinizasyon bozukluklarını açıklayabilen dopamine bağlı oligodendrogenezin önemli bir düzenleyicisi olabileceği öne sürülmüştür (121).

Literatürde Liu ve ark. yaptıkları çalışmada astrositlerin, yaralanma ile ilişkili reaktif astrogliosis yanıt olarak belirgin şekilde artan EGFR eksprese ettiklerini göstermişlerdir (122). Daha önce yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarının %70'inde talamus, limbik sistem gibi beyin bölgelerinde reaktif astroglioz bulunmuştur (123). Rostral ve kaudal bölgelerdeki gliosisin, geç başlangıçlı şizofreni hastalarında daha yaygın saptandığı gösterilmiştir (124, 125). Hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda EGFR'nin, şizofreni hastalarında görülen hem negatif hem de pozitif belirtilere benzer semptomatolojide rol oynayabileceği gösterilmiştir (58). Bunun dışında EGFR reseptör düzeylerinin direk araştırıldığı şizofreni hastalarıyla yapılan postmortem çalışmalarda şizofreni hastalarının beyin dokusunda EGFR ekspresyonunun artmış olduğu gösterilmiştir (62, 126). Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında EGFR serum düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bunun nedeni belirttiğimiz gibi EGFR'nin sadece amphiregülin ile değil aynı zamanda yedi farklı ligand tarafından uyarılması ile ilişkili olabilir. Yani aynı reseptörü uyararak diğer proteinlerin aktivitesi ve düzeyleri EGFR ekspresyonunu etkileyebilir. Bu yüzden EGFR üzerine etki eden tüm proteinlerin değerlendirildiği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Buna ek olarak son verilerde EGFR düzeylerindeki farklılıkların hastaların yaşlarındaki farklılıklarla açıklanabileceği öne sürülmüştür (127). Çalışmamızda bu farklılığı destekler nitelikte hastalık başlangıç yaşı ile EGFR serum düzeyleri arasında pozitif yönlü ilişki saptanmıştır ve bu durum hastalık yaşı ilerledikçe artmış reaktif astrogliosis'e bağlı EGFR düzeylerinin arttığını düşündürülebilir.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında amphiregülin/EGFR serum düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ancak hasta ve kontrol gruplarında ayrı ayrı amphiregülin ve EGFR düzeyleri arasındaki korelasyon analizine bakıldığında, hasta grubunda kontrol grubunun aksine amphiregülin ve EGFR düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Bu durum hastalığın erken döneminde moleküllerin birbirlerini kompanse ederek oluşabilecek patogenezi engellemeye yönelik protein ile reseptörünün arasındaki dengenin korunduğu şeklinde yorumlanabilir. Bu durumun ilk atak psikoz hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında

amphiregülin/EGFR dengesi açısından anlamlı farklılık olmasını engellemiş olduğu düşünülmektedir.

Özetle; literatürde şizofreni patogenezi ile ilişkisi olabileceği ileri sürülen EGFR ligandı EGF ile yapısal anlamda homoloji gösteren amphiregülinin ilk atak psikoz hastalarında biyobelirteç olarak kullanılabilirliği araştırılmıştır. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında amphiregülin/EGFR serum düzeyleri açısından fark bulunamamıştır.

Ancak hasta grubunda kontrol grubunun aksine amphiregülin/EGFR düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu durumun hastalığın erken döneminde moleküllerin birbirini kompanse etmesiyle ilgili olabileceği düşünülmüştür. Yani santral sinir sisteminde etkinlik gösterdiği reseptör ile benzer korelasyon göstermesi hastalık gelişim sürecinde amphiregülin düzeylerinin stabil rol oynadığı ve hastalık gelişiminde ön planda olmadığı şeklinde yorumlanabilir. Amphiregülinin şizofreni patogenezindeki rolünü araştırmak için diğer ortak mekanizmaya sahip proteinler ile yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.3. Çalışmamızın Kısıtlılıkları

Yaş, cinsiyet, BKİ, sigara kullanımı, sosyoekonomik durum, hastalığın farklı bir evresinde olması dahil olmak üzere şizofrenide immünolojik parametreleri etkileyen değişkenler bu alanda istikrarlı sonuçların elde edilememesine neden olabilir (128). Bu nedenle çalışmamızda hasta grubumuzu daha önce ilaç kullanımı olmayan hastalığın erken dönemindeki hastalardan seçtik. Hasta grubumuzu yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, BKİ gibi değişkenlerde sağlıklı kontrollerle eşleştirmemiz, çalışmamızın güçlü taraflarından biri olarak öne çıkmaktadır.

Ancak çalışmamızda hastalar sınırlı bir örneklemden, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi psikiyatri servislerinden ve polikliniklerden; kontrol grubu ise hastanede çalışan popülasyondan sağlıklı gönüllülerden seçilmiştir. Sınırlı bir örneklem grubu olması homojen dağılımı etkilemiş olup, bulguların genellenebilirliğini zorlaştırmaktadır.

Literatürde şizofreni hastalarının bilişsel işlevlerini inceleyen oldukça fazla çalışma vardır. Çalışmamızda hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında eğitim düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptamadık ancak bilişsel işlevleri incelemeye yönelik ileri tetkik yapılmaması bir kısıtlılıktır.

Kesitsel bir çalışma olması, örnek alındığı esnada tüm katılımcıların enfeksiyon belirti ve bulguları olmamasına rağmen AREG/EGFR düzeylerinin yanında inflamasyon parametreleri ile yakından ilişkili olan sitokin düzeyleri ve enfektif biyobelirteçlere bakılmaması kısıtlılıklarımızdan biri olarak sayılabilir.

Östrojen değerleri ve birinci derece yakınlarındaki meme kanseri öyküsü ile pozitif korelasyon gösterebileceği düşünülen (129) AREG serum düzeyleri incelenirken tüm çalışma grubumuzun soy geçmişinde meme kanseri öyküsü ve kadın katılımcıların menstrüel siklus fazının bilinmemesi kısıtlılıklarımızdandır.

6. SONUÇLAR

- 1.) Hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında Amphiregülin serum düzeyleri açısından fark bulunmamıştır.
- 2.) Hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında EGFR serum düzeyleri açısından fark bulunmamıştır.
- 3.) Hasta grubunda, kontrol grubunun aksine Amphiregülin ve EGFR düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif yönde korelasyon saptanmıştır.
- 4.) Hasta grubunda hastalık başlangıç yaşı ile EGFR serum düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır.
- 5.) Serum Amphiregülin/EGFR düzeyleri ile PANSS-pozitif, PANSS-negatif, PANSS-genel psikopatoloji ve PANSS-toplam puanları arasında korelasyon saptanmamıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Karamustafalıoğlu O. Temel ve klinik psikiyatri. Güneş Tıp Kitapevleri. 2018;(Şizofreni:kavramın tarihçesi,epidemioloji,klinik özellikler ve seyir):201–17.
2. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet Lond. Engl.* 388, 86–97. 2016.
3. Khan A, Powell SB. Sensorimotor gating deficits in “two-hit” models of schizophrenia risk factors. *Schizophr Res.* 2018; 198:68–83.
4. Blakemore SJ. Development of the social brain during adolescence. *Q J Exp Psychol (Hove).* 2008 Jan;61(1):40–9.
5. Darabid H, Perez-Gonzalez AP, Robitaille R. Neuromuscular synaptogenesis: coordinating partners with multiple functions. *Nat Rev Neurosci.* 2014 Nov 25;15(11):703–18.
6. Cardozo PL, de Lima IBQ, Maciel EMA, Silva NC, Dobransky T, Ribeiro FM. Synaptic Elimination in Neurological Disorders. *Curr Neuroparmacol.* 2019 Jun 3;17(11):1071–95.
7. Rodrigues-Amorim D, Rivera-Baltanás T, Bessa J, Sousa N, Vallejo-Curto M de C, Rodríguez-Jamardo C, et al. The neurobiological hypothesis of neurotrophins in the pathophysiology of schizophrenia: A meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2018 Nov 1; 106:43–53.
8. Galvez-Contreras AY, Quiñones-Hinojosa A, Gonzalez-Perez O. The role of EGFR and ErbB family related proteins in the oligodendrocyte specification in germinal niches of the adult mammalian brain. *Front Cell Neurosci.* 2013; 7:258.
9. Zhan L, Zheng L, Hosoi T, Okuma Y, Nomura Y. Stress-induced neuroprotective effects of epiregulin and amphiregulin. *PLoS One.* 2015;10(2): e0118280.
10. Sadock BJ, Sadock VA RP. Kaplan & Sadock’s Synopsis of Psychiatry Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. 11th ed. Cluver W, editor. 2015. 300–347 p.
11. Esen-Danacı Ayşen, Böke Ömer, Saka Meram Can UKS. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. 2. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 2018. 13–27 p.
12. Elbir M, Alp Topbaş Ö, Bayad S, Kocabaş T, Topak OZ, Çetin Ş, et al. DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşmenin Klinisyen Versiyonunun Türkçeye Uyarlanması ve Güvenilirlik Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi.* 2019;30(1).
13. Orhan Ö. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 2016;189–249.
14. Binbay T, Ulaş H, Elbi H, Alptekin K. The psychosis epidemiology in Turkey: A systematic review on prevalence estimates and admission rates. *Türk Psikiyatri Dergisi.* 2011;22(1):40–52.
15. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev.* 2008;30(1):67–76.
16. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, et al. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Primers.* 2015 Nov 12;1.
17. Vassos E, Pedersen CB, Murray RM, Collier DA, Lewis CM. Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2012;38(6):1118–23.

18. March D, Hatch SL, Morgan C, Kirkbride JB, Bresnahan M, Fearon P, et al. Psychosis and place. *Epidemiol Rev.* 2008;30(1):84–100.
19. Davies G, Welham J, Chant D, Torrey EF, McGrath J. A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2003;29(3):587–93.
20. Fatemi SH, Folsom TD. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophr Bull.* 2009 May;35(3):528–48.
21. Kleinman JE, Casanova MF, Jaskiw GE. The neuropathology of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1988;14(2):209–16.
22. Summakoglu, Demet, and Barış ERTUĞRUL. “Şizofreni ve Tedavisi.” *Lectio Scientific* 2.1 (2018): 43-61.
23. Khandaker GM, Zimbron J, Lewis G, Jones PB. Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia: a systematic review of population-based studies. *Psychol Med.* 2013;43(2):239–57.
24. Canetta S, Sourander A, Surcel HM, Hinkka-Yli-Salomäki S, Leiviskä J, Kellendonk C, et al. Elevated maternal C-reactive protein and increased risk of schizophrenia in a national birth cohort. *American Journal of Psychiatry.* 2014;171(9):960–8.
25. Aygün E. Şizofreni Etiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2005;6–14.
26. McCutcheon RA, Marques TR, Howes OD. Schizophrenia—an overview. *JAMA Psychiatry.* 2020;77(2):201–10.
27. MS S. Stahl’ın Temel Psikofarmakolojisi (Çev. Ed. T Alkın). İstanbul Tıp Kitabevi. 2015;4(Antipsikotik ajanlar):129–236.
28. Eggers AE. A serotonin hypothesis of schizophrenia. *Med Hypotheses.* 2013;80(6):791–4.
29. M L. Schizophrenia: from dopaminergic to glutamatergic interventions. *Curr Opin Pharmacol.* 2014;14(1):97–102.
30. Kety SS, Wender PH, Jacobsen B, Ingraham LJ, Janson L, Faber B, et al. Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark. *Arch Gen Psychiatry.* 1994;51(6):442–55.
31. Kety SS, Wender PH, Jacobsen B, Ingraham LJ, Janson L, Faber B, et al. Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark. *Arch Gen Psychiatry.* 1994;51(6):442–55.
32. Ayano, Getinet. “Schizophrenia: a concise overview of etiology, epidemiology diagnosis and management: review of literatures.” *J Schizophrenia Res* 3.2 (2016): 2-7.
33. 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(7510):421.
34. Howes OD, Murray RM. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *The Lancet.* 2014;383(9929):1677–87.
35. Uptegrove R, Manzanares-Teson N, Barnes NM. Cytokine function in medication-naïve first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2014;155(1–3):101–8.
36. 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(8):801–8.

36. Hayes LN, Severance EG, Leek JT, Gressitt KL, Rohleder C, Coughlin JM, et al. Inflammatory molecular signature associated with infectious agents in psychosis. *Schizophr Bull.* 2014;40(5):963–72.
37. Kunz M, Ceresér KM, Goi PD, Fries GR, Teixeira AL, Fernandes BS, et al. Serum levels of IL-6, IL-10 and TNF- α in patients with bipolar disorder and schizophrenia: differences in pro-and anti-inflammatory balance. *Brazilian Journal of Psychiatry.* 2011; 33:268–74.
38. Schwieler L, Larsson MK, Skogh E, Kegel ME, Orhan F, Abdelmoaty S, et al. Increased levels of IL-6 in the cerebrospinal fluid of patients with chronic schizophrenia—significance for activation of the kynurenine pathway. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN.* 2015;40(2):126.
39. Khandaker GM, Cousins L, Deakin J, Lennox BR, Yolken R, Jones PB. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *The Lancet Psychiatry.* 2015;2(3):258–70.
40. Pérez-Severiano F, Escalante B, Ríos C. Nitric oxide synthase inhibition prevents acute quinolinate-induced striatal neurotoxicity. *Neurochem Res.* 1998;23(10):1297–302.
41. Cowan M, Petri Jr WA. Microglia: immune regulators of neurodevelopment. *Front Immunol.* 2018; 9:2576.
42. Neniskyte U, Gross CT. Errant gardeners: glial-cell-dependent synaptic pruning and neurodevelopmental disorders. *Nat Rev Neurosci.* 2017 Oct 18;18(11):658–70.
43. Presumey J, Bialas AR, Carroll MC. Complement System in Neural Synapse Elimination in Development and Disease. *Adv Immunol.* 2017;135:53–79.
44. Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 May 21;101(21):8174–9.
45. Riccomagno MM, Kolodkin AL. Sculpting neural circuits by axon and dendrite pruning. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2015 Nov 13; 31:779–805.
46. Sun D, Stuart GW, Jenkinson M, Wood SJ, McGorry PD, Velakoulis D, et al. Brain surface contraction mapped in first-episode schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Molecular Psychiatry* 2009 14:10. 2008 Jul 8 ;14(10):976–86.
47. Rummel-Kluge C, Kissling W. Psychoeducation in schizophrenia: new developments and approaches in the field. *Current Opinion in Psychiatry.* 2008;21(2):168–72.
48. Ertuğrul K. *Psikiyatri Ders Kitabı.* Ankara, Hekimler Yayın Birliği. 2012;33–59.
49. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S, Roy P, et al. Relationship Between Dopamine D 2 Occupancy, Clinical Response, and Side Effects: A Double-Blind PET Study of First-Episode Schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2000; 157:4.
50. Romano R, Bucci C. Role of EGFR in the Nervous System. *Cells.* 2020;9(8):1887.
51. Kondo I, Shimizu N. Mapping of the human gene for epidermal growth factor receptor (EGFR) on the p13→ q22 region of chromosome 7. *Cytogenetic and Genome Research.* 1983;35(1):9–14.
52. Roskoski Jr R. The ErbB/HER family of protein-tyrosine kinases and cancer. *Pharmacol Res.* 2014; 79:34–74.

53. Rayego-Mateos S, Rodrigues-Diez R, Morgado-Pascual JL, Valentijn F, Valdivielso JM, Goldschmeding R, et al. Role of epidermal growth factor receptor (EGFR) and its ligands in kidney inflammation and damage. *Mediators Inflamm*. 2018;2018.
54. Busser B, Sancey L, Brambilla E, Coll JL, Hurbini A. The multiple roles of amphiregulin in human cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*. 2011;1816(2):119–31.
55. Grochowski C, Radzikowska E, Maciejewski R. Neural stem cell therapy—Brief review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018; 173:8–14.
56. Doetsch F, Petreanu L, Caille I, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. EGF converts transit-amplifying neurogenic precursors in the adult brain into multipotent stem cells. *Neuron*. 2002;36(6):1021–34.
57. Gómez-Pinilla F, Knauer DJ, Nieto-Sampedro M. Epidermal growth factor receptor immunoreactivity in rat brain. Development and cellular localization. *Brain Res*. 1988;438(1–2):385–90.
58. Roy K, Murtie JC, El-Khodori BF, Edgar N, Sardi SP, Hooks BM, et al. Loss of erbB signaling in oligodendrocytes alters myelin and dopaminergic function, a potential mechanism for neuropsychiatric disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104(19):8131–6.
59. Meyer U. Developmental neuroinflammation and schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2013; 42:20–34.
60. Takahashi N, Sakurai T. Roles of glial cells in schizophrenia: possible targets for therapeutic approaches. *Neurobiol Dis*. 2013; 53:49–60.
61. O’Keeffe GC, Barker RA, Caldwell MA. Dopaminergic modulation of neurogenesis in the subventricular zone of the adult brain. *Cell Cycle*. 2009 Sep 15;8(18):2888–94.
62. Futamura T, Toyooka K, Iritani S, Niizato K, Nakamura R, Tsuchiya K, et al. Abnormal expression of epidermal growth factor and its receptor in the forebrain and serum of schizophrenic patients. *Mol Psychiatry*. 2002;7(7):673–82.
63. Berasain C, Avila MA. Amphiregulin. *Semin Cell Dev Biol*. 2014 Apr; 28:31–41.
64. Singh B, Carpenter G, Coffey RJ. EGF receptor ligands: recent advances. *F1000Res*. 2016;5.
65. Falk A, Frisén J. Amphiregulin is a mitogen for adult neural stem cells. *J Neurosci Res*. 2002 Sep;69(6):757–62.
66. Nilsson A, Moller K, Dahlin L, Lundborg G, Kanje M. Early changes in gene expression in the dorsal root ganglia after transection of the sciatic nerve; effects of amphiregulin and PAI-1 on regeneration. *Brain Res Mol Brain Res*. 2005 May;136(1–2):65–74.
67. Nilsson A, Kanje M. Amphiregulin acts as an autocrine survival factor for adult sensory neurons. *Neuroreport*. 2005 Feb;16(3):213–8.
68. Sisto M, Lisi S, Lofrumento DD, Ingravalle G, Mitolo V, D’Amore M. Expression of pro-inflammatory TACE-TNF- α -amphiregulin axis in Sjögren’s syndrome salivary glands. *Histochem Cell Biol*. 2010;134(4):345–53.
69. Singh SS, Chauhan SB, Kumar A, Kumar S, Engwerda CR, Sundar S, et al. Amphiregulin in cellular physiology, health, and disease: Potential use as a biomarker and therapeutic target. *Journal of Cellular Physiology* . 2022 Feb 1;237(2):1143–56.

70. Lai CY, Scarr E, Udawela M, Everall I, Chen WJ, Dean B. Biomarkers in schizophrenia: a focus on blood based diagnostics and theranostics. *World J Psychiatry*. 2016;6(1):102.
71. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261–76.
72. Kostakoğlu AE, Batur S, Tiryaki A, Göğüş A. Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk psikoloji dergisi*. 1999;14(44):23–32.
73. Cannon TD. How schizophrenia develops: cognitive and brain mechanisms underlying onset of psychosis. *Trends Cogn Sci*. 2015;19(12):744–56.
74. Reichenberg A, Caspi A, Harrington H, Houts R, Keefe RSE, Murray RM, et al. Static and dynamic cognitive deficits in childhood preceding adult schizophrenia: a 30-year study. *Am J Psychiatry*. 2010 Feb;167(2):160–9.
75. Ran MS, Wong YLI, Yang SY, Ho PSY, Mao WJ, Li J, et al. Marriage and outcomes of people with schizophrenia in rural China: 14-year follow-up study. *Schizophr Res*. 2017 Apr 1; 182:49–54.
76. Binbay, Tolga, et al. "İzmir kent merkezinde şizofreni ve psikotik belirtili bozuklukların yaşamboyu yaygınlığı ve ilişkili oldukları sosyodemografik özellikler." *Türk Psikiyatri Derg* 23 (2012): 149-60.
77. Hofer, Alex, et al. "Patient outcomes in schizophrenia I: correlates with sociodemographic variables, psychopathology, and side effects." *European Psychiatry* 20.5-6 (2005): 386-394.
78. Seeman M v. Gender differences in schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 1982;27(2):107–12.
79. Test MA, Burke SS, Wallisch LS. Gender differences of young adults with schizophrenic disorders in community care. *Schizophr Bull*. 1990;16(2):331–44.
80. Binbay T, Ulaş H, Elbi H, Alptekin K. Türkiye’de psikoz epidemiyolojisi: Yaygınlık tahminleri ve başvuru oranları üzerine sistematik bir gözden geçirme. *Türk Psikiyatr Derg*. 2011; 20:1–14.
81. Savaş G, Kılıç N, Işık I. Şizofreni Hastalığına Sahip Bireylerin Çalışma Hayatı Konusunda Yaşadıkları Güçlükler. *Acibadem Univ Sağlık Bilim Derg*. 2020;10(3):0–0.
82. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*. 2008 Nov ;30(1):67–76.
83. Ring N, Tantam D, Montague L, Newby D, Black D, Morris J. Gender differences in the incidence of definite schizophrenia and atypical psychosis--focus on negative symptoms of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 1991;84(6):489–96.
84. Aleman A, Kahn RS, Selten JP. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Jun 1;60(6):565–71.
85. van der Werf M, Hanssen M, Köhler S, Verkaaik M, Verhey FR, van Winkel R, et al. Systematic review and collaborative recalculation of 133,693 incident cases of schizophrenia. *Psychol Med*. 2014 Jan ;44(1):9–16.
86. Eranti S v., MacCabe JH, Bundy H, Murray RM. Gender difference in age at onset of schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2013 Jan ;43(1):155–67.
87. Leboyer M, Filteau MJ, Jay M, Champion D, Rochet T, D’Amato T, et al. No gender effect on age at onset in familial schizophrenia? *Am J Psychiatry*. 1992 ;149(10):1409.

88. Thara R, Rajkumar S. Gender differences in schizophrenia. Results of a follow-up study from India. *Schizophr Res* . 1992;7(1):65–70.
89. 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.
90. Abel KM, Drake R, Goldstein JM. Sex differences in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry*. 2010 Oct ;22(5):417–28.
91. Riecher-Rössler A, Butler S, Kulkarni J. Sex and gender differences in schizophrenic psychoses-a critical review. *Arch Womens Ment Health*. 2018 Dec 1 ;21(6):627–48.
92. Seedat S, Scott KM, Angermeyer MC, Berglund P, Bromet EJ, Brugha TS, et al. Cross-national associations between gender and mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Jul ;66(7):785–95.
93. Hafner H, Maurer K, Löffler W, Riecher-Rossler A. The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1993 ;162(JAN.):80–6.
94. Favalli G, Li J, Belmonte-de-Abreu P, Wong AHC, Daskalakis ZJ. The role of BDNF in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2012 ;46(1):1–11
95. Yesilkaya UH, Gica S, Guney Tasdemir B, Ozkara Menekseoglu P, Cirakli Z, Karamustafalioglu N. A novel commentary: Investigation of the role of a balance between neurotrophic and apoptotic proteins in the pathogenesis of psychosis via the tPA-BDNF pathway. *J Psychiatr Res*. 2021 Oct 1; 142:160–6.
96. Xiong P, Zeng Y, Wan J, XiaoHan DH, Tan D, Lu J, et al. The role of NGF and IL-2 serum level in assisting the diagnosis in first episode schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2011 Aug 30;189(1):72–6.
97. Bellon A, Krebs MO, Jay TM. Factoring neurotrophins into a neurite-based pathophysiological model of schizophrenia. *Prog Neurobiol*. 2011 Jun :77–90.
98. Petryshen TL, Middleton FA, Kirby A, Aldinger KA, Purcell S, Tahl AR, et al. Support for involvement of neuregulin 1 in schizophrenia pathophysiology. *Mol Psychiatry*. 2005 Apr ;10(4):366–74.
99. Mei L, Xiong WC. Neuregulin 1 in neural development, synaptic plasticity and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* .2008 Jun 9;9(6):437–52.
100. Shibuya M, Komi E, Wang R, Kato T, Watanabe Y, Sakai M, et al. Measurement and comparison of serum neuregulin 1 immunoreactivity in control subjects and patients with schizophrenia: an influence of its genetic polymorphism. *J Neural Transm (Vienna)*. 2010 Jul ;117(7):887–95.
101. Zhang X, Xiao W, Chen KY, Zhao Y, Ye F, Tang X, et al. Serum Epidermal Growth Factor is Low in Schizophrenia and Not Affected by Antipsychotics Alone or Combined With Electroconvulsive Therapy. *Front Psychiatry*. 2020 Mar 3;11.
102. Hahn CG, Wang HY, Cho DS, Talbot K, Gur RE, Berrettini WH, et al. Altered neuregulin 1-erbB4 signaling contributes to NMDA receptor hypofunction in schizophrenia. *Nature Medicine*. 2006 Jul;12(7):824–8.
103. Sun NN, Zhang X, Zhang X, Kim KM. The EGF receptor inhibits the signaling of dopamine D 3 receptor through the phosphorylation of GRK2 on tyrosine residues. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017 Aug 5 ;489(4):515–22.

104. Iwakura Y, Nawa H. ErbB1-4-dependent EGF/neuregulin signals and their cross talk in the central nervous system: pathological implications in schizophrenia and Parkinson's disease. *Front Cell Neurosci.* 2013;7(JANUARY 2013):1–35.
105. Eda T, Mizuno M, Araki K, Iwakura Y, Namba H, Sotoyama H, et al. Neurobehavioral deficits of epidermal growth factor-overexpressing transgenic mice: impact on dopamine metabolism. *Neurosci Lett.* 2013; 547:21–5.
106. Vita A, de Peri L, Deste G, Sacchetti E. Progressive loss of cortical gray matter in schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of longitudinal MRI studies. *Transl Psychiatry.* 2012;2(11).
107. Martinotti G, di Iorio G, Marini S, Ricci V, de Berardis D, di Giannantonio M. Nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor concentrations in schizophrenia: a review. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2012 Jul;26(3):347–56.
108. Berasain C, Avila MA. Amphiregulin. In: *Seminars in cell & developmental biology.* Elsevier; 2014. p. 31–41.
109. Zaiss, Dietmar MW, et al. "Emerging functions of amphiregulin in orchestrating immunity, inflammation, and tissue repair." *Immunity* 42.2 (2015): 216-226.
110. Qi Y, Operario DJ, Oberholzer CM, Kobie JJ, Looney RJ, Georas SN, et al. Human basophils express amphiregulin in response to T cell-derived IL-3. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(6).
111. Meulenbroeks C, van Weelden H, Schwartz C, Voehringer D, Redegeld FAM, Rutten VPMG, et al. Basophil-derived amphiregulin is essential for UVB irradiation-induced immune suppression. *J Invest Dermatol.* 2015 Jan 1;135(1):222–8.
112. Matsumoto, Kenji, et al. "Amphiregulin production by human eosinophils." *International archives of allergy and immunology* 149.Suppl. 1 (2009): 39-44.
113. Zaiss DMW, van Loosdregt J, Gorlani A, Bekker CPJ, Gröne A, Sibilila M, et al. Amphiregulin enhances regulatory T cell-suppressive function via the epidermal growth factor receptor. *Immunity.* 2013 Feb 21;38(2):275–84.
114. Burzyn D, Kuswanto W, Kolodin D, Shadrach JL, Cerletti M, Jang Y, et al. A special population of regulatory T cells potentiates muscle repair. *Cell.* 2013 Dec 5 ;155(6).
115. Ito M, Komai K, Mise-Omata S, Iizuka-Koga M, Noguchi Y, Kondo T, et al. Brain regulatory T cells suppress astrogliosis and potentiate neurological recovery. *Nature.* 2019 Jan 10 ;565(7738):246–50.
116. Krämer TJ, Hack N, Brühl TJ, Menzel L, Hummel R, Griemert EV, et al. Depletion of regulatory T cells increases T cell brain infiltration, reactive astrogliosis, and interferon- γ gene expression in acute experimental traumatic brain injury. *J Neuroinflammation.* 2019 Aug 5;16(1).
117. Maxeiner HG, Rojewski MT, Schmitt A, Tumani H, Bechter K, Schmitt M. Flow cytometric analysis of T cell subsets in paired samples of cerebrospinal fluid and peripheral blood from patients with neurological and psychiatric disorders. *Brain Behav Immun.* 2009 Jan;23(1):134–42.
118. Nikkilä H v., Müller K, Ahokas A, Rimón R, Andersson LC. Increased frequency of activated lymphocytes in the cerebrospinal fluid of patients with acute schizophrenia. *Schizophr Res.* 2001 Apr 15;49(1–2):99–105.
119. Corsi-Zuelli F, Deakin B. Impaired regulatory T cell control of astroglial overdrive and microglial pruning in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021 Jun 1;125:637–53.

- 120.Ni L, Wu J, Long Y, Tao J, Xu J, Yuan X, et al. Mortality of site-specific cancer in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2019 Oct 28;19(1).
- 121.Chen J, Zeng F, Forrester SJ, Eguchi S, Zhang MZ, Harris RC. Expression and Function of the Epidermal Growth Factor Receptor in Physiology and Disease. *Physiol Rev*. 2016 Jul 1;96(3):1025–69.
- 122.Liu B, Chen H, Johns TG, Neufeld AH. Epidermal growth factor receptor activation: an upstream signal for transition of quiescent astrocytes into reactive astrocytes after neural injury. *J Neurosci*. 2006;26(28):7532–40.
- 123.Mallya AP, Deutch AY. (Micro)Glia as Effectors of Cortical Volume Loss in Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2018 Aug 20;44(5):948–57.
- 124.Nasrallah HA, McCalley-Whitters M, Bigelow LB, Rauscher FP. A histological study of the corpus callosum in chronic schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1983 ;8(4):251–60.
- 125.Schnieder TP, Dwork AJ. Searching for neuropathology: gliosis in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2011 Jan 15;69(2):134–9.
- 126.Iwakura Y, Nawa H. ErbB1-4-dependent EGF/neuregulin signals and their cross talk in the central nervous system: pathological implications in schizophrenia and Parkinson's disease. *Front Cell Neurosci*. 2013;7:4.
- 127.Schmitt A, Steyskal C, Bernstein HG, Schneider-Axmann T, Parlapani E, Schaeffer EL, et al. Stereologic investigation of the posterior part of the hippocampus in schizophrenia. *Acta Neuropathol*. 2009 ;117(4):395–407.
- 128.Miller BJ, Gassama B, Sebastian D, Buckley P, Mellor A. Meta-analysis of lymphocytes in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry*. 2013 May 15 ;73(10):993–9.
- 129.McBryan J, Howlin J, Kenny PA, Shioda T, Martin F. ERalpha-CITED1 co-regulated genes expressed during pubertal mammary gland development: implications for breast cancer prognosis. *Oncogene*. 2007 Sep 27 ;26(44):6406–19.

EK 2 - BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA VE HASTA YAKINI/YASAL TEMSİLCİSİ ONAM FORMU

Bir klinik çalışmaya katılmak için davet edilmiş bulunmaktasınız. Aşağıdaki bilgileri okuduktan sonra çalışmaya katılmak isterseniz bu formu imzalayınız. Çalışmaya katılmak istememeniz durumunda tedavinizde herhangi bir aksama olmayacaktır. Formu imzalamanız çalışmanın kapsamı hakkında bilgilendirildiğinizi ve kararı serbestçe verdiğinizi belirtmektedir. Formda anlamadığınız ifadeler varsa çalışmada yer alan doktorlara sorarak bilgi edininiz.

Çalışmanın adı “**AMPHİREGÜLİN / EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖR RESEPTÖR İLİŞKİSİNİN ŞİZOFRENİ PATOGENEZİNDEKİ ROLÜ**”dür. Bu çalışmada ilk atak psikoz hastalarında amphiregülin ve EGFR protein düzeylerine bakılarak amphiregülin / EGFR ilişkisinin şizofreni patogenezindeki rolünün gösterilmesi ve bu protein düzeylerinin şizofreni hastaları için diagnostik bir biyobelirteç geliştirilmesi açısından öneminin saptanması amaçlanmıştır

Bu araştırmada size kan tetkikleri yapılacaktır. Ön koldan 1 kez 10cc (1 tüp) kan alınacaktır. Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki muayene ve testler için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz; bu durum zararınıza yol açmayacaktır. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır. Çalışmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçlı kullanılacaktır. 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. Bu araştırmaya katılacak gönüllü sayısı en az 150 kişidir.

Bu araştırmanın tedaviniz için öngörülen ek şimdilik bir yararı yoktur ve tedavinizin seyrinin değişeceği beklenmemelidir. Ancak bu araştırmanın sonuçları, bu konudaki araştırmalar arttıkça bu hastalıktaki sorunların ve rahatsızlıkların saptanmasına ve tedavilerine yardımcı olabilir.

Bu araştırma sizin için herhangi bir risk içermemektedir. Kan alma işlemi ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızca alınacaktır.

Araştırma sürecinde birlikte kullanılması sakıncalı herhangi bir ilaç/besinler yoktur. Çalışma ile ilgili herhangi bir olumsuzluk durumunda Dr. Büşra Güney Taşdemir’e 05438017742 numaralı telefondan ulaşabilir, uygulama süresi boyunca zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda, araştırma hakkında ek bilgiler almak ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için yine aynı araştırmacı doktor ile iletişime geçebilirsiniz. Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşu

ödetilmeyecektir. Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

Katılımcının Beyanı

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri 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, aktarılması ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın gönüllü olarak kabul ediyorum.

Katılımcının,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırıcının

Adı-Soyadı:

Tarih ve İmza:

Onam alma işleminin başından sonuna kadar yer alan kuruluş görevlisinin

Adı-Soyadı:

Görevi:

Tarih ve İmza:

EK 3 - SOSYODEMOGRAFİK ve KLİNİK VERİ FORMU

(HASTALAR İÇİN)

Adı Soyadı :	Hasta no:	Tarih:	Telefon no:
Yaş:			
Cinsiyet:	Kadın	Erkek	
Eğitim düzeyi:	(yıl)		
Medeni durum:	Evli	Bekar	Eşi ölmüş Boşanmış
Meslek:			
Çalışma durumu:	Çalışmıyor	Çalışıyor	
Gelir Düzeyi:	≤ 1000 TL	1000-2000 TL	≥ 2000 TL
Sosyal Güvence:	Yok:	Var:	
Kiminle yaşıyor:	Yalnız:	Eşi:	Çocukları: Eşi ve çocukları: Anne-babası:
Kardeşleri:	Kurum:		
KLİNİK DEĞİŞKENLER			
Hastalık başlangıç yaşı:			
Tedaviye başlama yaşı:			
Hastalık süresi:	(ay)		
Boy:	Kilo:	Sigara:	(paket/gün)

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU
(SAĞLIKLI GÖNÜLLÜLER İÇİN)

Adı soyadı : Gönüllü no: Tarih: Telefon no.:

Yaş:

Cinsiyet: Kadın Erkek

Eğitim düzeyi : (yıl)

Medeni durum: Evli Bekar Eşi ölmüş Boşanmış

Meslek:

Çalışma durumu: Çalışmıyor Çalışıyor

Gelir Düzeyi: ≤ 1000 TL 1000-2000 TL ≥ 2000 TL

Sosyal Güvence: Yok: Var:

Kiminle yaşıyor: Yalnız: Eşi: Çocukları: Eşi ve çocukları: Anne-babası:

Kardeşleri: Kurum:

Boy: Kilo: Sigara: (paket/gün)

EK 4 –POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ (PANSS)

Ad, Soyad:

Tarih:

Uygulayan doktor:

PANSS

Pozitif Belirtiler	Yok (1)	Çok Hafif (2)	Hafif (3)	Orta Düzeyde (4)	Orta Derecede Ağır (5)	Ağır (6)	Çok Ağır (7)
P1 Sannılar	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P2 Düşünce dağınıklığı	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P3 Varsanılar	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P4 Taşkınlık	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P5 Büyüklük duyguları	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P6 Şüphelilik kötülük	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P7 Düşmanca tutum	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Skor:							
Negatif Belirtiler	Yok (1)	Çok Hafif (2)	Hafif (3)	Orta Düzeyde (4)	Orta Derecede Ağır (5)	Ağır (6)	Çok Ağır (7)
N1 Duygulanımda küntleşme	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
N2 Duygusal içe çekilme	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
N3 İlişki kurmada güçlük	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
N4 Pasif biçimde kendini toplumdan çekme	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
N5 Soyut düşünme güçlüğü	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
N6 Konuşmanın kendiliğinden ve akıcılığının kaybı	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
N7 Steriotipik düşünme	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Skor:							
Genel Psikopatoloji	Yok (1)	Çok Hafif (2)	Hafif (3)	Orta Düzeyde (4)	Orta Derecede Ağır (5)	Ağır (6)	Çok Ağır (7)
G1 Bedensel kaygı	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G2 Anksiyete	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G3 Suçluluk duyguları	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G4 Gerginlik	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G5 Manyerizm	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G6 Depresyon	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G7 Motor yavaşlama	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G8 İşbirliği kuramama	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G9 Olağandışı düşünce	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G10 Yönetim bozukluğu	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G11 Dikkat azalması	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G12 Yargılama ve içgörü	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G13 İrade bozukluğu	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G14 Dürtü kontrolsüzlüğü	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G15 Zihinsel aşırı uğraş	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G16 Aktif biçimde sosyal	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Toplam skor:							
Skor:							