

ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

IL-18 GEN POLİMORFİZMLERİNİN ŞİZOFRENİ HASTALARINDA
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

MOLEKÜLER BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MELEK KOÇAK

AĞUSTOS 2021

ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

IL-18 GEN POLİMORFİZMLERİNİN ŞİZOFRENİ HASTALARINDA
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

MOLEKÜLER BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Melek KOÇAK

DANIŞMAN : Prof. Dr. Sevim KARAKAŞ ÇELİK
İKİNCİ DANIŞMAN : Dr. Öğr. Üyesi Volkan KARACAOĞLAN

ZONGULDAK
Ağustos 2021

KABUL:

Melek KOÇAK tarafından hazırlanan “IL-18 Gen Polimorfizmlerinin Şizofreni Hastalarında Etkinliğinin Araştırılması” başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından değerlendirilerek, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak oybirliğiyle/oyçokluğuyla kabul edilmiştir. 26/08/2021

Danışman: Prof. Dr. Sevim KARAKAŞ ÇELİK

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Üye: Doç. Dr. Tuba EDGÜNLÜ

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Güneş ÇAKMAK GENÇ

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

ONAY:

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım./.../2021

Prof. Dr. Ahmet ÖZARSLAN
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü



“Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu; ayrıca bu kuralların ve ilkelerin gerektirdiği şekilde, bu çalışmadan kaynaklanmayan bütün atıfları yaptığımı beyan ederim.”

Melek KOÇAK

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

IL-18 GEN POLİMORFİZMLERİNİN ŞİZOFRENİ HASTALARINDA ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Melek KOÇAK

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sevim KARAKAŞ ÇELİK

İkinci Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Volkan KARACAOĞLAN

Ağustos 2021, 71 sayfa

Şizofreni; bireyin duygularını yöneltme, karar verme, sosyal ilişkiler kurma becerilerine müdahale eden bir düşünce bozukluğudur. Epidemiyolojik çalışmalar şizofreni patofizyolojisinde hem genetik hem de çevresel faktörlerin şizofreni üzerinde etkili olduğunu bildirmiştir. Sitokinlerinde psikiyatrik hastalıklarda etkinliğini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Bunlardan IL-18 düzeyinin tüm şizofreni hastalarında normal seviyelerin üstünde olması dikkat çekicidir. Bu çalışmada ise, IL-18 rs1946518 (-607C/A) ve rs187238 (-137 G/C) promoter polimorfizmlerinin şizofreniye yatkınlıkla ilişkisi, şizofreninin tanı ve erken dönem şizofreni tanısında kullanılabilecek genetik biyobelirteçlerin bulunması amaçlanmıştır.

Çalışmada 140 şizofreni hastası ve 104 sağlıklı kontrol grubundan EDTA'lı tüplere kanlar toplandıktan sonra DNA izolasyonu yapıldı. rs1946518 ve rs187238 polimorfizmleri polimeraz

ÖZET (devam ediyor)

zincir reaksiyonları-restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (PCR-RFLP) yöntemiyle tespit edildi. Bant boyutları dikkate alınarak genotiplendi ve SPSS20 istatistik programı ile $p<0.05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

Genotip frekansları, rs1946518 polimorfizmi için allel frekansları incelendiğinde şizofreni hastalarında %69.5 (194)'i C alleli, %30.7 (88)'si ise A alleli taşıdığı bulundu. Kontrol grubunun ise %63.5 (132)'i C alleli, %36.5 (76)'i A alleli taşıdığı tespit edildi ve A allelinin hastalığa karşı koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulundu ($p<0.035$). Aile öyküsü açısından incelendiğinde ailesinde şizofreni veya benzeri bozukluk olan hastaların %28.0 (7)'i CC genotipli, %56.0 (14)'i CA genotipli, %16.0 (4)'i ise AA genotipli olarak tespit edildi. Ailesinde şizofreni veya benzeri bozukluk öyküsü olmayan hastaların %57.4 (66)'ü CC genotipli, 29.6 (34)'ü CA genotipli, 13.0 (15)'i AA genotipli olarak saptandı. Kontrol grubunda ise aynı sıra ile genotip dağılımları %47.1 (49), %32.7 (34), %20.2 (21) olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi ($p<0.035$). Ailesinde şizofreni veya benzeri bozukluk olan hastaların %28.0 (7)'i CC genotipli, %56.0 (14)'i CA genotipli, %16.0 (4)'i ise AA genotipli olarak tespit edildi. Ailesinde şizofreni veya benzeri bozukluk öyküsü olmayan hastaların %57.4 (66)'ü CC genotipli, 29.6 (34)'ü CA genotipli, 13.0 (15)'i AA genotipli olarak saptandı. Kontrol grubunda ise aynı sıra ile genotip dağılımları %47.1 (49), %32.7 (34), %20.2 (21) olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi ($p<0.045$). Allel frekansları incelendiğinde ailede benzer hastalık olan bireylerde % 56.0 (28)'i, benzer hastalık olmayanlarda ise % 72.2 (166) C alleli taşıdığı tespit edildi. Benzer hastalık olan bireylerde % 44.0 (22)'i, benzer hastalık olmayanlarda ise %27.8 (64) A alleli taşıdığı bulundu. Kontrol grubunun ise %63.5 (132)'i C alleli, %36.5 (76)'i A alleli taşıdığı tespit edildi. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark bulundu ($p<0.035$). Başlangıç yaşına göre değerlendirildiğinde allel frekansları incelendiğinde erken başlangıçlı hastaların %64.3 (27)'i ve geç başlangıçlı hastaların %70.2 (167)'si C alleli taşıdığı, erken başlangıçlı hastalarda % 35.7 (15)'i ve geç başlangıçlı hastalarda % 29.8 (71) A alleli taşıdığı tespit edildi. Kontrol grubunun ise % 63.5 (132)'i C alleli, %36.5 (76)'i A alleli taşıdığı tespit edildi. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark bulundu ($p<0.035$). rs187238

ÖZET (devam ediyor)

polimorfizmi için de şizofreni grubunda %57.9 (81)' u GG genotipli, %34.3 (48)' ü GC genotipli ve %7.9 (11)' u CC genotipli olarak tespit edildi. Kontrol gruplarında %45.2 (47) GG genotipli, %41.3 (43)'ü GC genotipli, %13.5 (14)' i CC genotipli olarak saptandı. Şizofreni grubunda G alleli %75 (210) kontrol grubunda ise %65.9 (137) bulundu.

Sonuçlar SPSS 20 istatistik programı ile incelendiğinde ve rs1946518 polimorfizminin şizofreni yakınlığına etkisi olmadığı bulundu ($p>0,05$). Buna karşın rs1946518 polimorfizmi için alel düzeyinde şizofreni hastaları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu ($p<0.05$) ve A allelinin koruyucu etki gösterdiği bulundu. IL-18 rs187238 gen polimorfizmi için ise genotip frekansları ($p>0.05$) açısından şizofreni hastaları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamış ancak alel frekansları açısından şizofreni hastaları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ve C allelinin koruyucu etki gösterdiği bulundu ($p<0.05$).

Bu araştırma, Türk şizofreni hastalarında yapılan ilk çalışma olması açısından orijinal bir çalışmadır. Sonuçlarımız, rs1946518 ve rs187238 promoter polimorfizmlerinin dünyada beraber bakıldığı ilk çalışma olup IL18 için alel düzeyinde hastalığa karşı yatkınlığı gösteren ilk çalışmadır.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, Sitokin, Polimorfizm, İnterlökin 18

Bilim Kodu: 401.02.00



ABSTRACT

M. Sc. Thesis

INVESTIGATION OF THE EFFECTIVENESS OF IL-18 GENE POLYMORPHISMS IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

Melek KOÇAK

**Zonguldak Bülent Ecevit University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Molecular Biology**

Thesis Advisor: Prof. Dr. Sevim KARAKAŞ ÇELİK

Co-Advisor: Assist. Prof. Dr. Volkan KARACAOĞLAN

August 2021, 71 pages

Schizophrenia is a thought disorder that affects an individual's ability to direct their emotions, make decisions, and establish social relationships. Epidemiological studies have reported that both genetic and environmental factors are effective in the pathophysiology of schizophrenia. In addition, there are many studies showing the effectiveness of cytokines in psychiatric diseases. It has been reported that IL-18 level is significantly higher in patients with schizophrenia than in healthy individuals. In this study, it was aimed to explain the relationship of IL-18 rs1946518 (-607C/A) and rs187238 (-137 G/C) promoter polymorphisms with susceptibility to schizophrenia and to find genetic biomarkers that can be used in the diagnosis of early schizophrenia.

In our study, DNA isolation was performed after blood collection from 140 schizophrenic patients and 104 healthy control groups into EDTA tubes. rs1946518 and rs187238

ABSTRACT (continued)

polymorphisms were detected by polymerase chain reactions-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method. It was genotyped considering the band sizes and evaluated with the SPSS20 statistical program at $p < 0.05$ significance level.

When the genotype frequencies and allele frequencies for the rs1946518 polymorphism were examined, it was found that 69.5% (194) of the schizophrenic patients carried the C allele and 30.7% (88) the A allele. On the other hand, 63.5% (132) of the control group were found to have the C allele and 36.5% (76) the A allele, and it is thought that the A allele has a protective effect against the disease. When evaluated statistically, a significant difference was found between the groups ($p < 0.035$). When examined in terms of family history, 28.0% (7) of the patients with schizophrenia or similar disorders in their families were found to be CC genotype, 56.0% (14) to CA genotype, and 16.0% (4) to AA genotype. Of the patients without a family history of schizophrenia or similar disorders, 57.4% (66) were found to be CC genotype, 29.6% (34) to CA genotype, and 13.0% (15) to AA genotype. In the control group, genotype distributions were 47.1% (49), 32.7% (34), 20.2% (21), respectively. A statistically significant difference was found between the groups ($p < 0.05$). Of the patients with a family history of schizophrenia or similar diseases, 28.0% (7) were found to be CC genotype, 56.0% (14) to CA genotype, and 16.0% (4) to AA genotype. Of the patients without a family history of schizophrenia or similar disorders, 57.4% (66) were found to be CC genotype, 29.6% (34) to CA genotype, and 13.0% (15) to AA genotype. In the control group, genotype distributions were 47.1% (49), 32.7% (34), 20.2% (21). A statistically significant difference was found between the groups ($p < 0.05$). When the allele frequencies were examined, it was determined that 56.0% (28) of individuals with a similar disease in the family and 72.2% (166) of those who did not carry the C allele. It was found that 44.0% (22) of individuals with similar disease and 27.8% (64) of individuals without similar disease carried the A allele. It was determined that 63.5% (132) of the control group carried the C allele and 36.5% (76) the A allele. When evaluated statistically, a significant difference was found between the groups ($p < 0.05$). When the allele frequencies were examined according to the age of onset of the disease, 64.3% (27) of the early-onset patients and 70.2% (167) of the late-onset patients carried the C allele, 35.7% (15) of the early-onset patients and 29.8% (71) of the late-onset patients.) was found to carry the A allele. On the other hand, it was determined that 63.5% (132) of the control group carried the C allele and 36.5% (76) the

ABSTRACT (continued)

A allele. When evaluated statistically, a significant difference was found between the groups ($p<0.035$). For the rs187238 polymorphism, 57.9% (81) of the schizophrenia group were found to be with GG genotype, 34.3% (48) with GC genotype, and 7.9% (11) with CC genotype. In the control groups, 45.2% (47) were found to be GG genotype, 41.3% (43) GC genotype, 13.5% (14) CC genotype. G allele was found 75% (210) in the schizophrenia group and 65.9% (137) in the control group.

When the results were analyzed with the SPSS 20 statistical program, it was found that rs1946518 polymorphism had no effect on schizophrenia proximity ($p>0.05$). On the other hand, for the rs1946518 polymorphism, there was a statistically significant relationship between the schizophrenia patients and the control group at the allele level ($p<0.05$) and the A allele had a protective effect. For the IL-18 rs187238 gene polymorphism, there was no statistically significant relationship between schizophrenia patients and the control group in terms of genotype frequencies ($p>0.05$), but there was a statistically significant difference between schizophrenia patients and the control group in terms of allele frequencies and the C allele showed a protective effect. found ($p<0.05$).

This study is an original study as it is the first study conducted with rs1946518 and rs187238 promoter polymorphisms in Turkish schizophrenia patients. In addition, our results are the first study in which rs1946518 and rs187238 promoter polymorphisms are looked at together in patients with schizophrenia and show susceptibility to disease at the allelic level for IL18.

Keywords: Schizophrenia, Cytokine, Polymorphism, Interleukin 18

Science Code: 401.02.00



TEŞEKKÜR

Eğitim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, hayata dair bana çok şey öğreten, değerli hocam Prof. Dr. Sevim KARAKAŞ ÇELİK' e,

Bilgi ve desteğini esirgemeyen ve her zaman bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Volkan KARACAOĞLAN' a,

Çalışmamız için gerekli olan kan örneklerinin toplanmasında yardımcı olan Doç. Dr. Ömer ŞENORMANCI ve Uzm. Dr. Güliz ŞENORMANCI' ya

Tezime katkılarından ve gösterdikleri nezaketten dolayı Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölüm Başkanı Prof. Dr. Ender BÜYÜKGÜZEL' e

Laboratuvar çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen Araş. Gör. Aycan ÇELİK' e,

Hayatımın her adımında desteklerini esirgemeyen ve çocukları olmaktan mutluluk duyduğum annem Sevgi KOÇAK' a ve babam Muharrem KOÇAK'a, ablalarım Sema BİLGİÇ ve Seda KOÇAK' a, kardeşim Mehmet Can KOÇAK' a ve evimizin en küçükleri olan canım yeğenlerim Melike Nur ve Nisa'ya

Çok teşekkür ederim...



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	iii
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	xxi
İÇİNDEKİLER.....	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xv
ÇİZELGELER DİZİNİ	xvii
EK AÇIKLAMALAR DİZİNİ.....	xix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xxi
 BÖLÜM 1 GİRİŞ.....	 1
 1.1 KLİNİK BELİRTİLERİ VE TANI	 2
1.2. EPİDEMİYOLOJİSİ	4
1.3 ETİYOLOJİSİ	6
1.3.1 Kalıtım	6
1.3.2 Nörokimyasal Etmenler	9
1.3.2.1 Dopamin Hipotezi	9
1.3.2.2 Glutamat Hipotezi	9
1.3.2.3 Serotonin Hipotezi.....	10
1.3.2.4 Gama Aminobütirik Asit (GABA).....	10
1.3.2.5 Asetilkolin	10
1.4. NÖROGELİŞİM HİPOTEZİ.....	11
1.5. NÖRODEJENERATİF HİPOTEZ	12
 BÖLÜM 2 ŞİZOFRENİDE SİTOKİNLER	 13
 2.1. İNTERLÖKİN 18 (IL18).....	 15

İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

Sayfa

BÖLÜM 3 GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1 ÖRNEKLERİN TOPLANMASI.....	23
3.1.1 Hasta Grubu	23
3.1.2 Kontrol Grubu	23
3.1.3 Verilerin Toplanması	23
3.2 METOD	24
3.2.1 Kullanılan Araç ve Gereçler	24
3.2.1.1 Kullanılan Cihazlar	24
3.2.1.2 Kimyasal Malzemeler	24
3.2.1.3 Çözeltiler	25
3.3 KULLANILAN YÖNTEMLER.....	27
3.3.1 Periferik Kandan DNA İzolasyonu	27
3.3.2 PCR Tekniği (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)	28
3.3.3 Agaroz Jel Elektroforezi	28
3.3.4 Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi (RFLP)	29
3.4 GENOTİPLEME	29
3.5 İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	30
BÖLÜM 4 BULGULAR.....	31
4.1 IL-18 GEN POLİMORFİZMLERİNİN FREKANSLARI.....	31
4.1.1 rs1946518 Polimorfizmi	31
4.1.2. rs187238 polimorfizmi.....	35
BÖLÜM 5 TARTIŞMA	41
BÖLÜM 6 SONUÇ VE ÖNERİLER.....	47
KAYNAKLAR.....	49
EK AÇIKLAMALAR	70
ÖZGEÇMİŞ	71

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1 IL-18'in sinyal iletim yolu (Dinarello vd. 2003). IL-18R, IL-18 reseptörü; TIR, Toll-IL-1 reseptörü; MyD88, myeloid farklılaşma faktörü 88; TRAF-6, Tümör Nekroz Faktör ile ilişkili faktör-6; IRAKs, IL-1 reseptör ile ilişkili kinazlar; NFκB, nükleer faktör κB.....	17
Şekil 2.2 IL-18 Geninin Kromozomal Lokalizasyonu (https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=IL18 . Erişim Tarihi: 12.06.2021).....	18
Şekil 4.1 rs1946518 polimorfizminin % 1,5'lik agaroz jelde PCR ürünlerinin kontrolü. İlk kuyucukta 100 bp DNA Ladder diğer kuyucuklarda ise farklı bireylere ait PCR ürünleri bulunmaktadır.	32
Şekil 4.2 rs1946518 polimorfizminin % 3' lük agaroz jelde enzim ürünlerinin kontrolü. Birinci, onuncu kuyucukta 171 bp CC genotipi, ikinci, yedinci ve dokuzuncu kuyucuk 101 ve 70 bp CA, üçüncü, dördüncü, beşinci, sekizinci kuyucukta ise CA genotipi olarak genotiplenmiştir. Altıncı kuyucukta 100 bp DNA Ladder bulunmaktadır.....	32
Şekil 4.3 rs187238 polimorfizminin % 1,5'lik agaroz jel elektroforezi PCR ürünleri kontrolü. İlk kuyucukta 100 bp DNA Ladder diğer kuyucuklarda ise farklı bireylere ait PCR ürünleri bulunmaktadır.	36
Şekil 4.4 rs187238 polimorfizminin % 3,5'lik agaroz jel elektroforezindeki sonuçları. Birinci kuyucukta PCR ürünü, 107 ve 24 bp olan GG (2., 3., 4., 6., 9., 11. kuyucuklar), 131 bp, 107 bp ve 24 bp olan ise GC(4., 7.,10. kuyucuklar), 131 bp olan genotip ise CC (7. kuyucuk)'dir. En son kuyucukta ise karşılaştırmaya yaptığımız 100 bp DNA Ladder vardır.	36



ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Çizelge 2.1 IL-18 -607C/A, IL-18 -137 G/C polimorfizmlerin ilgili hastalıklardaki genotip alel frekansları.	19
Çizelge 2.2 IL-18 -607C/A, IL-18 -137 G/C polimorfizmlerin nörodejenaratif/psikiyatrik hastalıklardaki genotip alel frekanslar.....	21
Çizelge 3.1 PCR için primer dizileri ve bağlanma sıcaklıkları.	28
Çizelge 3.1 Polimorfizmlerin spesifik enzimleri ve restriksiyon koşulları.	29
Çizelge 4.1 Hasta grubu özellikleri.	31
Çizelge 4.1 Şizofreni ve kontrol gruplarında rs1946518 polimorfizminin genotip ve alel frekansları.	33
Çizelge 4.2 rs1946518 polimorfizminin şizofreni hastaları ve kontrol grubunda dominant ve resesif modele göre genotiplerinin karşılaştırılması.	33
Çizelge 4.3 rs1946518 polimorfizminin şizofreni hastalarında hastalığın başlangıç yaşına göre genotip ve alel frekanslarının kontrol grubuyla karşılaştırılması.....	34
Çizelge 4.4 rs1946518 polimorfizminin şizofreni hastalarında hastalığın ailede şizofreni veya benzeri vaka olup olmamasına göre genotip ve alel frekanslarının karşılaştırılması.	35
Çizelge 4.5 rs1946518 polimorfizminin şizofreni hastalarında hastalığın başlangıç yaşı-na göre dominant ve resesif modelde genotiplerinin karşılaştırılması.	35
Çizelge 4.6 rs1946518 polimorfizminin şizofreni hastalarında hastalığın ailede şizofreni veya benzeri vaka olup olmamasına göre dominant ve resesif modelde genotiplerinin karşılaştırılması.	35
Çizelge 4.7 Şizofreni ve kontrol gruplarında rs187238 polimorfizminin alel ve genotip frekansları.	37
Çizelge 4.8 rs187238 polimorfizminin şizofreni hastaları ve kontrol grubunda dominant ve resesif modele göre genotiplerinin karşılaştırılması.....	37
Çizelge 4.9 rs187238 polimorfizminin şizofreni hastalarında hastalığın başlangıç yaşına göre genotip ve alel frekanslarının kontrol grubuyla karşılaştırılması.....	38
Çizelge 4.10 rs187238 polimorfizminin şizofreni hastalarında ailede şizofreni ve benzeri vaka olup olmaması durumu göre genotip ve alel frekanslarının kontrol grubuyla karşılaştırılması.	39
Çizelge 4.11 rs187238 polimorfizminin şizofreni hastalarında hastalığın ailede şizofreni veya benzeri vaka olup olmamasına göre dominant ve resesif modelde genotiplerinin karşılaştırılması.	39
Çizelge 4.12 rs187238 polimorfizminin şizofreni hastalarında hastalığın başlangıç yaşına göre dominant ve resesif modelde genotiplerinin karşılaştırılması.....	39



EK AÇIKLAMALAR DİZİNİ

Sayfa

Ek A: Etik Kurul Onay Belgesi.....	70
------------------------------------	----





SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SİMGELER

%	: Yüzde
β	: Beta
α	: Alfa
C	: Santigrat
O	: Derece
G	: Gram
ml	: Mililitre
mg	: Mikrogram
μ l	: Millimolar
Rpm	: Dakikadaki Devir Sayısı
sn	: saniye
ng	: Nanogram
dk	: Dakika
U	: Unit (birim)
bp	: Baz çifti
V	: Güç
χ^2	: Ki Kare

KISALTMALAR

AKT1	: Spontan Timik Thymoma
AMATEM:	Madde Bağımlılığı Tedavi Merkezi
c AMP	: Siklik Adenozin Mono Fosfat
CACNA1C:	Kalsiyum Voltaj Kapılı Kanal Alt Birimi Alpha1 C
CD4	+: Yardımcı T Hücreleri

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam ediyor)

CHRM2	: Kolinerjik Reseptör Muskarinik 2
CHRM4	: Kolinerjik Reseptör Muskarinik 4
COMT	: Katekol-O-metiltransferaz Geni
CREB	: cAMP Yanıt Elemanı Bağlayıcı Proteinler
DBI	: Diazepam Bağlanma İnhibitörü
dH₂O	: Distile Su
DNA	: Deoksiribonüklesik Asit
DPYSL2	: Çökme Yanıtı Mediatör Protein 2
DRD2	: Dopamin Reseptörü D2
DSC 1	: Desmocollin 1
DSM-5	: The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DTNBP1	: Dystrobrevin
EDTA	: Etilendiamin Tetraasetik Asit
EtBr	: Ethidium Bromide
FOXP 1	: Forkhead Box P1
G 72	: Genelleştirilmiş Otoregresif Koşullu Heteroskedastisite
GABA	: Gama Aminobütirik Asit
GRIA1	: Glutamat İyonotropik Reseptör AMPA Tipi Alt Birim 1
GRIN2A	: Glutamat İyonotropik Reseptör NMDA Tipi Alt Birim 2A
GRM3	: nMetabotropik Glutamat Reseptör 3
GWAS	: Genom Çapında İlişkilendirme Çalışması
H4TF-1	: Nükleer Bağlanma Proteini
HTR2A	: Serotonin 2 A Reseptörü
ICD-10	: Uluslararası Hastalık Sınıflandırması 10
IFN-gama	: İnterferon gama
IL-1	: İnterlökin 1
IL1β	: İnterlökin 1 β
IL-2	: İnterlökin 2
IL-6	: İnterlökin 6
IL-12	: İnterlökin 12

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam ediyor)

IL-15	: İnterlökin 15
IL-18	: İnterlökin 18
IL-18BP	: İnterlökin 18 Bağlanma Proteini
IL-18Rα	: İnterlökin 18 Resöptör alfa
IL-18RβR	: İnterlökin beta Koreseptörü
IL1RA	: İnterlökin-1 Reseptör Antagonisti Bir Proteini
IRAKs	: IL-1 Reseptör İle İlişkili Kinazlar
KCNH2	: Potasyum Voltaj Kapılı Kanal Alt Ailesi H Üye 2
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MyD88	: Myleoid Farklılaşma Faktörü 88
NFκB	: Nüklear Faktör κ B
NLGN4X	: Neuroligin 4 X-Bağlantılı
NMDA	: N-metil d-Aspartat Reseptörü
NOS1AP	: Nitrik Oksit Sentaz 1 Adaptör Protein Geni
NRG 1	: Neuregulin 1
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonları
RELN	: Reelin
RFLP	: Enzim Parça Uzunluk Çeşitliliği
RGS 4	: G Protein Sinyali Düzenleyicisi 4
RNA	: Ribonükleik Asit
SBÜ	: Sağlık Bilimleri Üniversitesi
SOD 2	: Manganez Süperoksit Dizmutaz
TAE	: Tris Asetat
TCP 1	: T Complex Protein 1
TNF α	: Tümör Nekroz Alfa
Th 1	: T- Hücresi Yardımcı Tip 1
Th 1	: T- Hücresi Yardımcı tip 2
TIR	: Toll-IL-1 Reseptörü
TNF	: Tümör Nekroz Faktör

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Toll-IL-1** : Toll benzeri
TRAF 6 : Tümör Nekroz Faktör İle İlişkili Faktör-6
UV : Ultraviyole



BÖLÜM 1

GİRİŞ

Şizofreni algıda, düşüncede, konuşma içeriğinde fakirleşme ve bilişsel yetilerde bozulma gibi semptomları içeren bir mental bozukluktur (Kahn, Sommer, Murray vd. 2015).

Şizofreni; ilk belirtilerini onlu yaşlarda gösteren, erken beyin gelişimini etkileyen, popülasyonunda % 1 oranında görülen, beyin fonksiyonlarını bozan, halüsinasyonlar (işitsel sesler) ve sanrıların (sabit yanlış inançlar) eşlik ettiği, konuşma düzensizlikleri, duygu ve düşüncede fakirleşme gibi belirtileri olan heterojen kökenli zihinsel bir hastalıktır (Kahn vd.. 2015, McGrath vd. 2008). Sürekli ve tekrarlayan kişilik değişiklikleri ve düşünce bozuklukları ile tanımlanır (Owen, Sawa vd. 2016). En önemli belirtileri halüsinasyonlar ve sanrılardır (Association 2013). Diğer belirtileri ise sosyal ortamda geri çekilme, ilgisizlik gibi durumlardır (Owen, Sawa vd. 2016).

Şizofreni Dünya Sağlık Örgütü'ne göre küresel hastalık yüküne katkıda bulunan on hastalıktan biri olup birey hem de aile için yıkıcı bir etki göstermektedir (McGrath vd. 2008, Murray vd. 1996). Hastalar iş rutinlerini gerçekleştirmede, sosyal ilişkiler ve günlük yaşantıdaki ihtiyaçları karşılamakta güçlük yaşamaktadır (Rajii vd. 2014).

Şizofreni milattan önceki zaman dilimlerinden günümüze kadar uzanan bir hastalıktır. Birçok yazılı kaynakta, yukarıda sözü edilen belirtilerle kendini gösteren bir psikiyatrik hastalık olarak tanımlanmıştır. Değişik yöntemlerle tedavi edebilmek istenilen hastalığa ilk şizofreni tanımlamasını Philippe Pinel yapmıştır. Daha sonra gelişen teknoloji ile hem tanılama hem de tedavi daha iyi boyut kazanmıştır (Arslan 2019).

İnsanların yaklaşık % 0,3 ile % 0,7'si yaşamları boyunca şizofreniden etkilenmektedir (Javitt 2014). 2017'de tahmini 1,1 milyon yeni vaka ve 2019'da küresel olarak toplam 20 milyon vaka bildirilmiştir (James 2018).

Şizofreni, popülasyonda görülme sıklığı düşük bir hastalık olmasına rağmen bireyde yüksek oranda hastalık yükü oluşturmaktadır. 2016'da şizofreni ile ilişkili prevalans, insidans, remisyon ve mortaliteyi bildirmek ve yaşa, cinsiyete, yıla, bölgeye ait yaygınlığı araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmanın sonucunda, yaşa göre yaygınlığının % 0,28 olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, prevalansta cinsiyete yönelik farklılığın olmadığı tespit edilmiş olup, yaşa göre yaygınlık oranları arasında, ülkeler veya bölgeler arasında büyük farklılığın olmadığı görülmüştür. Prevalansı 1990'da 13.1 milyondan, 2016'da 20.9 milyona yükselmiştir. Tüm dünyadaki hastalık yükünün % 13.4'ü şizofreniye aittir (Charlson vd. 2018).

1.1 KLİNİK BELİRTİLERİ VE TANI

Şizofreni; yaşamın erken döneminde ortaya çıkan, genellikle yaşam boyu seyreden, çeşitli semptomlar gösteren heterojen, psikiyatrik bir hastalıktır. Kişisel, sosyal ve ekonomik etkileri olan hastalık ergenlik öncesi veya sonrasında başlayabilir. Çeşitli belirtileri olan şizofreninin klinik semptomları yavaş ve kademeli olarak gelişebilmektedir (Javitt 2014).

Şizofreni belirtileri; pozitif, negatif ve kognitif (bilişsel) belirtiler olmak üzere üç farklı grupta incelenebilir. Pozitif belirtiler: sanrılar, halüsinasyonlar, çağrışımlarda dağınıklık, konuşmada düzensizlik ve dengesizlik, gürültülü gülmeler ve beklenmedik hareketlerdir. Toplumdan geri çekilme, aile ve sosyal ortamından kendini soyutlama, duygularını yerinde hissetmeme, konuşmama ve isteksizlik negatif belirtiler arasında değerlendirilir (Köroğlu E. ve ark. 2007, Köroğlu 2015, Öztürk vd. 2008). Bilgilerini anlayıp yorumlama yetisinin kaybolması, kısa süreli hafıza kayıpları, odaklanamama gibi belirtiler ise kognitif belirtiler arasında değerlendirilir (Ertuğrul 2010).

Hastalığın tanısı için belli bir süre geçmesi gereklidir. Şizofreniye ait tek bir semptom yoktur bu nedenle de teşhis koymak zordur. Genel olarak ilk fark edilen özellikleri sosyal güçlükler ve öğrenme güçlükleridir (Association 2013, Ferri 2019). Etiyolojisi henüz belli olmayan şizofreni birçok potansiyel faktör ile ilişkilendirilmektedir. Örneğin; nöroanatomik değişikliklerin veya nörotransmitterlerdeki farklılıkların şizofreni patofizyolojisi üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir (Javitt 2014). Şizofreni tanısı almış bireylerde sıklıkla eş tanı olarak; obsesif kompulsif bozukluk, madde bağımlılığı ve anksiyete gibi bozukluklar görülmektedir. (Association 2013).

Tanısal özelliklerde öncelikle kriterler halüsinasyon ve sanrılardır. Fakat şizofreniyi farklı gruplara bölen daha detaylı kriterler de mevcuttur (Freedman 2003, Weinberger 2011). Şizofreni tanısı, belirtilen kriterlerin bir araya gelmesi ve diğer belirteçlerin değerlendirilmesiyle DSM-5 Tanı Kriterleri dikkate alınarak yapılır (Association 2013).

DSM-5 Tanı Kriterleri:

A-Aşağıdaki belirtilerin en az ikisinin veya daha fazlasının bir aylık sürede olması gerekir.

- a) Sanrılar
- b) Halisülasyonlar
- c) Konuşmada dağınıklık
- d) İleri derecede dağınık davranış
- e) Bilişsel davranışlarda azalma.

B- Hastalık başlangıcından sonraki süreçlerde toplumda, iş de, kişilerarası ilişkiler ya da kişisel bakım gibi ve birçok alanda işlevsellik de kayıp düzeyi önemli ölçüde artmaktadır.

C- Bu hastalığın seyir eden bulguları en az altı ay sürer. Altı aylık evre, A tanı ölçütünü karşılayan, en az bir aylık (başarılı tedavi süresi geçirmişse daha kısa süreli olabilir) belirtileri kapsamalıdır. Bu bozukluk, ön (prodromal) ve artakalan (rezidüel) evreleri sırasında, negatif belirtilerle ya da bu hastalığın A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha çok belirtinin eşik değerinin altında kalan (örneğin; yadırganacak şekilde olağan aykırı inançlar, olağandışı algısal yaşantılar) belirtileriyle kendini gösterebilir.

D- Bu hastalığı tanımlarken psikoz gösteren depresyon, bipolar bozukluk veya şizoaffektif bozukluk dışlanır. Bunun nedeni açık evre belirtileriyle eş zamanlı olarak majör depresyon ortaya çıkmamış olabilirken aynı zamanda açık evre belirtilerinin olduğu sırada duygudurum dönemleri ortaya çıkmışsa bile, bunlar hastalığın açık ve artakalan dönemlerinin toplam süresinin az bir kesiminde gözlenmiştir.

E- Bu hastalık, bir maddenin kullanımı (örneğin; bağımlılığa neden olan bir madde veya ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili belirtileriyle ilişkilendirilemez.

F- Otizm benzeri hastalıklar ya da erken yaşta başlangıç gösteren bir iletişim bozukluğu varsa, şizofreni tanısı konulabilmesi için gerekli belirtilere ek olarak en az bir aylık sürede belirgin

olarak sanrılar ya da halisünasyonlar görülüyorsa şizofreni tanısı konulabilir (Amerikan Psikiyatri Birliği 2013, Arslan 2019).

Şizofreni tedavisinde tıbbi, psikolojik ve psikososyal girdilerin bir arada tutulması gerekir. Tedavi ayakta veya klinikte yapılır. Tedavi, büyük oranda klinik incelemelere dayanmaktadır. Farmakolojik tedavide genellikle antipsikotikler kullanılmakla birlikte bu ilaçların önemli sınırlılıkları da mevcuttur (Association 2013).

Hastaların yarısı uzun vadede tedaviyle iyileşme göstermektedir ve bunların küçük bir dilimi tamamen iyileşmektedir (Association 2013, Vita and Barlati 2018). Diğer yarısı ise hastalıkla ömür boyu yaşamaktadır (Lawrance 2015). Ciddi vakalar tekrar tekrar hastaneye kaldırabilirler (Vita and Barlati 2018). Uzun süreli işsizlik, yoksulluk, evsizlik, sömürü ve mağduriyet şizofreninin yaygın sonuçlarıdır (Killaspy 2014, Charlson, Ferrari vd. 2018).

Genel popülasyona bakıldığında şizofreni hastalarında intihar yüzdesi genel olarak (yaklaşık % 5) yüksektir (van Os and Kapur 2009, Hor and Taylor 2010). Bu durum hastalarda ortalama 20 yıllık yaşam beklentisine yol açmaktadır (Laursen, Nordentoft vd. 2014). 2015 yılında tahminen 17.000 şizofreni kaynaklı ölüm olabileceği düşünülmektedir (Mortality and Causes of Death 2016).

1.2 EPİDEMİYOLOJİSİ

Şizofreninin popülasyonda görülme sıklığı yaklaşık 10.000 kişide 1.5'dir. Genetik faktörlerinin yanında genom çevre ilişkisi de şizofreni gelişiminde önemlidir.

Erkeklerle, kadınlara göre daha erken yaşlarda şizofreni tanısı konulmaktadır. Daha önceki çalışmalarda şizofreni yaygınlığı konusunda cinsiyet bazında belirgin bir farklılığın olmadığı ifade edilirken; son dönemlerde yapılan çalışmalarda erkeklerin kadınlara göre hastalığa daha sıklıkla yakalandığı ifade edilmektedir. Benzer konularda yapılan çalışmalar, hastalığın başlangıç yaşının erkeklerde kadınlara göre daha ileri olduğunu ve erkeklerin tedaviye daha hızlı yanıt verdiğini bildirmektedir. İlerleyen yaşlarda kadınlarda görülme sıklığı menopoz döneminden kaynaklı artmaktadır (Öztürk vd. 2016). Bazı kaynaklarda ise, ileri baba yaşının şizofreni gelişimi üzerinde etkili olabileceği ifade edilmektedir (Dalman vd. 2002).

Şizofreni riskini artıran faktörlerden birinin de yalnızlık olduğu tespit edilmiştir (Köroğlu vd. 2007). Medeni durumu bekar olan şizofreni hastalarının evli olanlara oranının 2.6 - 7.6 aralığında olduğu bildirilmiştir (Soygür vd. 2007). Aynı yaş grubundaki evli ve bekar şizofrenili bireyler incelendiğinde, hiç evlenmemiş olanlarda evlilere göre hastalığın daha ağır seyir gösterdiği saptanmıştır. Şizofreni hastalarında genel topluma göre boşanma oranının daha fazla olduğu bildirilmiştir (Sadock vd. 2007).

1997 - 1999 yılları arasında İsveç'te 24-65 yaş arasındaki bütün nüfusun (4.4 milyon) katıldığı çalışmada psikoz nedeniyle hastane yatış oranları incelenerek kentleşme derecesi ile psikoz sıklığı arasında ilişki araştırılmıştır. Nüfus yoğunluğunun çok fazla olduğu yerlerde yaşam sürdüren bireylerin % 68 - 77 oranında psikoza geliştirme riski olduğu bildirilmiştir (Sundquist vd. 2004).

Şizofreni ve sosyal sınıf arasındaki ilişkiyi inceleyen 30 çalışma değerlendirildiğinde, düşük sosyoekonomik düzeyin şizofreni gelişimi üzerinde artışa neden olduğu ifade edilmiştir. Sözü edilen bu çalışmalarda sosyal sınıfın alt gruplarında olan şizofrenili bireyler üst gruplara göre tedaviye daha geç başladıkları belirtilmiştir (Mulvany vd. 2001).

Ailenin sosyaekonomik durumunun düşük olması veya yaşadığı bölgenin gelir durumunun düşük olması şizofreni riskini artırmaktadır (Harrison vd. 2001). Bireylerin erken çocukluk dönemleri incelendiğinde; ebeveyn kaybı, tek ebeveyni olma, ebeveynlerin boşanması, ekonomik düzeyin düşük olması, işsizlik, kirada oturma vb. durumların da şizofreni riski ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (Wicks vd. 2005, Varese vd. 2012, Clarke vd. 2013). Yapılan bir metanaliz çalışmasında kentlerde yaşayan bireylerin kırsal bölgede yaşayanlara göre şizofreni olma riskinin 2 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (Krabbendam. and Van Os 2005).

Toplumda görülen dışlanma veya ayrımcılık bireylerde bilişsel ve psikoz belirtilerinin oluşmasına sebep olduğu bildirilmiştir (Selten vd. 2005). Şizofreni hastalarında, çocukluk ve ergenlik dönemleri incelendiğinde ağır koşullar altında gerçekleşen göçlerin, şizofreniye olan yatkınlığı artırdığı bildirilmiştir (Van Os vd. 2005).

İrk ve etnik köken bağlamında şizofreni prevalansını inceleyen araştırmalar, hastalığa beyaz ırkta siyah ırka göre daha fazla rastlandığına işaret etmektedir (Ayano 2016).

Gebelik sürecinde yaşanan kan uyuşmazlığı, kanama, düşük riski, bulaşıcı-enfeksiyonel hastalıklar gibi komplikasyonlar da şizofreni üzerinde etkilidir. Şizofreni geçmişi olan bireyler ile sağlıklı bireyler arasında bu anlamda farklılık gözlenmiştir (McGrath vd. 2004, Fatemi vd. 2009). Embriyonik gelişim döneminde geçirilen viral ve bakteriyel enfeksiyonel hastalıkların da sitokin salınımı, ateşlenme ve beyin gelişimini olumsuz etkilediği ve şizofreni patofizyolojisine etki ettiği düşünülmektedir (Boksa vd. 2003). Şizofreni hastaları incelendiğinde bahar ve kışın erken dönemlerinde doğan bireylerde şizofreniye yakalanma riskinin daha fazla, baharın geç dönemlerinde ve yazın doğanlarında ise daha düşük oranlarda olduğu bildirilmiştir. Mevsimsel beslenmenin değişmesi veya viral enfeksiyonların mevsime göre değişkenlik göstermesi neden olduğu düşünülmektedir (Köroğlu vd. 2007, Öztürk vd. 2015, Kaplan vd. 2005).

Alkol ve madde kullanımı şizofreni hastalarında yaşam boyu prevalansı yaklaşık % 40 – 50 arasındadır. Hastalarda psikotik belirtilerin ve hastaneye yatış sürelerinde artış olmasına neden olmaktadır (Kaplan HI. ve ark. 2015).

Şizofreninin gözlenme riski yaşam boyunca yaklaşık % 0.5-1 arasında değişmektedir. Hastalığın erken başlangıcı ile kronikleşme eğilimi, prevalansının nispeten yüksek olduğu anlamına gelmektedir (McGrath J. ve ark. 2008). Çevresel faktörlerin de şizofreni başlangıcını tetiklediği ve bu faktörlerin epigenetik mekanizmalar aracılığıyla gen ifadesinde değişikliklere neden olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle şizofreni patofizyolojisi ile genetik yatkınlık ve epigenetik mekanizmalar arasında etkileşim olduğu varsayılmaktadır (Jirtle ve Skinner 2007).

Bu bilgiler ışığında; genetik faktörlerin, yaşam koşullarının, bireysel özelliklerin ve çevresel faktörlerin hastalığın gelişim sürecini ve seyrini etkilediği söylenebilir (Ceylan vd. 2005, Stahl 2003).

1.3 ETİYOLOJİSİ

1.3.1 Kalıtım

Risk faktörleri incelenirken birçok potansiyel faktör değerlendirilir. Şizofreninin nedenleri arasında genetik ve çevresel faktörler yer almaktadır (Owen, Sawa vd. 2016, Vita, vd. 2018). En büyük etkenin ise genetik olduğu bilinmektedir. İkiz ve aile çalışmaları, kalıtsal

faktörlerin % 80 oranında riske neden olduğunu ortaya koymaktadır. Bunun yanında hastalıkla ilişkili tek nükleotid varyantlarının (Owen, Sawa vd. 2016) veya oluşan mutasyonların da (van de Leemput vd. 2016) etkili olduğu bildirilmiştir. Hastalık popülasyonda % 1 oranda gözlenir ve bu oran hastanın birinci derece akrabalarından kaynaklanmaktadır. Hastalığa etki eden birçok çevresel faktör de vardır. Örneğin; doğumdan önce virüse maruz kalmanın veya gebelik sürecinde yetersiz beslenmenin beyin gelişimi üzerinde etkili olduğu bilinmektedir ve bu durum şizofreninin patogenezinde rol oynadığı bildirilmiştir (Abel vd. 2010, Messias vd. 2007).

Şizofreninin kalıtsallığı ve ailesel aktarımı son yıllarda üzerinde durulan konulardır. Belirgin genler açıklanmasına rağmen spesifik genler belirlenememiştir. Şizofreni mekanizmasının altında yatan birçok olayı açıklamak amacıyla yapılmış epigenetik çalışmalar literatürde mevcuttur. Şizofreni etiyojisine bakıldığında ise, nörogelişimsel süreçlerin, glutamat regülasyonunun ve immün sistem aktivasyonun önemli rol oynadığı görülmektedir. Bu çalışmalar; gen ve çevre etkileşiminin yanı sıra şizofreni patogenezinde genetik varyantlar arasındaki etkileşimin, gen ekspresyonun düzenlenmesinin önemli rolü olduğunu göstermektedir (Van de Leemput vd. 2016).

Şizofrenide genetik aktarım mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, ilgili olduğu düşünülen birkaç gen bölgesi üzerinde durulmaktadır. Bağlantı ve ilişki genetik çalışmaları 1q, 5q, 6p, 6q, 8p, 10p, 13q, 15q ve 22q'nin de içinde bulunduğu dokuz bağlantı bölgesine dikkat çekmiştir. Bu kromozomal bölgelerin daha ileri analizleri, spesifik aday genlerin tanımlanmasını sağlamış mevcut en iyi adaylar, alfa-7 nikotinik reseptör, DISC 1, GRM 3, COMT, NRG 1, RGS 4 ve G 72'dir. Son zamanlarda, dystrobrevin (DTNBP1) ve neureglin 1 genlerindeki mutasyonların da şizofreninin pozitif belirtileriyle ilişkili olduğu bulunmuştur (Brooks 2014, Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. Nature. 2014, Caspi vd. 2005, Shifman vd. 2008, Wratten vd. 2009).

Son dönemlerde yapılan bir çalışmada, şizofreni ile ilgili yeni genetik lokuslar belirlenmiştir. Sözü edilen çalışmada, 108 lokus bölgesi ve bu lokuslarla ilgili bağımsız 128 gen belirlenmiştir. Bu genler sadece beyinle ilişkili genler olmayıp, aynı zamanda bağışıklıkla ilişkili genlerdir. Çalışmalarda dikkat çeken genler Katekol-O-metiltransferaz (COMT) geni, RELN geni, Nitrik Oksit Sentaz 1 Adaptör Protein (NOS1AP) geni, nMetabotropik Glutamat Reseptör 3 (GRM3)'dür (O'Brien vd. 2014, Brooks 2014).

Kişisel gelişimde geri kalma, zihinsel problemler ve otizmle ilgili nörolojik ve psikolojik bozukluklar gösteren 39.000 kişide yapılan genetik analizler sonucunda 1000 kişinin 1q21.1, 15q11.2, 15q13.3, 16p11.2, 16p13.11 ve 22q11.2 lokuslarında tekrarlanan kopya sayısında artışlar olduğu belirlenmiştir (Sahoo vd. 2011).

Şizofreni tanısı almış bireylerin beyin gelişimlerinde de bazı anormallikler gözlenir. Bu nörogelişimsel olaylarla ilgili olduğu düşünülen genler; NRG1, DTNBP1, KCNH2, AKT1 ve RGS4'dir. Çalışmalar arası değişkenlik gösteren veriler olsa da bu sonuçlar, birçok çalışmada şizofreni gelişiminde genetik varyantların rolünü göstermesi açısından önemlidir (Covin vd. 2004, Williams vd. 2011).

Şizofreni ile yapılan GWAS çalışmaları ise bir dizi genin patogeneze rolü olduğu bildirilmektedir. Bu genler; DRD2, GRIN2A, CACNA1C, FOXP1'dir. Aynı zamanda glutamat mekanizmasında rol alan GRIA1, NLGN4X ve CHRM2, CHRM4 gibi asetilkolin reseptörlerinin etkileşimin de şizofreni gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir (Arkadiy vd. 2019).

Şizofreni hastalarında RNA seviyelerinde (Barry vd. 2014, Beveridge vd. 2010) ve protein bozunma yollarında yer alan proteinlerde (Schubert vd. 2015) meydana gelen değişikliklerin de hastalığın patogenezi üzerinde etkili olduğuna dair veriler bulunmaktadır.

Şizofreni hastalarından alınan hipokampal doku örneklerinde 18 protein düzeyinin değiştiği tespit edilmiş olup dizileme teknolojisiyle bu proteinlerden dört tanesini tanımlanabilmiştir (Edgar vd. 1999, 2000). Bunlar, diazepam bağlanma inhibitörü (DBI), manganez süperoksit dizmutaz (mitokondriyal (SOD 2)), Tcomplex protein 1 (T-compleks 1 (TCP1)), ve çökme yanıtı mediatör protein 2 (dihidropiriminidinaz benzeri 2 (DPYSL2)' dir (Edgar ve diğerleri, 1999, 2000) .

Yukarıda bahsedildiği gibi şizofreni gelişiminden en büyük rolü genetik faktörlerin oynadığı bilinmesine karşın, ikizler üzerinde yapılan araştırmaların dâhil edildiği bir meta-analiz çalışmasında, şizofreni gelişimine etki eden beş faktörden dördünün genetik kaynaklı olduğu, diğer faktörün ise genom ve çevre etkileşimi olduğu bildirilmiştir (Sullivan vd. 2003).

Gen ekspresyonundaki değişikliklerin belirlenmesi ve bu değişiklerin proteinler ve bunların işlevlerindeki değişikliklere dönüştürülmesi şizofreni patofizyolojisinin kritik noktasıdır (van de Leemput vd. 2016).

1.3.2 Nörokimyasal Etmenler

1.3.2.1 Dopamin Hipotezi

Şizofreninin gelişiminde en etkili olduğu düşünölen hipotezdir. Dopamin kimyasal özellikleri ile adrenaline benzerdir. Beyinde hem gelişimsel hem de fizyolojik birçok olayda rol almaktadır. Dopamin hipotezi; gözlenen semptomların özellikle mezolimbik ve striatal beyin bölgelerinde artan dopamin miktarının, pozitif belirtilere neden olan dopaminerjik nörotransmisyonundan kaynaklandığını savunan hipotezdir. Bu hipotezi destekleyen birçok kanıt vardır (Gründer 2016). Sinaptik fonksiyon bozukluklarının, nöronların bağlantı anormalliklerine neden olduğu düşünülmektedir (Owen vd. 2016).

Yapılan klinik gözlemlerde ilk kanıt amfetamin kullanıcılarında artan dopamin seviyesidir. Dopamin miktarının artmasıyla bireylerde pozitif şizofreni belirtileri görölmüştür (Gründer. 2016, Jentsch 1999). Bir diğer kanıt ise fenotiyazinler olarak bilinen ve dopamin etkinliğini bloklayan ilaçların psikotik semptomları azaltıcı etki göstermesidir (Sadock vd. 2009, Laruelle vd. 1996).

1.3.2.2 Glutamat Hipotezi

Dopaminerjik sistemdeki işlev bozukluğunun glutamaterjik işlevle ilişkili olduğunu savunan hipotezdir. Glutamat, beyinde en fazla bulunan uyarıcı nörotransmitterdir. Bu hipotez, fensiklidin ve ketaminin şizofreni hastalarında belirtiler ürettiğini savunur (Egerton vd. 2008, Malhotra, A.K. ve ark. 1996). Bu hipoteze göre; glutamat disfonksiyonu, talamokortikal döngüde açılma etkisine yol açarak semptomların ortaya çıkmasına ve dopamin konsantrasyonunda değişikliğe neden olmaktadır. Glutamaterjik reseptörler, sağlıklı bireylerde normal düzeyi değiştirerek şizofreniye neden olan NMDA (N-metil, D-Aspartat) reseptörüdür (Hu vd. 2015, Clinton vd. 2004). Ölüm sonrası şizofreni çalışmaları, hastaların beyinde NMDA reseptörünün ekspresyonunda değişiklikler olduğunu göstermiştir (Akbarian, vd. 1996, Kornhuber vd. 1989).

1.3.2.3 Serotonin Hipotezi

Şizofreni patofizyolojisi incelendiğinde anormal serotonerjik aktivitenin rolünü destekleyen birçok kanıt olduğu görülmektedir (Selvaraj ve ark. 2014). Serotonin, glutamaterjik, GABAerjik, kolinerjik ve dopaminerjik sistemler gibi diğer kortikal nörotransmitter sistemlerin aktivitelerini etkileyerek biliş, duygu durum ve dürtü kontrolü üzerinde ve aynı zamanda kortikal gelişim üzerinde büyük etki göstermektedir (Celada ve ark. 2013). Böylelikle, serotoninin şizofreni patofizyolojisinin de önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Özellikle serotonin 2A reseptörü (HTR2A) postmortem MSS'ni aktive ederek korteksin aktivitesini modüle edebilen bir reseptör ailesidir (Dean, 2003).

Melbourne Beyin Bankası'ndan alınan dokuların kullanıldığı bir çalışmada HTR2A'ya bağlanan [3H] ketanserin seviyeleri, şizofreni hastalarının korteksinde daha düşük olarak ölçülmüştür (Dean ve Hayes 1996, Dean vd. 1996b, 1998, 1999a; Pralong vd. 2000). Yapılan bir çalışmada ilk psikotik dönemlerinde hastaların beyin korteksinde daha yüksek HTR2A seviyeleri bildirilmiştir (Erritzoe vd. 2008). Nörogörüntüleme verileri şizofreni hastalarının klinik evrelerine göre kortekslerindeki HTR2A seviyesinde değişiklik olduğunu göstermektedir (McGorry vd. 2007).

1.3.2.4 Gama Aminobütirik Asit (GABA)

Şizofreni patofizyolojisi incelendiğinde dikkat çeken bir diğer nörotransmitter ise Gama Aminobütirik Asittir (GABA). Sinir sistemi üzerinde inhibe edicidir. Dopamin üzerinde düzenleyici bir etki göstermektedir. GABAerjik sistemdeki kayıp dopaminerjik sisteminin hiperaktivasyonuna yol açabilir (Sadock vd. 2009, Jones vd. 2002).

1.3.2.5 Asetilkolin

Asetilkolin insanlarda öğrenme ve hafıza gibi birçok fonksiyonel olayda rol oynayan kolinerjik sistemin aktivitesini kontrol eden bir nörotransmitterdir (Perry vd. 1999). Şizofreni hastalarında asetilkolin ile yapılan post mortem çalışmalarında; dentat girus, singulat korteks ve frontal lob bölgelerinde alfa-7-nikotinik asetilkolin reseptörü bağlanmasında azalma olduğu belirlenmiştir. Hastalarda oluşan bilişsel işlev bozukluğunun kolinerjik sistem ile ilişkisi olan alfa-7 nikotinik asetilkolin reseptörlerinden olduğu düşünülmektedir (Guillin vd. 2007, Young vd. 2013).

Hastaların önemli kısmı ağır sigara içicileridir. Sigara içme oranı ile hastalık ve tedavi seyrinin ilişkili olduğu düşünülmektedir. Asetilkolin, ligand kapılı iyon kanalları olan nikotinik reseptörler ve G-protein bağlı reseptörler olan muskarinik reseptörleri aktive ederek mekanizmayı gerçekleştirir (Dean, 2009).

1.4 NÖROGELİŞİM HİPOTEZİ

Bu hipotez, beyin gelişimindeki embriyonik ve fetal aşamadaki etkilerin hasar görmüş beyin bölümünün kusurlu nöral aktiviteye ve ilerleyen yaşam sürecinde değişen nöral işleyişe neden olduğunu varsayar. İlk trimesterin sonlarında veya ikinci trimesterin başlarında gelişen ve genç yetişkinlikte hastalığa neden olan nörogelişimsel anormallikler, pozitif ve negatif semptomlardan biri veya her ikisi biçiminde ortaya çıkar (Weinberger 1999, Coyle 2012).

Mikroglialar beyinde bağışıklık yanıtların başlatılmasında ve düzenlenmesinde rol oynar. Aynı zamanda nörojenez, sinaptogenez, sinaptik budama gibi nörogelişimsel süreçte etkilidir. Bu nedenle mikrogliaların şizofreni patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir (Tay vd. 2017).

Manyetik rezonans görüntüleme yöntemiyle yapılan çalışmalarda; şizofreni hastalarının sağlıklı bireylerden oluşan kontrol gruplarına göre gri madde hacimlerinin daha düşük olduğu, daha az dendrit ve dendritik dikenlerine sahip olduğu gözlenmiştir (Radhakrishnan vd. 2017, Konopaske vd. 2014, Glausier vd. 2013, Cannon vd. 2015). Gri madde kaybı oranı, beyin mikrogliasının aktivasyonuna katılan immünolojik belirteç seviyesi artışı arasında da ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle şizofrenide sitokin aracılı aktivasyonun rol oynadığı düşünülmektedir (Cannon vd. 2015). Beyin yapıları incelendiğinde sağlıklı bir beyin ile şizofreni hastasının beyni farklılık göstermektedir. Şizofreni hastalarında beyin merkezinde ventrikül adını verdiğimiz sıvı dolu boşlukların daha büyük olduğu gözlenmiştir (Abel vd. 2010, Messias vd. 2007).

Merkezi sinir sistemi değişiklikleri, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında düşük duyarlılık ve özgüllük gösterse de şizofreninin altında yatan mekanizmaları açıklamada kullanılmaktadır (Allen vd. 2009). Psikotik belirtiler gösteren hastalardaki limbik sistemdeki genişlemenin dopaminerjik ve glutamaterjik nörotransmisyonadaki bozulmadan kaynaklandığı düşünülmektedir. Ancak yapısal değişiklikler ile ilişkisi henüz kesinleştirilmemiş ve tam mekanizma tam olarak bilinmemektedir (Wu vd. 2012).

1.5 NÖRODEJENERATİF HİPOTEZ

Nörodejeneratif hastalıklar, histopatolojik ve klinik belirtilere neden olan, nöronları etkileyen ve hastalığa özgü nöropatolojik süreci başlatabilen, kronik seyir gösteren hastalıklardır. Şizofreni etiyoloji incelendiğinde bazı belirtilerinin nörodejeneratif hastalıklarla aynı olduğu düşünülmektedir (Lieberman 1999).

Hastalığın başlangıcında belirtilerin görülmemesi, ardından negatif belirtilerin nadir olarak görülmesi, hastalığın aktif evresinin başlaması ve artık bilişsel belirtilerinde gözlenmesi dejeneratif bir hastalık olduğunu düşündürmektedir (Kaplan vd. 2005, Stahl 2000). Fakat böyle bir gelişim seyri gösteren bir hastalığın etiyolojisinin nörogelişimsel hipotezle açıklanması zor olmaktadır ve nörodejeneratif bir hastalık olabileceği belirtilmektedir (Soygür vd. 2007). Şizofreni hastalarının beyinlerinde dejenerasyon iradesi olan gliosizin olmaması bu hipoteze olan ilginin azalmasına neden olmaktadır (Soygür vd. 2007).

Şizofreni hastalarından elde edilen merkezi ve periferik dokulardaki moleküler değişikliklerin tanımlanma çalışmaları hastalığın başlangıcı ve tedavi süreci ile ilgili önemli veriler ortaya koyan araştırmalardır (Guest vd. 2013). Klinik ve moleküler çalışmaların önemli bir kısmı şizofrenide immün düzensizliğin rolünü ortaya çıkarmaktadır ve tedavi süreçlerin hızlanmasını amaçlamaktadır (Muller ve Schwarz 2010, Meyer vd. 2011, Keller vd. 2013, Kirkpatrick ve Miller, 2013, Najjar vd. 2013, Smyth ve Lawrie 2013, Feigenson vd. 2014, Girgis vd. 2014, Kroken vd. 2014).

BÖLÜM 2

ŞİZOFRENİDE SİTOKİNLER

Sitokinler peptit ya da glikopeptit yapılı bağışıklık mekanizmalarını düzenleyen, hücreler arası sinyal iletimine aracılık eden biyomoleküllerdir (Woodroffe 1995). İnflamasyon, hücre büyümesi, yaraların iyileşmesi, yabancı maddelere karşı tepkilerin denetlenmesi ve düzenlenmesinde rol oynarlar (Kalina vd. 2000). Doğal ve kazanılmış bağışıklık sisteminde lenfositlerin aktivasyonu ve homeostasisinde görev almaktadır. Hücreler arası ilişkileri düzenleyerek inflamatuvar cevapta önemli role sahiptir (Curfs vd. 1997).

Sitokinler hormona benzer yapıda olup, endokrin bezlerden üretilmemektedirler. İlgili reseptöre bağlanarak etkinliğini otokrin, parakrin veya endokrin şekilde yapabilirler. Küçük miktarlarda olsalar bile etkinliklerini gerçekleştirebilirler (<http://www.sbs.utexas.edu/sanders/Bio347/Lectures/2006/Lecture%2014%202006.htm>.)

Sitokinler altı alt gruba ayrılarak incelenir. Bunlar;

- 1-Büyüme faktörleri
- 2-Lenfokinler
- 3-Koloni stimüle eden faktörler
- 4-Transforme edici büyüme faktörleri
- 5-Tümör nekroz faktörleri
- 6-İnterferonlar'dır (Arslan 2019).

Sitokinler bağışıklık sisteminin anahtar sinyal yollarıdır (Ingman vd. 2009). Merkezi sinir sistemi ve bağışıklık sistemi arasında önemli araçlardır ve şizofreni hastalarında önemli düzeyde değişiklik gösterirler. Bu değişiklikler sitokin reseptörlerinde ve sitokin aktive edicilerinde görülür (Maes vd. 1995, 1996, Sun vd. 2009, Watanabe vd. 2010). Şizofrenide yapılan sitokin çalışmalarında kan sitokin düzeylerinin klinik duruma göre değiştiği kanıtlanmıştır (Miller vd. 2011, Munkholm vd. 2013). Ancak klinik durum, hastalık süresi, ilaç

kullanımı, alkol veya madde bağımlılığı ve çalışılan sitokin türüne göre çeşitlilik göstermektedir (Sullivan vd. 2003).

Merkezi inflamasyon şizofreni etiyolojisinde önemli bir roldedir (Najjar vd. 2015, Trepanier vd. 2016). Nöroinflamasyon şizofreni grubunda yaygın olarak görülen beyaz cevher patolojisi ile ilişkilendirilmiştir. Bazı beyin bölgelerinde aksonal dejenerasyon, miyelin kılıfı yıkımı, astroglia ve oligodendrosit yoğunluğunda azalma görülmektedir (Najjar vd. 2015). Ölüm sonrası yapılan çalışmalarda mikrogliya seviyelerinin artmış olduğu ve biyobelirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (Trepanier vd. 2016).

Sitokinler, bozulmuş kan beyin bariyerinde beyne hareket edebilir ve endotel hücrelerini aktifleştirerek inflamatuvar tepkinin gerçekleşmesini sağlarlar (Khandaker ve Dantzer 2016, McCusker ve Kelley 2013). Hayvan modellerindeki in vitro çalışmalar bazı sitokinlerin nörotoksik etkilere neden olduğunu, anormal sinaptik budamaya yol açtığını, nörogenezi inhibe ettiğini ve hücre apoptozunu indüklediğini ortaya çıkarmıştır (Khandaker vd. 2016, McCusker vd. 2013).

Şizofreni hastalarında farklı sitokin grupları ile çalışmalar yapılmaktadır. Şizofreni belirtilerinin değişen sitokin seviyeleri ile örtüştüğü bulunmuştur. Sitokin seviyelerinin, bireylerde işitsel sorunlara veya bilişsel davranışlarda anormalliklere neden olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle sitokinler; şizofreni patofizyolojisinde, nörodejeneratif süreçlerde ve nörogelişimde önemli bir role sahiptir (Mondeli vd. 2011, Nawa vd. 2000, Potvin vd. 2008, Meyer vd. 2009, Monji vd. 2009). Sağlıklı bir beyin yapısı ile şizofrenili bireylerin beyin yapıları karşılaştırıldığında şizofrenili bireylerin beyin yapılarında yapısal anormallikler olduğu görülmektedir. Bu değişimlerin değişen sitokinler ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Tyler vd. 2018).

Şizofreni hastalarında bazı sitokin seviyelerinin değişiklik gösterdiği birçok çalışmayla kanıtlanmıştır. Bu sitokinler IL-2, IL-4, IL-7 gibi pro inflamatuvar sitokinlerdir (Capuzzi vd. 2017, Goldsmith vd. 2016, Upthegrove vd. 2014). Şizofrenide IL-1RA veya IL-6 kan seviyelerinde önemli bir artış gösterir. Bu nedenle sitokinler şizofreni hastalarında immun bozukluğun biyobelirteçleri olarak kullanılabilir (Katila vd. 1994, Zhang vd. 2002, Potvin vd. 2008). Değişen sitokinler şizofrenide psikopatolojik semptomlarla olumlu ilişki göstermektedir (Kim vd. 2000, Zhang vd. 2002).

Şizofreniye yatkınlıkla ilişkili genlerin sitokin üretimini ve sinyal yollarının düzenlenmesi gibi birçok süreçte rol aldığını gösteren çok sayıda kanıt vardır (Pociot vd. 1992, Danis vd. 1995, Hurme vd. 1998, Santtila vd. 1998, Hacker vd. 2001, Hulkkonen vd. 2000, Shahbazi vd. 2002). Hem çevresel hem de genetik faktörleri birleştiren sitokin hipotezi şizofreni gelişimini daha detaylı anlamak için bir temel oluşturmaktadır (Meyer 2011).

2.1. İNTERLÖKİN 18 (IL18)

Doğuştan ve kazanılmış bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesinde rol oynayan pro-inflamatuar bir sitokindir (Sebastian Wawrocki MD ve ark. 2016, Garcie ve ark. 2003; Dinarello ve ark. 2013). IL-1 sitokin süper ailesinin bir üyesi olan IL-18 otoimmün hastalıklarda, enfeksiyonel hastalıklarda, çeşitli kanser gruplarında, inflamasyon bölgelerinde efektör ve düzenleyici rol oynamaktadır (Lebel-Binay vd. 2000, Diakowska vd. 2006, Fabbi vd. 2015). Farelerde yapılan deneylerde serum faktörü olarak tanımlanmış (Gracie and Robertson 2003) ve daha sonraki yıllarda IL-18 olarak değiştirilmiştir (Okamura and Tsutsi 1995, Smith 1992, Dinarello, 1999, Kalina vd. 2000).

Vücudumuzda makrofajlar, monositler, kupffer hücreleri, mikroglial hücreler, keratinositler, osteoblastlar, adreanal korteks hücreleri, bağırsak epitel hücreleri olmak üzere çeşitli hücre tiplerinde ifade edilir. (Dinarello 2002, Garcie vd. 2003). Aktifleştirilmiş bağışıklık hücreleri, dendritik hücreler, monositler, makrofajlar, T ve B lenfositleri, doğal katil hücreleri ve nötröfiller tarafından üretilir (Dinarello 2002).

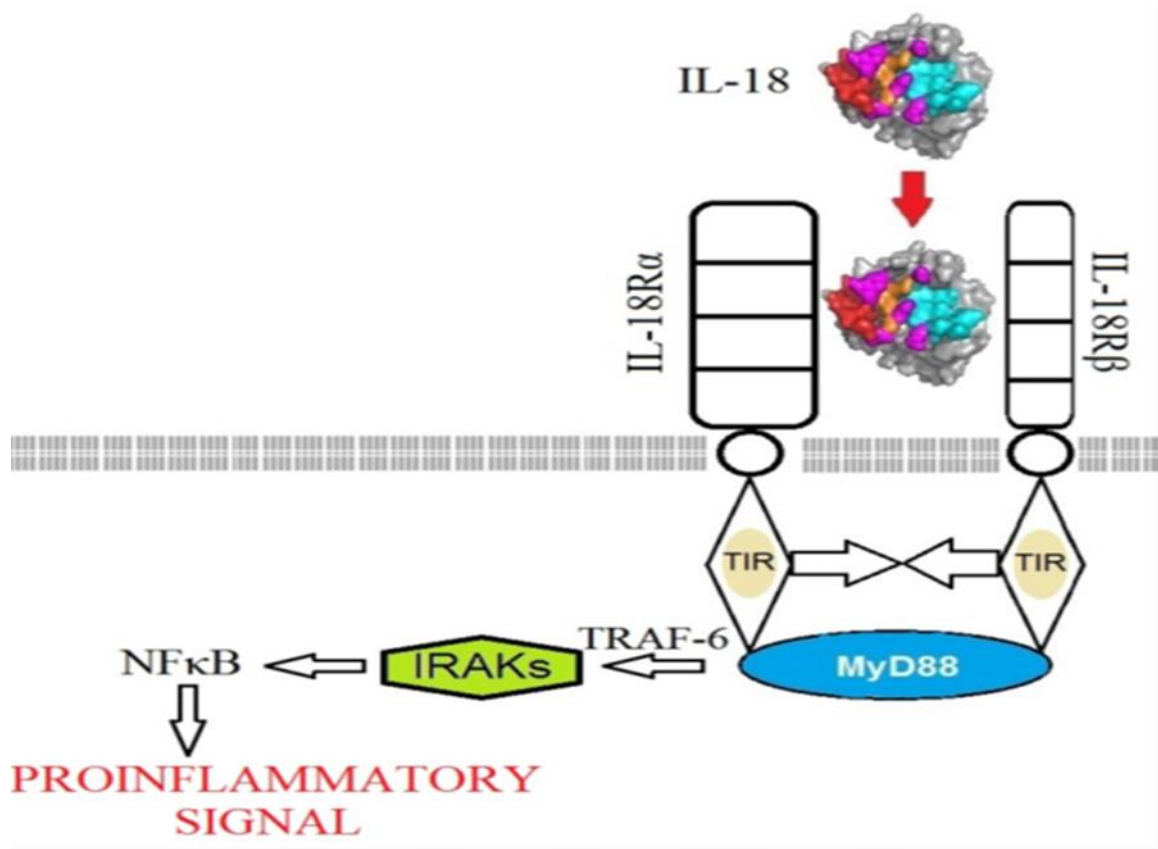
IL-18, salgılandığında öncül halde üretilir ve aktif olabilmesi için hücre içi sistein proteaz kaspaz -1 tarafından işlenmesi gerekir (Dinarello vd. 2013, Wei vd. 2014). Kaspaz 1, hem IL-1 β hem de IL-18'i son aşamasının merkezi olan sistein bağımlı aspartat ilişkili bir proteazdır (Steven vd. 2014). Kaspaz 1'in proteolitik aktivitesi, pro-IL-1 β 'nın olgunlaştırılması için önemlidir (Tom vd. 2015).

IL-18, inaktif bir prekürsör olarak sağlıklı olan hemen hemen tüm insanlarda bulunur (Dinarello vd. 2013) ve sekresyonu için gerekli bir sinyal peptidi olmadan üretilir, hücre dışında işlenir. (Okamura vd. 1995). Pro IL-18'in olgun IL-18'e bölünmesi, bu molekülün hücreden salınmasını sağlar ancak büyük miktarda hücre içinde işlenmemiş halde kalır (Schneider vd. 2010). IL-18 tarafından hücre içine iletilen bir sinyal, olgun sitokin ligandı olan IL-18 alfa

zincirine (IL-18R α) bağlanmasıyla gerçekleşir. Ayrıca, IL-18 ve IL-18R α arasındaki bağlanmanın düşük afinitesi, sinyal iletim yolunun başlatılması ve immün hücre aktivasyonunu önler (Schneider vd. 2010). Hücrelerde IL-18'in tam aktivasyonu IL-18R α reseptörü ve IL-18 beta zincir koreseptörü (IL-18 β R) arasındaki etkileşimi sonucu meydana gelir (Sebastian vd. 2016). Birçok hücrede eksprese edilen IL-18 sinyal yolları, heterokompleks yapıdaki reseptörü olan IL-18 α/β 'ya bağlanarak başlatır (Stellwagen vd. 2006).

IL-18 reseptörünün sitoplazmik parçası ve IL-1 ailesinin diğer reseptörü, Toll benzeri (TLR) reseptörlere ait bir TIR alanına (Toll IL-1 reseptörü) sahiptir ve IL-18'in aktivasyonu, Toll – IL-1 reseptörünün gerçekleştirdiği tepkimeler kaskadıyla gerçekleşmektedir. TNF reseptörü ile ilişkili faktör 6'ya (TRAF6) ve IL-1 reseptör ile ilişkili kinazlara (IRAK'lara) sinyal iletiminde aracılık eden miyeloid farklılaşma faktörü (MyD88) bağlanmaktadır. Bu reaksiyon, NF- κ B transkripsiyon faktörünün aktivasyonuna neden olur. Bu olaylarda gen transkripsiyonunu uyararak, proinflatuar sitokinler salınımı sağlar (Dinarello vd. 2013, Kalina ve ark. 2000, Wei ve ark. 2014).

IL-18, IFN-g salınımını uyararak birçok bağışıklık reaksiyonunu düzenler. Bu düzenleyici etkileri için ortamda IL-12 ve IL-15 ile birlikte bulunması gereklidir (Robinson vd. 2012). Doğal katil hücrelerinde IL-12 ve IL-15, T- hücresi yardımcı tip 1 (Th1) ve T- hücresi yardımcı tip 2 (Th2) lenfositler için güçlü bir indükleyicidir. IL-18, ilgili reseptöre bağlanarak Th1 ve Th2 hücrel cevabının oluşmasını, doğal katil hücrelerin uyarılmasını ve apoptozis sürecinin devamlılığını sağlamaktadır (Nakanishi vd. 2001, Dinarello vd. 2003, Chandrasekar vd. 2004). Bu spesifik ilişki IL-18 bağlayıcı protein (IL-18BP) ile dengelenir (Novick vd. 2013). IL-18BP, IL-18'e bağlanarak enfeksiyonlara karşı tetikleyici otoimmün tepkileri azaltmak için proinflatuar sitokinlerinin üretimini azaltır (Nakanishi vd. 2001, Şekil 2.1).



Şekil 2.1 IL-18'in sinyal iletim yolu (Dinarello vd. 2003). IL-18R, IL-18 reseptörü; TIR, Toll-IL-1 reseptörü; MyD88, myeloid farklılaşma faktörü 88; TRAF-6, Tümör Nekroz Faktör ile ilişkili faktör-6; IRAKs, IL-1 reseptör ile ilişkili kinazlar; NFκB, nükleer faktör κB.

IL-18 aktivitesi, IL-18 bağlayıcı protein (IL-18BP) tarafından düzenlenir. 40.000 daltonluk bir glikoprotein olan IL-18BP, IL-18'in için doğal inhibitör gibi görülmektedir. Yüksek afiniteli bağlanma ve IL-18'i nötralize etme yeteneğine sahiptir (Sebastian vd. 2016).

IL-18, hücre adezyon molekülleri, nitrik oksit sentezi, kemokin üretimindeki artışa neden olan diğer sitokinlerin özelliklerini gösterir (Charles vd. 2013). Bu özelliği Fas ligandını uyarmaktadır (Charles vd. 2006). Fas sinyalleme apoptoz mekanizmasını çalıştırması sağlarken IL-18 ise enflamatuar sitokin üretimini uyarmaktadır. Aynı zamanda IL-18'in uyarılması; Fas sinyalleme, makrofajlar ve dendritik hücrelerde kaspaz-8'i aktiveleştirir. Kaspaz-8'de matür IL-1β ve IL-18 işlenerek serbest bırakılmasına neden olur (Charles vd. 2013). Kaspaz 1 inhibitörleri, aktif IL-1β ve IL-18'in serbest bırakılmasını önler ve her iki sitokin aktivitesini azaltarak klinik yarar sağlayabilirler (Charles vd. 2006).

IL-18'in, merkezi sinir sistemi için önemli bir sitokin olduğu deneysel ve klinik çalışmalarla saptanmıştır. IL-18 ve reseptörleri MSS'de eksprese edilir ve nöron büyümesi, farklılaşması ve apoptoz mekanizmasında yer alır (Alboni vd. 2010). Nöronların fonksiyonlarının bütünlüğünü sağlamaktadır (Bossu vd. 2010).

IL-18, hipotalamus, hipokampus ve serebral korteksi içeren beynin çeşitli bölgelerinde var olan IL-18 reseptörüne etki ederek sinyal iletimini uyarır (Zhang vd. 2013). IL-18 ve özgül reseptörü, nöroinflamatuvar ve nörodejeneratif sürece katılarak merkezi sinir sisteminde bağışıklık cevabının önemli bir düzenleyicisi olarak görev alır (Zhang vd. 2013).

Nöron fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynayan IL-18 (Smith ve Maes 1995, Dinarello, 2006) MSS'inde Th 1 (Müller vd. 2000, Müller ve Schwarz 2010) yanıtında patolojik süreçlerde rol almaktadır (Alboni vd. 2010) ve şizofrenide bu mekanizma glutaminerjik nörotransmisyonadaki düzensizlikle ilişkilendirilmiş olup NMDA antagonizmine neden olan kineurenik asitin aşırı artışına neden olmaktadır (Tanaka vd. 2000).

Beyin bölgelerinde eksprese edilen IL-18'nin seviyesinin şizofreni hastalarının kanlarında arttığı tespit edilmiştir. Artmış IL-18 düzeyinin, şizofreni hastalarında bilişsel ve davranışsal anormalliklere neden olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle şizofreni patofizyolojisinde önemli bir moleküldür (Kim vd. 2004, Zhang vd. 2002, 2004).

IL-18 geni 11 koromozom üzerinde lokalizedir ve promotör bölgesinde çok sayıda polimorfizm içermektedir. IL-18 geni, 11q22.2-q22.3 kromozomal bölgelerde bulunan, dopamin reseptörü D2 lokusuna ve promoter bölgesine yakın bölgede bulunur (Şekil 2.2). Bu nedenle şizofreni ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Suarez vd. 2006). IL-18 geni altı ekson ve beş intronu içerir. Promoter bölgede beş tek nükleotid polimorfizmi bulunmaktadır: -656 T / G, -607 A / C, -137 G / C, +113 / GT ve +127 T / C (Giedraitis vd. 2001). En çok dikkat çekenler ise -656 T / G, -607 A / C, -137 G / C polimorfizmleridir.



Şekil 2.2 IL-18 Geninin Kromozomal Lokalizasyonu (<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=IL18>. Erişim Tarihi: 12.06.2021)

-137 G / C ve -607 C / A promoter polimorfizmlerinin IL-18 üzerindeki etkileri kanıtlanmıştır. (Kalina vd. 2000, Giedraitis vd. 2001). Günümüze kadar, bu iki polimorfizm Crohn Hastalığı, Diyabet, Romatoid Artrit, Alzheimer ve çeşitli kanser türleri üzerinde çalışılmıştır (Çizelge 2.1, Çizelge 2.2, Kretowski vd. 2002, Tamura vd. 2002, Gracie vd. 2005, Rueda vd. 2005, Szeszko vd. 2006). -607 C'den A'ya oluşabilecek değişim potansiyel cAMP'ye duyarlı bağlanma proteinin bağlanma bölgesinde değişikliğe neden olur ve IL-18 mRNA transkripsiyonunu etkiler. -137 G'den C'ye olan değişim H4TF-1 nükleer faktör bağlanma bölgesini bozar (Giedraitis vd. 2001, Khripko vd. 2008). Bu nedenle interferon-g üretimi üzerinde etkilidir (Giedraitis vd. 2001, Khripko vd. 2008). Bu promoter polimorfizmler şizofreni patofizyolojisi ile ilişkili olabilir.

Çizelge 2.1 IL-18 -607C/A, IL-18 -137 G/C polimorfizmlerin ilgili hastalıklardaki genotip alel frekansları.

SNP	GENOTİP	HASTA FREKANS	KONTROL FREKANS	P	REFERANS	HASTALIK
		n= 113	n=113			
<i>IL-18 -137 G/C</i>	GG	50(44.20)	63(55.75)	0.48	Roja Aghajani ve ark. 2020	Metabolik Sendrom
	GC	49(43.40)	41(36.28)			
	CC	14(12.40)	9(7.97)	0.23		
<i>IL-18 -607C/A</i>	CC	55(48.70)	47(41.60)	0.85		
	CA	42(37.20)	42(37.20)			
	AA	16(14.2)	24(21.20)	0.65		
		n=90	n=89			
<i>IL-18 -137 G/C</i>	GG	20(22.0%)	31(58.5%)	$P>0.05$	Alkanli Nevra ve ark. 2020	İskemik İnme Hastalığı
	GC	70(78.0%)	58(47.5%)			
	CC	00(0.0%)	00(0.0%)			
<i>IL-18 -607C/A</i>	CC	22(41.5%)	17(19.0%)	$P>0.05$		
	CA	64(52.5%)	72(81.0%)			
	AA	4(100.0%)	0(0.0%)			
		n=124	n=110			
<i>IL-18 -137 G/C</i>	GG	67(54.03%)	42(38.18%)	0.022	S.sadoghi.Bojd ve ark. 2014	Reflü
	GC	52(41.93%)	62(56.36%)			
	CC	5(4.03%)	6(5.45%)	0.34		
<i>IL-18 -607C/A</i>	CC	17(13.71%)	9(8.18%)	0.21		
	CA	104(83.87%)	99(%90)			
	AA	3(2.42%)	2(1.82)	1		
		n=304	n=376			
<i>IL-18 -137 G/C</i>	GG	100(32.9)	128(34)	0.46	Santos KN. ve ark. 2015	Hepatit C
	GC	120(39.5)	132(35.1)			
	CC	100(32.9)	116(30.9)	0.77		
<i>IL-18 -607C/A</i>	CC	36(11.8)	68(18.1)	0.08		
	CA	156(51.3)	192(51.1)			
	AA	36(11.8)	68(18.1)	0.01		

Çizelge 2.1 (devam ediyor)

SNP	GENOTİP	HASTA FREKANS	KONTROL FREKANS	<i>p</i>	REFERANS	HASTALIK		
		n=187	n=236					
<i>IL-18 -137 G/C</i>	GG	92(49.2)	104(44.1)	0.557	MP. Hadzija ve ark. 2013	Tip 1 Diyabet		
	GC	79(42.2)	108(45.8)					
	CC	16(8.6)	24(10.1)					
<i>IL-18 -607C/A</i>	CC	58(31.0)	67(28.4)	0.776				
	CA	99(52.9)	126(53.4)					
	AA	30(16.1)	43(18.2)					
		n=158	n=506					
<i>IL-18 -137 G/C</i>	GG	91(58.3)	251(50.0)	0.486	Pablo SÂenz- LÔpez ve ark. 2009	Böbrek kanseri		
	GC	59(37.8)	220(43.8)	0.740				
	CC	6(3.8)	31(6.2)					
<i>IL-18 -607C/A</i>	CC	59(38.3)	166(33.2)	0.318				
	CA	76(49.4)	261(52.2)	0.697				
	AA	19(12.3)	73(14.6)					
		n=250	n=206					
<i>IL-18 -137 G/C</i>	GG	141 (56.4)	110(53.4)	0.04	T.Khalili-Azad ve ark. 2009	Meme Kanseri		
	GC	96 (38.4)	72 (34.9)					
	CC	13 (5.2)	24 (11.7)					
<i>IL-18 -607C/A</i>	CC	64/200 (32)	76(36.9)	<i>P>0.05</i>				
	CA	103/200 (51.5)	97(47.1)					
	AA	33/200 (16.5)	33(16)					
		n=85	n=158					
<i>IL-18 -137 G/C</i>	GG	46(54.1)	81(51.3)	0.32	Dehaghani A.S. ve ark. 2009	Rahim Kanseri		
	GC	34(40.0)	57(36.0)					
	CC	5(5.9)	20(12.7)					
<i>IL-18 -607C/A</i>	CC	5(5.9)	57(36.0)	0.37				
	CA	51(60.0)	75(47.5)					
	AA	12(14.1)	26(16.5)					
		n=73	n=97					
<i>IL-18 -137 G/C</i>	GG	33(45.2)	53(54.6)	<i>p>0.05</i>	Akbar F. ve ark. 2009	Akciğer Kanseri		
	GC	33(45.2)	35(36.1)					
	CC	7(9.6)	11(11.3)					
<i>IL-18 -607C/A</i>	CC	15(20.5)	40(41.2)	<i>P>0.05</i>				
	CA	45(61.7)	46(47.5)					
	AA	13(17.8)	11(11.3)					
		n=176	n=352					
<i>IL-18 -137 G/C</i>	GG	133(75.6)	281(79.8)	0.21	Chung-Yu Huang ve ark. 2018	Nazofarenks Kanseri		
	GC	38(21.6)	65(18.5)					
	CC	5(2.8)	6(1.7)					
<i>IL-18 -607C/A</i>	CC	59(33.5)	86(24.4)	0.009				
	CA	87(49.4)	178(50.6)					
	AA	30(17.1)	88(25.0)					

Çizelge 2.2 IL-18 -607C/A, IL-18 -137 G/C polimorfizmlerin nörodejenaratif/psikiyatrik hastalıklardaki genotip alel frekanslar

SNP	GENOTİP	HASTA FREKANS	KONTROL FREKANS	P	REFERANS	HASTALIK
		n=372	n=353			
<i>IL-18 -137 G/C</i>	GG GC CC	304(81.72) 68(18.28) 0(0)	299(84.70) 54(15.30) 0(0)	0.283	Liu ve ark. 2011	Şizofreni
<i>IL-18 -607C/A</i>	CC CA AA	91(24.46) 204(54.84) 77(20.70)	109(30.88) 170(48.16) 74(20.96)	0.118		
		n=109	n=109			
<i>IL-18 -137 G/C</i>	GG GC CC	87(79.8) 21(19.3) 1(0.9)	73(67.0) 33(30.3) 3(2.7)	0.03	Yu ve ark. 2008	Alzheimer
<i>IL-18 -607C/A</i>	CC CA AA	34(31.2) 62(56.9) 13(11.9)	21(19.3) 64(58.7) 24(22.0)	0.04		
		n=25	n=25			
<i>IL-18 -137 G/C</i>	GG GC CC	58% 31% 11%	36% 56% 8%	$P>0.05$	Bossó P. ve ark. 2008	Alzheimer
<i>IL-18 -607C/A</i>	CC CA AA	52% 32% 16%	28% 60% 12%	$P<0.05$		
		n=290	n=200			
<i>IL-18 -137 G/C</i>	GG GC CC	210(72.4) 69(23.8) 11(3.8)	142(71) 53(26.5) 5(2.5)	0.610	Xiang Xu ve ark. 2011	Parkinson
<i>IL-18 -607C/A</i>	CC CA AA	88(30.3) 134(46.2) 68(23.5)	39(19.5) 114(57) 47(23.5)	0.017		

Sonuç olarak, şizofreni genetik ve çevresel faktörlerin katkılarıyla ortaya çıkan zihinsel bir hastalıktır. Sitokinlerin şizofreni gelişiminde rol aldığına ilişkin ve kanıtlar literatürde mevcuttur. Şizofrenili bireylerin sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında kanlarındaki sitokin düzeylerinde önemli farklılıklar olduğu da bilinmektedir. Biz de çalışmamızda şizofreni hastalarında artan IL-18 seviyesinden yola çıkarak Türk popülasyonunda ki şizofreni hastalarında IL-18 rs1946518 ve rs187238 gen polimorfizmlerinin etkinliklerini araştırdık.



BÖLÜM 3

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ÖRNEKLERİN TOPLANMASI

3.1.1 Hasta Grubu

Bu çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi AMATEM (Madde Bağımlılığı Tedavi Merkezi)'de tedavi gören ve şizofreni almış olup 140 hasta (çalışma grubu) dâhil edildi. Katılımcılara, araştırmanın amacı ve içeriği ile ilgili bilgilendirme yapılmış olup, katılımcıların yazılı ve sözlü onamları alınmıştır.

3.1.2 Kontrol Grubu

Çalışmanın kontrol grubuna, Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi AMATEM (Madde Bağımlılığı Tedavi Merkezi)'de takip edilen 104 sağlıklı birey dâhil edilmiştir.

3.1.3 Verilerin Toplanması

Bilgilendirme işleminin ardından çalışma ve kontrol gruplarından 2 ml kan EDTA'lı tüplere alındı. Çalışma ve kontrol gruplarından alınan kan örnekleri üzerinde, IL-18 geninde rs1946518 - 607 C/A ve rs187238 -137 G/C polimorfizmleri çalışılmıştır.

Çalışmalar Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda yapıldı. Periferik kandan Jena Bioscience Blood-Animal-Plant DNA Preparation Kit ile DNA izolasyonu yapıldı. Elde edilen DNA'lar çalışmalar yapılana kadar -20 °C'de saklandı. IL-18 gen polimorfizmlerinin genotiplenmesi için öncelikle uygun primerler kullanılarak Polimeraz Zincir Reaksiyonları (PCR) ile IL18 geni rs1946518 ve rs187238 polimorfizmlerini içeren

bölgeler çoğaltıldı. Daha sonra seçilen restriksiyon enzimleri ile kesim reaksiyonu gerçekleştirildi ve agaroz jel elektroforezi yöntemi ile genotiplendi. Veriler istatistiksel olarak değerlendirildi.

3.2 METOD

3.2.1 Kullanılan Araç ve Gereçler

3.2.1.1 Kullanılan Cihazlar

- Buzdolabı (Altus)
- Buzdolabı (Bosch)
- Derin Dondurucu (Bosch)
- Elektroforez Güç Kaynağı (Thermo Scientific EC 300XL)
- Elektroforez Tankı (JUNYI®)
- Etüv (Nüve EN 500)
- Hassas Terazı (Rad-Wag)
- Jel Dökümantasyon Sistemi (SYNGENE, GeneGenius Bio Imaging System)
- Manyetik Karıştırıcı (Nüve MK 418)
- Mikrodalga Fırın (Altus ALMD 17B)
- Mikropipet seti (Thermo Scientific – Finn timer, Sartorius, Isolab)
- Mikrosantrifüj (Nüve NF 048)
- Minisantrifüj (Isolab)
- Otoklav (Nüve)
- Spektrofotometre (Mecasys- Optizen)
- Termal Blok (Inovia UHB-1)
- Thermal Cycler (BIO-RAD T100™)
- Vorteks (Nüve NM 110)

3.2.1.2 Kimyasal Malzemeler

- 100 bp DNA Ladder (Thermo Scientific GeneRuler 100bp)
- 10X Taq Buffer (+ $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, $-\text{MgCl}_2$) (Thermo Scientific)
- 2 mM dNTP Mix (Thermo Scientific)

- 25 mM MgCl₂ (Thermo Scientific)
- 50 bp DNA Ladder (Thermo Scientific GeneRuler 50bp)
- Agaroz (life technologies)
- Asetik Asit (Merck – UN 2789)
- dH₂O (distile su) (Eczacıbaşı)
- Dimetil sülfoksit (DMSO) (VMR Life Science)
- Disodyum EDTA (Na₂EDTA) (Thermo Scientific – 17892)
- Ecor1 restriksiyon enzimi (Thermo Scientific)
- Ethanol Absolute (≥%99.9) (Isolab chemicals UN1170)
- Ethidium Bromide (EtBr) (Sigma E-7637)
- Etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) (Sigma 3341160)
- Gliserol (Aklar Kimya)
- Jena Bioscience Blood-Animal-Plant DNA Preparation Kit
- MseI restiksiyon enzimi (Thermo Scientific)
- Orange G (Sigma – O7252-25G)
- Primerler (Oligomer – 100nmol)
- Taq DNA Polimeraz 5U/μl (Thermo scientific)
- Trizma base (Sigma T1503)

3.2.1.3 Çözeltiler

✓ 50X Tris-Asetik asit-EDTA (TAE) Tamponu

242 g Tris baz

57.1 ml asetik asit

37.2 g Na₂EDTA

Distile su ile 1000 ml'ye tamamlanır. Bir gece boyunca manyetik karıştırıcıda çözünmesi için bekletilir. Agaroz jel hazırlamada ve 1X'lik TAE yapımında kullanılır.

✓ Elektroforez Yürütme Tamponu (1X'lik TAE Tamponu)

Hazırlanan 50X TAE'den 20 ml alınır, 980 ml distile su ile 1000 ml'ye tamamlanır. İyice karıştırılır ve 1X'lik TAE yürütme tamponu hazırlanmış olur.

✓ Orange G Çözeltisi

2.232 g Na₂EDTA

200 mg Orange G

60 ml Gliserol

40 ml distile suda çözülür.

✓ % 3'lük Agaroz Jel Çözeltisi

6 gr Agaroz

200 ml 1X'lik TAE Tamponu

10 µl Ethidium Bromide

6 gr agaroz ve 200 ml 1X'lik TAE erlen içinde karıştırılır. Mikrodalgada homojen görüntü oluştuktan sonra biraz soğutulur ve 10 µl Ethidium Bromide eklenerek iyice karıştırılır. Tablaya zarar vermemesi için biraz bekledikten sonra tarakları takılı hazırlanmış tablaya aynı hızda dökülerek % 3'lük agaroz jel hazırlanır.

✓ % 3,5'lik Agaroz Jel Çözeltisi

7 gr Agaroz

200 ml 1X'lik TAE Tamponu

10 µl Ethidium Bromide

7 gr agaroz ve 200 ml 1X'lik TAE erlen içinde karıştırılır. Mikrodalgada homojen görüntü oluştuktan sonra biraz soğutulur ve 10 µl Ethidium Bromide eklenerek iyice karıştırılır. Tablaya zarar vermemesi için biraz bekletildikten sonra tarakları takılı hazırlanmış tablaya aynı hızda dökülerek % 3,5'lik agaroz jel hazırlanır.

✓ % 1,5'lik Agaroz Jel Çözeltisi

3 g Agaroz

200 ml 1X TAE Tamponu

10 µl Ethidium Bromide

3 gr agaroz ve 200 ml 1X'lik TAE erlen içinde karıştırılır. Mikrodalgada homojen görüntü oluştuktan sonra biraz soğutulur ve 10 µl Ethidium Bromide eklenerek iyice karıştırılır. Tablaya zarar vermemesi için biraz bekletildikten sonra tarakları takılı hazırlanmış tablaya aynı hızda

dökülerek % 1,5'lik agaroz jel hazırlanır. Pcr ürünlerinin doğru bölgeyi çoğalttığını kontrol etmede kullanılır.

3.3 KULLANILAN YÖNTEMLER

3.3.1 Periferik Kandan DNA İzolasyonu

Prensip

Periferik kanda bulunan hücreler proteinlerin denatürasyonunu sağlayan proteinaz K ile inkübe edilir. Bu işlemle birlikte hücrelerin parçalanması sağlanır. Açığa çıkan hücresel nükleik asitler spin kolona yerleştirilmiş filtreli membrana bağlanırlar. Bu membranda bağlanan nükleik asitleri diğer hücresel yapılardan ve ortamdaki diğer moleküllerden arındırmak için yıkama ve santrifüj işlemleri gerçekleştirilir.

Protokol

Periferik kandan Jena Bioscience Blood-Animal-Plant DNA Preparation Kit ile DNA izolasyonu yapılmıştır. Aşağıdaki protokol takip edilmiştir.

- 1- 1 ml Blood Lysis Buffer ve 200 µl kan numaralandırılmış ependorflara aktarılır. Vortekslenir ve 10 dakika buzda inkübe edilir (İnkübasyon sırasında 2-3 kere vortekslenmelidir.)
- 2- 10000 rpm'de 10 dakika santrifüjlenir, süpernatant atılır.
- 3- 300 µl Lysis Buffer ve 2 µl RNaz A eklenir. 30-60 sn vortekslenir. 8 µl Proteinaz K eklenir ve pipetajla karıştırılır. 60 °C'de 10 dakika inkübe edilir.
- 4- 5 dakika soğutulduktan sonra 300 µl Binding Buffer eklenir ve vortekslenir. 5 dakika buzda bekletilir. 10000 rpm'de 5 dakika santrifüjlenir.
- 5- Spin kolon ve toplama tüpü numaralandırılarak hazırlanır. 100 µl aktivasyon buffer spin kolona eklenir ve 10000 rpm'de 30 saniye santrifüjlenir. Toplama tüpündeki sıvı dökülür ve süpernatant yeni spin kolonlara aktarılır. 10000 rpm'de 1 dakika santrifüjlenir. Toplama tüpündeki sıvı dökülür.
- 6- 500 µl Washing Buffer spin kolona eklenir. 10000 rpm'de 30 saniye santrifüjlenir. Toplama tüpündeki sıvı dökülür.
- 7- İşlem tekrarlanır. Sonrasında hiçbir şey eklenmeden 1 dakika 10000 rpm'de santrifüj yapılır.
- 8- Toplama tüpü atılır, elüsyon tüpü spin kolona takılır.
- 9- Spin kolonun ortasına 40-50 µl Elution Buffer eklenir. Oda sıcaklığında 1 dakika inkübasyondan sonra 10000 rpm'de 2 dakika santrifüjlenir.
- 10- Elde edilen DNA -20 °C'de saklanır.

3.3.2 PCR Tekniği (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)

Her bir örnek için; 20-100 ng DNA, 100µM dNTP, 20 pmol primerler, 1X DreamTaq Buffer ve DreamTaq DNA Polimeraz (Thermo Fisher Scientific, USA) ile 25 µl toplam hacimde, uygun primer bağlanma sıcaklıklarında (Çizelge 3.1) PCR işlemi gerçekleştirilmiştir.

IL-18 gen polimorfizmlerini içeren bölgelerin çoğaltılması için tasarlanmış uygun primerler Çizelge 3.1’de gösterilmiştir.

PCR programı (rs1946518); 95 °C’de 2 dakika başlangıç denatürasyonunu takiben 35 döngü halinde 95 °C’ de 30 saniye denatürasyon, primerlerle 60 °C’de 30 saniye bağlanma, 72 °C’de 30 saniye ve sonrasında 72 °C’de 7 dakika son uzama süreleri olarak gerçekleştirildi.

PCR programı (rs187238); 95 °C’de 5 dakika başlangıç denatürasyonunu takiben 35 döngü halinde 94 °C’de 30 saniye denatürasyon, primerlerle 48 °C’ de 1 dakika bağlanma, 72 °C’de 45 saniye ve sonrasında 72 °C’de 7 dakika son uzama olarak gerçekleştirildi.

Çizelge 3.1 PCR için primer dizileri ve bağlanma sıcaklıkları.

SNP ID	Gen Adı	Primer dizileri (5’-3’)	Bağlanma Sıcaklığı (°C)
rs1946518	IL-18	F:5’-GCCCTCTTACCTGAATTTTGGTAGCCCTC-3’ R:5’-AGATTTACTTTTCAGTGGAACAGGAGTCC-3’	60
rs187238	IL-18	F: 5’-ATGCTTCTAATGGACTAAGGA R:5’-GTAATATCACTATTTTCATGAAT	48

3.3.3 Agaroz Jel Elektroforezi

PCR sonrasında tasarlanan primerlerin doğru bölgeyi çoğaltıp çoğaltmadığını kontrol etmek için ürünler agaroz jelde yürütüldü. Bunun belirlenmesi için %1.5’lik agaroz jel hazırlandı. 200 ml 1X’lik TAE tamponu ve 3 g agaroz bir erlen içerisine aktarıldı ve mikrodalgada homojen bir görünüm oluşuncaya kadar bekletildi. Soğuduktan sonra 10 mg/ml’lik EtBr’den 10µl eklenerek iyice karıştırıldı ve tarakların takıldığı tabla hazırlandı. Erimiş agaroz jel tablaya aynı hızda döküldü. Jel donduktan sonra taraklar çıkarılarak içinde 1X’lik yürütme tamponu (1X TAE tamponu) bulunan elektroforez tankına yerleştirildi. 5 µl PCR ürünleri üzerlerine 1 µl Orange G boyası eklenip pipetaj yapılarak jeldeki kuyucuklara yüklendi. Örnekler

elektroforezde 1X'lik TAE'de 120 voltta 50 dk yürütüldü. Bant boyutlarını karşılaştırarak tespit etmek için DNA bantları içeren 100 bp'lik DNA Ladder kullanıldı. Yürütme sonunda jel, jel dökümantasyon sistemi (SYNGENE, GeneGenius Bio Imaging System) ile UV altında görüntülendi. Elde edilen bantların boyutları kullanılan DNA Ladder ile karşılaştırılarak belirlendi ve doğrulandı.

3.3.4 Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi (RFLP)

PCR sonrası çoğaltılan dizilerin, seçilen uygun enzimlerle ve bunların optimum çalışma sıcaklıklarında inkübe edilerek restriksiyonu gerçekleştirildi. Bu reaksiyon, 10-15 µl PCR ürünü, 5U restriksiyon enzimi ve 1X tampon (enzime uygun) ile 25 µl hacimde gerçekleştirildi. Aşağıda kullanılan enzimler ve reaksiyon koşulları gösterildi (Çizelge 3.2). Enzim kesimi sonrasında rs1946518 polimorfizmi için % 3'lük agaroz jele örnekler yüklenerek 120 voltta 50 dk ve rs187238 polimorfizmi için % 3,5'lik jele örnekler yüklenerek 120 voltta 75 dk yürütüldü. Yürütme sonunda jel, jel dökümantasyon sistemi (SYNGENE, GeneGenius Bio Imaging System) ile UV altında görüntülendi ve DNA Ladder'a göre değerlendirildi.

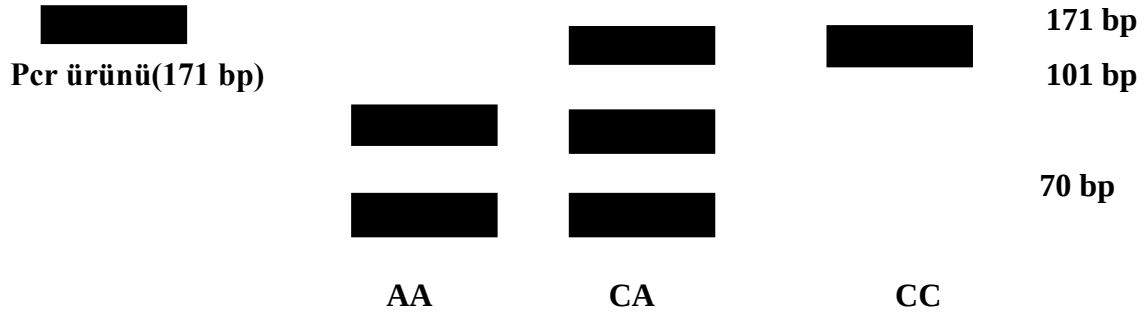
Çizelge 3.1 Polimorfizmlerin spesifik enzimleri ve restriksiyon koşulları.

SNP ID	Restriksiyon Enzimi	Restriksiyon koşulları
rs1946518	MseI(Tru1I)	65 °C'de bir gece inkübasyon
rs187238	EcoRI	37 °C'de bir gece inkübasyon

3.4 GENOTİPLEME

rs1946518 polimorfizmi

Çizelge 3.3.2.1'de verilen primerler ile yapılan PCR sonrasında 171 bp ürün elde edilmektedir. MsEI enzimi ile kesim sonrasında ise C alleli kesime uğramazken A alleli 101 ve 70 olmak üzere iki ayrı fragmana ayrılır. %3'lük agaroz jelde 171 bp bant vermesi halinde CC, 101 bp ve 70 bp iki bant gözleniyorsa AA, 171,101 ve 70 bp bantlar gözleniyorsa CA şeklinde genotiplenir.



rs 187238 polimorfizmi

PCR sonrası elde edilen 131 bp uzunluğundaki pcr ürünü % 1,5'lik agaroz jel elektroforezi ile görüntülenerek kontrol edildi. Daha sonra EcoRI enzimi ile kesilmesi için bir gece ve 37°C termal blokda inkübe edildi. Enzim kesimi sonrası %3,5'lik agaroz jelde 120 V güç ile 75 dk yürütüldü. 131 bp ve tek bant halinde CC, 107 bp ve 24 bp iki bant gözleniyorsa GG, 131,107 ve 24 bp bantlar gözleniyorsa GC şeklinde genotiplendi.



3.5 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Gerçekleştirilen vaka kontrol çalışmasında şizofreni hastası ve sağlıklı kontroller arasındaki polimorfizmlerin genotip sıklığını karşılaştırmak için χ^2 (ki-kare) testi kullanıldı. Polimorfizmler ve şizofreni arasındaki ilişki ikili lojistik regresyon analizi yoluyla modellendi. Genotipler arasındaki bağımlılık riskini karşılaştırmak için OR değeri ve %95 güven aralığı hesaplandı ve $p < 0.05$ değeri, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analiz SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) paket programı kullanılarak gerçekleştirildi.

BÖLÜM 4

BULGULAR

Bu çalışma şizofreni hastalarında IL-18 gen polimorfizmlerinin çalışıldığı bir vaka-kontrol çalışmasıdır. Çalışmaya 140 şizofreni hastası ve 104 sağlıklı birey dâhil edildi. Hem hastalara hem de kontrol gruplarına çalışma hakkında bilgilendirme yapıp onam formu imzalatıldı. Bireylerden alınan kanlardan Jena Bioscience Blood-Animal-Plant DNA Preparation Kiti kullanılarak DNA izolasyonu yapıldı. Uygun primerler ve enzimler kullanılarak PCR-RFLP yöntemiyle rs1946518 ve rs187238 polimorfizmleri incelendi. Genotipleri ve allel frekansları belirlendi.

Hasta grubumuz; tanı alma yaşına (25 yaş yaşından önce tanı alanlar erken başlangıçlı/ 25 yaş sonrası tanı alanlar ise geç başlangıçlı) ve ailede daha önce psikotik veya benzeri bir vaka olup olmamasına göre (aile öyküsü var/yok) gruplandırıldı. Hasta özellikleri Çizelge 4.1. gösterilmiştir.

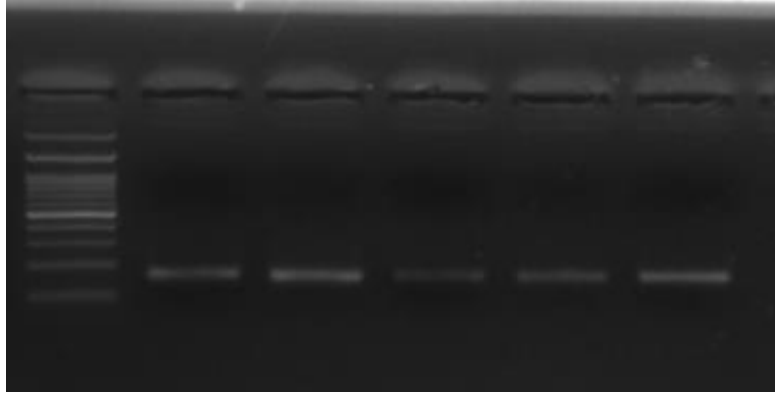
Çizelge 4.1 Hasta grubu özellikleri.

Hasta Grubu (n=140)	Geç Başlangıçlı	Erken Başlangıçlı	Aile Öyküsü Var	Aile Öyküsü Yok
	119 (%85)	19 (%13.6)	25 (%17.8)	115 (%82.1)

4.1 IL-18 GEN POLİMORFİZMLERİNİN FREKANSLARI

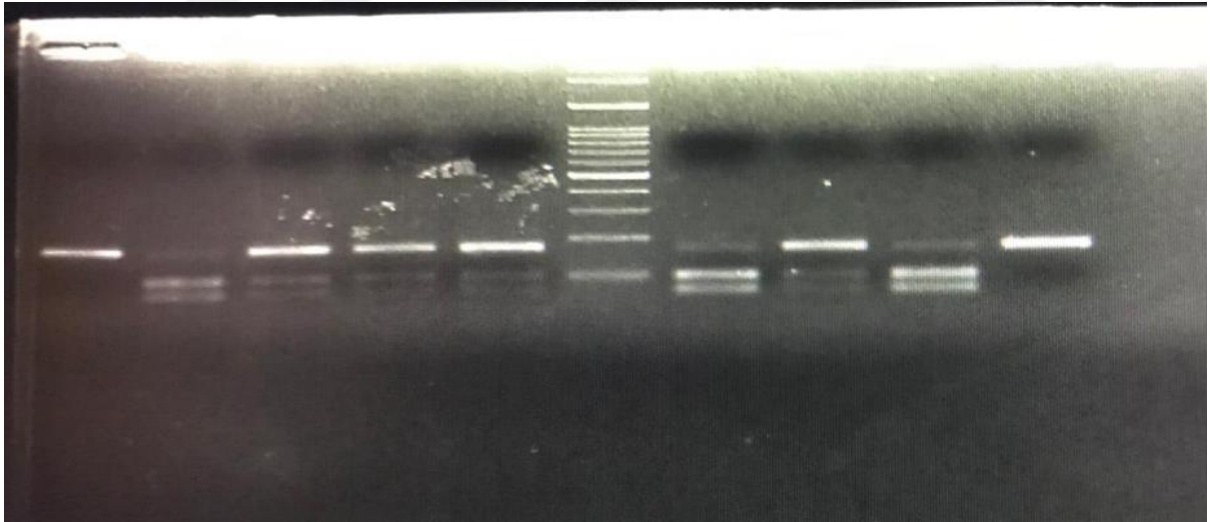
4.1.1 rs1946518 Polimorfizmi

Şizofreni hastaları ve kontrol grubu rs1946518 polimorfizmi açısından incelenmesi için ilgili gen bölgesi amplifiye edildikten sonra % 1,5'lik agaroz jel elektroforezinde yürütülerek kontrol edildi. Bant boyları 100 bp DNA Ladder göre karşılaştırılarak yaklaşık 171 bp (± 10 bp) olarak gözlemlendi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1 rs1946518 polimorfizminin % 1,5'lik agaroz jelde PCR ürünlerinin kontrolü. İlk kuyucukta 100 bp DNA Ladder diğer kuyucuklarda ise farklı bireylere ait PCR ürünleri bulunmaktadır.

PCR ürünleri MseI enzimi ile kesilerek RFLP gerçekleştirildi. Ürünler % 3'lük agaroz jelde görüntülendi ve 100 bp DNA Laddera göre karşılaştırılarak genotiplendi. PCR sonrasında 171 bp ürün elde edilmektedir. MseI enzimi ile RFLP sonrasında ise C alleli kesime uğramazken A alleli 101 ve 70 olmak üzere iki ürüne kesilir. % 3'lük agaroz jelde 171 bp bant vermesi halinde birey CC, 101 bp ve 70 bp iki bant gözleniyorsa AA, 171,101 ve 70 bp bantlar gözleniyorsa CA şeklinde genotiplendi (Şekil 4.2).



Şekil 4.2 rs1946518 polimorfizminin % 3' lük agaroz jelde enzim ürünlerinin kontrolü. Birinci, onuncu kuyucukta 171 bp CC genotipi, ikinci, yedinci ve dokuzuncu kuyucuk 101 ve 70 bp CA, üçüncü, dördüncü, beşinci, sekizinci kuyucukta ise CA genotipi olarak genotiplenmiştir. Altıncı kuyucukta 100 bp DNA Ladder bulunmaktadır.

Şizofreni hastaları ve kontrol grubu rs1946518 polimorfizmi açısından değerlendirildiğinde şizofreni hastalarından oluşan grubun %52.1 (73)'i CC genotipli, %34.3 (48)'ü CA genotipli,

%13.6 (19)'sı ise AA genotipli olduğu saptandı. Kontrol grubunun %47.1 (49)'i CC, %32.7 (34)'si CA, %20.2 (21)'si ise AA genotipli olduğu tespit edildi. Genotip dağılımları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulundu ($p>0.05$, Çizelge 4.1). Allel frekansları incelendiğinde hasta grubunun %69.5 (194)'i C alleli, %30.7 (88)' si ise A alleli taşıdığı bulundu. Kontrol grubunun ise %63.5 (132)'i C alleli, %36.5 (76)' i A alleli taşıdığı tespit edildi. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$, Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1 Şizofreni ve kontrol gruplarında rs1946518 polimorfizminin genotip ve allel frekansları.

SNP	Genotip	Kontrol grubu n=104 (%)	Şizofreni hastaları n=140 (%)	p değeri
rs1946518 (IL-18 -607C/A)	CC	%47.1 (49)	%52.1 (73)	0.379
	CA	%32.7 (34)	%34.3 (48)	
	AA	%20.2 (21)	%13.6 (19)	
	C	%63.5 (132)	%69.3(194)	0.035
	A	%36.5 (76)	%30.7(88)	

Çizelge 4.2 rs1946518 polimorfizminin şizofreni hastaları ve kontrol grubunda dominant ve resesif modele göre genotiplerinin karşılaştırılması.

SNP rs1946518	Genotip	Kontrol grubu n=104	Şizofreni hastaları n=140	p değeri	OR (% 95 GA)
OD Model	CC	%47.1 (49)	%52.1(73)	0.518	Referans
	CA+AA	%52.9 (55)	%47.9(67)		0.818 (0.492-1.359)
OR Model	CC+CA	%79.8 (83)	%86.4(121)	0.221	Referans
	AA	%20.2 (21)	%13.68(19)		0.621 (0.314-1.226)

Hasta ve kontrol gruplarının dominant model kullanılarak genotip dağılımları incelendi. Dominant modelde CC genotipi için; CA ve AA genotipli bireylerle karşılaştırıldı. İstatiksel analiz sonucunda hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı bulundu ($p>0.05$). Hasta ve kontrol grubunun resesif model kullanılarak genotip dağılımları incelendi ve resesif modelde AA genotipi için; CC, CA genotipli bireylerle karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ($p>0.05$, Çizelge 4.2).

Hasta grubumuz; başlangıç yaşına ve ailede şizofreni veya benzeri bir bozukluk varlığına veya yokluğuna göre gruplandırıldı. Şizofreni hastalarında erken başlangıçlı hastaların %38.1 (8)'i CC genotipli, %52.4 (11)'ü CA genotipli, %9.5 (2)'i AA genotipli olarak tespit edildi. Geç başlangıçlı hastaların %54.6 (65)'si CC genotipli, %31.1 (37)'i CA genotipli, %14.3 (17)'ü AA genotipli olarak tespit edildi. Kontrol grubunun %47.1 (49)'i CC genotipli, %32.7 (34)'si CA genotipli, %20.2 (21)'si AA genotipli olduğu saptandı. Grupları istatistiksel olarak incelediğimizde aralarında anlamlı bir fark olmadığı bulundu ($p>0.05$, Çizelge 4.3). Allel frekansları incelendiğinde erken başlangıçlı hastaların %64.3 (27)'i ve geç başlangıçlı hastaların %70.2 (167)'si C alleli taşıdığı, erken başlangıçlı hastalarda % 35.7 (15)'i ve geç başlangıçlı hastalarda % 29.8 (71) A alleli taşıdığı tespit edildi. Kontrol grubunun ise % 63.5 (132)'i C alleli, %36.5 (76)'i A alleli taşıdığı tespit edildi. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$, Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3 rs1946518 polimorfizminin şizofreni hastalarında hastalığın başlangıç yaşına göre genotip ve allel frekanslarının kontrol grubuyla karşılaştırılması.

SNP	Genotip	Kontrol grubu	Geç Başlangıçlı	Erken Başlangıçlı	p değeri
rs1946518 (IL-18 - 607C/A)	CC	%47.1 (49)	%54.6 (65)	%38.1 (8)	0.273
	CA	%32.7 (34)	%31.1 (37)	%52.4 (11)	
	AA	%20.2 (21)	%14.3 (17)	%9.5 (2)	
	Alel				
	C	%63.5 (132)	%70.2 (167)	%64.3 (27)	0.035
	A	%36.5 (76)	%29.8 (71)	%35.7 (15)	

rs1946518 polimorfizmi aile öyküsü açısından incelendiğinde ailesinde şizofreni veya benzeri bozukluk olan hastaların %28.0 (7)'i CC genotipli, %56.0 (14)'i CA genotipli, %16.0 (4)'i ise AA genotipli olarak tespit edildi. Ailesinde şizofreni veya benzeri bozukluk öyküsü olmayan hastaların %57.4 (66)'ü CC genotipli, 29.6 (34)'ü CA genotipli, 13.0 (15)'i AA genotipli olarak saptandı. Kontrol grubunda ise aynı sıra ile genotip dağılımları %47.1 (49), %32.7 (34), %20.2 (21) olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi ($p>0.05$, Çizelge 4.4). Allel frekansları incelendiğinde ailede benzer hastalık olan bireylerde % 56.0 (28)'i, benzer hastalık olmayanlarda ise % 72.2 (166) C alleli taşıdığı tespit edildi. Benzer hastalık olan bireylerde % 44.0 (22)'i, benzer hastalık olmayanlarda ise %27.8 (64) A alleli taşıdığı bulundu. Kontrol grubunun ise %63.5 (132)'i C alleli, %36.5 (76)'i A alleli taşıdığı tespit edildi. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$, Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4 rs1946518 polimorfizminin şizofreni hastalarında hastalığın ailede şizofreni veya benzeri vaka olup olmamasına göre genotip ve alel frekanslarının karşılaştırılması.

SNP	Genotip	Kontrol grubu	Aile Öyküsü Var	Aile Öyküsü Yok	p değeri
rs1946518 (IL-18 -607C/A)	CC	%47.1 (49)	%28.0 (7)	%57.4 (66)	0.045
	CA	%32.7 (34)	%56.0 (14)	%29.6 (34)	
	AA	%20.2 (21)	%16.0 (4)	%13.0 (15)	
	Alel				
	C	%63.5 (132)	%56.0 (28)	% 72.2 (166)	0.035
	A	%36.5 (76)	%44.0 (22)	%27.8 (64)	

Hasta ve kontrol grupları, hastalık başlangıç yaşına ve ailesinde şizofreni veya benzeri bozukluk öyküsü olma veya olmama durumuna göre dominant ve resesif model baz alınarak incelendi. Gruplar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde aralarında anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ($p>0.05$, Çizelge 4.5, Çizelge 4.6).

Çizelge 4.5 rs1946518 polimorfizminin şizofreni hastalarında hastalığın başlangıç yaşı-na göre dominant ve resesif modelde genotiplerinin karşılaştırılması.

SNP rs1946518	Genotip	Kontrol grubu	Geç Başlangıç	Erken Başlangıç	p Değeri
OD Model	CC	%47.1 (49)	%54.6 (65)	%38.1 (8)	0.303
	CA+AA	%52.9 (55)	%45.4 (54)	%61.9 (13)	
OR Model	CA+CC	%79.8 (83)	%85.7 (102)	%90.5 (19)	0.398
	AA	%20.2 (21)	%14.3 (17)	%9.5 (2)	

Çizelge 4.6 rs1946518 polimorfizminin şizofreni hastalarında hastalığın ailede şizofreni veya benzeri vaka olup olmamasına göre dominant ve resesif modelde genotiplerinin karşılaştırılması.

SNP rs1946518	Genotip	Kontrol grubu	Aile Öyküsü Var	Aile Öyküsü Yok	p değeri
OD Model	CC	%47.1 (49)	%28.0 (7)	%57.4 (66)	0.437
	CA+AA	%52.9 (55)	%72.0 (18)	%42.6 (49)	
OR Model	CA+CC	%79.8 (83)	%84.0 (21)	%87.0 (100)	0.347
	AA	%20.2 (21)	%16.0 (4)	%13.0 (15)	

4.1.2. rs187238 polimorfizmi

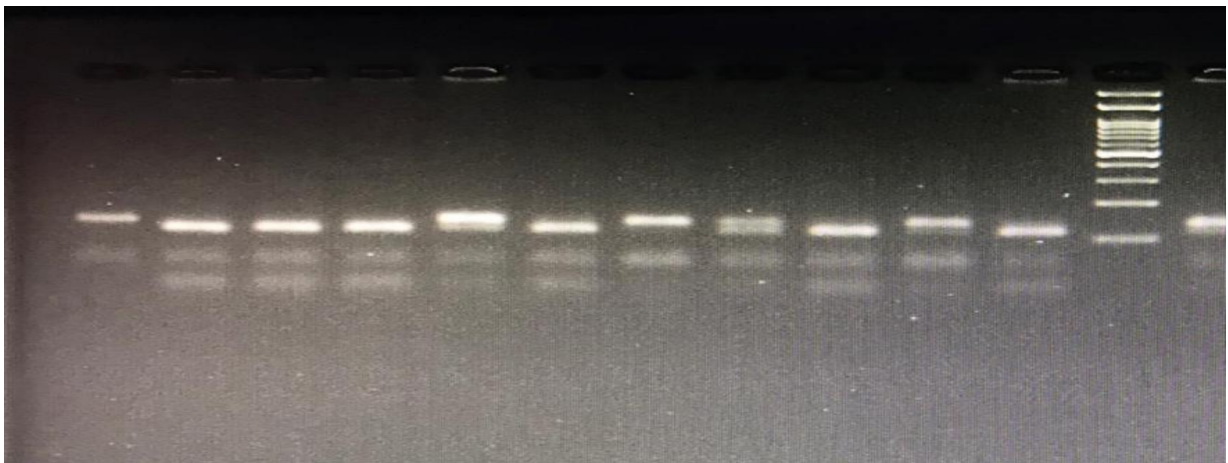
Şizofreni hastaları ve kontrol grubunun rs187238 polimorfizmi açısından incelenmesi için ilgili gen bölgesi çoğaltıldıktan sonra % 1,5'lik agaroz jel elektroforezinde yürütülerek kontrol

edildi. Bant boyları 100 bp DNA Ladder göre karşılaştırılarak yaklaşık 131 bp (± 10 bp) olarak görüldü (Şekil 4.3).



Şekil 4.3 rs187238 polimorfizminin % 1,5'lik agaroz jel elektroforezi PCR ürünleri kontrolü. İlk kuyucukta 100 bp DNA Ladder diğer kuyucuklarda ise farklı bireylere ait PCR ürünleri bulunmaktadır.

PCR ürünleri EcoR1 enzimi ile kesilerek RFLP gerçekleştirildi. Ürünler % 3,5'lik agaroz jelde görüntülendi ve 100 bp DNA Laddera göre karşılaştırılarak genotiplendi. PCR sonrasında 131 bp ürün elde edilmektedir. EcoR1 enzimi ile RFLP sonrasında ise 131 bp, tek bant halinde CC, 107 bp ve 24 bp iki bant gözleniyorsa GG, 131,101 ve 70 bp bantlar gözleniyorsa GC olarak genotiplendi (Şekil 4.4).



Şekil 4.4 rs187238 polimorfizminin % 3,5'lik agaroz jel elektroforezindeki sonuçları. Birinci kuyucukta PCR ürünü, 107 ve 24 bp olan GG (2., 3., 4., 6., 9., 11. kuyucuklar), 131 bp, 107 bp ve 24 bp olan ise GC(4., 7.,10. kuyucuklar), 131 bp olan genotip ise CC (7. kuyucuk)'dir. En son kuyucukta ise karşılaştırmaya yaptığımız 100 bp DNA Ladder vardır.

Hasta ve kontrol grupları rs187238 polimorfizmi açısından incelendiğinde hasta grubunun % 57.9 (81)'u GG genotipli, % 34.3 (48)'ü GC genotipli, % 7.9 (11)'u CC genotipli olduğu tespit edildi. Kontrol grubunda ise genotip frekansları aynı sıra ile % 45.2 (47), %41.3 (43), %13.5 (14) olarak tespit edildi. Genotip dağılımları açısından incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı belirlendi ($p>0.05$). Allel frekansları incelendiğinde hasta grubunun %75.0 (210)'ı G alleli, %25.0 (70)'ı ise C alleli taşıdığı bulundu. Kontrol grubunun ise %65.9 (137)'u G alleli, %34.1 (71)'i C alleli taşıdığı tespit edildi. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$, Çizelge 4.7). C allelinin koruma yaptığı düşünülmektedir.

Çizelge 4.7 Şizofreni ve kontrol gruplarında rs187238 polimorfizminin allel ve genotip frekansları.

SNP	Genotip	Kontrol grubu n=104 (%)	Şizofreni hastaları n=140 (%)	p değeri	OR (% 95 GA)
rs187238 (IL-18 - 137G/C)	GG	%45,2 (47)	%57.9 (81)	0.111	Referans
	GC	%41.3 (43)	%34.3 (48)		0.643 (0.434-0.954)
	CC	%13.5 (14)	%7.9 (11)		
	G	%65.9 (137)	%75.0 (210)	0.034	Referans
	C	%34.1 (71)	%25.0 (70)		0.643 (0.434-0.954)

Hasta ve kontrol grupları arasında dominant model kullanılarak genotip dağılımları incelendi. Dominant modelde GG genotipli bireyler; GC ve CC genotipli bireyler ile karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$). Hasta ve kontrol grupları arasında resesif model kullanılarak genotip. dağılımları incelendi. Resesif modelde CC genotipli bireyler; GC ve GG genotipli bireyler ile karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu tespit edildi ($p<0.05$, Çizelge 4.8).

Çizelge 4.8 rs187238 polimorfizminin şizofreni hastaları ve kontrol grubunda dominant ve resesif modele göre genotiplerinin karşılaştırılması.

SNP rs187238	Genotip	Kontrol grubu n=104	Şizofreni hastaları n=140	p değeri	OR (% 95 GA)
OD Mode I	GG	%45.2 (47)	%57.9 (81)	0.067	Referans
	GC+CC	%54.8 (57)	%42.1 (59)		0.601 (0.360-1.002)
OR Mode I	GG+GC	%86.5 (90)	%92.1 (129)	0.200	Referans
	CC	%13.5 (14)	%7.9 (11)		0.548 (0.238-1.263)

Hasta grubumuz; başlangıç yaşına ve ailede şizofreni ve benzeri bir bozukluk öyküsünün bulunup bulunmamasına göre gruplandırıldı. rs187238 polimorfizmi için erken başlangıçlı hastaların %66.7 (14)'si GG genotipli, %28.6 (6)'sı GC genotipli, %4.8 (1)'i ise CC genotipli olarak tespit edildi. Geç başlangıçlı hastalarda ise %56.3 (67)'ü GG genotipli, %35.3 (42)'ü GC genotipli, %8.4 (10)'ü ise CC genotipli olarak tespit edildi. Kontrol grubunun 45.2 (47)'si GG, %41.3 (43)'ü GC ve %13.5 (14)'i CC olarak tespit edildi. Genotip dağılımları istatistiksel olarak incelendiğinde gruplar arasında bir fark olmadığı belirlendi ($p>0.05$, Çizelge 4.9). Allel frekansları incelendiğinde erken başlangıçlı hastaların %81.0 (34)'i ve geç başlangıçlı hastaların %73.9 (176)'si G alleli taşıdığı, erken başlangıçlı hastalarda % 19.0 (8)'i ve geç başlangıçlı hastalarda % 26.1 (62) C alleli taşıdığı tespit edildi. Kontrol grubunun ise %65.9 (137)'u G alleli, %34.1 (71)'i C alleli taşıdığı tespit edildi. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı bulundu ($p>0.05$, Çizelge 4.9).

Çizelge 4.9 rs187238 polimorfizminin şizofreni hastalarında hastalığın başlangıç yaşına göre genotip ve allel frekanslarının kontrol grubuyla karşılaştırılması.

SNP	Genotip	Kontrol grubu	Geç Başlangıçlı	Erken Başlangıçlı	p değeri
rs187238 (IL-18 - 137G/C)	GG	%45.2 (47)	%56.3 (67)	%66.7 (14)	0.296
	GC	%41.3 (43)	%35.3 (42)	%28.6 (6)	
	CC	%13.5 (14)	%8.4 (10)	%4.8 (1)	
	Alel				0.057
	G	%65.9 (137)	%73.9 (176)	%81.0 (34)	
	C	%34.1 (71)	%26.1 (62)	%19.0 (8)	

rs187238 polimorfizmi aile öyküsü açısından değerlendirildiğinde ise ailesinde şizofreni veya benzeri hastalık öyküsü olan hastaların %60 (15)'nin GG, %32 (8)'nin GC, %8.0 (2)'nin CC genotipli olduğu tespit edildi. Ailesinde şizofreni ve benzeri hastalık öyküsü bulunmayan şizofreni hastalarında %57.4 (66)'ü GG, %34.8 (40)'i GC ve %7.8 (9)'i CC olarak saptandı. Kontrol grubunda ise %45.2 (47)'i GG genotipli, %41.3 (43)'ü GC genotipli, %13.5 (14)'i CC genotipli olarak tespit edildi. Gruplar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde aralarında anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p>0.05$, Çizelge 4.10).

Çizelge 4.10 rs187238 polimorfizminin şizofreni hastalarında ailede şizofreni ve benzeri vaka olup olmaması durumu göre genotip ve allel frekanslarının kontrol grubuyla karşılaştırılması.

SNP	Genotip	Kontrol grubu	Aile Öyküsü Var	Aile Öyküsü Yok	p değeri
rs187238 (IL-18 -137G/C)	GG	47 (%45.2)	15 (%60)	66 (%57.4)	0.357
	GC	43 (%41.3)	8 (%32)	40 (%34.8)	
	CC	14 (%13.5)	2 (%8.0)	9 (%7.8)	
	Alel				0.092
	G	137 (%65.9)	38 (%76.0)	172 (%74.8)	
	C	71 (%34.1)	12 (%24.0)	58 (%25.2)	

Hasta ve kontrol grupları, hastalık başlangıç yaşına ve ailesinde şizofreni veya benzeri bozukluk öyküsü olup olmamasına göre dominant ve resesif model baz alınarak incelendi. Gruplar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde aralarında anlamlı bir fark olmadığı bulundu ($p>0.05$, Çizelge 4.11, Çizelge 4.12).

Çizelge 4.11 rs187238 polimorfizminin şizofreni hastalarında hastalığın ailede şizofreni veya benzeri vaka olup olmamasına göre dominant ve resesif modelde genotiplerinin karşılaştırılması.

SNP rs187238	Genotip	Kontrol grubu	Aile Öyküsü Var	Aile Öyküsü Yok	p değeri
OD Model	GG	%45.2 (47)	%60 (15)	%57.4 (66)	0.142
	GC+CC	%54.8 (57)	%40.0 (10)	%42.6 (49)	
OR Model	GG+GC	%86.5 (90)	%92.0 (23)	%92.2 (106)	0.200
	CC	%13.5 (14)	%8.0 (2)	%7.8 (9)	

Çizelge 4.12 rs187238 polimorfizminin şizofreni hastalarında hastalığın başlangıç yaşına göre dominant ve resesif modelde genotiplerinin karşılaştırılması.

SNP rs187238	Genotip	Kontrol grubu	Geç Başlangıç	Erken Başlangıç	p Değeri
OD Model	GG	%45.2 (47)	%56.3 (67)	%66.7 (14)	0.105
	GC+CC	%54.8 (57)	%43.7 (52)	%33.3 (7)	
OR Model	GG+GC	%86.5 (90)	%91.6 (109)	%95.2 (20)	0.317
	CC	%13.5 (14)	%8.4 (10)	%4.8 (1)	



BÖLÜM 5

TARTIŞMA

Şizofreni, dünya çapında yaklaşık %1 oranında görülen ve ciddi sağlık yükü oluşturan psikiyatrik bir bozukluktur. Gen-çevre etkileşimi, şizofreni etiyolojisinin en açıklayıcı modeli olarak kabul edilmektedir. Buna ek olarak; bağışıklık sisteminde enflamatuvar/otoimmün süreçlerdeki çeşitli bozulmalar biçiminde ortaya çıkan değişikliklerin, şizofreni gelişiminde önemli bir rol oynayabileceği de düşünülmektedir (Altamura, Boin vd. 1999, Jablensky 2000).

Şizofreni hastaları üzerinde yapılan uzun dönem kohort çalışmaları, beyin frontal ve temporal loblarında beyin diğer bölümlerine göre daha belirgin olan ve yaşla beraber artış gösteren gri madde kaybını ortaya koymaktadır. Şizofreni etiyolojisinin karmaşık ve halen çözülmemiş olması nedeniyle; nöro-gelişimsel ve nörodejeneratif olan bu yaklaşımın, diğer etkenlerle birlikte ele alınması klinik bulguların daha iyi açıklanması açısından önem taşımaktadır.

Nörogelişimsel dönemlerdeki nörodejeneratif oluşumlar ve enflamatuvar belirteçlerdeki dengesizlik son 20 yılda yoğun bir şekilde araştırılmış ve aralarındaki ilişki büyük ölçüde ortaya çıkarılmıştır (Boin, Zanardini vd. 2001, Rund 2009, Trovão, Prata vd. 2019). İmmün sistemin sözü edilen etkisini gösteren kanıtlar, şizofreni hastalarının periferik kanlarında ve beyin omurilik sıvılarında anormal düzeyde değişen proinflamatuvar sitokin ve reseptör seviyelerindeki artışın saptanması elde edilmiştir (Maes, Chiavetto ve ark. 2002).

Sitokinler; özellikle enflamasyon yanıtında oldukça önemli işlevleri olan ve beyin ile immün sistem arasındaki bağlantıyı sağlayan araçlardır. Bundan dolayı da birçok nöropsikiyatrik bozukluğun patogenezinde de rol oynarlar (Maes, Chiavetto vd. 2002). Sitokinlerin, şizofrenide immün ve inflamatuvar anormalliklerin gelişiminde ana faktörler olduğu düşünülmektedir (Altamura, Pozzoli vd. 2013). Sitokinler büyük hidrofilik polipeptitler olduğundan, kan-beyin bariyerini geçme yetenekleri normal fizyolojik koşullar altında çok azdır. Ancak dolaşımdaki anormal düzeyde değişen artış gözlenen proinflamatuvar sitokinler hematoensefalik bariyeri

aşabilir. Nitekim, şizofreni hastalarının (Garver, Tamas vd. 2003, Potvin, Stip vd. 2008, Miller, Buckley vd. 2011) ve bu kişilerin birinci derece akrabalarının merkezi sinir sisteminde proinflatuar sitokinler ve reseptörleri tespit edilmiştir (Garver, Tamas vd. 2003, Müller and Schwarz 2006, Nunes, Matsuo vd. 2006, Potvin, Stip vd. 2008). Bu durum bir proinflatuar durumdan gelişebilecek immün anormalliklerle ilişkilendirilmiştir (Ganguli, Yang vd. 1994, Naudin, Mege vd. 1996). Son yirmi yılda, şizofreninin sitokin aracılı gelişimi ile ilgili farklı hipotezler öne sürülmüştür. Nitekim sitokinler nöroepitelium indüksiyonundan başlayarak nörogelişimin tüm aşamalarında MSS işlevlerinde önemli bir rol oynarlar (Pinto and Götz 2007). Sitokinler sinir hücrelerinin, hayatta kalmasını sağlamak ya da iletim ve bağlantı görevi bozulmuş olan sinir hücrelerinin apoptozunu indüklemek gibi hayati görevleri yerine getirirler (Deverman and Patterson 2009). Bu nedenle sitokin seviyelerindeki minimal değişimler ilerleyen dönemlerde ciddi fonksiyonel bozulmalara yol açabilir (Chklovskii 2004). Ayrıca maternal bir enfeksiyonu takiben sitokinlerdeki olası bir artış, beyin bağışıklık durumunu etkileyerek beyin hasarına ve anormal hücre gelişimine neden olabilir (Brown and Derkits 2010). Dolayısıyla, maternal immün aktivasyonun plasentada (IL-1beta, IL-6, TNF-alfa) ve amniyotik sıvıda (IL-6, TNF-alfa) sitokin artışını indüklediği açıktır (Patterson 2009).

Sitokinlerin plasenta üzerindeki etkisi, hücrelerin, besin maddelerinin, oksijenin, büyüme faktörlerinin ve maternal antikorların transferini değiştirebilir ve bunların her biri fetal gelişim üzerinde potansiyel hayati etkiye sahiptir (Patterson 2009). Tüm bu sonuçlar şizofrenide meydana gelen nörogelişimsel değişikliklerin, inflammatuar süreçlerle ilişkili olduğu hipotezini ortaya çıkarmıştır (Gourion, Gourevitch vd. 2004).

Nörogelişimi etkilemenin yanı sıra, bazı sitokinlerin (yani IL-2, IL-6, IL-18 ve TNF α) şizofreni hastalığının ilerlemesinde rol oynadığı tespit edilmiştir (Bresee and Rapaport 2009, A-Hakeim and Aldujaili 2015, Trovão, Prata vd. 2019). Ayrıca bu sitokinlere ait mRNA düzeylerinin anlamlı fark oluşturmada da şizofreni hastalarında daha yüksek düzeyde olduğu gösterilmiştir (Fillman, Weickert vd. 2016). Kirşten ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, 12-18 yaş aralığındaki depresyon gözlenen bireylerde adölesanlarda yüksek serum IL-18 seviyesi bulunmuş ve bunun inflammatuar yolları aktive edebileceği bildirilmiştir (Wedervang-Resell, Friis vd. 2020). Xiu ve arkadaşları (2012) ise yaptıkları çalışmada serum IL-18 seviyesinin hastalığın seyri ile arttığını göstermiş ve IL-18'in şizofreni psikopatolojisindeki rolünü ortaya koymuştur (Xiu vd. 2012). Syed ve arkadaşları (2020) çalışmalarında, şizofreni hastalarının serumlarında ciddi oranda IL-18 seviyesi bulunmuş ve IL-18'in şizofreninin nedeni olmasa da

hastalığın tespiti ve gelişiminde önemli bir gösterge olabileceğini bildirmiştir. (Syed, He ve ark 2020). Hakeim ve arkadaşları (2015) ise yaptıkları çalışmada depresyon hastalarının, şizofreni hastalarının ve sağlık bireylerin serum sitokin düzeylerini incelemişler ve şizofreni hastalarında anlamlı düzeyde ve yüksek IL-6, IL-18 ve TNF alfa düzeyinin anlamlı düzeyde arttığını tespit etmişlerdir. Sözü edilen bu çalışmada, inflamasyon olmamasına rağmen yüksek proinflamatuvar düzeyinden dolayı şizofreninin inflamatuvar bir hastalık olarak düşünülebileceği bildirilmektedir (A-Hakeim and Aldujaili 2015).

Şizofreninin nedeni ile ilgili birçok hipotez bulunmaktadır. Bununla birlikte; IL-18 seviyelerindeki yükselişin kaynağı belirsiz olsa da, bu sitokinlerin seviyelerinde bir artışın, anormal iken aktif mikrogliya hücreleri tarafından üretililebileceği öne sürmektedir. Bir başka ifadeyle, mikrogliyal aktivasyonun kendisinin şizofreniye neden olduğu varsayılmaktadır (Monji, Kato ve Kanba 2009). Ek olarak, yüksek IL-18 seviyeleri viral veya bakteriyel enfeksiyonun bir sonucu olabilir. Bu varsayım, sitokinlerin NMDA reseptörlerini etkileyen triptofan katabolit yolunu indükleyebileceğini varsayan prenatal enfeksiyon teorisiyle uyumludur (Anderson ve Maes 2013).

IL-18 makrofaj benzeri hücreler tarafından üretilirler ve yardımcı T-hücresi tip 1 (Th1) hücressel yanıtında rol oynarlar (Smith 1992, Kalina, Ballas vd. 2000). IL-18'ler, beyin gelişimi ve fonksiyonunda rol oynayan nöron büyümesi, farklılaşması ve apoptoz sürecinde etkili olan (Smith and Maes 1995, Dinarello 2006, Schmitz and Chew 2008), merkezi sinir sisteminin patolojisinde rol oynamaktadır (Alboni, Cervia vd. 2010). Yetersiz Tip 1 immün yanıt da şizofreni patofizyolojisinde görülen bir durumdur (Muller vd. 2000, Muller - Schwarz 2010) ve sonuçta indolamin 2,3-dioksijenaz enziminin aktivasyonunda ve triptofan-kynurenin metabolizmasında bozulmalara neden olur (Sperner-Unterweger vd. 1999, Grohmann vd. 2003). Bu mekanizma, şizofrenide glutamaterjik nörotransmisyonundaki dengesizlikle ilişkili olan ve N-Metil-D-aspartat (NMDA) antagonizmine yol açan kynurenik asit üretiminin artmasına neden olur ve IL-18'in in vitro üretimi şizofrenide yükselir. Bu da IL-18 aracılı inflamasyon ve şizofreni arasındaki potansiyel ilişkiyi açıklamaktadır (Tanaka vd. 2000). Dolayısıyla, IL-18'in muhtemelen şizofreni patogeneziyle ilişkili olduğu düşünülebilir (Freedman vd. 2001).

IL-18 geni, 11 kromozom üzerinde, dopamin reseptörü D2 lokusuna ve promoter bölgesine yakın bir bölgede bulunmaktadır (Suarez vd. 2006). Gen promoter polimorfizmlerinin protein

Üretim seviyesini etkileyebileceği iyi bilinmektedir. IL-18 güçlü proinflatuar özelliklere sahip olduğundan (Tanaka vd. 2000) ve Th1 hücrelerinin aktivasyonunu indklediğinden, mevcut çalışmada gözlemlenen artmış IL-18, şizofreninin eşlik ettiği hipotezini desteklemektedir. Yani IL-18 geni şizofreniye ilişkilendirilebilir.

Çin popülasyonunda ki Parkinson hastaları ile yapılan çalışmada -607 C/A ve -137 G/C polimorfizmleri çalışılmıştır. Çalışma sonucunda -607 C/A polimorfizmi ile anlamlı bir ilişki bulunmuşken -137 G/C polimorfizmi için anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. -607 C/A polimorfizmin Parkinson riskini arttırdığı bildirilmiştir (Xu vd. 2011).

Alzheimer tedavisi görmüş ve bunun üzerine depresyon gözlenen bireylerde -607 C/A ve -137 G/C polimorfizmlerin etkinlikleri incelendiğinde hastalığın tekrarlama sürecinin her iki polimorfizm ile anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Giedraitis ve arkadaşlarının IL-18 promoter polimorfizmlerde meydana gelebilecek değişiklerin tek nükleotit polimorfizmlerinde aktivite değişikliğine neden olduğu bildirilmiştir. A alleli taşıyan bireylerde IL-18 üretiminin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Santos vd. 2016).

Nöroinflamasyon bir hastalık olan Alzheimer ile yapılan önceki çalışmalarda IL-18'in hastalığın patogeneziyle ilişki olduğu ve kanlarında IL-18 seviyelerinde farklılıklar olduğu tespit edişmiştir. IL-18 seviyelerinin hastalığın ileri, orta ve hafif evrelere bağlı olarak değiştiğini bildirilmiştir. (Yu vd. 2009). Bahsi geçen bu çalışmada Alzheimer hastalarında -607 C/A ve -137 G/C promoter polimorfizmi çalışılmıştır. Her iki polimorfizm ve hastalık arasında anlamlı bir ilişki bildirilmiştir. Her iki polimorfzmin haploitleri (-607 C/A için CC, -137 G/C için GG genotiplerinin) bu hastalıkta daha yüksek düzeyde ekprese edilmesi IL-18 ile ilişkilendirilmiştir (Okamura vd. 1995). Oluşan bu polimorfizmlerin transkripsiyonel etkinliklerdeki değişiklere neden olduğu ve interferon-g üretimini etkilediği bildirilmiştir. Alzheimer patofizyolojisinde etki ederek hastalığın gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda kalsiyum düzensizliğinin Alzheimer patogenezinde kritik bir noktada olduğu bilinmektedir. IL-18 oluşturduğu sitotoksik etkisiyle kalsiyum düzensizliği Alzheimer patogeneziyle ilişkilendirilebilir (Green ve LaFerla 2008).

IL-18 geninin promotör bölgesinin beş polimorfizm içerdiği bulunmuş olup bunlardan -607 C/A ve -137 G/C' nin IL-18'in transkripsiyonel aktivitesini etkilediği gösterilmiştir. Bu sebeple bu polimorfizmlerin ve alellerinin şizofreni hastalarındaki olası etkinliğinin aile öyküsü ve

şizofreni başlama dönemleri gibi alt parametreler yardımıyla gösterilmesi amaçlanmıştır. Bunlardan -607 C/A konumunda, C'den A'ya nükleotit değişiminin protein bağlanma bölgesinde değişikliğe neden olduğu, bu durumun da cAMP'ye yanıtını değiştirebileceği bulunmuştur. -137 G/C konumunda, G'den C'ye bir nükleotit değişiminin ise H4TF-1 nükleer faktör bağlama bölgesini değiştirebileceği bildirilmiştir. Ayrıca IL-18 promotör bölge tek nükleotit polimorfizmlerinin interferon-g üretimi üzerinde de etkisi olabileceği de bildirilmiştir (Giedraitis ve ark. 2001; Khripko vd. 2008). Ancak bu iki bölge polimorfizmlerinin şizofreni ile ilişkisini gösteren çalışmalar oldukça sınırlıdır ve bu çalışmaların sonuçları bizim çalışmamızın sonuçları ile çelişkilidir. Bu çalışmalardan ilki Çin popülasyonunda -137 G/C ve -607 C/A polimorfizmlerin genotip veya alel frekanslarında ve aile geçmişine göre yapılmış olup, bu genler ile şizofreni arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Liu 2011). Diğer bir çalışma, Zhang ve arkadaşları tarafından (2016)' da Çin popülasyonunda -607 C/A polimorfizmi için yapılmış ve genotipler ve alellerle şizofreni hastalığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Zhang 2016).

Çalışmamızda ise Liu ve arkadaşlarının (2011) çalışmasına benzer olarak -137 G/C polimorfizmi için genotip ile şizofreni hastalığı arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Ancak alel düzeyinde anlamlı bir ilişki bulunmuş ve C alelinin koruyucu olduğu tespit edilmiştir. -607 C/A polimorfizmi için ise yaptığımız çalışmada genotip ve alel düzeyinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur. AA genotipinin ve A alelinin şizofreni hastalığına karşı koruyucu olduğu bulunmuştur.

-607C → A polimorfizminin CREB transkripsiyon faktörleri (cAMP yanıt elemanı bağlayıcı proteinler) için bağlanma bölgelerinde bulunduğunu göstermiştir. Bu bölgedeki bir mutasyon, IL-18 ekspresyonunu etkileyebilir ve sitokin üretimini değiştirebilir (Giedraitis vd. 2001).

Aile öyküsü incelendiği daha alt gruplarda, -607 C/A polimorfizm için genotip ve alellerin anlamlı farklar gösterildiği bulunmuştur. AA genotipinin ve A alelinin şizofreni hastaları için daha koruyucu olduğu bulunmuştur. Ancak bu ilişki -137 G/C polimorfizmi için gösterilememiştir. Benzer şekilde hastalık başlangıç yaşına göre incelendiğinde alt gruplarda ise -607 C/A polimorfizmi için AA genotipinin ve A alelinin koruyucu olduğu bulunmuştur. Ancak bu ilişki -137 G/C polimorfizmi için anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Bu haliyle yaptığımız çalışma hem Liu ve arkadaşlarının (2011) hem de Zhang ve arkadaşlarının (2016) çalışmasından farklılık göstermektedir. Bulgular arasındaki farklılığın, Liu ve arkadaşlarının (2011) çalışmalarında belirttikleri gibi, etnik köken farklılığından kaynaklandığı düşünülebilir. Ayrıca Liu ve arkadaşları (2011) -137 G/C polimorfizmi için CC genotipine hiç rastlamamışlardır. Oysa yaptığımız çalışmada bu CC genotipi bulunmuştur. Bu durum C alelinin olası etkinliğindeki farklılığı açıklamaktadır.

Bu tezde PCR-RFLP yöntemi kullanarak şizofreni hastalarında IL-18 geninde rs1946518 ve rs187238 promoter polimorfizmleri ile şizofreni arasındaki ilişki araştırılmıştır. Literatürde şizofreni Türk popülasyonu ile bu promoter polimorfizmler ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır. Bu veriler, IL-18 gen promoter polimorfizmleri ve şizofreni arasındaki ilişkiyi değerlendirmemize, şizofrenide yer alan genetik faktörlerin ve / veya yüksek riskli popülasyonların taranmasında yararlı olabilecek klinik semptomların daha ileri düzeyde incelenmesine yardımcı olabilecek yeni bilgiler sunmamıza ilham vermiştir. Çalıştığımız IL-18 gen polimorfizmleri ve şizofreni arasındaki anlamlı bir ilişki bulunmuş ve hastalığın biyobelirteci olarak kullanılabilir.

BÖLÜM 6

SONUÇ VE ÖNERİLER

Dünya Sağlık Örgütü tarafından yıkıcı hastalıklar arasında yer alan şizofreni popülasyonda % 1 oranında görülmektedir. Düşük bir paydada olmasına rağmen bireye ve ailesine ağır bir hasar bırakmaktadır. Etiyolojisi incelendiğinde değerlendirilen bir çok faktör vardır fakat mekanizması tam olarak belirlenememiştir. Genetik ve çevresel faktörler incelendiğinde en büyük etkenin genetik olduğu bulunmuştur. Epidemografik faktörlerin genom ile ilişkisi hastalığın gelişimini etkilemektedir.

Şizofreninin moleküler mekanizmaları incelendiğinde nörogelişim ve patolojisi üzerinde birçok çalışma mevcuttur. Şizofrenin biyobelirteçleri olarak kabul edilen dopamin ve glutamat hipotezleri ile ilgili birçok kanıt bulunmaktadır. İmmün sistem ile sinir sistemi arasında önemli aracı molekülleri olan sitokinlerde şizofreni tanısı almış bireylerin kanlarında artış göstermektedir. Sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında sitokin seviyelerinde önemli farklılıklar gözlenmektedir. Şizofrenide açığa çıkan psikosemptomların yani bilişsel ve davranışsal anormalliklerin değişen bu sitokin düzeyinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Önemli sitokinlerden biri olan IL-18, doğuştan ve kazanılmış bağışıklık yanıtların düzenlenmesinde rol oynar. Beyin bölgelerinden salgılanan IL-18 nöron fonksiyonlarının korunmasında ve apoptozisden sorumludur. Şizofreni hastalarının kanlarında yüksek seviyede bulunmaktadır. Şizofrenide gözlenen anormalliklerin artan IL-18 seviyesinden olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle hastalığın önemli biyobelirteci olarak kullanılabilir. Çalışmamızda şizofreni ile IL-18'in rs1946518 ve rs187238 gen polimorfizmlerinin etkinliklerini araştırılmış ve elde ettiğimiz sonuçlar sıralanmıştır:

1- IL-18 rs1946518 gen polimorfizmi için genotip frekansları ($p>0.05$) açısından şizofreni hastaları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Allel frekansları açısından incelendiğinde ise ($p<0.05$) şizofreni hastaları ve kontrol grubu arasında

istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Hastalığın başlangıç yaşına göre incelediğimizde gruplar arasında ($p<0.05$) anlamlı bir ilişki mevcuttur. Aile öyküsü açısından genotip ve allel frekansları değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu ($p<0.05$) ve A allelinin koruyucu etki gösterdiği bulunmuştur.

2- IL-18 rs187238 gen polimorfizmi için genotip frekansları ($p>0.05$) açısından şizofreni hastaları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Alel frekansları ($p<0.05$) açısından şizofreni hastaları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ve C allelinin koruyucu etki gösterdiği bulunmuştur.

3- Genetik etkinliğin en önemli parametresi aile öyküsü olacağından ailede şizofreni hastası olması hastalığın genetik aktarımını açıklamada önemli bir parametre olup yaptığımız çalışmada aile öyküsüne göre alel etkinliği gösterilmiştir.

Bu çalışma Türk popülasyonun da IL-18'in rs1946518 ve rs187238 gen polimorfizmlerinin beraber değerlendirildiği ve alel düzeyinde etkinliğin gösterildiği ilk çalışmadır. Bu alellerin şizofrenin genetik eğilimini açıklamada biyobelirteç olarak kullanılabilirliği gösterilmiştir. Aynı zamanda gen bölgesinde bulunan diğer polimorfizmlerin de araştırılması, şizofreni ile ilişkili olan genlerin çalışılması, bu genlerin birbirleriyle ilişkilendirilmesi şizofreni patofizyolojisinin açıklanmasında faydalı olacaktır. Etnik köken ve örneklem sayısını artırarak şizofreni hastalarının periferik kandaki sitokin miktarlarındaki değişimlerini de incelemek ve ilişkilendirilmek şizofreni patofizyolojisini aydınlatmada yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

- Abel K M, Drake R and Goldstein JM** (2010) Sex differences in schizophrenia, *Int. Rev. Psychiatry*, 22: 417.
- Aghajani R, Saeidi M, Amiriani T, Marjani M, Amiriani A H, Tabib A A and Marjani A** (2020) Genetic polymorphisms -137 (G > C) (rs187238) and -607 (C > A) (rs1946518) and serum level of interleukin 18 in Fars ethnic groups with metabolic syndrome in Northern Iran. *Arch Physiol Biochem.*, 2020 Jul, 7; 1-7.
- A-Hakeim H and Aldujaili A** (2015) IL-6, IL-18, sIL-2R, and TNF α proinflammatory markers in depression and schizophrenia patients who are free of overt inflammation, *Journal of Affective Disorders*, 182: 106-114.
- Akbarian S, Sucher N J, Bradley D, Tafazzoli A, Trinh D, Hetrick W P, Potkin S G, Sandman C A, Bunney W E and Jones E G** (1996) Selective alterations in gene expression for NMDA receptor subunits in prefrontal cortex of schizophrenics, *J. Neurosci.*, 1996, 16, 19-30.
- Alboni S, Cervia D, Sugama S and Conti B** (2010) Interleukin 18 in the CNS, *JNeuroinflammation* 7.
- Alkanli N, Ay A, Kehaya S ve Sut N** (2020) Investigation of The Relationship Between IL-18 (-607 C/A), IL-18 (-137 G/C) Gene Variations and Ischemic Stroke Disease Development in Thrace Region of Turkey, *Immunol Invest.*, 2020 Jun, 23; 1-12.
- Allen A J, Griss M E, Folley B S, Hawkins K A and Pearlson G D** (2009) Endophenotypes in schizophrenia: A selective review, *Schizophrenia Research*, 109 (2009) 24-37.
- Altamura A C, F Boin and M Maes** (1999) HPA axis and cytokines dysregulation in schizophrenia: potential implications for the antipsychotic treatment, *European Neuropsychopharmacology*, 10 (1): 1-4.
- Altamura A C, Pozzoli S, Fiorentini A and Dell'osso B** (2013) Neurodevelopment and inflammatory patterns in schizophrenia in relation to pathophysiology, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 42: 63-70.
- American Psychiatric Association** (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*, American Psychiatric Association, Arlington 2013.
- Anderson G and Maes M** (2013) Schizophrenia: Linking prenatal infection to cytokines, the tryptophan catabolite (TRYCAT) pathway, NMDA receptor hypofunction, neurodevelopment and neuroprogression, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* Volume 42, 5 April 2013, Pages 5-19.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Arslan H** (2019) Şizofreni Hastaları Ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Ngal, Tnf-A, Il-1 β , Ifn- γ . Uzmanlık Tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara.
- Ayano G** (2016) Schizophrenia: A Concise Overview of Etiology, Epidemiology Diagnosis and Management:Review of literatures. J Schizophr Res., 3 (2): 1026.
- Barry G, Briggs J A, Vanichkina D P Poth E M, Beveridge N J, Ratnu V S, Nayler S P, Nones K, Hu J, Bredy T W, Nakagawa S, Rigo F, Taft R J, Cairns M J, Blackshaw S, Wolvetang E J and Mattick J S** (2014) The long non-coding RNA Gomafu is acutely regulated in response to neuronal activation and involved in schizophrenia associated alternative splicing, Mol. Psychiatry 19, 486–494.
- Berghe T V, Demon D, Bogaert P, Vandendriessche B, Goethals A, Depuydt B, Vuylsteke M, Roelandt R, Wonterghem E V, Vandenbroecke J, Choi S M, Meyer E, Krautwald S, Declercq W, Takahashi N, Cauwels A, Vandenabeele P** (2014) Simultaneous Targeting of IL-1 and IL-18 Is Required for Protection against Inflammatory and Septic Shock, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol.189, No.3, pp. 282-291.
- Beveridge N J, Gardiner E, Carroll A P Tooney P A and Cairns M J** (2010) Schizophrenia is associated with an increase in cortical microRNA biogenesis, Mol. Psychiatry 15, 1176–1189.427.
- Boin F, Zanardini R, Pioli R, Altamura A C, Maes M and Gennarelli M** (2001) Association between– G308A tumor necrosis factor alpha gene polymorphism and schizophrenia, Molecular psychiatry 6 (1): 79-82.
- Bossu P, Ciaramella A, Salani F, Vanni D, Palladino I, Caltagirone C and Scapigliati G** (2010) Interleukin-18, from neuroinflammation to Alzheimer's disease, Curr.Pharm. Des. 16 (38), 4213–4224.
- Bossù P and Cutuli D, Palladino I Caporali P, Angelucci F, Laricchiuta D, Gelfo F, De bartolo P, Caltagirone C and Petrosini L** (2012) A single intraperitoneal injection of endotoxin in rats induces long-lasting modifications in behavior and brain protein levels of TNF-a and IL-18, J Neuroinflammation, 2012; 9: 101
- Bossù P, Ciaramella A, Salani F, Bizzoni F, Varsi E, Iulio F, Giubilei F, Gianni W, Trequattrini A, Moro M L, Bernardini S, Caltagirone C and Spalletta G** (2008) Interleukin-18 produced by peripheral blood cells is increased in Alzheimer's disease and correlates with cognitive impairment, Brain Behav Immun, 22 (4): 487-92.
- Bresee C and Rapaport M H** (2009) Persistently increased serum soluble interleukin-2 receptors in continuously ill patients with schizophrenia, International Journal of Neuropsychopharmacology, 12 (6): 861-865.
- Brooks M** (2014) New Schizophrenia Genes Identified, Medscape Medical News.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Brown A S and Derkits E J** (2010) Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies, *American Journal of Psychiatry*, 167 (3): 261-280.
- Cannon T D, Chung Y, He G, Sun D, Jacobson A, Van ERp T G M, McEwen S, Addington J, Bearden C E, Cadenhead K, Cornblast B, Mathalon D, McGlashan T, Perkins D, Jeffries C, Seidman L J , Tsuang M, Walker E, Woods S W and Heinssen R** (2015) Progressive reduction in cortical thickness as psychosis develops: a multisite longitudinal neuroimaging study of youth at elevated clinical risk, *Biol Psychiatry*, 77: 147-57.
- Capuzzi E, Bartoli F, Crocamo C, Clerici M and Carra G** (2017) Acute variations of cytokine levels after antipsychotic treatment in drug-naïve subjects with a first-episode psychosis: a meta-analysis, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 77, 122–128.
- Caspi A, Moffitt T E, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington H, Taylor A, Arseneault L, Williams B, Braithwaite R B and Craig I W** (2005) Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction, *Biol Psychiatry*, 2005; 57: 1117-1127.
- Celada P, Puig M V and Artigas F** (2013) Serotonin modulation of cortical neurons and networks, *Front. Integr. Neurosci.*, 7, 25.
- Chandrasekar B, Vemula K, Surabhi R M and et al.** (2004) Activation of intrinsic and extrinsic proapoptotic signaling pathways in interleukin-18-mediated human cardiac endothelial cell death, *J Biol Chem*, 279: 20221–20233.
- Charles A Dinarello** (2006) Interleukin 1 and interleukin 18 as mediators of inflammation and the aging process, From the Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, *Am J Clin Nutr* 2006; 83(suppl): 447S–55S.
- Charles A Dinarello, Daniela Novick, Soohyun Kim and Gilles Kaplanski** (2013) Interleukin-18 and IL-18 binding protein frontiers in immunology, Volume 4 Article 289.
- Charlson F J, Ferrari A J, Santomauro D F, Diminic S, Stockings E, Scott J G, McGrath J J and Whiteford H** (2018) Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016, *Schizophrenia Bulletin* 44 (6): 1195-1203.
- Chklovskii D B** (2004) Exact solution for the optimal neuronal layout problem, *Neural computation*, 16 (10): 2067-2078.
- Chung-Yu H, Wen-Shin C, Chia-Wen T, Te-Chun H, Te-Chun S, Da-Tian B and Hao-Ai S** (2018) Interleukin-18 promoter genotype is associated with the risk of nasopharyngeal carcinoma in Taiwan, *Cancer Manag Res.*, 10: 5199–5207.
- Clarke M C and et al.** (2013) Sudden death of father or sibling in early childhood increases risk for psychotic disorder, *Schizophrenia research*, 143 (2-3): p. 363-366.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Clinton S M and Meador-Woodruff J H** (2004) Abnormalities of the NMDA Receptor and Associated Intracellular Molecules in the Thalamus in Schizophrenia and Bipolar Disorder, *Neuropsychopharmacology*, 29 (7), 1353-1362 (2004).
- Corvin A P, Morris D W, McGhee K, Schwaiger S, Scully Pand Quinn J and et al.**(2004) Confirmation and refinement of an 'at-risk' haplotype for schizophrenia suggests the EST cluster, Hs.97362, as a potential susceptibility gene at the Neuregulin-1 locus, *Mol Psychiatry*, 9: 208-213.
- Coyle J T** (2012) NMDA Receptor and Schizophrenia: A Brief History, *Schizophr. Bull*, 38 (5), 920-926.
- Curfs J H, Meis J F and Hoogkamp-Korstanje J A** (1997) A primer on cytokines: sources, receptors, effects, and inducers, *ASM Journals Clinical Microbiology*, 10 (4): 742-80.
- Dalman C and Allebeck P** (2002) Paternal age and schizophrenia: further support for an association, *Am J Psychiatry*, 159 (9): 1591-1592.
- Danis V A, Millington M, Hyland V J and Grennan D** (1995) Cytokine production by normal human monocytes: Intersubject variation and relationship to an IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) gene polymorphism, *Clin Exp Immunol*, 99: 303 – 310.
- Dean B, Tomaskovic-Crook E, Opeskin K, Keks N and Copolov D** (1999) No change in the density of the serotonin1A receptor, the serotonin4 receptor or the serotonin transporter in the dorsolateral prefrontal cortex from subjects with schizophrenia, *Neurochem. Int.*34, 109–115.
- Dean B** (2003) The cortical serotonin2A receptor and the pathology of schizophrenia: a likely accomplice, *Journal of Neurochemistry*, 2003, 85, 1–13.
- Dean B and Hayes W** (1996) Decreased frontal cortical serotonin2A receptors in schizophrenia, *Schizophr. Res.* 21, 133–139.
- Dean B, Boer S, Gibbons A, Money T and Scarr E** (2009) Recent advances in postmortem pathology and neurochemistry in schizophrenia, 2009 Mar; 22 (2): 154-60.
- Dean B, Crossland N, Boer S and Scarr E** (2008) Evidence for altered post-receptor modulation of the serotonin 2a receptor in schizophrenia, *Schizophr. Res.* 104, 185–197.
- Dean B, Hayes W, Opeskin K, Naylor L, Pavey G, Hill C, Keks N and Copolav D L** (1996) Serotonin2 receptors and the serotonin transporter in the schizophrenic brain, *Behav. Brain Res.* 73, 169–175.
- Dean B, Hayes W, Hill C and Copolav D** (1998) Decreased serotonin2A receptors in Brodmann's area 9 from schizophrenic subjects, A pathological or pharmacological phenomenon *Mol. Chem. Neuropathol*, 34, 133–145.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Dean B, Hussain T, Hayes W, Scarr E, Kitsoulis S, Hill C, Opekin K and Copolav D L** (1999) Changes in serotonin_{2A} and GABA(A) receptors in schizophrenia: studies on the human dorsolateral prefrontal cortex, *J. Neurochem*, 72,1593–1599.
- Dean B, Pavey G, Thomas D and Scarr E** (2006) Cortical serotonin (7, 1D) and (1F) receptors: effects of schizophrenia, suicide and antipsychotic drug treatment, *Schizophr. Res.*, 88, 265–274.
- Dehaghani A S, Shahriary K, Kashef M E, Naeimi S, Fattahi M J, Mojtahedi Z and Ghader A** (2009) Interleukin-18 gene promoter and serum level in women with ovarian cancer, *Mol Biol Rep.*, 36 (8): 2393-7.
- Deverman B E and Patterson P H** (2009) Cytokines and CNS development, *Neuron*, 64 (1): 61-78.
- Diakowska D, Markocka-Maczka K, Grabowski K and Lewandowski A** (2006) Serum interleukin-12 and interleukin-18 levels in patients with oesophageal squamous cell carcinoma, *Exp Oncol*,28: 319–322.
- Dinarello C A** (1999) IL-18: A TH1-inducing, proinflammatory cytokine and new member of the IL-1 family, *J Allergy Clin Immunol* 103, 11–24.
- Dinarello C A** (2002) The IL-1 family and inflammatory diseases, *Clinical and experimental rheumatology*, 20 (5; SUPP/27), S1-S13.
- Dinarello C A and Fantuzzi G** (2003) Interleukin-18 and host defense against infection, *J Infect Dis* ,187 (Suppl.2): 370–384.
- Dinarello C A, Novick D, Kim S and Kaplanski G** (2013) Interleukin-18 and IL-18 Binding Protein, *Frontiers in Immunology*, 4: 289.
- Edgar P F, Douglas J E, Cooper G J, Dean B, Kydd R and Faull R L** (2000) Comparative proteome analysis of the hippocampus implicates chromosome 6q in schizophrenia, *Mol. Psychiatry* 5, 85–90.
- Edgar P F, Schonberger S J, Dean B, Faull R L, Kydd R and Cooper G J** (1999) A comparative proteome analysis of hippocampal tissue from schizophrenic and Alzheimer's disease individuals, *Mol.Psychiatry* 4, 173–178.
- Egerton A, Reid L, McGregor S, Cochran S M, Morris B J and Pratt J A** (2008) Subchronic and chronic PCP treatment produces temporally distinct deficits in attentional set shifting and prepulse inhibition in rats, *Psychopharmacol. Berl.* 2008, 198, 37–49.
- Erritzoe D, Rasmussen H, Kristiansen K T, Frokjaer V G, Haugbol S, Pinborg L, Baaré W, Svarer C, Madsen J, Lublin H, Knudsen G M and Glenthøj B Y** (2008) Cortical and subcortical 5-HT_{2A} receptor binding in neuroleptic-naïve first-episode schizophrenic patients, *Neuropsychopharmacology* 33, 2435–2441.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Ertuğrul A** (2010) Şizofreninin Nörobiyolojisi, Temel Psikofarmakoloji, 1: 354, Ankara (2010).
- Fabbi M, Carbotti G and Ferrini S** (2015) Context-dependent role of IL-18 in cancer biology and counter-regulation by IL-18BP, *J Leuk Biol*, 97: 665–675.
- Farjadfar A, Mojtahedi Z, Ghayumi M A, Erfani N, Haghshenas M R and Abbas Ghader** (2009) Interleukin-18 promoter polymorphism is associated with lung cancer: a case-control study, *Acta Oncol.*, 48 (7): 971-6.
- Fatemi S H and Folsom T D** (2009) The Neurodevelopmental Hypothesis of Schizophrenia, Revisited. *Schizophr. Bull.*, 35 (3), 528-548.
- Feigenson K A, Kusnecov A W and Silverstein S M** (2014) Inflammation and the two-hit hypothesis of schizophrenia, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 38, 72–93.
- Ferri F F** (2019) Ferr's Clinical Advisor 2020 E-Book: % Books in.1, Elsevier Health Sciences.
- Fillman S G, Weickert T W, Lenroot R K, Catts S V, Bruggemann J M, Catts V S and Weickert C S** (2016) Elevated peripheral cytokines characterize a subgroup of people with schizophrenia displaying poor verbal fluency and reduced Broca's area volume, *Molecular psychiatry* 21 (8): 1090-1098.
- Freedman R** (2003) Schizophrenia, *N. Engl. J. Med.*, 349 (18), 1738-1749.
- Freedman R, Leonard S, Olincy A, Kaufmann C A, Malaspina D, Cloninger R, Svrakic D, Faraone S V and Tsuang M T** (2001) Evidence for the multigenic inheritance of schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics* Volume 105, Issue 8 p. 794-800.
- Ganguli R, Yang Z, Shurin G, Chengappa K N, Brar J S, Gubbi A V and Rabin B S** (1994) Serum interleukin-6 concentration in schizophrenia: elevation associated with duration of illness, *Psychiatry research*, 51 (1): 1-10.
- Garcie J A, Robertson S E and McInnes I B** (2003) Interleukin-18, *J Leuk Biol*, 73: 213–224.
- Garver D L and Tamas R L and Holcomb J A** (2003) Elevated interleukin-6 in the cerebrospinal fluid of a previously delineated schizophrenia subtype, *Neuropsychopharmacology*, 28 (8): 1515-1520.
- Gaulden J and Reiter J F** (2008) Neur-ons and neur-offs: regulators of neural induction in vertebrate embryos and embryonic stem cells, *Human molecular genetics* 17(R1): R60-R66.
- Giedraitis V, He B, Huang W X and Hillert J** (2001) Cloning and mutation analysis of the human IL-18 promoter: a possible role of polymorphisms in expression regulation, *J. Neuroimmunol.* 112 (2001) 146–152

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Giedraitis V, He B, Huang W X and Hillert J** (2001) Cloning and mutation analysis of the human IL-18 promoter: a possible role of polymorphisms in expression regulation, *J. Neuroimmunol*, 112, 146–152.
- Gilmore J H, Fredrik Jarskog L, Vadlamudi S and Lauder J M** (2004) Prenatal infection and risk for schizophrenia: IL-1beta, IL-6, and TNFalpha inhibit cortical neuronm dendrite development, *Neuropsychopharmacology*, 29, 1221–1229.
- Girgis R R, Kumar S S and Brown A S** (2014) The cytokine model of schizophrenia: emerging therapeutic strategies, *Biol. Psychiatry*, 75 (4), 292–299.
- Glausier J R** (2013) Lewis DA. Dendritic spine pathology in schizophrenia, *Neuroscience*, 251: 90-107.
- Goldsmith D R, Rapaport M H and Miller B J** (2016) A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression, *Mol. Psychiatry*, 21, pages1696–1709.
- Golov A K, Kondratyev N V, Kostyuk G P and Golimbet V E** (2020) Golimbet.Novel Approaches for Identifying the Molecular Background of Schizophrenia, *Cells* 2020, 9, 246.
- Gourion D, Gourevitch R, Leprovost J-B, Olié H lôo J-P and Krebs M-O**(2004) Neurodevelopmental hypothesis in schizophrenia, *L'Encephale* 30 (2): 109.
- Gracie J A, Koyama N, Murdoch J, Field M, McGarry F, Crilly A, Schobel A, Madhok R, Pons-Kühnemann J, McInnes I B and Möller B** (2005) Disease association of two distinct interleukin-18 promoter polymorphisms in Caucasian rheumatoid arthritis patients, 6(3): 211-6.
- Green K N and LaFerla F M** (2008) Linking calcium to Abeta and Alzheimer's disease, *Neuron* 59, 190–194
- Grohmann U, Fallarino F and Puccetti P** (2003) Tolerance, DCs and tryptophan: much ado about IDO. *Trends in Immunology*, Volume 24, Issue 5, May 2003, Pages 242-248
- Gründer G and Cumming P** (2016) The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia. *The Neurobiology of Schizophrenia* 109-124.
- Guillin O, Abi-Dargham A and Laruelle M** (2007) Neurobiology of dopamine in schizophrenia. *International review of neurobiology*, 78: p. 1-39.
- Guo X, Chandrasekaran V, Lein P, Kaplan P L and Higgins D** (1999) Leukemia inhibitory factor and ciliary neurotrophic factor cause dendritic retraction in cultured rat sympathetic neurons, *J. Neurosci.* 19, 2113–2121.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Hacker U T, Erhardt S, Tschöp K, Jelinek T and Endes S** (2001) Influence of the IL-1Ra gene polymorphism on in vivo synthesis of IL-1Ra and IL-1b after live yellow fever vaccination, *Clin Exp Immunol* 125: 465 – 469.
- Haghshenas M R, Hosseini S V, Mahmoudi M, Saberi-Firozi M, Farjadian S and Ghader A** (2009) IL-18 serum level and IL-18 promoter gene polymorphism in Iranian patients with gastrointestinal cancers, *J Gastroenterol Hepatol.*, 24 (6): 1119-22.
- Hardeland R** (2018) Melatonin and inflammation—Story of a double-edged blade, *Journal of Pineal Research* Volume 65, Issue 4 e12525.
- Harrison G, Gunnell D, Glazebrook C, Page K and Kwiecinski R** (2001) Association between schizophrenia and social inequality at birth: case-control study, *Br J Psychiatry*, 179: 346-350.
- Hor K and Taylor M** (2010) Suicide and schizophrenia a systematic review of rates and risk factors, *Journal of psychopharmacology* (Oxford, England), 24 (4 Suppl): 81-90.
- Hu W, MacDonald M L, Elswick D E and Sweet R A** (2015) The glutamate hypothesis of schizophrenia: evidence from human brain tissue studies. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1338(1), 38-57.
- Hulkkonen J, Laippala P and Hurme M** (2000) A rare allele combination of the interleukin 1 gene complex is associated with high interleukin-1b plasma levels in healthy individuals, *Eur Cytokine Netw*, 11: 251 – 255.
- Hurme M and Santtila S** (1998) IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) plasma levels are coordinately regulated by both IL-1Ra and IL-1b genes, *Eur J Immunol*, 28: 2598 – 2602.
- Ingman W V and Robertson S A** (2009) The essential roles of TGFB1 in reproduction, *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2009; 20: 233–239.
- Jablensky A** (2000) Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability, *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 250 (6): 274-285.
- Javitt D C** (2014) Balancing therapeutic safety and efficacy to improve clinical and economic outcomes in schizophrenia: a clinical overview, *Am J Manag Care* 20(8 Suppl): S160-165.
- Jentsch J D and Roth R H** (1999) The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia, *Neuropsychopharmacology* 20 (3), 201- 225.
- Jinnan L, Jiaming L, Yi Z, Siyue L, Yi L, Xingbo S, Jun W, Lanlan W and Binwu Y** (2011) Association Between Promoter Variants of Interleukin-18 and Schizophrenia in a Han Chinese Population, *Dna And Cell Biology*, Volume 30, Number 11, 2011.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Jin-Tai Y, Lan T, Jing-Hui S, Yan-Ping S, Wei C, Dan M and Yan T** (2009) Interleukin-18 promoter polymorphisms and risk of late onset Alzheimer's disease, *Brain Res.* 2009 Feb 9; 1253: 169-75.
- Jirtle R L and Skinner M K** (2007) Environmental epigenomics and disease susceptibility, *Nat Rev Genet.* 2007 Apr; 8(4): 253-62.
- Jones H M and Pilowsky L S** (2002) Dopamine and antipsychotic drug action revisited, *Br J Psychiatry.* 2002; 181: 271-275.
- Kahn R S, Sommer I E, Murray R M, Meyer-Lindenberg A, Weinberger D R, Cannon T D, O'Donovan M, Correll C U, Kane J M, Os J and Insel T R** (2015) Schizophrenia, *Nat. Rev. Dis. Primers.* 15067.
- Kalina U, Ballas K, Koyama N, Kauschat D, Miething C, Arnemann J, Martin H, Hoelzer D and O G Ottmann** (2000) Genomic organization and regulation of the human interleukin-18 gene, *Scand J Immunol.*, 52(6): 525-30.
- Kaplan H I and Sadock B J** (2005) *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry* (8th edition) (Türkçe Baskı Güneş Kitabevi). Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2005. syf. 1329-1550.
- Kaplan H I and Sadock B J** (2015) *Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry* (11th ed.), Wolters Kluwer; 2015. p. 300-307.
- Kaplan H I ve Sadock B J** (2005) *Klinik Psikiyatri El Kitabı* (2. Baskı). İstanbul: Güneş kitabevi; 2005. syf. 134-153.
- Katila H, Hurme M, Wahlbeck K, Appelberg B and Rimón R** (1994) Plasma and cerebrospinal fluid interleukin-1 beta and interleukin-6 in hospitalized schizophrenic patients, *Neuropsychobiology*, 30(1): 20e3.
- Keller W R, Kum L M, Wehring H J, Koola M M, Buchanan R W and Kelly D L** (2013) A review of anti-inflammatory agents for symptoms of schizophrenia, *J. Psychopharmacol.*, 27 (4), 337-342.
- Kemper Nunes dos Santos, Marcella Kelly Costa de Almeida, Amanda Alves Fecury, Carlos Araújo da Costa and Luísa Caricio Martins** (2015) Analysis Of Polymorphisms In The Interleukin 18 Gene Promotor (-137 G/C And -607 C/A) In Patients Infected With Hepatitis C Virus From The Brazilian Amazon. *Arq Gastroenterol.* Jul-Sep 2015; 52(3): 222-7.
- Khalili-Azad T, Razmkhah M, Ghiam A F, Doroudchi M, Talei A R, Mojtahedi Z and Ghaderi A** (2009) Association of Interleukin-18 gene promoter polymorphisms with breast cancer. *Neoplasma* Vol.56, No.1, p.22-25.
- Khandaker G M and Dantzer R** (2016) Is there a role for immune-to-brain communication in schizophrenia, *Psychopharmacology* 233, 1559-1573.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Khripko O P, Sennikova N S, Lopatnikova J A, Khripko J I, Filipeenko M L, Khrapov E A, Gelfgat E L, Yakushenko E V, Kozlov V A and Sennikov S V** (2008) Association of single nucleotide polymorphisms in the IL-18 gene with production of IL-18 protein by mononuclear cells from healthy donors, *Mediat Inflamm* 2008, 309721.
- Kilaspy H** (2014) Contemporary mental health rehabilitation, *Esat Asian arch Psychiatry* 24 (3): 89-94.
- Kim D W** (2004) Retraction: efficient induction of dopaminergic neurons from embryonic stem cells for application to Parkinson's disease, *Yonsei Med J.*, 31; 45 (6): 1203.
- Kim Y K and Na K S** (2017) Neuroprotection in schizophrenia and its therapeutic implications, *Psychiatry Investig*, 14, 383–391.
- Kim Y K, Kim L and Lee MS** (2000) Relationships between interleukins, neurotransmitters and psychopathology in drug-free male schizophrenics, *Schizophrenia Research* 2000; 44 (3): 165e75.
- Kirkpatrick B and Miller B J** (2013) Inflammation and schizophrenia, *Schizophr. Bull.* 39 (6), 1174–1179.
- Konopaske G T, Lange N, Coyle J T and Benes F M** (2014) Prefrontal cortical dendritic spine pathology in schizophrenia and bipolar disorder. *JAMA Psychiatry* 2014; 71: 1323-31.
- Kornhuber J, Mack-Burkhardt F, Riederer P, Hebenstreit G F, Reynolds G P, Andrews H B and Beckmann H** (1989) [3H]MK-801 binding sites in postmortem brain regions of schizophrenic patients, *J. Neural Transm.* 1989, 77, 231–236.
- Köroğlu E** (2015) *Klinik Psikiyatri*. Ankara, HYB Basım Yayın.
- Köroğlu E ve Güleç C** (2007) *Psikiyatri Temel Kitabı*. Ankara, HYB Basım Yayın.
- Kouzmenko A P, Scaffidi A, Pereira A M, Hayes W L, Copolov D L and Bean D** (1999) No correlation between A(-1438)G polymorphism in 5-HT_{2A} receptor gene promoter and the density of frontal cortical 5-HT_{2A} receptors in schizophrenia, *Hum. Hered*, 49, 103–105.
- Kouzmenko A P, Hayes W L, Pereira A M, Bean B, Burnet P W and Harrison P J** (1997) 5-HT_{2A} receptor polymorphism and steady state receptor expression in schizophrenia, *Lancet* 349, 1815.
- Krabbendam L and J Van Os** (2005) Schizophrenia and urbanicity: a major environmental influence—conditional on genetic risk, *Schizophrenia bulletin*, 31(4): p. 795-799.
- Kretowski A, Mironczuk K, Karpinska A, Bojaryn U, Kinalski M, Puchalski Z and Kinalska I** (2002) Interleukin-18 promoter polymorphisms in type 1 diabetes, *Diabetes* 51, 3347–3349.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Kroken R A, Loberg E M, Dronen T, Gruner R, Hugdahl K, Kompus K, Skrede S and Johnsen E** (2014) A critical review of pro-cognitive drug targets in psychosis: convergence on myelination and inflammation, *Front. Psychiatry* 5, 11.
- Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck C H, Gil R, D'Souza C D, Erdos J, McCance E, Rosenblatt W, Fingado C, Zoghbi S S, Baldwin R M, Seibyl J P, Krystal J H, Charney D S and Innis R B** (1996) Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 93: 9235-9240.
- Laursen T M, Nordentoft M and Mortensen P B** (2014) Excess Early Mortality in Schizophrenia, *Annual Review of Clinical Psychology* 10 (1): 425-448.
- Lebel-Binay S, Berger A, Zinzindohoué F, Cugnenc P, Thiounn N, Fridman W H and Pagès F** (2000) Interleukin-18: biological properties and clinical implications, *Eur Cytokine Netw* 11: 15–26.
- Lee R H, Mills E A, Schwartz N, Bell M R, Deeg K E, Ruthazer E S, Marsh-Armstrong N and Aizenman C D** (2010) Neurodevelopmental effects of chronic exposure to elevated levels of pro-inflammatory cytokines in a developing visual system, *Neural development* 5 (1): 1-18.
- Leonard B E** (2007) Inflammation, depression and dementia: are they connected? *Neurochem. Res.* 32(10), 1749–1756.
- Lesh T, Careaga M, Rose D R, McAllister A K, Water J W, Carter C S and Ashwood P** (2018) Cytokine alterations in first-episode schizophrenia and bipolar disorder: relationships to brain structure and symptoms. Lesh et al. *Journal of Neuroinflammation* (2018) 15: 165.
- Lieberman J A** (1999) Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biological psychiatry*. 1999; 46(6): 729-39.
- Lin A, Kennis G, Bignotti S, Tura G J, Jong R D, Bosmans E, Pioli R, Altamura C, Scharpé S and Maes M** (1998) The inflammatory response system in treatment-resistant schizophrenia: increased serum interleukin-6, *Schizophrenia research* 32 (1): 9-15.
- López P S, Alonso F V, Romero J M, Carretero R, Buñuel M T, Cabello F R and Olmo J M C** (2009) Polymorphisms in inflammatory response genes in metastatic renal cancer, *Actas Urol Esp.* 2009 May; 33 (5): 474-81.
- Luisa Pinto and Magdalena Götz** (2007) Radial glial cell heterogeneity—The source of diverse progeny in the CNS, *Progress in Neurobiology*, Volume 83, Issue 1, September 2007, Pages 2-23.
- Maes M, Chiavetto L B, Bignotti S, Tura G-T B, Pioli R, Boin F, Kenis G, Bosmans E, Jongh R and Altamura C A** (2002) Increased serum interleukin-8 and interleukin-10 in schizophrenic patients resistant to treatment with neuroleptics and the stimulatory effects

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Maes M, Bosmans E, Calabrese J, Smith R and Meltzer HY** (1995) Interleukin-2 and interleukin-6 in schizophrenia and mania: effects of neuroleptics and mood stabilizers, *Journal of Psychiatric Research*, 1995; 29: 141e52.
- Maes M, Bosmans E, Ranjan R, Vandoolaeghe E, Meltzer H Y, De Ley M, Berghmans R, Stans G and Desyder R** (1996) Lower plasma CC16, a natural anti-inflammatory protein, and increased plasma interleukin-1 receptor antagonist in schizophrenia: effects of antipsychotic drugs, *Schizophrenia Research*, 1996; 21: 39e50.
- Maes M, Chiavetto L B, Bignotti S, Tura G-J B, Pioli R, Boin F, Kenis G, Bosmans E, Jongh R and Altamura C** (2002) Increased serum interleukin-8 and interleukin-10 in schizophrenic patients resistant to treatment with neuroleptics and the stimulatory effects of clozapine on serum leukemia inhibitory factor receptor, *Schizophrenia research*, 54 (3): 281-291.
- Malhotra A K, Pinals D A, Weingartner H, Sirocco K, Missar C D, Pickar D and Breier A** (1996) NMDA receptor function and human cognition: The effects of ketamine in healthy volunteers, *Neuropsychopharmacology*, 1996, 14, 301–307.
- McCusker R H and Kelley K W** (2013) Immune-neural connections: how the immune system's response to infectious agents influences behavior, *J. Exp. Biol.*, 216, 84–98.
- McGorry P D, Purcell R, Hickie I B, Yung A R, Pantelis C and Jackson H J** (2007) Clinical staging: a heuristic model for psychiatry and youth mental health, *Med. J. Aust.* 187, S40–S42.
- McGrath J, Saha S, Chant D and Welham J** (2008) Schizophrenia: A concise overview of incidence, prevalence, and mortality, *Epidemiol Rev.*, 30: 67-76.
- McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C and Chant D** (2004) A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status, and methodology, *BMC. Med.* 2: 13.
- McGurk S R, Moriarty P J, Harvey P D, Parrella M, White L and Davis K L** (2000) The longitudinal relationship of clinical symptoms, cognitive functioning, and adaptive life in geriatric schizophrenia, *Schizophr Res*, 42 (1) : 47-5.
- Messias E, Chen C Y and Eaton W W** (2007) Epidemiology of Schizophrenia: Review of Findings and Myths. *The Psychiatr. Clin. North. Am.* 30 (3), 323-338.
- Meyer U** (2011) Anti-inflammatory signaling in schizophrenia, *Brain Behav Immun* 25: 1507 – 1518.
- Meyer U, Feldon J and Yee BK** (2009) A review of the fetal brain cytokine imbalance hypothesis of schizophrenia, *Schizophr Bull.*, 35 (5): 959 – 972

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Meyer U, Schwarz M J and Muller N** (2011) Inflammatory processes in schizophrenia: a promising neuroimmunological target for the treatment of negative/cognitive symptoms and beyond, *Pharmacol. Ther.* 132 (1), 96–110.
- Millán-Plano S, Piedrafita E, Miana-Mena F J, Fuentes-Broto L, Martínez-Ballarín, Laura López-Pingarrón E, Sáenz M A and García J J** (2010) Melatonin and Structurally-Related Compounds Protect Synaptosomal Membranes from Free Radical Damage, *Int. J. Mol. Sci.*, 11(1), 312-328.
- Miller B J, Buckley P, Seabolt W, Mellor A and Kirkpatrick B** (2011) Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects, *Biol Psychiatry*, 70: 663–671.
- Mondelli V, Cattaneo A, Belvederi Murri M, Di Forti M, Handley R, Hepgul N, Miorrelli A, Navari S, Papadopoulos A S, Aitchison K J, Morgan C, Murray R M, Dazzan P and Pariante C M** (2011) Stress and inflammation reduce brain-derived neurotrophic factor expression in first-episode psychosis: a pathway to smaller hippocampal volume, *J Clin Psychiatry.*, 72: 1677–84.
- Monji A, Kato T and Kanba S** (2009) Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia, *Psychiatry Clin Neurosci*, 63: 257 – 265.
- Motta M, Imbesi R, Di Rosa M, Stivala F and Malaguarnera L** (2007) Altered plasma cytokine levels in Alzheimer's disease: correlation with the disease progression, *Immunol. Lett.*, 114(1), 46–51 (2007).
- Muller N and Schwarz M J** (2010) Immune system and schizophrenia, *Curr. Immunol. Rev.*, 6 (3), 213–220.
- Müller N and M Schwarz** (2006) Schizophrenia as an inflammation-mediated dysbalance of glutamatergic neurotransmission, *Neurotoxicity research*, 10 (2): 131-148.
- Muller N, Riedel M, Ackenheil M and Schwarz M J** (2000) Cellular and humoral immune system in schizophrenia: a conceptual re-evaluation, *World J Biol Psychiatry* 1, 173–179.
- Mulvany F, O'Callaghan E, Takei N, Byrne M, Fearon P and Larkin C** (2001) Effect of social class at birth on risk and presentation of schizophrenia: case-control study, *BMJ*. 2001 Dec 15; 323 (7326): 1398-401.
- Mundo E, Altamura A C, Vismara S, Zanardini R, Bignotti S, Randazzo R, Montresor C and Gennarelli M** (2005) MCP-1 gene (SCYA2) and schizophrenia: a case-control association study, *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 132 (1): 1-4.
- Munkholm K, Vinberg M and Kessing L V** (2013) Cytokines in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis, *J Affect Disord* 2013; 144: 16–27.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Murray C J L and Lopez A D** (1996) The Global Burden of Disease, Harvard University Press, Cambridge, MA. 1996; 21.
- Najjar S, Pearlman D M, Alper K, Najjar A and Devinsky O** (2013) Neuroinflammation and psychiatric illness, *J. Neuroinflammation* 10, 43.
- Najjar S and Pearlman D M** (2015) Neuroinflammation and white matter pathology in schizophrenia: systematic review, *Schizophr. Res.* 161, 102–112.
- Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H and Okamura H** (2001) Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses. *Annu Rev Immunol* 19: 423–474.
- Naudin J, Mège J L and Dassa D** (1996) Elevated circulating levels of IL-6 in schizophrenia, *Schizophrenia research* 20 (3): 269-273.
- Nawa H, Takahashi M and Patterson PH** (2000) Cytokine and growth factor involvement in schizophrenia - support for the developmental model, *Mol Psychiatry* 5: 594 – 603.
- Novick D, Kim S, Kaplanski G and Dinarello CA** (2013) Interleukin-18, more than a Th1 cytokine, *Sem Immunol* 25: 439–448.
- Nunes S, Matsuo T, Kaminami M S, Watanabe M A E, Reiche E D V and Itano E N** (2006) An autoimmune or an inflammatory process in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and in their biological relatives, *Schizophrenia research*, 84 (1): 180.
- O'Brien N L, Way M J, Kandaswamy R, Fiorentino A, Sharp S I, Quadri G, Alex J, Anjorin A, Ball D, Cherian R, Dar K, Gormez A, Guerrini I, Heydtmann M, Hillman A, Lankappa S, Lydall G, O'Kane A, Patel S, Quested D, Smith I, Thomson A D, Bass N J, Morgan M Y, Curtis D and McQuillin A** (2014) The functional GRM3 Kozak sequence variant rs148754219 affects the risk of schizophrenia and alcohol dependence as well as bipolar disorder, *Psychiatr Genet.*, 24 (6): 277-8.
- Okamura H, Tsutsi H, Komatsu T, Yutsudo M, Hakura A, Tanimoto T, Torigoe K, Okura T, Nukada Y and Hattori K** (1995) Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells, *Nature.*, 378 (6552): 88-91.
- Owen M J, Sawa A and Mortensen P B** (2016) Schizophrenia, *Lancet* (London, England). 388 (10039): 86-97.
- Öztürk M O ve Uluşahin A** (2008) Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, Ankara, Nobel Yayın Dağıtım 2008; 11: 242-316.
- Öztürk M O ve Uluşahin A** (2015) Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd.Şti; 2015. Syf. 189-230.
- Öztürk M O ve Uluşahin A** (2016) Ruh Sağlığı ve Bozuklukları (14. Baskı). Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti, 2016; 189-248.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Patterson P H** (2009) Immune involvement in schizophrenia and autism: etiology, pathology and animal models, *Behavioural brain research*, 204 (2): 313-321.
- Perry E, Walker M, Grace J and Perry R** (1999) Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness, *Trends Neurosci*, 22: 273–280.
- Pinto L and M Götz** (2007) Radial glial cell heterogeneity—the source of diverse progeny in the CNS, *Progress in neurobiology*, 83 (1): 2-23.
- Pociot F, Mølviq J, Wogensen L, Worsaae H and Nerup J** (1992) A TaqI polymorphism in the human interleukin-1b (IL-1b) gene correlates with IL-1b secretion in vitro, *Eur J Clin Invest*, 22: 396-402.
- Potvin S, Stip E, Sepehry A A, Gendron A, Bah R and Kouassi E** (2008) Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review, *Biological Psychiatry*, 2008; 63: 8018.
- Pralong D, Tomaskovic-Crook E, Opeskin K, Copolov D and Dean B** (2000) Serotonin(2A) receptors are reduced in the planum temporale from subjects with schizophrenia, *Schizophr. Res.*, 44, 35–45.
- Radhakrishnan R, Kaser M and Guloksuz S** (2017) The link between the immune system, environment, and psychosis. *Schizophr Bull* 2017; 43: 693-7.
- Rajji T K, Miranda D and Mulsant B H** (2014) Cognition, Function, and Disability in Patients With Schizophrenia: A Review of Longitudinal Studies, *The Canadian Journal of Psychiatry*, 59: 1.
- Reale M, Costantini E, Nicola M D, D'Angelo C, Franchi S, D'Aurora M, Bari M D, Orlando V, Galizia S, Ruggieri S, Stuppia L, Gasperini C, Tata A M and Gatta V** (2018) Butyrylcholinesterase and Acetylcholinesterase polymorphisms in Multiple Sclerosis patients: implication in peripheral inflammation, *Scientific Reports* volume 8, Article number: 1319.
- Robinson C M, Jung J Y and Nau G J** (2012) Interferon- γ , tumor necrosis factor, and interleukin-18 cooperate to control growth of *Mycobacterium tuberculosis* in human macrophages, *Cytokine* 60: 233–241.
- Rueda B, Gonzalez-Gay M A, Mataran L, Lopez-Nevot M A and Martin J** (2005) Interleukin-18-promoter polymorphisms are not relevant in rheumatoid arthritis, *Tissue Antigens* 65, 544–548.
- Rund B R** (2009) Is schizophrenia a neurodegenerative disorder?, *Nordic journal of psychiatry* 63(3): 196-201.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Sadeghi-Bojd S, Kordi-Tamandani D M and Hashemi M** (2013) Effect of pro-inflammatory cytokine (IFN- γ +874, IL-18-137 G/C,-607 C/A) genes in relation to risk of vesico-ureteral reflux. *Ren Fail.*, 36 (1): 1-4.
- Sadock B J and Sadock V** (2007) Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Aydın H, Bozkurt A (Çeviri Ed.) 8. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti.
- Sadock B J, Sadock V A and Ruiz P** (2009) Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.2009.
- Sahoo T, Theisen A, Rosenfeld J A, Lamb A N, Ravnan J B, Schultz R A, Torchia B S, Neill N, Casci I, Bejjani B A and Shaffer L G** (2011) Copy number variants of schizophrenia susceptibility loci are associated with a spectrum of speech and developmental delays and behavior problems, *Genet Med.*, 13: 868-880.
- Salani F, Ciaramella A, Bizzoni F, Assogna F, Caltagirone C, Spalletta G and Bossu P** (2013) Increased expression of interleukin-18 receptor in blood cells of subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease, *Cytokine.*, 61: 360–363.
- Santos M, Carvalho S, Lima L, Mota-Pereira J, Pimentel P, Maia D, CorreiaD, Gomes S, Cruz A and Medeiros R** (2016) The role of IL18-607C > A and IL18-137G> C promoter polymorphisms in antidepressant treatment phenotypes: A preliminary report, *Neuroscience Letters*, Volume 622, Pages 107-112.
- Santtila S, Savinainen K and Hurme M** (1998) Presence of the IL-1RA allele 2 (IL1RN * 2) is associated with enhanced IL-1b production in vitro, *Scand J Immunol* 47: 195 – 198.
- Schmitz T and Chew L-J** (2008) Cytokines and Myelination in the Central Nervous System. *ScientificWorldJournal*, Nov 2; 8: 1119-47.
- Schneider B E, Korbel D, Hagens K, Koch M, Raupach B, Enders J, Kaufmann S H E, Mittrücker H-W and Ulrich E Schaible** (2010) A role for IL-18 in protective immunity against *Mycobacterium tuberculosis*, *European Journal of Immunology* Volume 40, Issue 2 p. 396-405.
- Schubert K O, Focking M and Cotter D R.** (2015) Proteomic pathway analysis of the hippocampus in schizophrenia and bipolar affective disorder implicates 14-3-3 signaling, aryl hydrocarbon receptor signaling, and glucose metabolism: potential roles in GABAergic interneuron pathology, *Schizophr. Res.* 167, 64–72.
- Selten J P and Cantor-Graae E** (2005) Social defeat: risk factor for schizophrenia, *Br J Psychiatry*, 187: 101-102.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Selvaraj S, Arnone D, Cappai A and Howes O** (2014) Alterations in the serotonin system in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of postmortem and molecular imaging studies, *Neurosci. Biobehav. Rev.* 45, 233–245.
- Shahbazi M, Pravica V, Nasreen N, Fakhoury H, Fryer A A, Strange R C, Hutchinson P E, Osborne J E, Lear J T, Smith A G and Hutchinson I V** (2002) Association between functional polymorphism in EGF gene and malignant melanoma, *Lancet* 359: 397 – 401.
- Shifman S, Johannesson M, Bronstein M, Chen S X, Collier D A, Craddock N J, Kendler K S, Li T, O'Donovan M, O'Neill F A, Owen M J, Walsh D, Weinberg D R, Sun C, Flint J and Darvasi A** (2008) Genome-wide association identifies a common variant in the reelin gene that increases the risk of schizophrenia only in women, *PLoS Genet.* 2008; 4: e28.
- Smith R S** (1992) A comprehensive macrophage-T-lymphocyte theory of schizophrenia, *Med Hypotheses* 39, 248–257.
- Smith R S and Maes M** (1995) The macrophage-T-lymphocyte theory of schizophrenia: additional evidence, *Med Hypotheses* 45, 135–141.
- Smyth A M and Lawrie S M** (2013) The neuroimmunology of schizophrenia, *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 11 (3), 107–117.
- Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu E C ve Herken H (Ed.)** (2007) Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar, *Klinik Psikiyatri* 2008; 11(Ek 4): 12-19.
- Stahl S M** (2000) *Essential Psychopharmacology, Neuroscientific Basis and Practical Application* (2. ed.). Cambridge: Cambridge University Press; 2000. P. 401-59.
- Stellwagen D and Malenka R** (2006) Synaptic scaling mediated by glial TNF- α . *Nature* 2006; 440: 1054-1059.
- Steven M** (2014) Opal "Dual Inhibition of Interleukin-1 β and Interleukin-18: A New Treatment Option for Sepsis?" *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 189, No. 3 (2014), pp. 242-244.
- Suarez B K, Duan J, Sanders A R, Hinrichs A L, Jin C H, Hou C, Buccola N G, Hale N, Weilbaecher A N, Nertney D A, Olincy A, Green S, Schaffer A W, Smith C J, Hannah D E, Rice J P, Cox N J, Martinez M, Mowry B J, Amin F, Silverman J M, Black D W, Byerley W F, Crowe R R, Freedman R, Cloninger C R, Levinson D F and Gejman P V** (2006) Genomewide linkage scan of 409 European ancestry and African American families with schizophrenia: suggestive evidence of linkage at 8p23.3-p21.2 and 11p13.1-q14.1 in the combined sample, *Am J Hum Gene*, 78, 315–333.
- Sullivan P F, Kendler K S and Neale M C** (2003) Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry*, 60: 1187-1192.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Sun S, Wei J, Li H, Jin S, Li P, Ju G, Liu Y and Zhang X Y** (2009) A family-based study of the IL3RA gene on susceptibility to schizophrenia in a Chinese Han population. *Brain Research* 2009; 1268: 13e6.
- Sundquist K, Frank G and Sundquist J** (2004) Urbanisation and incidence of psychosis and depression, Follow up study of 4.4 million women and men in Sweden, *Br J Psychiatry*, 184: 293-298.
- Syed A A S, He L, Shi Y and Mahmood S** (2020) Elevated levels of IL-18 associated with schizophrenia and first episode psychosis: A systematic review and meta-analysis, *Early Intervention in Psychiatry*, 15 (4): 896-905.
- Szeszko J S, Howson J M, Cooper J D, Walker N M, Twells R C, Stevens H E, Nutland S L and Todd J A** (2006) Analysis of polymorphisms of the interleukin-18 gene in type 1 diabetes and Hardy-Weinberg equilibrium testing, *Diabetes* 55, 559–562.
- Tamura K, Fukuda Y, Sashio H, Takeda N, Bamba H, Kosaka T, Fukui S, Sawada K, Tamura K, Satomi M, Yamada T, Yamamura T, Yamamoto Y, Furuyama J, Okamura H and Shimoyama T** (2002) IL18 polymorphism is associated with an increased risk of Crohn's disease. *J Gastroenterol* 37, 111–116.
- Tanaka K F, Shintani F, Fujii Y, Yagi G and Asai M** (2000) Serum interleukin-18 levels are elevated in schizophrenia, *Psychiatry Res* 96, 75–80.
- Tay T L, Béchade C, D'Andrea I, St-Pierre M-K, Henry M S, Roumier A and Tremblay M-E** (2017) Microglia Gone Rogue: Impacts on Psychiatric Disorders across the Lifespan, *Front. Mol. Neurosci.*, 10, 421.
- Trepanier M O, Hopperton K E, Mizrahi R, Mechawar N and Bazinet R P** (2016) Postmortem evidence of cerebral inflammation in schizophrenia: a systematic review, *Mol. Psychiatry* 21, 1009–1026.
- Trovão N, Prata J, VonDoellinger O, Santos S, Barbosa M and Coelho R** (2019) Peripheral Biomarkers for First-Episode Psychosis—Opportunities from the Neuroinflammatory Hypothesis of Schizophrenia, *Psychiatry Investig*, 16 (3): 177–184.
- Unterwegera B S, Whitworth A, Kemmler G, Hilbe W, Thaler J, Weiss G and Fleischhacker W W** (1999) T-cell subsets in schizophrenia: a comparison between drug-naïve first episode patients and chronic schizophrenic patients, *Schizophrenia Research*. Volume 38, Issue 1, 27 July 1999, Pages 61-70.
- Upthegrove R, Manzanares-Teson N and Barnes N M** (2014) Cytokine function in medication-naïve first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis, *Schizophr. Res.* 155, 101–108.
- URL-1** < <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=IL18> >, Ziyaret tarihi: 12.06.21

KAYNAKLAR (devam ediyor)

URL2<<http://www.sbs.utexas.edu/sanders/Bio347/Lectures/2006/Lecture%2014%202006.htm>>, Ziyaret tarihi: 10.02.21

Van de Leemput J, Hess J L, Glatt S J and Tsuang M T (2016) Chapter Three-Genetics of Schizophrenia: Historical Insights and Prevailing Evidence. *Advances in Genetics*. T. Friedmann, J.C. Dunlop and S.F. Goodwin, Academic press. 96: 99-141.

Van Os J and Kapur S (2009) Schizophrenia, *The Lancet* 374 (9690): 635-645.

Van Os J, Krabbendam L, Myin-Germeys I and Delespaul P (2005) The schizophrenia envirome, *Curr Opin Psychiatry*, 18: 141-145 (2005).

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

Vita A and Barlatti S (2018) Recovery from schizophrenia: is it possible?, *Curr Opin Psychiatry* 31(3): 246-255.

Watanabe Y, Someya T and Nawa H (2010) Cytokine hypothesis of schizophrenia pathogenesis: evidence from human studies and animal models. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2010; 64 (3): 217e30.

Wawrocki S, Druszczyńska M, Kowalewicz-Kulbat M and Wiesława Rudnicka (2016) Interleukin 18 (IL-18) as a target for immune intervention, *Division of Cellular Immunology*, Vol. 63, No 1/2016 59–63.

Wedervang-Resell K, Friis S, Lønning V, Smelror R E, Johannessen C, Reponen E J, Lyngstad S H, Lekva T, Aukrust P, Ueland T, Andreassen O, Agartz I and Myhre A (2020) Increased interleukin 18 activity in adolescents with early-onset psychosis is associated with cortisol and depressive symptoms, *Psychoneuroendocrinology*, 112: 104513.

Wei H, Wang D, Qian Y, Liu X, Fan S, Yin H S and Wang X (2014) Structural basis for the specific recognition of IL-18 by its alpha receptor, *FEBS Letters*, 558: 3838–3843.

Weinberger D (1999) Cell biology of the hippocampal formation in schizophrenia, *Biol. Psychiatry*. 45(4), 395-402 (1999).

Weinberger D R and Levitt P (2011) Neurodevelopmental Origins of Schizophrenia, *Schizophrenia*, 393- 412.

Wicks S, Hjern A, Gunnell D, Lewis G and Dalman C (2005) Social adversity in childhood and the risk of developing psychosis: A national cohort study, *Am J Psychiatry*, 162: 1652-1657.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Williams H J, Norton N, Dwyer S, Moskvina V, Nikolov I, Carroll L, Georgieva L, Williams D W, Morris D W, Quinn E M, Giegling I, Ikeda M, Wood J, Lencz T, Hultman C, Lichtenstein P, Thiselton D and Maher B S** (2011) Fine mapping of ZNF804A and genome-wide significant evidence for its involvement in schizophrenia and bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 2011; 16: 429-441.
- Williams J, McGuffin P, Nothen M and Qwen M J** (1997) Meta-analysis of association between the 5-HT2a receptor T102C polymorphism and schizophrenia. EMAS collaborative group. European multicentre association study of schizophrenia, *Lancet* 349, 1221.
- Woodroffe M N** (1995) Cytokine production in the central nervous system. *Neurology*. 1995; 45: S6-S10.
- Wratten N S, Memoli H, Huang Y, Dulencin A M, Matteson P G, Cornacchia M A, Azaro M, Messenger J, Hayter J E, Bassett A, Buyske S, Millonig J H, Vieland V J and Brzutowicz L M** (2009) Identification of a schizophrenia-associated functional noncoding variant in NOS1AP. *Am J Psychiatry*. 2009; 166: 434-41.
- Wu J Q, Wang X, Beveridge N J, Tooney P A, Scott R J, Carr V J and Cairns M J** (2012) Transcriptome sequencing revealed significant alteration of cortical promoter usage and splicing in schizophrenia. *PLoS ONE* 7 (4), e36351.
- Xiang X, Dequan L, Qing H, Jing G, Biao C and Anmu Xie** (2011) Interleukin-18 promoter polymorphisms and risk of Parkinson's disease in a Han Chinese population. *Brain Res*. 2011 Mar 24; 1381: 90-4.
- Xiu H, Chen C, Wang D, Zhang K, Dong A, Tang W, Zhang F, Liu J, Liu H, Liu B, Yang F, Kosten T R and Zhang Y** (2012) Elevated interleukin-18 serum levels in chronic schizophrenia: Association with psychopathology, *J Psychiatr Res.*, 46 (8): 1093-8.
- Young J W and M A Geyer** (2013) Evaluating the role of the alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Biochemical pharmacology*, 86 (8): p. 1122-1132.
- Zhang J, Song T, Liang H, Lian J, Zhang G and Gong H** (2016) Interleukin-18 -137 G/C and -607 C/A polymorphisms and Alzheimer's disease risk: a meta-analysis, *Neurol Sci.*, 2016 Jun; 37 (6): 921-7.
- Zhang M and Qiuqing Ang** (2002) *Psychiatry, Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2002 Dec 25; 82 (24): 16723.
- Zhang X Y, Tan Y-L, Chen D-C, Tan S-P, Malouta M Z, Bernard J D, Combs J L and Bhatti S, Davis M C, Kosten T R and Soares J C** (2016) Serum IL-18 level, clinical symptoms and IL-18-607A/C polymorphism among chronic patients with schizophrenia

KAYNAKLAR (devam ediyor)

in a .Chinese Han population, Psychoneuroendocrinology, Volume 68, June 2016, Pages 140-147.

Zhang X Y, Tang W, Xiu M H, Chen D C, Yang F D, Tan Y L, Wang Z R, Zhang F, Liu J, Liu J, Chen Y, Wen N and Kosten T R (2013) Interleukin 18 and cognitive impairment in first episode and drug naïve schizophrenia versus healthy controls, 2013 Elsevier Inc. All rights reserved, 32: 105-11

Zhang X Y, Zhou D F, Cao L Y, Zhang P Y, Wu G Y and Shen Y C (2004) Changes in serum interleukin-2, -6, and -8 levels before and during treatment with risperidone and haloperidol: relationship to outcome in schizophrenia, Journal of Clinical Psychiatry 2004; 65 (7): 940e7.



EK AÇIKLAMALAR

Ek A: Etik Kurul Onay Belgesi

	T.C. ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı
TOPLANTI TARİHİ	: 22/01/2020
TOPLANTI NO	: 2020/02
KARARLAR :	
2-	Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2020-12-22/01 Protokol no'lu "IL-18 Gen Polimorfizmlerinin Şizofreni Hastalarında Etkinliğinin Araştırılması" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,
	Oy birliği ile karar verilmiştir.
A S L I Ğ İ B İ D İ R	
Prof. Dr. Günnur ÖZBAKİŞ DENGİZ Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı	

B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, 67600 KOZLU/ ZONGULDAK, Tel:0 372 261 32 60 Fax: 0 372 261 02 65

ÖZGEÇMİŞ

Melek KOÇAK, İlköğretim eğitimimi Ahmet Ziya Yazıcı İlkokulu' nda tamamladım. Lise öğrenimini Alaplı Çok Programlı Lisesi' nde ve lisans eğitimini ise İstanbul Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü' nü 2012-2016 yılları arasında 3,58 ortalama ile başarıyla tamamladım. Lisansüstü eğitimini ise Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü Anabilim Dalında yapmaktayım.

