

ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

***TLR3* VE *TLR5* GEN POLİMORFİZMLERİNİN ŞİZOFRENİ İLE İLİŞKİSİNİN**
ARAŞTIRILMASI

MOLEKÜLER BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ÖYKÜM GENÇ

ARALIK 2020

ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TLR3 VE TLR5 GEN POLİMORFİZMLERİNİN ŞİZOFRENİ İLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI

MOLEKÜLER BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Öyküm GENÇ

DANIŞMAN: Doç. Dr. Sevim KARAKAŞ ÇELİK

ZONGULDAK

Aralık 2020

KABUL:

Öyküm GENÇ tarafından hazırlanan “TLR3 ve TLR5 Gen Polimorfizmlerinin Şizofreni ile İlişkisinin 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. 29/12/2020

Danışman: Doç. Dr. Sevim KARAKAŞ ÇELİK
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Üye: Prof. Dr. Şehnaz BOLKENT
İstanbul Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler 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./....../20....

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.”

Öyküm GENÇ

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

TLR3 VE TLR5 GEN POLİMORFİZMLERİNİN ŞİZOFRENİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Öyküm GENÇ

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Sevim KARAKAŞ ÇELİK

Aralık 2020, 73 sayfa

Şizofreni, oluşma nedeni ve patogenezi tam aydınlatılamamış, nöropsikiyatrik bozukluktur. Toplumun yaklaşık %1’lik kısmını etkiler. Şizofreninin etiyolojisinde TLR’lerin rolü hakkında bilgi eksikliği olmasına rağmen, TLR’lerin prenatal enfeksiyon, inflamasyon, obstetrik komplikasyon, oksidatif/nitrozatif stres, nörodejenerasyon ve bilişsel rolü hakkındaki çalışmalar, TLR’lerin şizofreni patogeneze katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Bildiğimiz kadarıyla TLR gen polimorfizmleriyle şizofreni ilişkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada şizofreni ile *TLR3* ve *TLR5* gen polimorfizmleri arasında ilişki olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamıza şizofreni tanısı konmuş 140 hasta ve herhangi nöropsikiyatrik hastalığı olmayan 104 sağlıklı birey katıldı. *TLR3* rs3775291 ve *TLR5* rs1861172 gen polimorfizmleri MAF değerine bakıldıktan sonra PolyPhen 2.0, MirSNP ve SIFT veri tabanları kullanılarak seçildi. Polimorfizmler polimeraz zincir reaksiyonu-restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (PCR-RFLP) yöntemiyle tespit edildi.

ÖZET (devam ediyor)

Şizofreniyle rs3775291 polimorfizmi arasındaki ilişki incelendiğinde CC, CG, GG genotipleri sırasıyla şizofreni grubunda %61.4, %31.4, %7.1, kontrol grubunda CC, CG, GG genotipleri sırasıyla %53.8, %37.5, %8.7 olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Şizofreniyle rs1861172 polimorfizmi arasındaki ilişki incelendiğinde AA, AG, GG genotipleri sırasıyla şizofreni grubunda %30.7, %55.0, %14.3, kontrol grubunda AA, AG, GG genotipleri sırasıyla %33.7, %51.9, %14.4 olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Bu çalışma şizofreninin rs3775291 ve rs1861172 polimorfizmleriyle arasındaki ilişkinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Şizofreninin etnik varyasyon gösterdiği düşünüldüğünde çalışmanın başka popülasyonlarda tekrarlanması faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, Toll benzeri reseptör, TLR3, TLR5, Polimorfizm, rs3775291, rs1861172

Bilim Kodu: 401.02.00

ABSTRACT

M.Sc. Thesis

ASSOCIATION OF TLR3 AND TLR5 GENE POLYMORPHISM WITH SCHIZOPHRENIA

Öyküm GENÇ

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

Thesis Advisor: Assoc. Prof. Dr. Sevim KARAKAŞ ÇELİK

December 2020, 73 pages

Schizophrenia is a neuropsychiatric disorder whose cause and pathogenesis have not been fully clarified. It affects approximately 1% of the society. Despite the lack of knowledge about the role of TLRs in the etiology of schizophrenia, TLRs appear to belong to the pathogenesis of schizophrenia in studies of prenatal infection, inflammation, obstetrication, oxidative/nitrosative stress, neurodegeneration, and cognitive role. To the best of our knowledge, there are no studies investigating the relationship between TLR gene polymorphisms and schizophrenia. In this study, it was aimed to determine whether there is a association between schizophrenia and *TLR3* and *TLR5* gene polymorphisms.

140 patients diagnosed with schizophrenia and 104 healthy individuals without any neuropsychiatric disease participated in our study. *TLR3* rs3775291 and *TLR5* rs1861172 gene polymorphisms were selected by using PolyPhen 2.0, MirSNP and SIFT databases after checking the MAF value. Polymorphisms were detected by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method.

ABSTRACT (continued)

When the association between schizophrenia and rs3775291 polymorphism was find, CC, CG, GG genotypes respectively 61.4%, 31.4%, 7.1% in the schizophrenia group, and CC, CG, GG genotypes respectively 53.8%, 37.5%, 8.7% in the control group. There was no statistically significant difference between the two groups ($p > 0.05$). When the association between schizophrenia and rs1861172 polymorphism was examined, AA, AG, GG genotypes respectively 30.7%, 55.0%, 14.3% in the schizophrenia group, and AA, AG, GG genotypes respectively 33.7%, 51.9%, 14.4% in the control group. There was no statistically significant difference between the two groups ($p > 0.05$).

This study is the first study investigating the association between schizophrenia with rs3775291 and rs1861172 polymorphisms. After all; there was no statistically significant difference between the groups. Considering the ethnic variation of schizophrenia, it will be useful to repeat the study in other populations.

Keywords: Schizophrenia, Toll like receptor, TLR3, TLR5, rs3775291, rs1861172, Polymorphism

Science Code: 401.02.00

TEŞEKKÜR

Lisans eğitimim boyunca engin bilgilerinden hayatımın her alanında faydalandığım, yüksek lisans eğitimim boyunca da her anlamda desteğini hissettiğim, her soruma sevgi ve ilgiyle yaklaşan sevgili danışman hocam Sayın Doç. Dr. Sevim KARAKAŞ ÇELİK'e;

Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Ender BÜYÜKGÜZEL'e ve lisans eğitimimize ışık olan, verdikleri eğitimi temsil etmekten gurur duyduğum değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Arzu EROL, Dr. Öğr. Üyesi İbrahim ARMAN, Dr. Öğr. Üyesi Kerem Mert ŞENSES, Dr. Öğr. Üyesi Tolga ACUN ve Araş. Gör. Utku Can ATILGAN'a;

Tez çalışmam dahil olmak üzere yardımlarını ve bilgisini hiçbir zaman esirgemeyen, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Araş. Gör. Ayca ÇELİK'e;

Yüksek lisans eğitimi süresince birlikte olmaktan mutluluk duyduğum arkadaşlarım Ebubekir AYHAN, Neslihan KORKMAZ, Merve ÖZÇEP ve Melek KOÇAK'a;

Her koşulda yanımda olan desteğini her anlamda hissettiğim sevgisi ve varlığıyla bana güç veren sevgili Erdi AKAR'a;

Bugün olduğum insan olmamı sağlayan, sırtımı güvenle yasladığım maddi ve manevi her koşulda destek olan canım ailem Abdullah GENÇ, Mine GENÇ ve Arş. Gör. Dr. Ezgi GENÇ KÖROĞLU'na en içten teşekkürlerimi sunarım.



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL:	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xv
EK AÇIKLAMALAR DİZİNİ.....	xvii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xix
 BÖLÜM 1 GİRİŞ	 1
 BÖLÜM 2 GENEL BİLGİLER	 3
 2.1 ŞİZOFRENİ.....	 3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2 Tarihçe	3
2.1.3 Epidemiyoloji.....	4
2.1.4 Şizofreni DSM-V Tanı Ölçütleri	6
2.1.5 Şizofreni ICD-10 Tanı Ölçütleri	7
2.1.6 Etiyoloji.....	7
2.1.6.1 Nörokimyasal Hipotezler	8
2.1.6.2 Nörogelişimsel Hipotez.....	9
2.1.6.3 Viroimmünolojik Hipotez	9
2.1.6.4 Aminoasitler	10
2.1.7 Şizofrenide Genetik	10
2.1.7.1 Aile Çalışmaları.....	11

İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

	Sayfa
2.1.7.2 İkiz Çalışmaları	11
2.1.7.3 Evlat Edinme Çalışmaları.....	11
2.1.7.4 Genetik Geçiş	12
2.1.7.5 Genetik ve Çevre.....	12
2.1.8 Şizofrenide Sigara Kullanımı.....	12
2.1.9 Şizofrenide Klinik Özellikler	13
2.2 TLR (TOLL BENZERİ RESEPTÖR).....	14
2.3 TOLL BENZERİ RESEPTÖRLER VE ŞİZOFRENİ.....	15
2.4 TLR3 RS3775291 GEN POLİMORFİZMİ	18
2.5 TLR5 RS1861172 POLİMORFİZMİ.....	20
 BÖLÜM 3 GEREÇ VE YÖNTEM.....	 23
3.1 ÇALIŞMA DÜZENİ VE OLGU SEÇİMİ	23
3.2 KULLANILAN ARAÇ VE GEREÇLER	23
3.2.1 Alet ve Cihazlar	23
3.2.2 Kimyasal Malzemeler	24
3.2.3 Çözeltiler.....	25
3.3 KULLANILAN YÖNTEMLER.....	26
3.3.1 Periferik Kandan DNA İzolasyonu	26
3.3.1.1 Prensip.....	26
3.3.1.2 Protokol.....	26
3.3.2 In Silico Analiz	27
3.3.2.1 PolyPhen 2.0 (Polymorphism Phenotyping 2.0)	27
3.3.2.2 MirSNP.....	28
3.3.2.3 Sorting Intolerant From Tolerant (SIFT)	28
3.3.3 Primer Tasarımı ve Restriksiyon Enzimi Seçimi.....	28
3.3.4 Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)	29
3.3.5 Agaroz Jel Elektroforezi	31
3.3.6 Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi (RFLP)	32
3.3.7 Verilerin Değerlendirilmesi	32
3.3.7.1 TLR3 rs3775291(C/G,T) Polimorfizmi	32

İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

	Sayfa
3.3.7.2 TLR5 rs1861172 (A,G) Polimorfizmi.....	34
3.3.8 İstatistiksel Değerlendirme	35
BÖLÜM 4 BULGULAR.....	37
4.1 HASTA-KONTROL GRUPLARININ ÖZELLİKLERİ VE IN SILICO ANALİZ SONUÇLARI.....	37
4.1.1 Hasta ve Kontrol Gruplarının Özellikleri	37
4.1.2 In Silico Analiz Sonuçları	38
4.2 HASTA VE KONTROL GRUPLARINDA <i>TLR3</i> rs3775291 (<i>TLR3</i> C/G,T) GEN POLİMORFİZMİ GENOTİP VE ALEL DAĞILIM SIKLIĞININ KARŞILAŞTIRMASI	39
4.3 HASTA VE KONTROL GRUPLARINDA <i>TLR5</i> rs1861172 (<i>TLR5</i> A/G) GEN POLİMORFİZMİ GENOTİP VE ALEL DAĞILIM SIKLIĞININ KARŞILAŞTIRMASI	41
4.4 GRUPLAR KLİNİK BULGULARIN VARLIĞI AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILDIĞINDA <i>TLR3</i> rs3775291 (<i>TLR3</i> C/G,T) GEN POLİMORFİZMİ SONUÇLARI.....	42
4.5 GRUPLAR KLİNİK BULGULARIN VARLIĞI AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILDIĞINDA <i>TLR5</i> rs1861172 (<i>TLR5</i> A/G) GEN POLİMORFİZMİ SONUÇLARI.....	44
BÖLÜM 5 TARTIŞMA	47
BÖLÜM 6 SONUÇ VE ÖNERİLER.....	55
KAYNAKLAR.....	57
EK AÇIKLAMALAR	71
ÖZGEÇMİŞ	73



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1 Normal bireylerin (N) ve şizofreni hastalarının (S) beyin aktivitelerindeki azalmanın fMRG (fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme) ile gösterilmesi ...	14
Şekil 2.2 Normal ve şizofren bireylerde lateral ventriküllerin MRG (manyetik rezonans görüntüleme) ile görüntüsü.....	14
Şekil 2.3 <i>TLR3</i> geninin 4. kromozom üzerindeki yerleşimi.	18
Şekil 2.4 <i>TLR3</i> sinyal yolunun şematik gösterimi.....	19
Şekil 2.5 <i>TLR5</i> geninin 1. kromozomdaki yerleşimi.....	20
Şekil 2.6 <i>TLR5</i> sinyalleşmesi	21
Şekil 3.1 PCR'dan sonra elde edilen ürünler %1.5'luk agaroz jelde yürütülerek UV altında bant boyunun a) <i>TLR3</i> rs3775291 polimorfizmi için 700 bp (<i>TLR3</i> F2 PCR programı) b) <i>TLR3</i> rs3775291 polimorfizmi için 307 bp (<i>TLR3</i> F1 PCR programı) c) <i>TLR5</i> rs1861172 polimorfizmi için 534 bp görüntülenmesi.	31
Şekil 3.2 <i>TLR3</i> rs3775291 gen polimorfizminin enzim kesimi sonrası sonuçları.	33
Şekil 3.3 <i>TLR3</i> rs3775291 gen polimorfizminin enzim kesimi sonrası sonuçları.	34
Şekil 3.4 <i>TLR5</i> rs1861172 gen polimorfizminin enzim kesimi sonrası sonuçları.	35



ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Çizelge 2.1 Şizofreni hastalarında bazı aminoasitlerin artış göstermesi sağlıklı grupla karşılaştırılarak verilmiştir.	10
Çizelge 3.1 Çalışmada araştırılan gen polimorfizmlerinde kullanılan enzimler, kesim bölgeleri.....	32
Çizelge 4.1 Hasta grubu özellikleri	37
Çizelge 4.2 <i>TLR3</i> ve <i>TLR5</i> geni PolyPhen 2.0 ve SIFT sonuçları	38
Çizelge 4.3 <i>TLR3</i> ve <i>TLR5</i> geni için MirSNP sonuçları	39
Çizelge 4.4 Şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrollerde <i>TLR3</i> geni rs3775291 polimorfizminin genotip ve alel dağılımları.....	40
Çizelge 4.5 <i>TLR3</i> rs3775291 polimorfizminin şizofreni hastaları ve kontrol grubunda dominant ve resesif modele göre genotiplerinin karşılaştırılması	40
Çizelge 4.6 Şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrollerde <i>TLR5</i> geni rs1861172 polimorfizminin genotip ve alel dağılımları.....	41
Çizelge 4.7 <i>TLR5</i> rs1861172 polimorfizminin şizofreni hastaları ve kontrol grubunda dominant ve resesif modele göre genotiplerinin karşılaştırılması	42
Çizelge 4.8 <i>TLR3</i> rs3775291 polimorfizminin şizofreni hastalarında hastalığın başlangıç yaşı bulgusu göz önüne alınarak genotiplerinin ve alellerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması	42
Çizelge 4.9 <i>TLR3</i> rs3775291 polimorfizminin şizofreni hastalarında ailede psikotik ve benzeri bozukluk olup olmaması durumu göz önüne alınarak genotiplerinin ve alellerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması	43
Çizelge 4.10 <i>TLR3</i> rs3775291 polimorfizminin şizofreni hastalarında hastalığın başlangıç yaşına göre dominant ve resesif modelde genotiplerinin karşılaştırılması.	43
Çizelge 4.11 <i>TLR3</i> rs3775291 polimorfizminin şizofreni hastalarında hastalığın ailede psikotik veya benzeri bozukluk olup olmamasına göre dominant ve resesif modelde genotiplerinin karşılaştırılması	44
Çizelge 4.12 <i>TLR5</i> rs1861172 polimorfizminin şizofreni hastalarında hastalığın başlangıç yaşı bulgusu göz önüne alınarak genotiplerinin ve alellerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması.	45
Çizelge 4.13 <i>TLR5</i> rs1861172 polimorfizminin şizofreni hastalarında ailede psikotik ve benzeri bozukluk olup olmaması durumu göz önüne alınarak genotiplerinin ve alellerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması	45
Çizelge 4.14 <i>TLR5</i> rs1861172 polimorfizminin şizofreni hastalarında hastalığın başlangıç yaşına göre dominant ve resesif modelde genotiplerinin karşılaştırılması.	46

ÇİZELGELER DİZİNİ (devam ediyor)

No

Sayfa

Çizelge 4.15 <i>TLR5</i> rs1861172 polimorfizminin şizofreni hastalarında hastalığın ailede psikotik veya benzeri bozukluk olup olmamasına göre dominant ve resesif modelde genotiplerinin karşılaştırılması.	46
--	----



EK AÇIKLAMALAR DİZİNİ

Sayfa

Ek A: Etik Kurul Karar Formu..... 71





SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SİMGELER

%	: Yüzde
α	: Alfa
β	: Beta
γ	: Gama
mM	: Milimolar
g	: Gram
ml	: Mililitre
°	: Derece
μ l	: Mikrolitre
ng	: Nanogram
T _m	: Erime sıcaklığı
bp	: Baz çifti
mg	: Mikrogram
dk	: Dakika
U	: Unit (birim)

KISALTMALAR

5-HT_{2A}	: Serotonin-2A Reseptörü
A	: Adenin
ARE	: Antioksidan yanıt elemanları
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
bp	: Base Pair (Baz Çifti)
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
C	: Sitozin
CD16+	: İmmünoglobülin G'nin Fc bölümü için olan düşük afiniteli reseptör

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam ediyor)

CD4+	: Yardımcı T hücresi
CD8+	: Sitotoksik T hücreleri
CFS	: Kronik yorgunluk sendromu
CNS	: Merkezi sinir sistemi
DAMP	: Hasarla ilişkili moleküler yapı
dH₂O	: Distile su
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
dNTP	: Deoksinükleotit trifosfat
DRD1	: Dopamin Reseptör D1
DRD2	: Dopamin Reseptör D2
DRD3	: Dopamin Reseptör D3
DRD4	: Dopamin Reseptör D4
DRD5	: Dopamin Reseptör D5
DSM-V	: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-5
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
dsRNA	: Çift sarmallı RNA
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
fMRG	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
G	: Guanin
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
HSV	: Herpes Simplex Virüsü
IBD	: İnflamatuvar bağırsak hastalığı
IFN1	: İnterferon 1
IFNγ	: İnterferon gama
IKK	: İkB Kinaz
IL10	: İnterlökin 10
IL1RN	: İnterlökin 1 reseptör
IL1β	: İnterlökin 1 beta
IL2	: İnterlökin 2
IL2R	: İnterlökin 2 reseptörü
IL6	: İnterlökin 6
IRAK 1/4	: İnterlökin-1 reseptörü ile ilişkili kinaz 1/4

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam ediyor)

IRF3	: İnterferon düzenleyici faktör 3
KEAP1	: Kelch benzeri ECH ile ilişkili protein 1
LPS	: Lipopolisakkarit
M.Ö.	: Milattan Önce
MAF	: Minör alel frekansı
MAPK	: Mitojen Aktif Protein kinaz
MgCl₂	: Magnezyum Klorür
MHC	: Majör Histokompabilite Kompleksi
miRNA	: Mikro Ribonükleik Asit
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA	: Mesajcı Ribonükleik Asit
MS	: Multipl Skleroz
MyD88	: Miyeloid farklılaşma birincil yanıtı 88
nAChR	: Anti nikotinik asetilkolin reseptör
NfκB	: Nükleer Faktör Kappa B
NH₄	: Amonyum
NK	: Doğal öldürücü hücreleri
NLR	: Nod benzeri reseptörler
NMDA	: N metil D aspartat
NPC	: Nükleer Por Kompleksi
NRF2	: Nükleer faktör eritroid 2 ile ilgili faktör 2
nsSNP	: Eş anlamlı olmayan tek nükleotid polimorfizmi
P	: Fosfat
PAMP	: Patojenle ilişkili Moleküler Yapı
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PI3K	: Fosfoinosit 3 kinaz
Poli (I:C)	: Poliinosinik:polisitidilik asit
PPAR_γ	: Peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör gama
PRR	: Kalıp tanıma reseptörleri
RA	: Romatoid Artrit
RFLP	: Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam ediyor)

RIG1	: Retinoik asitle indüklenebilir gen 1
RNS	: Reaktif Nitrojen Türleri
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SBÜ	: Sağlık Bilimleri Üniversitesi
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SNP	: Tek Nükleotid Polimorfizmi
SPECT	: Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi
STAT	: Sinyal transdüseri ve transkripsiyon aktivatörü
T	: Timin
Taq	: <i>Thermus aquaticus</i>
Th1	: T yardımcı hücre 1
Th2	: T yardımcı hücre 2
TLR	: Toll Benzeri Reseptör
TLR1	: Toll Benzeri Reseptör 1
TLR2	: Toll Benzeri Reseptör 2
TLR3	: Toll Benzeri Reseptör 3
TLR4	: Toll Benzeri Reseptör 4
TLR5	: Toll Benzeri Reseptör 5
TLR6	: Toll Benzeri Reseptör 6
TLR7	: Toll Benzeri Reseptör 7
TLR8	: Toll Benzeri Reseptör 8
TLR9	: Toll Benzeri Reseptör 9
TLR10	: Toll Benzeri Reseptör 10
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü- α
Toll/IL-1	: Toll/İnterlökin-1 Reseptörü
TRIF	: TIR alan içeren adaptör oluşturan interferon- β
UTR	: Translasyona uğramamış bölge
UV	: Ultraviyole
WNV	: Batı Nil Virüsü
χ^2	: Kikare

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Şizofreni klinik olarak; motor anomaliler, avolüsyon ve apati, bilişsel bozulmalar, algılama bozuklukları, iletişimde güçlükler, kısıtlanmış duygusal dışa vurum gibi bulgu ve belirtiler ile kendisini göstermektedir. Pozitif belirtiler doğal işlevlerde aşırılışıma olarak tanımlanmış; halüsinasyon, sanrı, davranış problemleri ve konuşmada bozuklukları içermektedir. Doğal işlevlerin azalması veya kaybı şeklinde tanımlanan negatif belirtiler ise; duygusal tepkilerde azalma, aloji, toplumsal geri çekilme, avolüsyon şeklinde meydana gelmektedir (Işık 2006, Karakuş vd 2017).

Şizofreni genellikle gençlik çağlarında başlayan, gidişatı hastalara göre değişiklik gösteren, çeşitli belirtiler ve bulgular gösteren bir hastalıktır. Büyük ölçüde zihin gücü kaybına sebep olan bu hastalığın etiyolojisi tam olarak belirlenememiştir (Sadock and Sadock 2009).

Şizofreninin erkeklerde ve kadınlarda görülme sıklığı yapılan epidemiyolojik çalışmalarda aynı olduğu görülmüştür. Ek olarak hastalığın başlama yaşının erkeklerde kadınlara göre daha erken yaşlarda olduğu, medeni hali bekar olan bireylerde olmayanlara göre daha sık görüldüğü, sosyal ve ekonomik düzeyi daha az olan ailelerde görülme sıklığında artış olduğu görülmüştür (Sadock and Sadock 2009).

Şizofreni hastalarının %10-20' sinde hastalık tamamen düzelirken, %30 hastada ise hastalık kısmen düzelmektedir. Hastaların en az yarısında da belirtiler düzelmekte veya durumları kötüleşmektedir (Lieberman 2018).

Şizofreni, etiyopatogenezi henüz belirlenemeyen karmaşık, kalıtsal ve poligenik nöropsikiyatrik bozukluktur. Etiyolojik olarak üzerinde durulan teoriler nörogelişimsel ve nörodejeneratif teoriler, doğumda gelişen anomali ve intrauterin enfeksiyonları, nörotransmitter, kalıtsal teorilerdir (Li et al. 2015).

Bağıışıklık sistemi işlev bozukluklarının şizofreni riskine ve patofizyolojisine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Antinükleer antikorların artan prevalansı, artmış antihipokampal antikor, anti-nikotinik asetilkolin reseptörü (nAChR) antikorunun artan serum seviyeleri, ısı şoku proteinlerine karşı artmış otoantikorlar gibi ön bulgulara dayanarak, şizofreni patogeneğinde otoimmün mekanizmaların da yer aldığı düşünölmüştür. Çok sayıda in vitro ve hayvan çalışmaları, gebeliğin erken evrelerinde doğum öncesi enfeksiyona bağılı immüno-inflamatuar yanıtların, nörogelişimin önemli aşamalarını bozarak yavrularda şizofreni benzeri davranış anormallikleri geliştirme riskini önemli ölçüde arttırdığını göstermiştir. Prenatal immüno-inflamatuar yanıtların nörotoksik etkilerini arttırmaya dahil olan biyokimyasal süreçleri açıklayabilecek hipotezlerden biri oksidatif / nitrosatif stresdir. Her ne kadar pro-inflamatuar sitokinler ve ROS/RNS (reaktif oksijen/reaktif nitrojen) nörogelişimsel hasarda rol oynamış olsa da, bu tepkilerin indüklenmesi bir reseptör ailesi, TLR'ler (Toll benzeri reseptör) tarafından başlatılmış gibi görünmektedir. Birçok çalışma, TLR'lerin yetişkin beyninin yanı sıra gelişmekte olanlarda da ifade edildiğini ve nörogelişimde önemli bir rol oynadığını göstermiştir. *TLR8* (Toll benzeri reseptör 8) aktivasyonunun neurit büyümesinin inhibisyonuna neden olduğunu ve nöronal apoptozu indüklediğini gösterirken, gebelik sırasında *TLR3* (Toll benzeri reseptör 3) aracılı bağıışıklığın indüklenmesi, kortikal nörogenezi, sinaptik iletim ve yavrulardaki davranış anormalliklerini inhibe ettiğini gösteren çalışmalar tarafından desteklenmektedir. *TLR3* ve *TLR2* (Toll benzeri reseptör 2) aktivasyonu embriyonik nöronal progenitör hücre (NPC) proliferasyonunu inhibe eder. Buna ek olarak, *TLR2*'nin sistemik uyarılmasının, yenidoğanlarda gri ve beyaz madde hacmini ve hipokampal nöron yoğunluğunu azaltarak ve mikrogial hücre sayısını artırarak neonatal beyin gelişimi üzerinde olumsuz bir etki yarattığı da gösterilmiştir. Ek olarak şizofreni hastalarının monositlerinde *TLR3* ve *TLR5*'in (Toll benzeri reseptör 5) mRNA ekspresyonunun aşağı regölasyonu da rapor edilmiştir (Venkatasubramanian et al. 2013).

Bu ilerlemelere rağmen, şizofrenide çeşitli sistemik inflamatuvar belirteçlerin nöroinflamasyona muhtemel katkısı netleştirilmemiştir. Çalışmamızda şizofreni patogeneğinde TLR gen polimorfizmlerinin ilişkisi araştırılarak şizofreniye yatkınlığın aydınlatılması ve bundan sonra yapılacak olan çalışmalara yönelik bilimsel bilgi birikiminin sağlanması, tedavisi kolay olmayan bu hastalığın hastada ve ailesinde meydana getirdiğı manevi ve maddi yükün hafifletilmesi, hastanın yaşam kalitesini arttırmaya destek sağlanması amaçlanmıştır.

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1 ŞİZOFRENİ

2.1.1 Tanım

Şizofreni, daha çok gençlik döneminde görülen, davranış, algılama, düşünce, duygusal ve bilişsel işlevlerde önemli bozuklukların gözlemlendiği, hastanın toplumsal ve sosyal işlevselliğini, meslek hayatını bozan psikolojik bir hastalıktır. Hastalık çoğunlukla tek başına görülse de, karmaşık etiyolojili bozuklukları kapsar ve hastaların klinik seyirleri, tedaviye verdikleri yanıtlar ve hastalığın seyri bireyler arasında farklılık gösterir. Şizofreni hemen hemen tüm toplumlarda ve coğrafi alanlarda görülen önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. Şizofrenin dünyanın her yerinde yaklaşık olarak benzer insidans ve prevalans oranları göstermektedir. 2017 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bulgularına göre şizofreni, dünya çapında 20 milyon insanı etkileyen kronik ve şiddetli bir akıl hastalığıdır (Roberts et al. 2019).

2.1.2 Tarihçe

Çok eski tarihlerden beri şizofreni klinik belirti ve bulgularının görüldüğüne dair birden fazla yazılı belge bulunmaktadır. M.Ö. (Milattan Önce) 1400'lü yıllarda yazılan Hint Veda belgelerinde şizofreni hastalarına ilişkin, kendini Peygamber ya da Tanrı sanan, yaşamlarını boş bir biçimde sürdüren, kendine bakımı ileri derecede azalmış ya da dinle aşırı şekilde meşgul olan, çıplak dolaşan, zehirleneceğinden korkan kişilerden söz edilmiştir (Karakuş vd 2017).

Ortaçağ döneminden 18. yüzyıla dek bu kişiler şeytani varlıklar ve tanrının gazabına uğramış olarak görülmüş, toplumdan dışlanmış, dahası işkence edilmiş ya da ölüm cezası verilmiştir (Işık 2006). 1793 yılında Fransız Philippe Pinel bu kişilerin büyük bir kısmını “düşünme

yeteneğinin bozulması (demans) veya tamamen kaybedilmesi” olarak isimlendirdiği bir sınıflamaya sokmuştur (Işık vd 2015).

1896 senesinde ruh doktoru olan Alman Emil Kraepelin o güne kadar ayrı ayrı “dementia praecox, heberfreni ve katatoni” adları altında yer alan sendromları, tanımlayıcı bir tutumla ele alarak klinik özellikleri yönünden “dementia praecox” başlığı altında birleştirilmesi gerektiğini düşünmüştür. Çalışmalarını devamlı gözden geçiren Kraepelin psikiyatrik hastalıkları sonlanmalarına göre, yeti kaybına yol açanlar (dementia praecox) ve yeti kaybına yol açmayanlar (manik depresif psikozu) olarak iki esas grupta toplamıştır. Klinik tablodaki tanımladığı bu esas özellikler enkoherans, düşüncenin yapısında bozulma, afektif küntlük, negativizm, halüsinasyonlar, sanrılar, stereotipler ve içgörü yitimi şeklindedir (Polat 2010). İsviçreli bir ruh doktoru olan Eugen Bleuler 1911 senesinde yayınladığı “Dementia Praecox veya Şizofreniler Grubu” adlı kitabında, sendromların erken yaşta başlamasının ve bunama ile sonlanmasının gerekli olmadığından söz etmiştir. Alman doktor, hastalığa bireyin ruhsal yaşantısındaki ayrılmaya önem göstererek, Yunanca aklın ayrılması anlamında kullanılan “şizofreni” adını önerdi ve günümüzde de bu ad kullanılmaktadır. Ayrıca Bleuler şizofreninin temel belirtilerini dört temel başlık altında toplamış ve bunlara “4A Belirtisi” adını vermiştir. Bu dört temel belirti; “Ambivalans ve Affektif Bozukluk, Assosiyasyon Bozukluğu, Autizm (otizm) ” şeklindedir. Bu temel belirtilere Bleuler “birincil” olarak denmesi gerektiğini söylemiştir ve sanrı, motor bozukluklar, varsanı, katatoni ise “ikincil belirtiler” olarak denmesinin gerekliliğini vurgulamıştır (Karakuş vd 2017, Ceylan ve Çetin 2005).

Sigmund Freud, şizofrenik fenomenleri regrese olma kavramıyla açıklamaya çalışmış ve şizofrenik mekanizmaları nevrotik semptom oluşumu kuramı ile detaylandırmıştır (Fenichel 1974).

2.1.3 Epidemiyoloji

Zihinsel Bozuklukların Tanısı ve İstatistikleri, Dördüncü Baskı (DSM - V) tanı kriterlerine göre, şizofreninin yaşam boyu ortalama yaygınlığı %1'in biraz altındadır. Şizofreni hemen hemen tüm toplumlarda en sık görülen psikolojik bozukluklardan biri olmakla birlikte asıl sıklığı ve yaygınlığı hakkındaki bulgular değişkendir (Karakuş vd 2017). Amerika’da yapılan geniş saha araştırmasında şizofreninin bir senelik yaygınlığı %1 ve yaşam boyu yaygınlığıysa %1.5 olarak değerlendirilmiştir (Köroğlu vd 2007). Dünya çapında her sene yaklaşık olarak 2

milyon yeni hasta ortaya çıkmaktadır (Sadock and Sadock 2009). DSÖ verilerine göre Asya ve Avrupa'da şizofreni görülme sıklığı %0.85'tir (Karakuş vd 2017). Türkiye'de yapılan bir araştırmada, şizofreninin yaşam süresince yaygınlığı 1000 kişide 8.9 olarak saptanmıştır (Binbay vd 2011). Hastalığın prevalansı üzerine en ayrıntılı çalışma Finlandiya'da yapılmış ve %0.87 oranında bulunmuştur (Perälä vd 2007).

Erkeklerde ve kadınlarda şizofreni görülme sıklığı aynıdır. Erkeklerde hastalığın başlangıç yaşı, kadınlara kıyasla genellikle daha erken yaşlarda olmaktadır (Işık 2006). Erkeklerde 15-25 yaş, kadınlarda 25-35 yaş en sık ortaya çıktığı yaş aralıklarıdır (Ertan 2008). Kadınların 55-64 yaşları arasında ikinci bir başlama sıklığı görülmekle birlikte; şizofreni olguları 45 yaşından sonra ve 10 yaşından önce nadiren ortaya çıkmaktadır (Soygür vd 2007).

Aileler üzerinden yapılan araştırmalarda anne ve babaları sağlıklı olan bireylerde hayat boyu şizofreniye yakalanma olasılığı %1'ken, annesi ve babası şizofreni tanısı almış kişilerde bu oranın %35 olduğu gösterilmiştir. Annesinden veya babasından en az biri şizofreni tanısı almış kişilerdeyse bu oranın %13 olduğu gösterilmiştir. Şizofreni hastalığına sahip kişilerin birinci derece akrabalarında şizofreni görülme sıklığı, genel toplumdaki bireylerin hastalığa yakalanma sıklığına kıyasla 10 kat artış göstermiştir (Köroğlu 2015).

Şizofreni için yapılan çalışmalarda kış sonu ve bahar başı zamanlarında doğanlarda, yaz sonu zamanlarında doğanlara oranla istatistiksel anlamda risk artışı olduğu bulunmuştur (Shenton et al. 2001). Ayrıca hamileliğin ikinci üç aylık sürecinde geçirilen viral enfeksiyonların şizofreni geliştirme riskini arttırdığı yapılan çalışmalar sonucunda saptanmıştır (Köroğlu ve Güleç 2007).

Ortalama yaşam süresi şizofreni hastalarında, nüfusun geri kalanından daha kısadır. Mortalite çalışmaları gözden geçirilmiş ve standart mortalite oranının 2.6 olduğu görülmüştür. İntiharın hastalığın erken evrelerinde, kardiyovasküler ve diğer hastalıkların ilerleyen dönemlerde mortaliteye sebep olduğu bildirmiştir (McGrath et al. 2008).

Şizofreni hastalarında sigara kullanımının fazlalığı, sağlıklı bir yaşam tarzına sahip olma olasılıklarının artması ve antipsikotik ilaçların obeziteyi arttırıcı etkileri, bu hastaların metabolik sendrom, diyabet, kardiyovasküler ve solunum rahatsızlıklara bağlı ölümlerine sebep olmaktadır (Hoang et al. 2011).

2.1.4 Şizofreni DSM-V Tanı Ölçütleri

- a) Aşağıda yer alan belirtilerin en az ikisi bir aylık sürenin büyük bir kısmında bulunur. Bu belirtilerden rakamla gösterilmiş belirtilerden en az biri olmalıdır.
- 1) Negatif belirtiler (sosyal aktiflikte azalma ya da katılmama).
 - 2) Hezeyanlar
 - 3) Halüsinasyonlar
 - 4) Dağınık konuşma (örneğin; anlaşılmaz ya da konudan saparak konuşma)
 - 5) İleri derecede dağınık davranış veya katatoni davranışı.
- b) Hastalığın başlangıcından sonraki çoğu zaman için, en temel alanlardan birinde veya daha fazlasında (iş, ilişkiler veya kişisel bakım gibi) işlevsellik düzeyi, hastalığın başlangıcından önceki düzeyden önemli ölçüde daha düşüktür. Hastalık çocuklukta veya ergenlikte başlamışsa, kişiler arası ilişkiler, okul veya iş fonksiyonları beklenen seviyeye ulaşamaz.
- c) Bu hastalığın ilerleyen semptomları en az altı ay sürer. 6 aylık evre, a tanı ölçütüne dahil olan, en az bir aylık (tedavi başarılı olursa daha kısa süreli olabilmektedir) belirtileri kapsamalıdır ve prodromal ve rezidüel belirti kademelerini kapsayabilir. Bu bozukluk, prodromal ya da rezidüel evreleri sırasında, yalnızca negatif belirtilerle ya da bu hastalığın ‘a’ tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha çok belirtinin arka plandaki formlarıyla (örneğin; yadırganacak kadar olağana aykırı inançlar, olağandışı algısal inançlar) kendini gösterebilir.
- d) Bipolar bozukluk, psikoz gösteren depresyon veya şizoaffektif bozukluk dışlanır. Bunun sebebi ya açık evre belirtileriyle eş zamanlı majör depresyon ortaya çıkmamıştır veya açık evre bulgularının olduğu zamanda duygudurum atakları meydana gelmişse bile, bunlar hastalığın açık ve sonraki süreçlerinin toplam süresinin az bir zamanında görülmüştür.
- e) Bu hastalık, bir maddenin (örneğin; bağımlılık yapan bir madde, bir ilaç) veya başka bir sağlık sorununun fizyolojik belirtilerine bağlanamaz.
- f) Otizme işaret eden bir hastalık veya çocuklukta başlayan bir iletişim bozukluğu hikayesi varsa, şizofreni tanısı alabilmesi için gerekli diğer belirtilere ek olarak belirgin halüsinasyonlar veya hezeyanlar da en az bir aylık sürede görülüyorsa, ayrıca şizofreni tanısı da konur (Öztürk ve Uluşahin 2015).

2.1.5 Şizofreni ICD-10 Tanı Ölçütleri

a) Düşüncenin sokulması, çekilmesi, tekrarlanması, yayımlanması

Kontrol edilme, etkilenme veya edilgenlik hezeyanları (beden hareketlerini, özel düşünceleri, eylemleri veya duyuları etkileyen);

Kişinin davranışlarını yorumlayan, kendi aralarında kişiyi tartışan veya bedenin belli bölgesinden gelen seslere bağlı halüsinasyonlar.

Tümüyle ihtimal dışı, kültüre uygun düşmeyen, devamlılık gösteren başka hezeyanlar. Örneğin, dini ya da siyasi kimliğe veya insan üstü güç ve becerilere sahip olma (hava olaylarını kontrol etme, başka dünyalardan yabancılarla iletişim sağlayabilme gibi)

b) Herhangi bir şekilde inatçı hezeyanlar, aylarca kesintisiz olarak her gün ya da afektle uyum içermeyen gelip geçici veya aşırı yüklü düşüncelerle birlikte olmalıdır.

Fikir akışında kopukluk ve farklı düşünce sokulmaları, bununla birlikte oluşan çağrışımlarda neolojizm, enkoherans, uygun olmayan konuşma.

Negatif belirtilere örnek olarak; duygusal tepkilerde küntleşme, belirgin apati, konuşma azlığı, uygunsuzluk. Katatonik davranışlara örnek olarak; stupor, mutizm, eksitasyon, bedeni belli bir pozisyonda tutma, balmumu esnekliği, negativizm. Bu bulgular genellikle sosyal çekilme ve performans düşüklüğüne yol açar. Belirtiler depresyona veya nöroleptik tedaviye bağlı değildir.

Kişinin şizofreni tanısı alması için:

Yoğunlukla a grubu belirtilerden en az 1 tanesi; eğer belirtiler net değilse en az 2 tanesi veya b grubu belirtilerden en az 2 tanesi; en az 1 aydır devam etmelidir (Öztürk ve Uluşahin 2015).

2.1.6 Etiyoloji

İlk tanımlamalardan sonra bir beyin hastalığı olarak kabul edilen şizofreni, belirtilerin hastadan hastaya farklılıklar göstermesi sebebiyle tek bir hastalığa kıyasla bir sendrom olarak değerlendirilmesine sebep olmuştur. Beyin görüntüleme, nörokimya, nöropatoloji, kalıtım gibi

alanlardan elde edilen bulgular şizofreninin etiyolojisine dair önemli bilgiler elde edilmesine katkı sağlamıştır (Soygür vd 2007).

2.1.6.1 Nörokimyasal Hipotezler

- **Dopamin Hipotezi**

Dopamin, postsinaptik dopamin reseptörlerine bağlanır ve tirozinin noradrenalin sentezi sırasında oluşur. DRD1 (dopamin reseptörü 1), DRD2 (dopamin reseptörü 2), DRD3 (dopamin reseptörü 3), DRD4 (dopamin reseptörü 4) ve DRD5 (dopamin reseptörü 5) olmak üzere 5 çeşit dopamin reseptör geni vardır (Binbay vd 2011). Bu hipoteze göre şizofrenide dopamin reseptörlerinde dopaminerjik hiperaktivasyon vardır ve bu etkinin ortadan kaldırılması için postsinaptik dopamin reseptörlerinin bloke edilmesi gerektiği ileri sürülmüştür (Keshavan et al. 2008).

- **Serotonerjik Hipotez**

Serotonin vücut ve beyinde haberleşmeyi sağlayan nörotransmitterlerden biridir. Serotonin bir sinir hücresinden diğerine sinapslar yoluyla aktarılır. Şizofreni hastalarının bu mekanizmalarının işleyişinde bir aksaklık olduğu görülmüştür. Hastaların bir kısmında serotonin düzeylerinde artma görülürken bir kısmında azalma gözlenmiştir. Serotonin tip2 reseptörlerinin bloke edilmesi psikotik belirtilerin azalmasına yol açmıştır (Iqbal et al. 1993).

- **Noradrenerjik Hipotez**

Beyin omurilik sıvısı (BOS) ile ilgili yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarının noradrenalin düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Şizofreni hastalarında plazma noradrenalin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Paranoid şizofreni hastalarının idrar tahlillerinde de sağlıklı bireylere göre daha yüksek noradrenalin düzeyine sahip oldukları görülmüştür. Ölüm sonrası incelenen limbik yapılar üzerindeki belli bölgelerde noradrenerjik artışlar görülmüştür (Ceylan 1993).

- **Glutamaterjik hipotez**

NMDA (N metil D aspartat) glutamat reseptörü agonistleri şizofreni benzeri psikoz oluşturabilirler. D-serin bir NMDA reseptörü modülatörüdür; glisin ve sarkosin kullanımının negatif semptomlardaki tedavi edici etkisi glutamat hipotezini desteklemektedir. Ölüm sonrası araştırmalarda şizofrenide prefrontal korteks ve hipokampüsteki NMDA reseptörlerinde glutamaterjik etkinlikte bir aksaklık olduğu bildirilmiştir (Keshavan et al. 2008, Lieberman 1999).

2.1.6.2 Nörogelişimsel Hipotez

Bu hipoteze göre gelişimin erken dönemlerinde yapısal farklılıklar meydana gelmektedir. Nörogelişime bağlı farklılıklar, glia proliferasyonu ve göçünde, aksonal ve dendritik proliferasyonda, akson uçlarının miyelin kılıflanmasında, apoptotik hücre ölümünde ve sinaptik uçların şekillenmesinde meydana gelmektedir (Lieberman 1999). Neonatal dönemde ventral hipokampus lezyonu oluşturulan farelerle yapılan bir çalışmada, prefrontal korteks plastisitesinde ve gelişiminde farklılıklar oluşmuş, bu durum farelerin şizofrenide gözlenen davranışsal ve yapısal pek çok farklılığı sergilemesine neden olmuştur (Lipska 2004).

2.1.6.3 Viroimmünolojik Hipotez

Epidemiyolojik veriler grip ile şizofreni arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Ayrıca hamilelik sırasında *Toxoplasma gondii* parazitiyle enfekte olmuş kadınların çocuklarında şizofreni benzeri bozukluklar gözlenmiştir (Torrey and Yolken 2003).

Çeşitli deneysel hayvan ve insan çalışmaları, erken gebelikte virüs, bakteri ve protozoanın neden olduğu prenatal enfeksiyonların, doğum öncesi inflamasyon, nörogelişimsel anormallikler, obstetrik komplikasyonlar ve çocuklarda şizofreni benzeri davranış değişiklikleri için güçlü risk faktörleri olduğunu ileri sürmüştür. Bazı TLR'ler hem bağışıklık hem de bağışıklıkla ilgili olmayan trofoblast ve desidua hücrelerinde fetomaternal durumda baskın ifadeye sahiptir; bu hücrelerdeki sinyalleri bağışıklık fonksiyonlarını modüle eder ve gebeliğin sonucunu etkiler. Bununla birlikte, TLR'lerin enfeksiyonla sürekli aktivasyonunun, fetomaternal bağışıklık sistemini, gebeliğin sonucunu derinden etkilediği ve yavrularda davranışsal anormalliklere neden olduğu bilinmektedir. TLR sinyalinin plasenta ve fetüsü olumsuz etkilediği potansiyel mekanizmalardan biri, sitokinlerin ve anti-mikrobiyal faktörlerin üretilmesidir (Venkatasubramanian et al. 2013). Şizofreni hastalarında *IL2* (interlökin 2) ve *IFN γ* (interferon gama) gen ifadesindeki azalmaya bağlı olarak immün yanıt yetersizliği gözlenirken, *IL6* (İnterlökin 6) ve *IL10* (interlökin 10) gen ifadelerindeki artmaya bağlı immün yanıtında artışı görülür. Şizofreni hastalarında *IL1RN* (interlökin 1 reseptör antagonisti) ve *IL1 β* (interlökin 1 beta) gibi sitokin genlerinde meydana gelen polimorfizm ile ventrikül genişlemesi arasında önemli bir ilişki saptanmıştır (Lang et al. 2007).

2.1.6.4 Aminoasitler

Aminoasitler doğrudan veya dolaylı yoldan şizofreni patogeneğinde rol alırlar. Fenilketonüri hastalığında yüksek fenilalanin seviyeleri doğrudan psikotik bir rol oynarken, dopamin öncülü tirozin ise hiperdopaminasyona neden olarak dolaylı yoldan şizofrenide rol alır (Öztürk 2004). Ayrıca şizofreni hastalarında aşağıdaki çizelgede (Çizelge 2.1) görüldüğü gibi bazı aminoasitlerin konsantrasyonlarında artış görülmüştür (Ceylan 1993).

Çizelge 2.1 Şizofreni hastalarında bazı aminoasitlerin artış göstermesi sağlıklı grupla karşılaştırılarak verilmiştir.

	ŞİZOFRENİ		SAĞLIKLI	
	ERKEK	KADIN	ERKEK	KADIN
LİZİN	206	186	189	161
ALANİN	392	355	320	346
VALİN	273	232	257	210
İZOLÖSİN	77	64	68	53
LÖSİN	171	141	159	120
FENİLALANİN	64	57	60	52

2.1.7 Şizofrenide Genetik

Genetik yatkınlığın şizofrenide önemli rol üstlendiği düşünülmektedir. Etiyolojide öne çıkan bir belirteç olan genetik etkiler, son derece karmaşık yapı gösterir ve DNA’da farklılık meydana getirmemesine rağmen, epigenetik düzenlemeler gibi genetik olmayan faktörler yoluyla gen ifadesini değiştirerek hastalığın ortaya çıkmasına katkı sağlamaktadır. Çalışmalar belli kromozom bölgeleri üzerinde etkisi olan genlerin varlığıyla ilişkili tekrarlayan sonuçlar elde etmişlerdir. D3 ve 5-HT2A reseptörlerini kodlayan en az iki gen alelinin varlığı yapılan bu çalışmalarda şizofreniye yatkınlığı arttırdığı ileri sürülen genler arasındadır (Köroğlu ve Güleç 2007). Şizofreni aday genlerinin 1q, 2q, 5q, 6p, 8p, 10p, 13q, 15q, 18q, 22q kromozom bölgelerinde bulunduğu dair artan kanıtlar vardır (Umut vd 2012).

25 yaşından önce başlangıç gösteren şizofreni vakalarında fetal evrede meydana gelen; toksemi, hipoksi, asfiksi gibi perinatal anormaller sonucunda gelişen travmalar ve oksijen yetersizliği şizofreni riskini 1.3-2 kata kadar arttırmaktadır. Obstetrik komplikasyon hikayesi olan şizofreni vakalarında, daha erken şizofreni başlangıç yaşının olduğu, komplikasyon sayısı arttıkça bu

yaşın daha erken yaşlara çekildiği, daha kronik bir gidişat gösterdiği ve negatif bulguların daha ön planda olduğu yapılan araştırmalarda gösterilmiştir. Şizofreni patogenezinde bu gibi durumların genetik faktörlerle karşılıklı ilişki içinde olduğu düşünülmektedir (Kotlicka-Antczak et al. 2001).

2.1.7.1 Aile Çalışmaları

Yapılan aile çalışmaları şizofrenili bireylerin yakınlarında hastalığın görülme riskinin sağlıklı bireylerin akrabalarına kıyasla yaklaşık 10 kat arttığını göstermiştir. Ancak bu, şizofreni hastalığının kesin olarak genetik olduğunu göstermemektedir. Çevresel etkenler de genetik yapı üzerinde oldukça etkilidir (Kendler and Diehl 1993). Herhangi bir akrabasında şizofreni olmayan kişilerin hastalığa yakalanma riski %1'dir. Ailede şizofreni öyküsü olanlarda ise bu oran %2-70 arasında bulunmuştur. Ebeveynlerden biri hasta ise çocuklarda görülme oranı %12-14 iken ebeveynlerinin her ikisinin hasta olduğu durumlarda %40-60 arasındadır. Anne-baba sağlam; ancak çocuklardan birinin şizofreni olduğu durumlarda diğer kardeşlerde görülme oranı %8'dir. Birinci derece akrabalar ve çift yumurta ikizleri arasında şizofreni görülme riski %10-18 bulunmuştur. Bu oran tek yumurta ikizlerinde %50-70' tir (Tandon et al. 2008).

2.1.7.2 İkiz Çalışmaları

Akrabalar arasında hastalık riskinin yüksek olmasının nedeni ortak çevre ve ortak genlerdir. Tek ve çift yumurta ikizleriyle yapılan birçok çalışmada kardeşlerin hastalanma oranları farklı oranlarda bulunsun da tek yumurta ikizlerinin hastalanma oranlarındaki yükseklik bütün çalışmaların ortak bulgusunu oluşturmaktadır (Ceylan 1993).

2.1.7.3 Evlat Edinme Çalışmaları

Finlandiya' da yapılan çalışma en kapsamlı şekilde göstermiştir ki, biyolojik ebeveynleri şizofreni olup kendisi hasta olmayan başka bir ailede yetiştirilmiş kişilerde şizofreni riski, biyolojik ebeveynleri şizofreni olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Kişinin biyolojik ebeveynleri şizofreni olmayıp evlatlık verildiği ebeveynler şizofreni ise, bu kişilerin hasta olma olasılığı şizofreni olmayan ailede yetişenlere göre daha yüksek değildir. Bu bulgulara bakarak, eğer genetik yatkınlık bulunmuyorsa çocuğu yetiştiren ailenin hastalık riskini arttırmadığı,

genetik yatkınlık olsa dahi aile ortamının iyi olması durumunda hastalığa yakalanma riskinin düşük olduğu söylenebilir (Ceylan 1993).

2.1.7.4 Genetik Geçiş

Şizofreni hastalığının kalıtımı için mendel kurallarına dayalı otozomal dominant gen teoremi, poligenik geçiş ve multifaktöryel geçiş gibi birden çok genetik geçiş kuramı ileri sürülse de yapılan son çalışmalardan elde edilen bulgular doğrultusunda, çok genli ve çok etkenli bir geçişin olduğu düşünülmektedir (Tandon et al. 2008).

2.1.7.5 Genetik ve Çevre

Genetik ile çevre arasında dinamik bir etkileşim vardır. Genetik ve çevresel etkenler olumsuz yönde yan yana geldiğinde kişi şizofreni olmaktadır. Genetik yatkınlık çevresel faktörlerle yan yana gelmezse kişi şizofreni sınırında kalmaktadır. Genetik yatkınlık olmadan çevresel faktörlerin olumsuz etkisi şizofreniyi oluşturmada yetersiz kalmaktadır (Ceylan ve Çetin 2005).

2.1.8 Şizofrenide Sigara Kullanımı

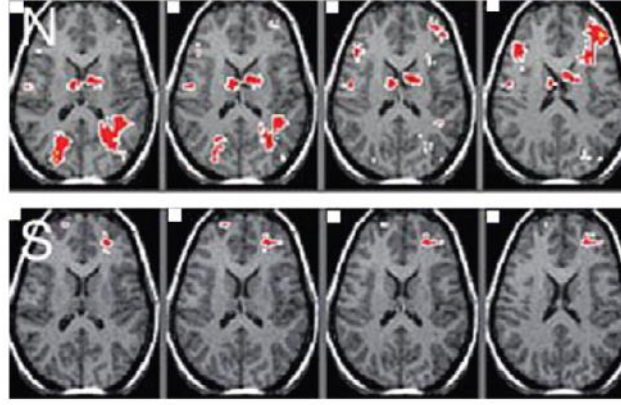
Toplumun sadece % 1 'lik bir kısmında şizofreni hastalığı görülebilmesine rağmen şizofreni tanısı alan bireylerde nikotin bağımlılığı yaygınlığı % 58-92'dir. Genel toplumdaki sigara kullanım oranı ise, % 20-30 düzeyindedir (Spring et al. 2003).

Şizofreni hastalarında sigara kullanımının genel topluma göre daha yaygın olduğu konusunda araştırmalar olmasına rağmen bu yüksek yaygınlık oranının nedenleri hâlâ tartışmalıdır. Farelerde kronik nikotin uygulamasının, serotoninin konsantrasyonu ve biyosentezini azalttığı gösterilmiştir. Akut nikotin uygulaması ise dopaminde olduğu gibi serotonin salınmasında da artışa yol açabilmektedir. Bu bulgularla uyumlu olarak, ölüm sonrası insan beyninde yapılan araştırmalarda sigara kullanmayanlarınkiyle karşılaştırıldığında sigara kullananlarda hipokampal yapıda belirgin olarak daha düşük serotonin ve daha yüksek serotonin reseptör yoğunluğu saptanmıştır. Bu sonuçlara bakılarak sigara kullanımının serotonin işlevlerini bozduğu ileri sürülmektedir. Diğer bir çalışmada intihar davranışının şiddetinin, psikiyatrik hastalığın kontrol altına alınmasının etkilerinden sonra bile sigara miktarı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Weiser et al. 2004).

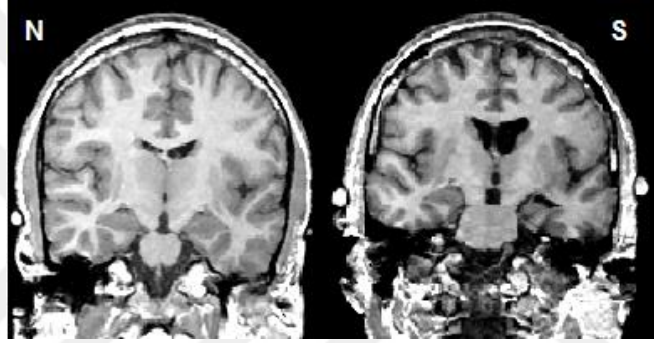
2.1.9 Şizofrenide Klinik Özellikler

Şizofreninin ayırt edilmesini sağlayan başlıca özelliği, bulgu ve belirtilerin, bir aylık sürecin büyük bir çoğunluğunda görülmesi ve bazı bulguların en az altı ay süre boyunca bulunmasıdır. Belirti ve bulgular kişinin günlük veya toplumsal işleriyle ilgili işlevsellikte bariz bir bozulmaya sebep olmaktadır. Hastalıkta bilişsel bozulmalar, motor bozuklukları, karakteristik düşünce ve algı bozuklukları, iletişimde güçlükler, avölüsyon ve apati, duygusal kısıtlılık ve duygu dışı vurumunda azalmaları kapsayan çeşitli şekillerde bulgu ve belirtiler meydana gelmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarla hastalıktaki klinik belirtiler; gerçeği değerlendirmenin bozulması ile oluşan pozitif semptomlar, sıradan işlevlerde azalma ile oluşan negatif semptomlar şeklinde meydana gelmektedir (Çetin 2010).

Şizofreni psikososyal etkenlere dayalı bir beyin hastalığı olup, son zamanlarda BT (bilgisayarlı tomografi), MRG (manyetik rezonans görüntüleme), SPECT (tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi), gibi beyin görüntüleme yöntemleriyle hastaların beyinlerinde meydana gelen değişiklikler görüntülenmeye başlanmıştır (Bassitt et al. 2007, Chan et al. 2009). Şizofreni hastalarında beyin aktivitelerinde azalma, tüm beyin hacminde azalma, hipokampüste yapısal değişiklik (çoğunlukla azalma şeklinde görülür), kortekste azalma, lateral ventrikül genişlemesi, amigdala ve parahipokampal girusta azalma, prefrontal bölgede değişiklik (daha küçük sol ve sağ prefrontal hacim), anormal temporal lob asimetrisi görülmektedir (Bassitt et al. 2007, Galderisi and May 2009). Şizofreni hastalarında talamus, singulat girus ve bazal ganglia hacimlerinde de azalma saptanmıştır (McCarley et al. 1999). Ayrıca şizofreni hastalarının beyinlerinde beyaz ve gri maddenin azaldığını gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır (Bassitt et al. 2007, Chan et al. 2009). Az da olsa bu durumların tam tersini gösteren çalışmalar da mevcuttur (Bassitt et al. 2007).



Şekil 2.1 Normal bireylerin (N) ve şizofreni hastalarının (S) beyin aktivitelerindeki azalmanın fMRG (fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme) ile gösterilmesi (<http://www.schizophrenia.com/family/disease.htm#significant> 7.11.2020)



Şekil 2.2 Normal ve şizofren bireylerde lateral ventriküllerin MRG (manyetik rezonans görüntüleme) ile görüntüsü (<http://www.schizophrenia.com/family/disease.htm#significant> 7.11.2020)

2.2 TLR (TOLL BENZERİ RESEPTÖR)

İnflamasyon, enfeksiyon ve doku hasarıyla mücadelede önemli koruyucu işlevlere sahip karmaşık bir biyolojik süreçtir. Doğuştan gelen bağışıklık sistemi, makrofajlar, mast hücreleri, dendritik hücreler, dolaşımdaki lökositler gibi çeşitli bağışıklık hücrelerini içerir. Spesifik olarak yüzeyde ifade edilen hücre içi model tanıma reseptörleri (PRR'ler) ile patojenleri veya hücre hasarını tanır ve enflamatuar tepkilere aracılık eder. Bu reseptörler yüksek oranda korunur. Mikrobik nükleik asitler, lipoproteinler ve karbonhidratlar gibi doğrudan veya dolaylı olarak patojenle ilişkili moleküler kalıpları (PAMP'ler) veya hasar görmüş hücrelerden salınan konakçıdan türetilmiş hasara bağlı moleküler yapıları (DAMP'ler) tespit eder (Kawai and Akira 2010).

TLR'ler, hücrelerdeki en büyük PRR ailelerinden biridir ve doğuştan gelen immün yanıtların indüksiyonu için çeşitli mikrobiyal ligandlara ve hasarlı hücreler tarafından salınan endojen konakçı faktörlere karşı gerekli anahtar moleküller olarak tanımlanmıştır (Janeway and Medzhitov 2002, Mogensen 2009, Akira et al. 2001).

TLR'ler, on fonksiyonel üyeden (TLR1 – TLR10) oluşan tip I transmembran proteinleridir ve alt hücrel lokalizasyonlarına göre iki alt grupta sınıflandırılır. *TLR3*, *TLR7*, *TLR8*, *TLR9* ve *TLR10*'dan oluşan bir grup yalnızca endoplazmik retikulum, endozomlar, lizozomlar ve endolizozomlar gibi hücre içi bölmelerde ifade edilirken, *TLR1*, *TLR2*, *TLR4*, *TLR5*, *TLR6* genellikle hücre yüzeyinde bulunur. Hücre içi TLR'ler nükleik asit bazlı PAMP'leri tanır ve özellikle viral tanımda uzmanlaşır, hücre yüzeyinde ifade edilen TLR'ler ise esas olarak glikolipitler, lipopeptitler ve bakteriler, parazitler ve mantarlar dahil olmak üzere çeşitli organizmaların flagellin gibi mikrobiyal membran bileşenlerini algılar (Kawai and Akira 2006, Akira et al. 2001).

TLR'ler, çeşitli bağışıklık hücreleri tarafından farklı şekilde ifade edilir. Bu bağışıklık hücrelerine örnek olarak dendritik hücreler, CD8+ T hücreleri, NK hücreleri, monositler/makrofajlar, B hücreleri ve mast hücreleri verilebilir. Bağışıklık hücrelerine ek olarak TLR'ler, vasküler endotelial hücreler, adipositler, kardiyak miyositler, bağırsak epitel hücreleri, plasenta gibi bölgelerde de ayrıca gösterilmiştir (Nishimura et al. 2005, Patni et al. 2009).

2.3 TOLL BENZERİ RESEPTÖRLER VE ŞİZOFRENİ

Çok sayıda çalışma, TLR'lerin gelişmekte olan beyinde olduğu kadar yetişkin beyinde de ifade edildiğini ve nörogelişimde önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Bu, *TLR8* aktivasyonunun nörit büyümesinin inhibisyonuna neden olduğunu ve nöronal apoptozu indüklediğini, gebelik sırasında *TLR3* aracılı bağışıklığın indüksiyonunun ise yavrularda kortikal nörogenezi, sinaptik iletimi ve davranışsal anormalliği inhibe ettiğini gösteren çalışmalarla desteklenmektedir. *TLR3* ve *TLR2* (Toll benzeri reseptör 2) aktivasyonu, embriyonik nöronal progenitör hücre (NPC) proliferasyonunu inhibe eder. Buna ek olarak, *TLR2*'nin sistemik uyarılmasının, neonatal gri ve beyaz madde hacmini ve hipokampal nöron yoğunluğunu azaltarak ve mikrogial hücre sayısını artırarak farelerde neonatal beyin gelişimi üzerinde olumsuz bir etki yaptığı da gösterilmiştir. Deneysel hayvan çalışmalarından ortaya

çıkan veriler, TLR aktivasyonu yoluyla intra-uterin enfeksiyon/inflamasyonun nörogelişim, sinaptik plastisiteyi bozabileceğini ve perinatal beyin hasarına yol açabileceğini göstermektedir (Yuan et al. 2010).

Şizofreni, etiopatogenezi henüz kesinleşmemiş, karmaşık, kalıtsal ve poligenik bir nöropsikiyatrik bozukluktur. Şizofreniye yatkınlık çok faktörlü olup, bağışıklık sistemi işlev bozukluklarının da şizofreni riskine ve patofizyolojisine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Ganguli et al. 1994, Müller et al. 1999, Debnath et al. 2011, Richard and Brahm 2012). Antinükleer antikor prevalansının artması, antihipokampal antikorun artması, serumda anti nikotinik asetilkolin reseptör (nAChR) antikorunun yükselmesi, ısı şoku proteinlerine (HSP'ler) karşı otoantikörlerin artması gibi ön bulgulara dayanarak şizofreni patogenezinde otoimmün mekanizma düşünülmektedir (Ganguli et al. 1994). Ek olarak, makrofaj-T lenfosit teorisi ve *IL2R* (İnterlökin 2 reseptör geni), *IL6*'nın (İnterlökin 6) ve *IL1 β* (İnterlökin 1 beta) değişmiş seviyelerini gösteren diğer birçok çalışma, şizofrenide immün aktivasyon / immüno-inflamatuar yollara yönelik deneysel kanıtlar sağlamıştır (Müller et al. 1999). Bağışıklık işlevlerindeki bu tür bozukluklar nedeniyle, enfeksiyonların bağışıklık sistemini aktive ettiği ve sıklıkla otoimmün ve/veya immüno-inflamatuar koşullara yol açtığı bilindiğinden, bulaşıcı patojenler şizofreninin risk faktörleri olarak da kabul edilmektedir (DeLisi 1996, Yolken and Torrey 2008).

Çok sayıda in vitro ve hayvan çalışması, prenatal enfeksiyonun erken gebelik sırasında indüklediği immüno-inflamatuar yanıtların, nörogelişimin önemli aşamalarını bozarak şizofreni benzeri davranış anormallikleri geliştirme riskini önemli ölçüde artırdığını göstermiştir (Brown and Derkits 2010). Bu konuda yapılan çalışmalarda, prenatal enfeksiyona yanıt olarak üretilen *IL1 β* , *IL6* ve *TNF- α* 'nın (Tümör nekroz faktörü alfa), sıçanlardan elde edilen primer nöronal kültürlerde kortikal nöron dendrit gelişimini önemli ölçüde inhibe ettiği bulunmuştur (Gilmore et al. 2004). Prenatal enfeksiyon kapsamında immüno-inflamatuar yanıtların nörotoksik etkilerini güçlendirmede yer alan biyokimyasal süreçleri açıklayabilecek ilgi çekici hipotezlerden biri oksidatif/nitrozatif strestir. Bu, redoks dzensizliğinin, aşırı ROS/RNS (reaktif oksijen/reaktif nitrojen) oluşumunun doğum öncesi enfeksiyondan sonra gelişen beyin üzerindeki zararlı etkilerini gösteren çok sayıda çalışma ile tekrarlanmıştır (Do et al. 2009). Pro-inflamatuar sitokinler ve ROS/RNS, nörogelişimsel hasarda rol oynamasına rağmen, bu yanıtların indüksiyonunun bir reseptör ailesi olan TLR'ler tarafından başlatıldığı görülmektedir. Majör histokompatibilite kompleksi (MHC), sitokinler ve benzerleri gibi diğer

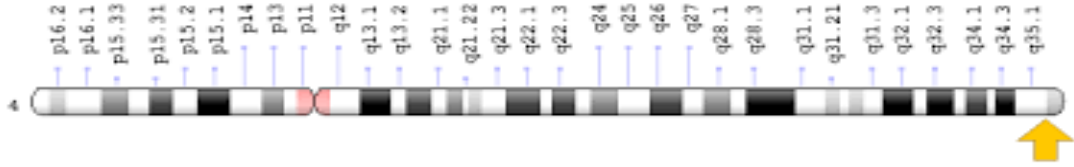
birçok immün molekülü ile TLR'lerin sadece fetö-maternal bağışıklığı düzenlediği değil, aynı zamanda nörogelişim sırasında rolü olduğu da bilinmektedir (Debnath et al. 2013). Bununla birlikte, TLR sinyali, enfeksiyonun yanı sıra IO&NS (artan oksidatif&nitrozif stres) yanıtlarının hastalık patolojisine katkıda bulunduğu, esasen önemli bir yol olarak ortaya çıkmaktadır. Çeşitli TLR'ler arasında, *TLR3* ve *TLR4*'ün (Toll benzeri reseptör 4), bir dizi hücre/dokuda (plasenta, bağışıklık hücreleri, düz kas hücreleri, beyin dokuları vb.) baskın ekspresyona sahip olduklarından, sistemik enflamatuvar hastalıklarda giderek daha önemli hale gelmesi dikkate değerdir (Kawai and Akira 2010).

Çeşitli epidemiyolojik, deneysel hayvan ve insan çalışmaları, erken gebelikte virüs, bakteri ve protozoanın neden olduğu prenatal enfeksiyonların, doğum öncesi enflamasyon, nörogelişimsel anormallikler, obstetrik komplikasyonlar ve çocuklarda şizofreni benzeri davranış değişiklikleri için güçlü risk faktörleri olduğunu ileri sürmüştür. Bazı TLR'ler, hem immün hem de immün olmayan trofoblast ve desidual hücrelerde fetö-maternal olarak baskın ekspresyona sahiptir; bu hücrelerdeki TLR sinyalleri bağışıklık fonksiyonlarını modüle eder ve gebeliğin sonucunu etkiler. Bununla birlikte, TLR'lerin enfeksiyonla sürekli aktivasyonunun, fetö-maternal bağışıklık sistemini, gebeliğin sonucunu etkilediği ve yavrularda davranış anormalliklerine neden olduğu bilinmektedir. TLR sinyalinin plasenta ve fetüsü olumsuz etkilediği potansiyel mekanizmalardan biri, sitokinlerin ve anti-mikrobiyal faktörlerin üretilmesidir (Koga and Mor 2010).

TLR'ler ve şizofreni üzerine yapılan bir çalışmada, monositlerde *TLR3* ve *TLR5* mRNA ekspresyonunun azaldığı bildirilirken, diğer çalışmalarda da TLR'lerin uyarılmasından sonra sitokin üretiminin arttığı gösterilmiştir. Bozulmuş monosit fonksiyonuna, *TLR3* ve *TLR4* reseptör ekspresyonu artışının eşlik ettiği tespit edilmiş ve prefrontal kortekse odaklanan postmortem histolojik çalışmalarla da *TLR4*'ün buradaki rolü doğrulanmıştır. Şizofreni ile ilişkili genetik lokusların kullanıldığı moleküler yolak analizinde de şizofreni patogeneğinde TLR ile ilişkili bağışıklık mekanizmalarının önemli rolü olduğu gösterilmiştir (Crisafulli et al. 2015).

2.4 TLR3 RS3775291 GEN POLİMORFİZMİ

TLR3, 2001 yılında keşfedilmiştir ve bağışıklık sisteminde görev alan Toll benzeri reseptörler ailesinin reseptörlerinden biridir. İnsanlarda 4. kromozomun 4q35 bölgesinde lokalizedir (Alexopoulou et al. 2001).



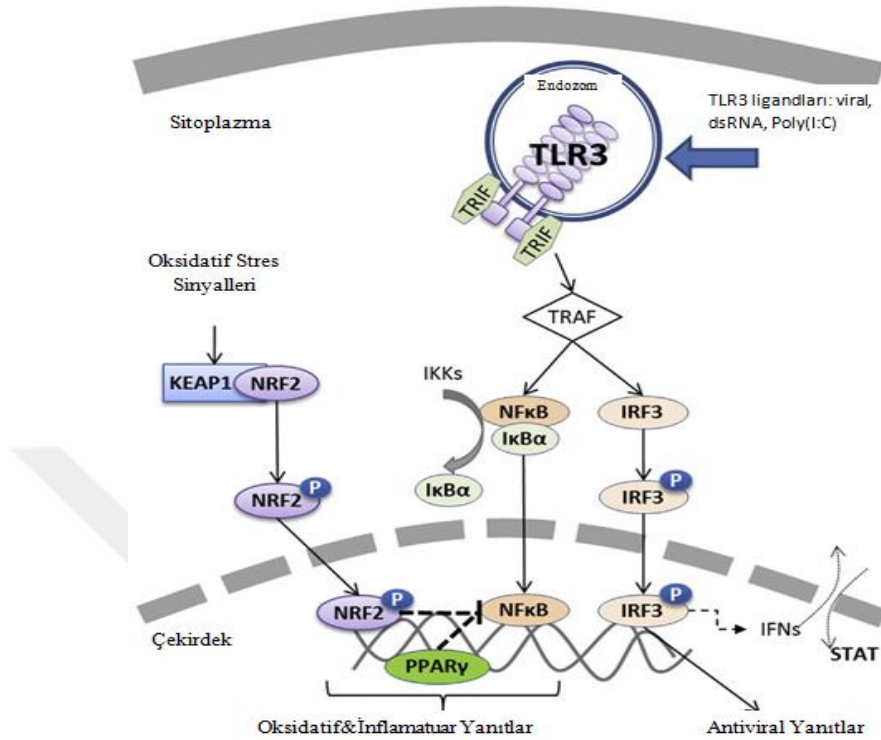
Şekil 2.3 *TLR3* geninin 4. kromozom üzerindeki yerleşimi. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7098> 07.11.2020)

Dizi bilgisi aşağıdaki gibidir;

(gnl|dbSNP|rs3775291|allelePos=501|totalLen=1001|taxid=9606|snpclass=1|alleles='A/C/G'|mol=Genomic|build=151)

TGGGATCTCGTCAAAGCCGTTGGACTCCAAGTTAAGGATGTGGAGGTGAGACAG
ACCCTTTAGGAAATAAATGGGACCACCAGGGTTTGCCTGTTTCCAGAGCCGTGCT
AAGTTGTTATGCTGCAAATCGAGAATTTCTAGTTTCTCAAGACCCTCCAACATGTC
ATCATTTATGTTGGCTATGTTGTTGTTGCTTAGATCCAGAATGGTCAAGTTACGAA
GAGGCTGGAATGGTGAAGGAGAGCTATCCACATTTTTAAGGGCCACCCTTCGGAG
CATCAGTCGTTGAAGGCTTGGGACCAAGGCAAAGGAGTTCCTAGTCAGCTGCAG
GTACTTGTGTAGGAAAGATAGATTTTCGAAAATATTTTCTAGACCTCTCCATTCT
GGCCTGTGAGTTCTTGCCCAATTTCAATTAAGGCCAGGTCAAGTACTTCTAGGTG
GCCCAACCAAGAGAAAGCATCACTCTCTATTTTTTGAGATTTTATTCTTGGTTAGGT
TGAYTATGTGTAAGGGAGAATGAGCAAGTGATACAAATGTTTCATTTGTCAAAGT
TCGCAAACCTTGTAAGGAGTTGGATAGACTTAAGTATTTTCAGGTTTATCAATCCT
GTGAACATATTGCTTTTTATGCCTGGAATATCATTATCTTCCATGTTAAGGTGCTC
CAAACATTTTAGCCACTGAAAAGAAAAATCATCAATCTTGGGGAGTGAGGCAAG
GGAAATACTTTGTTTAGTAAAAGACCGTTTCAAATTCAGGTACCTCACATTGAAA
AGCCCGTGCAAAGAGTGAGAAAACAAATGCTGTATATTATACTCTAGGAAG
AAATATTCTAGTTGTGGAAGCCAAGCAAAGGAATCGTTACCAACCACATTTAAGT
TGTTGTAGGAAAGATCGAGCATAGTGAGATTTGTCCACTTTAGTCCCAAGAAAGT
TGTATTGCTGGTGGTGGACAGCTGGCTGTTACTCAGAGACAGATTCCGAATGCTT
GTGTTTGCTA

Bu dizide V, G, A ya da C nükleotidlerini ifade eder. Polimorfizm meydana geldiğinde G alelinin yerini A ya da C almaktadır.

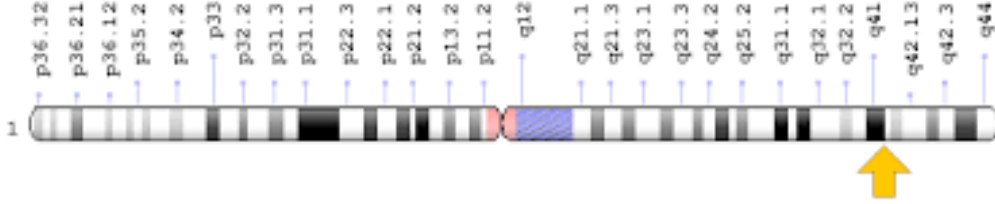


Şekil 2.4 TLR3 sinyal yolunun şematik gösterimi (MacDowell et al. 2016).

TLR3 sinyal yolu, inflammatuar tepki ve dengeleme mekanizmaları Şekil 2.4'te şematik olarak gösterilmiştir. TLR3, endozomal bölmelerde ifade edilir ve viral dsRNA'yı (çift zincirli RNA) ve sentetik analog poli (I:C)'yi (Poliinosinik:polisitidilik asit) tanıyarak sinyal verir. TLR3 sinyal yolunun aktivasyonu, çekirdeğe translokasyon yapan ve *IFN1*'i (İnterferon 1) serbest bırakarak antiviral bir yanıt oluşturan IRF3'ü (İnterferon düzenleyici faktör 3) fosforile eder. Öte yandan, IKK (IκB Kinaz) tarafından inhibe edici alt birim IκBα'nın degradasyonu uyarılır, NFκB'nin aktive olması ve çekirdeğe translokasyonu kolaylaşır. Bu durumu dengeleyici mekanizma, PPARγ (Peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör gama) ve NRF2 (Nükleer faktör eritroid 2 ile ilgili faktör 2) aktivasyonunu içerir. İnhibitör NRF2 proteini KEAP1'e (Kelch benzeri ECH ile ilişkili protein 1) bağlıdır ve oksidatif stres sinyalleri NRF2'de konformasyonel değişikliğe neden olarak bu proteinin çekirdeğe translokasyonunu mümkün kılar. NRF2 antioksidan ve antiinflammatuar enzimlerin gen transkripsiyonunu teşvik eden ARE (antioksidan yanıt elemanları) adı verilen spesifik DNA dizilerine bağlanır. PPARγ, NFκB'nin (Nükleer faktör kapa B) ekspresyonunu ve aktivitesini azaltır (MacDowell et al. 2017).

2.5 TLR5 RS1861172 POLİMORFİZMİ

TLR5 ya da Toll benzeri reseptör 5, Toll benzeri reseptörler ailesinin üyesi olan bağışıklık sisteminde görev alan bir gendir. İnsanlarda 1. kromozomda 221.35 - 221.38 lokasyonlarında bulunur (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7100> (07.11.2020)).



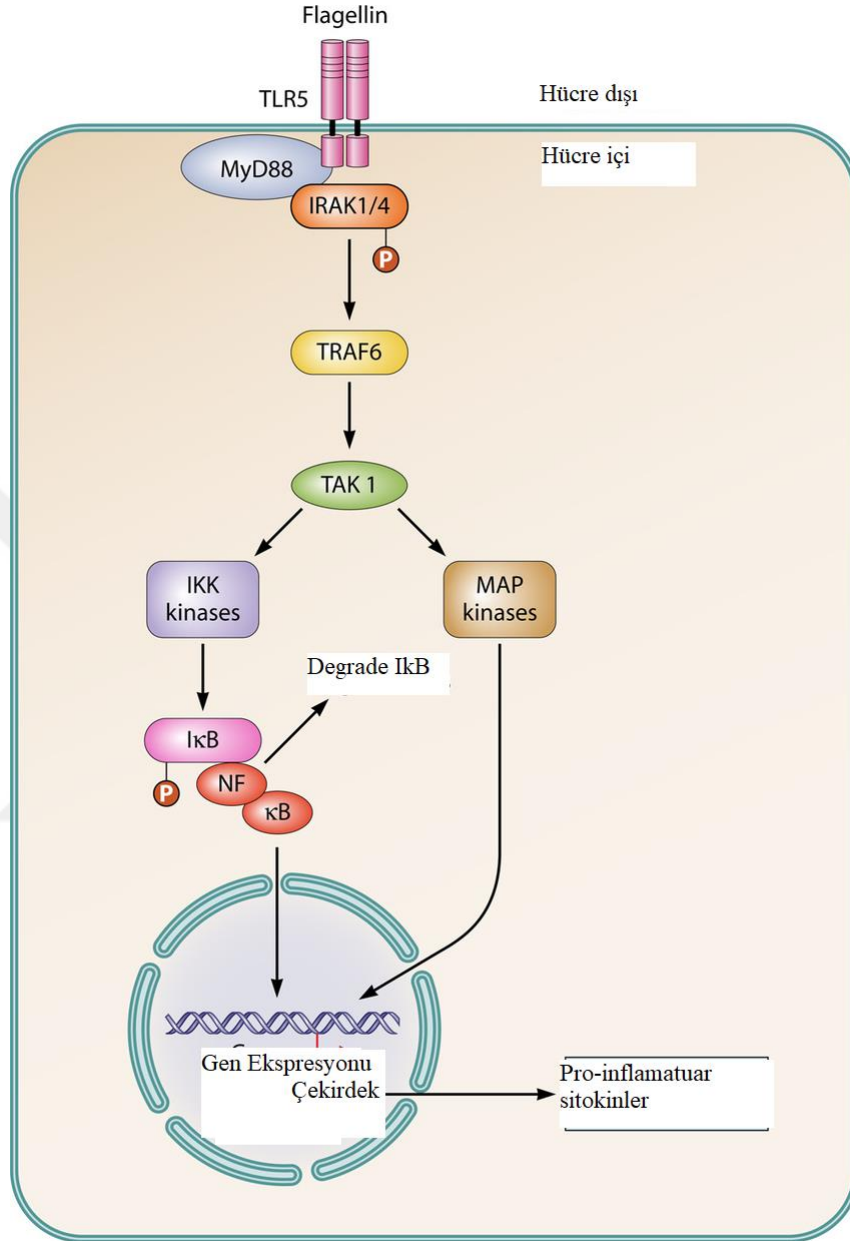
Şekil 2.5 TLR5 geninin 1. kromozomdaki yerleşimi (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7100> 07.11.2020)

Dizi bilgisi aşağıdaki gibidir;

(gn|dbSNP|rs1861172|allelePos=501|totalLen=1001|taxid=9606|snpclass=1|alleles='A/G'|mol=Genomic|build=151)

AAGTTATCATTTTGGGGTCCTCTCTGGAGGTTTTTTTTTCTTTTTGCTACTATGAA
AACAAACATAAATCTCTCAATTTTCGTATCAACACCATGTTCTGTCTCACTAACCTC
CAAATGGAAAATAATAGATCTAGAAAATTGCAACTGCCCTTAGAGGTTTCCAGTC
TCCATTGATTTTCTTTCAGATCCAATAATACCGTTCTGTCCTGCTGTGTTGATTATG
GAATGTATCCTAATCATGGGAAGGGCACCTTGGGAGAAGTTGCAGATGGCTGAC
GTGCTTTCTCTAGCATTTCAGCTAAAAAATGGGATGGTCCATGATTCTGCGTTCTCT
GTGTTCTGCAAAACAACATTAAGTAGAAAACAAACAGAAGCAGAGGCACATTTC
CTTCTTTTGGCCACAGAAACAATGCCACTGTTGAGTGCAAGTCACACTTTGTCTCAT
AGATAAGAGGTGGCCCCAAAGAAGCTGGGATGAATGAGTCACTACCTGTCTTGT
GRCTGTACTGCACTTCATGTTCTTACCTTCGGCTTCTCCAGGTCTCGCCCTAGTGA
GCCAAGAAGCTTTCTCTCACATGCTGCCTTTATTTAAGCCTGGCCTTCAAGACCTTC
CATGATTTATCACCAACCTACCTTTTCAGCTTTGTTTCCTAGCACACCTCATTGAT
CAGCTGCTCAGGCTGTTGCATGAAGAACATGGACTTTGCACACAGATCCTGGGTT
GAGTTCTGAGTCAGCTGTGTATTAGCCATGTAACCTTGGCCTTGGTATGCCCTTGC
TGGACCTACATTTTCTCACGTAACAGCATCTATGTCATAGAATTCCTGTGAAAATT
AAATTGGCCAAGGATGTCAGGGCTTCTCAGATCTTTTCCTTCGTTGCCCTAATGAC
CACAAGAGAACACATACACTGAAGGCCTCCTGGGGGGCAGTTGCAATTTCACTG
AAGTTGTATTTTTTTATCTTAAATGAAATCTATGTGTATTTTCCATTCTGTTCTTTT

Bu dizide R, A veya G nükleotidlerini ifade eder. Polimorfizm olması durumunda A alelinin yerini G aleli almaktadır.



Şekil 2.6 TLR5 sinyalleşmesi (Chellapa and Dey 2014).

TLR5 sinyalleşmesi Şekil 2.6’da şematize edilmiştir. TLR’ye Flagellin bağlanması adaptör proteini MyD88’i (Miyeloid farklılaşma birincil yanııtı 88) bu komplekse bağlar. Bu da IRAK-1/4 (İnterlökin 1 reseptörü ile ilişkili kinaz 1/4) ve TRAF-6’nın (TNF reseptörü ile ilişkili faktör 6) aktivasyonuna yol açar ve sonuç olarak proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu indükleyen NFκB aktive olur (Chellapa and Dey 2014).

Lösin açısından zengin tekrarlara sahip bir hücre dışı alan, bir transmembran alanı ve bir hücre içi Toll/IL-1 reseptör (TIR) alanından oluşan *TLR5*, hücre yüzeyinde bulunan evrimsel olarak korunmuş tip I transmembran reseptörlerinin bir üyesidir. Doğal bağışıklıkta ve kazanılmış bağışıklıkta görev alır. *TLR5*'in, monositler, makrofajlar, bazofiller, nötrofiller, lenfositler, NK (doğal öldürücü) hücreleri, dendritik hücreler, endotelial hücreler ve epitel hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hücrelerde mevcut olabileceği bildirilmiştir. *TLR5*, hücre dışı alanla flagellini tanır ve hücre içi TIR alanına bağlanan moleküllerini uyarır; bu, MAPK ve NF-κB sinyal yolunu etkinleştirir ve ayrıca pro - inflammatuar sitokinler, kemokinler dahil olmak üzere çeşitli genlerin ekspresyonuna yol açar (Xu et al. 2019).



BÖLÜM 3

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ÇALIŞMA DÜZENİ VE OLGU SEÇİMİ

Bu tez çalışmasına, SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları bölümüne başvurup şizofreni tanısı almış toplam 140 hasta birey (hasta grubu) ve herhangi bir kronik, psikiyatrik veya nörolojik hastalığı bulunmayan, rutin kontrolleri için başvuran 104 sağlıklı birey (kontrol grubu) katılmıştır. Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 18/09/2019 tarihinde çalışma öncesi etik kurul onayı alınmıştır. Bilgilendirme yapılmasının ardından tüm grupların rutin kontrol için verdikleri kanın 2ml'si EDTA'lı tüplere alınmıştır. PureLink® Genomic DNA Mini Kit ile periferik dolaşımdaki lökositlerden DNA izolasyonu yapılmıştır. Elde edilen DNA'lar analiz edilene kadar -20 °C'de saklanmıştır. Öncelikle uygun primerler tasarlanarak *TLR3* rs3775291 ve *TLR5* rs1861172 gen polimorfizmlerinin genotiplenmesi için PCR ile diziler çoğaltılmıştır. Sonrasında seçilen restriksiyon enzimleri ile kesim reaksiyonu yapılmıştır ve agaroz jel elektroforezi metoduyla analiz edilmiştir. İstatistiksel olarak elde edilen veriler değerlendirilmiştir.

3.2 KULLANILAN ARAÇ VE GEREÇLER

3.2.1 Alet ve Cihazlar

- Mikropipet seti (Thermo Scientific – Finn timer, Sartorius, Isolab)
- Etüv (Nüve EN 500)
- Mikrodalga Fırın (Altus ALMD 17B)
- Elektroforez Güç Kaynağı (Thermo Scientific EC 300XL)

- Hassas Terazı (Rad-Wag)
- Thermal Cyclıer (BIO-RAD T100™)
- Manyetik Karıştırıcı (Nüve MK 418)
- Buzdolabı (Altus)
- Buzdolabı (Bosch)
- Minisantrifüj (Isolab)
- Vorteks (Nüve NM 110)
- Termal Blok (Inovia UHB-1)
- Mikrosantrifüj (Nüve NF 048)
- Spektrofotometre (Mecasys-Optizen)
- Elektroforez Tankı (JUNYI®)
- Jel Dökümantasyon Sistemi (Vilber Lourmat Bio-Print ST4, Cedex, France)
- Otoklav (Nüve)

3.2.2 Kimyasal Malzemeler

- PureLink Genomic DNA Mini Kit (invitrogen by life technologies)
- Trizma base (Sigma T1503)
- Asetik Asit (Merck – UN 2789)
- Etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) (Sigma 3341160)
- Ethidium Bromide (EtBr) (Sigma E-7637)
- dH₂O (distile su) (Eczacıbaşı)
- Orange G (Sigma – O7252-25G)
- Gliserol (Aklar Kimya)
- Ethanol Absolute (≥%99.9) (Isolab chemicals UN1170)
- Agaroz (life technologies)
- Disodyum EDTA (Na₂EDTA) (Thermo Scientific – 17892)
- 25 mM MgCl₂ (Thermo Scientific)
- 100 bp DNA Ladder (Thermo Scientific GeneRuler 100bp)
- 10X Taq Buffer (+ (NH₄)₂SO₂, -MgCl₂) (Thermo Scientific)
- 2 mM dNTP Mix (Thermo Scientific)
- Dimetil sülfoksit (DMSO) (VMR Life Science)

- Primerler (Oligomer – 100nmol)
- Taq DNA Polimeraz 5U/ μ l (Thermo scientific)
- HpyCHIV restriksiyon enzimi (Thermo Scientific)
- Hpy8I restriksiyon enzimi (Thermo Scientific)
- Dde1 restriksiyon enzimi (Thermo Scientific)

3.2.3 Çözeltiler

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

37.2 g Na₂EDTA

242 g Tris baz

57.1 ml asetik asit

dH₂O ile 1000 ml'ye tamamlanır. Bir gece boyunca manyetik karıştırıcıda homojen bir çözelti elde edilmesi sağlanır.

- **Elektroforez Yürütme Tamponu**

Hazırlanan 50X TAE'den 20 ml alınır, distile su ile 1000 ml'ye tamamlanır. Bu şekilde 1X'lik TAE yürütme tamponu hazırlanır.

- **Orange G Çözeltisi**

60 ml Gliserol

2.232 g Na₂EDTA

200 mg Orange G

40 ml dH₂O'da çözülür.

- **% 3'lük Agaroz Jel Çözeltisi**

6 g Agaroz

200 ml 1X TAE Tamponu

10 μ l Ethidium Bromide

- **% 1.5'luk Agaroz Jel Çözeltisi**

3 g Agaroz

200 ml 1X TAE Tamponu

10 µl Ethidium Bromide

3.3 KULLANILAN YÖNTEMLER

3.3.1 Periferik Kandan DNA İzolasyonu

3.3.1.1 Prensip

Periferik kanda bulunan hücreler nükleazı inhibe eden guanidin HCl varlığında, proteinlerin degradasyonunda görev alan proteinaz K ile inkübe edilir. Bu inkübasyon neticesinde hücrelerin parçalanması sağlanır. Spin kolona yerleştirilmiş silika tabanlı membrana açığa çıkan genomik DNA bağlanır. Genomik DNA bu özel matriksteki fiberlere bağlanır; kontaminasyona yol açabilecek hücresel ajanlardan ve ortamdaki diğer moleküllerden arındırmak için yıkama ve santrifüj işlemleri uygulanır. Bu işlem için özel bir inhibitör uzaklaştırıcı tampon ve yıkama tamponu kullanılır. Daha sonra düşük yoğunluktaki tuz elüsyonu ile fiberlere bağlanan genomik DNA bu yapıdan ayrıştırılır.

3.3.1.2 Protokol

DNA izolasyonu kontrol ve hasta gruplarından alınan kanların 2 ml'si ile PureLink® Genomic DNA Mini Kit (Invitrogen by life technologies) kullanılarak üretici firmanın aşağıdaki protokolüne göre yapılmıştır.

1. Su banyosu ya da ısı bloğu 55 °C'de hazırlanır.
2. 200 µL taze veya donmuş kan örneği steril bir mikrosantrifüj tüpüne konulur.
3. Tüpte bulunan örneğin üzerine 20 µL Proteinaz K eklenir.
4. Örneğin üzerine 20 µL RNase A eklenir, karışması amacıyla kısaca vortekslenir ve 2 dakika oda sıcaklığında inkübasyonu gerçekleştirilir.
5. PureLink® Genomic Lysis Binding Buffer 200 µL eklenir ve homojen bir çözelti elde etmek amacıyla iyice vortekslenir.
6. Proteinlerin parçalanmasını indüklemek için 55 °C'de 10 dakika inkübasyona bırakılır.

7. Lizatın üstüne 2 ml %96-100 etanol eklenir, homojen bir çözelti eldesi için 5 saniye boyunca vortekslenir.
8. Paketten bir toplama tüpü ve bir PureLink® Spin Column'u (spin kolon) çıkartılır.
9. Etanol ve PureLink® Genomic Lysis Binding Buffer ile hazırlanan lizat (~ 640 µL) PureLink® Spin Kolonu'na konulur.
10. 1 dakika boyunca 10.000 x g'de oda sıcaklığında santrifüj işlemi gerçekleştirilir.
11. Toplama tüpü atılır ve spin kolon kitle beraber verilen temiz bir PureLink® toplama tüpüne yerleştirilir.
12. Etanol ile hazırlanmış 500 µL Wash Buffer 1 kolona konulur.
13. 1 dakika boyunca 10.000 x g'de oda sıcaklığında santrifüj işlemi gerçekleştirilir.
14. Toplama tüpü atılarak spin kolon temiz bir toplama tüpüne yerleştirilir.
15. Etanol ile hazırlanmış 500 µL Wash Buffer 2 kolona eklenir.
16. Kolon 3 dakika maksimum hızda oda sıcaklığında santrifüjlenir. Toplama tüpü atılır.
17. Steril bir 1.5 ml mikrosantrifüj tüpüne spin kolon yerleştirilir.
18. 200 µL PureLink® Genomic Elution Buffer kolona eklenir.
19. Oda koşullarında 1 dakika inkübasyondan sonra kolon 1 dakika maksimum hızda oda sıcaklığında santrifüjlenir. Tüp saflaştırılmış genomik DNA içerir.
20. İkinci bir elüsyon aşaması 200 µL Elution Buffer kullanılarak gerçekleştirilir. Kolon 1.5 dakika maksimum hızda oda sıcaklığında santrifüjlenir.
21. Tüpün içine akan genomik DNA'yı içeren buffer DNA'nın saklanacağı mini santrifüj tüplerine aktarılır. Bu şekilde -20 °C'de uzun süre saklanabilir.

3.3.2 In Silico Analiz

In silico analizler PolyPhen 2.0, Sorting Intolerant From Tolerant (SIFT) ve MirSNP veritabanları kullanılarak gerçekleştirildi.

3.3.2.1 PolyPhen 2.0 (Polymorphism Phenotyping 2.0)

PolyPhen (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>), amino asit varyasyonlarının basit fiziksel ve karşılaştırmalı değerlendirmelerini kullanarak bir insan proteininin yapısı ve işlevi üzerindeki etkisini tahmin etmektedir. Bu tahmin türü, fenotipi karakterize eden sekans, filogenetik ve yapısal bilgiler özelliklerine dayanmaktadır. Bu program, nsSNP'leri, pozisyona özgü bağımsız

sayım (PSIC) skoruna dayanarak, iyi huylu, muhtemel (probably) zarar verici ve olasılıkla (possibly) zarar verici olarak sınıflandırır.

3.3.2.2 MirSNP

miRNA'lar, gen ekspresyonunun post transkripsiyonel regülatörleri olarak görev alan, kodlama yapmayan, yaklaşık 22 nükleotitten oluşan, tek iplikli endojen RNA'lardır. Bu RNA'ların işlevini yerine getirememesi pek çok patolojik olaya sebep olmaktadır. miRNA'lar transkripsiyondan sonra mRNA'ların 3' UTR bölgeleriyle baz eşleşmesi meydana getirerek mRNA'ların yıkılmasına yol açmakta ya da translasyonunu inhibe etmektedir. miRNA kodlayan genlerde meydana gelen tek nükleotid polimorfizmleri (miRSNP) ve mRNA'ların miRNA'ya bağlanan 3'UTR'lerinde oluşan polimorfizmler, miRNA- mRNA arası etkileşimi ve hedef gen transkripsiyonunu etkilemektedir. miRNA-mRNA bağlanma bölgelerindeki SNP'leri çevrimiçi veritabanı olan MirSNP (<http://bioinfo.bjmu.edu.cn/mirsnp/search/>) göstermektedir.

3.3.2.3 Sorting Intolerant From Tolerant (SIFT)

SIFT (<http://sift.jcvi.org/>) aracı, bir aminoasit süstitüsyonunun (yer değişimi) protein fonksiyonunu etkileyip etkilemediğini tahmin eder. Homoloji tabanlı bir programdır. Protein gelişimi protein fonksiyonu ile ilişkilidir. Bu program, SIFT skoru <0.05 ise zararlı ve SIFT skoru ≥ 0.05 ise tolere edilebilir etkiyi gösterir.

3.3.3 Primer Tasarımı ve Restriksiyon Enzimi Seçimi

NCBI (Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi)'ın kısa genetik varyasyonların bilgilerini toplamak için oluşturduğu dbSNP veri tabanında (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>) polimorfizmlerin rs numaraları taranarak dizi bilgileri sağlandı (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs3775291>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1861172>). Bu diziler, mevcut kesim bölgeleri ve restriksiyon enzimlerinin bilgisini çıkarmayı sağlayan online bir araç olan NEB Cutter (<http://nc2.neb.com/NEBcutter2/>) adresine kopyalandıktan sonra polimorfizmi tanıyan enzimler belirlenerek içlerinden diziyi en az lokustan kesenler seçildi. Daha sonra enzimlerin diziyi tek bölgeden kesebileceği nükleotid aralıkları belirlenerek bu diziyi uygun primer tasarlanması çalışmaları gerçekleştirildi. Primer tasarımında esas olarak Primer 3 programını kullanan NCBI'nin

primer tasarlama aracı Primer-BLAST (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>) ve PerlPrimer uygulamalarından yararlanıldı. Bulunan primer çiftlerinden %GC ve Tm oranı uygun olanlar, kendileri ve birbirleriyle komplementer baz eşleşmesi yapmayanlar belirlenerek online primer özellikleri hesaplayıcısı olan OligoCalc (Oligonucleotide Properties Calculator <http://biotools.nubic.northwestern.edu/OligoCalc.html>) aracında kontrolü sağlandı.

3.3.4 Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

İzolasyonu gerçekleştirilen DNA'ların kalitesi ve saflığı 260 ve 280 nm dalga boylarında spektrofotometrede ölçülerek değerlendirildi ve PCR'da kullanılabilecek şekilde ayarlandı (25-50 ng). PCR yöntemiyle *TLR3* ve *TLR5* gen amplifikasyonları gerçekleştirildi. Kullanılan forward ve reverse (ileri ve geri) primer dizileri aşağıdaki gibidir:

TLR3

F1: 5' GAG ATT TTA TTC TTG GTT AGG CTG 3'

R: 5' TGC ACG GGC TTT TCA ATG TG 3'

F2: 5' GGG TTT GCG TGT TTC CAG AG 3'

TLR5

F: 5' GGG AGA AGT TGC AGA TGG CT 3'

R: 5' AAT GTA GGT CCA GCA AGG GC 3'

Her bir örnek için toplam 25 µl reaksiyon hacminde PCR ortamı hazırlandı. Reaksiyon tüpüne 15.7 µl dH₂O, 2 µl MgCl₂, 2.5 µl dNTP mix, 2.5 µl KCl tamponu, 0.5 µl primerler, 0.3 µl Taq polimeraz enzimi ve 3 µl DNA konuldu. "Biorad T100™ Thermal Cycler" cihazı ile amplifikasyonlar aşağıdaki programlarda gerçekleştirildi.

TLR3 F1 PCR PROGRAMI:

95 °C 3 dakika..... (İlk Denatürasyon)

95 °C 1 dakika..... (Denatürasyon)

61 °C 1.5 dakika...(Primer Bağlanması)

35 Döngü

72 °C 1 dakika..... (Uzama)

72 °C 7 dakika..... (Son uzama)

TLR3 F2 PCR PROGRAMI:

95 °C 3 dakika..... (İlk Denatürasyon)

95 °C 1 dakika..... (Denatürasyon)

62 °C 1.5 dakika...(Primer Bağlanması)

72 °C 1 dakika..... (Uzama)

72 °C 7 dakika..... (Son uzama)

35 Döngü

TLR5 PCR PROGRAMI:

95 °C 3 dakika..... (İlk Denatürasyon)

95 °C 1 dakika..... (Denatürasyon)

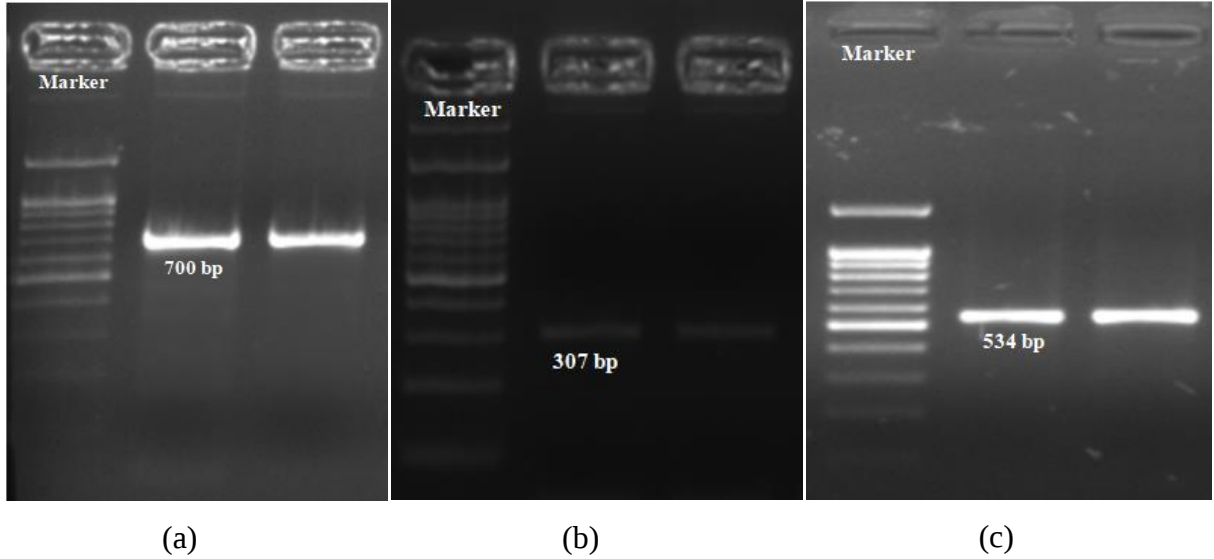
62 °C 1.5 dakika...(Primer Bağlanması)

72 °C 1 dakika..... (Uzama)

72 °C 7 dakika..... (Son uzama)

35 Döngü

Amplifikasyon sonucunda elde edilen ürünler %1.5'luk agaroz jelde yürütüldükten sonra UV altında görüntülendi ve bant boyları (sırayla 700 bp, 307 bp ve 534 bp) kontrol edildi (Şekil 3.1).



Şekil 3.1 PCR'dan sonra elde edilen ürünler %1.5'luk agaroz jelde yürütülerek UV altında bant boyunun a) *TLR3* rs3775291 polimorfizmi için 700 bp (*TLR3* F2 PCR programı) b) *TLR3* rs3775291 polimorfizmi için 307 bp (*TLR3* F1 PCR programı) c) *TLR5* rs1861172 polimorfizmi için 534 bp görüntülenmesi.

3.3.5 Agaroz Jel Elektroforezi

İlk olarak 242 g Tris baz, 37.2 g Na₂EDTA ve 57.1 ml glasiyel asetik asit bir cam şişe içerisine konularak bir gece boyunca manyetik karıştırıcıda çözünmesi sağlanarak 50X'lik TAE tamponu hazırlandı. Daha sonra elektroforez işlemi için kullanılmak üzere 1X'e seyreltmek amacıyla 50X'lik TAE'den 20 ml alınarak distile suyla 1000 ml'ye tamamlandı. Agaroz jel hazırlanırken ve jelin yürütülmesi esnasında tampon olarak hazırlanan bu çözelti kullanıldı. PCR sonrasında veri tabanları kullanılarak seçilen primerlerin doğru bölgeyi çoğaltıp çoğaltmadığını kontrol amacıyla ürünler agaroz jelde yürütüldü. Ürünlerin *TLR3* için 700 bp ve 307 bp, *TLR5* için 534 bp'lik tek bant içermesi beklenmekteydi. Bunun tespiti için %1.5'luk agaroz jel hazırlandı. 1X TAE tamponundan 200 ml ve 3 g agaroz bir erlen içerisine alındı ve homojen bir görünüm oluşuncaya kadar mikrodalgada ısıtılarak erimesi sağlandı. Sıcak olan jelin tablaya ve taraklara zarar vermemesi amacıyla kabarcık oluşturmada hafifçe karıştırılarak soğuması beklendi. 10 mg/ml'lik EtBr'den 10 µl eklenerek homojen olarak karışması sağlandı; hazırlanan tablaya döküldü ardından taraklar takıldı. Hazırlanan jel donduktan sonra taraklar çıkarılarak içerisinde 1X TAE tamponu konulmuş olan elektroforez tankına yerleştirildi. PCR amplikonları üzerlerine 10 µl Orange G boyası eklenip pipetaj yapılarak jeldeki kuyucuklara yüklendi. Bant boyutlarını kıyaslayarak tespit etmek için referans DNA bantları içeren 100 bp'lik DNA Ladder kullanıldı. Amplikonlar 120 voltta 40 dk. yürütüldü. Yürütme sonunda agaroz jel, jel dökümantasyon sistemi (Vilber Lourmat Bio-Print ST4, Cedex, France)

yardımla UV altında görüntülendi. DNA Ladder ile karşılaştırılarak elde edilen bantların boyutları yaklaşık olarak değerlendirildi ve doğrulandı.

3.3.6 Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi (RFLP)

Çizelge 3.1 Çalışmada araştırılan gen polimorfizmlerinde kullanılan enzimler, kesim bölgeleri

GEN	SNP RS NUMARASI	RESTRİKSİYON ENZİMİ	ENZİM KESİM BÖLGESİ	ENZİM İNKÜBASYON KOŞULLARI
TLR3	rs3775291 C/G,T	DdeI (F2 ile ilk aşamada G/A dönüşümü bakıldı.)	5'-C [^] TNAG-3' 3'-GANT [^] C	16 saat 37°C'de inkübasyon
TLR3	rs3775291 C/G,T	Hpy8I (F1 ile son aşama olarak C aleli tespiti yapıldı.)	5'-GT [^] N [^] AC-3' 3'-CA [^] N [^] TC-5'	16 saat 37°C'de inkübasyon
TLR5	rs1861172 A/G	HpyCHIV	5'-AC [^] T [^] GT-3' 3'-RC [^] T [^] GT-5'	16 saat 37°C'de inkübasyon

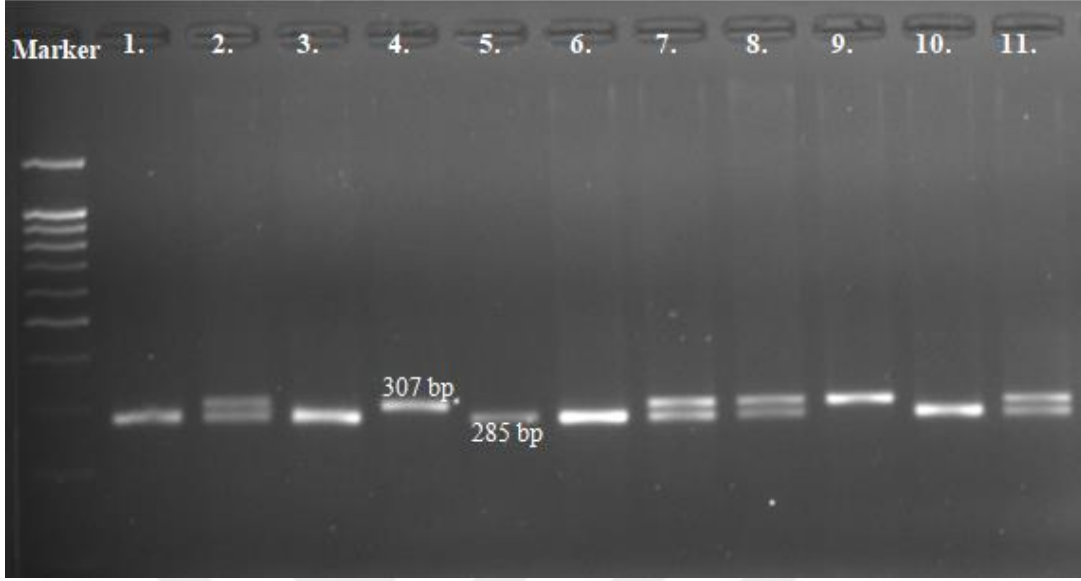
PCR sonrası elde edilen ürünlerin, seçilen uygun restriksiyon enzimleriyle ve bunların optimum çalışma sıcaklıklarıyla inkübasyonu gerçekleştirildi. Bu reaksiyon, 5U restriksiyon enzimi ve enzime uygun 1X tampon, 10-15 µl PCR ürünü ile 25 µl hacimde gerçekleştirildi. Kullanılan enzimler ve reaksiyon koşulları Çizelgede 3.1'de gösterilmiştir. Enzim kesiminden sonra 3'lük agaroz jel hazırlandı ve örnekler yüklendi. Elektroforez işlemi 120 voltta 50 dk. yürütüldü. DNA Ladder'a göre bant boyutları değerlendirildi.

3.3.7 Verilerin Değerlendirilmesi

3.3.7.1 TLR3 rs3775291(C/G,T) Polimorfizmi

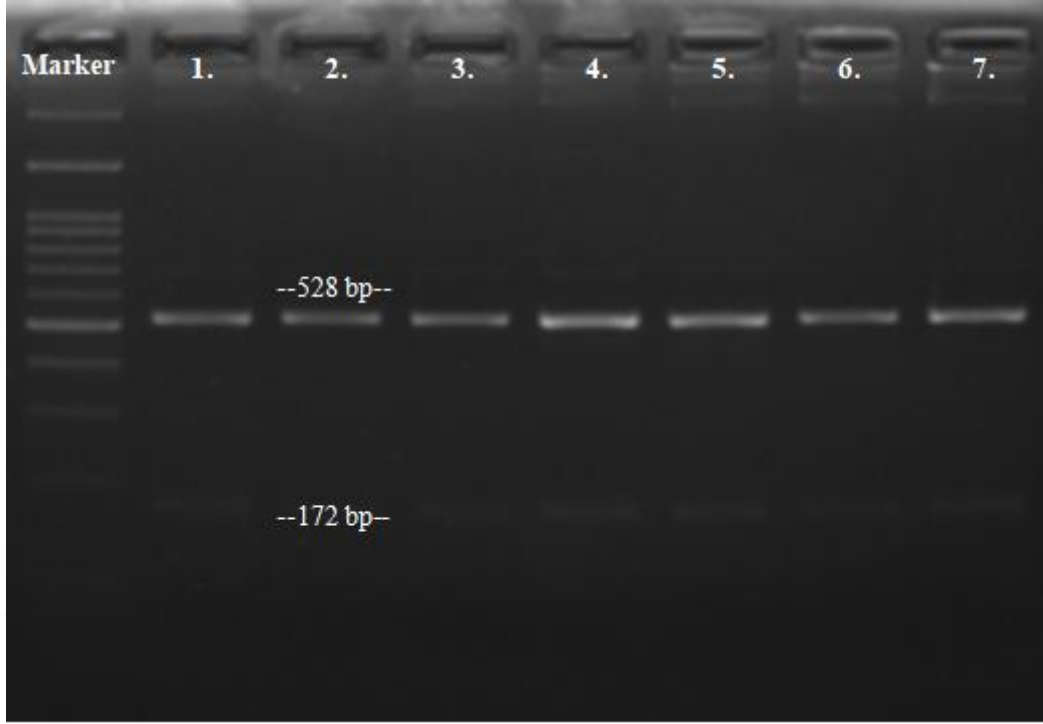
TLR3 rs3775291 polimorfizminde normal alel olan C, G veya T ile değişebilmektedir. Üç farklı alel tespit edilmeye çalışıldığı için iki restriksiyon enzimi, iki forward (ileri) ve bir reverse (geri) primer kullanılmıştır. DdeI enzimi G alelinde kesim yapmaktadır. Hpy8I enzimi ise C alelini tanımaktadır. 307 bp'lik PCR ürünü G alelini içeriyorsa DdeI enzimiyle 285 bp ve 22 bp olmak üzere kesim gerçekleşmiştir. 700 bp'lik PCR ürünü C aleli içeriyorsa Hpy8I kesimi sonucu 700

bp'lık ürün 416 bp, 172 bp ve 112 bp olmak üzere kesilmiştir. Genotipleme yaparken gözlenen bantlar ve bunlara göre belirlenen genotipler aşağıda verilmiştir (Şekil 3.2 ve Şekil 3.3).



İlk kuyuya DNA Ladder (Marker) yüklenmiştir. Numaralandırılmış her kuyucukta farklı bir bireye ait DdeI restriksiyon ürünleri bulunmaktadır. 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 11 numaralı örnekler 285+22 bp bant boylarına sahip olduğundan C aleline, 4 ve 9 numaralı örnekler yalnızca 307 bp bant boyuna sahip olduğundan G aleline sahiptir.

Şekil 3.2 *TLR3* rs3775291 gen polimorfizminin enzim kesimi sonrası sonuçları.

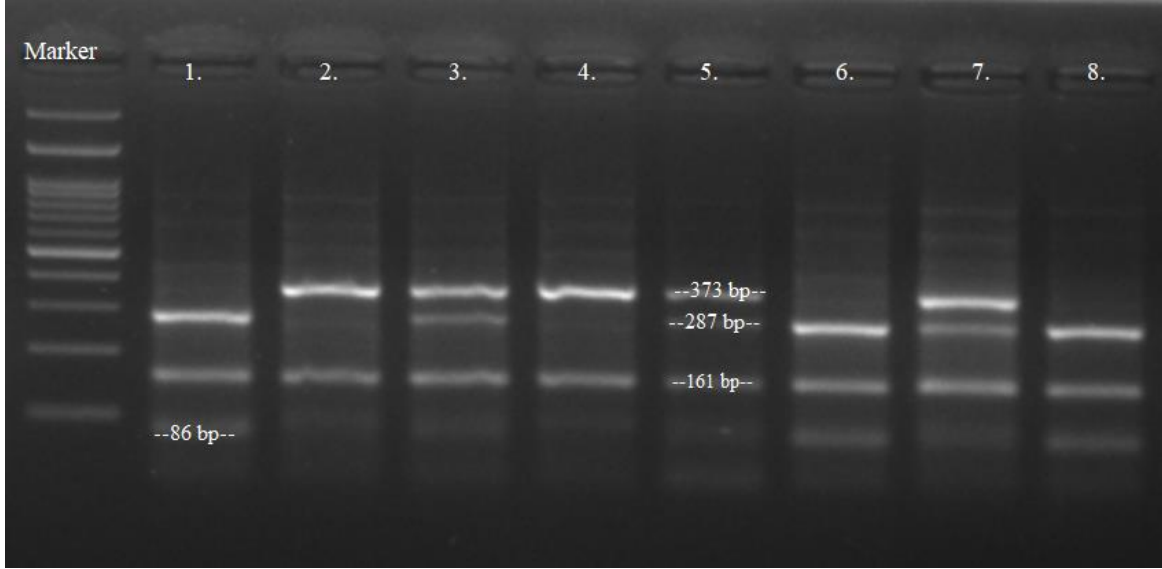


İlk kuyuya 100 bp DNA Ladder (marker) yüklenmiştir. Numaralandırılmış her kuyucukta farklı birer bireye ait Hpy8I restriksiyon ürünleri yüklenmiştir. Tüm bireylerde 528+172 bp bant boyu gözlenmiştir. Gruplar C aleline sahiptirler. Gruplarda T aleline rastlanmamıştır.

Şekil 3.3 *TLR3* rs3775291 gen polimorfizminin enzim kesimi sonrası sonuçları.

3.3.7.2 TLR5 rs1861172 (A,G) Polimorfizmi

PCR sonrası elde edilen 534 bp uzunluğundaki amplifikasyon ürünü %1.5'lik agaroz jel elektroforezi ile görüntüledikten sonra HpyCHIV enzimi ile kesilmesi için 16 saat 37 °C'lik kuru blokta inkübe edildi. Enzim kesimi sonrası %3'lük agaroz jelde 120 V güç ile yaklaşık 50 dakika yürütüldü. Marker (DNA Ladder) ile karşılaştırılarak belirlenen bantlara göre genotiplerin şu şekilde olması beklenmekteydi; 373+287+161 bp AG aleli, 287+161+86 bp AA aleli, 373+161 bp GG aleli. Genotipleme sonucunda AG, AA ve GG genotipli bireyler gözlemlenmiştir (Şekil 3.4).



İlk kuyuya DNA Ladder (marker) yüklenmiştir. Numaralandırılmış her kuyucukta farklı birer bireye ait restriksiyon ürünleri bulunmaktadır. 1, 6 ve 8 numaralı örnekler 287+161+86 bp bant boyu bulundurduğundan AA genotipli, 2 ve 4 numaralı örnekler 373+161 bp bant boyu bulundurduğundan GG genotipli, 3, 5 ve 7 numaralı örnekler 373+287+161 bp bant boyu bulundurduğundan AG genotipli olarak gözlenmiştir.

Şekil 3.4 *TLR5* rs1861172 gen polimorfizminin enzim kesimi sonrası sonuçları.

3.3.8 İstatistiksel Değerlendirme

Yapılan vaka kontrol çalışmasında şizofreni hastaları ve sağlıklı kontroller arasındaki polimorfizmlerin genotip frekanslarını karşılaştırmak için χ^2 (ki-kare) testi kullanıldı. Polimorfizmler ve şizofreni arasındaki ilişki lojistik regresyon analizi yoluyla modellendi.

Genotipler arasındaki şizofreni riskini karşılaştırmak için OR değeri ve %95 güven aralığı hesaplandı. $p < 0.05$ değeri, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analiz SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) paket programı kullanılarak gerçekleştirildi.



BÖLÜM 4

BULGULAR

4.1 HASTA-KONTROL GRUPLARININ ÖZELLİKLERİ VE IN SILICO ANALİZ SONUÇLARI

4.1.1 Hasta ve Kontrol Gruplarının Özellikleri

SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları bölümüne başvurup şizofreni tanısı konulmuş toplam 140 hasta birey (hasta grubu) ve herhangi bir kronik, psikiyatrik ya da nörolojik hastalığı olmayan, rutin kontrolleri için başvuran 104 sağlıklı birey (kontrol grubu) çalışmaya dahil edilmiştir.

Hasta grubu ailede daha önce psikotik veya benzer bir bozukluk vakası olup olmamasına (aile öyküsü var/aile öyküsü yok) ve şizofreni başlangıç yaşına göre 25 yaş öncesi hastalık tanısı alanlar erken başlangıçlı, 25 yaş sonrası hastalık tanısı alanlar geç başlangıçlı olarak gruplandırılmıştır. Hasta grubu özellikleri Çizelge 4.1’de verilmiştir.

Çizelge 4.1 Hasta grubu özellikleri.

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

4.1.2 In Silico Analiz Sonuçları

Şizofreni toplumda sık görülen bir hastalıktır. Minör alel frekansı (MAF) bu sebeple 0.05-0.95 aralığında tutulmuştur. Bu aralıkta *TLR3* ve *TLR5* için missense etki gösteren gen polimorfizmlerinin PolyPhen 2.0 sonuçlarına ve SIFT skorları Çizelge 4.2’de ve 3’UTR varyantı gösteren *TLR3* ve *TLR5* gen polimorfizmleri ve bu varyantların miRNA bağlanmasına etkileri de Çizelge 4.3’te verilmiştir.

Çizelge 4.2 *TLR3* ve *TLR5* geni PolyPhen 2.0 ve SIFT sonuçları

Gen Adı	Gen ID (ENSEMBL)	SNP	Alel Değişimi	MAF	Aminoasit Değişimi	SIFT Sonucu	Polyphen 2.0 Sonucu
<i>TLR3</i>	ENSG00000164342	rs3775291	C/G,T	0.232	Lösin/ Fenilalanin	Zarar Verici	Zarar Verici
		rs3775290	C/A,T	0.272	Fenilalanin/ Lösin	Tolere	Tolere
		rs73873710	C/G,T	0.055	Fenilalanin/ Lösin	Tolere	Zarar Verici
		rs28524783	T/C	0.463	-	-	-
		rs10025405	A/G	0.4	-	-	-
		rs2310394	T/A, G	0.192	-	-	-
		rs13137589	A, G	0.353	-	-	-
		rs1519312	G, A	0.367	-	-	-
		rs35103715	G/C, T	0.278	-	-	-
<i>TLR5</i>	ENSG00000187554	rs45528236	G/T	0.238	-	-	-
		rs1861172	A/G	0.331	-	-	-

TLR3 için rs3775291 polimorfizmi PolyPhen 2.0 sonucunun ve SIFT skorunun etkisine göre zarar vericidir (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.3 *TLR3* ve *TLR5* geni için MirSNP sonuçları

Gen	SNP	MAF Değeri	Alel	Etki			
				Azaltıcı	Arttırıcı	Yaratıcı	Kırıcı
<i>TLR3</i>	rs3775291	0.232	C/G, T	-	-	-	-
	rs3775290	0.272	C/A, T	-	-	-	-
	rs7387310	0.055	C/ G, T	-	-	-	-
	rs28524783	0.463	T/C	-	-	-	-
	rs10025405	0.4	A/G	-	-	-	-
	rs2310394	0.192	T/A, G	-	-	-	-
	rs13137589	0.353	A, G	-	-	-	-
	rs1519312	0.367	G, A	-	-	-	-
	rs35103715	0.278	G/C, T	-	-	-	-
<i>TLR5</i>	rs1861172	0.331	A, G	hsa-miR-3616-5p hsa-miR-519a-3p hsa-miR-519b-3p hsa-miR-519c-3p	hsa-miR-143-5p hsa-miR-573	hsa-miR-449b-3p hsa-miR-4691-3p	hsa-miR-4704-3p hsa-miR-513b
	rs45508499	0.238	C, T	hsa-miR-1913 hsa-miR-324-3p hsa-miR-361-3p		hsa-miR-4493	hsa-miR-4459 hsa-miR-4695-5p hsa-miR-665

TLR3 ve *TLR5* MirSNP sonuçlarına bakıldığında, *TLR5* için rs1861172 polimorfizminin hsa-mir-143-5p miRNA'sının bağlanmasını arttırıcı etkisi sebebiyle şizofreni patogenezinde etkili olabileceği düşünülmüştür (Çizelge 4.3).

4.2 HASTA VE KONTROL GRUPLARINDA *TLR3* rs3775291 (*TLR3* C/G,T) GEN POLİMORFİZMİ GENOTİP VE ALEL DAĞILIM SIKLIĞININ KARŞILAŞTIRMASI

Şizofreni hastaları ve kontrol grubu rs3775290 gen polimorfizmi açısından incelendiğinde hasta grubunun 86'sının (%61.4) CC genotipinde, 44'ünün (%31.4) CG genotipinde, 10'unun (%7.1) GG genotipinde olduğu saptandı. Kontrol grubunun ise 56'sının (%53.8) CC genotipinde,

39'unun (%37.5) CG genotipinde, 9'unun (%8.7) GG genotipinde olduğu saptandı. Genotip dağılımları açısından incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.494$, $OR=0.724$; $CI=0.277-1.892$). Alel dağılımları açısından incelendiğinde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.250$; $OR=0.785$; %95 $CG=0.519-1.186$, Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4 Şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrollerde *TLR3* geni rs3775291 polimorfizminin genotip ve alel dağılımları.

SNP	Genotip	Kontrol grubu n=104 (%)	Şizofreni hastaları n=140 (%)	P değeri	OR (% 95 GA)
rs3775291 (TLR3 C/G,T)	CC	56 (%53.8)	86 (%61.4)	0.494	Referans
	CG	39 (%37.5)	44 (%31.4)		0.724 (0.277-1.892)
	GG	9 (%8.7)	10 (%7.1)		
	Alel				
	C	151 (%72.6)	216 (%77.1)	0.250	Referans
	G	57 (%27.4)	64 (%22.9)		0.785 (0.519-1.186)

Hasta ve kontrol grubu arasında dominant model kullanılarak genotip dağılımları karşılaştırıldı. Dominant modelde CC genotipi için homozigot bireyler; CG ve GG genotipini taşıyan bireyler ile karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.235$; $OR=0.733$; $CI=0.438-1.225$, Çizelge 4.5). Hasta ve kontrol grubu arasında resesif model kullanılarak da genotip dağılımları karşılaştırıldı. Resesif modelde GG genotipi için homozigot bireyler, CC ve CG genotipini taşıyan bireyler ile karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.846$; $OR=0.812$; $CI=0.318-2.076$, Tablo 4.5).

Çizelge 4.5 *TLR3* rs3775291 polimorfizminin şizofreni hastaları ve kontrol grubunda dominant ve resesif modele göre genotiplerinin karşılaştırılması.

SNP rs3775291	Genotip	Kontrol Grubu n=104 (%)	Şizofreni hastaları n=140 (%)	P değeri	OR (% 95 GA)
OD Model	CC	56 (%53.8)	86 (%61.4)	0.235	Referans
	CG+GG	48 (%46.2)	54 (%38.6)		0.733 (0.438-1.225)
OR Model	CC+CG	95 (%91.3)	130 (%92.9)	0.846	Referans
	GG	9 (%8.7)	10 (%7.1)		0.812 (0.318-2.076)

4.3 HASTA VE KONTROL GRUPLARINDA *TLR5* rs1861172 (*TLR5* A/G) GEN POLİMORFİZMİ GENOTİP VE ALEL DAĞILIM SIKLIĞININ KARŞILAŞTIRMASI

Şizofreni hastaları ve kontrol grubu rs1861172 gen polimorfizmi açısından incelendiğinde hasta grubunun 43'ünün (%30.7) AA genotipinde, 77'sinin (%55) AG genotipinde, 20'sinin (%14.3) GG genotipinde olduğu saptandı. Kontrol grubunun ise 35'inin (%33.7) AA genotipinde, 54'ünün (%51.9) AG genotipinde, 15'inin (%14.4) GG genotipinde olduğu saptandı. Genotip dağılımları açısından incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.875$, $OR=1.085$; $CI=0.485-2.426$). Alel dağılımları açısından incelendiğinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.756$; $OR=1.060$; %95 AG =0.736–1.526, Çizelge 4.6).

Çizelge 4.6 Şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrollerde *TLR5* geni rs1861172 polimorfizminin genotip ve alel dağılımları.

SNP	Genotip	Kontrol grubu n=104	Şizofreni hastaları n=140	P değeri	OR (% 95 GA)
rs1861172 (TLR5 A/G)	AA	35 (%33.7)	43 (%30.7)	0.875	Referans
	AG	54 (%51.9)	77 (%55.0)		1.085
	GG	15 (%14.4)	20 (%14.3)		(0.485-2.426)
	Alel				
	A	124 (%59.6)	163 (%58.2)	0.756	Referans
	G	84 (%40.4)	117 (%41.8)		1.060 (0.736-1.526)

Hasta ve kontrol grubu arasında dominant model kullanılarak genotip dağılımları karşılaştırıldı. Dominant modelde AA genotipi için homozigot bireyler, AG ve GG genotipini taşıyan bireyler ile karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.626$; $OR=1.144$; $CI=0.665-1.969$, Çizelge 4.7). Hasta ve kontrol grubu arasında resesif model kullanılarak da genotip dağılımları karşılaştırıldı. Resesif modelde GG genotipi için homozigot bireyler, AA ve AG genotipini taşıyan bireyler ile karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=1.0$; $OR=0.989$; $CI=0.480-2.039$, Çizelge 4.7).

Çizelge 4.7 *TLR5* rs1861172 polimorfizminin şizofreni hastaları ve kontrol grubunda dominant ve resesif modele göre genotiplerinin karşılaştırılması.

SNP rs1861172	Genotip	Kontrol grubu n=104	Şizofreni hastaları n=140	P değeri	OR (% 95 GA)
OD Model	AA	35 (%33.7)	43 (%30.7)	0.626	Referans
	AG+GG	69 (%66.3)	97 (%69.3)		1.144 (0.665-1.969)
OR Model	AA+AG	89 (%85.6)	120 (%85.7)	1.0	Referans
	GG	15 (%14.4)	20 (%14.3)		0.989 (0.480-2.039)

4.4 GRUPLAR KLİNİK BULGULARIN VARLIĞI AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILDIĞINDA *TLR3* rs3775291 (*TLR3* C/G,T) GEN POLİMORFİZMİ SONUÇLARI

Şizofreni tanısı alan hastalar; hastalığın başlangıç yaşı ve ailede şizofreni ve benzeri psikotik bozukluk olup olmaması durumuna göre gruplandı. rs3775291 gen polimorfizmi için geç başlangıçlı şizofreni hastalarının 73'ü (%61.3) CC genotipinde, 38'i (%31.9) CG genotipinde, 8'inin de (%6.7) GG genotipinde olduğu saptandı. Erken başlangıçlı şizofreni hastalarının ise 12'sinin (%63.2) CC genotipinde, 5'inin (%26.3) CG genotipinde, 2'sinin (%10.5) ise GG genotipinde olduğu saptandı. Kontrol grubunun ise 57'sinin (%53.8) CC genotipinde, 40'ının (%37.7) CG genotipinde, 9'unun (%8.5) ise GG genotipinde olduğu saptandı. Genotip dağılımları açısından incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.344$). Alel dağılımları açısından incelendiğinde de benzer şekilde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.323$, Çizelge 4.8).

Çizelge 4.8 *TLR3* rs3775291 polimorfizminin şizofreni hastalarında hastalığın başlangıç yaşı bulgusu göz önüne alınarak genotiplerinin ve alellerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması

SNP	Genotip	Kontrol grubu	Geç Başlangıçlı	Erken Başlangıçlı	P değeri
rs3775291 (TLR3 C/G,T)	CC	57 (%53.8)	73 (%61.3)	12 (%63.2)	0.344
	CG	40 (%37.7)	38 (%31.9)	5 (%26.3)	
	GG	9 (%8.5)	8 (%6.7)	2 (%10.5)	
	Alel				
	C	154 (%72.6)	184 (%77.3)	29 (%76.3)	0.323
	G	58 (%27.4)	54 (%22.7)	9 (%23.7)	

rs3775291 gen polimorfizmi için ailesinde şizofreni ve benzeri psikotik bozukluğu olan şizofreni hastalarının 15'inin (%60) CC genotipinde, 7'sinin (%28) CG genotipinde, 3'ünün (%12) GG genotipinde olduğu saptandı. Ailesinde şizofreni ve benzeri psikotik bozukluk öyküsü olmayan şizofreni hastalarının ise 71'inin (%61.7) CC genotipinde, 37'sinin (%32.2) CG genotipinde, 7'sinin (%6.1) GG genotipinde olduğu saptandı. Kontrol grubunun ise 56'sının (%53.8) CC genotipinde, 39'unun (%37.5) CG genotipinde, 9'unun (%8.7) GG genotipinde olduğu saptandı. Genotip dağılımları açısından incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.225$). Alel dağılımları açısından incelendiğinde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.205$, Çizelge 4.9).

Çizelge 4.9 TLR3 rs3775291 polimorfizminin şizofreni hastalarında ailede psikotik ve benzeri bozukluk olup olmaması durumu göz önüne alınarak genotiplerinin ve alellerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması

SNP	Genotip	Kontrol grubu	Aile Öyküsü Var	Aile Öyküsü Yok	P değeri
rs3775291 (TLR3 C/G,T)	CC	56 (%53.8)	15 (%60)	71 (%61.7)	0.225
	CG	39 (%37.5)	7 (%28)	37 (%32.2)	
	GG	9 (%8.7)	3 (%12)	7 (%6.1)	
	Alel				0.205
	C	151 (%72.6)	37 (%74)	179 (%77.8)	
	G	57 (%27.4)	13 (%26)	51 (%22.2)	

Gruplar arasında genotip dağılımları dominant ve resesif model esas alınarak da incelendi. Gruplara bu bulgular yönünden bakıldığında ise gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (Çizelge 4.10, Çizelge 4.11).

Çizelge 4.10 TLR3 rs3775291 polimorfizminin şizofreni hastalarında hastalığın başlangıç yaşına göre dominant ve resesif modelde genotiplerinin karşılaştırılması.

SNP rs3775291	Genotip	Kontrol grubu	Geç Başlangıçlı	Erken Başlangıçlı	P değeri
OD Model	CC	57 (%53.8)	73 (%61.3)	12 (%63.2)	0.240
	CG+GG	49 (%46.2)	46 (%38.7)	7 (%36.8)	
OR Model	CC+CG	97 (%91.5)	111 (%93.3)	17 (%89.5)	0.931
	GG	9 (%8.5)	8 (%6.7)	2 (%10.5)	

Çizelge 4.11 *TLR3* rs3775291 polimorfizminin şizofreni hastalarında hastalığın ailede psikotik veya benzeri bozukluk olup olmamasına göre dominant ve resesif modelde genotiplerinin karşılaştırılması.

SNP rs3775291	Genotip	Kontrol grubu	Aile Öyküsü Var	Aile Öyküsü Yok	P değeri
OD Model	CC	56 (%53.8)	15 (%61.4)	71 (%61.7)	0.239
	CG+GG	48 (%46.2)	10 (%40)	44 (%38.3)	
OR Model	CC+CG	95 (%91.5)	22 (%88)	108 (%93.9)	0.472
	GG	9 (%8.7)	3 (%12)	7 (%6.1)	

4.5 GRUPLAR KLİNİK BULGULARIN VARLIĞI AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILDIĞINDA *TLR5* rs1861172 (*TLR5* A/G) GEN POLİMORFİZMİ SONUÇLARI

Şizofreni tanısı alan hastalar; hastalığın başlangıç yaşı ve ailede şizofreni ve benzeri psikotik bozukluk olup olmaması durumu olmak üzere iki gruba ayrıldı. rs1861172 gen polimorfizmi şizofreni hastalarında hastalığın geç başlangıç yaşına göre kontrol grubu açısından incelendiğinde hasta grubunun 36'sının (%30.3) AA genotipinde, 67'sinin (%56.3) AG genotipinde, 16'sının (%13.4) GG genotipinde olduğu saptandı. rs1861172 gen polimorfizmi şizofreni hastalarında hastalığın erken başlangıç yaşına göre kontrol grubu açısından incelendiğinde hasta grubunun 6'sının (%31.6) AA genotipinde, 9'unun (%47.4) AG genotipinde, 4'ünün (%21.1) GG genotipinde olduğu saptandı. Kontrol grubunun ise 36'sının (%34) AA genotipinde, 55'inin (%51.9) AG genotipinde, 15'inin (%14.2) GG genotipinde olduğu saptandı. Genotip dağılımları açısından incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.566$ Çizelge 4.12). Alel dağılımları açısından incelendiğinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.587$ Çizelge 4.12).

Çizelge 4.12 *TLR5* rs31861172 polimorfizminin şizofreni hastalarında hastalığın başlangıç yaşı bulgusu göz önüne alınarak genotiplerinin ve alellerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması.

SNP	Genotip	Kontrol grubu	Geç Başlangıç	Erken Başlangıç	P değeri
rs1861172 (TLR5 A/G)	AA	36 (%34)	36 (%30.3)	6 (%31.6)	0.566
	AG	55 (%51.9)	67 (%56.3)	9 (%47.4)	
	GG	15 (%14.2)	16 (%13.4)	4 (%21.1)	
	Alel				0.587
	A	127 (%59.9)	139 (%58.4)	21 (%55.3)	
	G	85 (%40.1)	99 (%41.6)	17 (%44.7)	

rs1861172 gen polimorfizmi şizofreni hastalarında ailede şizofreni ve benzeri psikotik bozukluk olması durumuna göre kontrol grubu açısından incelendiğinde hasta grubunun 9'unun (%36) AA genotipinde, 14'ünün (%56) AG genotipinde, 2'sinin (%8) GG genotipinde olduğu saptandı. rs1861172 gen polimorfizmi şizofreni hastalarında ailede şizofreni ve benzeri psikotik bozukluk olmaması durumuna göre kontrol grubu açısından incelendiğinde hasta grubunun 34'ünün (%29.6) AA genotipinde, 43'ünün (%54.8) AG genotipinde, 18'inin (%15.7) GG genotipinde olduğu saptandı. Kontrol grubunun ise 35'inin (%33.7) AA genotipinde, 54'ünün (%51.9) AG genotipinde, 15'inin (%14.4) GG genotipinde olduğu saptandı. Genotip dağılımları açısından incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.542$, Çizelge 4.13). Alel dağılımları açısından incelendiğinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.624$, Çizelge 4.13).

Çizelge 4.13 *TLR5* rs1861172 polimorfizminin şizofreni hastalarında ailede psikotik ve benzeri bozukluk olup olmaması durumu göz önüne alınarak genotiplerinin ve alellerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması

SNP	Genotip	Kontrol grubu	Aile Öyküsü Var	Aile Öyküsü Yok	P değeri
rs1861172 (TLR5 A/G)	AA	35 (%33.7)	9 (%36)	34 (%29.6)	0.542
	AG	54 (%51.9)	14 (%56)	43 (%54.8)	
	GG	15 (%14.4)	2 (%8)	18 (%15.7)	
	Alel				0.624
	A	124 (%59.6)	32 (%64)	131 (%57)	
	G	84 (%40.4)	18 (%36)	99 (%43)	

Gruplar arasında genotip dağılımları dominant ve resesif model esas alınarak da incelendi. Gruplara bu bulgular yönünden bakıldığında da gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (Çizelge 4.14, Çizelge 4.15).

Çizelge 4.14 *TLR5* rs1861172 polimorfizminin şizofreni hastalarında hastalığın başlangıç yaşına göre dominant ve resesif modelde genotiplerinin karşılaştırılması.

SNP rs1861172	Genotip	Kontrol grubu	Geç Başlangıç	Erken Başlangıç	P Değeri
OD Model	AA	36 (%34)	36 (%30.3)	6 (%31.6)	0.629
	AG+GG	70 (%66)	83 (%69.7)	13 (%68.4)	
OR Model	AA+AG	91 (%85.8)	103 (%86.6)	15 (%78.9)	0.664
	GG	15 (%14.2)	16 (%13.4)	4 (%21.1)	

Çizelge 4.15 *TLR5* rs1861172 polimorfizminin şizofreni hastalarında hastalığın ailede psikotik veya benzeri bozukluk olup olmasına göre dominant ve resesif modelde genotiplerinin karşılaştırılması.

SNP rs1861172	Genotip	Kontrol grubu	Aile Öyküsü Var	Aile Öyküsü Yok	P değeri
OD Model	AA	35 (%33.7)	9 (%36)	34 (%29.6)	0.513
	AG+GG	69 (%66.3)	16 (%64)	81 (%70.4)	
OR Model	AA+AG	89 (%85.6)	23 (%92)	97 (%84.3)	0.784
	GG	15 (%14.4)	2 (%8)	18 (%15.7)	

BÖLÜM 5

TARTIŞMA

Şizofreni, çok yönlü patofizyolojiye sahip, karmaşık ve fenotipik olarak heterojen bir nöropsikiyatrik bozukluktur (Owen et al. 2016). Şizofreni genellikle, halüsinasyonlar, sanrılar, rahatsız edici duygular ve sosyal geri çekilme gibi klinik semptomları içerir. Özellikle immün, metabolik ve endokrin sistemlerde bozulmaların patogeneze rolü olduğu düşünülmüştür (Emsley et al. 2013). Şizofreni ile ilgili patofizyolojik çalışmalar, dopaminerjik ve glutamaterjik nörotransmisyon bozukluklarına odaklanmıştır. Mevcut antipsikotik ilaçlar öncelikle nörotransmitter dengesizliklerini hafifletir, ancak çoğu hastanın mevcut tedavi rejimleriyle semptomlar yaşamaya devam edebildiği görülmüştür (Chakos et al. 2001).

Farklı çalışmalar, bağışıklık sistemindeki düzensizlikler ile şizofreni patogenezi arasında bir bağlantı olduğunu göstermiştir (de Baumont et al. 2015). Erken gelişim evrelerinde akut inflamasyonun nöronal gelişime engel olarak beyin disfonksiyonuna yol açtığı öne sürülmüştür (Knuesel et al. 2014). Mikrobiyal enfeksiyon, programlanmış hücre ölümü, doku hasarı ve metabolik stres, immün aktivasyonu tetikleyerek inflamatuvar yanıtları başlatmaktadır (Jin and Flavell 2013). PRR'ler, yabancı patojenlerden üretilen PAMP'leri tanıyan ve DAMP'ler ile etkileşimler yoluyla endojen stres sinyallerini tespit eden savunma moleküllerinin ilk hattıdır (Kawai and Akira 2010). Başlıca PRR'ler arasında TLR'ler, C tipi lektin reseptörleri, retinoik asitle indüklenebilir gen 1 (*RIGI*) benzeri reseptörler, Nod benzeri reseptörler (NLR'ler) ve sitosolik DNA sensörleri gösterilmiştir (Takeuchi and Akira 2010, Zohaib et al. 2016).

TLR'ler tip I transmembran proteinleridir ve insanlarda on fonksiyonel üyeye (TLR1-TLR10) sahiptirler (Akira et al. 2001). TLR'ler, insan merkezi sinir sisteminde büyük ölçüde ifade olur, beynin gelişimi ve homeostatik işlevlerinde çok önemlidir (Kaul et al. 2012). Nörojenez, aksonal büyüme ve sinaptik yeniden modelleme dahil olmak üzere bir dizi nöroplastisite ile ilgili süreç, TLR sinyalleşmesinden etkilenir. TLR sistemi regülasyonundaki değişimlerin nöroinflamasyona neden olduğu, nöroplastisiteyi modüle ettiği, öğrenmeyi ve hafızayı etkilediği gösterilmiştir (Okun et al. 2011).

Bu tez kapsamında PCR-RFLP yöntemi kullanılarak, *TLR3*'ün rs3775291 (C/G, T) ve *TLR5*'in rs1861172 (A/G) polimorfizmlerinin şizofreni ile ilişkisi araştırılmıştır. Literatürde bu iki polimorfizmin şizofreni ile ilişkilerinin incelendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Her iki polimorfizm de NCBI-dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/> 10.12.2020) veri tabanını kullanarak genlerle ilişkili MAF (minör alel frekansı) değerlerine göre şizofreni toplumda sık görüldüğünden %5-%95 arasında tutularak seçilmiştir. Bunun yanı sıra *TLR3* rs3775291 polimorfizmi PolyPhen 2.0 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/> 07.11.2020) çevrimiçi veri tabanı kullanılarak, *TLR5* rs1861172 polimorfizmi ise MirSNP (<http://bioinfo.bjmu.edu.cn/mirsnp/search/> 07.11.2020) veri tabanı kullanılarak seçilmiştir. *TL3* rs3775291 polimorfizmi PolyPhen 2.0 sonuçlarına göre olasılıkta zarar verici, SIFT sonuçlarına göre de hasar verici olarak bulunmuştur. *TLR5* rs1861172 polimorfizmi mirSNP sonuçlarına göre farklı miRNA'ların bağlanmasını değiştirdiği tespit edilmiş olup hsa-mir-143-5p üzerinde yükseltici/bağlanmayı arttırıcı etkiye sahip olduğu dikkat çekmiştir.

Hsa-mir-143-5p, hsa-mir-143'ün olgun hali olup (http://www.mirbase.org/cgi-bin/mirna_entry.pl?acc=MI0000459 02.12.2020) son çalışmalar, miR-143'ün nöronal farklılaşma ve gelişimde rol oynadığını göstermiştir. Ayrıca miR-143'ün susturulmasının kan-beyin bariyerinin bütünlüğünü metamfetamin gibi maddelerin etkilerine karşı koruduğunu göstermiştir. Şizofrenide de etkisi bilinen dopamin reseptörlerinden dopamin 2 reseptörünün de doğrudan hsa-mir-143 üzerinde etkisi olduğu bildirilmiştir (Wang et al. 2019). Bu bilgiler göz önünde bulundurulduğunda *TLR5* rs1861172 polimorfizminin hsa-mir-143-5p üzerindeki güçlendirici etkisi, bu polimorfizmin şizofreni yatkınlığını etkileyebileceğini düşündürmüştür. Ancak *TLR5* rs1861172 polimorfizmi ile şizofreni arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu durum *TLR5* rs1861172 polimorfizmi ile *TLR5* ekspresyonunda meydana gelen değişimin başka hücresel mekanizmalarla tolere edilmesinden kaynaklanıyor olabileceği gibi çalışılan

popülasyon kaynaklı da olabilir. Farklı popülasyonlarda yapılacak çalışmalar konunun aydınlatılmasında faydalı olabilir.

TLR3'ün birçok yönden beyin fonksiyonunu etkilediği gözlenmiştir. *TLR3*'ün klasik antiviral aktivitesi beyni çeşitli nörotropik viral enfeksiyonlardan korur, örneğin Herpes Simpleks virüsü (HSV) ve Batı Nil virüsü (WNV) (Carty et al. 2014). Antiviral enfeksiyondaki rolüne ek olarak, *TLR3* aktivasyonunun, nöral progenitör hücre proliferasyonunu ve dorsal kök gangliyon nöronlarının aksonal büyümesini negatif olarak düzenleyerek nörogelişimde de rol aldığı görülmüştür (Cameron et al. 2007, Lathia et al. 2008). Erken gelişim aşamasında virüs bulaşı veya sentetik bir dsRNA olan poli (I: C) uygulaması yoluyla *TLR3* aktivasyonu, otizm veya şizofreni gibi bir psikiyatrik bozukluk geliştirme olasılığını arttırmıştır (Majidi et al. 2016). *TLR3* aktivasyonu ile indüklenen periferik immün yanıtların nöronal gelişim ve beyin fonksiyonunun düzenlenmesinde rol oynadığı da öne sürülmüştür (Choi et al. 2016).

Yapılan bir çalışmada *TLR3* (Leu412Phe) rs3775291 polimorfizminin, IRF3 ve NFkB'nin azalmış aktivasyonu ile ilişkili olduğu ve *IFN1* üretiminin azalmasına neden olarak viral proliferasyonu teşvik ettiği görülmüştür. Bu durumun gösterdiği sonuç; *TLR3* sinyalleşmesindeki patofizyolojik faktörlerin anlaşılmasıyla nörolojik bozuklukların önlenmesi mümkün olabileceğidir. Çünkü *TLR3*'ü hedeflemek, sitokinleri tek tek baskılamaktan çok daha verimli olabilir. Aşılar, TLR aktivatörleri ile desteklenirse daha etkili olabilir ya da *TLR3*'ün inhibisyonu, inflamatuvar bozukluklara yol açan aşırı aktif doğal immün yanıtlarla mücadele edebilir. TLR polimorfizmlerinin kapsamlı analizi, daha iyi önleyici stratejiler tasarlamada değerli bilgiler sağlayabilecektir (Verma et al. 2017).

Phe412 varyantı önemli hastalık fenotipleriyle ilişkilendirilmiştir. Alelik sıklığının astımlı popülasyonlarda ve enterovirüs ile enfekte hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Cho ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, *TLR3* rs3775291'in minör alelinin, sağlıklı yenidoğanlarda poli I:C stimülasyonuna yanıt olarak *IFNγ* üretiminde azalma gösterdiği belirlenmiştir. Aynı çalışmada, heterozigot veya homozigot Phe412 varyantına sahip yenidoğanlardan alınan kordon kanı mononükleer hücrelerin, bu varyanta sahip olmayan hücrelere göre daha az *IFNγ* ürettiği gösterilmiş ve ayrıca, lösinden fenilalanine bir değişikliğin *TLR3*'ün işlevini önemli ölçüde değiştirdiği gösterilmiştir (Cho et al. 2013). Ancak bizim çalışmamızda şizofreni ile *TLR3* rs3775291 polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu durum, protein yapısındaki lös fenilalanin değişikliğin *TLR3* işlevini

etkilese de bu etkinin şizofreni patogeneğinde rol oynadığı ileri sürülen immün mekanizmayı harekete geçirecek düzeyde olmayabileceği ile açıklanabilir.

TLR'lerin enfeksiyon yoluyla feto-maternal bağışıklık sisteminde sürekli aktivasyonunun, gebeliğin sonucunu etkilediği ve yavrularda davranış anormalliklerine neden olduğu gösterilmiştir (De Miranda et al. 2010, Abrahams et al. 2004). TLR sinyalinin plasenta ve fetüsü olumsuz etkilediği potansiyel mekanizmalardan biri, sitokinlerin ve anti-mikrobiyal faktörlerin üretilmesidir (Koga and Mor 2010). Bir çok çalışmada, plasental TLR aktivasyonunun, preeklampsisi de dahil olmak üzere çeşitli obstetrik komplikasyonlarla ilişkili olduğu gözlenmiştir. Preeklampsisi, şizofreni için önemli risk oluşturan en yaygın obstetrik komplikasyonlar arasında yer almaktadır (Pineda et al. 2011, Koga and Mor 2010, Chatterjee 2012). *TLR3* genindeki polimorfizmlerin Çin Han popülasyonunda preeklampsisi ile ilişkili olup olmadığını araştıran bir çalışmaya 987 hasta ve 1227 sağlıklı gebe kadın katılmış ve *TLR3* rs3775291 ve rs3775296 polimorfizmleri ile preeklampsisi arasındaki ilişki incelenmiştir. Bizim çalışmamızla benzer şekilde bu çalışmada da rs3775291 ve rs3775296'nın genetik dağılımında vakalar ve kontroller arasında önemli bir fark tespit edilmemiştir (Chen et al. 2015).

Bir başka çalışmada ise Kıbrıs popülasyonunda Multipl skleroz (MS) tanısı alan hastalar, *TLR3* polimorfizmleri açısından sağlıklı kontrolle kıyaslandığında rs3775291 (Leu412Phe) polimorfizmi için gruplar arasında alel dağılımı açısından önemli bir farklılık olduğu gözlenmiştir ($p=0.021$). Bu durum *TLR3* missense mutasyonu rs3775291 ile MS arasında olası bir ilişkiyi göstermiş (Deeba et al. 2019) olup rs3775291 polimorfizminin patogeneğinde inflamasyonun etkin olduğu merkezi sinir sistemi hastalıklarındaki önemine işaret etmektedir.

Hem hayvan çalışmaları hem de klinik çalışmalar, şizofreni ve bipolar hastalıkta stresin bağışıklık tepkisini etkileyebileceğini göstermiştir. Tekrarlanan sosyal yenilginin sebep olduğu stresin, dalak makrofajlarının bakterisidal aktivitesini ve *TLR2* ile *TLR4* ekspresyonunu arttırdığı bildirilmiştir. Aktive olan bu hücrelerde TLR aktivitesinin sitokin salınımını arttırdığı görülmüştür. Ayrıca plazma sitokinlerinin şizofreni ve bipolar hasta kohortunda yüksek olduğu gösterilmiştir ve bu durum bu hastalarda TLR aktivitesindeki artışın sebebinin sitokinlerle bağlantılı olduğunu açıklamıştır (McKernan et al. 2011).

Bipolar hastalığı ile *TLR4* geninin promotör, ekson ve 3' UTR'sinde bulunan genetik polimorfizmler arasındaki ilişki de incelenmiştir. Hem promotör *TLR4* rs1927914 A hem de 3'

UTR *TLR4* rs11536891 T alellerinin bipolar hastalığı ile ilişkili olduğunu bulunmuştur. Bu sonuç *TLR4* ekspresyonunda potansiyel transkripsiyonel ve post transkripsiyonel değişikliklere işaret edebileceği öne sürülmüştür (Oliveira et al. 2014).

Kore popülasyonunda ise şizofreni ile *TLR2* rs3804099 ve rs3804100 polimorfizmleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışma için 208 şizofreni hastası ve 305 sağlıklı kontrol grubu seçilmiştir. Bu çalışmada da bizim çalışmamızla benzer şekilde *TLR2* genotip ve alel frekansları ile şizofreni arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (Kang et al. 2013). *TLR* polimorfizmleri ile şizofreni arasındaki ilişkinin anlaşılabilmesi için çalışmaların farklı popülasyonlarda daha çok sayıda bireyle tekrarlanması gerekmektedir.

Şizofreni hastalarının monositlerinde *TLR3* ve *TLR5*'in mRNA ekspresyonunun down regülasyonu da bildirilmiştir. Bu bulgular, şizofrenide *TLR*'ye bağlı bozulmuş, monosit aracılı doğal bağışıklığı göstermiştir (Chang et al. 2011). *TLR*'lerin tanınması, MyD88'i ardından B hücrelerini aktive eder. Ardından NFκB ve MAPK yolları aktifleşir, bu da özellikle *IL1*, *IL6*, *IL8* ve *TNFα* gibi inflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin ekspresyonuna yol açar (Zhao et al. 2019). Şizofreni hastalarının tam kanı ile yapılan in vitro bir çalışmada, farklı *TLR* agonistleri (*TLR2*, *TLR4*, *TLR8*, *TLR9* agonistleri) uygulanmış şizofreni hastaları hücrelerinden, sağlıklı bireylerin hücrelerine göre daha yüksek oranda *IL1β*, *IL6* ve *TNF-α*, *IL8* salınımı gözlenmiştir (McKernan et al. 2011). Yapılan başka bir çalışmada ise şizofrenide *IL2* ve *IL12* gibi Th1 sitokinlerinin azaldığı, *IL10* gibi Th2 sitokinlerinin arttığı görülmüştür (Kim et al. 2002). Ayrıca şizofreni hastalarında beyin omurilik sıvısında, *IL6*, *IL12*, *TNF-α*, *IL1β* ve *IFNγ* gibi proinflamatuvar sitokinlerin arttığı da bildirilmiştir (Na et al. 2014). Şizofreni patogeneğinde sitokinlerin bu rolü göz önüne alınarak şizofreni ile çeşitli sitokin gen polimorfizmleri arasındaki ilişki de araştırılmıştır.

IL1β ve *NRG1*, merkezi sinir sisteminin gelişiminde önemli bir role sahiptir. 113 Finli şizofreni hastasında ve 393 sağlıklı kontrolde *IL1β* -511 ve *NRG1* SNP8NRG221533 polimorfizmleri incelendiğinde şizofrenide *IL1β* ve *NRG1* genleri arasında bir etkileşim olduğu ayrıca *IL1β* -511 polimorfizminin de şizofreni başlangıç yaşı ile ilişkisi olduğu görülmüştür (Hänninen et al. 2007). Farklı olarak *IL1* geni ile şizofreni arasındaki ilişkiyi araştırarak başka bir çalışmada *IL1RA*, *IL1α* -889 C/T ve *IL1β* +3953 C/T polimorfizmleri araştırılmış, genotip ve alel dağılımları açısından şizofreni hastaları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Saiz et al. 2006).

Japan popülasyonunda da *IL2* ve *IL4* polimorfizmlerinin şizofreni ile ilişkisi araştırılmıştır. *IL2* (rs2069772, rs2069763, 2069762) ve *IL4* (rs2243250, rs2227282, rs2243267, rs2243283) polimorfizmleri ile şizofreni arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu çalışma, *IL2* ve *IL4* polimorfizmlerinin Japon popülasyonunda şizofreni patogenezeine katkıda bulunmadığını göstermiştir (Watanabe et al. 2008). Ancak Alman popülasyonunda Schwarz MJ ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada *IL2* (rs2069762) -330 TT genotipinin ve *IL4* (rs2243250) -590 CC genotipinin şizofreni ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Schwarz et al. 2006).

Türkiye'nin Doğu Anadolu Bölgesi Elazığ ili popülasyonunda şizofreni tanısı almış 171 hasta ve 168 sağlıklı kontrolde *IL10* promoter bölgesindeki -1082 (rs1800896), -819 (rs1800871) ve -592 (rs1800872) pozisyonlarındaki polimorfizmler incelendiğinde, -592 A/C polimorfizminin ($p = 0.048$) hem allelik hem de genotipik frekanslarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu bildirilirken (Ozbey vd 2009), Polonya popülasyonunda yapılan bir çalışmada ise şizofreni hastalarında *IL10* (rs6676671, rs1800890, rs1800871, rs1800896 ve rs1800872) ve *IL10RA* (rs2229113 ve rs3135932) genlerindeki polimorfizmler analiz edildiğinde, *IL10* ve *IL10RA* polimorfizmleri ile şizofreni arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Kapelinski et al. 2016).

Benzer şekilde *IFN γ* (+874 A/T) gen polimorfizmi ile şizofreni arasındaki ilişki Tunus popülasyonunda incelendiğinde şizofreni hastalarında TT genotip ve T alel frekanslarının arttığı gösterilirken (Jemli et al. 2017), Frydecka D ve ark. tarafından Polonya'da yapılan çalışmada *IFN γ* (+874 A/T) gen polimorfizmi ile şizofreni arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Frydecka et al. 2013).

Sitokin gen polimorfizmleri ile şizofreni arasındaki ilişkiyi araştıran bu çalışmalar arasındaki bu farklılıklar şizofreninin etnik varyasyon gösterdiğini ve çalışmanın farklı popülasyonlarda tekrarlanması gerektiği fikrimizi desteklemiştir.

Bizim çalışmamızdan farklı olarak TLR polimorfizmlerinin başka hastalıklarla da ilişkileri bulunmuştur. *TLR3* rs11721827 rektal kanseri, *TLR3* rs3775292 ve *TLR4* rs11536898 kolon kanseri ile ilişkilendirilmiştir (Slattery et al. 2012). *TLR3* ekson 299698 T/G, 293248 A/A ve 299698 T/T SNP'leri, Japon popülasyonunda Stevens-Johnson sendromu ile ilişkili bulunmuştur (Ueta et al. 2007). *TLR3* rs1879026 (G/T), Hepatit B virüsü ile enfeksiyonun artan

prevalansıyla bağlantılı bulunmuştur ve bu durum *TLR3* genindeki genetik varyasyonların Hepatit B enfeksiyonunun sonucunu etkileyebileceğini düşündürmüştür (Al-Qahtani et al. 2012). rs13126816 ve rs3775291 *TLR3* SNP'leri, insan herpes simpleks virüsü tip 2 enfeksiyonlarının azalan insidansı ile ilişkilendirilmiştir, bu da bu SNP'lerin varlıklarının direnç sağlayabileceğini düşündürmüştür (Svensson et al. 2012). *TLR3* geninin promoter bölgesindeki 705 A/G alelindeki polimorfizmin, Hindistan popülasyonundaki bireyleri Hepatit C ile enfeksiyona yatkın hale getirdiği bulunmuştur (Medhi et al. 2011). Buna karşılık, Alman hastalarda rs5743305 promoter polimorfizmi ve rs3775291 SNP ile kronik hepatit C'nin klinik parametreleri arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (Askar et al. 2009). Bu çalışmalar, *TLR3* gen varyasyonlarının, konakçının farklı bulaşıcı ve inflamatuvar hastalıklara duyarlılığını değiştirdiğini göstermiştir (Medvedev 2013). *TLR5*'in ligand bağlama alanındaki bir polimorfizm olan 392 STOP, *Legionella pneumophila*'nın neden olduğu pnömoniye duyarlılığın artması ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, bu polimorfizm yakın zamanda erken doğmuş bebeklerde bronkopulmoner displazi ile ilişkilendirilirken, Crohn hastalığı ile negatif korelasyon göstermiştir (Hawn et al. 2003). *TLR5*'te rs10737416, *TLR6*'da rs6531656 ve *TLR10*'da rs337629 polimorfizmleri, Fin popülasyonunda hematopoietik kök hücre transplantasyonundan sonra akut graft versus host hastalığı oluşumu ile ilişkilendirilmiştir (Sivula et al. 2012).

Bizim çalışmamıza benzer olarak nöropsikiyatrik hastalıklarla TLR polimorfizmleri arasındaki ilişki farklı popülasyonlarda araştırılmıştır. Alzheimer hastalığı ile *TLR2* rs1898830, rs11938228, rs3804099, rs3804100, rs7656411 polimorfizmleri arasındaki ilişki Çin Han popülasyonunda, 785 bireyin katıldığı bir vaka-kontrol çalışmasında araştırılmıştır. Kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda genotip ve alel frekanslarında anlamlı bir sonuç elde edilememiştir (Yu et al. 2011). Parkinson hastalığı ile *TLR9* rs187084 ve rs352140 polimorfizmlerinin ilişkisini araştıran başka bir çalışmaya 380 hasta, 380 sağlıklı birey katılmıştır. Çin Han popülasyonunda gerçekleştirilen bu çalışmaya göre *TLR9* polimorfizmlerinden yalnızca rs352140 hasta bireylerde kontrol grubuna kıyasla anlamlı bulunmuştur (Zhu et al. 2016). Yunan popülasyonunda Parkinson hastalığıyla *TLR9* -1237 T/C (rs5743836) ve *TLR2* -194, -174 del (rs111200466) polimorfizmlerinin ilişkisi araştırılmıştır. 215 hasta, 118 sağlıklı bireyle karşılaştırıldığında *TLR9* -1237 T/C genotipleri ve alelleri için istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır. *TLR2* -196, -174 del polimorfizmi ile ilgili olarak, del/del genotipi ve del aleli, kontrollere kıyasla hasta grubunda daha fazla olmasına rağmen bu sonuç da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.087$) (Kalinderi et al. 2013).

TLR3 ve *TLR5* polimorfizmleri sıklıkla viral enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. Gelişimin erken evrelerindeki enfeksiyonlar, çocukluk çağı travmaları, ailede nöropsikiyatrik bozukluk öyküsü gibi durumlarla ilgili artan kanıtlar göz önünde bulundurulduğunda TLR'ler ile şizofreni arasındaki ilişkiyi araştıran farklı etnik popülasyonlarda daha büyük örneklem sayısı içeren çalışmaların hastalığın patogenezinin aydınlatılmasına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.



BÖLÜM 6

SONUÇ VE ÖNERİLER

Şizofreni, nüfusun yaklaşık % 1'ini etkiler, ancak etiyojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Şizofreni belirtileri ‘pozitif’, ‘negatif’ ve ‘bilişsel’ kategorilere ayrılabilir. Bu belirtiler genellikle halüsinasyonlar, sanrılar, rahatsız edici duygular ve sosyal geri çekilme gibi klinik semptomları içerir. Şizofreni her toplumda görülmektedir. Hastalığın başlangıcı, genellikle erken ergenlik yıllarında başlar. Hayat boyunca görülme sıklığı insan hayatının herhangi bir zamanında başlamak üzere genel popülasyonda %0.5-1'dir. Kadınlar ve erkekler arasında hastalığın sıklığı bakımından büyük bir fark görülmemekle birlikte kadınlarda başlangıç yaşı (26-32), erkeklerdeki başlangıç yaşından (20-28) daha geç olmakta ve genellikle erkeklere göre hastalığın seyri daha iyi bir gidiş göstermektedir. Erken yaşlarda başlayan şizofreni üzerinde kalıtımın daha önemli bir etken olduğu düşünülmektedir.

Şizofreni psikozunda doğuştan gelen bağışıklık sisteminin aktivasyonuna dair artan kanıtlar vardır ve sitokinlerin rolü yaklaşık yirmi yıl önce önerilmiştir. Çok sayıda çalışmanın analizi, anti-psikotik ilk atak psikozunun ve akut psikotik nüksün, *IL1 β* , *IL6*, *TNF α* gibi artmış proinflatuar sitokin serum düzeyleriyle ilişkili olduğunu doğrulamaktadır. Ayrıca şizofreni hastalarının serebrospinal sıvısında *IL1 β* ve *IL6* düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir.

Doğuştan gelen bağışıklık, spesifik olmayan homeostatik yanıttır. Yanıt, memeli hücrelerinde değil, PAMP'ları saptayan, patern tanıma reseptörleri olan TLR ailesi tarafından başlatılır. Bu paternler, CNS homeostazını düzenleyebilen ve hatta patolojiyi teşvik edebilen karmaşık bir proinflatuar kaskadı tetikler. Toll-benzeri reseptörler, immün hücrelerde ve farklı tiplerde CNS hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilir. Bu yaygın dağılım, TLR'lerin patojen ile ilişkili olmayan CNS hastalıkları veya yaralanmalarında, hasarlı dokulardan salınan DAMP'leri tanıyarak diğer rolleri oynadığını gösterir.

Bu reseptörler, insanlarda on üyeden (TLR 1-10) oluşur ve hem bakterilerin hem de virüslerin çeşitli bileşenleri tarafından aktive edilir, örneğin *TLR4*, gram-negatif bakterilerde lipopolisakkaridi bağlar ve *TLR7*, virüslerin yanı sıra tek iplikli RNA'yı (ssRNA) bağlar. Hücresel bağlamda, bunlar hem hücre zarında (TLR 1, 2, 4, 5 ve 6) hem de hücre içi endozomlarda (TLR 3, 7, 8 ve 9) bulunur. TLR'ler çeşitli hücre tipleri üzerinde bulunur ve mukozal yüzeylerde (örneğin, kolonik ve bronşiyal epitelyum) ve ayrıca periferik kandaki monositik hücrelerde yüksek sayıda bulunur.

Yapılan bir çalışmada şizofreni hastalarının monositlerinde *TLR3* ve *TLR5*'in mRNA ekspresyonunun down regülasyonu bildirilmiştir. Bu bulgular şizofrenide TLR bağımlı monosit aracılı doğal bağışıklığı göstermektedir. TLR'ler aktive olduğunda, proinflamatuvar sitokinlerin üretimini sağlayan bağışıklık ve glial hücrelerde karmaşık bir hücre içi haberci kaskadı başlatırlar. TLR'ler konservatif olarak periferik immün regülasyonda yer almazlar, ancak sağlıklı ve hastalıklı beyindeki öğrenme, bellek, nöroplastisite, duygudurum düzenlemesi, çeşitli nöroinflamasyon ve nörodejenerasyonda önemli bir rol oynarlar. Şizofreninin etyolojisinde TLR'lerin potansiyel rolü hakkında bilgi eksikliği olmasına rağmen, TLR'lerin prenatal enfeksiyon, inflamasyon, obstetrik komplikasyon, oksidatif/nitrozatif stres, nörodejenerasyon ve bilişsel rolü hakkındaki birçok çalışma, TLR sisteminin şizofreni patogeneze katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda şizofreni ile *TLR3* rs3775291 (C/G, T) ve *TLR5* rs1861172 (A/G) gen polimorfizmleri arasındaki ilişki araştırılmış olup elde edilen sonuçlar aşağıda sıralanmıştır:

1. *TLR3* rs3775291 (C/G, T) gen polimorfizmi için genotip ($p=0.494$) ve alel frekansları ($p=0.250$) açısından şizofreni hastaları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

2. *TLR5* rs1861172 (A/G) gen polimorfizmi için genotip ($p=0.875$) ve alel frekansları ($p=0.756$) açısından şizofreni hastaları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Yaptığımız bu çalışma sonucunda rs3775291 ve rs1861172 polimorfizmlerinin şizofreni patogenezinde etkin bir rolünün olmadığını göstermiştir. Şizofrenide rs3775291 ve rs1861172 polimorfizmlerinin etkisinin araştırıldığı ilk çalışma olması nedeniyle çalışmanın daha çok sayıda hasta ve sağlıklı bireyle tekrar edilmesi faydalı olacaktır. Ayrıca araştırmanın farklı etnik gruplarda da tekrarlanması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- Abrahams V M, Bole-Aldo P, Kim Y M, Straszewski-Chavez S L, Chaiworapongsa T, Romero R and Mor G** (2004). Divergent trophoblast responses to bacterial products mediated by TLRs. *The journal of immunology*, 173 (7): 4286-4296.
- Akira S, Takeda K and Kaisho T** (2001). Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nature immunology*, 2 (8): 675-680.
- Alexopoulou L, Holt A C, Medzhitov R and Flavell R A** (2001). Recognition of double-stranded RNA and activation of NF- κ B by Toll-like receptor 3. *Nature*, 413 (6857): 732-738.
- Al-Obaidi M M J and Desa M N M** (2018). Mechanisms of blood brain barrier disruption by different types of bacteria, and bacterial–host interactions facilitate the bacterial pathogen invading the brain. *Cellular and molecular neurobiology*, 38 (7): 1349-1368.
- Al-Qahtani A, Al-Ahdal M, Abdo A, Sanai F, Al-Anazi M, Khalaf N et al.** (2012). Toll-like receptor 3 polymorphism and its association with hepatitis B virus infection in Saudi Arabian patients. *Journal of medical virology*, 84 (9): 1353-1359.
- Askar E, Bregadze R, Mertens J, Schweyer S, Rosenberger A, Ramadori G and Mihm S** (2009). TLR3 gene polymorphisms and liver disease manifestations in chronic hepatitis C. *Journal of medical virology*, 81 (7): 1204-1211.
- Bassitt D P, Neto M R L, De Castro C C and Busatto G F** (2007). Insight and regional brain volumes in schizophrenia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 257 (1): 58-62.
- Binbay T, Ulaş H, Elbi H ve Alptekin K** (2011). Türkiye’de psikoz epidemiyolojisi: Yaygınlık tahminleri ve başvuru oranları üzerine sistematik bir gözden geçirme. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 22 (1): 40-52.
- Bn C** (2007). Interleukin-6; a key mediator of systemic and local symptoms in rheumatoid arthritis. 3. *Bull NYU Hosp Jt Dis*, 65 (suppl 1): S11-S15.
- Boksa P** (2010). Effects of prenatal infection on brain development and behavior: a review of findings from animal models. *Brain, behavior, and immunity*, 24 (6): 881-897.
- 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.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Budulac S E, Boezen H M, Hiemstra P S, Lapperre T S, Vonk J M, Timens W et al.** (2012). Toll-like receptor (TLR2 and TLR4) polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease. *PloS one*, 7 (8): e43124.
- Cameron J S, Alexopoulou L, Sloane J A, DiBernardo A B, Ma Y, Kosaras B et al.** (2007). Toll-like receptor 3 is a potent negative regulator of axonal growth in mammals. *Journal of Neuroscience*, 27 (47): 13033-13041.
- Carty M, Reinert L, Paludan S R and Bowie A G** (2014). Innate antiviral signalling in the central nervous system. *Trends in immunology*, 35 (2): 79-87.
- Ceylan M E ve Çetin M** (2005). Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri. *Şizofreni*, 2 (3): 83-613.
- Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D and Sheitman B** (2001). Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *American Journal of Psychiatry*, 158 (4): 518-526.
- Chakrabarty P, Li A, Ladd T B, Strickland M R, Koller E. J, Burgess J D et al.** (2018). TLR5 decoy receptor as a novel anti-amyloid therapeutic for Alzheimer's disease. *Journal of Experimental Medicine*, 215 (9): 2247-2264.
- Chan W Y, Chia M Y, Yang G L, Woon P S, Sitoh Y Y, Collinson S L et al.** (2009). Duration of illness, regional brain morphology and neurocognitive correlates in schizophrenia. *Ann Acad Med Singapore*, 38 (5): 388-395.
- Chang S H, Chiang S Y, Chiu C C, Tsai C C, Tsai H H, Huang C Y et al.** (2011). Expression of anti-cardiolipin antibodies and inflammatory associated factors in patients with schizophrenia. *Psychiatry research*, 187 (3): 341-346.
- Chatterjee P, Weaver L E, Doersch K M, Kopriva S E, Chiasson V L, Allen S J et al.** (2012). Placental Toll-like receptor 3 and Toll-like receptor 7/8 activation contributes to preeclampsia in humans and mice. *PLoS One*, 7 (7): e41884.
- Chellappa M and Dey S** (2014). Flagellin A Toll-Like Receptor 5 Agonist as.
- Chen A, Li C, Wang J, Sha H, Piao S and Liu S** (2015). Role of toll-like receptor 3 gene polymorphisms in preeclampsia. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 37 (5): 1927-1933.
- Chen C Y, Liu H Y and Hsueh Y P** (2017). TLR 3 downregulates expression of schizophrenia gene Disc1 via MYD 88 to control neuronal morphology. *EMBO reports*, 18 (1): 169-183.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Cho P, Gelinas L, Corbett N P, Tebbutt S J, Turvey S E, Fortuno E S and Kollmann T R** (2013). Association of common single-nucleotide polymorphisms in innate immune genes with differences in TLR-induced cytokine production in neonates. *Genes & Immunity*, 14 (4): 199-211
- Choi G B, Yim Y S, Wong H, Kim S, Kim H, Kim S V et al.** (2016). The maternal interleukin-17a pathway in mice promotes autism-like phenotypes in offspring. *Science*, 351 (6276): 933-939.
- Crews F T, Zou J and Qin L** (2011). Induction of innate immune genes in brain create the neurobiology of addiction. *Brain, behavior, and immunity*, 25: S4-S12.
- Crisafulli C, Drago A, Calabrò M, Spina E and Serretti A** (2015). A molecular pathway analysis informs the genetic background at risk for schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 59: 21-30.
- Çetin M** (2015). Şizofreni Tedavisi: Geçmişi, Bugünü ve Geleceği. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 25 (2): 95-9.
- de Baumont A, Maschietto M, Lima L, Carraro D M, Olivieri E H, Fiorini A et al.** (2015). Innate immune response is differentially dysregulated between bipolar disease and schizophrenia. *Schizophrenia research*, 161 (2-3): 215-221.
- De Miranda J, Yaddanapudi K, Hornig M, Villar G, Serge R and Lipkin W I** (2010). Induction of Toll-like receptor 3-mediated immunity during gestation inhibits cortical neurogenesis and causes behavioral disturbances. *MBio*, 1 (4).
- Debnath M, Cannon D M and Venkatasubramanian G** (2013). Variation in the major histocompatibility complex [MHC] gene family in schizophrenia: associations and functional implications. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 42: 49-62.
- Debnath M, Doyle K, Langan C, McDonald C, Leonard B and Cannon D** (2011). Recent advances in psychoneuroimmunology: Inflammation in psychiatric disorders. *Translational Neuroscience*, 2 (2): 121-137.
- Deeba E, Koptides D, Lambrianides A, Pantzaris M, Krashias G and Christodoulou C** (2019). Complete sequence analysis of human toll-like receptor 3 gene in natural killer cells of multiple sclerosis patients. *Multiple sclerosis and related disorders*, 33: 100-106.
- DeLisi L E** (1996). Is there a viral or immune dysfunction etiology to schizophrenia? Re-evaluation a decade later. *Schizophrenia Research*.
- Do K Q, Cabungcal J H, Frank A, Steullet P and Cuenod M** (2009). Redox dysregulation, neurodevelopment, and schizophrenia. *Current opinion in neurobiology*, 19 (2): 220-230.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Downes C E and Crack P J** (2010). Neural injury following stroke: are Toll-like receptors the link between the immune system and the CNS?. *British journal of pharmacology*, 160 (8): 1872-1888.
- Drexler S K and Foxwell B M** (2010). The role of toll-like receptors in chronic inflammation. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 42 (4): 506-518.
- Eaves-Pyles T, Murthy, K, Liaudet L, Virág L, Ross G, Soriano F G et al.** (2001). Flagellin, a novel mediator of Salmonella-induced epithelial activation and systemic inflammation: I κ B α degradation, induction of nitric oxide synthase, induction of proinflammatory mediators, and cardiovascular dysfunction. *The Journal of Immunology*, 166 (2): 1248-1260.
- Emsley R, Chiliza B, Asmal L and Harvey B H** (2013). The nature of relapse in schizophrenia. *BMC psychiatry*, 13 (1): 1-8.
- Enstrom A M, Onore C E, Van de Water J A and Ashwood P** (2010). Differential monocyte responses to TLR ligands in children with autism spectrum disorders. *Brain, behavior, and immunity*, 24 (1): 64-71.
- Ertan T** (2008). Psikiyatrik bozuklukların epidemiyolojisi. *Türkiye'de Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar Sempozyumu* (Eds M Uğur, İ Balcıoğlu, N Kocabaşoğlu), 25-30.
- Fenichel O** (1974). Nevrozların psikanalitik teorisi. Çev. Selçuk Tuncer). *Ege Üniversitesi Yayınları*, (98).
- Ford E S, Giles W H and Dietz W H** (2002). Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama*, 287 (3): 356-359.
- Frydecka D, Misiak B, Beszlej J A, Karabon L, Pawlak-Adamska E, Tomkiewicz A et al.** (2013). Genetic variants in transforming growth factor- β gene (TGFB1) affect susceptibility to schizophrenia. *Molecular biology reports*, 40 (10): 5607-5614.
- Fujimoto M, Serada S and Naka T** (2008). Role of IL-6 in the development and pathogenesis of CIA and EAE. *Nihon Rinsho Men'eki Gakkai kaishi= Japanese journal of clinical immunology*, 31 (2): 78-84.
- Galderisi S and Maj M** (2009). Deficit schizophrenia: an overview of clinical, biological and treatment aspects. *European psychiatry*, 24 (8): 493-500.
- Ganguli R, Brar J S and Rabin B S** (1994). Immune abnormalities in schizophrenia: evidence for the autoimmune hypothesis. *Harvard review of psychiatry*, 2 (2): 70-83.
- García-Bueno B, Gassó P, MacDowell K S, Callado L F, Mas S, Bernardo M et al.** (2016). Evidence of activation of the Toll-like receptor-4 proinflammatory pathway in patients with schizophrenia. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, 41 (3): E46.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Gilmore J H, Jarskog L F, Vadlamudi S and Lauder J M** (2004). Prenatal infection and risk for schizophrenia: IL-1 β , IL-6, and TNF α inhibit cortical neuron dendrite development. *Neuropsychopharmacology*, 29 (7): 1221-1229.
- Hagberg H, Gressens P and Mallard C** (2012). Inflammation during fetal and neonatal life: implications for neurologic and neuropsychiatric disease in children and adults. *Annals of neurology*, 71 (4): 444-457.
- Hanke M L and Kielian T** (2011). Toll-like receptors in health and disease in the brain: mechanisms and therapeutic potential. *Clinical science*, 121 (9): 367-387.
- Hawn T R, Verbon A, Lettinga K D, Zhao L P, Li S S, Laws R J et al.** (2003). A common dominant TLR5 stop codon polymorphism abolishes flagellin signaling and is associated with susceptibility to legionnaires' disease. *Journal of Experimental Medicine*, 198 (10): 1563-1572.
- Hawn T R, Wu H, Grossman J M, Hahn B H, Tsao B P and Aderem A** (2005). A stop codon polymorphism of Toll-like receptor 5 is associated with resistance to systemic lupus erythematosus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102 (30): 10593-10597.
- Hayashi F, Smith K D, Ozinsky A, Hawn T R, Eugene C Y, Goodlett D R et al.** (2001). The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5. *Nature*, 410 (6832): 1099-1103.
- Hoang U, Stewart R and Goldacre M J** (2011). Mortality after hospital discharge for people with schizophrenia or bipolar disorder: retrospective study of linked English hospital episode statistics, 1999-2006. *Bmj*, 343.
- <http://bioinfo.bjmu.edu.cn/mirsnp/search> (07.11.2020)
- <http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2> (07.11.2020)
- http://www.mirbase.org/cgi-bin/mirna_entry.pl?acc=MI0000459 (02.12.2020)
- <http://www.schizophrenia.com/family/disease.htm#significant> (07.11.2020)
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7098> (07.11.2020)
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7100> (07.11.2020)
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp> (10.11.2020)
- Hung Y Y** (2018). Antidepressants improve negative regulation of Toll-like receptor signaling in monocytes from patients with major depression. *Neuroimmunomodulation*, 25, 42-48

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Hung Y Y, Huang K W, Kang H Y, Huang G Y L and Huang T L** (2016). Antidepressants normalize elevated Toll-like receptor profile in major depressive disorder. *Psychopharmacology*, 233 (9): 1707-1714
- Ifuku M, Buonfiglioli A, Jordan P, Lehnardt S and Kettenmann H** (2016). TLR2 controls random motility, while TLR7 regulates chemotaxis of microglial cells via distinct pathways. *Brain, behavior, and immunity*, 58, 338-347.
- Iqbal N, Goldsamt L A, Wetzler S, Schwartz B J and van Praag H M** (1993). Serotonin and schizophrenia. *Psychiatric Annals*, 23 (4): 186-192.
- Işık E** Güncel Şizofreni (2006). Format Matbaacılık, s: 450-487.
- Işık E, Coşkunol H, Evren C ve Işık U Ş** (2015). Alkol Madde Bağımlılığı. 1. baskı: İstanbul.
- Janeway Jr C A and Medzhitov R** (2002). Innate immune recognition. *Annual review of immunology*, 20 (1): 197-216.
- Jemli A, Eshili A, Trifa F, Mechri A, Zaafrane F, Gaha L et al.** (2017). Association of the IFN- γ (+ 874A/T) genetic polymorphism with paranoid schizophrenia in Tunisian population. *Immunological investigations*, 46 (2): 159-171
- Jialal I, Huet B A, Kaur H, Chien A and Devaraj S** (2012). Increased toll-like receptor activity in patients with metabolic syndrome. *Diabetes care*, 35 (4): 900-904.
- Jin C and Flavell R A** (2013). Innate sensors of pathogen and stress: linking inflammation to obesity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 132 (2): 287-294.
- Kalinderi K, Bostantjopoulou S, Katsarou Z and Fidani L** (2013). TLR9– 1237 T/C and TLR2– 194 to– 174 del polymorphisms and the risk of Parkinson’s disease in the Greek population: a pilot study. *Neurological sciences*, 34 (5): 679-682.
- Kang W S, Park J K, Lee S M, Kim S K, Park H J and Kim J W** (2013). Association between genetic polymorphisms of Toll-like receptor 2 (TLR2) and schizophrenia in the Korean population. *Gene*, 526 (2): 182-186.
- Kanuri G, Weber S, Volynets V, Spruss A, Bischoff S C and Bergheim I** (2009). Cinnamon extract protects against acute alcohol-induced liver steatosis in mice. *The Journal of nutrition*, 139 (3): 482-487.
- Kapelski P, Skibinska M, Maciukiewicz M, Pawlak J, Zaremba D and Twarowska-Hauser J** (2016). Family-based association study of interleukin 10 (IL10) and interleukin 10 receptor alpha (IL10RA) functional polymorphisms in schizophrenia in Polish population. *Journal of neuroimmunology*, 297: 92-97.
- Karakuş G, Kocal Y ve Sert D** (2017). Şizofreni: Etiyoloji, klinik özellikler ve tedavi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 26 (2): 251-267.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Kashiwagi M, Imanishi T, Ozaki Y, Satogami K, Masuno T, Wada T et al.** (2012). Differential expression of Toll-like receptor 4 and human monocyte subsets in acute myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 221 (1): 249-253.
- Kaul D, Habbel P, Derkow K, Krüger C, Franzoni E, Wulczyn F G et al.** (2012). Expression of Toll-like receptors in the developing brain. *PloS one*, 7 (5): e37767.
- Kawai T and Akira S** (2006). Innate immune recognition of viral infection. *Nature immunology*, 7 (2): 131-137.
- Kawai T and Akira S** (2010). The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nature immunology*, 11 (5): 373.
- Kendler K S and Diehl S R** (1993). The genetics of schizophrenia: a current, genetic-epidemiologic perspective. *Schizophrenia bulletin*, 19 (2): 261-285.
- Kéri S, Szabó C and Kelemen O** (2017). Antipsychotics influence Toll-like receptor (TLR) expression and its relationship with cognitive functions in schizophrenia. *Brain, behavior, and immunity*, 62, 256-264.
- Kerkhof M, Postma D S, Brunekreef B, Reijmerink N E, Wijga A H, De Jongste J C et al.** (2010). Toll-like receptor 2 and 4 genes influence susceptibility to adverse effects of traffic-related air pollution on childhood asthma. *Thorax*, 65 (8): 690-697.
- Keshavan M S, Tandon R, Boutros N N and Nasrallah H A** (2008). Schizophrenia, “just the facts”: What we know in 2008: Part 3: Neurobiology. *Schizophrenia research*, 106 (2-3): 89-107.
- Kim Y K, Suh I B, Kim H, Han C S, Lim C S, Choi S H and Licinio J** (2002). The plasma levels of interleukin-12 in schizophrenia, major depression, and bipolar mania: effects of psychotropic drugs. *Molecular Psychiatry*, 7 (10): 1107-1114.
- Knuesel I, Chicha L, Britschgi M, Schobel S A, Bodmer M, Hellings J A et al.** (2014). Maternal immune activation and abnormal brain development across CNS disorders. *Nature Reviews Neurology*, 10 (11): 643.
- Koga K and Mor G** (2010). toll-like receptors at the maternal–fetal interface in normal pregnancy and pregnancy disorders. *American journal of reproductive immunology*, 63 (6): 587-600.
- Kotlicka-Antczak M, Gmitrowicz A, Sobów T M and Rabe-Jabłońska J** (2001). Obstetric complications and Apgar score in early-onset schizophrenic patients with prominent positive and prominent negative symptoms. *Journal of psychiatric research*, 35 (4): 249-257.
- Köroğlu E, Güleç C ve Şenol S** (2007). Psikiyatri temel kitabı. *Baskı. Ankara: HYB Basım Yayın*, 273.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Köroğlu G** (2015). *Ankara'da özel bir psikiyatri hastanesinde ortalama yatış sürelerinin değerlendirilmesi* (Master's thesis, Başkent Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü).
- Ladefoged M, Buschard K and Hansen A M K** (2013). Increased expression of toll-like receptor 4 and inflammatory cytokines, interleukin-6 in particular, in islets from a mouse model of obesity and type 2 diabetes. *Apmis*, 121 (6): 531-538.
- Lang U E, Puls I, Müller D J, Strutz-Seebohm N and Gallinat J** (2007). Molecular mechanisms of schizophrenia. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 20 (6): 687-702.
- Lathia J D, Okun E, Tang S C, Griffioen K, Cheng A, Mughal M R et al.** (2008). Toll-like receptor 3 is a negative regulator of embryonic neural progenitor cell proliferation. *Journal of Neuroscience*, 28 (51): 13978-13984.
- Lehnardt S, Massillon L, Follett P, Jensen F E, Ratan R, Rosenberg P A et al.** (2003). Activation of innate immunity in the CNS triggers neurodegeneration through a Toll-like receptor 4-dependent pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100 (14): 8514-8519.
- Lehnardt S, Schott E, Trimbuch T, Laubisch D, Krueger C, Wulczyn G et al.** (2008). A vicious cycle involving release of heat shock protein 60 from injured cells and activation of toll-like receptor 4 mediates neurodegeneration in the CNS. *Journal of Neuroscience*, 28 (10): 2320-2331.
- Li X B, Li Q Y, Liu J T, Zhang L, Tang Y L and Wang C Y** (2015). Childhood trauma associates with clinical features of schizophrenia in a sample of Chinese inpatients. *Psychiatry research*, 228 (3): 702-707.
- Lieberman J A** (1999). Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biological psychiatry*, 46 (6): 729-739.
- Lieberman J A** (2018). Disease modifying effects of antipsychotic drugs in schizophrenia: a clinical and neurobiological perspective. *World Psychiatry*, 17 (2): 163.
- Lipska B K** (2004). Using animal models to test a neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 29 (4): 282.
- MacDowell K S, Munarriz-Cuezva E, Caso J R, Madrigal J L, Zabala A, Meana J J et al.** (2017). Paliperidone reverts Toll-like receptor 3 signaling pathway activation and cognitive deficits in a maternal immune activation mouse model of schizophrenia. *Neuropharmacology*, 116, 196-207.
- Maes M, Mihaylova I and Leunis J C** (2007). Increased serum IgA and IgM against LPS of enterobacteria in chronic fatigue syndrome (CFS): indication for the involvement of gram-negative enterobacteria in the etiology of CFS and for the presence of an increased gut-intestinal permeability. *Journal of affective disorders*, 99(1-3): 237-240.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Majidi J, Kosari-Nasab M and Salari A A** (2016). Developmental minocycline treatment reverses the effects of neonatal immune activation on anxiety-and depression-like behaviors, hippocampal inflammation, and HPA axis activity in adult mice. *Brain research bulletin*, 120, 1-13.
- Mass M, Kubera M and Leunis J C** (2008). The gut-brain barrier in major depression: intestinal mucosal dysfunction with an increased translocation of LPS from gram negative enterobacteria (leaky gut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression. *Neuroendocrinology Letters*, 29(1): 117-124.
- McCarley R W, Wible C G, Frumin M, Hirayasu Y, Levitt J J, Fischer I A and Shenton M E** (1999). MRI anatomy of schizophrenia. *Biological psychiatry*, 45 (9): 1099-1119.
- McGrath J, Saha S, Chant D and Welham J** (2008). Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiologic reviews*, 30(1), 67-76.
- McKernan D P, Dennison U, Gaszner G, Cryan J F and Dinan T G** (2011). Enhanced peripheral toll-like receptor responses in psychosis: further evidence of a pro-inflammatory phenotype. *Translational Psychiatry*, 1(8), e36-e36.
- Medhi S, Deka M, Deka P, Swargiary S S, Hazam R K, Sharma M P et al.** (2011). Promoter region polymorphism & expression profile of toll like receptor-3 (TLR-3) gene in chronic hepatitis C virus (HCV) patients from India. *The Indian journal of medical research*, 134(2), 200.
- Medvedev A E** (2013). Toll-like receptor polymorphisms, inflammatory and infectious diseases, allergies, and cancer. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 33(9), 467-484.
- Miller B J, Culpepper N, Rapaport M H and Buckley P** (2013). Prenatal inflammation and neurodevelopment in schizophrenia: a review of human studies. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 42, 92-100.
- Mogensen T H** (2009). Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clinical microbiology reviews*, 22 (2): 240-273.
- Muzio M, Bosisio D and Polentarutti N** (2000). D'amico G, Stoppacciaro A, Mancinelli R, van't Veer C, Penton-Rol G, Ruco LP, Allavena P, Mantovani A: Differential expression and regulation of Toll-like receptors (TLR) in human leukocytes: selective expression of TLR3 in dendritic cells. *J Immunol*, 164, 5998-6004.
- Müller N, Riedel M, Ackenheil M and Schwarz M J** (1999). The role of immune function in schizophrenia: an overview. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 249 (4): S62-S68.
- Müller N, Wagner J K, Krause D, Weidinger E, Wildenauer A, Obermeier M et al.** (2012). Impaired monocyte activation in schizophrenia. *Psychiatry research*, 198 (3): 341-346.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Müller N, Weidinger E, Leitner B and Schwarz M J** (2015). The role of inflammation in schizophrenia. *Frontiers in neuroscience*, 9, 372.
- Na K S, Jung H Y and Kim Y K** (2014). The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 48, 277-286.
- Nishimura M, Suzuki S, Satoh T and Naito S** (2009). Tissue-specific mRNA expression profiles of human solute carrier 35 transporters. *Drug metabolism and pharmacokinetics*, 24 (1): 91-99.
- Okun E, Griffioen K J and Mattson M P** (2011). Toll-like receptor signaling in neural plasticity and disease. *Trends in neurosciences*, 34 (5): 269-281.
- Oliveira, J, Busson M, Etain B, Jamain S, Hamdani N, Boukouaci W et al.** (2014). Polymorphism of Toll-like receptor 4 gene in bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 152, 395-402.
- Olson J K and Miller S D** (2004). Microglia initiate central nervous system innate and adaptive immune responses through multiple TLRs. *The Journal of Immunology*, 173 (6): 3916-3924.
- Owen M J and Sawa A** (2016). Mortensen PB. *Schizophrenia Lancet*, 388, 86-97.
- Ozbey U, Tug E and Namli M** (2009). Interleukin-10 gene promoter polymorphism in patients with schizophrenia in a region of East Turkey. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 10 (4-2): 461-468.
- Öztürk M O ve Uluşahin A** (2004). Ruh Sağlığı ve Bozuklukları.(10. baskı). *Nobel Tıp Kitabevleri: Ankara*, 291-342.
- Öztürk O ve Uluşahin A** (2015) Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 13. Baskı, Bayt yayın hizmetleri, Ankara.
- Pandey G N, Rizavi H S, Bhaumik R and Ren X** (2019). Innate immunity in the postmortem brain of depressed and suicide subjects: Role of Toll-like receptors. *Brain, behavior, and immunity*, 75, 101-111.
- Pandey G N, Rizavi H S, Ren X, Bhaumik R and Dwivedi Y** (2014). Toll-like receptors in the depressed and suicide brain. *Journal of psychiatric research*, 53, 62-68.
- Patni S, Wynen L P, Seager A L, Morgan G, White J O and Thornton C A** (2009). Expression and activity of Toll-like receptors 1–9 in the human term placenta and changes associated with labor at term. *Biology of reproduction*, 80 (2): 243-248.
- Perälä J, Suvisaari J, Saarni S I, Kuoppasalmi K, Isometsä E, Pirkola S et al.** (2007). Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Archives of general psychiatry*, 64 (1): 19-28.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Pimentel-Nunes P, Teixeira A L, Pereira C, Gomes M, Brandão C, Rodrigues C et al.** (2013). Functional polymorphisms of Toll-like receptors 2 and 4 alter the risk for colorectal carcinoma in Europeans. *Digestive and Liver Disease*, 45 (1): 63-69.
- Pineda A, Verdin-Terán S L, Camacho A and Moreno-Fierros L** (2011). Expression of toll-like receptor TLR-2, TLR-3, TLR-4 and TLR-9 is increased in placentas from patients with preeclampsia. *Archives of medical research*, 42 (5): 382-391.
- Polat S** (2010). *Şizofreni hastaları ve kardeşlerinde düşünce bozukluğu ve aile işlevleri ile ilişkileri* (Doctoral dissertation, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi).
- Qin H, Zhang L, Xu G and Pan X** (2013). Lack of association between TNF α rs1800629 polymorphism and schizophrenia risk: A meta-analysis. *Psychiatry research*, 209 (3): 314-319.
- Richard M D and Brahm N C** (2012). Schizophrenia and the immune system: pathophysiology, prevention, and treatment. *American journal of health-system pharmacy*, 69 (9): 757-766.
- Roberts N L, Mountjoy-Venning W C, Anjomshoa M, Banoub J A M and Yasin Y J** (2019). GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study (392: 1789-2018). *Lancet*, 393 (10190), E44-E44.
- Sadock B J, Sadock V A, Kaplan H I and Bozkurt A** (2009). *Kaplan & Sadock's klinik psikiyatri el kitabı*. Güneş Tıp.
- Saiz P A, Garcia-Portilla M P, Arango C, Morales B, Martinez-Barrondo S, Alvarez V et al.** (2006). Interleukin-1 Gene Complex in Schizophrenia: An Association Study. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 141 (6): 678-680.
- Schwarz M J, Krönig H, Riedel M, Dehning S, Douhet A, Spellmann I et al.** (2006). IL-2 and IL-4 polymorphisms as candidate genes in schizophrenia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 256 (2): 72-76.
- Shenton M E, Dickey C C, Frumin M and McCarley R W** (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 49 (1-2): 1-52.
- Sivula J, Cordova Z M, Tuimala J, Jaatinen T, Partanen J, Volin L and Turpeinen H** (2012). Toll-Like Receptor Gene Polymorphisms Confer Susceptibility to Graft-Versus-Host Disease in Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Scandinavian journal of immunology*, 76 (3): 336-341.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Slattery M L, Herrick J S, Bondurant K L and Wolff R K** (2012). Toll-like receptor genes and their association with colon and rectal cancer development and prognosis. *International journal of cancer*, 130 (12): 2974-2980.
- Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu C E ve Herken H Ş** (2007). Diğer Psikotik Bozukluklar. 1. baskı: Ankara. *Bilimsel Çalışma Birimleri Dizisi*.
- Spanakos G, Baxevanis C N, Economou M, Gritzapis A D, Papamichail M P and Stefanis C N** (2001). Cytokine serum levels, autologous mixed lymphocyte reaction and surface marker analysis in never medicated and chronically medicated schizophrenic patients. *Schizophrenia research*, 47 (1): 13-25.
- Spring B, Pingitore R and McChargue D E** (2003). Reward value of cigarette smoking for comparably heavy smoking schizophrenic, depressed, and nonpatient smokers. *American Journal of Psychiatry*, 160 (2): 316-322.
- Svensson A, Tunbäck P, Nordström I, Padyukov L and Eriksson K** (2012). Polymorphisms in Toll-like receptor 3 confer natural resistance to human herpes simplex virus type 2 infection. *Journal of general virology*, 93 (8): 1717-1724.
- Takeuchi O and Akira S** (2010). Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*, 140 (6): 805-820.
- Tandon R, Keshavan M S and Nasrallah H A** (2008). Schizophrenia, “just the facts” what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophrenia research*, 102 (1-3): 1-18.
- Torrey E F and Yolken R H** (2003). Toxoplasma gondii and schizophrenia. *Emerging infectious diseases*, 9 (11): 1375.
- Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Kojima K, Tashiro K, Hamuro J and Kinoshita S** (2007). Toll-like receptor 3 gene polymorphisms in Japanese patients with Stevens–Johnson syndrome. *British Journal of Ophthalmology*, 91 (7): 962-965.
- Umut G, Altun Z Ö, Danişmant B S, Küçükparlak İ ve Karamustafaloğlu N** (2012). Bir eğitim hastanesinde yatarak tedavi gören şizofreni hastalarında tedavi uyumu, içgörü ve agresyon ilişkisi. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*, 25 (3): 212-220.
- Venkatasubramanian G and Debnath M** (2013). The TRIPS (Toll-like receptors in immuno-inflammatory pathogenesis) Hypothesis: a novel postulate to understand schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, (44): 301-311.
- Verma R and Bharti K** (2017). Toll like receptor 3 and viral infections of nervous system. *Journal of the neurological sciences*, (372): 40-48.

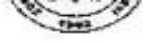
KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Wang P, Cao T, Chen J, Jiang Y, Wang C, Waddington J L and Zhen X** (2019). D2 receptor-mediated miRNA-143 expression is associated with the effects of antipsychotic drugs on phencyclidine-induced schizophrenia-related locomotor hyperactivity and with neuregulin-1 expression in mice. *Neuropharmacology*, 157: 107675.
- Watanabe Y, Nunokawa A, Shibuya M, Kaneko N, Nawa H and Someya T** (2008). Association study of interleukin 2 (IL2) and IL4 with schizophrenia in a Japanese population. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 258 (7): 422-427
- Weiser M, Reichenberg A, Grotto I, Yasvitzky R, Rabinowitz J, Lubin G et al.** (2004). Higher rates of cigarette smoking in male adolescents before the onset of schizophrenia: a historical-prospective cohort study. *American Journal of Psychiatry*, 161 (7): 1219-1223.
- Wright P, Takei N, Rifkin L and Murray R M** (1995). Maternal influenza, obstetric complications, and schizophrenia. *The American journal of psychiatry*.
- Xie F, Hu Y, Speert D P, Turvey S E, Peng G, Money D M et al.** (2010). Toll-like receptor gene polymorphisms and preeclampsia risk: a case-control study and data synthesis. *Hypertension in Pregnancy*, 29 (4): 390-398.
- Xu M, Xie Y, Tan M, Zheng K, Xiao Y, Jiang C et al.** (2019). The N-terminal D1 domain of *Treponema pallidum* flagellin binding to TLR5 is required but not sufficient in activation of TLR5. *Journal of cellular and molecular medicine*, 23 (11): 7490-7504.
- Yolken R H and Torrey E F** (2008). Are some cases of psychosis caused by microbial agents? A review of the evidence. *Molecular psychiatry*, 13 (5): 470-479.
- Yu J T, Sun Y P, Ou J R, Cui W Z, Zhang W and Tan L** (2011). No association of toll-like receptor 2 polymorphisms with Alzheimer's disease in Han Chinese. *Neurobiology of aging*, 32 (10): 1924-e1.
- Yuan T M, Sun Y, Zhan C Y and Yu H M** (2010). Intrauterine infection/inflammation and perinatal brain damage: role of glial cells and Toll-like receptor signaling. *Journal of neuroimmunology*, 229 (1-2): 16-25.
- Zhao S, Gao N, Qi H, Chi H, Liu B, He B et al.** (2019). Suppressive effects of sunitinib on a TLR activation-induced cytokine storm. *European journal of pharmacology*, (854): 347-353.
- Zhu K, Teng J, Zhao J, Liu H and Xie A** (2016). Association of TLR9 polymorphisms with sporadic Parkinson's disease in Chinese Han population. *International Journal of Neuroscience*, 126 (7): 612-616.
- Zohaib A, Sarfraz A, Muhammad Kaleem Q, Ye J, Niaz Mughal M, Tariq Navid M et al.** (2016). The Yin and Yang of antiviral innate immunity in central nervous system. *Current Pharmaceutical Design*, 22 (6): 648-655.



EK AÇIKLAMALAR

Ek A: Etik Kurul Karar Formu



TOPLANTI TARİHİ : 18/09/2019
TOPLANTI NO : 2019/14

KARARLAR :

- 6- Tıp Fakóltesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2019-150-18/09 Protokol no'lu "TLR3 ve TLR5 Gen Polimorfizmlerinin Şizofreni ile İlişkisinin Araştırılması" konulu çalışmasının

Oy birliđi ile karar verilmiştir.

A S L İ G İ B İ D İ R

Prof. Dr. Günnur ÖZBAKİş DENGİZ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı



ÖZGEÇMİŞ

Öyküm GENÇ, 1994 tarihinde Zonguldak'ta doğdu. İlk ve orta öğrenimini Yayla İlköğretim okulunda, lise öğrenimini ise Mehmet Çelikel Anadolu Lisesinde başarıyla tamamladı. Lisans eğitimini 2013-2017 yılları arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümünde tamamladı. Lisansüstü eğitimine Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Moleküler Biyoloji Anabilim Dalında devam etmektedir.

İLETİŞİM BİLGİLERİ:

E-posta: gencoykum@gmail.com