T.C.
İSTANBUL YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ

ŞİZOFRENİ HASTALARINDA SLC1A1 GENİNDEKİ RS301434 VE RS301435 POLİMORFİZMLERİNİN GENETİK ANALİZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KÜRŞAT ÖZBEK

İSTANBUL, 2026

T.C.

İSTANBUL YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ

ŞİZOFRENİ HASTALARINDA SLC1A1 GENİNDEKİ RS301434 VE RS301435 POLİMORFİZMLERİNİN GENETİK ANALİZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kürşat ÖZBEK

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Sezen CANIM ATEŞ
Jüri Üyesi: Prof. Dr. Banu MANSUROĞLU
Jüri Üyesi: Prof. Dr. Emre YÖRÜK

İSTANBUL, 2026

T.C.

İSTANBUL YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

TEZ ONAY BELGESİ

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı 22242401002 numaralı yüksek lisans öğrencisi Kürşat Özbek'in "ŞİZOFRENİ HASTALARINDA SLC1A GENİNDEKİ RS301434 VE RS301435 POLİMORFİZMLERİNİN GENETİK ANALİZİ" adlı tez çalışması, Enstitümüz Yönetim Kurulunun 29/01/2026 tarih ve 2026/01 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından oy birliği ile Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 10/02/2026

Doç. Dr. Sezen CANIM ATEŞ
Tez Danışmanı

Prof. Dr. Banu MANSUROĞLU
Jüri Üyesi

Prof. Dr. Emre YÖRÜK
Jüri Üyesi

DESTEKLEYEN KURUM VE KURULUŞLAR

Bu tez projesi Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB) tarafından desteklenmiştir. Proje No: 40297

ETİK BEYAN

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

Bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

KÜRŞAT ÖZBEK

ÖNSÖZ

Bu tez çalışması, şizofreni hastalığının genetik temelini anlamaya yönelik bilimsel bir katkı sunma amacıyla hazırlanmıştır. Özellikle SLC1A1 geninde yer alan rs301434 ve rs301435 polimorfizmlerinin incelenmesi, glutamaterjik sistemin hastalıkla ilişkisine ışık tutması açısından önemli görülmektedir.

Tez çalışmamın planlanması, yürütülmesi ve sonuçlandırılması sürecinde; akademik bilgi birikimi, rehberliği ve her aşamadaki kıymetli desteğiyle yanımda olan danışmanım Sayın Doç. Dr. Sezen Canım Ateş'e en içten teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca, tez sürecinde araştırmacı olarak katkı sağlayan ve çalışmanın yürütülmesinde değerli destekleri bulunan Sayın Doç. Dr. Derya İpekçioğlu'na teşekkür ederim.

Çalışma sürecinde bilimsel ve teknik katkılarıyla destek olan Sayın Uzm. Dr. Melih Avcı'ya teşekkür ederim.

Araştırma sürecinde klinik iş birliği ve sağladığı destek için Mahzar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne; laboratuvar altyapısı ve akademik olanakları için İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi'ne teşekkür ederim. Bu çalışmanın yürütülmesini mümkün kılan maddi desteklerinden dolayı T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB)'e teşekkür ederim.

Bu tez süreci boyunca bilgi birikimi, sabrı, anlayışı ve manevi desteğiyle yanımda olan Dilara Kaplanoğlu'na teşekkür ederim.

Akademik yaşamım boyunca ve özellikle bu tez sürecinde her zaman yanımda olan, sabırları ve koşulsuz destekleriyle bana güç veren aileme teşekkür ederim.

Bu tez çalışmasının, şizofreni genetiği alanında yapılacak ileri araştırmalara katkı sağlaması ve bilimsel literatüre fayda sunması en büyük temennimdir.

KÜRŞAT ÖZBEK

İstanbul, 2026

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEZ ONAY BELGESİ ..... **i**
DESTEKLEYEN KURUM VE KURULUŞLAR ..... **ii**
ETİK BEYAN ..... **iii**
ÖNSÖZ ..... **iv**
İÇİNDEKİLER ..... **v**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **vii**
TABLO LİSTESİ ..... **viii**
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ ..... **ix**
ÖZET ..... **xi**
ABSTRACT ..... **xii**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **5**
2.1 Şizofreniye Genel Bakış 5
2.2 Şizofreni Alt Tipleri 5
2.2.1 Paranoid şizofreni 6
2.2.2 Deorganize (Hebefrenik) Şizofreni 8
2.2.3 Katatonik Şizofreni 8
2.2.4 Farklılaşmamış şizofreni 9
2.2.5 Rezidüel Şizofreni 10
2.3 Şizofrenide Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi 11
2.4 SLC1A1 Geni ve Şizofreni 12
2.4.1 Dopamin ile SLC1A1 İlişkisi 13
2.4.2 İntronik Polimorfizmler ve Fonksiyonel Önemi 14
2.4.3 rs301434 ve rs301435 Polimorfizmleri 15
2.4.4 Şizofreni ile İlişkili Diğer Genler ve SLC1A1 Geni ile Etkileşimleri 16
2.5 Risk Faktörleri 17
2.5.1 Çevresel Risk Faktörleri 18
2.5.2 Kentleşme ve Sosyal Risk Faktörler 21
2.5.3 Psikoaktif Madde Kullanımı ve Nörobiyolojik Etkileri 22
2.5.4 Genetik Risk Faktörler 24
2.6 Tanı Yöntemleri 30
2.6.1 Klinik Değerlendirme 31
2.6.2 Psikometrik Testler 32
2.6.3 Bilişsel Testler 33
2.6.4 Görüntüleme Yöntemleri 34
2.6.5 Genetik Testler 36
2.6.6 Fizyolojik ve İmmünolojik Testler 37
2.7 Tedavi Yöntemleri 38
2.7.1 Farmakolojik Tedaviler 38
2.7.2 Doz Ayarlamaları ve Terapötik Kan Düzeyleri 40
2.7.3 Psikoterapi ve Destekleyici Yaklaşımlar 41
2.7.4 Diğer Biyolojik Yaklaşımlar 43
2.7.5 Gelişmekte Olan Yaklaşımlar 43
2.8 Şizofreni Araştırmalarında Yeni Moleküler ve Biyoinformatik Yaklaşımlar 47
2.8.1 Genetik ve Moleküler Araştırma Yöntemleri 48
3. MALZEME VE YÖNTEM **51**
3.1 Çalışma Kapsamında Kullanılan Cihazlar 51

3.2 Çalışma kapsamında kullanılan ürünler ve sarf malzemeler 51
3.3 Örneklem Seçimi 52
3.4 Primer tasarımı 53
3.5 DNA izolasyonu 54
3.6 PCR Optimizasyonu ve PCR çalışmaları 55
3.7 Jel Elektroforezi 55
3.8 PCR sonrası PCR ürün saflaştırılması 56
3.9 Konsantrasyon ölçümleri 56
3.10 Sanger Dizileme 57
4. BULGULAR VE TARTIŞMA 58
4.1 Bulgular 58
4.1.1 Demografik ve Klinik Özellikler 58
4.1.2 Moleküler Analiz ve Veri Kalitesi 59
4.1.3 rs301434 Polimorfizmi: Hasta Grubunda Genotip ve Alel Dağılımları ... 60
4.1.4 rs301435 Polimorfizmi: Hasta Grubunda Genotip ve Alel Dağılımları ... 62
4.1.5 rs301434 ve rs301435'in Birlikte Analizi: Haplotip Dağılımları, LD Bulguları ve Klinik İlişkiler 64
4.1.6 Duyarlılık Analizleri ve Sağlamlık Kontrolleri 66
4.1.7 Güç Analizi 67
4.2 Tartışma 68
5. SONUÇ VE ÖNERİLER 72
5.1 Sonuçlar 72
5.2 Öneriler 73
6. KAYNAKLAR 75
7. EKLER 84
8. ÖZGEÇMİŞ 86

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4. 1: SLC1A1 genine ait rs301434 ve rs301435 polimorfizmlerinin amplifikasyonu sonrası elde edilen PCR ürünlerinin agaroz jel elektroforez görüntüsü. M: DNA marker 59
Şekil 4. 2: rs301434 polimorfizmine ait heterozigot genotipi gösteren Sanger sekans kromatogramı. Kırmızı ile işaretlenen pozisyonda üst üste binen çift pik nükleotid değişimini göstermektedir. 60
Şekil 4. 3: SLC1A1 genine ait rs301434 polimorfizminin belirlenmesine yönelik çoklu dizi hizalaması. A, T, G ve C harfleri sırasıyla adenin, timin, guanin ve sitozin nükleotidlerini göstermekte olup R kodu A ve G bazlarının birlikte bulunduğu heterozigot genotipi ifade etmektedir. 61
Şekil 4. 4: rs301435 polimorfizmine ait heterozigot genotipi gösteren Sanger sekans kromatogramı. Kırmızı ile işaretlenen pozisyonda üst üste binen çift pik nükleotid değişimini göstermektedir. 63
Şekil 4. 5: SLC1A1 genine ait rs301434 polimorfizminin belirlenmesine yönelik çoklu dizi hizalaması. A, T, G ve C harfleri sırasıyla adenin, timin, guanin ve sitozin nükleotidlerini göstermekte olup R kodu A ve G bazlarının birlikte bulunduğu heterozigot genotipi ifade etmektedir. 63

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2. 1: Şizofreninin pozitif, negatif ve bilişsel semptomları [4,5] 5
Tablo 2. 2: Kraepelin (1899), De Fursac (1905) ve Buckley (1920) tarafından tanımlanan paranoid şizofreni semptomları [6,8]. 6
Tablo 2. 3: Bleuler, Yellowlees ve Noyes tarafından tanımlanan paranoid şizofreni semptomları [6,8]. 7
Tablo 2. 4: Sadler (1936), Gordon (1936), Muncie (1936) ve Slater (1970) tarafından tanımlanan paranoid şizofreni semptomları [6,8]. 7
Tablo 2. 5: Deorganize (Hebefrenik) şizofrenide gözlenen temel semptom grupları [9,10]. 8
Tablo 2. 6: Leonhard (1957) tarafından tanımlanan hebefreni alt tipleri [9,10]. 8
Tablo 2. 7: Farklı ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda şizofreni prevalans oranları [25]. . 11
Tablo 2. 8: Şizofrenide pozitif ve negatif semptomların sınıflandırılması [67]. 31
Tablo 2. 9: DSM-5 ve ICD-10 kriterlerine göre şizofreni tanı ölçütlerinin karşılaştırması [67–68]. .. 31
Tablo 2. 10: Tipik antipsikotiklerin farmakolojik özellikleri [74]. 39
Tablo 2. 11: Atipik antipsikotik ilaçların reseptör profilleri, etki alanları ve yaygın yan etkileri [75]. 39
Tablo 2. 12: Parsiyel agonist (üçüncü kuşak) antipsikotik ilaçların etki mekanizmaları, klinik avantajları ve olası dezavantajları [73]. 39
Tablo 2. 13: Antipsikotik ilaçların ortalama etkin dozları ve klinik yorumları [73]. 40
Tablo 2. 14: Antipsikotik ilaçların terapötik plazma düzeyleri ve klinik değerlendirmeleri [74]. 41
Tablo 2. 15: Şizofreni tedavisinde kullanılan psikososyal terapi türleri ve yararları [76]. 41
Tablo 2. 16: Şizofreni tedavisinde aile temelli psikososyal yaklaşımlar ve etkileri [76]. 42
Tablo 2. 17: Grup terapisi türleri, hedef kazanımları ve ek faydaları [77]. 42
Tablo 2. 18: Şizofreni rehabilitasyonunda uygulanan iş ve toplum temelli program türleri [77]. 42
Tablo 2. 19: Şizofreni tedavisinde Elektrokonvülsif Terapi (EKT) endikasyonları ve klinik gerekçeleri [78]. 43
Tablo 2. 20: Şizofreni tedavisinde araştırılan alternatif nörotransmitter sistemleri ve klinik hedefleri [79]. 44
Tablo 2. 21: Şizofreni tedavisinde araştırılan nöroinflamatuvar ve antioksidan ajanlar [80]. 45
Tablo 2. 22: Klozapin tedavisinin yararları ve olası riskleri [82]. 46
Tablo 2. 23: Şizofreni tedavisinde araştırılan yeni farmakolojik hedefler ve klinik önemi [84]. 48
Tablo 3. 1: rs301434 ve rs301435 polimorfizmlerinin amplifikasyonu için kullanılan primer dizileri ve PCR özellikleri 53
Tablo 4. 1: Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri (n=98) 58
Tablo 4. 2: Moleküler analiz ve veri kalitesi özet metrikleri 60
Tablo 4. 3: SLC1A1 genine ait rs301434 polimorfizminin hasta grubu ve Avrupa referans popülasyonundaki genotip ve alel dağılımı 62
Tablo 4. 4: SLC1A1 genine ait rs301435 polimorfizminin hasta grubu ve Avrupa referans popülasyonundaki genotip ve alel dağılımı 64
Tablo 4. 5: rs301434 ve rs301435 polimorfizmlerinin haplotip dağılımları ve bağlantı dengesizliği ölçütleri (n=98, toplam 196 kromozom) 66
Tablo 4. 6: rs301434 ve rs301435 polimorfizmleri arasındaki bağlantı dengesi (Linkage Disequilibrium, LD) ölçütleri 66
Tablo 4. 7: İstatistiksel güç analizi ve değerlendirme ölçütleri 68

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Kısaltma / Simge	Açıklama
SLC1A1	Solut Taşıyıcı Ailesi 1 Üyesi 1 Geni
EAAT3	Uyarıcı Amino Asit Taşıyıcısı 3
rs	Referans SNP Kimliği
DNA	Deoksiribonükleik Asit
RNA	Ribonükleik Asit
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
HWE	Hardy–Weinberg Dengesi
LD	Bağlantı Dengesizliği
SNP	Tek Nükleotid Polimorfizmi
CNV	Kopya Sayısı Değişikliği
BDNF	Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
NMDAR	N-Metil-D-Aspartat Reseptörü
GABA	Gama-Aminobütirik Asit
DSM-5	Ruhsal Bozuklukların Tanısal Ve İstatistiksel El Kitabı, 5. Baskı
ICD-10	Uluslararası İstatistiksel Hastalık Sınıflandırması
DALY	Engelliliğe Uyarlanmış Yaşam Yılı
ICD	Uluslararası Hastalık Sınıflandırması
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
NCBI	Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi
OSB	Otizm Spektrum Bozukluğu
OKB	Obsesif Kompulsif Bozukluk
DEHB	Dikkat Eksikliği Ve Hiperaktivite Bozukluğu
GWAS	Genom Çapında İlişki Çalışması
mGluR	Metabotropik Glutamat Reseptörü
AMPH	Alfa-Metil-Fenetilamin
PCP	Fensiklidin
ADRA2A	Alfa-2a Adrenerjik Reseptör
MTHFR	Metilentetrahidrofolat Redüktaz
SNAP-25	25 Kda Sinaptozomal İlişkili Protein
DRD2	Dopamin Reseptörü D2
DRD3	Dopamin Reseptörü D3
THC	Tetrahidrokanabinol
DISC1	Şizofrenide Bozulmuş Gen 1
COMT	Katekol-O-Metiltransferaz
DTNBP1	Distrobrevin Bağlayıcı Protein 1 Geni
NRG1	Nöregulin 1
CTXN3	Cortexin 3
OPRM1	Opioid Reseptörü Mu-1

Kısaltma / Simge	Açıklama
RGS4	G Protein Sinyallemesinin Düzenleyicisi 4
DAO	D-Amino Asit Oksidaz
PRODH	Prolin Dehidrogenaz
ZNF804A	Çinko Parmak Proteini 804a
CACNA1C	Kalsiyum Voltaj Kapılı Kanal Alt Birimi Alfa1 C
TAAR1	Eser Amin İlişkili Reseptör 1
CRP	C-Reaktif Protein
BPRS	Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği
PANSS	Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği
CGI	Klinik Küresel İzlenim
WCST	Wisconsin Kart Sıralama Testi
TMT	İz Bırakma Testi
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
fMRI	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
CT	Bilgisayarlı Tomografi
DTI	Diffüzyon Tensör Görüntüleme
EPS	Ekstrapiramidal Semptomlar
EKT	Elektrokonvülsif Tedavisi
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
TRS	Tedaviye Dirençli Şizofreni
NPHI	Ulusal Kamu Sağlığı Enstitüsü
BDT	Bilişsel-Davranışçı Terapi
GPCR	G Protein Bağlantılı Reseptör
miRNA	Mikro Ribonükleik Asit
dNTP	Deoksinükleotid Trifosfat
ddNTP	Di-Deoksinükleotidtrifosfatlar
TAE	Tris-Asetat-Edta
$MgCl_2$	Magnezyum Klorür
Tm	Primer Erime Sıcaklığı
EM	Beklenti–Maksimizasyon Algoritması
IL-6	İnterlökin-6
TNF-α	Tümör Nekrozis Faktör-Alfa
IL-1β	İnterlökin-1 Beta
χ^2 (Ki-kare)	İstatistiksel Ki-Kare Değeri
p	Olasılık Değeri (Anlamlılık Düzeyi)
%	Yüzde İşareti
n	Örnek Sayısı
µL	Mikrolitre
ng/µL	Nanogram / Mikrolitre
bp	Baz Çifti

ÖZET

Şizofreni Hastalarında SLC1A1 Genindeki rs301434 ve rs301435 Polimorfizmlerinin Genetik Analizi

Kürşat ÖZBEK

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü
Yüksek Lisans Tezi

Danışmanı: Doç. Dr. Sezen CANIM ATEŞ

Şizofreni, dünya genelinde görülme sıklığı yaklaşık %1 olan, kronik ve heterojen bir psikiyatrik bozukluktur. Pozitif, negatif ve bilişsel belirtilerle seyreden hastalık; genetik, çevresel ve nörobiyolojik etkenlerin etkileşimiyle ortaya çıkmakta, belirgin işlev kaybına yol açmakta ve uzun süreli tedavi gerektirmektedir. Pozitif belirtilerin beyindeki dopamin düzeyindeki artışla ilişkili olduğunu öne süren dopamin hipotezi, uzun yıllar biyolojik açıklamalarda temel yaklaşım olmuştur; ancak negatif ve bilişsel belirtileri açıklamakta yetersiz kalmıştır. Bu nedenle glutamaterjik hipotez ön plana çıkmış; glutamat taşıyıcılarındaki işlev bozukluklarının sinaptik dengede bozulmaya yol açabileceği ileri sürülmüştür. SLC1A1 geni tarafından kodlanan EAAT3 taşıyıcısı, glutamatın geri alınımında kritik rol oynamakta olup, bu gene ait polimorfizmler şizofreni için aday genetik varyantlar arasında yer almaktadır.

Bu çalışmada, şizofreni tanılı bireylerde SLC1A1 genine ait rs301434 ve rs301435 polimorfizmleri incelenmiş ve bulgular Avrupa referans popülasyonları ile karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 100 hasta dahil edilmiş, DNA kalitesi yetersiz olan 2 örnek dışlanarak analizler 98 birey üzerinden yürütülmüştür. Genotipleme Sanger dizileme yöntemi ile yapılmış; veriler Hardy–Weinberg dengesi, alel frekansları, genotip dağılımları ve haplotip analizi açısından değerlendirilmiştir. rs301434 polimorfizmi için T alelinin %53,1 oranında olduğu ve Avrupa referans popülasyonuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunduğu saptanmıştır (χ^2 testi, $p<0,05$). rs301435 polimorfizminde ise C alelinin %53,1 oranında olduğu ve referans popülasyondan anlamlı farklılık gösterdiği belirlenmiştir (χ^2 testi, $p<0,05$). Haplotip analizinde T–C ve C–T kombinasyonlarının en sık haplotipler olduğu belirlenmiş; iki polimorfizm arasında yüksek derecede bağlantı dengesizliği saptanmıştır ($D' \approx 0,96$; $r^2 \approx 0,92$). Klinik değişkenler ile genetik varyantlar arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Çalışma sonuçları, SLC1A1 genine ait rs301434 ve rs301435 polimorfizmleri şizofreni hastalarında Avrupa popülasyonlarına kıyasla farklı alel dağılımları göstermiştir. Bulgular, glutamaterjik hipotezi desteklemekte ve bu varyantların hastalık yatkınlığında rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

***Anahtar Kelimeler**: Şizofreni, SLC1A1, SNP, Sanger Dizisi*

ABSTRACT

Genetic Analysis of rs301434 and rs301435 Polymorphisms in the SLC1A1 Gene in Schizophrenia Patients

Kursat OZBEK

İstanbul Yeni Yüzyıl University, Institute of Science
Master's Thesis

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Sezen CANIM ATEŞ

Schizophrenia is a chronic psychiatric disorder with a global prevalence of approximately 1%, characterized by positive, negative, and cognitive symptoms that lead to significant functional impairment and long-term treatment requirements. Although the dopamine hypothesis, which attributes positive symptoms to increased dopaminergic activity, has long dominated biological explanations, it is insufficient to account for negative and cognitive symptoms. Consequently, the glutamatergic hypothesis has gained importance, proposing that alterations in glutamate transport may disrupt synaptic balance. The EAAT3 transporter, encoded by the SLC1A1 gene, plays a key role in glutamate reuptake and has been suggested as a genetic candidate in schizophrenia.

In this study, rs301434 and rs301435 polymorphisms of the SLC1A1 gene were investigated in individuals with schizophrenia and compared with European reference populations. A total of 100 patients were recruited; two samples with insufficient DNA quality were excluded, and analyses were performed on 98 individuals. Genotyping was conducted using Sanger sequencing, and allele frequencies and haplotypes were analyzed.

For rs301434, the T allele frequency was 53.1%, which was significantly higher than in the European reference population (χ^2 testi, $p<0.05$). For rs301435, the C allele frequency was also 53.1%, showing a significant difference compared with the reference population (χ^2 testi, $p<0.05$). Haplotype analysis revealed T–C and C–T as the most frequent haplotypes, with a strong linkage disequilibrium between the two variants ($D' \approx 0.96$; $r^2 \approx 0.92$). No significant associations were observed between the genetic variants and clinical variables.

According to the study results, the SLC1A1 rs301434 and rs301435 polymorphisms show different allele distributions in schizophrenia patients compared with European populations, supporting the glutamatergic hypothesis and suggesting a potential role in disease susceptibility.

***Keywords**: Schizophrenia, SLC1A1, SNP, Sanger Sequencing*

1. GİRİŞ

Şizofreni, bireyin düşünce, algı, duygu ve davranış süreçlerinde belirgin bozulmalara yol açan, kronik seyirli ve ciddi bir nöropsikiyatrik hastalıktır [1]. Toplumun yaklaşık %1'ini etkileyen bu bozukluk, sosyal, mesleki ve bilişsel işlevselliği olumsuz yönde etkileyerek önemli düzeyde yeti yitimine neden olur [2]. Genellikle genç erişkinlik döneminde başlayan hastalık, nükslerle seyreden gidişi ve uzun süreli tedavi gereksinimi nedeniyle hem birey hem toplum üzerinde belirgin bir sosyoekonomik yük oluşturur [3]. Bu yönüyle şizofreni, yalnızca klinik bir sorun değil, sağlık sistemlerinin sürdürülebilirliği açısından da önemli bir halk sağlığı problemidir [4].

Şizofreninin etkileri tıbbi bakım maliyetleriyle sınırlı olmayıp iş gücü kaybı, sosyal dışlanma, damgalanma ve aile bakım yükü gibi çok boyutlu sonuçlar doğurur [8]. Ayrıca şizofreni hastalarında kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve obezite gibi ek tıbbi risklerin daha sık görülmesi, mortalite oranlarını genel popülasyona kıyasla artırmaktadır [9]. Güncel yaklaşımlar farmakolojik tedaviyi psikoterapötik destek ve psikososyal rehabilitasyonla birlikte önermesine karşın, mevcut stratejiler semptomların tümünü yeterli düzeyde kontrol altına almakta her zaman başarılı değildir [10]. Bu nedenle şizofreni, altta yatan nörobiyolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılmasını hedefleyen çok yönlü araştırmaların odağında yer almaya devam etmektedir [10].

Şizofreni klinik açıdan heterojen seyirli bir hastalıktır ve belirtiler çok boyutlu bir yapı sergiler. Modern psikiyatrik sınıflandırmalara göre hastalığın semptomları pozitif, negatif ve bilişsel olmak üzere üç temel grupta değerlendirilir [11]. Pozitif belirtiler, bireyin gerçeklikle bağının bozulmasına yol açan sanrılar, halüsinasyonlar ve düşünce bozukluklarını içerir. Sanrılar gerçeğe dayanmayan ancak kişi tarafından güçlü biçimde inanılan düşünceler olup en sık takip edilme, kontrol edilme veya özel bir görevi olduğu temalarıyla ortaya çıkar [12]. Halüsinasyonlar dış uyaran olmaksızın oluşan algılardır ve şizofrenide en sık işitsel türde görülür [13]. Düşünce bozuklukları ise konuşma akışında dağınıklık ve mantıksal bağlantı kurmada güçlük ile karakterizedir. Pozitif belirtiler çoğunlukla akut psikotik dönemlerde belirgin olup antipsikotik tedaviye görece iyi yanıt verir; ancak hastalık genellikle nükslerle seyreden kronik bir gidiş gösterir [14].

Negatif belirtiler, normal işlevlerde azalma ile karakterizedir ve hastalığın uzun dönem prognozunu belirleyen en önemli bileşenlerden biridir [15]. Duygulanımda küntleşme, motivasyon kaybı, sosyal geri çekilme, konuşmada fakirleşme ve anhedoni en sık görülen negatif semptomlardır [16]. Bu belirtiler çoğu hastada kalıcı nitelik göstererek işlevsellik kaybının temel nedenini oluşturur ve tedaviye en dirençli semptom grubunu temsil eder [17]. Ayrıca depresif belirtilerle karışabilmeleri tanısal süreci güçleştirmektedir [18].

Bilişsel semptomlar dikkat, bellek, yürütücü işlevler ve bilgi işleme hızındaki bozulmaları kapsar ve bireyin günlük yaşam becerilerini doğrudan etkiler [19]. Bu bozuklukların hastalık başlangıcından önceki dönemde bile saptanabilmesi, şizofreninin nörogelişimsel kökenine işaret etmektedir [20]. Bilişsel defisitler, pozitif belirtiler gerilese dahi kalıcı olabilmekte ve tedaviye en sınırlı yanıt veren alanlardan birini oluşturmaktadır. Bu nedenle güncel nörobiyolojik modeller yalnızca dopaminerjik sistemi değil, glutamaterjik başta olmak üzere farklı nörotransmitter sistemlerini de hedef alan yaklaşımlara yönelmektedir [19,20].

Şizofreni etiyolojisi multifaktöriyel olup genetik yatkınlık, çevresel stresörler ve nörobiyolojik mekanizmaların etkileşimi ile ortaya çıkmaktadır [41]. Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları kalıtsal bileşenin hastalık gelişiminde belirgin bir rol oynadığını göstermiş; tek yumurta ikizlerinde konkordans oranının %40–50, çift yumurta ikizlerinde ise %10–15 düzeyinde bulunması genetik katkıyı güçlü biçimde desteklemiştir [42]. Bununla birlikte genetik yatkınlık tek başına hastalığın ortaya çıkması için yeterli olmayıp çevresel faktörlerle etkileşim hâlinde klinik tabloya dönüşmektedir [43].

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), şizofreni ile ilişkili çok sayıda genetik varyantın tanımlanmasını sağlamış ve bu varyantların özellikle sinaptik fonksiyon, nörogelişim, nöronal plastisite ve nörotransmitter salınımında görevli genlerde yoğunlaştığını göstermiştir [44]. DISC1, NRG1, DTNBP1, COMT, RGS4, CACNA1C ve ZNF804A gibi genlerde saptanan polimorfizmler sinaptik ileti ve nöronal bağlantı mekanizmalarını etkileyerek hastalığın biyolojik temelini şekillendirebilir [45]. Ayrıca DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikroRNA'ları içeren epigenetik düzenlemeler, gen ekspresyonunu çevresel etkilere duyarlı hâle getirerek genetik yatkınlığın klinik yansımalarını belirlemektedir [46].

Bu bulgular şizofreninin yalnızca kalıtsal bir bozukluk olmadığını, nöroepigenetik süreçlerin de hastalık patofizyolojisinde önemli rol oynadığını göstermektedir.

Nörobiyolojik açıdan şizofreni, birden fazla nörotransmitter sisteminin etkileşimini içeren karmaşık bir bozukluktur [52]. Klasik dopamin hipotezi, mezolimbik dopaminerjik aktivite artışının pozitif belirtilerden, prefrontal kortekteki dopamin azalmasının ise negatif ve bilişsel belirtilerden sorumlu olduğunu ileri sürmektedir [53]. Dopamin antagonisti etkili antipsikotiklerin klinik etkinliği bu modeli desteklemekle birlikte, dopaminerjik disfonksiyon hastalığın tüm semptomlarını açıklamakta yetersiz kalmıştır. Bu nedenle güncel yaklaşımlar dopamin hipotezini glutamaterjik disfonksiyon modeli ile birlikte değerlendirmektedir.

Glutamat, merkezi sinir sisteminin başlıca uyarıcı nörotransmitteri olup sinaptik plastisite, öğrenme ve bellek süreçlerinde kritik rol oynar. NMDA reseptör antagonistlerinin sağlıklı bireylerde şizofreni benzeri semptomlara yol açtığının gösterilmesi, glutamaterjik sistemdeki dengesizliğin hastalık patofizyolojisindeki önemini ortaya koymuştur [54]. Sinaptik aralıktaki glutamat düzeyinin kontrolü, eksitatör aminoasit taşıyıcıları aracılığıyla sağlanmakta olup bu taşıyıcılar sinaptik homeostazın korunmasında hayati rol oynamaktadır. EAAT ailesinin nöronal üyesi olan EAAT3, SLC1A1 geni tarafından kodlanmakta ve özellikle prefrontal korteks, hipokampus ve striatumda yüksek düzeyde eksprese edilmektedir. EAAT3 aracılığıyla glutamatın presinaptik nörona geri alınması, sinaptik etkinliğin sonlandırılması ve eksitotoksisitenin önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir [55].

Bu bilgiler ışığında şizofreninin etiyolojisinin genetik, çevresel, epigenetik ve nörokimyasal süreçlerin etkileşimiyle şekillenen multifaktöriyel bir yapıya sahip olduğu görülmektedir. Bu karmaşık yapı klinik heterojenite ve değişken tedavi yanıtlarının temelini oluşturmakta, kişiselleştirilmiş yaklaşımların gerekliliğini ortaya koymaktadır. Moleküler genetik, nörogörüntüleme ve biyobelirteç alanındaki gelişmeler ise hastalığın patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır [55].Sinaptik glutamat düzeyinin düzenlenmesinde görev alan eksitatör aminoasit taşıyıcıları sinaptik homeostazın korunmasında temel rol oynamaktadır [76]. Bu taşıyıcıların nöronal üyesi olan EAAT3, SLC1A1 geni tarafından kodlanmakta; prefrontal korteks, hipokampus, striatum ve amigdala gibi bilişsel ve duygusal işlevlerle ilişkili beyin bölgelerinde yüksek düzeyde eksprese edilmektedir [77,78]. EAAT3 aracılığıyla

glutamatın presinaptik nörona geri alınması sinaptik etkinliğin sonlandırılması ve eksitotoksisitenin önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir [79]. SLC1A1 geninde meydana gelen işlevsel değişiklikler glutamat geri alım kapasitesinin azalmasına, buna bağlı olarak NMDA reseptör aşırı aktivasyonu üzerinden oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve sinaptik bağlantı kaybı gibi süreçlerin tetiklenmesine yol açabilmektedir [80,81].

Protein dizisini doğrudan değiştirmeyen intronik polimorfizmler ise gen ekspresyonu ve alternatif splicing mekanizmalarını etkileyerek fonksiyonel sonuçlar doğurabilmektedir. SLC1A1 geninin intron 10 bölgesinde yer alan rs301434 ve rs301435 polimorfizmlerinin, genin transkripsiyonel düzenlenmesini etkileyerek glutamat taşıyıcı ekspresyonunu değiştirebileceği ve sinaptik glutamat dengesinde bozulmaya yol açabileceği bildirilmektedir [82–85]. Bu varyantların daha önce obsesif kompulsif bozukluk ve otizm spektrum bozukluğu ile ilişkilendirilmiş olması, glutamaterjik disfonksiyon üzerinden şizofreni patofizyolojisinde de rol oynayabilecek düzenleyici aday varyantlar olduğunu düşündürmektedir [87–89].

Bu bağlamda SLC1A1 gen varyasyonlarının şizofreni ile ilişkisini araştırmak, hastalığın nörobiyolojik temellerinin anlaşılması açısından önem taşımaktadır. Bu tez çalışmasında, şizofreni hastalarında SLC1A1 geninin intron 10 bölgesinde yer alan rs301434 ve rs301435 polimorfizmlerinin genotip ve alel dağılımlarının belirlenmesi, elde edilen verilerin Avrupa referans popülasyonları ile karşılaştırılması ve söz konusu varyantların hastalık yatkınlığı ile olası ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bu doğrultuda Mahsar Osman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tedavi gören 18–64 yaş aralığındaki 100 şizofreni hastasından elde edilen kan örneklerinden DNA izolasyonu gerçekleştirilmiş ve örnekler Sanger dizileme yöntemi ile analiz edilmiştir. Elde edilen bulgular uluslararası referans popülasyonlarla karşılaştırılmış ve klinik değişkenler ile olası ilişkileri değerlendirilmiştir.

Bu çalışmanın özgün değeri, Türkiye popülasyonunda SLC1A1 rs301434 ve rs301435 polimorfizmlerinin şizofreni ile ilişkisinin ilk kez detaylı biçimde incelenmiş olmasıdır. Elde edilen sonuçların, şizofreni patofizyolojisinde glutamaterjik sistemin rolüne ilişkin yeni kanıtlar sunarak gelecekte biyobelirteç temelli tanı ve tedavi yaklaşımlarına katkı sağlaması beklenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Şizofreniye Genel Bakış

Şizofreni, antik çağlardan itibaren çeşitli metinlerde tanımlanmış olmakla birlikte, hastalığa ilişkin ilk sistematik ve bilimsel açıklamalar 18. yüzyılın sonları ve 19. yüzyılın başlarına dayanmaktadır. 19. yüzyılda Fransız psikiyatrist Benedict Augustin Morel, hastalığı "démence précoce" (erken bunama) terimiyle tanımlayarak genç yaşta başlayan zihinsel bozulmalara dikkat çekmiştir [1].

Modern şizofreni kavramının temelleri ise Alman psikiyatrist Emil Kraepelin tarafından atılmıştır. Kraepelin, "demans paranoides" kavramını Kahlbaum'un "katatoni" ve Hecker'in "hebefreni" tanımlarıyla birleştirerek erken başlangıçlı, kronik seyirli ve kötü prognozlu bir psikiyatrik tabloyu tanımlamış; böylece günümüzdeki şizofreni kavramının şekillenmesine önemli katkılar sağlamıştır [1,2]. Kraepelin, bu bozukluğu belirli bir semptom kümesinin karakteristik seyri olarak ele almış ve altta yatan nöroanatomik ve etiyolojik süreçlere dikkat çekmiştir [1,3].

Kraepelin'in çalışmaları, demans praecox ile manik-depresif bozukluk arasında net bir ayrım yapılmasına olanak sağlamış ve bu yaklaşım Avrupa ve Amerika'daki psikiyatrik sınıflandırmaları derinden etkilemiştir. 1911 yılında İsviçreli psikiyatrist Eugen Bleuler, "parçalanmış zihin" anlamına gelen "şizofreni" terimini literatüre kazandırmış; bu kavram zamanla "demans praecox" tanımının yerini alarak modern psikiyatrik terminolojide yaygın biçimde kullanılmaya başlanmıştır [1–3].

Tablo 2. 1: Şizofreninin pozitif, negatif ve bilişsel semptomları [4,5]

Pozitif Semptomlar:	Negatif Semptomlar	Bilişsel Semptomlar
Gerçek dışı gerçek ile ilgisi olmayan algı ve düşünceleri içeren semptomlardır. Bunlar arasında halüsinasyonlar, konuşma güçlüğü ve düşünce bozuklukları bulunmaktadır.	Sosyal ve duygusal işlevlerde azalma görülmesine neden olan semptomlardır. Bunlar arasında Duygusal küntlük, konuşmada azalma asosyallik ve motivasyon kaybı bulunmaktadır	Dikkat dağınıklığı, unutkanlık ve hareket fonksiyonlarında bozulmalar ile ilgilidir. Bu semptomlar bireyin günlük yaşamını önemli ölçüde etkilemektedir.

2.2 Şizofreni Alt Tipleri

Şizofreni, tarihsel olarak klinik görünüm ve baskın semptomlara göre çeşitli alt tiplere ayrılarak sınıflandırılmıştır. Paranoid, dezorganize (hebefrenik), katatonik, rezidüel ve farklılaşmamış şizofreni alt tipleri, özellikle DSM-III ve DSM-IV tanı sistemlerinde kullanılmıştır. Ancak DSM-5 ile birlikte, bu alt tip sınıflaması

hastalığın klinik sürekliliğini ve bireyler arası heterojenliği yeterince yansıtmadığı gerekçesiyle kaldırılmıştır. Buna rağmen, söz konusu alt tipler klinik pratikte ve literatürde, hastalığın farklı semptom profillerini tanımlamak ve tarihsel gelişimini anlamak açısından önemini korumaktadır.

2.2.1 Paranoid şizofreni

Paranoid şizofreni, klasik sınıflandırmalarda en sık tanımlanan alt tiplerden biri olarak yer almıştır. Bireyler genellikle işitsel halüsinasyonlar ve sanrılar görmeye başlarlar. Bu durum şüphe etmeye, düşmanca tutum sergilemeye ve paranoyaya sebep olmaktadır. Paranoid şizofrenide günlük yaşamda bilişsel işlevler görevini yerine getirmesine rağmen sosyal ilişkiler ciddi bir şekilde bozulabilmektedir. Klereaplin'in yapısını kabul eden 1899-1970 yılları arasında paranoid şizofreni ile ilgili klinik semptomların kaydedildiği 10 adet ders kitabı bulunmaktadır (Tablo 2.2.) [6,8].

Tablo 2. 2: Kraepelin (1899), De Fursac (1905) ve Buckley (1920) tarafından tanımlanan paranoid şizofreni semptomları [6,8].

Semptom	Kraepelin (1899, 1904, 1909)	De Fursac (1905)	Buckley (1920)
Sistematik Sanrılar	Mantıksal, tutarlı ve genişyelebilen sanrılar.	Sabit ve mantıksal sanrısal sistem.	Kronik içsel olarak tutarlı sanrılar.
Minimal Halüsinasyonlar	Çok nadir görülür.	Yok veya çok az görülür.	Algı genellikle korunur. Halüsünasyon görülmez.
Hastalığın Kronik Seyri	Çok yavaş ilerler ve yıllarca durağan kalabilir.	Fikir sabitlenince hızla gelişir.	Aşamalı olarak sistemleşen fikirler
Referans Fikirleri	Günlük olaylar düşmanca yorumlanır.	Yanlış yorumlar, zamanla sanrılara dönüşür.	Gündelik sesler ve bakışlar kötü niyetli algılanır.
Minumum Duygusal Bozulma	Bilişsel yetiler korunur. Hafif gerileme olabilir.	Zihinsel zayıflama olmaz.	Bilişsel bozulma olmaz. Dış dünyaya karşı netlik korunur.
İçgörü Eksikliği	Sanrılar kesin olarak kabul edilir.	Mutlak inanç	-
Tuhaf Olmayan Sanrılar	Normal korku ve arzular ile ilgili konular	Makul görülebilir.	-
Bilişsel Süreçlere Giriş	Düşünce akışı korunur.	Tutarlı mantık.	-
Duygudurum Anormalliği Eksikliği	Keskin duygusal değişimler gözlenmez	-	-
Sanrısal Hafıza	Geçmiş olaylar yanlış yorumlanır.	-	-
Uygun Sanrısal Davranışlar	Uzun süre düzenli sosyal yaşam sürdürülebilir.	-	-
Sanrı Temaları	Perseküsyon, büyüklülük, erotomani, sorgulayıcı temalar	Kıskançlık, dini ve hipokondriyak temalar	Büyüklük ve takip edilme temaları

Tablo 2. 3: Bleuler, Yellowlees ve Noyes tarafından tanımlanan paranoid şizofreni semptomları [6,8].

Semptom	Bleuler (1924)	Yellowlees (1932)	Noyes (1936)
Sistematik Sanrılar	Çelişkisiz, mantıksal sanrılar.	Sabit ve detaylı sanrılar.	Mabit ve mantıklı sanrılar.
Minimal Halüsinasyonlar	Neredeyse hiç yok	Yok	sabit
Hastalığın Kronik Seyri	Her zaman kronik	Uzun ve kronik bir seyir	Genellikle kronik
Referans Fikirleri	Algılar doğru ancak yanlış yorumlanabilir.	Günlük olaylar ve kişiye yönelik sanrılar.	Olaylar yanlış yorumlanır.
Minumum Duygusal Bozulma	Duygular doğrudan bozulmaz.	Normal duygusal tepkiler	Normal duygusal tepkiler
İçgörü Eksikliği	İçgörü yok	Sanrılar sabit	Sanrılar değişmez
Tuhaf Olmayan Sanrılar	Mantıklı, grotesk değil	İçerik nadiren tuhaf	-
Bilişsel Süreçlere Giriş	Sanrı dışında mantık korunur.	-	-
Duygudurum Anormalliği Eksikliği	Sanrı içeriğine bağlı duygusal tepkiler	-	-
Sanrısal Hafıza	Geçmiş yeniden anlamlandırılır.	-	-
Uygun Sanrısal Davranışlar	Sanrılar dışında normal davranışlar.	Bazıları sosyal hayta uyum sağlar.	Toplum içinde kabul edilebilir davranışlar.
Sanrı Temaları	Perseküsyon, kıskançlık ve hipokondriyak temalar	-	Perseküsyon, büyüklük ve dini temalar

Tablo 2. 4: Sadler (1936), Gordon (1936), Muncie (1936) ve Slater (1970) tarafından tanımlanan paranoid şizofreni semptomları [6,8].

Semptom	Sadler (1936)	Gordon (1936)	Muncie (1936)	Slater (1970)
Sistematik Sanrılar	Mantıksal gelişen sanrılar.	Tutarlı sanrısal sistem.	Çok genişleyen sanrı sistemi.	Bazen sınırlandırılabilir.
Minimal Halüsinasyonlar	Gerçek paranoyalar da halisünasyon olmaz.	Halisünasyon yok	Ana sanrıya eşlik eden halisünasyonlar olabilir.	Halisünasyon yok
Hastalığın Kronik Seyri	Sinsi gelişim	Kronik.	Yavaş ilerleyen süreç	Genellikle kronik.
Referans Fikirleri	Kapsamlı referans fikirleri	Referans fikirleri baskın bir faktör haline gelir.	Gerçek deneyimler yanlış yorumlanır.	-
Minumum Duygusal Bozulma	Kişilik korunur demans görülmez.	Zihinsel zayıflama olmaz.	Bilişsel süreçler korunur.	Nadir kişilik bozulması görülür.
İçgörü Eksikliği	Hiçbir içgörü görülmez.	-	-	-
Bilişsel Süreçlere Giriş	Mantık korunur.	Mantık korunur.	Düşünme yetisi korunur.	-
Sanrısal Hafıza	Geçmiş yanlış hatırlanabilir.	-	-	-
Uygun Sanrısal Davranışlar	Normal sosyal aktiviteler sürdürülebilir.	-	-	-
Sanrı Temaları	Takip edilme teması yaygın olarak görülür.	Perseküsyon ve bazende büyüklük	Perseküsyon teması	Kıskançlık, somatik sanrılar ve kötü koku

		temaları		temaları.

2.2.2 Deorganize (Hebefrenik) Şizofreni

Hebephrenik şizofreni, şizofreninin en ciddi ve tanı konulması en zor alt tiplerinden biri olarak kabul edilir. İlk olarak Hecker (1871) tarafından "hebephrenia" olarak adlandırılan bu hastalık, genç yaşta başlayıp kronik demansa ilerleyen bir bozukluk olarak tanımlanmıştır. Daha sonra Kraepelin, bu hastalığı "silly dementia" (aptalca bunama) olarak adlandırarak, temel semptomlarını belirlemiştir. Bleuler (1911) ise hebefreniyi şizofreninin bir alt tipi olarak kabul etmiş ve temel semptomlarını açıklamıştır [9,10].

Tablo 2. 5: Deorganize (Hebefrenik) şizofrenide gözlenen temel semptom grupları [9,10].

Düşünce Bozuklukları	Mantıksız, düzensiz ve tutarsız düşünceler.
Duygusal Bozukluklar	Yüzeysel veya uygunsuz duygulanım (anlamsız kahkahalar, ani ağlamalar).
Davranış Bozuklukları	Çocukça, düzensiz ve uygunsuz davranışlar.
Konuşma Bozuklukları	Genellikle kısa süreli, karmaşık olmayan sanrılar ve halüsinasyonlar.
Halüsinasyonlar ve Sanrılar	Genellikle kısa süreli, karmaşık olmayan sanrılar ve halüsinasyonlar.
Duygulanımda kütleşme	Genellikle yüzeysel ve ani değişen duygular.

Tablo 2. 6: Leonhard (1957) tarafından tanımlanan hebefreni alt tipleri [9,10].

1- Silly Hebephrenia	Uygunsuz kahkahalar, saçma hareketler.
2- Eccentric Hebephrenia	Tuhaf jestler, kompulsif davranışlar.
3- Shallow Hebephrenia	Duygusal yüzeysellik, zaman zaman agresyon.
4- Autistic Hebephrenia	Sosyal geri çekilme ve yoğun içe kapanma.

2.2.3 Katatonik Şizofreni

Katatonik şizofreni, motor, konuşma ve davranışsal düzeyde belirgin bozuklukların eşlik ettiği özel bir alt tip olarak tanımlanır. Şizofreninin bu alt tipinde özellikle motor hareket bozuklukları sıklıkla göze çarpar; kişi ani ve anlamsız hareketler sergileyebilir, uzun süre aynı pozisyonda kalabilir (katalepsi) ya da tam bir hareketsizlik gösterebilir ve ayrıca bu alt tipte konuşma bozukluklarına da oldukça sık rastlanır; bazı bireyler hiç konuşmaz (mutizm), bazıları ise duydukları kelimeleri tekrarlar (ekolali). Negativizm, kişinin yöneltilen komutlara karşı koyması veya anlamsız bir direnç göstermesiyle karakterizedir. Stereotipik davranışlar ise

tekrarlayan ve amaçsız hareket veya duruş biçiminde kendini gösterir. Bu hastalarda ayrıca yüz ifadesinde anormallikler gözlenebilir; bireyler sık sık yüzlerini buruşturur ya da mimiklerinde belirgin bir değişiklik sergilerler. Otomatik itaat ise dışarıdan gelen tüm komutlara bilinçsizce uyma eğilimiyle tanımlanır. Katatonik tabloda paranoya ve halüsinasyonlar genellikle daha az belirgin olmakla birlikte bazı olgularda eşlik edebilir. Klinik seyir açısından katatonik şizofreni birkaç alt tipe ayrılabilir: stuporöz katatoni, tam hareketsizlik ve çevresel uyaranlara yanıt vermemenin görüldüğü formdur; heyecanlı katatoni, kontrolsüz ve amaçsız aşırı hareketlilikle seyrederken; alternatif katatoni, hareketlilik ve hareketsizlik dönemlerinin birbirini izlediği dalgalı bir seyir gösterir [11,12].

2.2.4 Farklılaşmamış şizofreni

Farklılaşmamış şizofreni tipi paranoid, deorganize ve katatonik şizofreni belirtilerinin net bir şekilde baskın olmadığı fakat şizofreni tanısı konulması için gerekli kriterleri taşıyan hastaların yer aldığı şizofreni tipidir [13].

Bu tanım, hastaların semptomlarının karmaşık ve heterojen olmasından kaynaklanmaktadır. Farklılaşmamış şizofreni, hem pozitif (örneğin halüsinasyonlar ve delüzyonlar) hem de negatif (örneğin duygusal düzleşme ve sosyal çekilme) semptomların bir arada görülebildiği, ancak bu belirtilerin belirli bir şizofreni alt tipinin tanı ölçütlerini tam olarak karşılamadığı bir klinik tablodur. Bu alt tip, şizofreninin temel semptomlarını içermekle birlikte, hiçbir alt tipe özgü nitelik göstermemesiyle karakterizedir. Farklılaşmamış şizofrenide semptomlar genellikle karmaşık, değişken ve zamana bağlı olarak dalgalanma gösterebilir; bazı dönemlerde pozitif belirtiler baskınken, bazı dönemlerde negatif semptomlar daha belirgin hale gelir [14]. Pozitif semptomlar arasında gerçek dışı duyusal algılar olan halüsinasyonlar, gerçekle bağdaşmayan inançlar şeklinde ortaya çıkan delüzyonlar ve düşüncelerin dağınık, mantıksız biçimde ifade edilmesiyle tanımlanan düşünce bozuklukları yer alır. Negatif semptomlar ise genellikle duygusal ve sosyal işlevlerde azalma ile kendini gösterir; bunlar arasında duygusal düzleşme, sosyal çekilme, avolisyon (gündelik aktiviteleri sürdürme isteksizliği) ve anhedoni (zevk alma yetisinin kaybı) bulunur. Ayrıca düşünce ve iletişim bozuklukları da sık gözlenir; birey düşüncelerini mantıksal bir sıra içinde ifade edemez, bu durum konuşmanın akışını ve anlaşılabilirliğini bozar. Davranışsal değişiklikler ise uygunsuz,

beklenmedik veya toplumsal normlarla uyuşmayan davranış örüntüleriyle kendini gösterebilir. Bu yönüyle farklılaşmamış şizofreni, belirli bir alt tipe özgü olmayan ancak şizofreninin tüm temel belirtilerini farklı yoğunluklarda yansıtan, klinik olarak heterojen bir görünüm sergiler [13,15].

2.2.5 Rezidüel Şizofreni

Rezidüel şizofreni, şizofreni tanısı almış bireylerde akut psikotik dönemlerin gerilemesinden sonra ortaya çıkan, kronik seyirli ve kalıcı negatif semptomlarla karakterize edilen bir alt tiptir. Bu formda sanrılar (delüzyonlar) ve halüsinasyonlar genellikle belirgin ölçüde hafiflemiş veya tamamen ortadan kalkmış olsa da, bireylerde duygusal küntlük, motivasyon eksikliği ve sosyal izolasyon gibi kalıcı belirtiler devam eder. Rezidüel tablo, çoğunlukla uzun süreli bir hastalık geçmişine sahip bireylerde gözlenir ve kişinin günlük yaşam aktivitelerini sürdürme, sosyal ilişkilerini devam ettirme ve mesleki işlevselliğini koruma yetilerini ciddi biçimde etkileyebilir [16-17].

Bu alt tipte negatif semptomlar klinik tablonun merkezindedir. Duygusal küntlük bireyin duygusal tepkilerinin yüzeyselleşmesi veya kaybolması şeklinde ortaya çıkar; konuşma fakirliği (alogia), düşüncelerin sözel olarak ifade edilmesinde azalmayı temsil eder. Motivasyon eksikliği (avolüsyon), gündelik yaşam aktivitelerine karşı isteksizlikle karakterizedir. Ayrıca sosyal çekilme, ilgi kaybı ve pasif yaşam tarzı da sık rastlanan bulgulardandır [17-18].

Rezidüel şizofrenide pozitif semptomlar ise genellikle minimal düzeydedir. Hastalarda hafif düzeyde sanrılar veya gerçeği değerlendirme bozukluğu, zayıflamış halüsinasyonlar ya da düşünce akışında hafif bozulmalar görülebilir; ancak aktif psikotik epizodlar bulunmaz. Nicholas Tarrier ve çalışma arkadaşlarının (1990) bulguları, bu hasta grubunda bilişsel-davranışçı terapilerin ve psikososyal rehabilitasyon yaklaşımlarının semptom yönetimi ve yaşam kalitesini artırmada etkili olabileceğini göstermiştir [18-19].

Sonuç olarak rezidüel şizofreni, aktif psikotik belirtilerin gerilemesine rağmen negatif semptomların kalıcı olarak sürdüğü, dolayısıyla şizofreninin kronikleşmiş bir evresi olarak değerlendirilen klinik bir tablodur [16,19].

2.3 Şizofrenide Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi

Şizofreni, karmaşık bir psikiyatrik bozukluk olup toplumlar arasında farklı yaygınlık oranları görülmektedir. Hastalığın epidemiyolojisi, hastalığın yaygınlığını, risk faktörlerini ve hastalığın seyri ile ilgili önemli bilgileri içerir. Prevalans, belirli bir zaman diliminde bir toplumda mevcut olan şizofreni hastalarının oranını ifade ederken, insidans ise belirli bir süre içinde yeni gelişen vakaları ifade eder. Şizofreninin nokta prevalansı farklı çalışmalarda yaklaşık 5/1000 düzeyinde bildirilmiş; yaşam boyu prevalansın ise 2.7/1000–8.3/1000 aralığında değişebildiği raporlanmıştır. Tablo 2.7'de farklı ülkelerdeki araştırmacılar tarafından yapılmış, şizofreni prevalansıyla ilgili çalışmaları özetlemektedir. Ayrıca Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Harvard Halk Sağlık Okulu iş birliğiyle yürütülen küresel hastalık yükü çalışmalarında, şizofreninin önemli bir hastalık yükü oluşturduğu bildirilmiştir [20, 22].

Tablo 2. 7: Farklı ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda şizofreni prevalans oranları [25].

Yazar(lar)	**Ülke**	**Dönem (Period)**	**Popülasyondaki Görülme Sıklığı (%0.1)**
Babigian	ABD	1 Yıl	4.1
Bamrah ve Ark.	Birleşik Krallık	1 Yıl	7.5
Bebbington ve Ark.	Birleşik Krallık	Nokta	10.9
Ben-Tovim ve Cushnie	Botsvana	1 Yıl	5.3
Bland ve Ark.	Kanada	Ömür Boyu	0.3
Blazer ve Ark.	ABD	6 Ay	6.0 – 11.0
Burnam ve Ark.	ABD	6 Ay	3.0 – 6.0
Canino ve Ark.	Porto Riko	6 Ay	15.0
Cheung[25]	Çin	1 Yıl	1.9 – 4.7
Dilling ve Weyerer	Almanya	Nokta	3.9
Folnegovic ve Folnegovic-Smalc	Hırvatistan	3 Ay	1.5 – 5.1
Freeman ve Alpert	Birleşik Krallık	1 Yıl	6.8
Halldin	İsveç	1 Yıl	6.0
Hodiamont ve Ark.	Hollanda	Nokta	7.3
Hwu ve Ark.	Tayvan	Ömür Boyu	3.1
Lee ve Ark.	Kore	Ömür Boyu	3.1 – 5.4
Lehtinen ve Ark.	Finlandiya	Nokta	1.3
Lin ve Ark.	Çin	Nokta	4.2
Mavreas ve Bebbington	Birleşik Krallık	Nokta	13.0
Murphy ve Taumoepeau	Tonga	1 Yıl	0.9 – 1.3
Myers ve Ark.	ABD	6 Ay	6.0 – 11.0

Nandi ve Ark.	Hindistan	Nokta	2.2
Shen ve Ark.	Çin	Nokta	1.8
Sikanerty ve Eaton	Gana	Nokta	1.1
Temkov	Bulgaristan	Nokta	2.8
Vasquez-Barquero	İspanya	Nokta	5.6
Walsh	İrlanda	Nokta	9.8
Weissman ve Myers	ABD	Nokta	4.0
Widerlöv ve Ark.	İsveç	Ömür Boyu	0.7 – 5.0
Zimmerman-Tansella ve Ark.	İtalya	1 Yıl	1.3

Şizofreni hastaları, doğuştan sosyal veya ekolojik dezavantajlarla gelmemektedir. Prevalans oranlarındaki düzensiz dağılım, sosyal seçilimden kaynaklanmaktadır; erken başlangıç sosyal duraklamaya, geç başlangıç ise daha yüksek bir sosyal statüden düşüşe yol açmaktadır. Şizofreni için en yüksek risk yaş aralığı 20 ile 35 yıl arasındadır. Ayrıca, 60 yaşından sonra ortaya çıkan şizofreni benzeri geç başlangıçlı psikozlarda mevcuttur. Şizofreninin ilk belirtileri genellikle ergenlik veya erken yetişkinlik döneminde ortaya çıkar. Erkeklerde hastalığın başlangıç yaşı kadınlara göre daha erkendir. Erkekler genellikle kadınlardan daha genç yaşta hastalanmakta ve bu hastalığın başlangıcında daha şiddetli belirtiler gösterebilmektedir. Yapılan çalışmalarda erkeklerde yaş aralığı 15-24 arasında iken, kadınlarda yaş aralığı 55-64 arasında gözlemlenmektedir. Temel semptomlar ve başlangıç türü cinsiyetler arasında farklılık göstermemektedir; en belirgin cinsiyet farkı, genç erkeklerde görülen sosyal olarak olumsuz hastalık davranışlarıdır [20,25].

2.4 SLC1A1 Geni ve Şizofreni

SLC1A1 geni, merkezi sinir sisteminde glutamat taşınmasında görev alan eksitatör amino asit taşıyıcısı 3'ü (EAAT3) kodlamaktadır. Glutamat, öğrenme ve hafıza gibi bilişsel süreçlerde rol oynayan başlıca uyarıcı nörotransmiter olup, sinaptik boşluktaki düzeyinin hassas biçimde düzenlenmesi nörolojik işlevler açısından kritik öneme sahiptir. SLC1A1 tarafından kodlanan EAAT3 taşıyıcısı, nöronlar ve glial hücreler arasında glutamat dengesinin sağlanmasında önemli bir rol oynamaktadır [26].

Araştırmalar, SLC1A1 geninde bulunan varyantların şizofreninin patogenezinde etkili olabileceğini ortaya koymaktadır. Örneğin, bazı tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) şizofreni ile anlamlı bir ilişkiye sahip bulunmuştur. Japon popülasyonu

üzerinde yapılan bir çalışmada, SLC1A1 geninde rs7022369 SNP'si şizofreni ile bağlantılı olduğu saptanmış ve risk alelini homozigot taşıyan bireylerde gen ekspresyonunun yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, SLC1A1 geninde tespit edilen bir 84 kb yarım silinme, Palau'dan bir ailede şizofreni ile ilişkilendirilmiştir. Bu mutasyon, glutamat taşıma işlevini bozarak psikoz riskini artırma potansiyeline sahiptir [27-28]. Bu tür bulgular, SLC1A1 geninde yer alan farklı genetik varyantların glutamaterjik iletimi etkileyerek şizofreni riskine katkıda bulunabileceğini düşündürmekte; özellikle gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynayabilecek intronik polimorfizmlerin önemini ortaya koymaktadır.

Şizofreni ile ilişkili glutamaterjik disfonksiyonun, yalnızca psikotik belirtilerle sınırlı olmadığı düşünülmektedir. SLC1A1'in antipsikotik ilaçlar kullanan bireylerde ortaya çıkan obsesif-kompulsif belirtilerle ilişkisini inceleyen bir çalışma, bu genin kaygı ve şizofrenik belirtiler üzerindeki etkisinin karmaşık olduğunu göstermiştir. Araştırmalar, SLC1A1 geninde bulunan varyantların şizofreninin patogenezinde rol oynayabileceğine işaret etmektedir [27-30].

Bu bulgular, SLC1A1 geninin şizofreninin gelişiminde ve belirtilerinin yönetiminde önemli bir rol oynayabileceğine işaret etmektedir.

2.4.1 Dopamin ile SLC1A1 İlişkisi

Dopamin hipotezi, şizofreninin patofizyolojisini açıklamada uzun yıllar temel bir model olarak kabul edilmiştir. Ancak dopaminerjik sistemdeki bozuklukların tek başına hastalığın tüm klinik özelliklerini açıklamakta yetersiz kaldığı; özellikle bilişsel ve negatif semptomların ortaya çıkışında glutamaterjik sistemle etkileşim içinde olduğu gösterilmiştir [31]. Glutamat ve dopamin sistemleri arasındaki bu karşılıklı etkileşimde, sinaptik glutamat düzeylerinin düzenlenmesi kritik bir rol oynamaktadır.

SLC1A1 geni tarafından kodlanan eksitatör amino asit taşıyıcısı 3 (EAAT3), glutamatın sinaptik boşluktan geri alımında görev alarak glutamaterjik iletimin hassas biçimde düzenlenmesini sağlar. Bu düzenleyici mekanizma, dolaylı olarak dopaminerjik yolakların aktivitesini de etkilemektedir. Deneysel çalışmalarda, SLC1A1'in aşırı ifadesinin amfetamin (AMPH) ile tetiklenen stereotipik davranışları artırdığı ve dopaminerjik nöronların ateşleme oranını yükselttiği gösterilmiştir. Bu

durumun, dopamin salınımında artışa ve davranışsal değişikliklere yol açtığı bildirilmektedir [31].

Hayvan modelleri ve insan çalışmaları, SLC1A1 ekspresyonundaki değişimlerin glutamat–dopamin dengesini etkileyebileceğini ve bunun şizofreni ile ilişkili davranışsal fenotiplere katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Özellikle SLC1A1 ifadesinin azalmasının, fare modellerinde anksiyete benzeri davranışlar ve bilişsel bozukluklarla ilişkili olduğu; heterozigot SLC1A1 farelerinde gözlemlenen bu değişikliklerin şizofreniye özgü bazı belirtileri simüle edebileceği rapor edilmiştir [27].

Bununla birlikte, SLC1A1'in dopaminerjik aktarım üzerindeki etkilerinin altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. SLC1A1'in glutamat ve dopamin sistemleri arasındaki etkileşimi, şizofreni ve ilişkili psikiyatrik bozuklukların patogenezinin anlaşılmasında önemli ve güncel bir araştırma alanı olarak öne çıkmaktadır.

2.4.2 İntronik Polimorfizmler ve Fonksiyonel Önemi

Ökaryotik genomlarda protein kodlamayan DNA dizileri olan intronlar, uzun süre işlevsiz bölgeler olarak değerlendirilmiş olsa da, günümüzde gen ifadesinin düzenlenmesinde aktif roller üstlendikleri bilinmektedir. İntronlar içerisinde meydana gelen genetik varyasyonlar, intronik polimorfizmler olarak tanımlanmakta ve bu varyasyonların gen ekspresyonu, alternatif splicing süreçleri ve mRNA kararlılığı üzerinde etkili olabileceği gösterilmektedir. Bu özellikleri nedeniyle intronik polimorfizmler, özellikle kompleks hastalıkların genetik altyapısını anlamaya yönelik çalışmalarda önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir.

İntronik polimorfizmler çoğunlukla tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) şeklinde ortaya çıkmakta ve alternatif splicing mekanizmalarını etkileyerek bir genin farklı protein izoformlarının üretilmesine katkıda bulunabilmektedir. Bu durum, protein çeşitliliğinin artmasına ve hücresel yanıtların çevresel ve biyolojik koşullara göre düzenlenmesine olanak sağlamaktadır [32]. Ayrıca, intronların varlığının gen ekspresyonunu pozitif yönde etkileyebildiği; intron içeren genlerin, intron bulundurmayan genlere kıyasla daha yüksek düzeyde protein sentezleyebildiği bildirilmiştir.

İntronik SNP'lerin fonksiyonel önemi, çeşitli genetik hastalıklarla ilişkilerinin gösterilmesiyle daha da belirginleşmiştir. Özellikle anormal splicing mekanizmaları veya gen ekspresyonundaki değişiklikler yoluyla, Stargardt hastalığı ve Marfan sendromu gibi monogenik hastalıkların patogenezinde intronik varyantların rol oynayabildiği rapor edilmiştir [33]. Bu bulgular, intronik polimorfizmlerin yalnızca yapısal varyasyonlar değil, aynı zamanda hastalık süreçlerini etkileyebilen fonksiyonel unsurlar olduğunu ortaya koymaktadır.

Psikiyatrik hastalıkların genetik yapısının poligenik ve multifaktöriyel doğası göz önünde bulundurulduğunda, intronik polimorfizmler, gen ekspresyonunun ince ayarını etkileyerek hastalık yatkınlığına katkıda bulunabilecek aday varyantlar olarak değerlendirilmektedir. Son yıllarda geliştirilen yüksek verimli dizi analiz teknolojileri sayesinde, intronik varyantların gen ekspresyonu ve hastalıklarla olan ilişkileri daha ayrıntılı biçimde incelenebilmekte; bu da intronların psikiyatrik genetik araştırmalardaki önemini artırmaktadır [32–34].

Bu bağlamda, SLC1A1 geni içerisinde yer alan intronik bölgelerdeki polimorfizmler, glutamaterjik iletimin düzenlenmesi ve gen ekspresyonunun kontrolü açısından potansiyel fonksiyonel etkilere sahip aday bölgeler olarak öne çıkmaktadır.

2.4.3 rs301434 ve rs301435 Polimorfizmleri

rs301434 ve rs301435 polimorfizmleri, SLC1A1 (Excitatory Amino Acid Transporter 3, EAAT3) geninin 9p24.2 kromozomal bölgesinde yer alan intronik varyantlardır. SLC1A1 geni, glutamat taşınmasından sorumlu EAAT3 taşıyıcı proteinini kodlamakta olup, hipokampus, korteks, bazal gangliyonlar ve beyincik gibi birçok beyin bölgesinde yüksek düzeyde eksprese edilmektedir. Glutamatın sinaptik düzeylerinin hassas biçimde düzenlenmesi, sinaptik plastisite ve nörotransmisyon açısından kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, SLC1A1 geninde meydana gelen genetik varyasyonların, glutamat taşınma kapasitesini etkileyerek nöropsikiyatrik hastalıklara yatkınlık oluşturabileceği düşünülmektedir [35].

Söz konusu polimorfizmler, SLC1A1 geninin intron 10 bölgesinde yer almakta olup, doğrudan protein dizisini değiştirmemelerine rağmen gen ekspresyonu ve alternatif splicing süreçleri üzerinden fonksiyonel etkilere yol açabilmektedir. Yapılan genetik çalışmalar, rs301434 polimorfizminin G haplotipinin istifleme (hoarding) davranışı ile ilişkili olduğunu; T haplotipinin ise stresle ilişkili fenotiplerle bağlantı

gösterebildiğini ortaya koymuştur. rs301435 polimorfizminin ise bazı çalışmalarda yalnızca erkek bireylerde istatistiksel olarak anlamlı aktarım paterni sergilediği bildirilmiştir. Bu bulgular, söz konusu intronik varyantların SLC1A1 geninin ekspresyonel düzenlenmesini etkileyebileceğini düşündürmektedir [35].

Glutamat taşıyıcılarının işlevindeki bozukluklar, sinaptik glutamat birikimine bağlı olarak nöronal eksitotoksisiteye, sinaptik plastisitenin bozulmasına ve nörokimyasal dengesizliklere yol açabilmektedir. Bu mekanizmalar, glutamaterjik sistemin şizofreni patofizyolojisindeki rolü göz önünde bulundurulduğunda, SLC1A1 geninin ve bu gen içerisinde yer alan intronik polimorfizmlerin önemini artırmaktadır.

Literatürde rs301434 ve rs301435 polimorfizmlerinin obsesif-kompulsif bozukluk (OKB), otizm spektrum bozukluğu (OSB) ve dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) gibi nörogelişimsel ve psikiyatrik bozukluklarla ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Özellikle OKB hastalarında bu polimorfizmlerin belirli haplotiplerle birlikte daha sık görülebildiği rapor edilmiştir [31,35]. Bununla birlikte, mevcut literatürde rs301434 ve rs301435 polimorfizmlerinin şizofreni ile doğrudan ilişkili olduğunu gösteren sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Ancak SLC1A1 geninin glutamat taşınmasındaki kritik rolü ve glutamaterjik disfonksiyonun şizofreninin etiyolojisindeki önemi göz önünde bulundurulduğunda, bu polimorfizmler şizofreni açısından biyolojik olarak anlamlı aday varyantlar olarak değerlendirilmektedir.

2.4.4 Şizofreni ile İlişkili Diğer Genler ve SLC1A1 Geni ile Etkileşimleri

Şizofreni, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan karmaşık bir nöropsikiyatrik hastalık olup, tek bir genetik varyant ile açıklanamayacak kadar heterojen bir yapıya sahiptir. Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları hastalığın yüksek derecede kalıtsal olduğunu göstermiş; genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) ve nadir varyant analizleri ise şizofreni ile ilişkili çok sayıda gen ve biyolojik yolak tanımlamıştır [36]. Bu bulgular, hastalığın poligenik bir model çerçevesinde değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Şizofreni patogenezinde rol oynadığı öne sürülen aday genler arasında, sinaptik plastisite ve nörogelişim süreçlerinde görev alan NRG1, DTNBP1, DISC1 ve RGS4 genleri öne çıkmaktadır. NRG1 ve DTNBP1 genlerinin glutamaterjik iletim ve NMDA reseptör fonksiyonları ile ilişkili olduğu; DISC1 geninin nöronal gelişim ve

hücre iskeleti dinamiklerinde kritik rol oynadığı; RGS4 geninin ise metabotropik glutamat reseptörleri ve dopaminerjik sinyal yollarının düzenlenmesine katkı sağladığı bildirilmiştir [36–37].

Bunun yanı sıra, DAO ve DAOA (G72) genleri NMDA reseptör aktivitesinin düzenlenmesinde görev almakta; COMT geni dopamin metabolizmasını etkileyerek özellikle prefrontal kortekste dopamin düzeylerinin kontrolünde rol oynamaktadır. PRODH geninin ise glutamaterjik sistemle ilişkili olduğu ve şizofreni hastalarında bazı bilişsel işlev bozukluklarıyla bağlantı gösterebildiği rapor edilmiştir [65]. Bu genlerin ortak özelliği, glutamat ve dopamin sistemleri arasındaki hassas dengenin sürdürülmesinde görev almalarıdır.

Büyük delesyon ve duplikasyonlar gibi yapısal genetik varyantların da şizofreni riskini artırabildiği gösterilmiştir. Özellikle 22q11 delesyonu hastalıkla güçlü biçimde ilişkilendirilmiş olup, nadir genetik varyantların şizofreni etiyolojisindeki önemine dikkat çekmektedir [37–38]. Bu tür genetik değişikliklerin sinaptik iletim ve nörogelişimsel süreçler üzerindeki etkilerinin aydınlatılması, hastalığın biyolojik temellerinin anlaşılmasına katkı sağlamaktadır.

Bu çerçevede, SLC1A1 geni, glutamat taşınmasındaki merkezi rolü nedeniyle şizofreni ile ilişkili genetik ağın önemli bir bileşeni olarak değerlendirilmektedir. SLC1A1'in, glutamaterjik sistemde görev alan diğer aday genlerle birlikte ele alınması, şizofreni patofizyolojisinin çok boyutlu yapısının daha bütüncül bir şekilde anlaşılmasına olanak sağlamaktadır. Bu yaklaşım, SLC1A1'i hedef alan genetik çalışmaların, şizofreninin moleküler mekanizmalarının aydınlatılmasına yönelik önemli bilgiler sunabileceğini düşündürmektedir.

2.5 Risk Faktörleri

Şizofreni, güçlü bir genetik yatkınlık temelinde gelişen; ancak ortaya çıkışı ve klinik seyri çevresel, gelişimsel ve sosyal faktörler tarafından şekillendirilen karmaşık bir nöropsikiyatrik hastalıktır. Epidemiyolojik çalışmalar, genetik yatkınlığın varlığında çevresel etkenlerin hastalık riskini artırıcı veya tetikleyici rol oynayabildiğini göstermektedir. Bu bağlamda, çocukluk dönemi advers olayları, kentleşme ve sosyal stresörler, psikoaktif madde kullanımı ve çeşitli nörobiyolojik etmenler, şizofreni gelişiminde rol oynadığı bildirilen başlıca risk faktörleri arasında yer almaktadır [39–40].

2.5.1 Çevresel Risk Faktörleri

Şizofreni, genetik yatkınlık ile çevresel etkenlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan kompleks bir nöropsikiyatrik bozukluk olarak kabul edilmektedir. Genetik faktörlerin hastalık gelişiminde önemli bir rolü bulunmakla birlikte, tek başına yeterli olmadığı; çevresel faktörlerin bu genetik yatkınlık zemininde etkili olarak hastalığın ortaya çıkmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Bu yaklaşım, gen–çevre etkileşimi modelinin şizofreni etiyolojisini açıklamada günümüzde yaygın olarak kabul edilen bir çerçeve olduğunu ortaya koymaktadır [40–41].

Şizofrenide çevresel risk faktörlerinin etkisi, bu faktörlerin bireyin yaşamının hangi döneminde ortaya çıktığına bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Yaşamın farklı evrelerinde maruz kalınan çevresel etkenler, hastalığın ortaya çıkışı ve klinik seyri üzerinde belirleyici olabilmektedir. Bu nedenle çevresel risk faktörleri, erken dönem (prenatal ve perinatal), çocukluk dönemi ve geç dönem (ergenlik ve erişkinlik) olmak üzere üç ana başlık altında incelenmektedir [41–42].

2.5.1.1 Erken Dönem (Prenatal ve Perinatal) Risk Faktörleri

Gebelik ve doğum döneminde ortaya çıkan komplikasyonlar, şizofreni gelişimi açısından en güçlü çevresel risk faktörleri arasında yer almaktadır. Obstetrik komplikasyonlar; düşük doğum ağırlığı, erken doğum, doğum asfiksisi ve hipoksik olaylar gibi durumları kapsamakta olup, fetal dönemde kalıcı nörogelişimsel hasarlara yol açabilmektedir. Bu tür komplikasyonların, özellikle hipokampus gibi oksijene duyarlı beyin bölgelerinde yapısal ve işlevsel bozulmalara neden olduğu ve ilerleyen yaşlarda psikotik bozukluk riskini artırdığı gösterilmiştir [40].

Gebelik sırasında geçirilen viral enfeksiyonlar da şizofreni riskini artıran önemli prenatal etkenler arasında yer almaktadır. İnfluenza, rubella, sitomegalovirüs ve herpes simpleks gibi enfeksiyonlara maruz kalmanın merkezi sinir sistemi gelişimini olumsuz etkilediği ve psikotik bozukluklara yatkınlığı artırdığı bildirilmektedir. Bu bulgular, “kış veya erken ilkbaharda doğum etkisi” olarak tanımlanan mevsimsellik olgusunu açıklayan olası mekanizmalardan biri olarak değerlendirilmektedir.

Prenatal dönemde maternal beslenme yetersizliği de nörogelişimsel süreçler üzerinde belirgin etkilere sahiptir. Özellikle gebeliğin ilk trimesterinde yaşanan kıtlık veya düşük besin alımı durumlarının, yetişkinlikte şizofreni insidansının artışıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu ilişkiye dair en güçlü kanıtlardan biri, “Hollanda Açlık

Kışı" çalışmasından elde edilen bulgulardır. Ayrıca düşük vitamin D düzeyleri ve folat metabolizmasındaki bozuklukların, beyin gelişimini olumsuz etkileyerek psikotik bozukluk riskini artırabileceği öne sürülmektedir [40].

Bunun yanı sıra, gebelik döneminde şiddetli stres yaşayan annelerin çocuklarında, ilerleyen yaşamda psikotik bozukluklara yatkınlığın arttığı bildirilmektedir. Savaş, doğal afetler veya ebeveyn kaybı gibi travmatik olaylara maruz kalmanın, maternal kortizol düzeylerinde artışa yol açarak fetal beyin gelişimini olumsuz yönde etkileyebileceği düşünülmektedir [41].

2.5.1.2 Çocukluk Dönemi Risk Faktörleri

Çocukluk dönemi, erken nörogelişimsel farklılıkların davranışsal ve bilişsel belirtilerle görünür hâle gelmeye başladığı kritik bir gelişim evresidir. Yapılan çalışmalar, şizofreni tanısı alan bireylerin çocukluk yıllarında sosyal geri çekilme, düşük bilişsel performans, motor koordinasyon bozuklukları ve nörolojik "soft" bulgular sergileyebildiklerini göstermektedir. Bu bulgular, hastalığın klinik olarak ortaya çıkmasından önce nörogelişimsel sapmaların mevcut olabileceğine işaret etmektedir [40].

Aile içi etkileşimler ve ebeveynlik biçimleri de çocukluk dönemine ait önemli çevresel risk faktörleri arasında yer almaktadır. Anne–çocuk etkileşiminin yetersiz olması, ebeveyn kaybı, ihmal, istismar veya kurum bakımında yetişme gibi olumsuz çocukluk deneyimlerinin, ilerleyen yaşamda psikotik belirtilerle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Özellikle çocukluk çağı travmalarına maruz kalan bireylerde bilişsel işlev bozuklukları ve duygusal düzenleme güçlüklerinin daha sık görüldüğü; bu durumun diatez–stres modeli çerçevesinde psikoz gelişimine zemin hazırlayabileceği düşünülmektedir [40].

Bunun yanı sıra, çocukluk döneminde geçirilen kafa travmalarının da şizofreni gelişimiyle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Ancak mevcut bulgular, bu ilişkinin genellikle genetik yatkınlığı yüksek bireylerde daha belirgin olduğunu ve kafa travmasının tek başına hastalığın ortaya çıkması için yeterli olmadığını göstermektedir [40–41].

2.5.1.3 Geç Dönem (Ergenlik ve Erişkinlik) Risk Faktörleri

Ergenlik ve erken erişkinlik dönemleri, nörogelişimsel olgunlaşmanın devam ettiği ve çevresel etkenlere duyarlılığın arttığı kritik dönemlerdir. Bu süreçte maruz kalınan bazı çevresel faktörlerin, genetik yatkınlığı bulunan bireylerde hastalık başlangıcını tetikleyebildiği bildirilmektedir. Bu faktörlerin başında psikoaktif madde kullanımı gelmektedir. Özellikle kanabis kullanımının şizofreni riskini artırdığı, çok sayıda prospektif çalışmada gösterilmiştir. Kanabis kullanımına erken yaşta başlanması ve yoğun kullanımın, hastalık başlangıcını öne çekebildiği; dopaminerjik sistemde duyarlılık artışı (sensitizasyon) yoluyla psikotik belirtilerin ortaya çıkışını kolaylaştırdığı öne sürülmektedir [1,40].

Geç döneme ait önemli bir diğer çevresel risk faktörü ise göç ve etnik azınlık olma durumudur. Sosyoekonomik dezavantaj, kültürel uyum güçlükleri, ayrımcılık ve sosyal dışlanma gibi kronik stresörlerin, göçmen topluluklarda şizofreni insidansını artırdığı bildirilmektedir. Özellikle Afrika-Karayip kökenli bireylerde ve ikinci kuşak göçmenlerde hastalık oranlarının yüksek bulunması, biyolojik faktörlerden ziyade sosyal çevresel etkenlerin belirleyici rolüne işaret etmektedir [40,42].

Bunun yanı sıra kentleşme (urbanizasyon), düşük sosyoekonomik düzey, işsizlik, sosyal izolasyon ve olumsuz yaşam olayları (örneğin yas, travma ve kronik stres) da psikotik epizodları tetikleyebilen çevresel stresörler arasında yer almaktadır. Bu faktörlerin etkisinin, özellikle bireyin algıladığı sosyal destek düzeyinin düşük olduğu koşullarda daha belirgin hâle geldiği bildirilmektedir [40].

2.5.1.4 Gen–Çevre Etkileşimi ve Entegratif Yaklaşım

Şizofreni etiyolojisinde çevresel faktörlerin etkisi, bireyin sahip olduğu genetik yatkınlık zemininde değerlendirildiğinde daha anlamlı hâle gelmektedir. Güncel araştırmalar, belirli genetik varyantların çevresel stresörlerle etkileşime girerek psikotik bozukluk riskini artırabildiğini ortaya koymuştur. Bu bulgular, şizofreninin yalnızca genetik ya da yalnızca çevresel etkenlerle açıklanamayacağını; aksine gen–çevre etkileşiminin hastalık gelişiminde belirleyici bir rol oynadığını göstermektedir [42].

Gen–çevre etkileşimi modelinin benimsenmesi, şizofreninin etiyolojisinin anlaşılmasının yanı sıra, önleyici ve koruyucu yaklaşımların geliştirilmesi açısından da önem taşımaktadır. Gebelik döneminde beslenme yetersizliklerinin giderilmesi,

enfeksiyonların önlenmesi, çocukluk çağı travmalarına karşı koruyucu önlemlerin artırılması ve ergenlik döneminde psikoaktif madde kullanımının önüne geçilmesi gibi müdahaleler, genetik yatkınlığı bulunan bireylerde hastalık riskini azaltma potansiyeline sahiptir. Bu bütüncül yaklaşım, şizofreni gelişim riskinin hem bireysel hem de toplumsal düzeyde azaltılmasına yönelik etkili stratejilerin oluşturulmasına katkı sağlayabilir.

2.5.2 Kentleşme ve Sosyal Risk Faktörler

Kentleşme ve sosyal faktörler, şizofreni etiyolojisinde genetik ve biyolojik etkenlerin yanı sıra önemli çevresel belirleyiciler arasında yer almaktadır. Çok sayıda epidemiyolojik çalışma, şehirde doğma veya büyümenin şizofreni riskini anlamlı biçimde artırdığını göstermiştir. Kırsal bölgelerde yetişen bireylere kıyasla, yoğun kentleşmiş alanlarda büyüyen bireylerde hastalığın görülme olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmektedir [42–43]. Bu durum, kent yaşamının bireyin sosyal deneyimleri ve stres düzeyi üzerinde belirleyici etkiler yarattığını düşündürmektedir.

Kentleşmeye bağlı artan riskin, yalnızca fiziksel çevre koşullarıyla açıklanamadığı gösterilmiştir. Hava kirliliği, gürültü veya trafik kaynaklı maruziyetler gibi faktörlerin şizofreni riskine katkısı sınırlı bulunmuş; buna karşın kentleşme düzeyi arttıkça riskin belirgin biçimde yükseldiği saptanmıştır. Bu bulgular, şehirleşmenin etkisinin daha çok sosyal yoğunluk, kronik stres, rekabet ve sosyal izolasyon gibi psikososyal mekanizmalar aracılığıyla ortaya çıktığını göstermektedir [42–43].

Sosyal faktörlerin rolü, özellikle göçmenlik ve etnik azınlıklar üzerine yapılan çalışmalarla daha iyi anlaşılmıştır. Avrupa'da yürütülen epidemiyolojik araştırmalar, birinci ve ikinci kuşak göçmenlerde şizofreni riskinin yerli nüfusa kıyasla daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Bu artışın biyolojik nedenlerden ziyade ayrımcılık, sosyal dışlanma, düşük sosyoekonomik düzey ve kültürel uyum güçlükleri gibi kronik stresörlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu yaklaşım, uzun süreli sosyal stresin dopaminerjik sistemde duyarlılık artışına yol açarak psikoz gelişimini kolaylaştırdığını öne süren "sosyal yenilgi hipotezi" ile uyumludur [44].

Kentleşme ve sosyal stresörlerin etkisi, bireyin yaşamı boyunca maruz kaldığı stres yükünün birikimiyle açıklanabilir. Düşük sosyoekonomik düzey, işsizlik, sosyal izolasyon ve sınırlı sosyal destek gibi etkenlerin, genetik yatkınlığı bulunan bireylerde şizofreni gelişimine zemin hazırladığı gösterilmiştir. Ayrıca mahalle

düzeyinde sosyal bütünlüğün düşük olduğu ve sosyal eşitsizliğin belirgin olduğu bölgelerde şizofreni insidansının daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Buna karşılık, sosyal bağların güçlü olduğu ve toplumsal aidiyet duygusunun yüksek bulunduğu çevrelerde riskin azaldığı gözlenmiştir.

Bu bulgular, kentleşmenin şizofreni etiyolojisinde yalnızca fiziksel değil, aynı zamanda toplumsal ve psikososyal bir olgu olarak ele alınması gerektiğini ortaya koymaktadır. Sosyal çevreye ilişkin faktörlerin, genetik yatkınlıkla etkileşerek hastalık riskini şekillendirdiği; bu nedenle şizofreninin anlaşılmasında bütüncül bir yaklaşımın gerekli olduğu düşünülmektedir.

2.5.3 Psikoaktif Madde Kullanımı ve Nörobiyolojik Etkileri

Şizofreni hastalarında psikoaktif madde kullanımı yaygın olarak görülmekte ve hastalığın klinik seyrini olumsuz yönde etkileyen önemli bir çevresel risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Çalışmalar, şizofreni hastalarının yaklaşık yarısında madde kullanım bozukluğu bulunduğunu; bu durumun hastalık başlangıç yaşını düşürdüğünü, semptom şiddetini artırdığını ve nüks riskini belirgin biçimde yükselttiğini göstermektedir. Madde kullanımı olan hastalarda tedaviye uyumsuzluk, hastaneye yatış oranlarında artış ve sosyal işlevsellikte belirgin bozulma daha sık görülmektedir [44,46].

Psikoaktif maddelerin şizofreni ile ilişkisi, başta dopamin olmak üzere glutamat ve GABA sistemleri arasındaki dengenin bozulmasıyla açıklanmaktadır. Kanabis ve amfetamin gibi maddeler mezolimbik dopaminerjik sistemi aktive ederek kısa süreli ödül hissi oluşturmakta; ancak uzun süreli kullanım dopaminerjik sistemde duyarlılık artışına yol açarak psikotik belirtilerin ortaya çıkışını kolaylaştırmaktadır. Bu etki, şizofrenide zaten mevcut olan dopaminerjik düzensizlikleri daha da belirgin hâle getirmektedir [44–46].

Şizofreni hastalarında en sık görülen bağımlılık türlerinden biri nikotin bağımlılığıdır. Nikotinin dopamin salınımını artırıcı etkisi, bazı hastalarda ödül eksikliği ve bilişsel yavaşlama gibi belirtilerin kısa süreli olarak hafiflemesine yol açabilmekte; bu durum sigara kullanımının bir tür “öz-ilaç” davranışı olarak sürdürülmesine neden olabilmektedir. Ancak uzun vadede nikotin bağımlılığı nörotransmitter dengesini bozarak bilişsel işlevlerde bozulmaya ve tedavi sürecinin karmaşıklaşmasına katkı sağlamaktadır [46].

Kanabis kullanımı, şizofreni gelişimi açısından en güçlü çevresel risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Özellikle erken yaşta ve yoğun kanabis kullanımının, genetik olarak duyarlı bireylerde şizofreni başlangıcını öne çektiği ve psikotik belirtilerin şiddetini artırdığı bildirilmiştir. Amfetamin ve kokain gibi uyarıcı maddeler dopamin düzeylerini doğrudan artırarak pozitif semptomları şiddetlendirirken; alkol ve sedatif maddeler uzun vadede glutamaterjik dengeyi bozarak nöroplastisite üzerinde olumsuz etkilere yol açabilmektedir [45–46].

Psikoaktif maddelerin etkilerini açıklayan önemli modellerden biri, ödül devresi disfonksiyonu modelidir. Bu modele göre, mezokortikolimbik dopaminerjik sistemdeki işlevsel bozukluklar, hem bağımlılık davranışının sürdürülmesine hem de psikotik belirtilerin ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır. Madde kullanımı bu devrede geçici bir denge sağlasa da, uzun vadede nöroplastik değişiklikler yoluyla dopamin dengesizliğini kalıcı hâle getirmektedir.

Madde kullanımının şizofreni tedavisi üzerindeki olumsuz etkileri de iyi bilinmektedir. Özellikle tipik antipsikotiklerle tedavi edilen hastalarda madde kullanımı semptom kontrolünü zorlaştırırken, atipik antipsikotiklerin, özellikle klozapinin, hem psikotik belirtilerin kontrolünde hem de madde kullanımının azaltılmasında daha etkili olduğu bildirilmektedir [47].

Sonuç olarak, psikoaktif madde kullanımı şizofreni patofizyolojisinde hem tetikleyici hem de güçlendirici bir faktör olarak rol oynamaktadır. Bu nedenle şizofreni tedavisinde madde kullanımının erken dönemde değerlendirilmesi ve bütünleşmiş tedavi yaklaşımlarının uygulanması, hem klinik sonuçların iyileştirilmesi hem de hastalığın uzun dönem seyrinin kontrol altına alınması açısından büyük önem taşımaktadır.

2.5.3.1 Öz İlaç Hipotezi (Self-Medication Hipotezi)

Şizofreni hastalarında psikoaktif madde kullanımının yalnızca bağımlılık davranışı, sosyoekonomik koşullar veya çevresel etkenlerle açıklanamayacağı; bu davranışın altında nörobiyolojik ve psikodinamik temellere dayanan “öz ilaç kullanımı (self-medication)” olarak adlandırılan bir mekanizmanın bulunabileceği öne sürülmektedir. Bu hipoteze göre hastalar, dopaminerjik sistemdeki dengesizlikler, antipsikotik ilaçlara bağlı ekstrapiramidal yan etkiler, negatif semptomlara eşlik eden motivasyon kaybı ve bilişsel yavaşlama gibi durumları telafi

etmek amacıyla nikotin, alkol, kafein veya diğer psikoaktif maddelere yönelebilmektedir [48–49].

Özellikle nikotin kullanımı, şizofreni hastalarında yaygın olarak gözlenen bir davranış biçimi olup, dopamin salınımını artırarak prefrontal korteks işlevleri üzerinde kısa süreli iyileştirici etkilere yol açabilmektedir. Bu etkinin, nikotinin nikotinik asetilkolin reseptörleri üzerinden dopaminerjik iletimi modüle etmesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca sigara kullanımının, bazı antipsikotik ilaçların plazma düzeylerini düşürerek ekstrapiramidal yan etkileri kısmen hafifletebildiği bildirilmiştir [50].

Epidemiyolojik çalışmalar, şizofreni hastalarında sigara, alkol ve diğer maddelerin kullanım oranlarının genel popülasyona kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermektedir. Green ve arkadaşlarının (2007) çalışmasında, şizofreni tanılı bireylerin yaklaşık %70–90'ının düzenli olarak sigara içtiği bildirilmiş; bu oranın genel toplum sigara içme prevalansının belirgin biçimde üzerinde olduğu vurgulanmıştır. Benzer şekilde, Dickey ve arkadaşları (2000), madde kullanım bozukluklarının şizofreni hastalarında tıbbi komorbiditeleri artırdığını ve tedaviye uyumu olumsuz etkilediğini belirtmiştir [48–49].

Son yıllarda yapılan nörogörüntüleme ve genetik çalışmalar, öz ilaç kullanım davranışının mezokortikolimbik dopamin yolağı ile glutamat ve GABA sistemleri arasındaki etkileşimle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu nörotransmitter sistemlerindeki dengesizliklerin, ödül mekanizmasının bozulmasına ve stres yanıtının artmasına yol açarak kompansatuvar madde kullanımını tetikleyebileceği öne sürülmektedir. Ayrıca dopaminerjik sistemle ilişkili bazı genetik varyantların, bireylerin madde kullanımına yatkınlığında rol oynayabileceği bildirilmektedir [50–51]. Bu bağlamda, öz ilaç hipotezi şizofreni patofizyolojisini açıklayan nörobiyolojik modellerle uyumlu olup, hastaların psikoaktif madde kullanım davranışlarını anlamada bütüncül bir çerçeve sunmaktadır.

2.5.4 Genetik Risk Faktörler

Şizofreninin bazı ailelerde daha sık görülmesi, genetik yatkınlığın hastalık gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Yapılan aile, ikiz ve evlat edinme çalışmalarında kalıtsallık oranının %80'e kadar ulaşabildiği bildirilmiştir. Bir ebeveynde şizofreni bulunması durumunda hastalık riskinin yaklaşık %13 olduğu,

her iki ebeveynin etkilenmiş olması hâlinde bu oranın %20'nin üzerine çıktığı gösterilmiştir. Monozigotik ikizlerde konkordans oranının %50'nin üzerinde olması, genetik faktörlerin güçlü etkisini desteklemektedir [52].

Şizofreninin genetik temelini aydınlatmaya yönelik çalışmalarda çok sayıda aday gen incelenmiş; DISC1, COMT, DTNBP1 ve NRG1 gibi genlerin hastalıkla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Bununla birlikte, bu genlerin tek başına hastalığı açıklamakta yetersiz kaldığı ve şizofreninin çok sayıda düşük etkili genetik varyantın bir araya gelmesiyle ortaya çıkan poligenik bir bozukluk olduğu kabul edilmektedir. Genom çapında ilişkilendirme (GWAS) çalışmaları, hastalıkla ilişkili çok sayıda genetik bölge tanımlamış olsa da, bu bulguların klinik yansımaları sınırlı kalmıştır [52–53].

Yapılan çalışmalara göre, kodlamayan DNA bölgeleri ve epigenetik mekanizmaların şizofreni patogenezindeki rolü giderek daha fazla önem kazanmaktadır. DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları gibi epigenetik süreçlerin, çevresel etkenlerin gen ekspresyonu üzerindeki etkilerini aracılık ettiği ve genetik yatkınlık ile çevresel faktörler arasındaki etkileşimi şekillendirdiği düşünülmektedir. Prenatal enfeksiyonlar, beslenme yetersizlikleri ve erken yaşam streslerinin bu mekanizmalar yoluyla şizofreni riskini artırabileceği bildirilmiştir [52–53].

Gen–çevre etkileşimlerini ele alan çalışmalar da şizofreninin etiyolojisinin çok boyutlu yapısını desteklemektedir. Örneğin, CTNNA3 geninde tanımlanan bazı tek nükleotid polimorfizmlerinin, çevresel faktörlerle etkileşime girerek hastalık riskini artırabildiği gösterilmiştir. Grove ve arkadaşları (2014), anneleri sitomegalovirüs (CMV) pozitif olan ve belirli bir aleli taşıyan bireylerde şizofreni riskinin anlamlı biçimde arttığını bildirmiştir [54].

Nörotrofik faktörler de genetik risk çerçevesinde değerlendirilen önemli bileşenler arasındadır. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), nöronal gelişim ve sinaptik plastisite süreçlerinde kritik rol oynamaktadır. BDNF Val66Met polimorfizminin, nörobilişsel işlevler ve klinik özellikler üzerinde etkili olabileceği; şizofrenide hastalık başlangıç yaşı, semptom şiddeti ve tedavi yanıtını modüle edebildiği bildirilmiştir [55].

Farklı popülasyonlarda yürütülen vaka-kontrol çalışmalarında, CTXN3, OPRM1, DRD3, SNAP-25, MTHFR ve ADRA2A gibi genlerle şizofreni arasında ilişkiler

tanımlanmıştır. Bu bulgular, genetik yatkınlığın tek bir genle sınırlı olmadığını; farklı biyolojik yolakların hastalık riskine katkıda bulunabileceğini göstermektedir [56].

Genel olarak değerlendirildiğinde, şizofreni genetik açıdan heterojen ve çok faktörlü bir hastalık olup, genetik yatkınlık çevresel ve biyolojik etkenlerle etkileşim içinde hastalık riskini belirlemektedir.

2.5.4.1 Beyin Biyolojisi ve Nörokimyasal Mekanizmalar

Şizofreni, beyin biyolojisinde meydana gelen yapısal ve işlevsel değişikliklerle ilişkili karmaşık bir nöropsikiyatrik bozukluktur. Hastalığın patofizyolojisinde, beynin çeşitli bölgelerinde gözlenen anatomik anomaliler, nöronal bağlantılardaki bozulmalar ve nörokimyasal dengesizlikler önemli rol oynamaktadır. Bu biyolojik değişikliklerin, bilişsel işlevler, duygu düzenleme ve algısal süreçler üzerinde belirleyici etkileri olduğu düşünülmektedir.

Şizofreni ile ilişkili nörokimyasal mekanizmalar incelendiğinde, özellikle dopamin, glutamat, serotonin ve GABA gibi nörotransmitter sistemlerinin yanı sıra, nöronal gelişim ve sinaptik plastisiteyi düzenleyen nörotrofik faktörlerdeki düzensizlikler ön plana çıkmaktadır. Bu sistemlerdeki dengenin bozulması, hastalığın klinik belirtilerinin ortaya çıkmasında ve sürdürülmesinde temel biyolojik zemin olarak değerlendirilmektedir [57].

2.5.4.2 Beynin Yapısal Değişiklikleri

Şizofreni hastalarında yapılan yapısal ve fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmalarında, beynin çeşitli bölgelerinde hacim kaybı, kortikal incelme ve bağlantısal bütünlükte bozulmalar olduğu gösterilmiştir. Bu yapısal değişikliklerin, hastalığın klinik belirtileri ve bilişsel işlev bozuklukları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [57, 58].

Özellikle prefrontal kortekste gözlenen hacim azalması ve kortikal incelme, yürütücü işlevler, karar verme süreçleri ve sosyal davranışlarda ortaya çıkan bozulmalarla ilişkilendirilmiştir. Hipokampusta saptanan hacim kaybı ise bellek, öğrenme ve mekânsal biliş alanlarında görülen zayıflamalarla bağlantılıdır. Bazal ganglionlarda tanımlanan yapısal ve işlevsel düzensizliklerin, şizofrenide gözlenen motor belirtiler, ödül işleme bozuklukları ve motivasyon kaybı ile ilişkili olabileceği öne

sürülmektedir. Buna ek olarak, beyaz madde bütünlüğündeki anomaliler, beyin bölgeleri arasındaki iletişimin bozulmasına yol açarak düşünce süreçleri, duygusal düzenleme ve bilişsel entegrasyon üzerinde olumsuz etkilere neden olmaktadır [58].

Bu yapısal beyin değişikliklerinin, genetik yatkınlık ve çevresel etkenlerin etkileşimi sonucunda ortaya çıktığı ve hastalığın nörogelişimsel temeline katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

2.5.4.3 Dopamin Hipotezi: Dengesiz Dopaminerjik Aktivite

Dopamin hipotezi, şizofreninin biyolojik temellerini açıklamaya yönelik en köklü yaklaşımlardan biridir. Bu hipotez, özellikle antipsikotik ilaçların klinik etkilerinin dopaminerjik sistem üzerindeki düzenleyici rolleri üzerinden şekillenmiştir. Dopaminerjik iletimdeki dengesizliklerin, şizofreninin pozitif belirtilerinin ortaya çıkmasında önemli bir biyolojik yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir [59].

Dopamin, beyinde farklı reseptör alt tipleri aracılığıyla etkisini göstermektedir. Bu reseptörler arasında özellikle D2 reseptörlerinin şizofreni patofizyolojisinde kritik bir rol oynadığı kabul edilmektedir. Antipsikotik ilaçların büyük bir kısmının D2 reseptörleri üzerinden etkili olması, dopaminerjik hiperaktivitenin hastalığın temel biyolojik bileşenlerinden biri olduğuna işaret etmektedir.

Van Rossum tarafından 1966 yılında ortaya atılan dopamin hipotezi, mezolimbik dopamin yolaklarında artmış dopaminerjik aktivitenin psikotik belirtilerle ilişkili olabileceğini öne sürmüştür. Dopamin agonistlerinin psikotik semptomları tetikleyebilmesi ve dopamin antagonisti ilaçların bu belirtileri hafifletmesi, bu yaklaşımı destekleyen temel bulgular arasında yer almaktadır [59–60].

Nörogörüntüleme ve postmortem çalışmalarda, şizofreni tanılı bireylerde dopamin D2 reseptör yoğunluğunda artış bildirilmektedir. Bununla birlikte, bu artışın hastalığın kendisinden mi yoksa uzun süreli antipsikotik tedavilerin bir sonucu olarak mı ortaya çıktığı henüz kesinlik kazanmamıştır. Bu durum, dopaminerjik düzensizliklerin doğuştan gelen bir yatkınlık mı yoksa hastalığın seyriyle ilişkili ikincil bir değişiklik mi olduğu sorusunu gündeme getirmektedir [60].

Güncel yaklaşımlar, dopamin hipotezini tek başına yeterli bir açıklama olarak görmekten ziyade, diğer nörotransmitter sistemleriyle etkileşim içinde değerlendirmektedir. Dopaminerjik sistemdeki dengesizliklerin, genetik yatkınlık ve çevresel etkenlerle birleşerek şizofreni gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bu bağlamda dopamin hipotezi, şizofrenide biyolojik risk faktörlerini açıklayan önemli ancak tek başına yeterli olmayan bir model olarak kabul edilmektedir.

2.5.4.4 Glutamat Hipotezi: NMDA Reseptör

Şizofreni uzun yıllar boyunca dopamin hipotezi çerçevesinde ele alınmış olmakla birlikte, bu yaklaşım özellikle negatif ve bilişsel semptomların açıklanmasında yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle son yıllarda, glutamaterjik sistemin ve özellikle N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin işlev bozukluğunun, hastalığın patofizyolojisinde temel bir rol oynadığına ilişkin güçlü kanıtlar ortaya konmuştur.

Glutamat hipotezinin temel dayanaklarından biri, NMDA reseptör antagonistleri olan ketamin ve fensiklidin (PCP) gibi maddelerin sağlıklı bireylerde hem pozitif hem de negatif şizofreni benzeri belirtiler oluşturabilmesidir. Bu bulgu, NMDA reseptör hipofonksiyonunun, yalnızca psikotik belirtilerle değil, bilişsel ve duygusal işlev bozukluklarıyla da ilişkili olabileceğini göstermektedir [61].

Genetik ve moleküler çalışmalar, şizofreni ile ilişkili birçok risk geninin glutamaterjik sinyal iletimi ve NMDA reseptör işleviyle bağlantılı yolaklarda yer aldığını ortaya koymaktadır. Nörogörüntüleme ve postmortem beyin dokusu analizlerinde, NMDA reseptör alt birimlerinin ekspresyonunda ve glutamat taşınmasıyla ilişkili proteinlerde düzensizlikler saptanmıştır. Deneysel hayvan modellerinde NMDA reseptör hipofonksiyonunun, bilişsel bozukluklar ve kortikal devrelerde yapısal değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir [61].

Glutamaterjik sistemin şizofrenideki rolü, tedavi yaklaşımları açısından da önem taşımaktadır. NMDA reseptörlerinin glisin modülatör bölgesini hedef alan D-serin ve D-sikloserin gibi ko-agonistlerin, özellikle negatif ve bilişsel semptomlar üzerinde potansiyel yarar sağlayabileceği bildirilmiştir. Ayrıca metabotropik glutamat reseptörlerini (mGluR) hedefleyen ajanların, glutamaterjik dengenin yeniden sağlanmasına katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir [61–62].

Genel olarak glutamat hipotezi, şizofreninin yalnızca dopaminerjik düzensizliklerle açıklanamayacağını; kortikal ve kortikolimbik devrelerde yaygın bir nörotransmitter dengesizliğinin söz konusu olduğunu vurgulamaktadır. Bu çerçevede glutamaterjik disfonksiyon, genetik yatkınlık ve çevresel etkenlerle etkileşim içinde hastalık riskini artıran önemli bir biyolojik mekanizma olarak değerlendirilmektedir.

2.5.4.5 Serotonin ve GABA Sistemleri

Şizofreninin patofizyolojisinde dopamin ve glutamat sistemleri temel rol oynasa da, serotonin ve GABA gibi diğer nörotransmitter sistemleri bu süreçte düzenleyici ve dengeleyici işlevler üstlenmektedir. Özellikle uyarıcı (glutamat) ve inhibitör (GABA) iletim arasındaki dengenin bozulması, şizofrenik belirtilerin ortaya çıkmasında önemli bir biyolojik yatkınlık oluşturmaktadır [63].

GABAerjik sistem, merkezi sinir sisteminde başlıca inhibitör mekanizma olarak görev yapmakta ve dopaminerjik aktivitenin kontrolünde kritik bir rol oynamaktadır. GABA aracılı inhibisyonun azalması durumunda, dopamin salınımında artış meydana gelmekte ve bu durum psikotik belirtilerin şiddetlenmesine katkıda bulunabilmektedir. Bu bağlamda, GABAerjik disfonksiyonun şizofrenide dopaminerjik dengesizliği dolaylı olarak etkilediği düşünülmektedir [63].

Serotonin sistemi ise hem dopamin hem de glutamat devreleri üzerinde modülatör etkilere sahiptir. Serotonerjik iletimin bozulması, özellikle duygudurum düzenlenmesi, algısal süreçler ve bilişsel işlevler üzerinde etkili olmakta; bu durum şizofreninin klinik görünümüne katkıda bulunabilmektedir. Serotonin ve GABA sistemleri arasındaki geri bildirim mekanizmalarının bozulması, nörokimyasal ağlarda genel bir dengesizlik yaratmaktadır [63].

Genel olarak serotonin ve GABA sistemlerindeki işlevsel düzensizlikler, şizofreninin tek başına bir nörotransmitter bozukluğu olmadığını; çoklu nörokimyasal sistemlerin etkileşimi sonucunda ortaya çıkan karmaşık bir biyolojik yapı sergilediğini göstermektedir. Bu sistemler, genetik yatkınlık ve çevresel etkenlerle birlikte hastalık riskini şekillendiren önemli biyolojik düzenleyiciler olarak değerlendirilmektedir.

2.5.4.6 Nörotrofik Faktörler: BDNF ve Sinaptik Plastisite

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), nöronların hayatta kalması, sinaptik plastisite ve nörogelişimsel süreçlerin düzenlenmesinde kritik rol oynayan

temel bir nörotrofik faktördür. Sinaptik bağlantıların oluşumu, güçlenmesi ve yeniden düzenlenmesi üzerinde etkili olması nedeniyle, BDNF şizofreninin biyolojik temellerinin anlaşılmasında önemli bir aday molekül olarak değerlendirilmektedir.

BDNF geninde tanımlanan bazı genetik varyantların, özellikle rs6265 (Val66Met) polimorfizminin, BDNF salınımı ve aktiviteye bağlı plastisite mekanizmaları üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Bu varyantın, şizofreni ile ilişkili bilişsel işlevler, hastalık başlangıç yaşı ve klinik semptomların şiddeti gibi özellikleri modüle edebileceği öne sürülmektedir [64].

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, BDNF lokusu ile şizofreni arasında güçlü ve doğrudan bir ilişki ortaya koymamış olsa da, elde edilen bulgular BDNF biyolojisinin hastalık patofizyolojisinde dolaylı ve düzenleyici bir rol oynayabileceğine işaret etmektedir. Bu durum, BDNF'nin genetik etkilerinin epigenetik mekanizmalar ve çevresel etkenlerle etkileşim içinde değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir [64–66].

BDNF düzeylerindeki değişikliklerin, sinaptik plastisitenin bozulmasına ve kortikal devrelerde işlevsel dengesizliklere yol açabileceği ileri sürülmektedir. Bu bağlamda BDNF, genetik yatkınlık ile çevresel faktörler arasında biyolojik bir köprü oluşturarak şizofreninin nörogelişimsel ve nöroplastik yönlerini açıklamada önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Nörotrofik faktörlere yönelik çalışmalar, şizofreninin erken tanısı ve hedefe yönelik yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından da umut vadetmektedir.

2.6 Tanı Yöntemleri

Şizofreni tanısı, özgül bir biyolojik belirtecin bulunmaması nedeniyle temel olarak klinik değerlendirmeye dayanmaktadır. Bununla birlikte, hastalığın heterojen yapısı ve semptomların bireyler arasında farklılık göstermesi, tanı sürecinde çok yönlü bir yaklaşımı gerekli kılmaktadır. Günümüzde şizofreni tanısında klinik görüşme ve psikiyatrik değerlendirme temel olmakla birlikte, psikometrik ölçekler, bilişsel testler, görüntüleme yöntemleri, genetik incelemeler ve biyolojik belirteçler tanıyı destekleyici araçlar olarak kullanılmaktadır. Bu bölümde, şizofreni tanısında kullanılan başlıca yöntemler ve bu yöntemlerin klinik uygulamadaki yeri ele alınmaktadır.

2.6.1 Klinik Değerlendirme

Şizofreninin klinik değerlendirmesi, hastalığın tanısının konulmasında temel ve vazgeçilmez bir aşamadır. Tanı süreci, yapılandırılmış veya yarı yapılandırılmış psikiyatrik görüşmeler aracılığıyla yürütülmekte olup, hastanın kişisel ve aile öyküsü, semptomların başlangıç zamanı, süresi ve şiddeti ile birlikte bireyin işlevsellik düzeyi ayrıntılı biçimde değerlendirilmektedir. Klinik değerlendirme yalnızca tanı koymaya değil, aynı zamanda hastalığın şiddetinin belirlenmesine ve bireye özgü tedavi planlarının oluşturulmasına da olanak sağlamaktadır.

Klinik görüşme sırasında şizofreniye özgü belirtiler, pozitif ve negatif semptomlar başta olmak üzere sistematik biçimde ele alınmaktadır. Bu semptomların varlığı, şiddeti ve bireyin günlük yaşam, akademik, mesleki ve sosyal işlevselliği üzerindeki etkileri klinik değerlendirmede temel ölçütler arasında yer almaktadır. Pozitif ve negatif semptomların sınıflandırılması Tablo 2.8'de özetlenmiştir [67].

Tablo 2. 8: Şizofrenide pozitif ve negatif semptomların sınıflandırılması [67].

Semptom Türü	**Açıklama**
Pozitif Semptomlar	Halüsinasyonlar (genellikle sesler), sanrılar (gerçek dışı inançlar), dezorganize düşünme ve davranış, konfüzyon; bireyin gerçeklik algısında bozulmalara işaret eder.
Negatif Semptomlar	Duygusal donukluk (duygu ifadesinin azalması), sosyal geri çekilme, motivasyon eksikliği (anhedoni) ve konuşma azlığı (alogiya); bireyin sosyal etkileşimini ve işlevselliğini olumsuz etkiler.

Tanı sürecinde semptomların sürekliliği ve zamansal seyri dikkate alınmakta; ayırıcı tanı kapsamında duygu durum bozuklukları, maddeye bağlı psikotik bozukluklar ve diğer psikotik tablolar sistematik olarak dışlanmaktadır. Bu değerlendirme sürecinde uluslararası kabul görmüş sınıflama sistemleri olan DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition) ve ICD-10 (International Classification of Diseases, 10th Edition) tanı ölçütleri esas alınmaktadır. DSM-5'te şizofreni tanısı için belirtilerin en az altı ay sürmesi ve işlevsellikte belirgin bozulmaya yol açması gerekirken, ICD-10'da semptom süresi en az bir ay olarak tanımlanmakta ve hastalık alt tipleri ayrıntılı biçimde sınıflandırılmaktadır. Bu iki sistem arasındaki temel farklar Tablo 2.9'da sunulmuştur [67–68].

Tablo 2. 9: DSM-5 ve ICD-10 kriterlerine göre şizofreni tanı ölçütlerinin karşılaştırması [67–68].

Kriter	**DSM-5**	**ICD-10**
Semptom Süresi	6 ay	1 ay
Ana Semptomlar	Sanrılar, halüsinasyonlar, dezorganize düşünme	Paranoid, hebefrenik, katatonik alt türler

Klinik değerlendirme sırasında semptom şiddetinin daha nesnel biçimde belirlenmesi amacıyla çeşitli psikometrik ölçeklerden yararlanılmaktadır. Bu ölçekler arasında Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS), Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) ve Klinik Küresel İzlenim Ölçeği (CGI) yer almakta olup, tanı sürecini destekleyici ve tedavi yanıtının izlenmesinde yardımcı araçlar olarak kullanılmaktadır.

Ayrıca değerlendirme sürecinde bireyin psiko-sosyal koşulları, kültürel bağlamı ve fiziksel sağlık durumu da göz önünde bulundurulmalıdır. Sosyal destek sistemleri, aile dinamikleri, yaşam koşulları ve eşlik eden fiziksel hastalıklar, klinik tabloyu ve tedavi sürecini doğrudan etkileyebilecek unsurlar arasında yer almaktadır [68]. Şizofreni tanısı, bu çok boyutlu klinik değerlendirme süreci sonucunda konulmakta ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir.

2.6.2 Psikometrik Testler

Psikometrik testler, şizofreni tanı ve izlem sürecinde semptomların şiddetini, dağılımını ve zaman içerisindeki değişimini nesnel biçimde değerlendirmeye olanak sağlayan önemli araçlardır. Klinik görüşmeye ek olarak kullanılan bu ölçekler, hastalığın klinik seyrinin izlenmesi, tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesi ve araştırmalarda standartlaştırılmış ölçümlerin yapılabilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Özellikle şizofreni gibi heterojen semptom profiline sahip ruhsal bozukluklarda, psikometrik testler klinik değerlendirmeyi destekleyici bir rol üstlenmektedir [68].

Şizofreni hastalarında en yaygın kullanılan psikometrik değerlendirme araçlarından biri Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)'dir. Kay ve arkadaşları tarafından 1987 yılında geliştirilen PANSS, pozitif semptomlar, negatif semptomlar ve genel psikopatolojiyi değerlendiren toplam 30 maddeden oluşmakta olup her bir madde 1 (hiç yok) ile 7 (çok şiddetli) arasında puanlanmaktadır. Eğitimli klinisyenler tarafından uygulanan bu ölçek, semptomların şiddetini nicel olarak ortaya koyarak hastalığın klinik düzeyinin belirlenmesine ve tedavi sürecinde meydana gelen değişimlerin izlenmesine olanak sağlamaktadır.

Klinik değerlendirmeyi desteklemek amacıyla Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS) ve Klinik Küresel İzlenim Ölçeği (CGI) gibi ek ölçekler de kullanılmaktadır. Bu ölçekler, hastalığın genel şiddetinin ve klinik değişimin daha

bütüncül biçimde değerlendirilmesine katkı sağlamakta; özellikle tedavi etkinliğinin izlenmesinde klinisyene yardımcı olmaktadır. Psikometrik testler, bu yönleriyle şizofreni tanı sürecinin nesnel ve izlenebilir bir temele oturtulmasında önemli bir yer tutmaktadır.

2.6.3 Bilişsel Testler

Şizofreni tanısı alan bireylerde bilişsel işlevlerde görülen bozulmalar, hastalığın klinik görünümünün ve işlevsel sonuçlarının önemli bir bileşenini oluşturmaktadır. Dikkat, bellek, yürütücü işlevler ve bilişsel esneklik alanlarında ortaya çıkan bu bozulmalar, bireyin günlük yaşam aktiviteleri, sosyal ilişkileri ve tedaviye uyumu üzerinde belirleyici etkilere sahiptir. Bu nedenle bilişsel işlevlerin sistematik olarak değerlendirilmesi, tanısal sürecin desteklenmesi ve tedavi ile rehabilitasyon yaklaşımlarının planlanması açısından önem taşımaktadır.

Şizofreni hastalarında yürütücü işlevleri ve bilişsel esnekliği değerlendirmek amacıyla kullanılan başlıca nöropsikolojik testlerden biri Wisconsin Kart Sıralama Testi (WCST)'dir. Bu test, soyut düşünme, problem çözme ve değişen kurallara uyum sağlama becerilerini ölçmekte olup, şizofreni hastalarında sıklıkla düşük performansla sonuçlanmaktadır. WCST'de gözlenen bu performans düşüklüğü, yürütücü işlev bozukluklarının ve bilişsel esneklik kaybının bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir [68].

Dikkat ve işlem hızının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan Trail Making Test (TMT), bilişsel hız ve zihinsel esneklik arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır. TMT-A ve TMT-B alt bölümleri aracılığıyla, şizofreni hastalarında dikkat sürekliliği, zihinsel geçişler ve işlem hızındaki yavaşlamalar değerlendirilebilmektedir. Benzer şekilde Stroop Testi, bilişsel inhibisyon ve dikkat kontrolünü ölçmekte olup, şizofreni hastalarının bu testte sağlıklı bireylere kıyasla daha fazla zorlandıkları bildirilmektedir [68].

Bilişsel testler aracılığıyla elde edilen veriler, şizofreni hastalarında yürütücü işlevler, dikkat ve bilişsel kontrol alanlarındaki bozulmaların nesnel olarak ortaya konulmasına olanak sağlamaktadır. Bu değerlendirmeler, klinik izlem sürecinde hastalığın seyrinin izlenmesine ve bireye özgü bilişsel rehabilitasyon programlarının planlanmasına katkı sunmaktadır.

2.6.4 Görüntüleme Yöntemleri

Görüntüleme yöntemleri, şizofrenide doğrudan tanı koydurucu olmamakla birlikte, tanıyı destekleyici bulguların elde edilmesi ve ayırıcı tanının yapılması açısından önemli katkılar sağlamaktadır. Beyindeki yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan görüntüleme teknikleri arasında manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve bilgisayarlı tomografi (CT) yer almaktadır [69].

Yapısal görüntüleme yöntemleri, özellikle MRI aracılığıyla beynin gri ve beyaz madde yapılarındaki hacimsel değişikliklerin ve kortikal kalınlık farklılıklarının incelenmesine olanak tanımaktadır. Şizofreni hastalarında prefrontal korteks, hipokampus ve temporal lob bölgelerinde hacim azalması ve beyaz madde bütünlüğünde bozulmalar bildirilmektedir. Bu bulgular, hastalığın nörogelişimsel ve nörodejeneratif yönlerini destekleyen kanıtlar sunmaktadır [69].

Bilgisayarlı tomografi (CT) ise daha sınırlı bir çözünürlüğe sahip olmakla birlikte, özellikle akut klinik tabloda yapısal lezyonların, tümörlerin veya vasküler patolojilerin dışlanmasında yararlı bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Bu yönüyle CT, ayırıcı tanı sürecinde tamamlayıcı bir rol üstlenmektedir [69].

Fonksiyonel görüntüleme teknikleri (fMRI, PET ve SPECT gibi yöntemler), şizofrenide beyin bölgeleri arasındaki işlevsel bağlantıları ve metabolik aktiviteyi değerlendirmeye olanak tanımaktadır. Bu yöntemler aracılığıyla özellikle prefrontal korteks ve limbik sistemde işlevsel düzensizlikler saptanmış olup, bilişsel bozukluklar ve psikotik belirtilerle ilişkili devresel anormallikler ortaya konulmuştur [69].

Görüntüleme yöntemleri, şizofreninin biyolojik temellerinin anlaşılmasına katkı sağlamakta ve klinik değerlendirmeyi destekleyici bilgiler sunmaktadır. Ancak bu yöntemlerin tanı koydurucu olmadığı, klinik değerlendirme ve psikometrik testlerle birlikte bütüncül bir yaklaşım içinde ele alınması gerektiği vurgulanmalıdır.

2.6.4.1 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI), güçlü manyetik alanlar ve radyo dalgaları kullanılarak beyin dokusunun yüksek çözünürlüklü görüntülerinin elde edilmesini sağlayan non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. Şizofreni hastalarında

yapılan yapısal MRI çalışmalarında, özellikle prefrontal korteks, hipokampus ve talamus gibi bölgelerde gri madde hacminde azalma ve beyaz madde yapısında değişiklikler saptandığı bildirilmektedir. Bu yapısal bulgular, hastalığın nörogelişimsel ve işlevsel bozuklukları ile ilişkilendirilmektedir [69].

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI), beyin aktivitesini dolaylı olarak ölçerek farklı görevler sırasında veya istirahat halinde beyin bölgeleri arasındaki işlevsel bağlantıları değerlendirmeye olanak tanımaktadır. Şizofreni hastalarında fMRI çalışmaları, özellikle prefrontal korteks ve limbik sistem arasında işlevsel bağlantı bozukluklarının bulunduğunu göstermiştir. Bu bulgular, bilişsel işlev bozuklukları ve psikotik belirtilerin altında yatan devresel düzensizliklere işaret etmektedir [69].

Diffüzyon Tensör Görüntüleme (DTI) ise beyaz madde liflerinin bütünlüğünü ve beyin bölgeleri arasındaki yapısal bağlantıları incelemek amacıyla kullanılan ileri bir MRI tekniğidir. DTI çalışmaları, şizofreni hastalarında beyaz madde yollarında bütünlük kaybı ve bağlantısal bozulmalar olduğunu ortaya koymuş; bu durumun sinir hücreleri arasındaki iletişim kalitesinin azalmasıyla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür [69].

MRI temelli görüntüleme yöntemleri, şizofrenide tanı koydurucu olmamakla birlikte, klinik değerlendirmeyi destekleyici nitelikte yapısal ve işlevsel bilgiler sunarak hastalığın biyolojik temellerinin anlaşılmasına katkı sağlamaktadır

2.6.4.2 Bilgisayarlı Tomografi (CT)

Bilgisayarlı tomografi (CT), x-ışınları kullanılarak beyin yapısının kesitsel görüntülerinin elde edilmesini sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. CT, manyetik rezonans görüntülemeye kıyasla daha sınırlı bir yumuşak doku çözünürlüğüne sahip olmakla birlikte, klinik pratikte hızlı ve erişilebilir bir değerlendirme aracı olarak kullanılmaktadır.

Şizofreni tanı sürecinde CT, doğrudan tanı koydurucu bir yöntem olmaktan ziyade, özellikle akut psikoz tablolarında intrakraniyal kanama, tümör, hidrosefali veya vasküler patolojiler gibi organik nedenlerin dışlanması amacıyla tercih edilmektedir. Bu yönüyle CT, ayırıcı tanı sürecinde tamamlayıcı bir rol üstlenmekte ve klinik değerlendirmeyi destekleyici bilgiler sunmaktadır [69].

2.6.5 Genetik Testler

Genetik testler, şizofreninin tanı sürecinde doğrudan tanı koydurucu araçlar olmamakla birlikte, hastalığın biyolojik temellerinin anlaşılmasına ve bireysel risk değerlendirmesine katkı sağlayan destekleyici yöntemler olarak değerlendirilmektedir. Şizofreninin poligenik ve heterojen yapısı nedeniyle, tek bir genetik varyantın hastalık için belirleyici olmadığı bilinmektedir. Bu durum, genetik testlerin klinik uygulamada sınırlı bir role sahip olmasına neden olmaktadır.

Günümüzde genetik testler, daha çok araştırma amaçlı çalışmalarda, aile öyküsü bulunan bireylerde risk değerlendirmesinde ve hastalığın moleküler mekanizmalarının aydınlatılmasında kullanılmaktadır. Şizofreni ile ilişkili olduğu bildirilen COMT, DISC1, NRG1, ZNF804A ve CACNA1C gibi genler, genetik yatkınlığın anlaşılmasına katkı sağlamakla birlikte, bu genlere yönelik testler klinik tanıda rutin olarak kullanılmamaktadır [70–71].

Genetik testlerin klinik değeri, hastalığın genetik yatkınlık ile çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıktığının anlaşılmasıyla daha net bir çerçeve kazanmıştır. Bu nedenle genetik bulguların, bireyin yaşam koşulları, çevresel stresörler, madde kullanımı ve psikososyal etkenlerle birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Tek başına genetik yatkınlık, şizofreni gelişimi için yeterli bir belirleyici olarak kabul edilmemektedir [29].

Genetik testlerin uygulanması sürecinde genetik danışmanlık hizmetleri önemli bir yer tutmaktadır. Genetik danışmanlık, bireylere ve ailelere test sonuçlarının anlamı, olası riskler ve belirsizlikler hakkında doğru bilgi sunmayı amaçlamakta; aynı zamanda yanlış yorumların ve gereksiz kaygıların önüne geçilmesine katkı sağlamaktadır. Bu yaklaşım, genetik bilginin etik ve bilinçli bir şekilde kullanılmasını desteklemektedir.

Genetik testler, şizofrenide tanı koydurucu olmaktan ziyade, hastalığın biyolojik altyapısının anlaşılmasına ve bireysel risk değerlendirmesine katkı sağlayan tamamlayıcı araçlar olarak değerlendirilmektedir. Klinik değerlendirme, psikometrik testler ve diğer biyolojik yöntemlerle birlikte ele alındığında, genetik veriler bütüncül tanı ve izlem sürecine destek sunmaktadır.

2.6.6 Fizyolojik ve İmmünolojik Testler

Fizyolojik ve immünolojik testler, şizofreninin etiyolojisi hakkında derinlemesine bilgi sağlamakta önemli bir rol oynamaktadır. Bu testler, özellikle nörovasküler ve immün yanıtlar arasındaki karmaşık etkileşimleri anlamak açısından hayati öneme sahiptir. İltihap ve bağışıklık sisteminin rolü, şizofreni gibi psikiyatrik bozuklukların gelişiminde giderek artan bir ilgi alanı haline gelmiştir [72].

2.6.6.1 Sitokin Testleri

Sitokin testleri, bağışıklık sisteminin aktivasyon düzeyini değerlendirmede kullanılan önemli fizyolojik araçlardır. Sitokinler, hücreler arası iletişimi sağlayan ve immün yanıtın düzenlenmesinde kritik rol oynayan proteinlerdir. Şizofreni hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda, bazı proinflamatuvar sitokinlerin, özellikle interlökin-6 (IL-6), interlökin-1 beta (IL-1β) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α) düzeylerinin arttığı bildirilmiştir.

Şizofreni ile inflamatuvar süreçler arasındaki olası ilişkiye işaret etmekte ve bağışıklık sistemi aktivasyonunun hastalığın patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmalar, artmış inflamasyon belirteçlerinin hem pozitif hem de negatif şizofreni semptomlarıyla ilişkili olabileceğini göstermiştir [72].

2.6.6.2 Anti-NMDA Reseptör Antikor Testi

Anti-NMDA reseptör antikor testi, bazı otoimmün hastalıkların şizofreni benzeri klinik tablolarla ilişkisini araştırmak amacıyla kullanılan önemli bir tanısal yöntemdir. NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptörleri, merkezi sinir sisteminde glutamat aracılı nörotransmisyonun düzenlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır.

Anti-NMDA reseptör antikorlarının varlığı, otoimmün ensefalit gibi durumlarla ilişkilendirilmiş olup; bilişsel işlev bozuklukları, duygudurum değişiklikleri ve psikotik belirtilerin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Bu hastalarda görülen psikoz belirtileri, klinik olarak şizofreni ile benzerlik gösterebildiğinden, ayırıcı tanı açısından güçlük yaratabilmektedir. Bu nedenle anti-NMDA reseptör antikor testleri, özellikle atipik seyirli, ani başlangıçlı veya tedaviye dirençli psikoz olgularında tanı sürecine önemli katkılar sağlayabilmektedir [72].

2.6.6.3 C-Reaktif Protein (CRP) Testi

C-Reaktif Protein (CRP) testi, inflamatuvar durumların değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir biyobelirteçtir. CRP, karaciğer tarafından sentezlenen ve inflamasyon süreçlerinde serum düzeyi artan bir akut faz proteinidir. Şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda, yüksek CRP düzeylerinin kronik inflamatuvar durumlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Kronik inflamasyonun nörotransmitter sistemleri ve beyin fonksiyonları üzerindeki olumsuz etkileri, şizofreni patofizyolojisi açısından önem taşımaktadır. Ayrıca bazı çalışmalarda, artmış CRP düzeyleri ile şizofreni semptomlarının şiddeti arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir [72].

2.7 Tedavi Yöntemleri

Şizofreni; düşünce süreçleri, duygulanım ve davranış alanlarında belirgin bozulmalarla seyreden, karmaşık ve kronik bir psikiyatrik bozukluktur. Hastalığın pozitif, negatif ve bilişsel semptom kümeleriyle seyretmesi, tedavi yaklaşımlarının çok boyutlu ve bireyselleştirilmiş biçimde yapılandırılmasını zorunlu kılmaktadır. Güncel tedavi stratejileri, semptom kontrolünün yanı sıra işlevselliğin artırılması ve nükslerin önlenmesini hedeflemektedir [73–74].

2.7.1 Farmakolojik Tedaviler

Farmakolojik tedavi, şizofreni yönetiminin temel bileşenini oluşturmakta ve özellikle pozitif semptomların kontrol altına alınmasında etkili olmaktadır. Bununla birlikte, güncel tedavi yaklaşımları yalnızca pozitif belirtileri değil, aynı zamanda negatif ve bilişsel semptomları da hedeflemekte; tedaviye bağlı yan etkileri en aza indirmek amacıyla daha özgül ve bireyselleştirilmiş stratejiler geliştirmeyi amaçlamaktadır.

Şizofreni tedavisinde kullanılan antipsikotik ilaçlar, etki mekanizmaları ve yan etki profillerine göre genel olarak üç grupta sınıflandırılmaktadır: tipik (birinci kuşak), atipik (ikinci kuşak) ve üçüncü kuşak (parsiyel agonist) antipsikotikler [73–74].

2.7.1.1 Birinci Kuşak Antipsikotikler (Tipik Antipsikotikler)

1950'lerde geliştirilen bu ilaçlar, dopamin D2 reseptörlerini güçlü şekilde bloke ederek pozitif semptomları azaltırlar. Ancak aynı zamanda nigrostriatal

yoldaki dopamin aktivitesini de baskılayarak motor sistem üzerinde ciddi yan etkilere yol açabilirler [35-73-74].

Tablo 2. 10: Tipik antipsikotiklerin farmakolojik özellikleri [74].

İlaç	Reseptör Profili	Etki Alanı	Yan Etkiler
Haloperidol	D2 antagonisti	Pozitif semptomlar	EPS, akatizi, tardif diskinezi
Klorpromazin	D2, M1, H1 antagonisti	Pozitif semptomlar, sedasyon	Sedasyon, hipotansiyon, antikolinerjik etkiler
Flufenazin	D2 antagonisti	Akut psikotik ataklar	Yüksek EPS riski

2.7.1.2 İkinci Kuşak Antipsikotikler (Atipik Antipsikotikler)

Bu grup, dopamin D2 reseptörleri üzerindeki etkilerini kısıtlayarak, bunun yerine serotonin 5-HT2A reseptörleri üzerinde güçlü antagonistik etki gösterir. Böylece ekstrapiramidal yan etkiler azaltılır ve aynı zamanda bazı negatif semptomlar üzerinde de fayda sağlanabilir [75].

Tablo 2. 11: Atipik antipsikotik ilaçların reseptör profilleri, etki alanları ve yaygın yan etkileri [75].

İlaç	Reseptör Profili	Etki Alanı	Yaygın Yan Etkiler
Risperidon	D2, 5-HT2A, α1, H1	Pozitif ve bazı negatif semptomlar	Prolaktin artışı, EPS (yüksek dozda)
Olanzapin	D2, 5-HT2A, H1, M1	Pozitif/negatif semptomlar, duygudurum	Aşırı kilo alımı, diyabet riski, sedasyon
Ketiapin	Zayıf D2, 5-HT2A, H1	Uyku bozuklukları, ajitasyon	Sedasyon, ortostatik hipotansiyon
Klozapin	D4, 5-HT2A/2C, M1, H1	Dirençli şizofreni	Agranülositoz, salya artışı, kilo alımı

2.7.1.3 Üçüncü Kuşak Antipsikotikler (Parsiyel Agonistler)

Yeni nesil antipsikotikler, dopamin D2 reseptörlerine parsiyel agonist olarak bağlanarak, dopamin düzeylerinin fazla olduğu bölgelerde aktiviteyi baskılar; az olduğu bölgelerde ise hafifçe uyararak dengeler. Bu sayede hem pozitif hem de negatif semptomlar hedeflenebilirken, yan etkiler azaltılmış olur [73].

Tablo 2. 12: Parsiyel agonist (üçüncü kuşak) antipsikotik ilaçların etki mekanizmaları, klinik avantajları ve olası dezavantajları [73].

İlaç	Etki Mekanizması	Klinik Avantajlar	Olası Dezavantajlar
Aripiprazol	D2 parsiyel agonist, 5-HT1A agonist	Düşük EPS riski, duygudurum dengeleme	Akatizi, huzursuzluk
Cariprazin	D3>D2 parsiyel agonist	Bilişsel semptomlarda potansiyel fayda	Huzursuzluk, mide-bağırsak şikayetleri
Brexpiprazol	D2 parsiyel agonist, 5-HT1A/2A antagonisti	Daha düşük akatizi oranı	Etki geç başlayabilir

2.7.2 Doz Ayarlamaları ve Terapötik Kan Düzeyleri

2.7.2.1 Doz Optimizasyonu

Antipsikotik tedavinin etkili olabilmesi için uygun dozda başlanması ve gerektiğinde titrasyon yapılması esastır. Ancak bireyler arasında önemli farmakokinetik farklılıklar olduğu için sabit dozlar her zaman etkili olmayabilir. Genellikle çoğu antipsikotik için orta düzey dozlar (örneğin risperidon 4–6 mg/gün, haloperidol 5–10 mg/gün) yeterlidir [73-74].

Yüksek dozlar bazı dirençli hastalarda gerekli olabilir; fakat doz arttıkça yan etki riski de artar. Bu nedenle doz ayarlamaları kademeli olarak yapılmalı; doz artışı sonrası klinik yanıt en az 2–3 hafta boyunca izlenmelidir. Ayrıca antipsikotik ilaçlarda doz–cevap ilişkisinin doğrusal olmadığı, yüksek dozların her zaman daha iyi klinik yanıt sağlamadığı bilinmektedir [73].

Tablo 2. 13: Antipsikotik ilaçların ortalama etkin dozları ve klinik yorumları [73].

İlaç	**Ortalama Günlük Etkin Doz (mg)**	**Yorum**
Haloperidol	5–10	D2 blokajı güçlü; EPS riski yüksek
Risperidon	4–6	Düşük dozda etkili, yüksek dozda EPS artar
Olanzapin	10–20	Sedatif, metabolik yan etkilerle dikkatli
Aripiprazol	10–30	Uyumlu doz toleransı, aktivasyon yapabilir
Klozapin	300–600	Etkili ama düzenli kan takibi şarttır

2.7.2.2 Kan Düzeyi Takibi ve Tedaviye Uyumun Değerlendirilmesi

Bazı antipsikotiklerde, özellikle klozapin gibi dar terapötik aralığa sahip ilaçlarda terapötik ilaç izlemine dayalı kan düzeyi ölçümleri önem taşımaktadır. Örneğin klozapinde ≥350 ng/mL plazma düzeyleri genellikle klinik etkinlik ile ilişkilendirilmektedir. Olanzapin ve risperidon gibi ajanlarda ise kan düzeyi ile klinik yanıt arasındaki korelasyon daha sınırlıdır.

Kan düzeyi izlemi, tedaviye uyumsuzluk, malabsorbsiyon veya hızlı metabolizma gibi durumların saptanmasına olanak sağlamakta; özellikle tedaviye dirençli olgular veya belirgin yan etki bildiren hastalarda klinik değerlendirmeye önemli katkılar sunmaktadır [35–73].

Tablo 2. 14: Antipsikotik ilaçların terapötik plazma düzeyleri ve klinik değerlendirmeleri [74].

İlaç	Terapötik Plazma Düzeyi (ng/mL)	Klinik Notlar
Klozapin	≥350	Etkinlik için bu düzeyin üstü hedeflenmelidir
Risperidon	~20–60 (aktif metabolit dahil)	Plazma düzeyiyle yanıt arasında sınırlı korelasyon
Olanzapin	~20–80	Geniş aralık; metabolizma bireyler arası değişkendir

2.7.3 Psikoterapi ve Destekleyici Yaklaşımlar

Farmakolojik tedavi şizofrenide temel semptom kontrolünü sağlamakla birlikte, tek başına bireyin toplumsal uyumunu, sosyal becerilerini ve yaşam kalitesini yeterli düzeyde destekleyemeyebilir. Bu nedenle psikoterapi ve diğer psikososyal müdahaleler, şizofreni tedavisinde farmakoterapiyi tamamlayan ve uzun vadeli klinik başarıyı belirleyen temel bileşenler arasında yer almaktadır. Psikososyal yaklaşımlar; bireyin toplumsal işlevselliğini artırmayı, duygusal düzenleme becerilerini geliştirmeyi, stresle başa çıkmayı ve aile ile iletişimi güçlendirmeyi hedeflemekte; özellikle nükslerin önlenmesi ve tedaviye uyum açısından önemli katkılar sağlamaktadır [73,76].

2.7.3.1 Bireysel Psikoterapi

Bireysel psikoterapi, hastanın içgörüsünü geliştirme, semptomlarını tanıma ve yönetme, ilaç tedavisine uyum sağlama ve sosyal zorluklarla başa çıkma becerilerini geliştirmeyi amaçlar. Bu hasta grubunda terapötik yaklaşım, klasik psikoanalitik yöntemlerden ziyade bilişsel-davranışçı ve destekleyici psikoterapi modellerine dayandırılmalıdır [76–77].

Tablo 2. 15: Şizofreni tedavisinde kullanılan psikososyal terapi türleri ve yararları [76].

Terapi Türü	Hedef Alan	Yararları
Destekleyici Psikoterapi	Uyumu artırma, benlik saygısını koruma	Özellikle kronik vakalarda duygusal destek sağlar
Bilişsel-Davranışçı Terapi (BDT)	Sanrılarla başa çıkma, içgörü geliştirme	Sanrı içeriğinin yeniden yapılandırılmasına yardımcı olur
Psiko-eğitim	Hastalığı anlama, tedaviye uyum	Uyum bozukluklarını azaltır, hasta ve aileyi bilgilendirir

2.7.3.2 Grup ve Aile Terapileri

2.7.3.2.1 Aile Terapisi ve Psiko-eğitim

Şizofreni, sadece bireyi değil ailesini de etkileyen sistemik bir bozukluktur. Aile üyelerinin hastalık hakkında doğru bilgiye sahip olmaları, sürece dahil edilmeleri ve iletişim becerilerinin geliştirilmesi, nüks oranlarını azaltır ve hasta için daha istikrarlı bir sosyal ortam sağlar [75].

Tablo 2. 16: Şizofreni tedavisinde aile temelli psikososyal yaklaşımlar ve etkileri [76].

Yöntem	Amaç	Etki Alanı
Aile Psiko-eğitimi	Ailenin hastalık bilgisi kazanması	Nüks oranlarını ve stres seviyesini azaltır
Aile Terapisi	Duygusal ifade biçimlerini düzenlemek	Anksiyete, suçluluk, çatışmayı azaltır

2.7.3.2.2 Grup Terapileri

Grup terapileri, bireylerin sosyal becerilerini geliştirmelerine, empati kurmalarına, iletişim becerilerini artırmalarına ve yalnızlık duygusunu azaltmalarına katkı sağlar. Bu terapi biçimi, genellikle kronik şizofreni hastalarında sosyal çekilme ve motivasyon eksikliğine karşı olumlu etkiler sunar [75-76].

Tablo 2. 17: Grup terapisi türleri, hedef kazanımları ve ek faydaları [77].

Grup Türü	Hedef Kazanım	Ekstra Faydalar
Sosyal Beceri Eğitimi	Diyalog, göz teması, çatışma çözümü	Toplumsal entegrasyon, iş görüşmelerine hazırlık
Destekleyici Gruplar	Duygusal paylaşım, yalnızlıkla baş etme	Kişilerarası güvenin gelişmesi
Sanat Terapisi Grubu	Duygusal dışavurum	Kendilik algısının güçlenmesi

2.7.3.3 Sosyal Rehabilitasyon ve İş Uygulamaları

Şizofreni hastalarının hastaneden çıktıktan sonra toplum içinde üretken, bağımsız bireyler olarak yaşamlarını sürdürebilmeleri, sadece medikal tedaviyle mümkün değildir. Bu nedenle sosyal rehabilitasyon programları ve yapılandırılmış iş uygulamaları kritik önemdedir [76-77].

Tablo 2. 18: Şizofreni rehabilitasyonunda uygulanan iş ve toplum temelli program türleri [77].

Program Türü	İçerik	Kazanım
İş Uygulamaları	Hastaya uygun iş ortamlarında yarı zamanlı çalıştırma	İş becerisi, sorumluluk bilinci, özgüven
Rehabilitasyon Atölyeleri	El işi, yemek yapımı, üretim odaklı etkinlikler	Kendini gerçekleştirme, sosyal etkileşim
Toplum Temelli Ruh Sağlığı Hizmetleri	Gönüllü danışmanlık, ev ziyaretleri, mobil ekipler	Sürekli destek, kriz müdahalesi, ilaç uyumu

2.7.4 Diğer Biyolojik Yaklaşımlar

2.7.4.1 Elektroşok (Elektrokonvülsif Terapi – EKT)

Elektrokonvülsif Terapi (EKT), şizofreni tedavisinde özellikle ilaç tedavisine dirençli olgular, katatonik belirtiler, şiddetli ajitasyon, ağır depresif semptomlar veya intihar riski bulunan durumlarda tercih edilen biyolojik bir tedavi yöntemidir. Bu uygulama, kontrollü bir elektrik akımının kullanılmasıyla beynin iki hemisferi arasında senkronize nöbet aktivitesi oluşturulması esasına dayanır. Günümüzde EKT, anestezi ve kas gevşetici ilaçlar eşliğinde uygulanmakta olup, bu sayede hem hasta konforu hem de güvenlik düzeyi önemli ölçüde artırılmıştır [78].

EKT, özellikle katatonik şizofreni gibi antipsikotik tedavilere dirençli alt tiplerde etkili bir seçenek olarak öne çıkmaktadır. Bunun yanı sıra ilaçlara dirençli pozitif semptomlar, şiddetli ajitasyon ya da intihar düşüncesinin eşlik ettiği akut psikotik ataklarda hızlı klinik yanıt sağlaması nedeniyle tercih edilmektedir. EKT uygulamaları genellikle haftada iki ila üç seans şeklinde planlanmakta ve tedavi süreci çoğu hastada 6–12 seans arasında tamamlanmaktadır. Tedavi protokolü, hastanın klinik yanıtı ve tolerans düzeyine göre bireyselleştirilmektedir [78].

Tablo 2. 19: Şizofreni tedavisinde Elektrokonvülsif Terapi (EKT) endikasyonları ve klinik gerekçeleri [78].

Endikasyon	Gerekçe
Katatonik şizofreni	Antipsikotik tedaviye yanıt düşüktür; EKT yüksek başarı oranına sahiptir.
Şiddetli ajitasyon ve agresyon	Hızlı etki sağlar; hastane içi güvenliği artırır.
İlaçlara dirençli pozitif semptomlar	Klozapin öncesinde veya ek tedavi olarak uygulanabilir.
Suisidal ideasyon içeren psikotik ataklar	Akut tablolarda hızlı remisyon sağlar.

2.7.5 Gelişmekte Olan Yaklaşımlar

2.7.5.1 G Protein Bağlantılı Reseptör (GPCR) Modülasyonu

Antipsikotik ilaçların büyük çoğunluğu dopamin D2 reseptörü üzerinden etki göstermektedir. Ancak D2 reseptör blokajına dayalı bu yaklaşım, pozitif semptomların kontrolünde her zaman yeterli olmamakta ve ekstrapiramidal semptomlar ile prolaktin artışı gibi önemli yan etkilere yol açabilmektedir. Bu sınırlılıklar, şizofreni tedavisinde daha özgül ve yan etki profili daha elverişli farmakolojik hedeflerin araştırılmasını gerekli kılmıştır. Bu bağlamda, G protein

bağlantılı reseptörlerin (GPCR) allosterik modülasyonu, son yıllarda öne çıkan yenilikçi yaklaşımlardan biri olarak değerlendirilmektedir [79].

Allosterik modülatörler, reseptörlerin endojen ligandlarının bağlandığı ana bölge yerine, reseptör üzerindeki farklı bir alana bağlanarak reseptör aktivitesini artırmakta veya azaltmaktadır. Bu mekanizma sayesinde daha seçici bir farmakolojik etki elde edilebilmekte, ekstrapiramidal yan etkiler ve prolaktin artışı gibi istenmeyen etkiler azaltılabilmekte ve nörotransmitter sistemlerinin doğal sinyal yolakları daha fizyolojik bir denge içerisinde modüle edilebilmektedir. Özellikle metabotropik glutamat reseptörleri (mGluR2/3), iz-amin ilişkili reseptör 1 (TAAR1) ve M1 muskarinik asetilkolin reseptörleri, bu alandaki araştırmaların odak noktasını oluşturmaktadır. Bu reseptörleri hedefleyen ajanların, negatif ve bilişsel semptomlar üzerinde daha etkili ve tolere edilebilir tedavi seçenekleri sunabileceği öngörülmektedir [79].].

2.7.5.2 Glutamat, Serotonin ve GABA Hipotezleri

Geleneksel dopamin hipotezinin ötesine geçilerek, şizofreninin çoklu nörotransmitter bozukluğu içerdiği düşünülmektedir. Bu hipotezler doğrultusunda farklı reseptör hedeflerine yönelik ilaç geliştirme çalışmaları yürütülmektedir [79].

Tablo 2. 20: Şizofreni tedavisinde araştırılan alternatif nörotransmitter sistemleri ve klinik hedefleri [79].

Sistem	Anahtar Reseptörler	Klinik Hedef
Glutamat	NMDA, mGluR2/3	Negatif ve bilişsel belirtilerin tedavisi
Serotonin	5-HT2A, 5-HT1A, 5-HT6	Hem pozitif hem de negatif semptomlar
GABA	GABA-A, GABA-B	İnhibisyon dengesi bozulmuş devrelerde düzeltme
Nikotinik	α7-nAChR	Bilişsel bozuklukların azaltılması, dikkat artışı

2.7.5.3 Nöroinflamasyon ve Oksidatif Stres

Tanı bölümünde immünolojik belirteçler bağlamında ele alınan nöroinflamatuvar süreçler, son yıllarda yalnızca tanısal göstergeler olarak değil, aynı zamanda potansiyel tedavi hedefleri olarak da değerlendirilmektedir. Bu yaklaşım, şizofreninin etiyolojisinin yalnızca dopaminerjik veya glutamaterjik sistem bozukluklarıyla açıklanamayacak kadar karmaşık olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bağlamda, nöroinflamasyon ve oksidatif stres mekanizmalarının hastalığın patogenezinde merkezi bir rol oynayabileceğine işaret eden kanıtlar giderek artmaktadır [80].

Şizofreni hastalarında periferal ve santral düzeyde artmış proinflamatuar sitokinler (IL-6, TNF-α, IL-1β) ve akut faz reaktanı olan C-reaktif protein (CRP**)** seviyeleri, kronik bir inflamatuar sürecin varlığını desteklemektedir. Aynı zamanda, mikroglia aktivasyonu ve antioksidan savunma sistemlerinin zayıflaması (örneğin glutatyon düzeylerinin düşüklüğü) nörodejeneratif süreçleri tetikleyerek klinik semptomların şiddetlenmesine katkıda bulunabilir [80].

Bu mekanizmaların aydınlatılmasıyla birlikte, antienflamatuvar ve antioksidan özelliklere sahip farmasötik ajanların şizofrenide destekleyici tedavi olarak kullanım potansiyeli gündeme gelmiştir.

Tablo 2. 21: Şizofreni tedavisinde araştırılan nöroinflamatuvar ve antioksidan ajanlar [80].

Ajan	Etki Mekanizması	Araştırma Düzeyi
Aspirin	Proinflamatuvar sitokinler (IL-6, TNF-α) inhibisyonu	Klinik çalışmalar (Faz II)
N-Asetil Sistein (NAC)	Glutatyon seviyelerini artırarak oksidatif stresi azaltır	Faz II/III klinik araştırmalar
Minosiklin	Mikrogli aktivitesinin baskılanması, antiinflamatuvar etkiler	Klinik öncesi ve erken dönem klinik çalışmalar

2.7.5.4 Dirençli Şizofreni ve Alternatif Stratejiler

Şizofreni, multidisipliner tedavi yaklaşımları gerektiren kompleks bir ruhsal hastalık olup, vakaların yaklaşık %20–30'unda standart antipsikotik tedavilere yetersiz yanıt gözlemlenmektedir. Bu hasta grubu, "tedaviye dirençli şizofreni" (Treatment-Resistant Schizophrenia, TRS) olarak tanımlanır ve bu durum, klinik yönetimde daha özgül, çok boyutlu tedavi stratejilerinin uygulanmasını zorunlu kılar [81].

2.7.5.4.1 Klozapin Kullanımı

Tedaviye dirençli şizofreni (TRS) olgularında, standart antipsikotik tedaviler yeterli yanıt vermediğinde farmakolojik yönetim açısından en etkili seçenek klozapin olarak öne çıkmaktadır [35]. TRS grubunda dopamin D2 reseptör duyarlılığındaki farklılıklar, glutamaterjik dengesizlik ve nöroinflamatuvar süreçlerin birlikte rol oynaması nedeniyle klozapinin çoklu reseptör etkisi klinik üstünlük sağlamaktadır [35-82].

Klozapin, pozitif semptomların kontrolü, intihar riskinin azaltılması ve agresif davranışların önlenmesi açısından güçlü etkilere sahip atipik bir antipsikotiktir.

Ayrıca, negatif belirtilerin baskın olduğu ve diğer antipsikotiklere yanıt alınamayan hastalarda da anlamlı klinik iyileşme sağlar [82].

Bununla birlikte klozapin, ciddi hematolojik yan etki potansiyeli nedeniyle düzenli kan sayımı takibi gerektirir. En önemli komplikasyonu, nadir fakat hayatı tehdit edebilen agranülositozdur (yaklaşık %0,8 oranında). Diğer yaygın yan etkiler arasında salya artışı, kilo alımı, metabolik sendrom riski, kardiyak komplikasyonlar ve konvülsiyon eşiğinde azalma yer alır [82].

Tablo 2. 22: Klozapin tedavisinin yararları ve olası riskleri [82].

Yararları	**Riskleri**
Pozitif ve negatif semptomlarda belirgin azalma	Agranülositoz (%0.8)
İntihar düşüncelerinin azalması	Salya artışı, kilo alımı, konvülsiyon riski
Saldırganlıkta gerileme	Miyokardit, kardiyo metabolik riskler
Klozapin ve EKT kombinasyonuyla dirençli vakalarda başarı	Düzenli tam kan sayımı zorunluluğu

2.7.5.4.2 Polifarmasi ve İlaç Kombinasyonları

TRS yönetiminde bir diğer yaklaşım, iki veya daha fazla antipsikotik ilacın kombinasyon tedavisidir. Polifarmasi, monoterapi ile semptom kontrolünün sağlanamadığı durumlarda başvurulan, özellikle pozitif semptomların kısmi olarak baskılandığı fakat negatif ve bilişsel belirtilerin devam ettiği olgularda tercih edilen bir stratejidir.

Bununla birlikte, polifarmasi uygulamaları, yan etki profilini belirgin şekilde artırabilir; bu nedenle dikkatli hasta seçimi, doz titrasyonu ve yan etki izlemi gerektirir. Kombinasyon tedavileri, farmakodinamik sinerji hedeflenerek yapılsa da bilimsel kanıtlar sınırlıdır ve yalnızca deneyimli psikiyatri uzmanlarının yakın gözetiminde uygulanmalıdır [83].

2.7.5.4.3 Psikoterapi ve Rehabilitasyonun Entegrasyonu

Farmakolojik tedavilere dirençli olgularda yalnızca biyolojik hedeflere odaklanmak, semptom kontrolünde sınırlı başarı sunar. Bu nedenle TRS tedavisinde multidisipliner ve bütüncül bir yaklaşım benimsenmelidir. Bireyselleştirilmiş psikososyal müdahaleler, hastaların sosyal işlevselliğini ve yaşam kalitesini artırmada temel bir role sahiptir. Rehabilitasyon süreçleri; bireysel psikoterapi, grup terapileri, aile eğitimi ve destek programlarını içermelidir [76-77].

Klinik çalışmalar, antipsikotik tedavinin yanında uygulanan bilişsel-davranışçı terapi (BDT), destekleyici psikoterapi ve sosyal beceri eğitimlerinin, özellikle negatif ve bilişsel belirtiler üzerinde belirgin iyileştirici etki sunduğunu göstermiştir [76-77].

2.8 Şizofreni Araştırmalarında Yeni Moleküler ve Biyoinformatik Yaklaşımlar

Şizofreni tedavisinde klasik dopaminerjik yaklaşımların sınırlılıkları, araştırmacıları daha özgül reseptör hedeflerine ve moleküler düzeyde müdahale stratejilerine yöneltmiştir. Bu bağlamda, son yıllarda D3 dopamin reseptörleri, α7-nikotinik asetilkolin reseptörleri ve TAAR1 gibi hedefler ön plana çıkmaktadır. D3 reseptörleri, dopamin sistemi içinde önemli bir rol oynar ve özellikle motivasyon ve ödül devrelerinde etkili olur. Bu reseptörler, dopaminin etkisini modüle ederek bireyin ödül ve motivasyonla ilgili davranışlarını düzenler. D3 reseptörlerinin hedeflenmesi, depresyon, şizofreni gibi psikiyatrik hastalıkların tedavisinde önemli olabilir. Ayrıca, bağımlılık tedavisi ve dürtüsel davranışları düzenleme açısından da kritik bir hedef sunar. Dopamin sistemi üzerinde yapılan bu tür müdahaleler, beyin fonksiyonlarını optimize etmeye yardımcı olabilir.

α7-nikotin reseptörleri ise sinaptik iletişimi düzenler ve bilişsel işlevlerin artırılmasında rol oynar. Bu reseptörler, öğrenme ve hafıza süreçlerinin iyileştirilmesinde önemli bir etkendir. Ayrıca, α7-nikotin reseptörlerinin nörodejeneratif hastalıklar, özellikle Alzheimer ve Parkinson gibi hastalıklar üzerinde etkisi araştırılmaktadır. α7-nikotin reseptörlerinin aktivasyonu, bilişsel işlevleri artırarak, nörolojik hastalıkların tedavisinde potansiyel bir hedef sunar. Bu reseptörlerin hedeflenmesi, zihinsel performansı artırarak, yaşa bağlı bilişsel gerilemeyi engellemeye yönelik tedavilerde de kullanılabilir [84-85].

TAAR1 reseptörü, dopamin, serotonin ve norepinefrin gibi nörotransmitterlerin dengesini düzenleyen bir reseptördür. Bu reseptör, psikiyatrik bozukluklar üzerinde önemli etkiler yaratabilir çünkü dopamin ve serotonin arasındaki denge bozulduğunda hastalık belirtileri ortaya çıkabilir. TAAR1 agonistleri, dopamin-serotonin dengesini yeniden kurarak şizofreni, depresyon ve bipolar bozukluk gibi hastalıkların tedavisinde potansiyel bir tedavi seçeneği sunar. Bu hedef, mevcut tedavilerle yönetilemeyen hastalıkların tedavisinde daha etkili bir yaklaşım sağlayabilir. TAAR1 agonistlerinin nörotransmitter dengesini optimize etmesi, bireylerin ruh halini ve bilişsel işlevlerini iyileştirebilir [84-85].

Tablo 2. 23: Şizofreni tedavisinde araştırılan yeni farmakolojik hedefler ve klinik önemi [84].

Yeni Hedef	Neden Önemli?
D3 reseptörleri	Motivasyon ve ödül devrelerinde etkilidir.
α7-nikotin reseptörleri	Bilişsel işlevlerin artırılmasında rol oynar
TAAR1 agonistleri	Dopamin-serotonin dengesini yeniden kurulmasında rol oynar

2.8.1 Genetik ve Moleküler Araştırma Yöntemleri

Şizofreni, etiyolojisi karmaşık olan, genetik yatkınlık ile çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu gelişen ciddi bir psikiyatrik bozukluktur. Son yıllarda yapılan genetik ve moleküler araştırmalar, hastalığın biyolojik temellerini daha derinlemesine anlamamıza olanak sağlamıştır. Bu bölümde, şizofreni araştırmalarında kullanılan başlıca genetik ve moleküler yöntemler, bilimsel literatür ve bibliyometrik değerlendirmeler temelinde ayrıntılı biçimde sunulmuştur [84-85].

2.8.1.1 Genetik Yatkınlık ve Aile Temelli Yaklaşımlar

Şizofrenide genetik bileşen uzun süredir bilinmekte olup, özellikle aile, ikiz ve evlatlık çalışmaları ile desteklenmektedir. Tek yumurta ikizlerinde konkordans oranı %40-50 civarındayken, çift yumurta ikizlerinde bu oran %10-15'e düşmektedir. Bu fark, genetik faktörlerin hastalık üzerindeki belirgin etkisini ortaya koymaktadır. Aile geçmişinde şizofreni bulunan bireylerin, toplum ortalamasına göre hastalığa yakalanma riski anlamlı biçimde artmaktadır [84-85].

Bu bağlamda, aday gen çalışmaları (candidate gene studies) ve bağlantı analizleri (linkage analysis) gibi moleküler yöntemlerle kalıtımsal geçişin izlenmesi hedeflenmiştir. Özellikle *COMT, DISC1, NRG1, DTNBP1, DAOA* ve *SLC1A1* gibi genlerin şizofreniyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu genlerin etkisi genellikle küçük olup, poligenik etkileşimler ve gen-çevre etkileşimleri bu alanda öne çıkan araştırma konularındandır [84-85].

2.8.1.2 Moleküler Genetik Yöntemler ve Genom Taramaları

Moleküler düzeyde, hastalığın genetik temelini anlamak amacıyla hem aday gen analizi hem de genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) kullanılmaktadır. GWAS, hipotez bağımsız bir yaklaşımla çalışarak, binlerce genetik varyantın hastalıkla olan ilişkisini tarar. Şizofreni araştırmalarında, özellikle

kromozom 6p22.1, 8p21-22 ve 22q11.2 gibi bölgeler hastalıkla ilişkilendirilmiştir [84-85].

Özellikle 22q11.2 delesyonu sendromu (DiGeorge Sendromu), şizofreni gelişimi açısından yüksek risk faktörü olarak değerlendirilmekte olup, bu bireylerde şizofreni prevalansı genel toplum ortalamasının 25 katına kadar çıkabilmektedir [84-85].

Bununla birlikte, GWAS çalışmaları genellikle büyük örneklem grupları gerektirdiğinden, bu çalışmalar çoğunlukla uluslararası konsorsiyumlar kapsamında yürütülmektedir. Finlandiya'daki araştırma kültürü, bu tür büyük ölçekli biyogenetik çalışmalara bibliyometrik olarak katkı sunmaktadır [84-85].

2.8.1.3 Bibliyometrik ve Yayın Analizleriyle Şizofreni Genetik Araştırmalarının Değerlendirilmesi

Finlandiya'da yapılan bir analizde, 1996-2005 yılları arasında yayımlanan 265 makale değerlendirilmiş ve bu çalışmaların %45'inin biyolojik (genetik, nörogörüntüleme vb.) odaklı olduğu bulunmuştur. Bu oran, klinik-epidemiyolojik ve psikofarmakolojik çalışmalardan daha yüksektir. Genetik içerikli çalışmaların daha yüksek etki faktörlü dergilerde yayımlandığı ve daha fazla atıf aldığı tespit edilmiştir [84-85].

Ayrıca, genetik araştırmaların daha çok Finlandiya Ulusal Kamu Sağlığı Enstitüsü (NPHI) ve Oulu Üniversitesi gibi kurumlar tarafından üretildiği, uluslararası iş birliklerinin ise atıf sayısını artırdığı gösterilmiştir. Bibliyometrik değerlendirmeler sayesinde, şizofreni araştırmalarının ulusal düzeyde ne ölçüde katkı sunduğu ve hangi alt alanlarda yoğunlaştığı gibi sorulara yanıt üretilebilmektedir.

2.8.1.4 Moleküler ve Biyoinformatik Yönelimler: Geleceğin Perspektifi

Moleküler biyoloji teknikleri, şizofreni gibi genetik altyapısı karmaşık ve çok etmenli psikiyatrik bozuklukların biyolojik temelinin anlaşılmasında kritik bir rol oynamaktadır. Günümüzde şizofreni araştırmaları, yalnızca klasik genetik analizlerle sınırlı kalmayıp, genetik materyalin işlenmesi, çoğaltılması ve analizine olanak tanıyan gelişmiş moleküler yöntemleri de kapsamaktadır. Bu yöntemler, genetik varyasyonların saptanmasının yanı sıra bu varyasyonların gen ekspresyonu üzerindeki etkilerini ve çevresel faktörlerle etkileşimlerini de inceleme imkânı sunmaktadır [85].

Özellikle epigenetik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik gibi yeni nesil yaklaşımlar, şizofreninin etiyopatogenezine yönelik önemli bilgiler sağlamaktadır. Epigenetik araştırmalar; DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikroRNA'ların (miRNA) düzenleyici etkileri üzerinden çevresel etkenlerin genetik yatkınlıkla nasıl etkileşime girdiğini aydınlatmaktadır. Bu çalışmalar, bireyin yaşadığı çevresel stres faktörlerinin genetik yapının işleyişi üzerindeki düzenleyici etkilerini moleküler düzeyde göstermektedir [85]..

Ayrıca yüksek hacimli verilerin analizine olanak sağlayan biyoinformatik yaklaşımlar; genetik varyasyonların haritalanması, örüntü tanıma ve genetik risk skorlarının hesaplanmasında önemli avantajlar sunmaktadır. Yapay zekâ destekli analizlerle birlikte bu yöntemler, kişiselleştirilmiş tıbbi stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayarak şizofreni tedavisinde bireye özgü yaklaşımların mümkün olabileceğini göstermektedir [85].

Genetik varyasyonların doğrudan incelenmesine yönelik moleküler yöntemler moleküler biyoloji laboratuvarlarında rutin olarak uygulanmakta olup bu çalışmada DNA izolasyonu, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), agaroz jel elektroforezi ve Sanger dizileme teknikleri kullanılmıştır.

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Kapsamında Kullanılan Cihazlar

- Santrifüj cihazı (İsolab, 603.05.001)
- Vortex (BIOSAN, V-1 Plus)
- Isıtıcı blok (Test, T345HP)
- Mikropipet (İsolab, 0,5-10 µl)
- Mikropipet (İsolab, 10-100 µl)
- Mikropipet (İsolab, 100-1000 µl)
- PCR cihazı (Prima-TRİO)
- Spektrofotometre (Spectrum, Sp-200)
- UV transilluminator
- Elektronik Laboratuvar Terazisi (Desis, NHB)

3.2 Çalışma kapsamında kullanılan ürünler ve sarf malzemeler

- DNA izolasyon kiti (Zybio)
- Mikrosantrifüj tüpleri (1.5 mL)
- PCR tüpleri (0.2 mL)
- Taq DNA polimeraz enzimi
- dNTP karışımı
- Primerler (rs301434 ve rs301435)
- PCR tamponları ve $MgCl_2$ çözeltisi
- Agaroz
- Elektroforez tamponları (TAE)
- DNA boyası (Etidyum bromid)
- Jel döküm kalıbı ve taraklar (cleaver, MSCH01CE10)
- Pipet uçları (steril, filtreli)
- Eldiven, maske, laboratuvar önlüğü
- %70 etanol
- Distile su

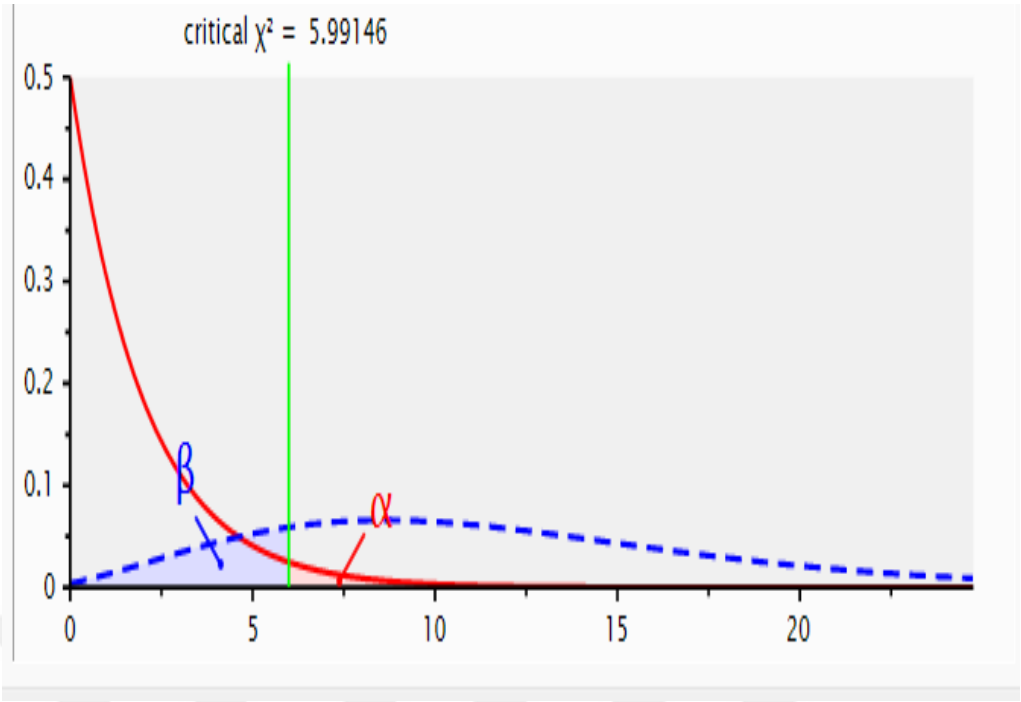
3.3 Örneklem Seçimi

Bu çalışmaya, DSM-5 tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış toplam 100 birey dahil edilmiştir. Katılımcılar, T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde takip ve tedavi edilen hastalar arasından seçilmiştir. Örneklem büyüklüğü, araştırmanın istatistiksel gücünü sağlamak amacıyla önceden yapılan güç analizi sonuçlarına göre belirlenmiştir. G*Power 3.1 yazılımı kullanılarak yapılan analizde, orta düzeyde bir etki büyüklüğü (Cohen's $w \approx 0.30$), %5 anlamlılık düzeyi ($\alpha=0.05$) ve %85 güç ($1-\beta=0.85$) varsayıldığında gerekli örneklem sayısının yaklaşık 90–110 birey arasında olduğu hesaplanmış; bu nedenle 100 hastadan oluşan bir örneklem hedeflenmiştir.

Çalışmada yalnızca hasta grubuna odaklanılmış, kontrol grubu oluşturulmamıştır. Bu kapsamda, örneklemde yer alan 100 hastanın her birinde SLC1A1 geninin rs301434 ve rs301435 polimorfizmlerinin varlığı incelenmiş, polimorfizm taşıyıcılığı açısından bireyler kendi içinde değerlendirilmiştir. Böylece hasta grubunda söz konusu polimorfizmlerin dağılımı belirlenmiş ve şizofreni patogenezi ile olan olası ilişkileri araştırılmıştır.

Katılımcıların seçiminde 18–64 yaş aralığında olma, şizofreni tanısının bir psikiyatri uzmanı tarafından doğrulanmış olması ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamış olması temel dahil edilme kriterleri olarak belirlenmiştir. Major nörolojik hastalık öyküsü, aktif madde veya alkol bağımlılığı, gebelik ya da kan örneğinden yeterli kalitede DNA elde edilememesi ise dışlama kriterleri arasında yer almıştır.

Araştırmaya katılan tüm bireylerden 2–3 mL EDTA'lı periferik venöz kan örneği alınmış ve genetik analiz için saklanmıştır. Çalışma, İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Etik Kurulu tarafından onaylanmış olup (Karar No: 2024/05-1268 Tarih: 07/05/2027) tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur alınmıştır.



Şekil 3. 1: Örneklem büyüklüğü planlamasında kullanılan güç analizine ait şematik gösterim; kritik χ^2 değeri ile Tip I hata (α) ve Tip II hata (β) bölgeleri.

3.4 Primer tasarımı

Çalışmada incelenen rs301434 ve rs301435 polimorfizmlerinin yer aldığı gen bölgelerinin çoğaltılması için özgül primerler tasarlanmıştır. Primer tasarımı sırasında Primer3 ve NCBI Primer-BLAST yazılımları kullanılmış, hedef bölgelerin referans dizileri NCBI GenBank veri tabanından elde edilmiştir. Tasarım aşamasında primerlerin uzunluğu 18–24 baz çifti, GC içeriği %40–60 aralığında olacak şekilde seçilmiş, dizilerin kendisiyle ya da birbirleriyle dimer oluşturma potansiyeli ve saç tokası (hairpin) yapısı oluşturma eğilimi kontrol edilmiştir.

Tablo 3. 1: rs301434 ve rs301435 polimorfizmlerinin amplifikasyonu için kullanılan primer dizileri ve PCR özellikleri

SNP	Primer Yönü	5’ → 3’	Tm (°C)	GC (%)	Uzunluk (bp)
Rs301434	Forward	CAGGGTTTCCAAGAGGGATCAGC	63.07(°C)	56.52	23
	Reverse	CCTCTGGGAACTGCTCTTCAG	60.07(°C)	57.14	21
Rs301435	Forward	CTGAAGAGCAGTTCCCAGAGG	60.07(°C)	57.14	21
	Reverse	TTCCAACTCACAGGAGCCAGTCG	64.53(°C)	56.52	23

Primerlerin bağlanma bölgeleri, polimorfizmin yer aldığı intronik bölgeleri kapsayacak şekilde belirlenmiş ve amplifikasyon ürün uzunluğu 200–500 bp aralığında tutulmuştur. Bu aralık, hem PCR verimliliğini artırmak hem de Sanger

dizileme sürecinde yüksek kalite kromatogram elde etmek amacıyla tercih edilmiştir. Tasarlanan primerler ticari olarak sentezlenmiş ve çalışma öncesinde stok çözeltileri hazırlanarak -20°C'de saklanmıştır.

Her iki polimorfizm için tasarlanan primerler, PCR optimizasyonu sırasında farklı annealing sıcaklıklarında denenmiş ve en iyi amplifikasyon veriminin elde edildiği koşullar seçilmiştir. Bu aşamada elde edilen PCR ürünleri agaroz jel elektroforezi ile doğrulanmış, ürün boylarının hedeflenen aralıkta olduğu teyit edilmiştir. Böylece primerlerin özgüllüğü ve amplifikasyon verimliliği çalışma başlamadan önce kesinleştirilmiştir.

3.5 DNA izolasyonu

Çalışmaya dahil edilen katılımcılardan alınan 2–3 mL EDTA'lı periferik venöz kan örneklerinden genomik DNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir. İzolasyon işlemi, Bioeksen Biyoteknoloji A.Ş. (Türkiye) tarafından üretilen Zybio DNA/RNA izolasyon kiti kullanılarak, üretici firmanın önerdiği protokol doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. Kan örnekleri izolasyon öncesinde +4°C'de kısa süreli olarak saklanmış, ardından DNA bütünlüğünün korunabilmesi için mümkün olan en kısa sürede işleme alınmıştır.

İzolasyon sırasında hücrelerin lizisi, proteinlerin uzaklaştırılması ve DNA'nın saflaştırılması için kitin sağladığı tampon sistemleri kullanılmıştır. Elde edilen DNA, kit protokolünde önerilen şekilde elüsyon tamponu içerisinde çözündürülmüş ve -20°C'de uzun süreli saklama için depolanmıştır.

DNA örneklerinin konsantrasyon ve saflık ölçümleri, NanoDrop spektrofotometre ile yapılmıştır. Saflık oranı A260/A280=1.8–2.0 aralığında olan örnekler genetik analizler için uygun kabul edilmiştir. Bu aralık dışında kalan örnekler (protein, RNA veya fenolik bileşik kontaminasyonu gösterebilecek örnekler) çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca seçilen bazı örneklerde DNA bütünlüğü %1'lik agaroz jel elektroforezi ile doğrulanmış, yüksek molekül ağırlıklı bantların gözlenmesi izolasyon kalitesini desteklemiştir.

Bu işlemler sonucunda tüm katılımcılardan, sonraki PCR ve dizileme aşamalarında kullanılmak üzere yeterli miktar ve kalitede genomik DNA elde edilmiştir.

3.6 PCR Optimizasyonu ve PCR çalışmaları

İzolasyonu tamamlanan genomik DNA örnekleri, SLC1A1 geninin rs301434 ve rs301435 polimorfizmlerini içeren bölgelerin çoğaltılması amacıyla Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) yöntemi ile amplifiye edilmiştir. PCR çalışmaları, DNA izolasyonu sonrası elde elde edilen genomik DNA'lar kullanılarak, standart protokoller doğrultusunda gerçekleştirilmiştir.

PCR reaksiyonları, toplam 25 µL hacimde hazırlanmıştır. Her reaksiyon karışımı şu bileşenleri içermektedir: 12.5 µL 2X Master Mix (Taq DNA polimeraz, dNTP ve $MgCl_2$ içeren), 1 µL ileri (forward) primer (10 µM), 1 µL geri (reverse) primer (10 µM), yaklaşık 50 ng DNA şablonu ve nükleazsız su ile tamamlanan 25 µL toplam hacim. Negatif kontrol için DNA şablonu yerine saf su eklenmiş, böylece olası kontaminasyon riskleri kontrol edilmiştir.

PCR döngü koşulları, hedef bölgelerin verimli ve özgül amplifikasyonunu sağlamak üzere optimize edilmiştir. İlk denatürasyon 95°C'de 5 dakika sürdürülmüş, ardından 35 döngü boyunca 95°C'de 30 saniye denatürasyon, primerlerin erime sıcaklıklarına (Tm) uygun olarak 56–60°C aralığında 30 saniye annealing, 72°C'de 45 saniye uzama adımları uygulanmıştır. Reaksiyonlar, 72°C'de 5 dakikalık son uzatma adımı ile tamamlanmıştır.

Elde edilen PCR ürünleri, %1,5'lik agaroz jel elektroforezi ile kontrol edilmiş, 100 bp DNA ladder kullanılarak bant boyları doğrulanmıştır. Her iki polimorfizme ait primerler hedef bölgelerde beklenen büyüklükte ürünler vermiş, bu sayede amplifikasyonun özgüllüğü ve optimizasyonun uygunluğu teyit edilmiştir.

Bu aşama sonunda elde edilen PCR ürünleri, ileri aşamada gerçekleştirilecek saflaştırma ve Sanger dizileme analizleri için saklanmıştır.

3.7 Jel Elektroforezi

PCR ile elde edilen amplikonların varlığı ve boyutlarının doğrulanması amacıyla agaroz jel elektroforezi uygulanmıştır. Bu amaçla, %1,5 oranında agaroz, 1x TBE tamponu içerisinde çözündürülerek jel hazırlanmış ve jel içerisine Etidyum Bromür boyası eklenmiştir.

PCR ürünleri, 5 µL PCR ürünü + 1 µL yükleme tamponu karışımı halinde jeldeki kuyucuklara yüklenmiş, moleküler ağırlık karşılaştırması için 100 bp DNA ladder

kullanılmıştır. Elektroforez işlemi 100 V'de yaklaşık 40 dakika süreyle yürütülmüştür.

Elektroforez sonrasında bantlar, UV transilluminatör altında görüntülenmiş ve PCR ürünlerinin boyutları ladder ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Elde edilen bantların hedeflenen bölgeler için beklenen büyüklükte olduğu görülmüş, böylece amplifikasyonun özgüllüğü doğrulanmıştır.

Bu aşama ile birlikte, her iki polimorfizme ait bölgelerin PCR ile başarıyla çoğaltıldığı teyit edilmiştir. Elde edilen ürünler, dizileme öncesi saflaştırma adımına aktarılmıştır.

3.8 PCR sonrası PCR ürün saflaştırılması

PCR amplifikasyonları tamamlandıktan sonra elde edilen ürünler, ileri aşamada gerçekleştirilecek Sanger dizileme analizlerinde güvenilir sonuçlar elde edilebilmesi amacıyla saflaştırılmıştır. Saflaştırma işlemi, PCR karışımında bulunan fazla primerler, dNTP'ler, enzim kalıntıları ve tampon bileşenlerinin uzaklaştırılması için gerçekleştirilmiştir.

Bu amaçla spin kolon esaslı bir saflaştırma yöntemi uygulanmıştır. PCR ürünleri, üretici firmanın önerdiği protokol doğrultusunda hazırlanmış kolonlara yüklenmiş, santrifüj ile istenmeyen bileşenler uzaklaştırılmıştır. Ardından DNA, uygun tampon ile yıkama basamaklarından geçirilmiş ve saf DNA, elüsyon tamponu ile kolonlardan ayrıştırılmıştır.

Spin kolon metodunun tercih edilmesi, hızlı uygulanabilir olması ve yüksek saflıkta DNA elde edilmesini sağlaması nedeniyle özellikle Sanger dizileme gibi hassas analizler için uygun bulunmuştur. Saflaştırma sonrasında elde edilen ürünler -20°C'de saklanmış ve dizileme aşamasında doğrudan kullanılmıştır.

Bu adım sonucunda, PCR ürünleri içerisindeki olası inhibitörler ve artakalan reaksiyon bileşenleri etkin biçimde uzaklaştırılmış, böylece dizileme reaksiyonlarının güvenilirliği ve kromatogram kalitesi artırılmıştır.

3.9 Konsantrasyon ölçümleri

PCR sonrası spin kolon yöntemi ile saflaştırılan DNA ürünlerinin konsantrasyon ve saflık ölçümleri, NanoDrop spektrofotometre kullanılarak

yapılmıştır. Ölçümler 260 nm ve 280 nm dalga boylarında gerçekleştirilmiş, her örneğin saflık oranı (A260/A280) değerlendirilmiştir.

Elde edilen sonuçlara göre tüm örneklerin saflık değerleri 1.8–2.0 aralığında bulunmuş, bu da DNA örneklerinin protein veya RNA kontaminasyonu içermediğini göstermiştir. Ayrıca konsantrasyon değerlerinin dizileme analizleri için yeterli aralıkta olduğu belirlenmiştir. Böylece tüm örnekler, ileri aşamada gerçekleştirilecek Sanger dizileme çalışmaları için uygun kabul edilmiştir.

3.10 Sanger Dizileme

Sanger dizileme analizleri, İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Yaşam Bilimleri Laboratuvarı'nda PCR ürünlerinin spin kolon yöntemi ile saflaştırılmasının ardından gerçekleştirilmiştir. DNA konsantrasyon ölçümleri Triogen Biyoteknoloji laboratuvarında NanoDrop spektrofotometre kullanılarak yapılmış, dizileme için uygun konsantrasyona sahip örnekler Triogen Biyoteknoloji aracılığıyla Eurofins Genomics firmasına gönderilmiştir.

Firmaya gönderilen saflaştırılmış PCR ürünleri, üretici firmanın dizileme protokolüne uygun olarak işlenmiş ve analizler ABI 3500 Genetic Analyzer cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Dizileme sonuçları, elde edilen ham veri dosyaları (.ab1 formatı) kullanılarak Chromas ve BioEdit yazılımları ile analiz edilmiş; sekans kalitesi değerlendirilmiş ve referans insan genom dizileri (NCBI GenBank) ile hizalanarak rs301434 ve rs301435 polimorfizmlerine ait baz değişiklikleri incelenmiştir.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1 Bulgular

4.1.1 Demografik ve Klinik Özellikler

Çalışmaya başlangıçta 100 birey dahil edilmiş; ancak DNA kalitesi yetersiz bulunan iki numune analiz dışı bırakılmıştır. Bu nedenle istatistiksel değerlendirmeler toplam 98 birey üzerinden yürütülmüştür.

Katılımcıların yaş dağılımında en genç birey 18, en yaşlı birey 64 yaşındadır; ortalama yaş 36,8 ± 9,6 yıl olarak hesaplanmıştır. Eğitim süresi ortalama 8,1 ± 3,9 yıl olup örneklemin ağırlıklı olarak ilkokul ve ortaöğretim düzeyinde eğitime sahip olduğu görülmüştür.

Sosyodemografik değişkenler incelendiğinde, katılımcıların %10,2'si (n=10) aktif olarak çalışmakta olup %89,8'i (n=88) herhangi bir işte çalışmamaktadır. (Eğer gerçekten n=98'de durum buysa bu şekilde kalır; eğer çalışma durumu bilgisi 2 kişide eksikse, tabloya "Eksik veri (n=2)" eklenmelidir.) Sigara kullanımı açısından değerlendirildiğinde, bireylerin %77'sının (n=77) sigara kullandığı, %22'ünün (n=22) sigara kullanmadığı saptanmıştır. (Aynı şekilde, sigara verisi iki kişide eksikse ayrıca belirtilmelidir.)

Tablo 4. 1: Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri (n=98)

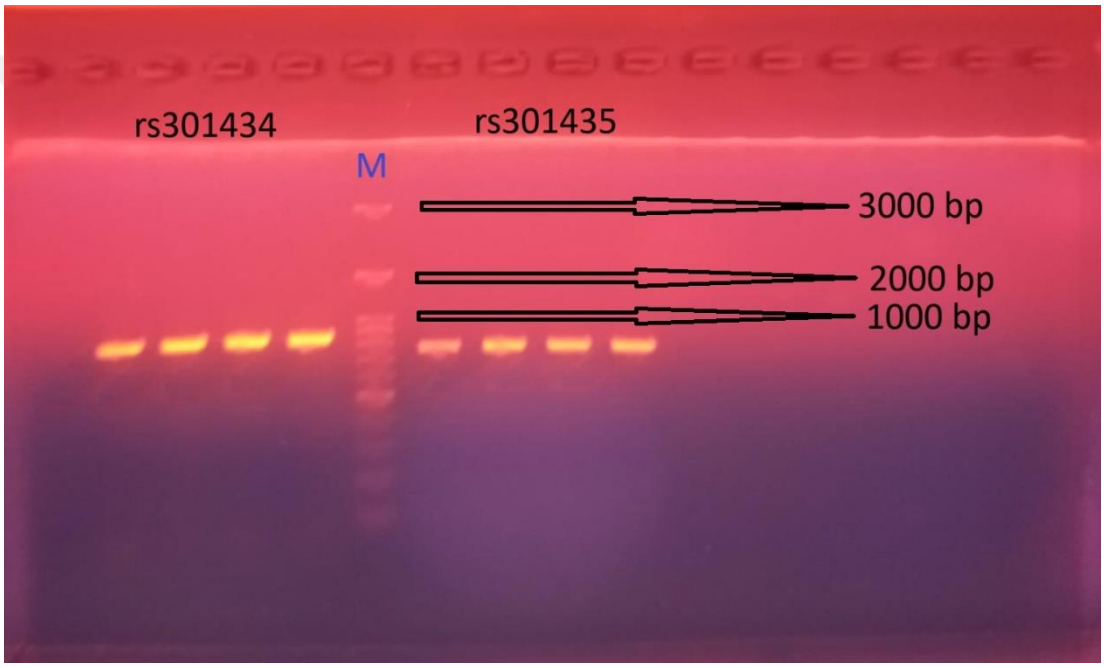
Değişken	**Ortalama ± SS / n (%)**
Yaş (yıl)	36,8 ± 9,6
Eğitim süresi (yıl)	8,1 ± 3,9
Çalışma durumu – Çalışıyor	10 (%10,2)
Çalışma durumu – Çalışmıyor	88 (%%89,8)
Sigara kullanımı – Evet	76 (%76,0)
Sigara kullanımı – Hayır	22 (%22,0)
Hastalık başlangıç yaşı (yıl)	24,8 ± 7,1
Tedaviye başlama yaşı (yıl)	25,5 ± 7,1
PANSS – Pozitif belirtiler	28,2 ± 5,6
PANSS – Negatif belirtiler	23,9 ± 5,8
PANSS – Genel psikopatoloji	43,4 ± 5,6

Hastalık seyri ile ilişkili değişkenlerde ortalama hastalık başlangıç yaşı 24,8 ± 7,1 yıl; tedaviye başlama yaşı 25,5 ± 7,1 yıl olarak bulunmuştur. Klinik belirti şiddeti

PANSS ölçeği ile değerlendirildiğinde pozitif belirtiler alt ölçeği 28,2 ± 5,6; negatif belirtiler alt ölçeği 23,9 ± 5,8 ve genel psikopatoloji alt ölçeği 43,4 ± 5,6 olarak saptanmıştır. Örneklemin sosyodemografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

4.1.2 Moleküler Analiz ve Veri Kalitesi

Bu çalışmada SLC1A1 genindeki rs301434 ve rs301435 polimorfizmlerinin genotiplenmesi amacıyla Sanger dizileme yöntemi kullanılmıştır. Elde edilen elektroforegramlar baz çağırma algoritmaları ile değerlendirilmiş; heterozigot pozisyonlar karakteristik çift tepe morfolojisi dikkate alınarak doğrulanmıştır.



Şekil 4. 1: SLC1A1 genine ait rs301434 ve rs301435 polimorfizmlerinin amplifikasyonu sonrası elde edilen PCR ürünlerinin agaroz jel elektroforez görüntüsü. M: DNA marker

Hedef bölgeyi kapsayan 700–800 bp uzunluğunda PCR ürünleri elde edilmiş ve dizileme işlemi her iki SNP için de analiz setinde %100 (98/98) başarı ile tamamlanmıştır. Başlangıç örnek setine göre genel dizileme oranı %98 (98/100), eksik genotip oranı ise %0 olarak hesaplanmıştır.

Hardy–Weinberg dengesi (HWE) analizinde rs301434 için p=0,568, rs301435 için p=0,85 bulunmuş; her iki varyantın da HWE ile uyumlu olduğu görülmüştür. Bu bulgular, genotiplerin teknik olarak güvenilir biçimde elde edildiğini ve sistematik genotipleme hatasına işaret eden bir sapma bulunmadığını göstermektedir.

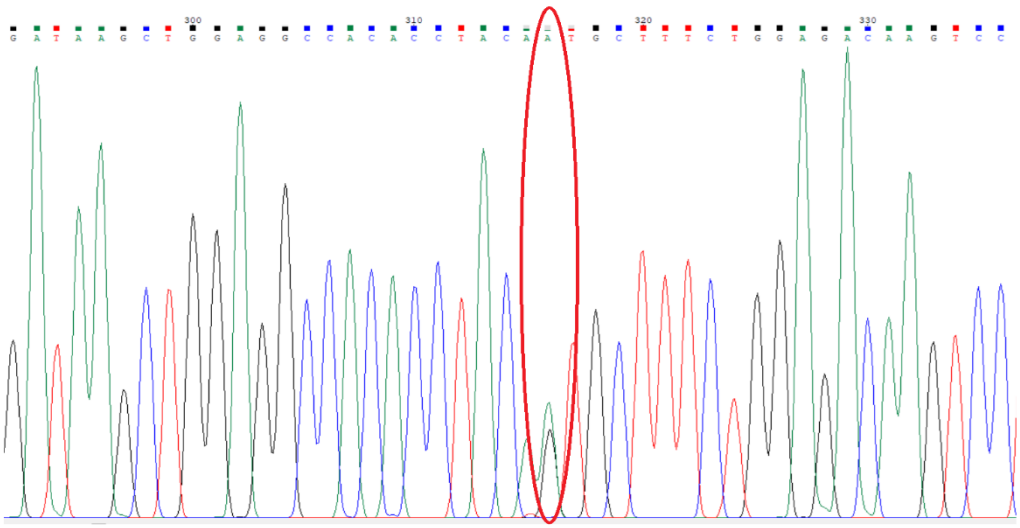
Tablo 4. 2: Moleküler analiz ve veri kalitesi özet metrikleri

Ölçüt	**rs301434**	**rs301435**
Başlangıç numune sayısı	100	100
Analize dahil edilen (n)	98	98
Analiz dışı (n)	2	2
Amplikon uzunluğu (bp)	700–800	700–800
Genotip dizileme oranı (analiz seti)	%100 (98/98)	%100 (98/98)
Eksik genotip oranı	%0	%0
Alel frekansı (C/T, %)	46,9 / 53,1	52,0 / 48,0
HWE p-değeri	0,568	0,85

Moleküler analiz sonuçları elde edilen dizileme verileri üzerinden değerlendirilmiştir. Her iki polimorfizmde de DNA kalitesi, amplifikasyon başarısı ve genotip güvenilirliği uluslararası standartlarla uyumlu bulunmuştur. Hardy–Weinberg dengesi testinde anlamlı sapma gözlenmemiştir ($p > 0.05$).

4.1.3 rs301434 Polimorfizmi: Hasta Grubunda Genotip ve Alel Dağılımları

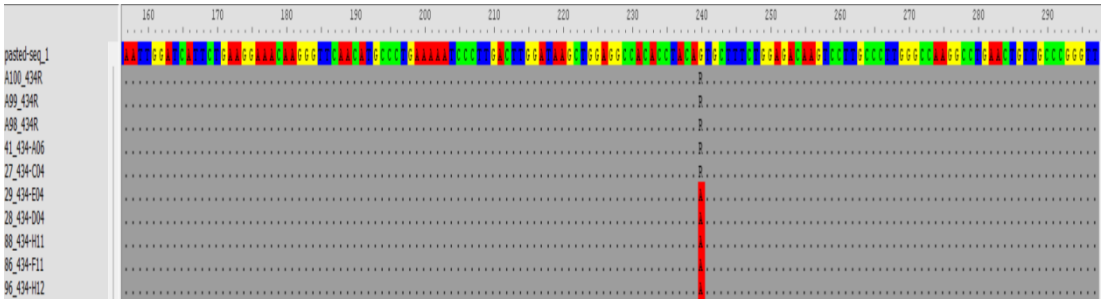
SLC1A1 geninde yer alan rs301434 polimorfizmi, 9. kromozomun kısa kolunda (Chr9:4582082) konumlanan intronik bir tek nükleotid değişimidir (C>T). Bu varyantın şizofreni ile olası ilişkisini değerlendirmek amacıyla, hasta grubundaki genotip ve alel dağılımları analiz edilmiştir.



Şekil 4. 2: rs301434 polimorfizmine ait heterozigot genotipi gösteren Sanger sekans kromatogramı. Kırmızı ile işaretlenen pozisyonda üst üste binen çift pik nükleotid değişimini göstermektedir.

Çalışmaya dahil edilen 98 şizofreni hastasında rs301434 polimorfizmine ait genotip dağılımları incelendiğinde, en sık gözlenen genotip heterozigot C/T olarak saptanmıştır (n=46; %46,9). Bunu homozigot T/T genotipi (n=29; %29,6) ve C/C genotipi (n=23; %23,5) izlemiştir. Alel düzeyinde yapılan değerlendirmede, T

alelinin frekansı %53,1 (n=104), C alelinin frekansı ise %46,9 (n=92) olarak hesaplanmıştır.



Şekil 4. 3: SLC1A1 genine ait rs301434 polimorfizminin belirlenmesine yönelik çoklu dizi hizalaması. A, T, G ve C harfleri sırasıyla adenin, timin, guanin ve sitozin nükleotidlerini göstermekte olup R kodu A ve G bazlarının birlikte bulunduğu heterozigot genotipi ifade etmektedir.

Genotip dağılımlarının popülasyon dengesine uygunluğu Hardy–Weinberg dengesi (HWE) testi ile değerlendirilmiş ve rs301434 varyantı için HWE p-değeri 0,568 olarak bulunmuştur. Bu sonuç, genotip dağılımlarının teorik beklentilerle uyumlu olduğunu ve örneklemde sistematik bir genotipleme hatası bulunmadığını göstermektedir.

Hasta grubunda elde edilen alel frekansları, Avrupa referans popülasyonu verileri ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Avrupa referans popülasyonunda rs301434 için C aleli yaklaşık %56–57, T aleli ise %43–44 oranında bildirilirken, çalışmamızda C alelinin daha düşük (%46,9), T alelinin ise daha yüksek (%53,1) frekansta olduğu saptanmıştır. Yapılan ki-kare analizi bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermiştir ($\chi^2 = 6,14$; $p = 0,013$). Fisher kesinlik testi de benzer şekilde anlamlı sonuç vermiştir ($p = 0,015$).

Avrupa referans popülasyonu ile yapılan karşılaştırmada hesaplanan odds oranı (OR), C aleli için 0,68 (95% GA: 0,50–0,92) olarak bulunmuştur. Bu sonuç, C alelinin hasta grubunda daha düşük frekansta bulunduğunu ve olası koruyucu bir etki yönünde ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık T alelinin hasta grubunda göreceli olarak daha yüksek frekansta bulunması, bu alelin şizofreni ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir.

Genetik model analizlerinde, rs301434 polimorfizmi için baskın model anlamlı bulunmuştur ($p = 0,024$). Bu bulgu, heterozigot ve homozigot T aleli taşıyıcılarının birlikte değerlendirildiği durumda, genotip dağılımının hasta grubunda Avrupa

referans popülasyonundan anlamlı biçimde farklılaştığını göstermektedir. Resesif model analizinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, rs301434 polimorfizminin şizofreni ile ilişkili olabileceği, özellikle alel düzeyinde Avrupa referans popülasyonuna kıyasla anlamlı bir farklılık gösterdiği görülmektedir. İntronik bir varyant olması nedeniyle rs301434'ün, SLC1A1 gen ekspresyonu veya düzenleyici mekanizmalar üzerinden glutamat taşıyıcı işlevini dolaylı biçimde etkileyebileceği ve bu yolla hastalık patofizyolojisine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

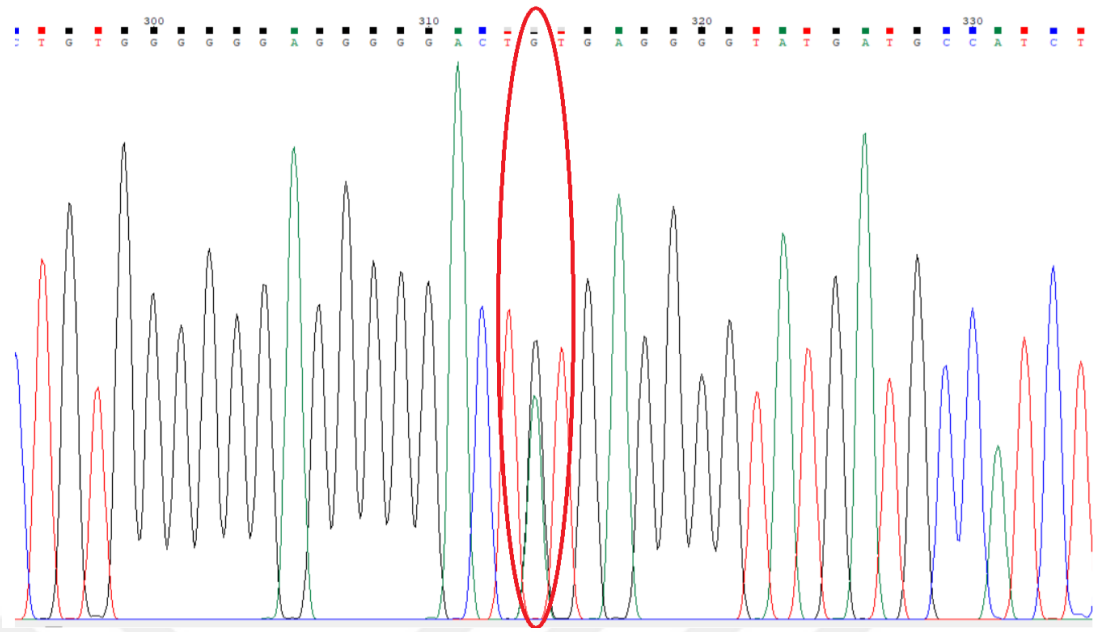
Tablo 4. 3: SLC1A1 genine ait rs301434 polimorfizminin hasta grubu ve Avrupa referans popülasyonundaki genotip ve alel dağılımı

Genotip / Alel	**Hasta grubu (n=98) n (%)**	**Avrupa referans pop. (%)**
CC	23 (23,5)	32,4
CT	46 (46,9)	48,3
TT	29 (29,6)	19,3
C aleli	92 (46,9)	56,6
T aleli	104 (53,1)	43,4

Hasta grubunda T alelinin Avrupa referans popülasyonuna göre daha yüksek frekansta bulunması (53,1% vs. 43,4%), bu alelin şizofreni ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir.

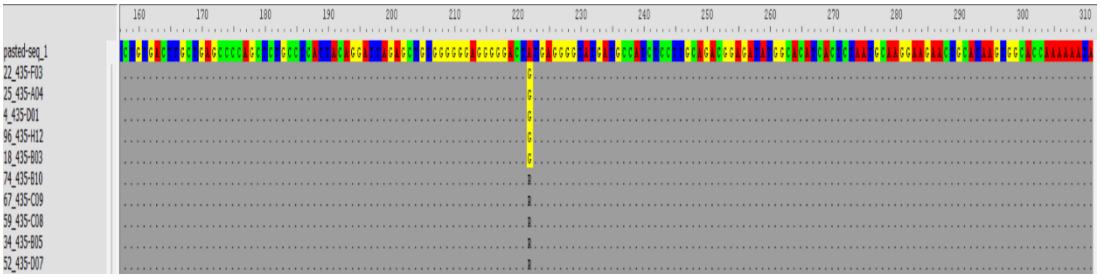
4.1.4 rs301435 Polimorfizmi: Hasta Grubunda Genotip ve Alel Dağılımları

SLC1A1 genine ait rs301435 polimorfizmi, 9. kromozomun kısa kolunda (Chr9:4582649) yer alan intronik bir tek nükleotid değişimidir (C>T). Bu varyantta referans (wild-type) alel C, alternatif (mutant) alel T olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda genotip ve alel dağılımları bu iki temel alel üzerinden değerlendirilmiştir.



Şekil 4. 4: rs301435 polimorfizmine ait heterozigot genotipi gösteren Sanger sekans kromatogramı. Kırmızı ile işaretlenen pozisyonda üst üste binen çift pik nükleotid değişimini göstermektedir.

Analiz edilen 98 şizofreni hastasında rs301435 polimorfizmine ait en sık gözlenen genotip heterozigot C/T olmuştur (n=48; %49,0). Bunu C/C (n=27; %27,6) ve T/T (n=23; %23,5) genotipleri izlemiştir. Alel düzeyinde yapılan değerlendirmede C alelinin frekansı %52,0, T alelinin frekansı %48,0 olarak hesaplanmıştır. Buna göre, referans C alelinin hasta grubunda az da olsa baskın olduğu görülmektedir.



Şekil 4. 5: SLC1A1 genine ait rs301434 polimorfizminin belirlenmesine yönelik çoklu dizi hizalaması. A, T, G ve C harfleri sırasıyla adenin, timin, guanin ve sitozin nükleotidlerini göstermekte olup R kodu A ve G bazlarının birlikte bulunduğu heterozigot genotipi ifade etmektedir.

Genotip dağılımlarının teorik beklentilerle uyumunu değerlendirmek amacıyla yapılan Hardy–Weinberg dengesi (HWE) testinde p=0,85 değeri elde edilmiştir. Bu sonuç, dağılımların popülasyon dengesiyle uyumlu olduğunu ve sistematik genotipleme hatasının bulunmadığını göstermektedir.

Avrupa kökenli popülasyonlarla (1000 Genomes Project, EUR; n≈191.000) karşılaştırıldığında, Avrupa genelinde C aleli %44,3, T aleli %55,7 oranında bildirilmektedir. Çalışmamızda ise C alelinin %52,0, T alelinin %48,0 oranında

bulunması, C alelinin hasta grubunda referansa göre yaklaşık %8 daha yüksek, T alelinin ise %8 daha düşük frekansta olduğunu göstermektedir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (χ^2=4,21; p=0,040).

Alt popülasyon düzeyinde incelendiğinde, Avrupa kökenli alt gruplardan Utah grubunda C aleli %59, Finlandiya grubunda %49, Büyük Britanya grubunda %48, İspanya grubunda %45, Toskana grubunda ise %43 oranında bildirilmektedir. Bu değerlere göre, çalışmamızdaki C alel frekansı (%52,0) Avrupa alt-popülasyon ortalamasının hafif üzerindedir ve özellikle Kuzey Avrupa kökenli alt gruplara yakınlık göstermektedir.

Global düzeyde değerlendirildiğinde, Afrika popülasyonlarında C aleli %39, T %61, Amerika kökenli popülasyonlarda C %33, T %67, Doğu Asya popülasyonlarında C %15, T %85, Güney Asya popülasyonlarında C %51, T %49 oranlarında rapor edilmiştir. Bu geniş varyasyon, rs301435 varyantının coğrafi ve etnik olarak belirgin farklılık gösteren bir SNP olduğunu ortaya koymaktadır.

Tablo 4. 4: SLC1A1 genine ait rs301435 polimorfizminin hasta grubu ve Avrupa referans popülasyonundaki genotip ve alel dağılımı

Genotip / Alel	**Hasta grubu (n=98) n (%)**	**Avrupa referans pop. (%)**
CC	27 (27,6)	31,3
CT	48 (49,0)	48,9
TT	23 (23,5)	19,8
C aleli	102 (52,0)	55,7
T aleli	94 (48,0)	44,3

Hasta grubunda C alelinin frekansı (%52,0), Avrupa referans popülasyonuna (%44,3) kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır (χ^2 testi, $p<0.05$). Bununla birlikte, karşılaştırmanın referans popülasyon verileri üzerinden yapılmış olması nedeniyle, rs301435 varyantının şizofreni ile ilişkisine dair yorumlar temkinli biçimde değerlendirilmelidir.

4.1.5 rs301434 ve rs301435'in Birlikte Analizi: Haplotip Dağılımları, LD Bulguları ve Klinik İlişkiler

SLC1A1 geninde yer alan rs301434 ve rs301435 polimorfizmleri, 9. kromozomun kısa kolunda (Chr9:4582082–4582649) birbirine yakın konumlarda bulunan intronik tek nükleotid değişimleridir. Bu fiziksel yakınlık nedeniyle, her iki varyantın birlikte kalıtım (haplotip) ve bağlantı dengesizliği (linkage disequilibrium, LD) açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 98 şizofreni hastasında her iki SNP'ye ait genotip kombinasyonları incelenmiş ve birey düzeyinde diplotip dağılımları belirlenmiştir. En sık gözlenen kombinasyon rs301434 C/T – rs301435 C/T olup 45 bireyde saptanmıştır. Bunu rs301434 T/T – rs301435 C/C (n=27) ve rs301434 C/C – rs301435 T/T (n=22) kombinasyonları izlemiştir. Diğer kombinasyonlar ise oldukça düşük sıklıkta gözlenmiştir.

Bu genotip kombinasyonlarından hareketle, iki lokus arasındaki haplotip frekansları Beklenti–Maksimizasyon (Expectation–Maximization, EM) algoritması kullanılarak tahmin edilmiştir. Analiz sonucunda örneklemde dört olası haplotipin bulunduğu belirlenmiştir. Buna göre en sık gözlenen haplotip T–C olup %52,03 frekansında saptanmıştır. İkinci en yaygın haplotip C–T (%45,91) olarak hesaplanmıştır. C–C ve T–T haplotipleri ise her biri %1,03 oranında gözlenmiş ve oldukça nadir bulunmuştur.

Bu dağılım, rs301434 lokusundaki T alelinin sıklıkla rs301435 lokusundaki C aleli ile birlikte taşındığını göstermektedir. Alternatif alellerin belirli kombinasyonlar halinde birlikte kalıtılması, bu iki varyant arasında güçlü bir genetik ilişki bulunduğuna işaret etmektedir.

Bağlantı dengesizliği analizi sonucunda $D = –0,2387$, $D' = –0,9586$ ve $r^2 = 0,9189$ değerleri elde edilmiştir. Yüksek r^2 değeri (≈0,92), rs301434 ve rs301435 varyantları arasında güçlü bir korelasyon bulunduğunu göstermektedir. D' değerinin mutlak olarak 1'e yakın olması ise bu iki SNP'nin aynı haplotip blok içerisinde yer aldığını ve rekombinasyonun oldukça sınırlı olduğunu düşündürmektedir. Negatif D değeri, alellerin birlikte görülme yönünün referans dağılımdan sapma gösterdiğini, ancak bu sapmanın yapısal bağlantıyı bozmadığını göstermektedir.

Tablo 4.5'te rs301434 ve rs301435 polimorfizmlerine ait EM algoritması ile tahmin edilen haplotip frekansları, Tablo 4.6'da ise iki varyant arasındaki bağlantı dengesizliği ölçütleri özetlenmiştir.

Bu bulgular, SLC1A1 geninin intronik bölgesinde yer alan rs301434 ve rs301435 varyantlarının bağımsız etkilerden ziyade haplotip düzeyinde birlikte değerlendirilmesinin daha anlamlı olabileceğini göstermektedir. Güçlü bağlantı dengesizliği, bu bölgedeki düzenleyici genetik etkilerin tekil SNP'ler yerine haplotip yapısı üzerinden ortaya çıkabileceğine işaret etmektedir.

Tablo 4. 5: rs301434 ve rs301435 polimorfizmlerinin haplotip dağılımları ve bağlantı dengesizliği ölçütleri (n=98, toplam 196 kromozom)

Haplotip	EM ile Tahmin Edilen Frekans	Yüzde (%)
T–C	0,5203	52,0
C–T	0,4591	45,9
C–C	0,0103	1,0
T–T	0,0103	1,0

EM algoritması kullanılarak haplotip frekansları tahmin edilmiştir. En yüksek oranda gözlenen haplotip T–C olup (%52,0), hasta grubunda baskın kombinasyon olarak belirlenmiştir. C–T haplotipi ise ikinci en yaygın haplotip olup (%45,9) hasta grubundaki alel kombinasyonlarının büyük kısmını oluşturmaktadır. C–C ve T–T haplotipleri oldukça düşük frekanslarda (%1,0) saptanmıştır.

Tablo 4. 6: rs301434 ve rs301435 polimorfizmleri arasındaki bağlantı dengesi (Linkage Disequilibrium, LD) ölçütleri

LD Ölçütleri	Değer	Yorum
D	–0,2387	Aleller arasında negatif LD
D′	–0,9586	Yaklaşık tam bağlantı (yüksek D′)
r^2	0,9189	Güçlü korelasyon (yüksek r^2)

EM algoritması ile tahmin edilen haplotip frekanslarına dayalı olarak bağlantı dengesizliği (LD) ölçütleri hesaplanmıştır. r^2 = 0,9189 değeri, rs301434 ve rs301435 lokusları arasında yüksek derecede korelasyon bulunduğunu göstermektedir. D′ değerinin mutlak olarak 1'e yakın olması ($|D'|$ = 0,9586), bu iki varyantın büyük ölçüde birlikte kalıtıldığını ve aynı haplotip blok içerisinde yer aldığını düşündürmektedir. Negatif D değeri, alellerin birlikte görülme yönünün beklenen dağılımdan sapma gösterdiğini, ancak lokuslar arasındaki yapısal bağlantının korunduğunu göstermektedir.

4.1.6 Duyarlılık Analizleri ve Sağlamlık Kontrolleri

Bu çalışmada kullanılan genotipleme verilerinin güvenilirliği ve analiz sonuçlarının metodolojik sağlamlığı, çok yönlü duyarlılık ve kalite kontrol adımlarıyla değerlendirilmiştir. Araştırma başlangıcında toplam 100 DNA örneği analiz kapsamına alınmış; ancak iki örneğin DNA bütünlüğü ve saflığının yetersiz bulunması nedeniyle bu numuneler istatistiksel analizlerin dışında bırakılmıştır. Böylece analizler 98 örnek üzerinden yürütülmüştür.

DNA kalitesi, spektrofotometrik ölçümle değerlendirilen 260/280 oranı ve elektroforetik bant bütünlüğü kriterleri göz önüne alınarak belirlenmiştir. Saflık oranı düşük veya amplifikasyon başarısı yetersiz numuneler dışlanmıştır. Sanger dizileme yöntemi, hedef bölgede 700–800 baz çifti uzunluğundaki amplikonlar üzerinden yürütülmüş, her iki polimorfizm için de (rs301434 ve rs301435) dizileme kalitesi yüksek seviyede elde edilmiştir.

Analize dahil edilen örneklerde genotip dizileme oranı her iki polimorfizm için %100 (98/98) olup, eksik genotip oranı %0 olarak bulunmuştur. Bu sonuç, tüm örneklerin güvenilir biçimde okunabildiğini ve veri kaybı olmadığını göstermektedir.

Verilerin doğruluğu, HWE testi ile kontrol edilmiştir. rs301434 varyantı için HWE p=0,568, rs301435 varyantı için HWE p=0,85 bulunmuştur. Her iki değer de populasyon dengesinden sapma göstermediği için sistematik genotipleme hatasına veya örnekleme yanlılığına işaret eden bir durum gözlenmemiştir. Bu durum, genotip dağılımlarının istatistiksel olarak güvenilir olduğunu doğrulamaktadır.

Ek olarak, örneklem dağılımının homojenliği demografik ve klinik değişkenler açısından da incelenmiştir. Katılımcıların yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi ve sigara kullanımı gibi temel değişkenlerinde aşırı uç değer veya sistematik eksiklik gözlenmemiştir. Böylece analizlerde örneklem varyasyonundan kaynaklanabilecek olası yanlılık riskleri minimize edilmiştir.

Tüm bu kalite kontrol ve duyarlılık analizleri sonucunda, çalışma kapsamında elde edilen genetik verilerin uluslararası kabul gören kalite kriterlerini karşıladığı belirlenmiştir. Örneklemden veya genotipleme sürecinden kaynaklanan sistematik bir hata ya da ölçüm yanlılığına işaret eden herhangi bir bulguya rastlanmamıştır. Bu durum, genotip dağılımları ve haplotip analizlerine dayalı sonuçların metodolojik açıdan sağlam ve güvenilir bir temele dayandığını göstermektedir.

4.1.7 Güç Analizi

Çalışmaya başlangıçta 100 birey dahil edilmiş, DNA kalitesi yetersiz bulunan iki örnek dışlanmış ve analizler 98 birey üzerinden yürütülmüştür. Güç analizinde anlamlılık düzeyi (α) 0,05, etki büyüklüğü 0,3 olarak alınmış ve istatistiksel güç (1–β) %84 olarak hesaplanmıştır.

Bu örneklem büyüklüğü, tek nükleotid polimorfizmleri (rs301434 ve rs301435) düzeyinde alel frekanslarının güvenilir biçimde değerlendirilmesi için yeterli kabul edilmiştir. Ancak genotip-fenotip ilişkilerinin değerlendirilmesinde istatistiksel gücün sınırlı kalabileceği belirlenmiştir.

Tablo 4. 7: İstatistiksel güç analizi ve değerlendirme ölçütleri

Ölçüt	**Değer**
Başlangıç örnek sayısı	100
Analize dahil edilen	98
Test türü	Ki-kare (χ^2)
Anlamlılık düzeyi (α)	0,05
Etki büyüklüğü	0,3
İstatistiksel güç ($1-\beta$)	%84

Güç analizi G*Power 3.1 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Analizlerde %5 anlamlılık düzeyi (α = 0,05) ve orta etki büyüklüğü (w = 0,3) varsayılmıştır. Buna göre, 98 bireyden oluşan örneklem büyüklüğü ile elde edilen istatistiksel güç %84 olup, çalışma popülasyonunun hedeflenen parametreleri değerlendirmek için yeterli düzeydedir.

4.2 Tartışma

Şizofreni, karmaşık genetik altyapısı ve çok faktörlü etiyolojisi nedeniyle nöropsikiyatrik bozukluklar arasında en fazla araştırılan hastalıklardan biridir. Geleneksel olarak hastalığın kökeni dopaminerjik hipotez çerçevesinde ele alınmış; pozitif semptomların dopamin artışı, negatif semptomların ise dopamin yetersizliğiyle ilişkilendirildiği modeller öne çıkmıştır [47]. Ancak son yirmi yılda yapılan nörogenetik, nörokimyasal ve nörogörüntüleme çalışmaları, tek başına dopamin ekseninin hastalığın karmaşıklığını açıklamakta yetersiz kaldığını ortaya koymuştur [49,50]. Bu bulgular, dopaminerjik dengesizlikle birlikte glutamaterjik sistemdeki bozulmaların da şizofreninin patofizyolojisinde merkezi bir rol oynadığını göstermektedir. Glutamat, beyindeki en yaygın uyarıcı nörotransmiter olup sinaptik plastisite, öğrenme ve bilişsel işlevlerin sürdürülmesi için kritik öneme sahiptir. Bu sistemdeki düzensizlikler, nöronal iletişimin bozulmasına, bilişsel yetersizliklere ve davranışsal değişikliklere yol açabilmektedir. Dolayısıyla günümüzde şizofreni, dopaminerjik disfonksiyonun ötesinde, glutamat sinyallemesinin ve sinaptik dengenin bozulmasıyla karakterize bir nöral devre hastalığı olarak değerlendirilmektedir [50]. Glutamaterjik sistemin işleyişinde yer alan taşıyıcılardan biri olan SLC1A1 geni tarafından kodlanan EAAT3 (Excitatory Amino Acid Transporter 3), sinaptik boşluktaki glutamatın nöronlara geri alımını sağlayarak eksitotoksisiteyi önler ve sinaptik dengeyi korur [57,58]. SLC1A1 geninde meydana gelen varyasyonların, özellikle intronik bölgelerdeki düzenleyici değişimlerin, bu taşıyıcının ekspresyonunu etkileyebileceği ve böylece glutamat düzeylerinde anormalliklere yol açabileceği bildirilmektedir [59,60]. Yapılan çalışmalar, SLC1A1

genindeki polimorfizmlerin yalnızca obsesif kompulsif bozukluk (OKB) ve otizm spektrum bozukluğu (ASD) gibi nöropsikiyatrik bozukluklarda değil, şizofrenide de rol oynayabileceğini göstermiştir [60]. Bu varyasyonların fonksiyonel sonuçları, sinaptik glutamatın yeterince temizlenememesi, artan oksidatif stres ve nöronal ağ bütünlüğünde bozulma şeklinde ortaya çıkabilir. Bu nedenle glutamat homeostazının korunmasında görevli taşıyıcı genlerdeki varyasyonlar, şizofreninin biyolojik temelini anlamada önemli bir anahtar olarak değerlendirilmektedir [59,60].

Çalışmamızda elde edilen bulgular, SLC1A1 genine ait rs301434 ve rs301435 polimorfizmlerinin şizofreniyle ilişkili olabileceğini göstermektedir. Her iki varyant da hasta grubunda Avrupa referans popülasyonuna göre anlamlı farklılıklar göstermiştir. rs301434 lokusunda T alelinin %53,1 oranında saptanması, bu varyantın hastalık riskine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Benzer şekilde rs301435 lokusunda C alelinin %52 oranında bulunması da, bu gen bölgesinin düzenleyici etkinliğiyle ilişkili olabilir. Her iki varyantın da intronik bölgede yer alması, kodlamayan diziler aracılığıyla gen ekspresyonunu dolaylı yoldan etkileyebileceğine işaret etmektedir. Literatürde SLC1A1 polimorfizmlerinin obsesif kompulsif bozukluk ve şizofreni gibi nöropsikiyatrik hastalıklarla ilişkili bulunduğu bildirilmiştir [61–63]. Bulgularımız bu verilerle uyumlu olup, özellikle rs301434 varyantında T alelinin artmış frekansı daha önce tanımlanan risk yönüyle paralellik göstermektedir. Bu durum, EAAT3 taşıyıcısında fonksiyonel değişikliklerin sinaptik glutamat düzeyini etkileyerek nöronal aşırı uyarılma ve oksidatif stres süreçlerini tetikleyebileceğini düşündürmektedir [62–64]. SLC1A1 gen varyasyonlarının bu biçimde glutamaterjik sistemde oluşturduğu işlevsel farklılıklar, şizofreninin nörokimyasal temelinde önemli bir biyolojik halka olarak değerlendirilebilir.

Bu varyasyonların intronik bölgelerde bulunması, transkripsiyonel ve post-transkripsiyonel düzeyde düzenleyici etkilerin olasılığını artırmaktadır. Özellikle rs301434 varyantında görülen C→T değişiminin, transkripsiyon faktörlerinin bağlanma bölgelerinde yapısal değişikliklere yol açarak gen ekspresyonunu düşürebileceği; rs301435 varyantında gözlenen T→C değişiminin ise mRNA stabilitesi ve alternatif splicing süreçlerini etkileyebileceği öne sürülmektedir [62–64]. Bu moleküler mekanizmalar, EAAT3 proteininin taşıma kapasitesinde azalmaya, sinaptik glutamat temizliğinde gecikmeye ve nöronal aşırı uyarılabilirlikte artışa neden olabilir. Böyle bir durumda glutamat homeostazındaki bozulma, frontal

korteks ve limbik yapılarda sinaptik plastisiteyi zayıflatabilir, bu da bilişsel işlevlerde gerileme ve davranışsal düzensizliklerle sonuçlanabilir. Bu biyolojik yorumlar, literatürde SLC1A1 varyasyonlarının glutamat/glutamin oranlarını değiştirdiğini ve prefrontal bölgelerde EAAT3 ekspresyonunu azalttığını bildiren bulgularla da desteklenmektedir [63–65]. Dolayısıyla çalışmamızda saptanan alel frekans farklılıklarının, yalnızca istatistiksel değil aynı zamanda biyolojik düzeyde anlamlı olduğu düşünülmektedir.

rs301434 ve rs301435 varyantları arasında gözlenen güçlü bağlantı dengesizliği ($D' \approx 1$, $r^2 \approx 0{,}8$), bu iki polimorfizmin sıklıkla birlikte kalıtıldığını göstermektedir. Bu durum, genetik etkinin tek bir varyanta bağlı kalmaksızın haplotip düzeyinde ortaya çıkabileceğine işaret etmektedir. Literatürde de SLC1A1 gen haplotiplerinin şizofreni ve diğer nöropsikiyatrik bozukluklarla olan ilişkilerinin, tekil polimorfizmlere kıyasla daha güçlü sinyaller verdiği bildirilmektedir [63–65]. Bu bağlamda çalışmamızda rs301434 T ve rs301435 C alellerinin birlikte taşındığı haplotiplerin daha yüksek sıklıkta gözlenmesi, bu varyasyonların sinerjik ya da tamamlayıcı düzenleyici etkiler gösterebileceğini düşündürmektedir. Haplotip düzeyindeki bu bütünleşik etki, SLC1A1 geninin glutamaterjik nörotransmisyon üzerindeki düzenleyici fonksiyonunun daha karmaşık bir genetik mekanizma ile kontrol edildiğini ortaya koymaktadır. Bu bulgu, gen-düzenleyici bölgelerin etkileşim içinde çalıştığını ve tek bir SNP düzeyindeki analizlerin şizofreni gibi çok faktörlü hastalıkları açıklamakta sınırlı kalabileceğini desteklemektedir.

Klinik değişkenlerle yapılan analizlerde, SLC1A1 genotiplerinin yaş, hastalık süresi, başlangıç yaşı ve PANSS alt ölçekleriyle anlamlı bir ilişki göstermediği saptanmıştır. Bununla birlikte rs301434 heterozigot genotiplerinde pozitif belirtiler, rs301435 heterozigot genotiplerinde ise negatif belirtiler yönünde hafif artış eğilimleri gözlenmiştir. Bu bulgular, istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamış olsa da, biyolojik açıdan tutarlıdır. Glutamaterjik sistemdeki aşırı aktivasyonun dopaminerjik salınımı kolaylaştırarak pozitif belirtileri artırabileceği; buna karşılık prefrontal bölgelerde glutamat yetersizliğinin negatif belirtilerle ilişkili olabileceği daha önce bildirilmiştir [65–67,73–77]. Bu durum, glutamaterjik modelin yalnızca nörokimyasal düzeyde değil, klinik semptomatoloji üzerinde de belirleyici rol oynadığını desteklemektedir. Ayrıca, çalışmamızda T aleli taşıyıcılarında sigara kullanımının daha yüksek oranlarda görülmesi dikkat çekicidir. Bu bulgu, nikotinin

dopaminerjik ve glutamaterjik sistemleri modüle ederek geçici semptomatik rahatlama sağladığını öne süren "öz ilaç hipotezi" ile uyumludur [65]. Sigara içiminin, dopamin salınımını artırarak geçici olarak pozitif semptomları baskılayabileceği ve bu nedenle T aleli taşıyıcılarında nikotin bağımlılığına yatkınlığın daha yüksek olabileceği düşünülmektedir. Bu gözlem, çevresel faktörlerin genetik yatkınlıkla etkileşerek klinik tabloyu şekillendirebileceğini göstermektedir.

Metodolojik açıdan değerlendirildiğinde, çalışmanın güçlü yönleri belirgindir. Kullanılan DNA örneklerinin yüksek saflıkta olması, genotipleme işlemlerinde Sanger dizileme gibi altın standart bir yöntem tercih edilmesi ve her iki polimorfizm için Hardy–Weinberg dengesinin korunmuş olması, sonuçların güvenilirliğini artırmıştır. Ayrıca analizlerin yalnızca tekil varyant düzeyinde değil, haplotip bazında da yürütülmüş olması, genetik etkinin daha bütüncül değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Bununla birlikte, çalışmanın bazı sınırlılıkları da bulunmaktadır. Örneklem büyüklüğünün görece küçük olması, özellikle klinik alt gruplarda istatistiksel gücü sınırlamaktadır. Gen ekspresyonu ve protein düzeyinde doğrulayıcı analizlerin yapılmamış olması, varyantların fonksiyonel etkilerine ilişkin yorumları dolaylı düzeyde bırakmaktadır. Bu nedenlerle, elde edilen bulguların daha geniş örneklemler ve farklı popülasyonlar üzerinde, çok merkezli ve çok katmanlı omik yaklaşımlar kullanılarak desteklenmesi önerilmektedir [84–89].

Genel olarak değerlendirildiğinde bu çalışma, SLC1A1 genine ait rs301434 ve rs301435 polimorfizmlerinin şizofreni ile ilişkisini Türkiye popülasyonunda inceleyen nadir araştırmalardan biridir. Elde edilen bulgular glutamaterjik sistemin hastalık patofizyolojisindeki rolünü desteklemekte ve SLC1A1 gen varyasyonlarının hastalık yatkınlığına katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. rs301434 T ve rs301435 C alellerinin yüksek frekansı ile iki varyant arasındaki güçlü bağlantı dengesizliği, genin düzenleyici bölgelerindeki değişimlerin glutamat taşıyıcı ekspresyonunu etkileyebileceğine işaret etmektedir. Bu sonuçlar glutamaterjik hipoteze genetik düzeyde yeni kanıtlar sunmakta ve gelecekte biyobelirteç temelli tanı ile kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına bilimsel altyapı oluşturabilecek niteliktedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

5.1 Sonuçlar

Bu çalışmada, şizofreni tanısı almış toplam 98 bireyde SLC1A1 genine ait rs301434 ve rs301435 polimorfizmleri incelenmiş, elde edilen genetik bulgular demografik ve klinik verilerle birlikte değerlendirilmiştir. Başlangıçta çalışmaya dahil edilen 100 numuneden ikisi DNA kalitesinin yetersizliği nedeniyle analiz dışı bırakılmış, istatistiksel analizler 98 örnek üzerinden yürütülmüştür.

Moleküler analiz sonuçları yöntemsel açıdan güvenilir bulunmuştur. Sanger dizileme yöntemi ile elde edilen kromatogramlar yüksek kalite skorlarıyla değerlendirilmiş, her iki polimorfizm için de genotip dizileme oranı %100 olarak elde edilmiştir. Hardy–Weinberg dengesi hem rs301434 hem de rs301435 için sağlanmış ($p>0.05$), bu da genotip dağılımlarının beklenen sınırlar içinde olduğunu ve verilerin sistematik hatadan etkilenmediğini göstermiştir.

rs301434 polimorfizmi açısından, hasta grubunda T aleli baskın bulunmuştur (T=%53,1; C=%46,9). Avrupa referans popülasyonunda ise T aleli %43,4, C aleli %56,6 oranındadır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($\chi^2=8,30$; $p=0,0157$) ve Bonferroni düzeltmesi ($\alpha=0,025$) sonrasında da anlamlılığını korumuştur.

rs301435 polimorfizmi açısından, hasta grubunda C aleli baskın bulunmuştur (C=%52,0; T=%48,0). Avrupa referans popülasyonunda C aleli %44,3, T aleli %55,7 oranındadır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($\chi^2=4,21$; $p=0,040$) ancak Bonferroni düzeltmesi sonrası anlamlılık düzeyinin sınırında kalmıştır.

Haplotip analizleri iki polimorfizm arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. EM algoritması ile yapılan faz analizi sonucunda en sık gözlenen haplotipler T–C (%52,0) ve C–T (%45,9) olarak belirlenmiştir. Buna karşılık C–C ve T–T haplotipleri düşük frekansta (%1,0) saptanmıştır. Bu dağılım, rs301434 ve rs301435 polimorfizmlerinin güçlü bir bağlantı dengesizliği ($D'\approx1$, $r^2\approx0,8$) altında birlikte kalıtıldığını göstermektedir.

Klinik korelasyon analizlerinde, rs301434 ve rs301435 polimorfizmlerinin yaş, hastalık başlangıç yaşı, tedaviye başlama yaşı ve PANSS skorları ile anlamlı bir ilişki göstermediği belirlenmiştir. Bununla birlikte, rs301434 heterozigot genotipinde pozitif belirtilerde, rs301435 heterozigot genotipinde ise negatif belirtilerde hafif

artış eğilimleri gözlenmiştir. Bu eğilimler istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Ayrıca, rs301434 T aleli taşıyıcılarında sigara kullanım oranı diğer genotiplere göre daha yüksek bulunmuştur.

Genel olarak değerlendirildiğinde, bu çalışma SLC1A1 genine ait rs301434 ve rs301435 polimorfizmlerinin şizofreni hastalarında Avrupa referans popülasyonuna kıyasla farklı alel ve haplotip frekansları sergilediğini göstermiştir. Bulgular, her iki polimorfizmin de şizofreni ile ilişkili olabileceğine işaret etmekte ve SLC1A1 gen bölgesinin hastalık patofizyolojisindeki olası rolünü desteklemektedir.

5.2 Öneriler

Bu çalışmadan elde edilen bulgular, SLC1A1 genine ait rs301434 ve rs301435 polimorfizmlerinin şizofreniyle ilişkili olabileceğine işaret etmektedir. Ancak sonuçların daha güçlü biçimde desteklenebilmesi ve klinik açıdan anlamlandırılabilmesi için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. Öncelikle örneklem büyüklüğünün artırıldığı, farklı etnik ve coğrafi kökenlere sahip bireyleri içeren daha geniş çaplı çalışmaların yapılması, elde edilen genetik ilişkilerin populasyon farklılıklarından bağımsız biçimde doğrulanmasına katkı sağlayacaktır.

Gelecekte yürütülecek araştırmalarda, yalnızca iki varyantın değil, SLC1A1 geninin tamamında yer alan diğer polimorfizmlerin ve ilişkili glutamat taşıyıcı genlerinin (örneğin SLC1A2, SLC1A3, GRIN2A ve GRIN2B) de analiz edilmesi, glutamaterjik sistemin şizofreni patofizyolojisindeki rolünün daha kapsamlı biçimde anlaşılmasına yardımcı olacaktır. Özellikle haplotip temelli analizlerin genişletilmesi, genler arası etkileşimlerin belirlenmesinde önemli katkı sunacaktır. Bunun yanında, genetik faktörlerin çevresel etmenlerle birlikte değerlendirildiği gen–çevre etkileşimi temelli çalışmalar, hastalığın ortaya çıkış mekanizmalarının daha bütüncül ve çok boyutlu biçimde açıklanmasına olanak tanıyacaktır. Prenatal stres, doğum komplikasyonları, madde kullanımı, travmatik yaşam öyküleri ve sosyoekonomik koşullar gibi faktörlerin genetik varyantlarla birlikte ele alınması, şizofreni riskine etki eden temel mekanizmaların daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.

Saptanan varyantların biyolojik düzeydeki etkilerini doğrulamak amacıyla, gen ekspresyonu ve protein fonksiyonuna yönelik analizlerin de yapılması önerilmektedir. Bu kapsamda in vitro hücre modelleri, gen ekspresyon düzeylerinin değerlendirilmesi, protein aktivite analizleri ve transkriptomik yaklaşımlar,

varyantların fonksiyonel etkilerinin aydınlatılmasında değerli bilgiler sağlayacaktır. Ayrıca SLC1A1 varyantlarının antipsikotik ilaç yanıtı üzerindeki olası etkilerinin araştırılması, farmakogenetik yaklaşımlar açısından önem taşımaktadır. Glutamaterjik sistemdeki genetik değişimlerin ilaç metabolizması, tedaviye yanıt süresi veya yan etki profili üzerindeki etkilerinin belirlenmesi, kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sunacaktır.

Bununla birlikte, SLC1A1 gen varyantlarının beyindeki glutamat ve glutamin düzeyleri üzerindeki etkilerini değerlendirmek için nörogörüntüleme yöntemlerinden yararlanılması da önemlidir. Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS), fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) veya pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi tekniklerin genetik verilerle birlikte kullanılması, varyantların nörokimyasal süreçlerle olan ilişkisini ortaya koyabilir. Ayrıca transkriptomik, proteomik ve metabolomik düzeyde yapılacak analizlerin genetik verilerle entegre edilmesi, şizofreninin moleküler temellerinin çok katmanlı olarak anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

Sonuç olarak, bu çalışmada elde edilen veriler, SLC1A1 gen varyantlarının şizofreni etiyolojisinde rol oynayabileceğine dair önemli bulgular sunmuştur. Ancak bu ilişkilerin daha sağlam biçimde ortaya konulabilmesi için geniş örneklemli, çok merkezli ve multidisipliner yaklaşımlara dayalı yeni araştırmaların yapılması gerekmektedir. Genetik, nörobiyolojik ve klinik verilerin birlikte değerlendirildiği bütüncül yaklaşımlar, hastalığın patofizyolojik mekanizmalarının daha derinlemesine anlaşılmasına ve gelecekte kişiselleştirilmiş tanı ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine bilimsel zemin oluşturacaktır.

6. KAYNAKLAR

[1] Mueser, K. T., & Jeste, D. V. (Eds.). (2011). *Clinical handbook of schizophrenia*. Guilford Press.

[2] Heinz, A., Friedel, E., Krüger, H. P., & Wackerhagen, C. (2025). Philosophical implications of changes in the classification of mental disorders in DSM-5. In Handbook of the Philosophy of Medicine (pp. 1403-1417). Dordrecht: Springer Netherlands.

[3] Subjectivation, F., & Parisi, P. A Phenomenological Interpretation of Schizophrenia.

[4] Striebel, J. M. (2025). What is schizophrenia–symptomatology. CNS spectrums, 30(1), e12.

[5] Jalilova, S., Kibriyev, K., & Turayev, B. (2025). Contemporary accounts of schizophrenia. *Modern Science and Research*, *4*(1).

[6] Takiue, H. (2025). How "mood-incongruent psychosis" was included under affective disorders in the DSM-III. Psychiatry and Clinical Neurosciences Reports, 4(2), e70090.

[7] Tavakoli, H., Rostami, R., Shalbaf, R., & Nazem-Zadeh, M. R. (2025). Diagnosis of schizophrenia and its subtypes using MRI and machine learning. Brain and Behavior, 15(1), e70219.

[8] Kendler, K. S. (2017). The clinical features of paranoia in the 20th century and their representation in diagnostic criteria from DSM-III through DSM-5. *Schizophrenia Bulletin*, *43*(2), 332-343.

[9] Ferliana, H., Damayanti, N. A., Aisyah, D. N., Huda, N., & Ernawati, D. (2020). Determinants of family independence in caring for hebephrenic schizophrenia patients. *Journal of Public Health Research*, *9*(2), jphr-2020.

[10] Maulana, M. R., & Fitriana, Q. A. Y. (2025, November). Exploring hebephrenic schizophrenia through the lens of Adlerian individual psychology theory. In International Conference on Psychology and Education (ICPE) (Vol. 4, No. 1, pp. 1-6).

[11] Cuevas-Esteban, J., Serrat, F., Iglesias-González, M., Motta, N., Jimenez-Fernandez, B., Vila-Badia, R., ... & PROFEP Group. (2025). Catatonia in first-episode psychosis: prevalence and psychopathological association. BJPsych Open, 11(5), e220.

[12] Redon, M., Virolle, J., Montastruc, F., Taïb, S., Revet, A., Da Costa, J., & Very, E. (2025). The use of antipsychotics in the treatment of catatonia: a systematic review. European Psychiatry, 68(1), e48.

[13] Gaberšek, V., Rijavec, N., & Otorepec, I. R. (2025). Patient with Undifferentiated Schizophrenia and Gender Incongruence, a Case Report. European Psychiatry, 68(S1), S1138-S1139.

[14] Huda, A., & Petch, J. (2023). Too soon to discard Kraepelin: improving diagnosis by appropriate use of neo-Kraepelinian and unitary psychosis models. BJPsych Advances, 29(3), 177-186.

[15] Leslie, A. C., Ward, M. P., & Dobyns, W. B. (2024). Undifferentiated psychosis or schizophrenia associated with vermis-predominant cerebellar hypoplasia. *American Journal of Medical Genetics Part A*, *194*(3), e63416.

[16] Zeng, J., Zhang, W., Lu, X., Zhou, H., Huang, J., Xu, Z., ... & Li, Z. (2024). The association of SOD and HsCRP with the efficacy of sulforaphane in schizophrenia patients with residual negative symptoms. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 274(5), 1083-1092.

[17] Tiffani, E., & Maghfiroh, F. (2024, October). Case Study of Risk Factors Caused Residual Schizophrenia. In *International Conference on Psychology and Education (ICPE)* (Vol. 3, No. 1).

[18] Shah, R., Grover, S., & Kulhara, P. (2017). Coping in residual schizophrenia: Re-analysis of ways of Coping checklist. *Indian Journal of Medical Research*, *145*(6), 786-795.

[19] Benjamin, D. G., & Gummanur, P. (2023). Loneliness–cancer of the mind. Indian Journal of Palliative Care, 29(2), 212.

[20] Oskolkova, S. (2022). Schizophrenia: a narrative review of etiological and diagnostic issues. Consortium psychiatricum, 3(3), 19.

[21] Arafat, S. Y., & Kar, S. K. (2024). Epidemiology of psychiatric disorders and overview of access to mental health care in South Asia. In Access to mental health care in South Asia: Current status, potential challenges, and ways out (pp. 1-15). Singapore: Springer Nature Singapore.

[22] Li, X., Zhou, W., & Yi, Z. (2022). A glimpse of gender differences in schizophrenia. General psychiatry, 35(4), e100823.

[23] Howes, O. D., & Shatalina, E. (2022). Integrating the neurodevelopmental and dopamine hypotheses of schizophrenia and the role of cortical excitation-inhibition balance. Biological psychiatry, 92(6), 501-513.

[24] Fatani, B. Z., Aldawod, R., Alhawaj, A., Alsadah, S., Slais, F. R., Alyaseen, E. N., ... & Qassaim, Y. A. (2017). Schizophrenia: etiology, pathophysiology and management-a review. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, *69*(6), 2640-2646.

[25] Xu, H., & Yang, F. (2022). The interplay of dopamine metabolism abnormalities and mitochondrial defects in the pathogenesis of schizophrenia. Translational psychiatry, 12(1), 464.

[26] Afshari, P., Myles-Worsley, M., Cohen, O. S., Tiobech, J., Faraone, S. V., Byerley, W., & Middleton, F. A. (2015). Characterization of a novel mutation in SLC1A1 associated with schizophrenia. Molecular neuropsychiatry, 1(3), 125-144.

[27] Liu, J., Yan, J., Qu, F., Mo, W., Yu, H., Hu, P., & Zhang, Z. (2023). A pilot study on glutamate receptor and carrier gene variants and risk of childhood autism spectrum. Metabolic Brain Disease, 38(7), 2477-2488.

[28] Afshari, P., Yao, W. D., & Middleton, F. A. (2017). Reduced SLC1A1 expression is associated with neuroinflammation and impaired sensorimotor gating and cognitive performance in mice: Implications for schizophrenia. *PLoS One*, *12*(9), e0183854.

[29] Vellucci, L., Ciccarelli, M., Buonaguro, E. F., Fornaro, M., D'Urso, G., De Simone, G., ... & de Bartolomeis, A. (2023). The neurobiological underpinnings of obsessive-compulsive symptoms in psychosis, translational issues for treatment-resistant schizophrenia. Biomolecules, 13(8), 1220.

[30] Dhiman, A., Mehan, S., Khan, Z., Tiwari, A., Das Gupta, G., & Narula, A. S. (2024). Hereditary patterns and genetic associations in obsessive-compulsive disorder (OCD): neuropsychiatric insights, genetic influences, and treatment perspectives. *Current Gene Therapy*.

[31] Kozlova, A. A., Rubets, E., Vareltzoglou, M. R., Jarzebska, N., Ragavan, V. N., Chen, Y., ... & Bernhardt, N. (2023). Knock-out of the critical nitric oxide synthase regulator DDAH1 in mice impacts amphetamine sensitivity and dopamine metabolism. Journal of neural transmission, 130(9), 1097-1112.

[32] Haddad-Mashadrizeh, A., Mirahmadi, M., Yazdi, M. E. T., Gholampour-Faroji, N., Bahrami, A., Zomorodipour, A., ... & Saebnia, N. (2023). Introns and their therapeutic applications in biomedical researches. Iranian Journal of Biotechnology, 21(4), e3316.

[33] Hobern, B., Carrotte, E. R., Rehm, I. C., Blanchard, M., & Groot, C. (2025). Stigma towards people living with co-occurring schizophrenia spectrum and substance use disorders: A scoping review. *International Journal of Mental Health and Addiction*, *23*(6), 4191-4213.

[34] Arnold, P. D., Sicard, T., Burroughs, E., Richter, M. A., & Kennedy, J. L. (2006). Glutamate transporter gene SLC1A1 associated with obsessive-compulsive disorder. *Archives of general psychiatry*, *63*(7), 769-776.

[35] Salih, M. H., Al-Azzawie, A. F., & Al-Assie, A. H. A. (2021). Intronic SNPs and genetic diseases: a review. *Int j res appl sci biotechnol*, *8*, 267-74.

[36] Owen, M. J., Legge, S. E., Rees, E., Walters, J. T., & O'Donovan, M. C. (2023). Genomic findings in schizophrenia and their implications. *Molecular psychiatry*, *28*(9), 3638-3647.

[37] Joseph, J. (2022). *Schizophrenia and genetics: The end of an illusion*. Routledge.

[38] Merikangas, A. K., Shelly, M., Knighton, A., Kotler, N., Tanenbaum, N., & Almasy, L. (2022). What genes are differentially expressed in individuals with schizophrenia? A systematic review. *Molecular psychiatry*, *27*(3), 1373-1383.

[39] Janoutová, J., Janackova, P., Sery, O., Zeman, T., Ambroz, P., Kovalová, M., ... & Janout, V. (2016). Epidemiology and risk factors of schizophrenia. *Neuroendocrinology Letters*, *37*(1), 1-8.

[40] Chen, A. P., Ismail, Z., Mann, F. D., Bromet, E. J., Clouston, S. A., & Luft, B. J. (2024). Behavioral impairments and increased risk of cortical atrophy risk scores among World Trade Center responders. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, *37*(2), 114-124.

[41] Schmitt, A., Falkai, P., & Papiol, S. (2023). Neurodevelopmental disturbances in schizophrenia: evidence from genetic and environmental factors. *Journal of neural transmission*, *130*(3), 195-205.

[42] Lipner, E., O'Brien, K. J., Pike, M. R., Ered, A., & Ellman, L. M. (2022). Environmental risk factors and cognitive outcomes in psychosis: Pre-, perinatal, and early life adversity. *Cognitive Functioning in Schizophrenia: Leveraging the RDoC Framework*, 205-240.

[43] Hepat, A., Khode, D., Chakole, S., & Chitransha, S. (2024). A narrative review of urbanization and mental health: An Indian perspective. *Cureus*, *16*(3).

[44] Dimitrov-Discher, A., Wenzel, J., Kabisch, N., Hemmerling, J., Bunz, M., Schöndorf, J., ... & Adli, M. (2022). Residential green space and air pollution are associated with brain activation in a social-stress paradigm. *Scientific reports*, *12*(1), 10614.

[45] Sullivan, M. A. (2022). Drug use and mental health: comorbidity between substance use and psychiatric disorders. In Substance and non-substance related addictions: A global approach (pp. 3-17). Cham: Springer International Publishing.

[46] Hobern, B., Carrotte, E. R., Rehm, I. C., Blanchard, M., & Groot, C. (2025). Stigma towards people living with co-occurring schizophrenia spectrum and substance use disorders: A scoping review. *International Journal of Mental Health and Addiction*, *23*(6), 4191-4213.

[47] Gadea, M., Roselló, S., Sparano, O., & Sanjuán, J. Nicotine use and abuse in the psychosis population: the search for optimal interventions for nicotine withdrawal is urgent Uso y abuso de la nicotina en población con psicosis: urge la búsqueda de intervenciones óptimas para la deshabituación.

[48] Arranz, B., Garriga, M., García-Rizo, C., & San, L. (2018). Clozapine use in patients with schizophrenia and a comorbid substance use disorder: A systematic review. *European Neuropsychopharmacology*, *28*(2), 227-242.

[49] Uyan, T. T., Köroğlu, A., & Hocaoglu, C. Şizofreni: Etiyoloji, tanı ve tedavi yaklaşımlarında güncel durum. ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, 10(1), 19-35.

[50] Örüm, D., & Yıldız, S. (2025). Suça Karışma Öyküsü Bulunan ve Bulunmayan Şizofreni Tanılı Hastaların Psikolojik Yardım Aramada Kendini Damgalama ve Psikolojik İyi Oluşlarının Karşılaştırılması. Adli Tıp Dergisi, 39(2), 193-203.

[51] Zhao, M., Ma, J., Li, M., Zhu, W., Zhou, W., Shen, L., ... & Qin, S. (2022). Different responses to risperidone treatment in Schizophrenia: a multicenter genome-wide association and whole exome sequencing joint study. *Translational Psychiatry*, *12*(1), 173.

[52] Praecht, A., Garvie, S., Sorkhou, M., MacKillop, J., & George, T. P. (2025). Tobacco use and impulsivity in people with mental illness: A systematic review. The American Journal on Addictions, 34(4), 383-403.

[53] Zhou, X. (2022). Over-representation of potential SP4 target genes within schizophrenia-risk genes. *Molecular Psychiatry*, *27*(2), 849-854.

[54] Robinson, N., & Bergen, S. E. (2021). Environmental risk factors for schizophrenia and bipolar disorder and their relationship to genetic risk: current knowledge and future directions. *Frontiers in genetics*, *12*, 686666.

[55] Kotsiri, I., Resta, P., Spyrantis, A., Panotopoulos, C., Chaniotis, D., Beloukas, A., & Magiorkinis, E. (2023). Viral infections and schizophrenia: A comprehensive review. *Viruses*, *15*(6), 1345.

[56] Notaras, M., Lodhi, A., Dündar, F., Collier, P., Sayles, N. M., Tilgner, H., ... & Colak, D. (2022). Schizophrenia is defined by cell-specific neuropathology and multiple neurodevelopmental mechanisms in patient-derived cerebral organoids. *Molecular Psychiatry*, *27*(3), 1416-1434.

[57] Dunn, K. E., Huhn, A. S., Finan, P. H., Mange, A., Bergeria, C. L., Maher, B. S., ... & Antoine, D. (2024). Polymorphisms in the A118G SNP of the OPRM1 gene produce different experiences of opioids: A human laboratory phenotype–genotype assessment. *Addiction Biology*, *29*(1), e13355.

[58] Howes, O. D., Bukala, B. R., & Beck, K. (2024). Schizophrenia: from neurochemistry to circuits, symptoms and treatments. *Nature Reviews Neurology*, *20*(1), 22-35.

[59] Singh, S., Khanna, D., & Kalra, S. (2020). Role of neurochemicals in schizophrenia. *Current Psychopharmacology*, *9*(2), 144-161.

[60] Vasiliu, O., Budeanu, B., & Cătănescu, M. Ș. (2024). The new horizon of antipsychotics beyond the classic dopaminergic hypothesis—the case of the xanomeline–trospium combination: a systematic review. *Pharmaceuticals*, *17*(5), 610.

[61] Bellini, S., Fleming, K. E., De, M., McCauley, J. P., Petroccione, M. A., D'Brant, L. Y., ... & Scimemi, A. (2018). Neuronal glutamate transporters control dopaminergic signaling and compulsive behaviors. *Journal of Neuroscience*, *38*(4), 937-961.

[62] Uno, Y., & Coyle, J. T. (2019). Glutamate hypothesis in schizophrenia. *Psychiatry and clinical neurosciences*, *73*(5), 204-215.

[63] Howes, O. D., & Onwordi, E. C. (2023). The synaptic hypothesis of schizophrenia version III: a master mechanism. *Molecular psychiatry*, *28*(5), 1843-1856.

[64] Nakahara, T., Tsugawa, S., Noda, Y., Ueno, F., Honda, S., Kinjo, M., ... & Nakajima, S. (2022). Glutamatergic and GABAergic metabolite levels in schizophrenia-spectrum disorders: a meta-analysis of 1H-magnetic resonance spectroscopy studies. Molecular psychiatry, 27(1), 744-757.

[65] Kesidou, E., Mitsoudis, N., Damianidou, O., Taloumtzis, C., Tsakiridou, M., Polyzoidou, E., ... & Simeonidou, C. (2025). Neuroplasticity Across the Autism–Schizophrenia Continuum. *Biomedicines*, *13*(11), 2695.

[66] Ursini, G., Di Carlo, P., Mukherjee, S., Chen, Q., Han, S., Kim, J., ... & Weinberger, D. R. (2023). Prioritization of potential causative genes for schizophrenia in placenta. *Nature communications*, *14*(1), 2613.

[67] Petrescu, C., Mihalache, O. A., Vilciu, C., Petrescu, D. M., Marian, G., Ciobanu, C. A., & Ciobanu, A. M. (2024). Clinical and sociodemographic

correlations with neurological soft signs in hospitalized patients with schizophrenia: a preliminary longitudinal study. *Biomedicines*, *12*(4), 787.

[68] Ajami, R. A., & Karimi, H. A. (2023). Artificial intelligence: opportunities and challenges. *Journal of Asia-Pacific Business*, *24*(2), 73-75.

[69] Müller, N. (2025). Immunological Approaches in the Diagnosis and Treatment of Psychiatric Disorders: A Historical Overview. *Neuroimmunomodulation*, *32*(1), 16-23.

[70] Morris, E., O'donovan, M., Virani, A., & Austin, J. (2022). An ethical analysis of divergent clinical approaches to the application of genetic testing for autism and schizophrenia. *Human Genetics*, *141*(5), 1069-1084.

[71] Morris, E., O'donovan, M., Virani, A., & Austin, J. (2022). An ethical analysis of divergent clinical approaches to the application of genetic testing for autism and schizophrenia. *Human Genetics*, *141*(5), 1069-1084.

[72] Tomasik, J., Schwarz, E., Guest, P. C., & Bahn, S. (2012). Blood test for schizophrenia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, *262*(Suppl 2), 79-83.

[73] Ceraso, A., Lin, J. J., Schneider-Thoma, J., Siafis, S., Heres, S., Kissling, W., ... & Leucht, S. (2022). Maintenance treatment with antipsychotic drugs in schizophrenia: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, *48*(4), 738-740.

[74] Horan, W. P., Kalali, A., Brannan, S. K., Drevets, W., Leoni, M., Mahableshwarkar, A., ... & Harvey, P. D. (2025). Towards enhancing drug development methodology to treat cognitive impairment associated with schizophrenia and other neuropsychiatric conditions: insights from 2 decades of clinical trials. Schizophrenia bulletin, 51(2), 262-273.

[75] Stępnicki, P., Kondej, M., & Kaczor, A. A. (2018). Current concepts and treatments of schizophrenia. *Molecules*, *23*(8), 2087.

[76] Solmi, M., Croatto, G., Piva, G., Rosson, S., Fusar-Poli, P., Rubio, J. M., ... & Correll, C. U. (2023). Efficacy and acceptability of psychosocial interventions in schizophrenia: systematic overview and quality appraisal of the meta-analytic evidence. Molecular Psychiatry, 28(1), 354-368.

[77] Ruffalo, M. L. (2023). The psychotherapy of schizophrenia: a review of the evidence for psychodynamic and nonpsychodynamic treatments. Psychiatry and Clinical Psychopharmacology, 33(3), 222.

[78] de Mangoux, G. C., Amad, A., Quilès, C., Schürhoff, F., & Pignon, B. (2022). History of ECT in schizophrenia: from discovery to current use. *Schizophrenia bulletin open*, *3*(1), sgac053.

[79] Chengappa, K. R., & Shekhar, A. (2024). Novel Ideas for Drug Discovery in the Treatment of People With Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *96*(8), 624-626.

[80] Barron, H., Hafizi, S., Andreazza, A. C., & Mizrahi, R. (2017). Neuroinflammation and oxidative stress in psychosis and psychosis risk. *International journal of molecular sciences*, *18*(3), 651.

[81] Correll, C. U., Agid, O., Crespo-Facorro, B., De Bartolomeis, A., Fagiolini, A., Seppälä, N., & Howes, O. D. (2022). A guideline and checklist for initiating and managing clozapine treatment in patients with treatment-resistant schizophrenia. *CNS drugs*, *36*(7), 659-679.

[82] Qubad, M., & Bittner, R. A. (2023). Second to none: rationale, timing, and clinical management of clozapine use in schizophrenia. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, *13*, 20451253231158152.

[83] Baandrup, L. (2020). Polypharmacy in schizophrenia. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, *126*(3), 183-192.

[84] Golov, A. K., Kondratyev, N. V., Kostyuk, G. P., & Golimbet, V. E. (2020). Novel approaches for identifying the molecular background of schizophrenia. *Cells*, *9*(1), 246.

[85] Vastrad, B., & Vastrad, C. (2023). Screening of the Key Genes and Signaling Pathways for Schizophrenia Using Bioinformatics and Next Generation Sequencing Data Analysis. *bioRxiv*, 2023-10.

[86] GÜZELAYDIN, B., & KILIÇ, İ. H. (2025). MOLEKÜLER MİKROBİYOLOJİDE. *Moleküler Biyoloji ve Genetikte Güncel Çalışmalar I*, 73.

7. EKLER

EK-1

T.C.
İstanbul
YENİ YÜZYIL
ÜNİVERSİTESİ

FEN VE TIBBİ MÜDAHALE GEREKTİRMEYEN SAĞLIK BİLİMLERİ ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

07.05.2024

İlgi : Etik Kurul Onayı,

Sayın
Kürşat ÖZBEK

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Etik Kurulunun 06.05.2024 tarih ve 2024/05-1268 sayılı toplantı sonucunda **'' Şizofreni hastalarında SLC1A1 genindeki rs301434 ve rs301435 polimorfizmlerinin genetik analizi''** başlıklı çalışmanız Fen ve Tıbbi Müdahale Gerektirmeyen Sağlık Bilimleri Araştırmaları Etik Kurul Kurulumuzca oy birliği ile **UYGUN** bulunmuştur.

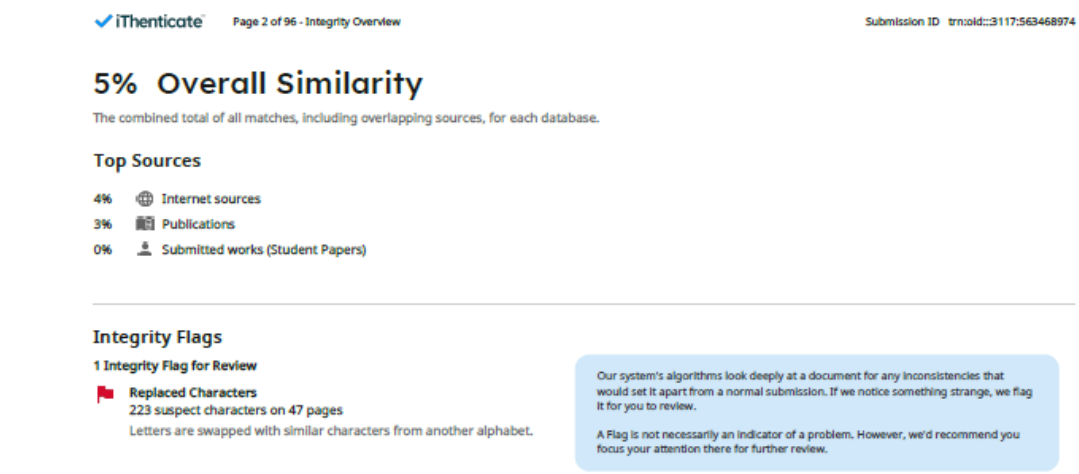
Prof. Dr. Hüsniye DOĞRUMAN

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Kurul Başkan V.

Prof.Dr.Ersi ABACI KALFOĞLU	Prof.Dr.Ömer BENDER	Prof.Dr. Fehim ÜÇIŞIK
Üye	Üye	Üye
Prof.Dr.İbrahim BALCIOĞLU	Prof Dr. Selahattin KÜÇÜK	Prof.Dr.Sevil Meral ŞAHMALI
Üye	Üye	Üye

www.yeniyuzyil.edu.tr e:tanitim@yeniyuzyil.edu.tr
Dr. Azmi Ofluoğlu Yerleşkesi Yılanlı Ayazma Cd. No:26 Cevizlibağ / İSTANBUL Tel: 444 50 01 Faks: 0.212 481 40 58

EK-2



iThenticate Page 2 of 96 - Integrity Overview Submission ID trn:oid:::3117:563468974

5% Overall Similarity

The combined total of all matches, including overlapping sources, for each database.

Top Sources

4% Internet sources
3% Publications
0% Submitted works (Student Papers)

Integrity Flags

1 Integrity Flag for Review

Replaced Characters
223 suspect characters on 47 pages
Letters are swapped with similar characters from another alphabet.

Our system's algorithms look deeply at a document for any inconsistencies that would set it apart from a normal submission. If we notice something strange, we flag it for you to review.

A Flag is not necessarily an indicator of a problem. However, we'd recommend you focus your attention there for further review.

1. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Kürşat ÖZBEK

Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti

Doğum Yeri ve Tarihi : İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi

Yazışma Adresi **:** İstanbul

EĞİTİM

Derece	**Kurum**	**Mezuniyet Durumu**
Lisans	Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi	2016-2020
Yüksek Lisans	T.C. İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi	2022-2026

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	**Kurum**	**Görev**
2020-2024	Anatolia Geneworks	Uygulama Uzmanı
2025-2025	T.C İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi	Laboratuvar Teknikeri
2025-Devam Ediyor	Biomera Medikal	Satış ve Uygulama Uzmanı

Yabancı Dil: İngilizce

Akademik Çalışmalar:

- Özbek, K. (Proje Yürütücüsü), "Şizofreni Hastalarında SLC1A1 Genindeki rs301434 ve rs301435 Polimorfizmlerinin Genetik Analizi", TÜSEB Projesi (Program Kodu: 2024-A2-01, Proje No: 40297), Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı, 2024–2025.
- Özbek, K., "Şizofrenide Genetik Belirteçlerin Tanımlanması İçin Primer Tasarımı ve Optimizasyon Süreçleri",10. Bilim Günleri Kongresi, İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, poster bildirisi, 15–16 Nisan (2025).