

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
BİYOTEKNOLOJİ ENSTİTÜSÜ

TEMEL BİYOTEKNOLOJİ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

PSİKOZA YATKINLIK İLE TELOMER DİSFONKSİYONU ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
İNCELENMESİ: BİR KARDEŞ ÇİFTİ (SIB-PAIR) ÇALIŞMASI

Burcu Çevik

Danışman Öğretim Üyesi

Doç. Dr. Güvem Gümüş Akay

Ağustos

2016

ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının; akademik kural ve etik ilkelere bağı kalınarak hazırlandığını, çalışmada yararlanılan ve bu çalışma ürünü olmayan bütün bilgiler için kaynak yayınlara atıfta bulunulmuş olduğunu beyan ederim.

Burcu Çevik

İmzası


ONAY

Doç. Dr. Güvem Gümüş Akay danışmanlığında Burcu Çevik tarafından hazırlanan bu çalışma 09/08/2016 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Biyoteknoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. E. Cem Atbaşoğlu
Kurum: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Psikiyatri A.D.

İmza: 

Üye: Doç. Dr. Günnur Dikmen
Kurum: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyotimya A.D.

İmza: 

Üye: Doç. Dr. Güvem Gümüş Akay
Kurum: Ankara Üniversitesi Beyin Araştırmaları
Uygulama ve Araştırma Merkezi

İmza: 

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Aykut ÖZKUL

Enstitü Müdürü

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

Psikoza Yatkınlık ile Telomer Disfonksiyonu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi: Bir Kardeş Çifti Çalışması

Burcu Çevik

Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü

Doç. Dr. Güvem Gümüş Akay

Şizofreni (Sz), genel popülasyonun yaklaşık %1'ni etkileyen ve ciddi yeti yitimine yol açan psikiyatrik bir hastalıktır. Klinik olarak heterojen belirti kümelerinden oluşan ve sıklıkla genç erişkinlik döneminde başlayan Sz'nin etyolojisinde pek çok farklı genetik ve çevresel etmen rol oynamaktadır. Genel popülasyonda yaşlanmaya bağlı olarak görülme sıklığı artan obezite, tip 2 diyabetes mellitus (T2DM), dislipidemi, hipertansiyon ve bu risk etmenlerin sonucuna bağlı olarak gelişen kardiyovasküler hastalıkların Sz'de daha sık ve daha erken yaşta gözlenmesi, ayrıca Sz ile erken yaşlanma sendromları arasında bazı klinik örtüşmelerin bulunması, Sz'nin bir erken yaşlanma sendromu olarak değerlendirilmesini gündeme getirmektedir. Hücresel seviyede yaşlanma ile ilgili en önemli moleküler belirtecin telomer boyu olduğu bilinmektedir.

Bu tez çalışmasında Sz'de endofenotip yaklaşımı kullanılarak, Sz ve telomer boyu ilişkisi, özellikle detaylı demografik, klinik ve nöropsikiyatrik veri ile birlikte analiz edilmiş; hasta (n=100), kardeş (n=100) ve kontrol (n=100) grubunda telomer boyu ile psikoza yatkınlık arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. İlave olarak, yaşam boyu maruz kalınan psikolojik stresin, Sz hastalarında ve özellikle bu hastalarla benzer genetik ve çevresel faktörleri paylaşan kardeşlerinde telomer boyu üzerine etkisi değerlendirilmiş; erken yaşlanma ile görülme sıklığı artan insülin direnci ve diğer metabolik sendrom parametreleri ile telomer boyu arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Bu çalışmada, Sz'nin erken yaşlanma sendromu olduğunu destekler biçimde telomer boyunun anlamlı olarak kısa olduğu tespit edilmiştir. İlginç bir biçimde kardeş grubunun telomer boyunun gerek hasta gerekse kontrol grubundan anlamlı olarak daha uzun olduğu tespit edilmiştir. Tüm örneklem birlikte değerlendirildiğinde telomer boyu ile psikotik belirtiler arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edilmiştir. İlave olarak, çocuklukta bakım ve istismar edilme deneyimlerinin telomer boyunu negatif yönde etkilediği bulunmuştur. Daha uzun telomer boyu ile uyumlu olarak kardeşlerde daha yüksek eğitim düzeyi, bilişsel işlev ve daha iyi metabolik profil tespit edilmiş, ancak metabolik sendrom parametreleri ile telomer boyu arasında doğrudan anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Hastalarda kısalmış, kardeşlerde ise daha uzun telomer boyunun altında yatan biyolojik mekanizmalarının anlaşılabilmesi için hücresel seviyede ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2016, 126 sayfa

Anahtar kelimeler:Şizofreni, Psikoz; Telomer boyu, Erken yaşlanma, Kardeş çifti

ABSTRACT

M.Sc Thesis

Analyzing the relationship between liability to psychosis and telomere dysfunction: A sib-pair study

Burcu Çevik

Ankara University Biotechnology Institute

Assoc. Prof. Güvem Gümüş Akay

Schizophrenia (Sch) is a psychiatric disease that affects about 1% of the general population and causes serious disability. Sch, which consists of clinically heterogeneous symptom clusters and develops frequently during young adulthood, has an etiology widely affected by multiple genetic and environmental factors. Several disorders associated with ageing, including obesity, Type 2 diabetes mellitus (T2DM), dyslipidemia, hypertension and cardiovascular diseases that develop upon these ailments are more common in Sch patients than in the general population, and appear in earlier in life. In addition to these, there are several clinical overlappings between Sch and premature aging syndromes and these have led to the idea that Sch as a syndrome of accelerated aging. It is known that telomere length is one of the most significant molecular biomarker of ageing at cellular level.

In this thesis relationship between Sch and telomere length, particularly with detailed clinical and neuropsychological data has been analyzed in detail and association between telomere length and predisposition to psychosis in the group of patients (n=100), siblings (n=100) and controls (n=100) by using endophenotype approach has been evaluated. Moreover, the effect of lifelong psychological stress exposure on telomere length in Sch patients and their siblings especially who share similar genetic and environmental factors with these patients and are considered to suffer from stress more than the general population because of having a diseased sibling has been evaluated. The relationship between telomere length and insulin resistance and other metabolic syndrome parameters has been investigated.

In this study, the shorter telomere length in patients has been found supporting the hypothesis of Sch is a premature ageing syndrome. Surprisingly, we have found that the sibs have longer telomere length compared to both patients and controls. In the whole study group, significant negative correlation has been observed between psychotic symptoms and telomere length. In addition, we have found that childhood experiences of care and abuse have negative effect on telomere length. In accordance with longer telomere length, it has been determined higher education level, better cognitive function and better metabolic profile in sibs. However, direct significant correlation between telomere length and metabolic syndrome parameters could not be determined. In order to clarify the biological pathways underlying the shorter telomere length in patients and longer telomeres in sibs, further studies at the cellular level are warranted.

2016, 126 pages

Keywords:Schizophrenia; Psychosis; Telomere length; Premature ageing, Sib-pair

TEŞEKKÜR

Tez yazma sürecimde bana en büyük desteği veren, bir tez danışmanın yapması gerekenden çok daha fazlasını yapan, yüksek lisans eğitimim boyunca karşılaştığım her sorunla yakından ilgilenen, sabır ve fedakârlık gösteren, danışmanım Doç. Dr. Güvem Gümüş Akay'a

Çalışmamıza katkılarından dolayı değerli hocalarım Prof. Dr. Ajlan Tükün'e, Prof. Dr. Cem Atbaşoğlu'na ve Prof. Dr. Meram Can Saka'ya,

Tezin istatistiksel ve veri analizi bölümü için göstermiş olduğu özverili çalışma ve her türlü desteği için proje araştırmacımız Uzm. Psikolog Öykü Mançe Çalışır'a

Yardımları ve fedakarlıkları için laboratuvar arkadaşlarım Erhan Köse'ye ve Tuğrul Sutay'a

Genetik analizleri yapabilmem için imkan sağlayan Düzen Laboratuvarı'na ve ekibine, örneklemimiz için veri sağlayan Omega-Cro'ya ve ekibine,

Karşılaştığım her güç durumda yanımda olan arkadaşım Tuğçe Kılınç'a, şekillerimi çizmeme yardım eden Betül Ergin'e ve katkılarından dolayı Anıl Karabulut'a,

Gösterdikleri sabır, fedakarlık ve her kararım sonrası yanımda oldukları için aileme teşekkür ederim.

Bu çalışma TÜBİTAK tarafından 1002 Hızlı Destek Programı kapsamında 215S151 no ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN	i
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SEKİLLER DİZİNİ.....	x
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xii
SİMGELER DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER.....	2
2.1. ŞİZOFRENİ.....	2
2.1.1. ŞİZOFRENİ VE ERKEN YAŞLANMA	3
2.2. TELOMERLER.....	5
2.2.1. İNSAN TELOMERLERİNİN YAPISAL ORGANİZASYONU	5
2.2.1.1. Şeltein Kompleksi	6
2.2.2. REPLİKASYON SONU PROBLEMİ	9
2.2.3. TELOMERLER, HÜCRESEL YAŞLANMA VE İMMORTALİZASYON	10
2.2.4. TELOMER SÜRDÜRME MEKANİZMALARI.....	11
2.2.4.1. Telomeraz	12
2.2.4.2. Telomeraz Enzimi Tarafından Telomerlerin Uzatılması	14
2.2.5. TELOMER BOYUNUNUN REGÜLASYONU	15

2.2.5.1. Telomeraz Aktivitesi Seviyesinde Regülasyon	16
2.2.5.2. Telomerik Proteinler Tarafından Regülasyon: Protein Sayma Modeli	16
2.3. TELOMER DİSFONKSİYONU İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR.....	17
2.3.1. PSİKİYATRİK HASTALIKLARDA TELOMER BOYU	20
2.3.2. TELOMER UZUNLUĞU BELİRLEME YÖNTEMLERİ.....	21
<u>3. GEREKÇE VE AMAC.....</u>	<u>24</u>
<u>4. MATERYAL VE YÖNTEM.....</u>	<u>25</u>
4.1. MATERYAL	25
4.1.1. ÇALIŞMA GRUBU.....	25
4.1.2. DNA ÖRNEKLERİ	27
4.2. YÖNTEM.....	27
4.2.1. DNA ÖRNEKLERİNİN KANTİTASYONU VE DİLÜSYONU	27
4.2.2. TELOMER BOYUNUNUN ATL-QPCR İLE ÖLÇÜMÜ.....	29
4.2.2.1. Standartların Hazırlanması	30
4.2.2.2. PCR Reaksiyon Karışımlarının Hazırlanması	32
4.2.2.3. Telomer ve 36B4 için Eş Zamanlı qPCR'ın Kurulumu	33
4.2.2.4. Standart Eğrilerin Oluşturulması ve Örneklerin Telomer Uzunluklarının Baz Çifti Olarak Belirlenmesi.....	35
4.2.3. KULLANILAN KLİNİK VE NÖROPSİKOLOJİK DEĞERLENDİRME ARAÇLARI	36
4.2.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	40
<u>5. ARAŞTIRMA BULGULARI.....</u>	<u>41</u>
5.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN GENEL ÖZELLİKLERİ	41
5.1.1. CİNSİYET VE YAŞIN TELOMER BOYUNA ETKİSİ	41

5.2. ŞİZOFRENİDE VE KARDEŞLERİNDE TELOMER BOYU	43
5.2.1. KLİNİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI VE TELOMER BOYU ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	46
5.2.1.1. İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği (Global Assessment Functioning / GAF) 46	
5.2.1.2. Toplumda psikoz yaşantıları değerlendirme ölçeği (Community Assessment of Psychic Experiences- CAPE)	49
5.2.1.3. Şizotipi için yapılandırılmış görüşme ölçeği – Gözden geçirilmiş form (The Structured Interview for Schizotypy- Revised /SIS-R).....	51
5.2.1.4. Hastalık Süresi ve Telomer Boyu	53
5.2.1.5. Depresyon Öyküsü ve Telomer Boyu.....	53
5.2.2. NÖROPSİKOLOJİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI VE TELOMER BOYU İLİŞKİSİ.....	54
5.2.2.1. WAIS-III.....	54
5.2.3. SOSYODEMOGRAFİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI VE TELOMER BOYU İLİŞKİSİ.....	58
5.2.3.1. Eğitim ve Telomer Boyu.....	58
5.2.3.2. İş Deneyimi ve Telomer Boyu.....	59
5.2.3.3. Göç ve Telomer Boyu.....	60
5.2.3.4. Uzun Süreli İlişki ve Telomer Boyu	61
5.2.3.5. Tehdid Edici Olaylar Deneyimi ve Telomer Boyu.....	63
5.2.3.6. Çocukluk çağı travma öyküsü ve Telomer Boyu.....	65
5.2.3.7. Çocuklukta Bakım ve İstismar Edilme Deneyimleri [Childhood Experiences of Care and Abuse(CECA)]	67

5.2.3.8. Diğer araçlar	71
5.2.4. T2DM YATKINLIĞI VE METABOLİK SENDROM PARAMETRELERİNİN TELOMER BOYU İLİŞKİSİ	72
<u>6. TARTIŞMA VE SONUÇ.....</u>	<u>77</u>
6.1. TARTIŞMA	77
6.1.1. ŞİZOFRENİ HASTALARINDA VE KARDEŞLERİNDE TELOMER BOYUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	78
6.1.2. PSİKOSOSYAL FAKTÖRLERİN TELOMER BOYUNA ETKİSİ.....	81
6.1.3. ŞİZOFRENİ BİR ERKEN YAŞLANMA SENDROMU MUDUR?: T2DM YATKINLIĞI VE METABOLİK SENDROM PARAMETRELERİNİN TELOMER BOYU İLE İLİŞKİSİ.....	85
6.2. SONUÇ.....	88
<u>7. KAYNAKLAR</u>	<u>90</u>
<u>8. EKLER.....</u>	<u>106</u>
<u>9. ÖZGEÇMİŞ.....</u>	<u>107</u>
<u>10.TEZDEN ÇIKAN YAYINLAR.....</u>	<u>109</u>

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1. a. 3'-uzantı yapısı b. T-ilmek ve D-ilmek yapıları	6
Şekil 2. 2. Şelilerin kompleksi ve telomerik DNA ile etkileşiminin şematik gösterimi.....	7
Şekil 2. 3. Şelilerin bileşenlerinin domain yapılanmasının şematik olarak gösterimi.....	8
Şekil 2. 4. Replikasyon uç problemi.....	10
Şekil 2. 5. Hücresel yaşlanma, immortalizasyon ve telomer boyu ilişkisi	11
Şekil 2. 6. hTR'nin sekonder yapısı ve işlevsel domainleri	13
Şekil 2. 7. hTERT'in yapısı ve domainleri	14
Şekil 2. 8. Telomeraz enzimi tarafından telomerlerin uzatılması.....	15
Şekil 4. 1. Telomer ve 36B4 için hazırlanmış reaksiyon kurulum şablonu örnekleri	34
Şekil 4. 2. Telomer standartları ve 36B4 standartları için elde edilen amplifikasyon eğrileri (A) ve erime pikleri (B).....	35
Şekil 4. 3. Telomer ve 36B4 için elde edilen standart eğrileri	36
Şekil 5. 1. Tüm örneklemede yaş ve telomer boyu arasındaki ilişki (N=299).....	42
Şekil 5. 2. Telomer uzunluğunun Şizofenisi olmayan ve hasta grubunda karşılaştırılmasının kutu grafiği ile gösterimi	44
Şekil 5. 3. Hasta-kardeş çiftlerinde telomer boyu arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon eğrisi	44
Şekil 5. 4. Telomer uzunluğunun üç grupta karşılaştırılmasının kutu grafiği (box plot) ile gösterimi.....	46
Şekil 5. 5. GAF belirti (A) ve işlev kaybı (B) puanlarının hasta, kardeş ve kontrol gruplarında karşılaştırılmasının kutu grafiği şeklinde gösterimi.....	47

Şekil 5. 6. CAPE alt puanlarının (A.Depresyon, B. Pozitif belirti, C. Negatif belirti) puanlarının hasta, kardeş ve kontrol gruplarında karşılaştırılmasının kutu grafiği şeklinde gösterimi	50
Şekil 5. 7. Tüm örnekleme telomer boyu ve CAPE alt puanları (A. Depresyon, N=266; B. Negatif belirti, N=263; C. Pozitif belirti, N=257) arasındaki ilişki.....	51
Şekil 5. 8. SIS-R alt puanlarının (A.Pozitif belirti, B. Negatif belirti, C. Toplam) puanlarının kardeş ve kontrol gruplarında karşılaştırılmasının kutu grafiği şeklinde gösterimi	52
Şekil 5. 9. Depresyon öyküsü sıklığı	53
Şekil 5. 10. Telomer uzunluğu ile Sözel Alt test – Genel bilgi puan korelasyonu.....	55
Şekil 5. 11. Tüm grup Telomer uzunluğu ile Sözel alt test – Aritmetik puan korelasyonu	56
Şekil 5. 12. Telomer uzunluğu ile Performans alt test – Küplerle desen ham puan korelasyonu.....	57
Şekil 5. 13. Hasta, kardeş ve kontrol grubunda eğitim seviyesi sıklıkları.....	58
Şekil 5. 14. Hasta, kardeş ve kontrol grubunda iş deneyimi sıklıkları	59
Şekil 5. 15. Hasta, kardeş ve kontrol grubunda göç öyküsü sıklıkları	60
Şekil 5. 16. Hasta, kardeş ve kontrol grubunda uzun süreli ilişki sıklıkları	62
Şekil 5. 17. Hasta, kardeş ve kontrol grubunda çocukluk çağı travması öyküsü sıklıkları .	66

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2. 1. Farklı türlere ait telomerik tekrar dizileri (21)	5
Çizelge 2. 2. Telomer disfonksiyonu ile ilişkili hastalıklar	18
Çizelge 2. 3. İnsanda yaşlanmaya bağlı fenotipler ile örtüşen telomersendromu belirtileri 19	
Çizelge 2. 4. Telomer uzunluğunu ölçmek için kullanılan farklı yöntemlerin birbirleri ile karşılaştırılması.....	23
Çizelge 4. 1. aTL qPCR yönteminde kullanılacak primer dizileri ve reaksiyon koşulları ..	30
Çizelge 4. 2. Kullanılan Standartların dilüsyonları ve karşılık geldikleri uzunluk/kopya sayısı değerleri.....	31
Çizelge 4. 3. Reaksiyon karışımının hazırlanmasında kullanılan kimyasallar ve miktarları	32
Çizelge 4. 4. Telomer ve 36B4 için termal döngü koşulları.....	34
Çizelge 5. 1. Çalışma grubunun sosyodemografik özellikleri.....	41
Çizelge 5. 2. Cinsiyetin telomer boyuna etkisi	42
Çizelge 5. 3. Telomer boyları bakımından Şizofrenisi olmayan grup ve hasta grubunun karşılaştırılması.....	43
Çizelge 5. 4. Telomer boylarının hasta, kardeş ve kontrol grubunda karşılaştırılması	45
Çizelge 5. 5. GAF belirti ve işlev kaybı puanlarının hasta, kardeş ve kontrol gruplarında karşılaştırılması.....	47
Çizelge 5. 6. Grupların telomer uzunluğu ile GAF belirti puanı ve işlev kaybı puanları arasındaki ilişki.....	48
Çizelge 5. 7. GAF belirti puanı ve GAF işlev kaybı puanlarının telomer boyuna etkisi	48

Çizelge 5. 8. CAPE alt puanlarının (depresyon, negatif, pozitif) hasta, kardeş ve kontrol gruplarında karşılaştırılması	49
Çizelge 5. 9. SIS-R alt puanlarının (pozitif, negatif, toplam) kardeş ve kontrol gruplarında karşılaştırılması.....	52
Çizelge 5. 10. Sözel alt test – Genel bilgi puanlarının hasta, kardeş ve kontrol gruplarında karşılaştırılması.....	54
Çizelge 5. 11. Sözel Alt test – Aritmetik puanlarının hasta, kardeş ve kontrol gruplarında karşılaştırılması.....	55
Çizelge 5. 12. Performans Alt test – Şifre puanlarının hasta, kardeş ve kontrol gruplarında karşılaştırılması.....	56
Çizelge 5. 13. Performans Alt test – Küplerle desen puanlarının hasta, kardeş ve kontrol gruplarında karşılaştırılması	57
Çizelge 5. 14. Eğitim seviyesi bakımından hasta, kardeş, kontrol ve tüm örneklem gruplarında telomer boylarının karşılaştırılması.....	58
Çizelge 5. 15. Eğitim süresi ve telomer boyu arasındaki korelasyon.....	59
Çizelge 5. 16. İş deneyimi bakımından hasta, kardeş, kontrol ve tüm örneklem gruplarında telomer boylarının karşılaştırılması	60
Çizelge 5. 17. Göç öyküsü bakımından hasta, kardeş, kontrol ve tüm örneklem gruplarında telomer boylarının karşılaştırılması	61
Çizelge 5. 18. Göç yaşı ve telomer boyu arasındaki korelasyon.....	61
Çizelge 5. 19. Uzun süreli ilişki deneyimi bakımından hasta, kardeş, kontrol ve tüm örneklem gruplarında telomer boylarının karşılaştırılması	62
Çizelge 5. 20. Tehdit edici olaylar bakımından grupların telomer boylarının karşılaştırılması.....	64

Çizelge 5. 21. Çocukluk çağı travma deneyimi puanlarının hasta, kardeş ve kontrol gruplarında karşılaştırılması	65
Çizelge 5. 22. Telomer boyu ve çocukluk çağı travma deneyimi alt ve toplam puan korelasyonu.....	66
Çizelge 5. 23. Çocukluk çağı travması bakımından hasta, kardeş, kontrol ve tüm örneklem gruplarında telomer boylarının karşılaştırılması.....	67
Çizelge 5. 24. Çocuklukta Bakım ve İstismar Edilme Deneyim sıklıklarının karşılaştırılması.....	68
Çizelge 5. 25. Çocuklukta Bakım ve İstismar Edilme Deneyimleri ve telomer uzunluğu arasındaki ilişki.....	70
Çizelge 5. 26. Geçimsizlik ve istismar sıklık puanlarının hasta, kardeş ve kontrol gruplarında dağılımı	71
Çizelge 5. 27. Hasta, kardeş ve kontrol gruplarında T2DM'ye yatkınlık ve Metabolik Sendroma yatkınlık parametreleri görülme sıklıkları.....	73
Çizelge 5. 28. Tüm grupta T2DM'ye yatkınlık ve metabolik sendrom parametrelerinin telomer boyu arasındaki ilişki.....	75

SİMGELER DİZİNİ

μIU	Mikro internasyonal birim
μg	Mikrogram
μL	Mikrolitre
$^{\circ}\text{C}$	Santigrat derece
aTL-qPCR	Absolute Telomere Length - Quantitative Realtime Polymerase Chain Reaction / Mutlak Telomer Uzunluğu – Kantitatif Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu
BKİ	Beden Kitle İndeksi
CAPE	Community Assessment of Psychic Experiences / Toplumda Psikoz Yaşantıları Değerlendirme Ölçeği
CECA	Childhood Experiences of Care and Abuse / Çocuklukta Bakım ve İstismar Edilme Deneyimleri
çz	Çift zincir
dH ₂ O	Distile su
dk	Dakika
dL	Desilitre
g	Gram
GAF	Global Assessment of Functioning / İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment-İnsülin Resistance / Homeostatik Model Değerlendirilmesi-İnsülin Direnci

kb	Kilobaz
maks	Maksimum
mg	Miligram
min	Minimum
mmHg	Milimetre Civa
ng	Nanogram
nt	Nükleotid
Ort	Ortalama
PKBH	Periferik Kan Beyaz Küre Hücreleri
rpm	Rotation per minute
SCG	Single copy gene / Tek kopya gen
SIS-R	Şizotipi İçin Yapılandırılmış Görüşme Ölçeği-Gözden Geçirilmiş
sn	Saniye
Sz	Şizofreni
SS	Stardart sapma
T2DM	Tip 2 Diabetes Mellitus
TS	Telomer Standardı

1. GİRİŞ

Son yıllarda yapılan çalışmalar, özellikle psikolojik stresin yaşa bağlı ortaya çıkan hastalıkların daha erken yaşlarda görülmesine neden olduğunu desteklemektedir. Ancak bu durumun altında yatan biyolojik yollar henüz aydınlatılamamıştır. Erken biyolojik/fizyolojik yaşlanmanın telomer boyunda kısalmaya neden olarak bu durumun patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Geçtiğimiz 10 yıl boyunca, literatürde psikolojik stresin biyolojik yaşlanma üzerine etkisini araştıran çalışmalarda biyolojik yaşlanmanın en belirgin moleküler belirteci olarak kabul edilen telomer boyunun analiz edildiği dikkati çekmektedir.

Kronolojik yaşlanma; kardiyovasküler hastalıklar, Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM), hipertansiyon, Alzheimer hastalığı gibi pek çok yaşa bağlı hastalık için risk faktörüdür. Kronolojik yaşlanmanın; fiziksel bozulma, organ sistemlerinin gerilemesi ve immünolojik yanıtın zayıflaması gibi faktörlerin ortaya çıkmasına neden olarak bu hastalıkların görülmesi için optimal bir zemin hazırladığı düşünülmektedir. Ancak bu hastalıkların kimi bireylerde daha erken yaşlarda ortaya çıkması, kronolojik yaşlanmanın aksine, basit bir biçimde zamana bağlı olarak tanımlanamayan fizyolojik yaşlanma (erken/hızlanmış yaşlanma) fenomenini gündeme getirmektedir (1). Bir grup araştırmacı şizofreni (Sz) patofizyolojisinin temel bileşinin erken fizyolojik yaşlanma olduğunu kabul etmektedir. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında Sz hastalarında ilaçlardan bağımsız olarak artmış mortalitenin gözlenmesi, bu hastalarda yaşa bağlı ortaya çıkan bazı hastalıkların daha sık görülüyor olması ve Sz ile erken yaşlanma sendromları arasında bazı klinik örtüşmelerin bulunması, Sz'nin bir erken yaşlanma sendromu olarak değerlendirilmesini gündeme getirmektedir.

2. KURAMSAL TEMELLER

2.1. ŞİZOFRENİ

Sz, belirtileri çok çeşitlilik gösteren kompleks bir sendromdur. Semptomlar ‘pozitif’, ‘negatif’ ve ‘bilişsel’ olmak üzere üç kategoriye ayrılmaktadır. Pozitif semptomlar; delüzyonları, halüsinasyonları ve dağınık konuşma/davranışları içeren, gerçeklikten kopukluk gibi normalde mevcut olmayan davranış ve düşünceleri kapsamaktadır. Negatif semptomlar, sosyal hayata motive olamama/sosyal geri çekilme, duygusal sığılaşma, anhedoni (zevk alamama) ve azalmış girişkenlik/enerji (güç, takat) ile karakterize edilmektedir. Bilişsel semptomlar ise bilişsel işlev bozukluklarının geniş bir grubudur. Genel olarak ergenlik yıllarının başlarında ortaya çıkan ve hastalığın başlangıcı olarak tanımlanan “prodromal faz”da bilişsel ve sosyal işlevlerde zayıflama ortaya çıkmaktadır. Bu fazı takiben 10 yıl içerisinde ise yukarıda sözü edilen psikotik belirtiler ortaya çıkmakta ve bu belirtilere önemli derecede sosyal ve mesleki alanlarda işlev kaybı eşlik etmektedir (2,3).

Genel toplumda prevalansı yaklaşık %1 olarak bildirilen Sz, heterojen ve kompleks bir fenotip özelliği göstermektedir. Sz’nin etiolojisinde çok sayıda genetik ve çevresel faktör rol oynamaktadır (4,5). Yakın geçmişte gerçekleştirilen bağlantı analizleri, aday gen ilişkilendirme çalışmaları, gen ifade analizleri ve genom boyu ilişkilendirme çalışmaları gibi çok sayıdaki genetik çalışma sonucunda bazı spesifik kromozomal bölgeler ve genler Sz ile ilişkili olarak bildirilmiştir (6–9).

Genel popülasyonla karşılaştırıldığında Sz’de beyin dışında diğer periferik organlarda da bazı anatomik ve fonksiyonel anomalilerin (immünolojik değişiklikler, endokrin bozukluklar, diğer minör fiziksel anomaliler vb.) daha sık bulunduğu bildirilmektedir. Bunların bir kısmı diğer çalışmalar ile desteklenmeyi beklemekle birlikte artmış minör fiziksel anomaliler meta-analizler ile kanıtlanmıştır (10). Sz aynı zamanda belirgin derecede artmış mortaliteyle de ilişkili olarak bildirilmiştir (11). 20. yy’ın başlarında klinisyenler, psikiyatri kliniğinde yatan diğer hastalarla mukayese edildiğinde Sz hastalarının yaşam sürelerinin daha kısa ve genel olarak sağlık durumlarının daha kötü olduğunu gözlemlemişlerdir. Günümüzde de benzer şekilde Sz hastalarında kalp, akciğer

ve metabolik problemler sıklıkla rapor edilmekte ve bu hastalıklar Sz hastalarında genellikle daha erken yaşta ortaya çıkmaktadır. Bu durumun çoğunlukla artmış intihar eğilimi, antipsikotik ilaçların yan etkisi olarak ortaya çıkan negatif belirtiler, sigara ve madde kullanımı ve sağlıksız yaşam gibi nedenlere bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmekte ve Sz hastalarının genel popülasyonla karşılaştırıldığında yaşam sürelerinin ortalama 15-25 yıl daha kısa olduğu görülmektedir (12,13). Diğer taraftan bazı araştırmacılar, bu dış faktörlerin kısaltmış yaşam süresinin tamamını açıklayamayacağını düşünmekte ve Sz'de gözlenen artmış mortalitenin bu faktörlerden bağımsız olarak gözlenen fizyolojik problemlerden veya Sz'nin kendisi ile ilişkili diğer problemlerden kaynaklandığını öne sürmektedir. Ancak bugüne kadar bu faktörlerin yeterince ele alınmadığı dikkati çekmektedir.

2.1.1. ŞİZOFRENİ VE ERKEN YAŞLANMA

Yukarıda belirtilen gözlemlerden yola çıkarak Sz'de gözlenen erken ölüm ile ilgili yeni bir hipotez öne sürülmüştür. Bu hipoteze göre "Sz bir erken yaşlanma sendromudur" (12,14). Başka bir ifade ile, genel popülasyonla karşılaştırıldıklarında bu hastalarda normal yaşlanma süreci ile ilişkili fizyolojik değişiklikler daha erken yaşlarda ortaya çıkmakta ve yaşlanmaya bağlı hastalıkların daha erken yaşlarda görülmesine bağlı olarak bu hastalarda mortalite artmaktadır (13).

Biyolojik temelde bakıldığında çok iyi tanımlanmış erken yaşlanma sendromları ve yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan birtakım bozukluklar ile Sz arasında paylaşılmış risk faktörlerinin bulunması bu hipotezi destekler niteliktedir. Örneğin, erken yaşlanma sendromlarından birisi olan Werner Sendromunda psikotik belirtiler bildirilmiş (15), benzer şekilde Diskeratozis konjenita hastalarında nöropsikiyatrik bozukluk sıklığı, kronik olarak bir hastalığa sahip diğer kişilerden ve genel nüfustan daha yüksek olarak rapor edilmiştir (16).

Sz'de yaşla birlikte ortaya çıkan bilişsel bozulma, hızlanmış / erken yaşlanma hipotezi ile ilişkilendirilmektedir (13). Yaşam boyu bilişsel anlamda bozulmanın en çok olduğu alanlar işleme hızı, epizodik sözel bellek (öğrenme ve geri çağırma) ve yüklü bilgi işleme alanlarında olmaktadır. Benzer şekilde bu kognitif bileşenlerdeki değişim, sağlıklı insanlarda yaşlanma ile de görülmektedir (17). Kognitif bozulma, hastalığın premorbid ve

prodromal dönemleri arasında kalan sürede şiddetli olmakta ve ciddi bir performans düşüşü şeklinde kendini göstermektedir. Bu durum, kısa bir zaman diliminde hızlı bir düşüş şeklinde ifade edilebilir. Yaştan etkilenebilecek olan becerilerle ilgili alanlardaki bozulma için “erken/hızlanmış yaşlanma” ifadesinin kullanılabilmesi söylenmektedir. Birkaç aydan birkaç yıla kadar geçen bir sürede, normal yaşlanma ile oluşabilecek bozulmalar ortaya çıkabilmektedir. Yaşlanmadan etkilenen ve bunlara duyarlı olan testler açısından değerlendirildiğinde (episodik sözel bellek, işleme hızı) 50-60 yaş aralığındaki Sz hastalarının performanslarının, 70-80 yaşındaki sağlıklı grupla benzerlik gösterdiği; sağlıklı 50-60 yaş grubunun aynı yaş grubu Sz hastalarından daha iyi performans gösterdiği sonucu bulunmuştur (13). Sz’de yaşa bağlı bilişsel bozulma yükünün sağlıklı insanlarda yaşlanma etkisinin yansıdığı testlerde daha belirgin olarak ortaya çıktığı söylenebilir. Özellikle yaştan etkilenen beceriler için, Sz hastalarının aynı yaş grubundaki sağlıklı kişilerden çok daha fazla etkilendiği ve bu etkinin hastalığın başlangıcında, kısa bir süre içinde ortaya çıktığı belirtilmektedir. Yapılacak ileri çalışmalar ile bunun sebebinin normal bir yaşlanma mekanizmasından farklı olup olmadığının aydınlatılabileceği düşünülmektedir.

Kirkpatrick vd.’nin 2009 yılında yaptığı çalışmanın sonuçlarına göre yaşlanma ile birlikte artış gösteren nabız basıncı (sistolik kan basıncı-diastolik kan basıncı) genel popülasyonla karşılaştırıldığında Sz hastalarında anlamlı derecede artmaktadır. Genel olarak bakıldığında yaşa bağlı olarak artmış nabız basıncı kalp hastalığı riskinin bir yordayıcısıdır. Aynı grubun 2011 yılında yaptığı bir diğer çalışmanın sonuçları, erkek Sz hastalarında normalde yaşlanma ile birlikte görülen testosteron hormon seviyesinde belirgin bir azalma olduğunu göstermektedir. İlave olarak yaşlanma ile ortaya çıkan T2DM ve diğer metabolik problemler de genel popülasyonla karşılaştırıldığında Sz hastalarında, kullanılan ilaçlardan bağımsız olarak, daha sık görülmektedir (18,19).

Bugün için yaşlanma ile ilişkili kesin bir test veya biyobelirteç bulunmadığı için hızlanmış yaşlanma bağlamında gerçekleştirilecek çalışmalarda farklı disiplinlerdeki araştırma bulgularını biraraya getirmek zorunluluğu söz konusudur. Hüresel yaşlanmanın en iyi biyobelirteçlerinden birisi **telomer boyu** olarak kabul edilmektedir.

2.2. TELOMERLER

Telomerler, ökaryotik hücrelerde lineer kromozomların uçlarında yer alan, genomik DNA'yı korumak başta olmak üzere çeşitli biyolojik işlevleri üstlenmiş, kısa ardışık DNA tekrarları ve ilişkili proteinlerden oluşan DNA-protein kompleksleridir (20). Telomerik DNA dizisi her türe özgü olup, bu dizinin evrimsel olarak yüksek seviyede korunmuş olduğu dikkati çekmektedir. Çizelge 2.1'de farklı türlere ait telomerik tekrar dizilerine örnekler verilmiştir.

Çizelge 2. 1. Farklı türlere ait telomerik tekrar dizileri (21)

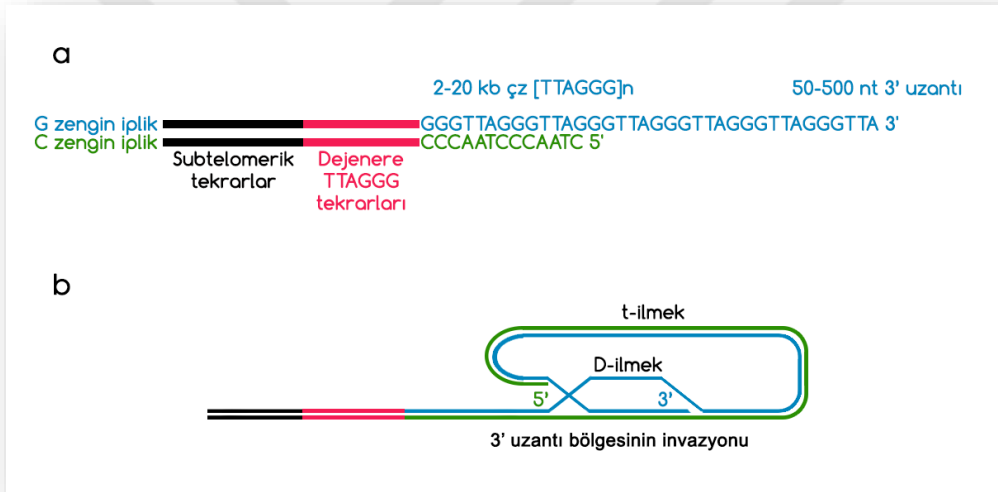
Tür adı	Telomer dizisi 5'→3'
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	T(G) ₂₋₃ (TG) ₁₋₆
<i>Tetrahymena thermophila</i>	TTGGGG
<i>Arabidopsis thaliana</i>	TTAGGG
<i>Danio rerio</i>	TTAGGG
<i>Gallus gallus</i>	TTAGGG
<i>Mus musculus</i>	TTAGGG
<i>Pan troglodytes</i>	TTAGGG
<i>Homo sapiens</i>	TTAGGG

Telomerler, kromozomları nükleolitik degradasyondan, uç uca füzyonlardan ve hasarlı DNA bölgesi olarak tanınmaktan korumaktadır. Aynı zamanda nükleus içerisinde kromozomların fonksiyonel organizasyonuna katkı sağlayarak gen ekspresyonunun regülasyonunda da rol oynamaktadırlar. Telomerler, tüm bu biyolojik işlevlerinin yanı sıra, hücrenin replikatif kapasitesini belirleyen moleküler saat olarak iş görmektedirler (20,22).

2.2.1. İNSAN TELOMERLERİNİN YAPISAL ORGANİZASYONU

İnsanda telomer dizileri, kodlamayan ardışık (TTAGGG)_n tekrarlarından oluşmakta olup uzunluğu yaklaşık 10-15 kilobazdır (kb) (23). İnsan da dahil olmak üzere memeli

hücrelerinde telomerlerin uç bölgeleri küt değildir. Aksine, bu bölgeler deoksiguanozin monofosfat nükleotidinden zengin (G-zengin), 50-500 nükleotid uzunluğunda bir 3'-uzantısı (overhang) içermektedir. 3'-uzantısının gerisinde sentromere doğru sırasıyla; çift zincirli ardışık telomer tekrarları, dejenere tekrarlar ve subtelomerik tekrarlar yer almaktadır (24) (Şekil 2.1.a). Fare ve insan telomer yapısı ile ilgili olarak gerçekleştirilen elektronmikroskopik çalışmalar, telomerlerin **t-ilmek** (t-loop) olarak isimlendirilen büyük çift kement (lariat) yapısı şeklinde organize olduğunu desteklemektedir (Şekil 2.1.b). T-ilmek yapısının yüksek ihtimalle, tek zincirli 3'-uzantının çift zincirli telomerik tekrar dizisinin arasına invazyon yapması yoluyla oluştuğu düşünülmektedir. İnvaze olan 3'-uzantı bölgesi, bu bölgedeki sitozinden zengin (C-zengin) iplik ile baz çifti oluşturmakta ve G-zengin zincirin yerini almaktadır. Bu bölgede oluşan yapı **D-ilmek** (D-loop, displacement loop) olarak adlandırılmaktadır (24,25).

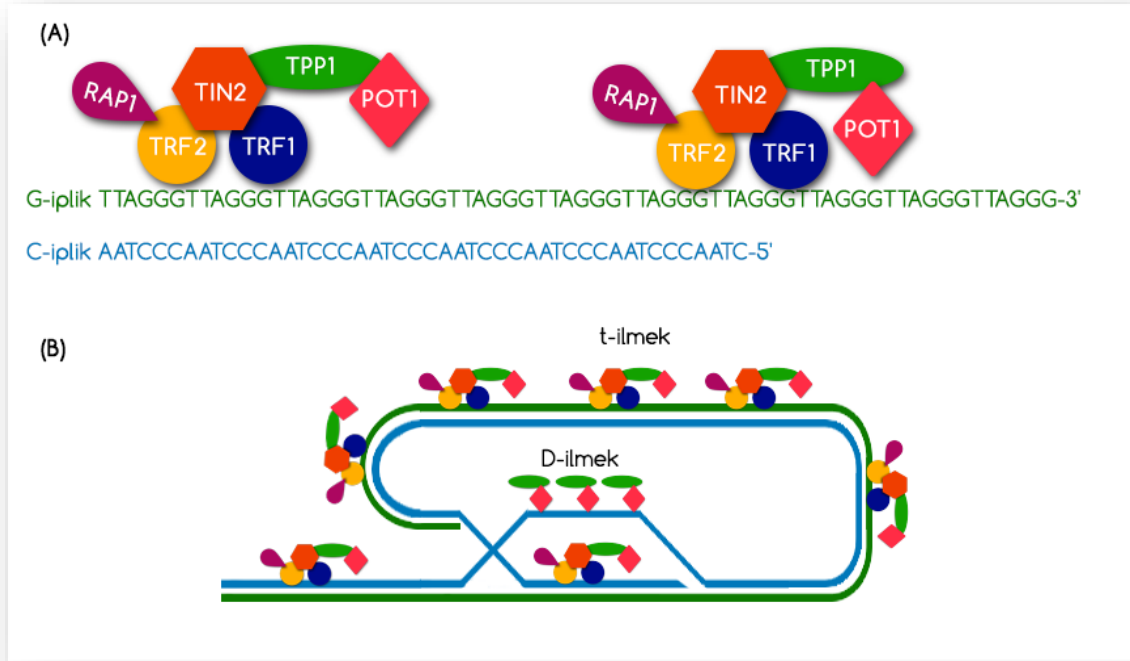


Şekil 2. 1. a. 3'-uzantı yapısı b. T-ilmek ve D-ilmek yapıları

2.2.1.1. Şelterin Kompleksi

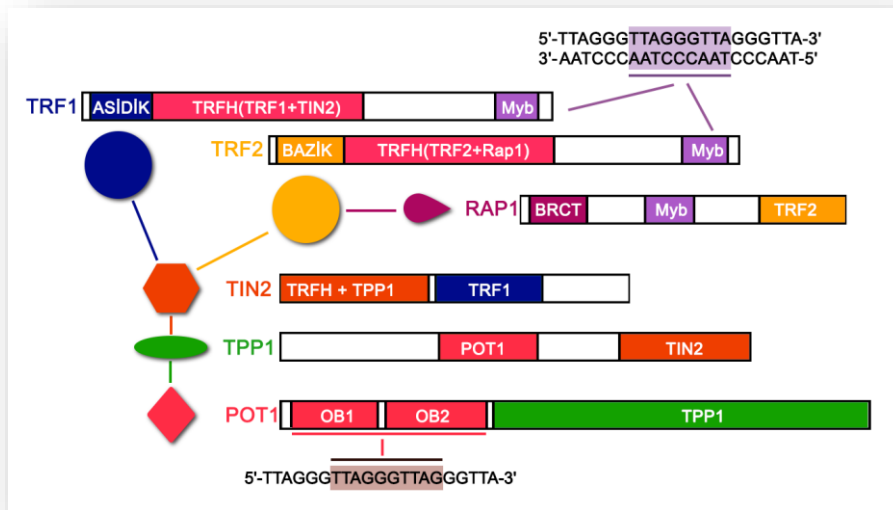
Telomerik DNA tekrar dizileri, çıplak DNA olarak bulunmak yerine; **TRF1**, **TRF2**, **TIN2**, **Rap1**, **TPP1** ve **POT1** olarak isimlendirilen ve altı farklı telomer bağlanma proteininden oluşan şelterin kompleksi ile bağlı olarak bulunmaktadır (Şekil 2.2). Şelterin kompleksi, sağladığı özel yapılanma sayesinde telomer uçlarının DNA çift zincir kırıkları olarak algılanmasını engellemekte ve böylece hücrenin, DNA çift zincir kırıkları ile doğal kromozom uçlarını birbirinden ayırt etmesine olanak sağlamaktadır. Bu şekilde, DNA çift

zincir kırık onarım sistemlerini baskılayan şeltrin kompleksi, daha sonra anlatılacağı üzere telomer boyunun sürdürülebilirliğinde ve kontrolünde de önemli roller üstlenmektedir (24).



Şekil 2. 2. Şeltrin kompleksi ve telomerik DNA ile etkileşiminin şematik gösterimi

Şeltrinin yüzlerce kopyasının çift iplikli telomerik DNA boyunca yer aldığı düşünülmekte ve oluşan yapı **telozom** olarak da isimlendirilmektedir. Şeltrin kompleksinin telomerik DNA'ya afinitesi yüksek olan üç bileşeni, tüm kompleksin telomerik dizi boyunca bağlanmasına aracılık etmektedir. Telomerik DNA'ya afinitesi yüksek olan bu bileşenler: TRF1, TRF2 ve POT1'dir. TRF1 ve TRF2 çift zincirli DNA bağlanma proteinleri iken; POT1, 3'-uzantı ve D-ilmek yapısındaki tek zincirli TTAGGG tekrarlarına bağlanmaktadır (24,26). Şeltrin bileşenlerinin domain yapıları Şekil 2.3'de şematize edilmiştir. (Şekil 2.3 kaynak 37'den modifiye edilmiştir.) Komplekste bulunan diğer proteinler ise protein-protein etkileşimleri yoluyla tüm bileşenler arasındaki etkileşimde önemli roller üstlenmektedir.



Şekil 2. 3. Şelternin bileşenlerinin domain yapılanmasının şematik olarak gösterimi

Çift zincir DNA bağlanma proteini olan **TRF1**, telomerik DNA'ya C- terminalinde yer alan Myb domainleri aracılığı ile bağlanmaktadır. Proteinin yapısında bulunan TRFH domainleri ise proteinin homodimer oluşturmasına aracılık etmektedir. Bu domain aynı zamanda TRF1-TIN2 etkileşimde de önemli rol üstlenmektedir. TRF1 proteini şelternin kompleksinde yalnızca TIN2 ile etkileşime girmektedir. Proteinin asidik aminoasitlerce zengin olan N-terminalinde lokalize D/E bölgesi ve TRFH domaininin F142 bölgesi, diğer faktörlerle etkileşerek telomer uzunluğu regülasyonunda önemli rol oynamaktadır (27). Yapılan çalışmalar, TRF1'in telomer boyunun negatif düzenleyicisi olduğu desteklemekte (28,29) ve bununla uyumlu olarak telomerlerde TRF1'in yokluğu telomer uzaması ile sonuçlanmaktadır (28,30–32).

Amino asit dizisi TRF1'e büyük ölçüde benzeyen **TRF2** proteini de C-terminalinde yer alan Myb-tip DNA bağlanma domaini ile çift zincirli telomerik DNA'ya bağlanmaktadır ve molekülde yer alan TRFH domaini proteinin homodimerizasyonunda rol oynamaktadır (33,34). TRF2, şelternin kompleksinde TIN2, Rap1 ve POT1 proteinleri ile etkileşmekte ve telomer boyunun negatif düzenleyicisi olarak işlev görmektedir (24,31,35). Yapılan *in vitro* çalışmalar, TRF2'nin t-ilmek oluşumunda kolaylaştırıcı bir faktör olduğunu göstermiştir (36). **Rap1**, C-terminal domaini aracılığıyla TRF2'nin kısa helikal bölgesi ile etkileşime girmekte ve bu şekilde şelternin kompleksine dahil olmaktadır. Rap1 telomer

boyunun düzenlenmesine katkı sağlamasının yanı sıra aynı zamanda şerhlerinin telomerleri koruyucu işlevinde de önemli rol oynamaktadır (37,38).

Nispeten küçük bir molekül olan **TIN2** proteini, TRF1 ve TRF2 proteinlerine eşzamanlı bağlanarak şerhlerin kompleksinde yer alan çift zincir telomerik DNA bağlanma proteinleri ile tek zincir telomerik DNA bağlanma proteinleri arasında adeta bir köprü görevi görmektedir. Bu nedenle TIN2'nin mutasyonu veya miktarsal olarak azalması şerhlerin üzerinde çok büyük bir destabilize edici etki yaratmaktadır (39–41).

TPP1, merkezinde yer almakta olan POT1 etkileşim domaini ve C-terminalinde yer alan TIN2 etkileşim domaini aracılığı ile POT1 ve TIN2 arasında bağlantı sağlamakta, aynı zamanda POT1'in DNA bağlanma aktivitesini artırmaktadır (41–45).

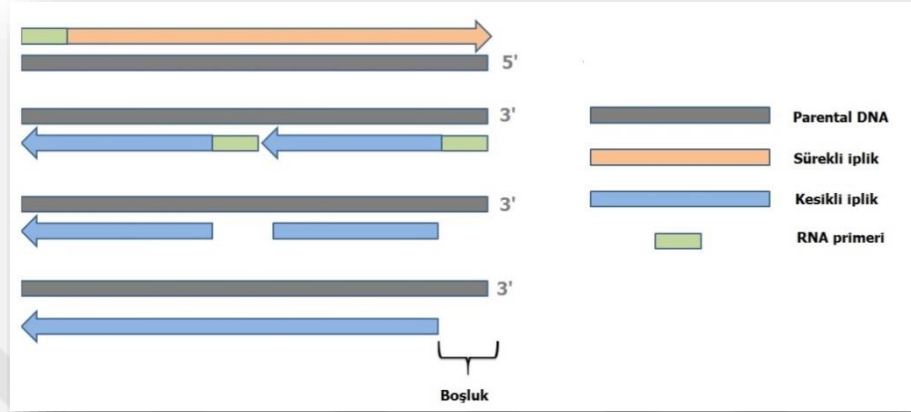
Şerhlerin kompleksinin son üyesi olan **POT1**, N-terminalinde mevcut iki adet OB-kıvrım (fold) domaini aracılığı ile telomerik DNA'nın 3'-uzantı bölgesine (46) ve ayrıca D-ilmekte bulunan tek zincirli TTAGGG tekrarlarına bağlanmaktadır (44). Bu protein, telomer uzunluğunun kontrolünde terminal dönüştürücü olarak işlev görmektedir ve bu nedenle de bu süreçte son derece merkezi bir rol oynamaktadır (47).

2.2.2. REPLİKASYON SONU PROBLEMİ

Ökaryotik canlılarda lineer kromozomların evrimi DNA replikasyonu ile ilgili önemli bir sorunun ortaya çıkmasına neden olmuştur. DNA replikasyon makinesinin lineer kromozomların en uç bölgelerini tam olarak kopyalayamaması kaynaklı ve replikasyon uç problemi olarak isimlendirilen bu sorunun temel nedeni, bilinen tüm DNA polimerazların, DNA sentezini 5'→3' yönünde gerçekleştirirken, sentez için serbest 3'-OH grubuna ihtiyaç duymasından kaynaklanmaktadır.

DNA polimeraz enzimi replikasyon esnasında çift zincirli DNA'yı kalıp olarak kullanarak her iki kalıp zincire komplementer yeni bir zincir sentezler. Yeni zincirlerin sentezi sırasında, zincirlerden bir tanesinin sentezi sürekli/kesintisiz olarak devam ederken (leadingstrand); kesikli/gecikmeli zincir (lagging strand) olarak adlandırılan diğer zincir ise fragmanlar (Okazaki fragmanları) halinde sentezlenir. DNA polimeraz enzimi, her bir fragmanı sentezleyebilmek için serbest 3'-OH grubunu sağlayacak olan bir RNA primerine ihtiyaç duyar. Replikasyonun tamamlanmasından sonra RNA primerlerinin çıkartılması

ve yerlerine tekrar DNA sentezlenmesi gerekir. Bu durum kesikli sentezin olduğu zincirde, en uç kısımda bulunan RNA primerinin çıkarılmasından sonra serbest 3'-OH grubunun bulunmaması nedeniyle doldurulamayan bir boşlukla sonuçlanır. Bu durum “replikasyon uç problemi” olarak adlandırılmaktadır (Şekil 2.4).



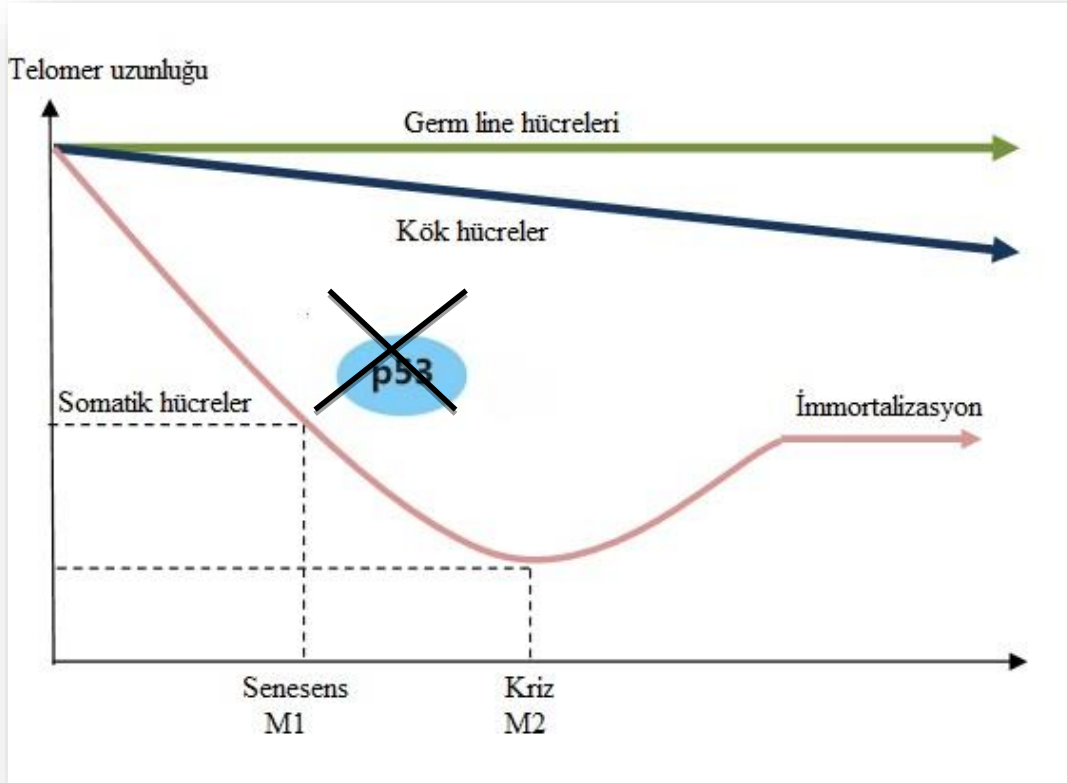
Şekil 2. 4. Replikasyon uç problemi

Gerek replikasyon uç problemi, gerekse ekzonüklolitik parçalanma (uç koruma problemi) ve tamir edilmemiş oksidatif hasar nedeniyle telomerler her hücre bölünmesinde yaklaşık 50-300 nükleotid kısalmaktadır (48–51).

2.2.3. TELOMERLER, HÜCRESEL YAŞLANMA VE İMMORTALİZASYON

Her hücre bölünmesinde meydana gelen telomer erozyonu uzama ile dengelenmez ise telomerlerin sürekli kısalması söz konusu olmaktadır. Bu nedenle ökaryotik hücrelerin pek çoğu kültür ortamında sınırlı sayıda (50-70 defa) bölünebilmektedir. Hücrede var olan kromozomların bir veya birkaçında telomerlerin kritik bir boya kadar kısalması, p53 ve pRb gibi DNA onarım sistemlerini aktive etmekte ve hücreler mortalite evre 1 (M1)/Hayflick limiti olarak da bilinen, metabolik aktivitelerinin devam ettiği ancak bölünme özelliklerini geri dönüşümsüz olarak kaybettikleri replikatif/hücresel yaşlanma (senesens) sürecine girmektedirler. Eğer, önemli hücre döngüsü kontrol genlerinde (p53 ve pRb gibi) inaktivasyon söz konusu olur ise hücreler kısalmış telomerlerine rağmen bölünmeye devam etmekte ve telomerlerin daha da kısalması nedeni ile kitlesel hücre ölümlerinin gözlemlendiği mortalite evre 2 (M2)'ye girmektedir (52–54). Bu aşamada ilave mutasyonlar ile telomer uzatma mekanizmalarını aktive edebilen nadir sayıdaki hücre,

sınırsız bölünebilme yeteneği kazanarak immortal hale gelmektedir. Ancak bu hücrelerde telomerler çok kısa olduğu için telomerlerin kromozom uçlarını koruyucu işlevi ortadan kalkmakta ve kromozomlar arasında uç-uca füzyonların meydana gelmesi ile birlikte kırılma-füzyon-köprü (breakage-fusion-bridge) döngüleri tetiklenerek genomik instabilite meydana gelmektedir (55–58). Özetlenmeye çalışıldığı üzere telomerler, hücrenin bölünme kapasitesini düzenleyen moleküler sayaçlar gibi işlev görmektedir.



Şekil 2. 5. Hücresel yaşlanma, immortalizasyon ve telomer boyu ilişkisi

Üreme hücreleri, kök hücreler, gastrointestinal mukoza hücreleri, kemikiliği hücreleri gibi sürekli bölünebilme yeteneğine sahip ökaryotik hücrelerin söz konusu sınırsız bölünebilme yetenekleri, bu hücrelerin telomer uzatma mekanizmalarına sahip olmalarından kaynaklanmaktadır.

2.2.4. TELOMER SÜRDÜRME MEKANİZMALARI

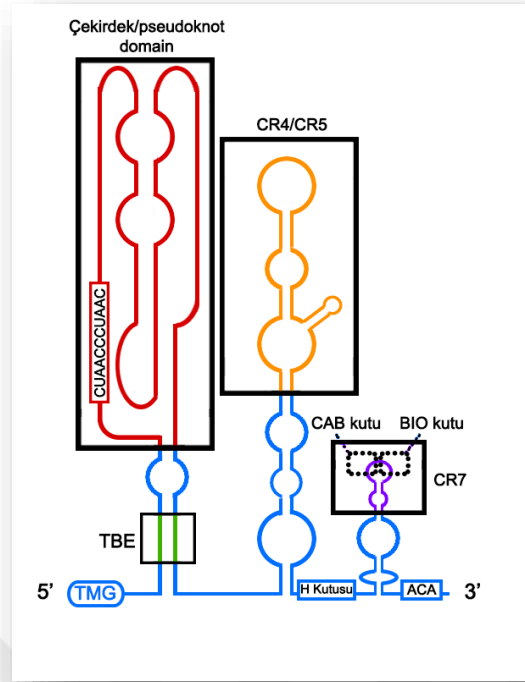
Çoğu memelide, telomer uzunluğunun sürdürülebilirliği esas olarak telomeraz adı verilen özel bir reverstranskriptaz tarafından yürütülmektedir (59). Ancak telomeraz aktivitesine

sahip olmayan, ancak yine de sınırsız bölünebilen hücrelerde telomerlerin özellikle homolog olmayan rekombinasyon başta olmak üzere alternatif mekanizmalarla (ALT, alternative lengthening of telomeres) uzatılabildiği de bilinmektedir (60).

2.2.4.1. Telomeraz

İlk olarak 1984 yılında Carol Greider ve Elizabeth Blackburn (Greider & Blackburn, 1985) tarafından keşfedilen telomeraz enzimi, kendi RNA kalıbını kullanarak, TTAGGG tekrar dizilerini telomerik 3'-uzantı bölgesine ekleyen özel bir ters transkriptazdır. İnsan telomeraz holoenzimi katalitik protein alt birim **hTERT** ve RNA alt birimi **hTR** olmak üzere iki alt birimden oluşan bir ribonükleoproteindir (61). Bu iki temel alt birime ilave olarak diskerin, hNop10, hGar1 gibi yardımcı faktörler de holoenzimin yapısına katılmaktadır (62,63).

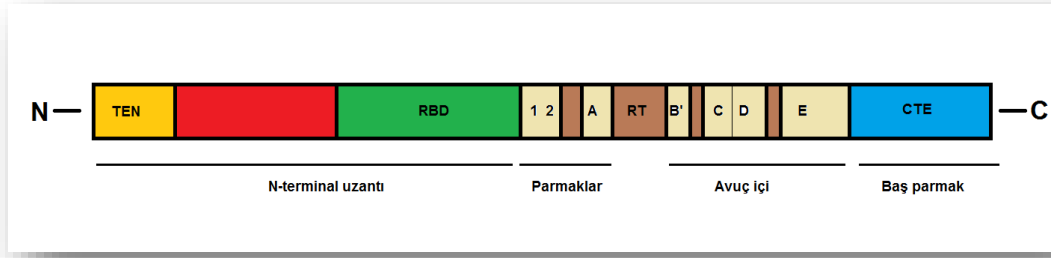
hTR, 3p26.2'de lokalize, 451 nükleotid uzunluğunda bir RNA molekülüdür. Bu alt birim, telomerik tekrarların sentezi için kalıp işlevi görmektedir. Kendine özgü sekonder yapılanma gösteren bu RNA molekülü: **pseudoknot** (çekirdek, core), **CR4/CR5** (STE olarak da bilinir), **CR7** ve **H/ACA** olarak isimlendirilen 4 temel işlevsel domain içermektedir (Şekil 2.6). (Şekil 2.6 kaynak 64 figür 1'den modifiye edilmiştir.)



Şekil 2. 6. hTR'nin sekonder yapısı ve işlevsel domainleri

hTR'nin 5' ucuna yakın yerleşimli çekirdek domaini: tekrar sentezinde kilit rol oynayan 11 nükleotid uzunluğundaki **kalıp** bölgesi ve telomeraz aktivitesinde önemli yapısal roller üstlenen **pseudoknot** yapısını içermektedir. hTR, hTERT ile çekirdek domaini aracılığıyla ya da CR4/CR5 domaini aracılığıyla etkileşebilmektedir. Bu bölgenin hemen yakınında P1b sarmalında yer alan TBE (template boundray element) bileşeni, kalıp bölge üzerinde sadece 6 nükleotidlik kısımda kopyalama yapmak üzere enzimi kısıtlamaktadır (64).

Telomerazın katalitik alt birimi olan **hTERT**, 5p15.33'de lokalize, yaklaşık 40 kb uzunluğunda ve 16 ekzon içeren *hTERT* geni tarafından kodlanmaktadır (65,66). hTR'nin aksine, insan telomeraz enziminin katalitik alt biriminin dizisi türler boyunca evrimsel olarak yüksek seviyede korunmuştur. hTERT'in üç boyutlu yapısı 4 ayrı domain şeklinde organize olmuştur. Bunlar: TERT N-terminal domaini, **TEN**; TERT RNA bağlanma domaini, **TRBD**; reverstranskriptaz domaini, **RT** ve **C-terminal uzantısıdır** (67). (Şekil 2.7).



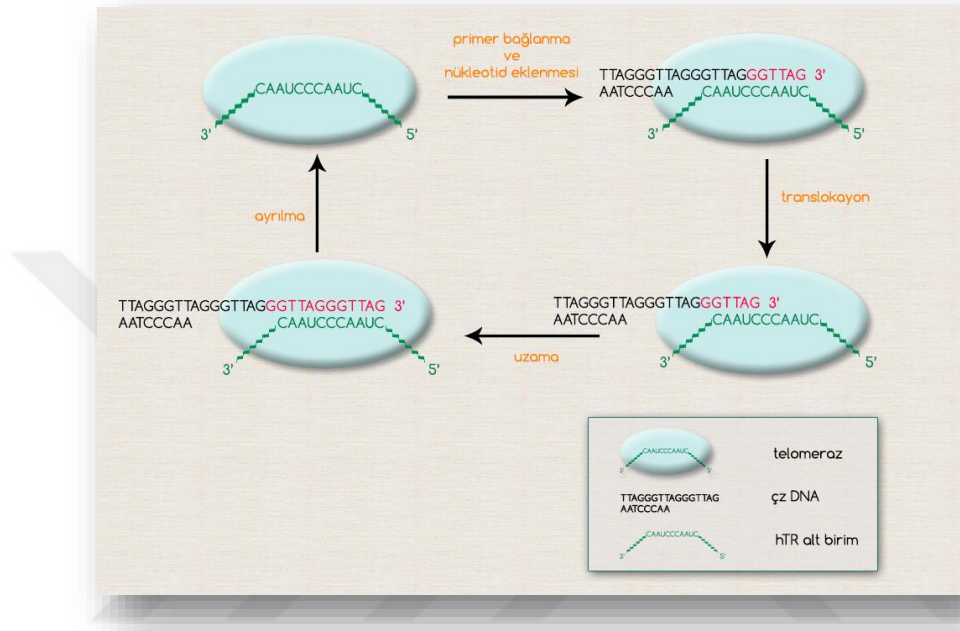
Şekil 2. 7. hTERT'in yapısı ve domainleri

TEN domaini aynı zamanda telomerazın çapa (anchor) domaini olarak da bilinmektedir. Bu domain, her telomerik tekrar sentezi sırasında meydana gelen translokasyon olayında enzim-DNA ayrılmasını engelleyerek enzimin ilerleyiciliğini (processivity) kolaylaştırmakta ve enzimin yeniden hizalanmasına katkı sağlamaktadır (68). TEN ve RT domainleri arasında lokalize olan TRBD domaini, telomeraz ribonükleoprotein yapılanmasında ve RNA bağlanmasında önemlidir. Bu domain omurgalılarda CR4/5 bağlanması için gerekli olan evrimsel olarak korunmuş CP, QFP, T, ve VSR motiflerini içermektedir (69). Merkezi RT domaini, enzimin katalitik bölümüdür ve evrimsel olarak korunmuş 7 motife (1, 2, A, B', C, D, E) sahiptir. Bu domain parmaklar (fingers) ve avuç (palm) olarak isimlendirilen iki alt domain olarak düzenlenmiştir. TERT'in aktif bölgesi; birisi A motifinde diğer ikisi ise C motifinde olmak üzere 3 adet korunmuş aspartik asit rezidüsü içermektedir. C-terminal domaininde lokalize olan ve telomeraza özgü olan motifler, evrimsel olarak iyi korunmamış olmakla birlikte *in vivo* olarak insan telomeraz enzim fonksiyonu için gereklidir (62,67,70–73).

2.2.4.2. Telomeraz Enzimi Tarafından Telomerlerin Uzatılması

Telomeraz enzimi tarafından telomerlerin uzatılması işleminin basamakları Şekil 2.7'de şematize edilmiştir. İşlem, enzimin RNA alt biriminde bulunan kalıp bölgesinin, tek zincirli telomerik 3'-uzantı bölgesine kısmi olarak **bağlanmasıyla** başlar. Takip eden **uzama** aşamasında, telomerik DNA ile baz çifti oluşturmayan RNA dizisi kalıp olarak kullanılarak, 5' sınırına ulaşana kadar telomerik tekrarlar 3'-uzantısına eklenir. Bu işlemin sonucunda, hTR ile telomerik DNA arasında 11 baz çifti uzunluğunda bir DNA-RNA hibriti meydana gelir. Bu aşamayı takiben tam olarak bilinmeyen bir mekanizma ile telomeraz enziminin **translokasyonuna** neden olan bir grup destabilize edici değişiklikler

meydana gelir. Çözülme ve yeniden bağlanmanın meydana geldiği bu translokasyon mekanizması sonucunda telomeraz enzimi (5'→3') yönünde kayarak telomerik DNA sentezinin yeni bir turu için yeniden konumlanır. Bu konumlanma sonucunda RNA kalıbının 3'ucu, yeni sentezlenen telomerik DNA'nın son 5 nükleotidi ile baz çifti oluşturur. Telomeraz enzimi 6 baz çifti uzunluğunda yeni bir 5-GGTTAG-3' hekzonükleotidini sentezler (Şekil 2.7).



Şekil 2. 8. Telomeraz enzimi tarafından telomerlerin uzatılması

Yukarıda tanımlanan bağlanma, uzama ve translokasyon işlemlerinin bir döngü şeklinde tekrarı sonucu tek zincirli telomerik DNA sentezlenmiş olur. Bu işlem, telomerler yeterli uzunluğa ulaşıncaya kadar devam eder. Bu süreçte telomeraz aktivitesinin miktarı, telomerik DNA ile ilişkili şeltilerin kompleksinin miktarı ve enzimin telomerik DNA'ya erişilebilirliği de önemli rol oynamaktadır.

2.2.5. TELOMER BOYUNUN REGÜLASYONU

Telomer boyu ve telomeraz aktivitesi arasındaki denge, bir taraftan doku tamiri, doku yenilenmesi gibi organizmanın özel hücresel işlevleri için gerekli proliferatif ihtiyaçlarını karşılamak; diğer taraftan da tümörogeneze engel olmak üzere çok sıkı kontrol edilmelidir. Bu dengenin çöküşü çeşitli hastalıklar ile sonuçlanmaktadır. Bu açıdan bakıldığında

telomer homeostazisi hücrenin hayatta kalması için son derece gereklidir ve bu süreçte rol oynayan mekanizmaların moleküler seviyede anlaşılması ayrı bir önem taşımaktadır (74).

Telomer boyunun regülasyonu temel olarak 2 seviyede meydana gelmektedir. Bunlar:

- a) Telomeraz enziminin aktivitesi seviyesinde regülasyon
- b) Telomeraz enziminin telomerlere erişebilirliği seviyesinde regülasyon

2.2.5.1. Telomeraz Aktivitesi Seviyesinde Regülasyon

İnsanda telomeraz aktivitesinin regülasyonu gerek hTR'in gerekse hTERT'in transkripsiyonu, mRNA ayıklanması, olgunlaşması, nükleer lokalizasyonu seviyesinde, hTERT'in post-translayonel modifikasyonları ve doğru katlanması seviyesinde ve ayrıca ribonükleoprotein kompleksinin kurulumu seviyelerinde meydana gelmektedir. Telomeraz aktivitesinin düzenlemesi üzerine yapılan çok sayıda çalışma hTERT'in transkripsiyonu seviyesindeki regülasyonun primer ve hız kısıtlayıcı basamak olduğunu desteklemektedir (63,75). Bu çalışmalar sonucunda hTERT ekspresyonunu düzenleyen çok sayıda pozitif ve negatif regülatör protein tanımlanmıştır. Örneğin; c-myc onkogeni, Sp1 transkripsiyon faktörü, HPV16 protein E6 ve östrojen hTERT ekspresyonunu artırırken; Mad1, p53, pRb, E2F, Wilms' tumor 1, interferon-gama ve TGF- β , hTERT ekspresyonunu baskılamaktadır. Bu pozitif ve negatif regülatörlere ilave olarak, hTERT ekspresyonunun epigenetik olarak da düzenlendiği bilinmektedir (76,77).

2.2.5.2. Telomerik Proteinler Tarafından Regülasyon: Protein Sayma Modeli

Şeltrin, telomer substratı üzerindeki telomerazın aktivitesini organize eden anahtar bir protein kompleksidir. Şeltrin-telomeraz ilişkisi telomerlerin uzamasında kilit rol oynamaktadır. İki molekül arasındaki etkileşim, telomeraz aracılı telomer uzatma mekanizmasında homeostazisi sağlamaktadır.

Protein-sayma modeline göre; telomerler uzadıkça bu dizilerle ilişkiye geçen şeltrin kompleksi sayısı da artmakta, bu durum bir yandan tek zincirli 3'-uzantısına POT1'in bağlanma ihtimalini artırmakta diğer yandan da TRF2 miktarını artırarak t-ilmek yapısının oluşmasını kolaylaştırmaktadır. Sonuç olarak telomeraz enziminin telomerik uca ulaşması engellenmektedir (35,38,74). Aksine, telomerlerin kısalması durumunda ise azalan şeltrin

kompleksi sayısına bağı olarak t-ilmek yapısı oluşamamakta ve POT1 3'-uzantısına erişemediği için telomeraz tek zincirli DNA substratına erişerek telomerleri uzatabilmektedir.

Yakın zamanda gerçekleştirilen çalışmalar, şelilerin aracılı telomer boyu regülasyonunun sadece telomerazın 3'-uzantısına erişimine engel olunmasından çok daha karmaşık olduğunu göstermektedir. Telomer-telomeraz etkileşiminde: telomerik kromatin ile telomerazın fiziksel etkileşiminden, telomerazın aktif bölgesinde telomerik 3'-uzantı bölgesinin yakalamasına kadar geçen süreçte birçok aşamada regülasyonun olduğunu destekleyen kanıtlar bulunmaktadır (74).

Greider'in 2016'da öne sürdüğü "replikasyon çatalı modeli"ne göre; telomeraz, kesikli zincir üzerindeki replikasyon çatalında var olan RPA proteinleriyle ilişki kurarak bu bölgede hali hazırda bulunmaktadır. Uzamış telomerlerde telomer bağlanma proteinlerinin sayıca artması, telomerazın hareket halindeki replikasyon çatalından ayrılma olasılığını artırarak negatif regülatör etki göstermektedir. Bu nedenle telomer ne kadar uzun olursa telomere bağı proteinler (şelilerin kompleksi) telomerazın replikasyon çatalı ile olan fiziksel ilişkisini engellemektedir (74).

Şelilerin protein kompleksi dışında telomerik DNA ile ilişkili diğr bazı proteinlerin de telomeraz enziminin telomerlere erişimini etkilediği bilinmektedir. Örneğin, bir poli-ADP-ribozpolimeraz olan Tankiraz, TRF1'in N-terminalinin poli-ADP-ribozilasyonuna neden olarak proteinin telomerik DNA'ya afinitesini önemli derecede azaltmakta ve telomer boyunun pozitif regülatörü olarak görev yapmaktadır (78). Telomer boyunun negatif regülatörlerinden olan PINX1 ise Gly'den zengin 20 aminoasitlik motifi sayesinde TRF1 ile etkileşmekte ve telomeraz enzim aktivitesini engelleyerek telomer boyunun kısalmasına neden olmaktadır (79).

2.3. TELOMER DİSFONKSİYONU İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

Geçtiğimiz 10 yıllık süreçte özellikle insan genetiği alanında gerçekleştirilen çalışmalar, telomer disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiş bir grup dejeneratif hastalık ile ilgili yeni bir araştırma alanının doğmasına neden olmuştur. Bu alanın çıkış noktası, nadir gözlenen Diskeratozis konjenita hastalığının genetik temelini 2000'li yılların başlarında

aydınlatılmasına dayanmaktadır. 1998 yılında *DKC1* genindeki mutasyonların bu hastalığa neden olduğu ortaya konmuş (80), ancak o gün için bu gen tarafından kodlanan ve fonksiyonu bilinmeyen Diskerin proteinin telomeraz enziminin önemli bir bileşeni olduğu daha sonra gerçekleştirilen çalışmalar sonucunda aydınlatılmıştır. Telomer ilişkili hastalıklar bakımından bir mihenk taşı olan bu çalışma, daha sonra telomer yapısı ve telomeraz enzimi ile ilgili proteinleri kodlayan genlerde ilave mutasyonların saptanmasının önünü açmıştır. Geçtiğimiz son 5 yıllık dönemde, telomer disfonksiyonu ile ilişkili olarak bildirilen hastalıkların sayısında önemli artış meydana gelmiştir. Bugüne kadar telomer disfonksiyonu ile ilişkili olarak bildirilen hastalıklar Çizelge 2.2’de özetlenmiştir.

Çizelge 2. 2. Telomer disfonksiyonu ile ilişkili hastalıklar

Hematolojik Hastalıklar	Hematolojik Olmayan Hastalıklar
Diskeratosis konjenita	İdiyopatik pulmoner fibrozis
Aplastik anemi	Cri du Chat Sendromu
Myelodisplastik sendrom	
Akut myeloid lösemi	
Paroksimal nokturnal hemoglobinuri	
Esansiyel trombositopeni	

Klinik tanı bakımından birbirinden oldukça farklı bu hastalıkların ortak özelliği, moleküler seviyede kısalmış telomerlerle ilişkili olmalarıdır. Bu hastalıklar arasında yaşlanmaya bağlı ortaya çıkan saçların beyazlaması, saçların dökülmesi, tırnakların çizgilenmesi, immünoşenesens, bozulmuş glukoz toleransı, insülin salınımında bozulma, insülin direnci gibi bazı fenotipik ve klinik özellikler bakımından örtüşmeler dikkati çekmekte (Çizelge 2.3) ve bu grupta yer alan hastalıkların “**telomer sendromları**” veya “**telomeropatiler**” olarak tek bir sendrom yelpazesi altında değerlendirilmesi önerilmektedir (81)

Çizelge 2. 3. İnsanda yaşlanmaya bağlı fenotipler ile örtüşen telomersendromu belirtileri

Devir Hızı Yüksek Kompartmanlar	Devir Hızı Düşük Kompartmanlar
Saçların beyazlaması	İdiyopatikpulmonerfibrozis
Saçların dökülmesi	Amfizem
Tırnakların çizgilenmesi	Karaciğer fibrozisi ve sirozu
Periodontal hastalık	Bozulmuş glukoz toleransı
Trombositopeni	İnsülin salınımında bozulma
Kemik iliği hücresel bileşenlerinde azalma	İnsülin direnci
İmmünoşenesens	Osteoporoz
Gastrointestinalintraepitelyallenfositoz	
Artmış kanser riski	
Kemoterapi intoleransı	

İlerleyen yaşa bağlı olarak replikatif yaşlanmaya girmiş hücre sayısında gözlenen artış, hücresel yaşlanmanın organizmanın yaşlanması ile yakından ilişkili olabileceği hipotezini desteklemekte ve bu süreçte telomer kısalmasının anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Valdes vd.'nin yaşları 18-76 arasında değişen 1.122 kadın üzerinde yaptıkları çalışmada ilerleyen yaşa bağlı olarak telomer boyunun ortalama 27 bç/yıl kısaldığı bildirilmiştir (82). 60 yaş üzeri 143 sağlıklı gönüllü ile yapılan çalışmanın sonuçları kısalmış telomerlere sahip kişilerde mortalite riskinin anlamlı derecede arttığını göstermiştir. Kadınların ortalama telomer uzunluğunun erkeklerden %3,5 daha uzun olduğu, ancak yıl bazında gözlenen telomerik kısalmanın cinsiyetten etkilenmediği bildirilmiştir (83).

Bazı araştırma sonuçları telomer disfonksiyonu, yaşlanma ve yaşa bağlı hastalıklar arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu desteklemektedir. Örneğin periferik kan beyaz küre hücrelerinde (PKBH) tespit edilen kısalmış telomer boyunun kardiyovasküler hastalıklar, enfeksiyöz hastalıklar, koroner ateroskleroz, prematür myokardiyal enfarktüs, kalsifik aortik stenoz, artmış nabız basıncı, insülin direnci, Alzheimer hastalığı gibi yaşa bağlı bir

grup hastalıkla veya bunların prelinik belirtileri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (83–88). İlave olarak özellikle kardiyovasküler hastalık temelinde etkilenmiş doku örneklerinde hücresel yaşlanma ve kısalmış telomer boyu ilişkisi *in vivo* olarak da gösterilmiştir (89,90).

İnsanın yaşlanma sürecinde ve yaşa bağlı ortaya çıkan hastalıklarda telomerlerin doğrudan rol oynadığını destekleyen bulgular çoklu sistem hastalığı olan diskeratozis konjenita ile yapılan çalışmalar sonucu elde edilmiştir. Klasik olarak anormal deri pigmentasyonu, tırnak distrofisi ve mukozal lökoplaki ile karakterize edilen bu hastalıkta ilave olarak saçların beyazlaması ve dökülmesi, pulmoner hastalık, kansere yatkınlık gibi çoğunlukla yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan belirtiler de gözlenmektedir. Telomeraz enzim aktivitesinin yetersizliği sonucu ortaya çıkan bu hastalıkta etkilenmiş organlarda kısalmış telomer boyları tespit edilmektedir. Bu hastalarda klasik klinik belirtilere aynı zamanda erken yaşlanma belirtilerinin de eşlik ediyor olması telomer biyolojisinin hücresel ve dolayısı ile fizyolojik yaşlanma sürecinde son derece merkezi rol oynadığını kuvvetle desteklemektedir (91).

İnsan hücrelerinde var olan telomer uzunluğu, hücrelerin kaç defa bölündüğü, telomeraz aktivitesinin miktarı, telomer kaybını ve telomeraz aktivitesini etkileyecek çevresel faktörler ve genetik faktörler gibi pek çok faktörden etkilenmekte ve bu nedenle kişiler arasında telomer boyu bakımından geniş varyasyon gözlenmektedir. Yapılan ikiz çalışmaları telomer boyunun kalıtılabilirliği (yaklaşık %80) yüksek bir özellik olduğunu göstermektedir (92–94). Telomer boyunda gözlenen zamana bağlı kısalma kabaca o dokudaki hücre devir hızını yansıtmaktadır. Erişkinlerde telomer boyu kısalması 31-62 bp/yıl olarak tahmin edilmekte olup (95), obezite, egzersiz, sigara, yeme bozuklukları, uyku düzeni gibi yaşam tarzı ilişkili faktörlerin bu kısalmayı etkilediği bildirilmektedir (82,96).

2.3.1. PSİKİYATRİK HASTALIKLARDA TELOMER BOYU

Son yıllarda yapılan çalışmalar özellikle psikolojik stresin telomer boyunda kısalmaya neden olduğunu desteklemektedir. Kronik bir hastalığa sahip çocuğa primer bakım veren genç annelerde (97) ve demanslı yakınına bakım veren ileri yaşlı kadınlarda (98) yapılan çalışmalar sonucunda, kronik stresin telomer boyunda belirgin kısalmaya neden olduğu gösterilmiştir Gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışmalar, kan veya ağız mukozası

hücrelerinde ölçülen telomer boyu ile majör depresif bozukluk, bipolar bozukluk, Sz, çocukluk çağı travması sonrası erişkinlikte post-travmatik stres bozukluğu gibi psikiyatrik hastalıklar arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir. Benzer biçimde majör depresyonda da telomer boyunun sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak kısa olduğu bildirilmiştir (99–101). Demansı olmayan 2.734 katılımcı (yaş ortalaması 73.6 olan) ile yapılmış 7 yıllık bir boylamsal çalışmada, katılımcılardan telomer boyu uzun olan grubun bilişsel anlamdaki (mini mental değerlendirme) gerilemesinin, orta ve kısa telomer boyu olan gruba göre daha az olduğu tespit edilmiştir (102). Sz’de telomer boyunun araştırıldığı çalışmalarda özellikle tedaviye direnci ağır seyreden hastalarda telomer boyunun kontrol grubuna göre daha kısa olduğu tespit edilmiştir (101). Sz’de telomer boyu kısalmasının tespit edilmesi bu hastalığın bir erken yaşlanma hastalığı olduğu hipotezini desteklemektedir.

2.3.2. TELOMER UZUNLUĞU BELİRLEME YÖNTEMLERİ

Literatürde telomer boyunun tespiti için çok farklı yöntemler tanımlanmıştır. Ancak bu yöntemlerden hangisinin seçileceği çalışmanın amacına, örnek tipine (interfaz çekirdeği, metafaz kromozomları, düşük konsantrasyonda DNA örneği, yüksek konsantrasyonda DNA örneği) ve analiz edilecek örnek sayısına göre değişmektedir. Telomer boyu ölçümü ile ilgili olarak ilk geliştirilen yöntem olan TRF (Terminal Restriction Fragment) analizi telomer boyu ölçümünde altın standart olarak kabul edilmekle birlikte bu yöntemin, özellikle telomer kısalmasının tespit edilmek istendiği epidemiyolojik çalışmalarda önemli kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunlardan en önemlileri arasında, bu yöntemin çok kısa telomer boylarını ölçememesi, yüksek konsantrasyonda DNA örneğine ihtiyaç duyması ve son derece emek yoğun bir yöntem olması gelmektedir (103). Cawthon tarafından 2002 yılında geliştirilen ve kısa sürede, çok sayıda örnekte telomer boyu değişimlerinin analizini olanaklı kılan yöntem; kolay olması, az miktarda DNA ile sonuç vermesi ve bölünen hücrelere ihtiyaç duymaması gibi avantajları nedeni ile epidemiyolojik çalışmalar için en uygun yöntem olarak kabul edilmektedir (104).

Kantitatif PCR temeline dayanan bu yöntemin esası, kalıp DNA üzerinde telomer bölgelerinin spesifik primerlerle (primer-dimer oluşturma potansiyeli düşük olacak şekilde tasarlanmış) çoğaltılması ve bu amplifikasyon ürünü miktarı (T) ile aynı şekilde uygun

primer çiftleri ile çoğaltılmış tek-kopya genin amplifikasyon ürünü miktarının (SCG) karşılaştırılmasına dayanmaktadır. T/SCG oranının hesaplanması ile ortalama telomer uzunluğu ile korele bir değer elde edilmektedir. Yöntem bu şekli ile telomer uzunluğu hakkında baz çifti seviyesinde bilgi vermemekte, göreceli bir değerlendirme yapmaya imkan tanımaktadır.

Telomer boyunun baz çifti seviyesinde tahminine olanak sağlan aTL-qPCR (absolute telomere length-quantitative PCR) yöntemi O'Callaghan ve Fenech (105) tarafından Cawthon'un metodundan adapte edilmiştir. İlk aşamasında, yukarıda özetlendiği şekilde spesifik primerlerle T ve SSG ürünlerinin elde edildiği bu yöntem, ilave olarak bilinen telomerik tekrar sayısına sahip sentetik oligomerin ([TTAGGG]₁₄mer) ve tek kopya genin farklı dilüsyonlarının kullanılması ile elde edilen standart eğrilerin de analize dahil edilmesi esasına dayanmaktadır.

Bahsedilen yöntemlerin dışında telomer uzunluğunu ölçmek için; FlowFISH (106), Single Telomere Length Analysis (STELA) (107) metotları da kullanılmaktadır. Telomer boyunun analizinde kullanılan yöntemlerin birbirleriyle karşılaştırılması Çizelge 2.4'de özetlenmiştir.

Çizelge 2. 4. Telomer uzunluğunu ölçmek için kullanılan farklı yöntemlerin birbirleri ile karşılaştırılması

Yöntem	Kullanılan örnek	Ölçüm sonucu		Çözünürlük (kb)	Geniş örneklem için uygunluk
		Ortalama	Kromozom spesifik		
TRF	DNA (yüksek konsantrasyonda)	Evet	Hayır	1,0	Hayır
qPCR, aTL-qPCR	DNA (düşük konsantrasyonda)	Evet	Hayır	Tam olarak belirlenmiş değil	Evet
STELA	DNA	Hayır	Evet	0,1	Hayır
Q-FISH	Metafaz kromozomları	Evet	Evet	0,15 – 0,3	Hayır
	İnterfaz nükleusları	Evet	Hayır	0,15 – 0,3	Hayır
PRINS	Metafaz kromozomları	Evet	Evet	0,3	Hayır
	İnterfaz nükleusları	Evet	Hayır	0,3	Hayır
Flow-FISH	İnterfaz nükleusları	Evet	Hayır	0,2 – 0,3	Hayır
HT Q-FISH	İnterfaz nükleusları	Evet	Hayır	0,2 – 0,3	Evet

aTL: Absolute telomere length, **HT Q-FISH:** High-throughput quantitative fluorescence in situ hybridization, **PRINS:** Primed in situ subtype of Q-FISH, **Q-FISH:** Quantitative fluorescence in situ hybridization, **qPCR:** Quantitative PCR, **STELA:** Single telomere length analysis, **TRF:** Terminal restriction fragment

3. GEREKÇE VE AMAÇ

Genel popülasyonla karşılaştırıldığında Sz hastalarında ilaçlardan bağımsız olarak artmış mortalitenin gözlenmesi, bu hastalarda yaşa bağlı ortaya çıkan bazı hastalıkların daha sık görülüyor olması ve Sz ile erken yaşlanma sendromları arasında bazı klinik örtüşmelerin bulunması, Sz'nin bir erken yaşlanma sendromu olarak değerlendirilmesini gündeme getirmektedir. Yaşlanma ile ilgili moleküler belirteçlerden en önemlisi telomer boyudur.

Literatürde Sz hastalarında, erken yaşlanmanın moleküler bir göstergesi olarak, lökosit telomer boyunun araştırıldığı sınırlı sayıdaki çalışmada kısalmış telomer boyu bildirilmektedir. Bunun aksine geniş örneklemlerle bir çalışmanın sonuçları Sz hastalarında kontrollerle kıyaslandığında daha uzun telomer boyu rapor edilmiştir. Gerek sonuçların birbiri ile tutarsız olması gerekse çalışmalarda telomer boyu bakımından Sz hastalarında detaylı klinik veri bazında herhangi bir ilişkinin irdelenmemiş olması nedeni ile bu konuda gerçekleştirilecek ilave çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Yaşam boyu maruz kalınan stresin telomer disfonksiyonuna neden olarak kişileri psikoza ve bilişsel fonksiyonlarda azalma, insülin direnci, metabolik sendrom gibi problemlere daha yatkın hale getiriyor olabilir hipotezi temelinde; Sz hastalarında, kardeşlerinde ve klinik dışı popülasyon örnekleminde telomer boyunun karşılaştırmalı olarak analiz edilmesinin amaçlandığı bu çalışma ile ulaşılmaya hedeflenen çıktılar şu şekilde sıralamak mümkündür:

1. Sz ve erken yaşlanma arasındaki ilişkiyi “telomer boyu” temelinde ve özellikle semptom bazında detaylı olarak analiz etmek,
2. Hasta, kardeş ve klinik dışı kontrol örneklerinde telomer boyu ile psikotik belirtiler arasındaki ilişkiyi test etmek,
3. Telomer boyu üzerinde negatif etkisi olduğu düşünülen psikolojik stresin hastalarda ve özellikle bu hastalarla benzer çevresel faktörleri paylaşan kardeşlerde detaylı olarak analiz etmek,
4. Erken yaşlanma ile görülme sıklığı artan bilişsel fonksiyonlarda bozulma, insülin direnci ve diğer metabolik sendrom belirtileri ile telomer boyu arasındaki ilişkiyi analiz etmek.

4. MATERYAL VE YÖNTEM

4.1. MATERYAL

4.1.1. ÇALIŞMA GRUBU

Bu tez çalışması Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından verilen 27 Nisan 2015 tarihli 07-302-15 karar no'lu etik kurul izni dahilinde yürütülmüştür.

Çalışmanın örnekleme, Avrupa Birliği 7. Çerçeve Programı destekli **Şizofrenide Gen Çevre Etkileşimi Çalışması için Avrupa Şizofeni Ağı Dahilinde, Türkiye Şizofeni Ağı Aile Temelinde Gen Çevre Etkileşimi Çalışması Çok Merkezli, Uluslararası, Müdahalesiz Laboratuvar Çalışması** başlıklı projenin (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Karar #153-4861) Türkiye ayağında, çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayan ve daha önceden adı geçen çalışmaya kan örneklerinin anonim olarak başka çalışmalarda kullanılmasına izin vererek dâhil edilmiş,

- ✓ Klinik ve nöropsikolojik değerlendirmeleri tamamlanmış (EU-GEI Projesi kapsamında gerçekleştirilmiştir, aşağıda listelenen değerlendirme araçları ile elde edilen veriler kullanılmıştır¹)
- ✓ İnsülin direnci ve metabolik sendrom ile ilişkili ölçüm ve laboratuvar analizleri yapılmış (“Psikoza yatkınlık ile Tip 2 Diyabetes Mellitus’a yatkınlık arasındaki ilişkinin incelenmesi” başlıklı TÜBİTAK 1001 destekli (112S475) proje kapsamında gerçekleştirilmiştir.

kişilerden seçilerek oluşturulmuştur.

Çalışma için kullanılan örneklem; Sz tanısı almış hastalardan oluşan “hasta grubu” (n=100), bu hastaların Sz tanısı olmayan kardeşlerinden oluşan “kardeş grubu” (n=100), ve “sağlıklı kontrol grubu” (n=100) olmak üzere toplam 300 kişiden oluşturulmuştur. Yaş ve cinsiyetin telomer uzunluğu üzerine karıştırıcı etkisini en aza indirmek amacıyla

¹ European Network of National Networks studying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia (EU-GEI). Identifying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia: Contemporary Challenges for Integrated, Large-scale Investigations. Schizophrenia Bulletin 2014;40(4):729-736

- a) 3 grup cinsiyet bakımından olabildiğince eşleştirilmiştir.
- b) Hasta ve kontrol grubu yaş değişkeni bakımından eşleştirilmiş olup, hasta-kardeş arasındaki yaş farkı ≤ 5 yıl olacak şekilde seçilmiştir.

Hasta, hasta kardeşi ve klinik dışı genel popülasyon (kontrol) gruplarının her birisinin oluşturulmasında kullanılan içerme ve dışlama kriterleri aşağıda verilmiştir.

Hastalar İçin İçerme Ölçütleri:

- Hastalıklar ve Sağlık Problemlerinin Uluslararası İstatistiksel Sınıflamasına (ICD-10) göre Sz tanısı almak
- Sz tanısı bulunmayan bir kardeşe sahip olmak
- 18 - 50 yaş arasında olmak

Hastalar için dışlama ölçütleri:

- Psikotik bozukluğun genel tıbbi duruma bağlı olması
- Psikotik tablonun alkol veya madde kullanımına bağlı olması
- Zekâ katsayısının (IQ) 70'in altında olduğunun nesnel ölçümle gösterilmiş olması veya klinik değerlendirmede zekâ geriliği bulunduğu anlaşılması
- Okuma-yazma bilmemek

Hasta kardeşleri için içerme ölçütleri:

- Sz tanısının bulunmaması
- 18 - 50 yaş arasında olması ve hasta kardeşi ile yaş farkının 5 yıldan fazla olmaması

Hasta Kardeşleri için dışlama ölçütleri:

- Zekâ katsayısı (IQ) 70'in altında olduğu belgelenmiş olması veya klinik değerlendirmede zekâ geriliği bulunduğu anlaşılması
- Okuma-yazma bilmemek
- Antipsikotik ilaç kullanma öyküsü olması

Genel popülasyon grubu için içerme ölçütleri:

- Yaş, cinsiyet, gelişim düzeyinden beklenebilecek olan yaşam koşulları, eğitim seviyesi ve ekonomik düzey kotaları bakımından hasta ve kardeş grubuyla benzer özelliklere sahip olmak

- 18 - 50 yaş arasında olmak

Genel popülasyon grubu için dışlama ölçütleri:

- Zekâ katsayısı (IQ) 70'in altında olduğu belgelenmiş olması veya klinik değerlendirmede zekâ geriliği bulunduğu anlaşılması
- Okuma-yazma bilmemek

4.1.2. DNA ÖRNEKLERİ

Bu çalışmada, telomer boylarının analizi için kullanılan DNA örnekleri, **Ankara Üniversitesi Beyin Araştırmaları Uygulama ve Araştırma Merkezi (AÜBAUM) Biyobankası**'ndan sağlanmıştır. AÜBAUM Biyobankasında, DNA örnekleri periferik kandan MasterPure™ DNA Purification Kit for Blood Version II (katalog no: MB711740 ve MB711400, epicentre) ticari kiti kullanılarak izole edilmiş ve bankalanmıştır.

4.2. YÖNTEM

4.2.1. DNA ÖRNEKLERİNİN KANTİTASYONU VE DİLÜSYONU

DNA örneklerinin kantitasyonu ve dilüsyon işlemlerinin tümü AÜBAUM Biyobanka "Moleküler Genetik" laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Kullanılan DNA örneklerinin kantitasyon işlemi **Quant-iT™ dsDNA BR Assay Kit** (katalog no: Q32853, Thermo Fisher Scientific) yardımıyla ve **Qubit® 2.0 Fluorometer** cihazı kullanılarak ve aşağıdaki basamaklar izlenerek gerçekleştirilmiştir.

- 1) Kantitasyona başlamadan önce kit içeriğinde kullanılacak tüm solüsyonlar oda sıcaklığına getirilmiştir.
- 2) Ölçümü gerçekleştirilecek örnek sayısı + 2 tane Qubit™ assay tüpü hazırlanmış ve kapaklarına örnek numaraları yazılmıştır.
- 3) Standart olarak kullanılacak her iki tüpe de 190 µL Quant-iT™ Çalışma Solüsyonu* (Qubit DNA™ Reagent kullanılarak hazırlanmış) eklenmiş ve her bir tüpe uygun standart DNA örneğinden 10 µL ilave edilmiştir.

***Quant-iT™Çalışma Solüsyonu**

1 x n** μ L **Quant-iT™ Reagent**** ve 199 x n * μ L **Quant-iT™ Buffer** bir tüp içerisinde karıştırılır ve vortekslenir.

**n: Kullanılacak standart ve örnek sayısı toplamıdır.

- 4) Tüpler hava kabarcığı oluşmamasına dikkat ederek, 2-3 sn vortekslenmiştir.
- 5) Ölçümü yapılacak örnek tüplerine 198 μ L Quant-iT™ Çalışma Solüsyonu (Quant-iT DNA™ Reagent kullanılarak hazırlanmış) eklenmiş ve her bir tüpe test örneği'nden 2 μ L ilave edilmiştir.
- 6) Tüpler hava kabarcığı oluşmamasına dikkat ederek, 2-3 sn vortekslenmiş ve oda sıcaklığında 2 dakika inkübe edilmiştir.
- 7) Qubit florometre cihazını açılmış ve ekranda DNA sekmesi seçilmiştir.
- 8) Test tipi olarak dsDNA broad range'i seçilerek standart ekranına erişilmiş "Run a new calibration" seçilerek Yes'e basılmıştır.
- 9) Standart 1'i içeren tüp cihaza yerleştirilmiş, cihazın kapağı kapatılarak "Read"e basılmıştır.
- 10) Ölçüm tamamlandıktan sonra tüp çıkartılmış ve yerine Standart 2'yi içeren tüp yerleştirilmiştir.
- 11) Tüpün kapağı kapatılarak "Read"e basılarak ölçüm tamamlanmıştır.
- 12) Daha sonra test örnekleri cihaza yerleştirilerek aynı işlemler tekrarlanmıştır
- 13) Ölçüm tamamlandıktan sonra "Claculate Stock Conc" tuşuna basılmış ve kullanılan örnek hacmi olarak 2 μ L seçilmiştir. Cihaz tarafından hesaplanan stok DNA konsantrasyonları kaydedilmiştir.

Tüm DNA'lar, 0,5 mL'lik steril mikrosantrifüj tüplerinde, final konsantrasyonu 5 ng/ μ L olacak şekilde steril dH₂O ile dilüe edilmiştir. DNA örnekleri kullanılıncaya kadar -20 °C'de saklanmıştır.

4.2.2. TELOMER BOYUNUN ATL-QPCR İLE ÖLÇÜMÜ

Telomer boyunun tespiti için O'Callagan ve Fenech'in (2011), Cawthon'un orijinal metodunu modifiye ederek geliştirdikleri aTL-qPCR yöntemi kullanılmıştır. Yöntem, Bio-Rad CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System'de ve SYBR Green kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Kantitatif PCR temeline dayanan aTL-qPCR yönteminde, kalıp DNA üzerinde telomer bölgeleri spesifik primerlerle çoğaltılmış ve bu amplifikasyon ürünü miktarı (T), aynı şekilde uygun primer çiftleri ile çoğaltılmış tek-kopya genin amplifikasyon ürünü miktarı (SCG) ile normalize edilerek telomer uzunluğunu görece yansıtan bir T/SCG değeri elde edilmiştir. Bu tez çalışmasında asidik ribozomal fosfoprotein P0 (RFLP0) olarak da bilinen *36B4* geni, tek kopya gen olarak kullanılmıştır.

Her bir PCR kurulumunda, bilinen telomerik tekrar sayısına sahip sentetik oligomerin ([TTAGGG]₁₄mer) ve tek kopya genin 6 farklı dilüsyonu da kuruluma dahil edilerek PCR reaksiyonları gerçekleştirilmiş, böylelikle telomere ve tek kopya gene özgü standart eğriler elde edilmiştir. Standart eğrilerden elde edilen denklemler kullanılarak test edilen örnekte diploid genom başına ortalama telomer uzunluğu "kb" olarak hesaplanmıştır.

Telomere ve *36B4*'e özgü kullanılan primer ve standart oligonükleotid dizileri (Integrated DNA Technologies) Çizelge 4.1'de verilmiştir.

Çizelge 4. 1. aTL qPCR yönteminde kullanılacak primer dizileri ve reaksiyon koşulları

	Oligomer Adı	Oligomer Dizisi (5'→3')	Amplikon büyüklüğü	Tm	Marka ve Kat#
Standartlar	Telomer standardı	(TTAGGG) ₁₄	84 bç	71,1 °C	Integrated DNA Technologies, 69106198
	36B4 standardı	CAGCAAGTGGGAAGGTGTAATCCGCTCCAC AAGGCCAGGACTCGTTTGTACCTTGATGATAG AATGGG	75 bç	71,7°C	Integrated DNA Technologies, 69106199
PCR Primerleri	Telomer Forward (teloF)	CGGTTTGTGGGTTGGGTTGGGTTGG	>76 bç	68,4°C	Integrated DNA Technologies, 69106200
	Telomer Reverse (teloR)	GGCTGCCTTACCCTTACCCTTACCC TTACCCTTACCCT		68,0°C	Integrated DNA Technologies, 69106201
	36B4 Forward (36B4F)	CAGCAAGTGGGAAGGTGTAATCC	75 bç	57,9°C	Integrated DNA Technologies, 69106202
	36B4 Reverse (36B4R)	CCCATTCTATCATCAACGGGTACA		56,4	Integrated DNA Technologies, 69106203

4.2.2.1. Standartların Hazırlanması

Telomer uzunluğunu baz çifti olarak belirleyebilmek amacıyla; her bir PCR kurulumunda telomer ve 36B4'nün farklı dilüsyonlarına karşılık elde edilen Ct değerlerinden yola çıkarak, sırasıyla uzunluk ve kopya sayısı bakımından iki ayrı standart eğri elde edilmiştir. Bu amaçla, (TTAGGG)₁₄ tekrarlarından oluşan 84 mer'lik oligonükleotid ve 75 mer'lik 36B4 oligonükleotid standartları kullanılmıştır. Her bir bölge için standart eğri oluşturmak üzere hazırlanan dilüsyonlar ve karşılık geldikleri uzunluk ve kopya sayısı değerleri Çizelge 4.2'de verilmiştir.

Çizelge 4. 2. Kullanılan Standartların dilüsyonları ve karşılık geldikleri uzunluk/kopya sayısı değerleri

Telomer Standardı	Konsantrasyon (pg/μL)	Uzunluk (bc)	36B4 standardı (Tek kopya gen)	Konsantrasyon (pg/μL)	Diploid genom Kopya sayısı
Standart 1 (TS1)	60	118.000.000	Standart 1 (SCG1)	200	2.630.000.000
Standart 2 (TS2)	6	11.800.000	Standart 2 (SCG2)	20	263.000.000
Standart 3 (TS3)	0,6	1.180.000	Standart 3 (SCG3)	2	26.300.000
Standart 4 (TS4)	0,06	118.000	Standart 4 (SCG4)	0,2	2.630.000
Standart 5 (TS5)	0,006	11.800	Standart 5 (SCG5)	0,02	263.000
Standart 6 (TS6)	0,00015	1.180	Standart 6 (SCG6)	0,0005	26.300

Standart dilüsyonlar ve karşılık geldikleri uzunluk ve kopya sayısı değerlerinin belirlenmesinde aşağıda tanımlanan hesaplama kullanılmıştır.

Telomer standardı için;

- TTAGGG dizisinin 14 tekrarından oluşan 84 baz çiftlik oligomerin moleküler ağırlığı 26.667,2'dir.
- Bir molekülün ağırlığı, moleküler ağırlığının Avagadro sayısına bölünmesiyle bulunur. Bu durumda, bir molekül telomer standardının ağırlığı da $2,6667 \times 10^4 / 6,02 \times 10^{23} = 0,44 \times 10^{-19}$ g'dır.
- En yüksek konsantrasyonlu telomer standardı (TS1) 60 pg = 60×10^{-12} g olarak hazırlandığına göre; o halde TS1 içerisinde $60 \times 10^{-12} / 0,44 \times 10^{-19} = 1,36 \times 10^9$ tane telomer oligomeri molekülü bulunur.
- Bu durumda TS1 içerisindeki telomer dizisinin uzunluğu ise $1,36 \times 10^9 \times 84$ (oligomer uzunluğu) = $1,18 \times 10^8$ kb olarak hesaplanır.

36B4 standardı için;

- 75 baz çiftlik 36B4 oligomerinin moleküler ağırlığı 23.268,1'dir.
- Bir molekülün ağırlığı ise $2,32681 \times 10^4 / 6,02 \times 10^{23} = 0,38 \times 10^{-19}$ g'dır.

- En yüksek konsantrasyonlu *36B4* standardı (SCG1) $200 \text{ pg} = 200 \times 10^{-12} \text{ g}$ olarak hazırlandığına göre, SCG1 içerisinde $200 \times 10^{-12} / 0,38 \times 10^{-19} = 5,26 \times 10^9$ tane *36B4* oligomeri bulunur.
- Her diploid genomda iki kopya *36B4* geni bulunmasından ötürü SCG1 standardı $5,26 \times 10^9 / 2 = 2,63 \times 10^9$ diploid genom kopyası içermektedir.

4.2.2.2. PCR Reaksiyon Karışımlarının Hazırlanması

PCR karışımlarının hazırlanmasında **Fast Start Essential DNA Green Master Kit** (Roche, REF 06 402 712 00) kullanılmış ve aşağıda belirtilen adımlar sırasıyla takip edilmiştir.

- 1) Kullanılacak kimyasallar -20°C 'den çıkarılarak buz üzerinde erimesi beklenir.
- 2) Tüpler mikrosantrifüjde kısa bir spin yapıldıktan sonra tekrar buz üzerine alınır.
- 3) Çizelge 4.3'de belirtilen miktarlarda her bir kimyasaldan alınarak $1,5 \text{ mL}$ 'lik steril mikrosantrifüj tüpüne konur. Hafif pipetaj yaparak karıştırılır. Mikrosantrifüjde 10-15 sn kısa bir spin yapılır.

Çizelge 4. 3. Reaksiyon karışımının hazırlanmasında kullanılan kimyasallar ve miktarları

Telomer için hazırlanan karışım		<i>36B4</i> için hazırlanan karışım	
FastStart Essential DNA Green Master	10 μL	FastStart Essential DNA Green Master	10 μL
Telomer Primer F (2 μM)	1 μL	<i>36B4</i> Primer F (2 μM)	1 μL
Telomer Primer R (2μM)	1 μL	<i>36B4</i> Primer R (2μM)	1 μL
dH₂O	4 μL	dH₂O	4 μL
Toplam	16 μL	Toplam	16 μL

4.2.2.3. Telomer ve 36B4 için Eş Zamanlı qPCR'ın Kurulumu

Her örneğin telomer uzunluğunu belirlemek için iki ayrı PCR reaksiyon kurulumu gerçekleştirilmiştir. Birinci reaksiyonda telomer bölgesine özgü primer çiftinin bulunduğu reaksiyon karışımı (telomer master karışım), ikinci reaksiyonda ise 36B4 genine özgü primer çiftinin bulunduğu reaksiyon karışımı (36B4 master karışım) kullanılmıştır. Birinci kurulumda, test edilecek DNA örneklerine ilave olarak telomer standartları (TS1, TS2,..., TS6); ikinci kurulumda ise 36B4 standartları (SCG1, SGC2,..., SCG6) amplifiye edilmiştir. Her bir PCR reaksiyonu için takip edilen basamaklar aynı olup aşağıda özetlenmiştir.

- 1) Çalışılacak DNA örnekleri -20'den çıkarılarak oda sıcaklığında eritilmiş ve mikrosantrifüj yardımıyla tüpler 10-15 sn spinlenmiştir.
- 2) Hazırlanan reaksiyon master karışımları, Şekil 4.1'de verilen şablona uygun bir biçimde 96 kuyulu plakaya, (Multiplate™ PCR Plate 96-Well, white, BIO-RAD, Catalog# MLL9651) her bir kuyuda 16 µL olacak şekilde otomatik mikropipet yardımıyla paylaştırılmıştır.
- 3) Daha önceden hazırlanmış Telomer Standartları/36B4 standartları şablonda belirtilen kuyucuklara 4 µL olacak şekilde eklenmiş ve pipetaj yapılarak karıştırılmıştır.
- 4) Telomer boyu belirlenecek DNA örneklerinden de 4 µL alınarak uygun kuyulara ilave edilmiş ve yapılarak karıştırılmıştır.
- 5) Negatif kontrol için belirlenen kuyucuğa reaksiyon master karışımı hazırlanırken, DNA örneği yerine kullanılan dH₂O'dan 4 µL eklenmiş ve pipetaj yapılarak karıştırılmıştır.
- 6) Plakanın üzeri yapışkan, şeffaf bir folyo ile (Microseal® 'B' seal, BIO-RAD, Catalog# MSB1001) kaplanmış ve plaka muhtemel hava kabarcıklarını ortadan kaldırmak ve reaksiyon içeriğinin karışmasını sağlamak için 4.700 RPM'de 15-20 sn santrifüj edilmiştir.
- 7) Plaka Bio-Rad CFX96 Touch Real-Time PCR cihazına yerleştirilerek Çizelge 4.4'de belirtilen termal döngü koşullarında PCR reaksiyonu gerçekleştirilmiştir.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	TS1	TS1	S1	S1	S9	S9	S17	S17	S25	S25	S33	S33	A	SCG1	SCG1	S1	S1	S9	S9	S17	S17	S25	S25	S33	S33
B	TS2	TS2	S2	S2	S10	S10	S18	S18	S26	S26	S34	S34	B	SCG2	SCG2	S2	S2	S10	S10	S18	S18	S26	S26	S34	S34
C	TS3	TS3	S3	S3	S11	S11	S19	S19	S27	S27	S35	S35	C	SCG3	SCG3	S3	S3	S11	S11	S19	S19	S27	S27	S35	S35
D	TS4	TS4	S4	S4	S12	S12	S20	S20	S28	S28	S36	S36	D	SCG4	SCG4	S4	S4	S12	S12	S20	S20	S28	S28	S36	S36
E	TS5	TS5	S5	S5	S13	S13	S21	S21	S29	S29	S37	S37	E	SCG5	SCG5	S5	S5	S13	S13	S21	S21	S29	S29	S37	S37
F	TS6	TS6	S6	S6	S14	S14	S22	S22	S30	S30	S38	S38	F	SCG6	SCG6	S6	S6	S14	S14	S22	S22	S30	S30	S38	S38
G	NK	NK	S7	S7	S15	S15	S23	S23	S31	S31	S39	S39	G	NK	NK	S7	S7	S15	S15	S23	S23	S31	S31	S39	S39
H			S8	S8	S16	S16	S24	S24	S32	S32	S40	S40	H			S8	S8	S16	S16	S24	S24	S32	S32	S40	S40

Şekil 4. 1. Telomer ve 36B4 için hazırlanmış reaksiyon kurulum şablonu örnekleri

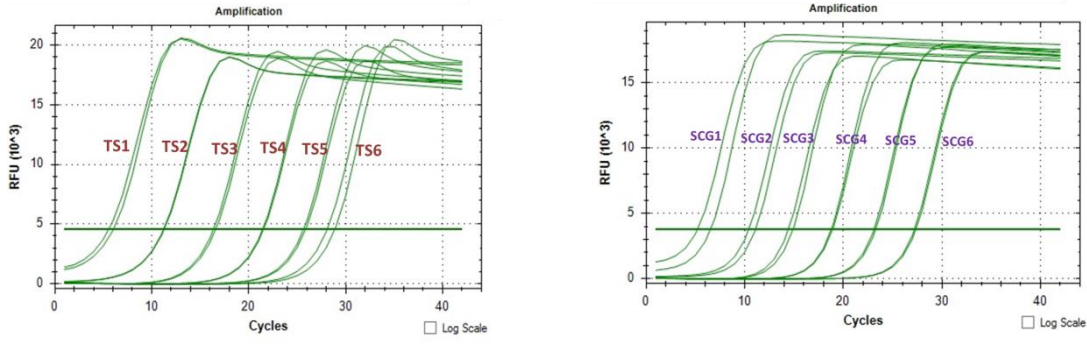
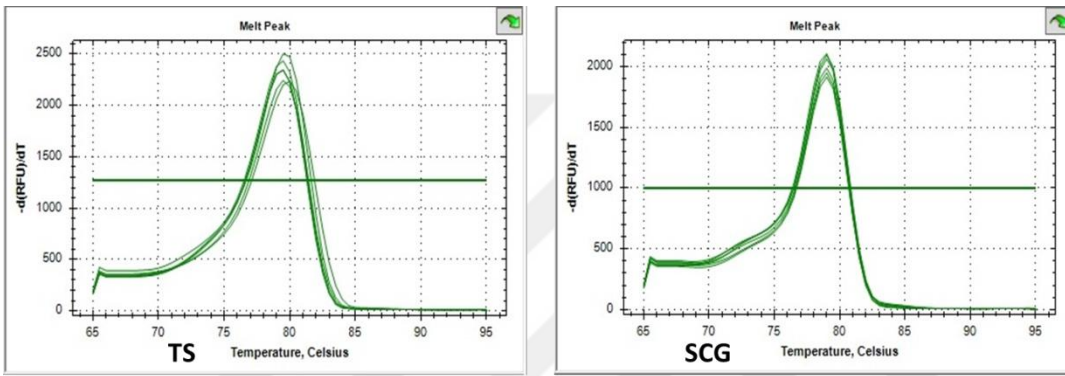
NK: Negatif kontrol, **S:** Test DNA'sı, **SCG:36B4** (tek kopya gen) standardı, **TS:** Telomer standardı

Çizelge 4. 4. Telomer ve 36B4 için termal döngü koşulları

	Sıcaklık	Süre	Döngü sayısı
Başlangıç Denatürasyonu	95 °C	10 dk	1
Denatürasyon	95 °C	30 sn	
Bağlanma (Annealing) ve uzama	57 °C	1 dk	40

Kullanılan primer çiftleri ile spesifik olarak amplifikasyon sağlandığının gösterilmesi için, 42 döngü tamamlandıktan sonra, sıcaklığın her 5 sn'de 0,5 °C artacak şekilde 65 °C'den 95 °C'ye çıkartılması ile erime eğrisi (melting curve) analizi gerçekleştirilmiştir. Telomer ve 36B4 için aynı termal döngü koşulları kullanılmıştır.

Her bir örnek için elde edilen Ct değerleri kaydedilmiş ve analizlerde bu değerler kullanılmıştır. Ct (cycle threshold) değeri, arka planda mevcut floresan ışımının üzerinde SYBR Green ışımının ilk tespit edildiği PCR döngü sayısıdır. Ct değeri, reaksiyon karışımındaki hedef DNA miktarı ile ters orantılıdır. Şekil 4.2'de Telomer standartları ve 36B4 standartları için elde edilen amplifikasyon eğrileri (A) ve erime pikleri gösterilmektedir.

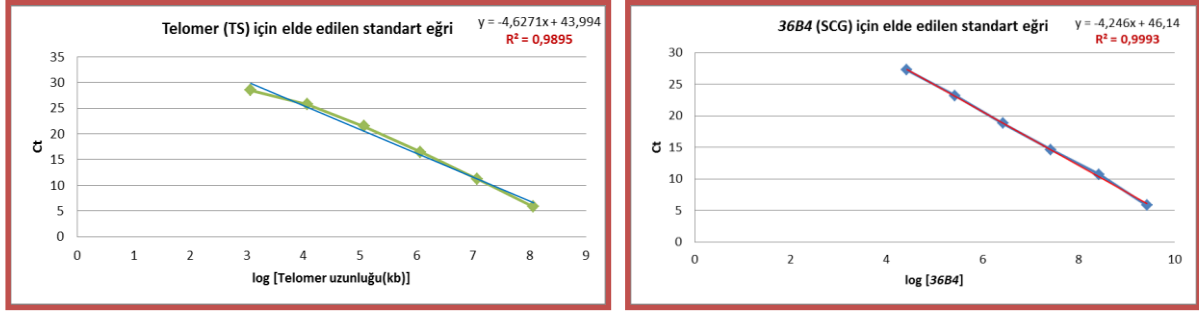
A**B**

Şekil 4. 2. Telomer standartları ve 36B4 standartları için elde edilen amplifikasyon eğrileri (A) ve erime pikleri (B).

Tüm standart örnekleri ve analiz edilen DNA örnekleri, aynı kurulumda yan yana kuyucuklarda olacak şekilde en az iki tekrar çalışılmıştır. Bir örnek bakımından elde edilen Ct değerlerinde ± 1 sapma olan örnekler mutlaka tekrar analiz edilmiştir. Verilerin analizinde teknik replikaların Ct değerlerinin ortalaması kullanılmıştır.

4.2.2.4. Standart Eğrilerin Oluşturulması ve Örneklerin Telomer Uzunluklarının Baz Çifti Olarak Belirlenmesi

İlk olarak, her PCR sonunda, standartların (TS ve SCG) bilinen miktarlardaki dilüsyonları için elde edilen Ct değerleri Excel programına aktarılmıştır. Standartların dilüsyonları için bilinen uzunluk/kopya sayısı değerlerinin (Çizelge 4.2) 10 tabanına göre logaritmasına karşılık gelen Ct değerleri (PCR kurulumları açısından varyasyonu en aza indirmek için tüm çalışma boyunca elde edilen ve korelasyon katsayısı $> 0,98$ 'i sağlayan standart Ct değerlerinin ortalaması kullanılmıştır) için dağılım grafiği çizdirilmiş ve doğrusal bir eğri elde edilmiştir (Şekil 4.3).



Şekil 4. 3. Telomer ve 36B4 için elde edilen standart eğrileri

TS ve SCG standartları için ayrı ayrı elde edilen eğrilerin denklemleri kullanılarak, test örneğinin telomer uzunluğu ve diploid genom kopya sayısı belirlenmiştir. Her bir örnek için elde edilen bu iki değerin birbirine oranlanması ile telomer uzunlukları **kb/diploid genom** olarak normalize edilerek hesaplanmıştır.

4.2.3. KULLANILAN KLİNİK VE NÖROPSİKOLOJİK DEĞERLENDİRME ARAÇLARI

Sosyodemografik Değerlendirme Araçları:

- ✓ **Sosyodemografik Bilgi Formu:** EU-GEI çalışmasında kullanılmakta olan kapsamlı sosyodemografik bilgi formundan edinilen sosyodemografik bilgileri (Yaş, cinsiyet, doğum yeri, doğduğunda anne ve baba yaşı, eğitim düzeyi, göç, meslek, aylık gelir vb.) içerir.
- ✓ **Çocuklukta Bakım ve İstismar Edilme Deneyimleri (Childhood Experiences of Care and Abuse / CECA):** Kişinin geçmişindeki çocukluk dönemi travmaları değerlendirilmektedir (108).
- ✓ **Tehdit edici olaylar listesi (List of Threatening Experiences):** Yaşamdaki tehdit edici tecrübelerin değerlendirildiği bir ölçüm aracıdır. Brugha ve ark. (1985) tarafından geliştirilmiştir (109).
- ✓ **Çocukluk çağı travma öyküsü (Childhood Trauma Questionnaire):** Çocukluk çağı travma ölçeği (CTQ) istismar ve ihmal öyküsü için geçerli tarama sağlayan bir öz bildirim ölçeğidir (110,111).

- ✓ **Diğer araçlar:** EU-GEI’de değerlendirilmek üzere oluşturulmuş, anne baba geçimsizliğinin (Parental discord), istismarın (psikolojik, fiziksel, cinsel), zorbalığın (bullying), sorgulandığı puanlama tabloları yer almaktadır.

Nöropsikolojik Değerlendirme Araçları:

- ✓ **Wechsler Yetişkinler için Zeka Ölçeği-Gözden Geçirilmiş Formu (Wechsler Adult Intelligence Scale- Revised/WAIS-III):** WAIS III 1981 yılında David Wechsler tarafından geliştirilmiş olan “Wechsler yetişkinler için zeka ölçeğinin (Wechsler Adult Intelligence Scale)” geliştirilmiş versiyonudur. Amacı, yetişkinlerin zeka düzeyini ölçmek olan bu test, içeriğindeki alt testlerin özellikleri nedeniyle nöropsikolojik değerlendirmede de yaygın olarak kullanılmaktadır. Test 15 alt ölçekten oluşmaktadır. Türkiye’de WAIS- III’ün geçerlik ve güvenilirlik çalışması Gençöz ve arkadaşları tarafından yürütülmektedir, henüz tamamlanmamıştır. Bu çalışmada bazı alt ölçekler kullanılmış ve kullanılan bu alt ölçekler kısaltılmıştır. WAIS III’ün kısaltılmış formu Genel Bilgi ve Aritmetik Sözel alt testlerinden ve Küplerle Desen ve Şifre Performans alt testlerinden oluşmaktadır (112)

Klinik Değerlendirme Araçları:

- ✓ **İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği (Global Assessment of Functioning / GAF):** İşlevselliğin genel değerlendirilmesi ölçeği, 0 ila 100 arasında bir ölçüm aralığında bireyin genel işlevselliğini değerlendiren bir ölçüm aracıdır (113).
- ✓ **Toplumda Psikoz Yaşantıları Değerlendirme Ölçeği (Community Assessment of Psychic Experiences / CAPE):** Toplumda Psikoz Yaşantıları Değerlendirme Ölçeği toplumda görülen psikotik deneyimlerin değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. Kişinin deneyimlerini 0 (hiç bir zaman) ile 4 (neredeyse her zaman) arasında kendisinin derecelendirdiği ölçek toplam 42 sorudan oluşmaktadır (114).
- ✓ **Şizotipi İçin Yapılandırılmış Görüşme Ölçeği-Gözden Geçirilmiş Form (The Structured Interview for Schizotypy-Revised / SIS-R):** Şizotipi için

yapılandırılmış görüşme ölçeği-gözden geçirilmiş form psikotik hastaların yakınlarında ve genel popülasyonda şizotipal belirti ve görünümleri ölçmek için kullanılmaktadır. İlk olarak Kendler ve ark. tarafından geliştirilen şizotipi için yapılandırılmış görüşme ölçeği Vollema ve Ormel (1997) tarafından gözden geçirilerek yenilenmiştir ve ayrıca kısaltılmış bir form oluşturulmuştur (115,116).

Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

İnsülin direnci ve metabolik sendrom ile ilişkili ölçüm ve laboratuvar analizleri “Psikoza yatkinlık ile Tip 2 Diyabetes Mellitus’a yatkinlık arasındaki ilişkinin incelenmesi” başlıklı TÜBİTAK 1001 destekli proje (112S475) kapsamında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Merkez ve Endokrinoloji laboratuvarlarında hizmet alımı karşılığında gerçekleştirilmiştir.

Metabolik sendrom tanı kriteri olarak aşağıda belirtilen 2 farklı tanı kriteri temel alınmıştır.

National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)-2001, için aşağıda belirtilen kriterlerden en az üçünü karşılayanlar Metabolik Sendromlu olarak kabul edilmiştir (117,118).

- Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde > 102 cm, kadınlarda > 88 cm)
- Hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dL)
- Düşük HDL (erkeklerde < 40 mg/dL, kadınlarda < 50 mg/dL)
- Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg)
- Hiperglisemi (açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dL)

International Diabetes Foundation (IDF)-2005, için abdominal obezitesi olanlar [Abdominal obezite (Bel çevresi: erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm)] ve aşağıda belirtilen kriterlerden en az ikisini sağlayan grup Metabolik Sendromu var olarak değerlendirilmiştir (118,119).

- Trigliserid ≥ 150 mg/dL
- HDL: erkekte < 40 mg/dL, kadında < 50 mg/dl
- Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg
- Açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dL veya T2DM

HOMA-IR değeri aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır (118).

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Açlık İnsülini } (\mu\text{u/ml}) \times \text{Açlık Kan Glukozu (mg/dl)}}{405}$$



4.2.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırma verileri, SPSS 20.0 paket programı ile analiz edilmiştir. Verinin normal dağılımı, homojenliği ve lineerliği değerlendirilmiş, veri normal dağılmadığından parametrik test ölçütleri karşılanmamış, veriler nonparametrik testler ile analiz edilmiştir; üç grup arasındaki karşılaştırma Kruskal-Wallis testi ile yapılmış, post hoc ikili karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile gerçekleştirilmiştir. Gruplar arası sıklık dağılımlarının karşılaştırılmasında χ^2 testi kullanılmış, değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon katsayılarıyla incelenmiştir.

İstatistiksel anlamlılık için hata olasılığı $p < 0.05$ seçilmiştir.



5. ARAŞTIRMA BULGULARI

5.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN GENEL ÖZELLİKLERİ

Çalışma grubumuz, materyal ve yöntem bölümünde detaylı olarak verilen içerme ve dışlama kriterlerini karşılayan ; Sz tanısı almış hastalardan oluşan “hasta grubu” (n=100), bu hastaların Sz tanısı olmayan kardeşlerinden oluşan “kardeş grubu” (n=100), ve “sağlıklı kontrol grubu” (n=100) olmak üzere toplam 300 kişiden oluşturulmuştur. Kontrolümüz dışında gelişen teknik nedenlerden dolayı kardeş örneklerinden bir tanesinde telomer boyu analiz edilemediği için toplam 299 kişi üzerinden veri analizi gerçekleştirilmiştir. Çalışma grubumuzun yaş ve cinsiyet dağılımları Çizelge 5.1’de özetlenmiştir.

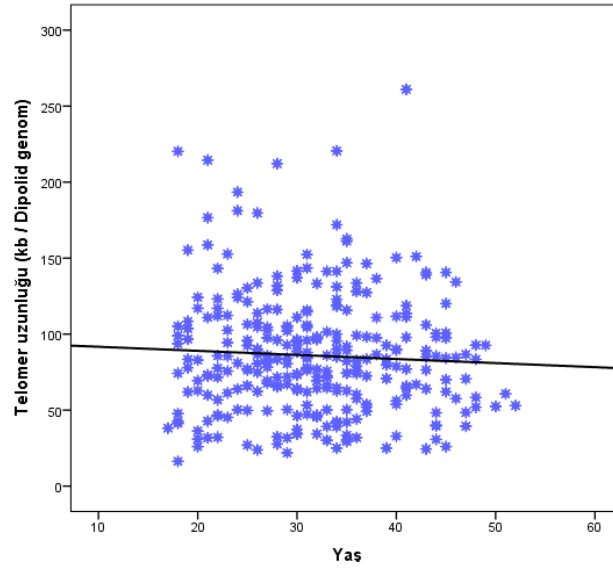
Çizelge 5. 1. Çalışma grubunun sosyodemografik özellikleri.

	Kontrol (n=100)	Hasta (n=100)	Kardeş (n=99)
Yaş	31,63 ± 7,99 [18-52] ^a	31,69 ± 8,01 [17-51] ^a	31,77 ± 8,04 [18-50] ^a
Cinsiyet: N (%)			
Erkek	67 (%67)	68 (%68)	57 (%57)
Kadın	33 (%33)	32 (%32)	42 (%42)

^aOrtalama değerler (Mean) ± Standart Sapma(SS) ve [min-max] değerler gösterilmiştir.

5.1.1. CİNSİYET VE YAŞIN TELOMER BOYUNA ETKİSİ

Telomer boyu üzerinde özellikle karıştırıcı etkisi olduğu bilinen yaş açısından üç grup değerlendirildiğinde ortalama yaşların üç grupta da benzer olduğu tespit edilmiştir (p>0,05). Telomer uzunluğu ile yaş arasındaki korelasyon gruplar içinde ayrı ayrı değerlendirildiğinde anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p>0,05). Bütün örneklem topluca değerlendirildiğinde (N=299), istatistiksel olarak anlamlılık derecesine ulaşmamakla birlikte yaş ile telomer boyu arasında negatif yönlü korelasyon dikkati çekmiştir (r=-0,06; p=0,35) (Şekil 5.1).



Şekil 5. 1. Tüm örneklemede yaş ve telomer boyu arasındaki ilişki (N=299)

Çalışma grubumuzda cinsiyetin telomer boyu üzerine etkisi araştırılmış, her üç grupta ve gruplar bütün olarak değerlendirildiğinde kadın ve erkeklerin telomer boyları birbirine benzer bulunmuştur ($p>0,05$).

Çizelge 5. 2. Cinsiyetin telomer boyuna etkisi

Telomer boyu (kb/diploid genom)								
	Kontrol		Hasta		Kardeş		Tüm gruplar	
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
N	67	33	68	32	57	42	192	107
Ort ±	88,097±	71,516±	76,661±	79,028±	95,784±	100,146±	86,328±	85,001±
SS	48,395	54,3012	32,934	27,185	28,188	30,664	38,520	40,351
Ortanca	85,946	49,134	69,222	73,696	92,577	99,425	83,477	78,026
Min-	21,901-	24,452-	25,999-	38,113-	16,290-	45,212-	16,290-	24,452-
Maks	220,565	260,998	193,451	162,666	171,934	214,476	220,565	260,998
p değeri	0,053 ^a		0,400 ^a		0,497 ^a		0,677 ^a	

^aMann-Whitney U testi

Çalışma grubumuzda ne yaşın ne de cinsiyetin telomer boyunu etkilemediği ve karıştırıcı bir faktör olmadığı sonucuna varılmıştır.

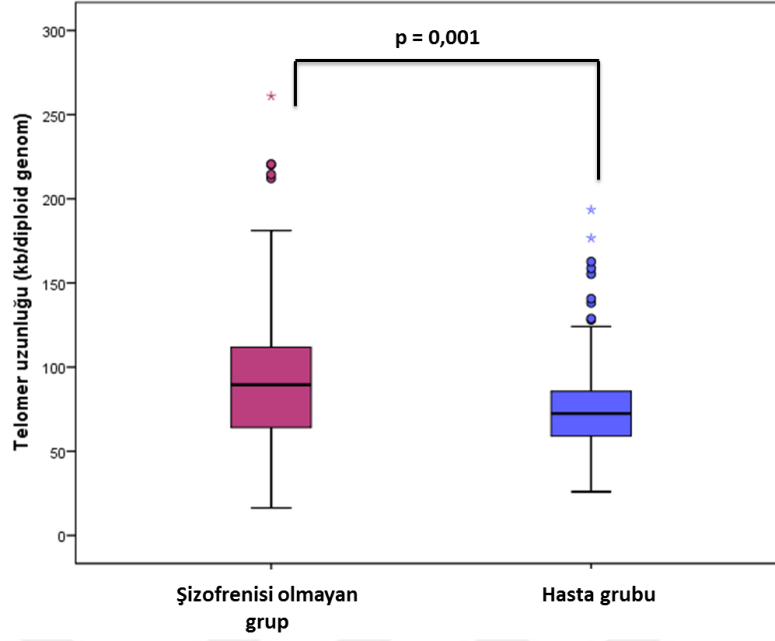
5.2. ŞİZOFRENİDE VE KARDEŞLERİNDE TELOMER BOYU

Sz'nin telomer boyu üzerine etkisini test etmek amacıyla; Sz bakımından diskordant olan kardeş grubu sağlıklı kabul edilip, klinik dışı genel populasyon (kontrol) grubu ile birleştirilerek "Şizofrenisi olmayan grup" olarak isimlendirilmiş ve telomer boyları açısından hasta grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Oluşturulan yeni grup ve hasta grubunun yaş ve cinsiyet dağılımları Çizelge 5.3'de de görüleceği üzere benzer bulunmuştur. Telomer boyları bakımından hasta grubu ile "Şizofrenisi olmayan grup" karşılaştırıldığında, hasta grubunun telomer boyunun Sz'si olmayan gruptan anlamlı olarak daha kısa olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 5.3, Şekil 5.2)

Çizelge 5. 3. Telomer boyları bakımından Şizofrenisi olmayan grup ve hasta grubunun karşılaştırılması

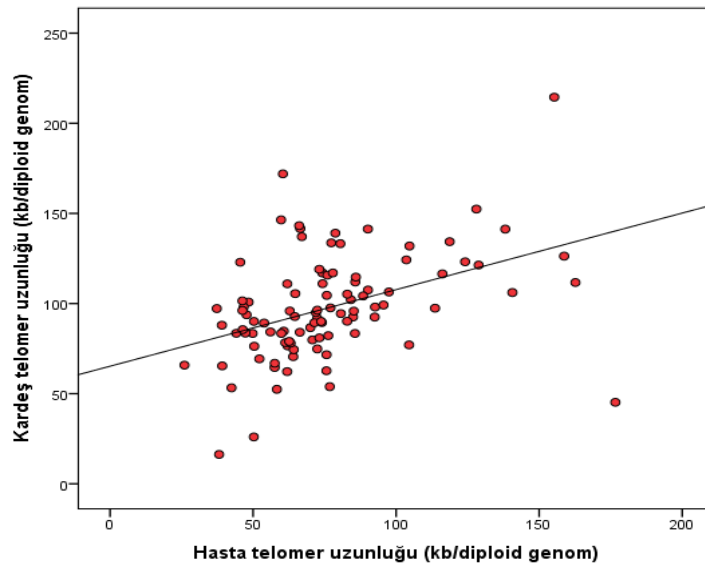
Telomer boyu (kb/diploid genom)	Şizofrenisi Olmayan Grup (n=199)	Hasta (n=100)	p değeri
Ortalama ± SS	90,092 ± 42,027	77,418 ± 31,092	p =0,001^a
Ortanca değer (Min-Maks)	89,439 (16,290-260,998)	72,434 (25,999-193,451)	
Yaş			
Ortalama ± SS	31,7 ± 7,99	31,7 ± 8,01	p > 0,05
Ortanca (min-maks)	31 (18-52)	31,5 (17-51)	
Cinsiyet			
Kadın (%)	62,3	68	
Erkek (%)	37,7	32	

^aMann-Whitney U testi



Şekil 5. 2. Telomer uzunluğunun Şizofrenisi olmayan ve hasta grubunda karşılaştırılmasının kutu grafiği ile gösterimi

Sz hastaları ile benzer genetik ve çevresel faktörleri paylaşmalarından ötürü diskordant kardeşleri de kapsayan çalışmamızda, hasta-kardeş çiftlerinde telomer boyu arasındaki korelasyon analiz edilmiş ve anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır [($r=0,421$; $p=0,000$; ($n=99$)] (Şekil 5.3).



Şekil 5. 3. Hasta-kardeş çiftlerinde telomer boyu arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon eğrisi

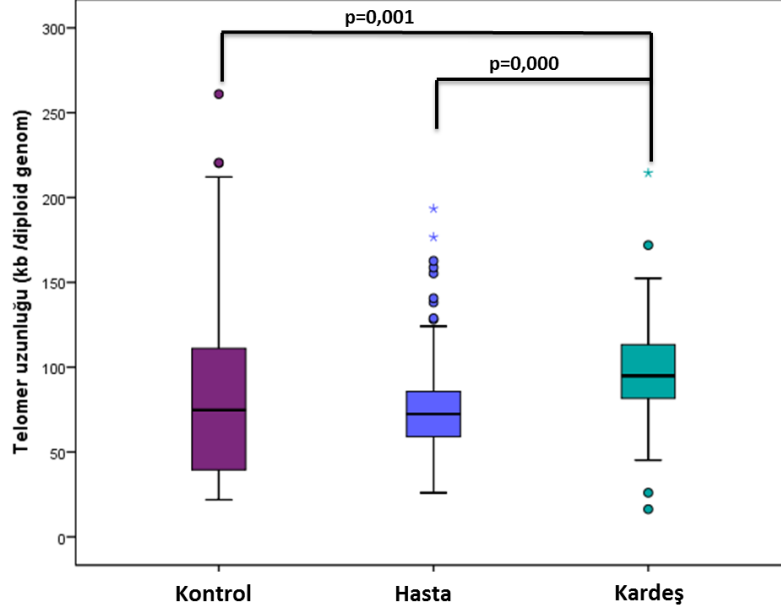
Sz hastaları ile benzer genetik ve çevresel faktörleri paylaşan diskordant kardeşlerde telomer boyunun genel popülasyondan daha kısa olacağı yönündeki hipotezimizi test etmek amacıyla hasta, kardeş ve kontrol grupları ayrı ayrı telomer boyları bakımından karşılaştırılmıştır. Yapılan istatistiksel analizde telomer boylarının gruplar arasında anlamlı olarak farklı olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,000$). Her grubun ortalama ve ortanca telomer boyları Çizelge 5.4’de verilmiştir.

Telomer boyları bakımından tüm gruplar ikişerli olarak birbirleriyle kıyaslandığında ilginç bir biçimde, kardeş grubunun ortanca telomer boyunun gerek hasta ($p < 0,000$) gerekse kontrol grubundan ($p < 0,001$) anlamlı olarak daha uzun olduğu tespit edilmiştir. Hasta grubunun telomer boyu kontrol grubundan daha kısa bulunmuş olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlılık derecesine ulaşmamıştır (Şekil 5.4)

Çizelge 5. 4. Telomer boylarının hasta, kardeş ve kontrol grubunda karşılaştırılması

Telomer boyu (kb/diploid genom)	Kontrol (n=100)	Hasta (n=100)	Kardeş (n=99)	p değeri
Ortalama ± SS	82,625 ± 50,753	77,418 ± 31,092	97,634 ± 29,191	p < 0,000^a
Ortanca değer (Min-Maks)	74,770 (21,901-260,998)	72,433 (25,999-193,451)	94,975 (16,290-214,476)	Hasta-Kontrol $p < 0,860^b$ Hasta-Kardeş p < 0,000^b Kontrol-Kardeş p < 0,001^b

^a Kruskal-Wallis testi, ^b Mann-Whitney U testi



Şekil 5. 4. Telomer uzunluğunun üç grupta karşılaştırılmasının kutu grafiği (box plot) ile gösterimi

5.2.1. KLİNİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI VE TELOMER BOYU ARASINDAKİ İLİŞKİ

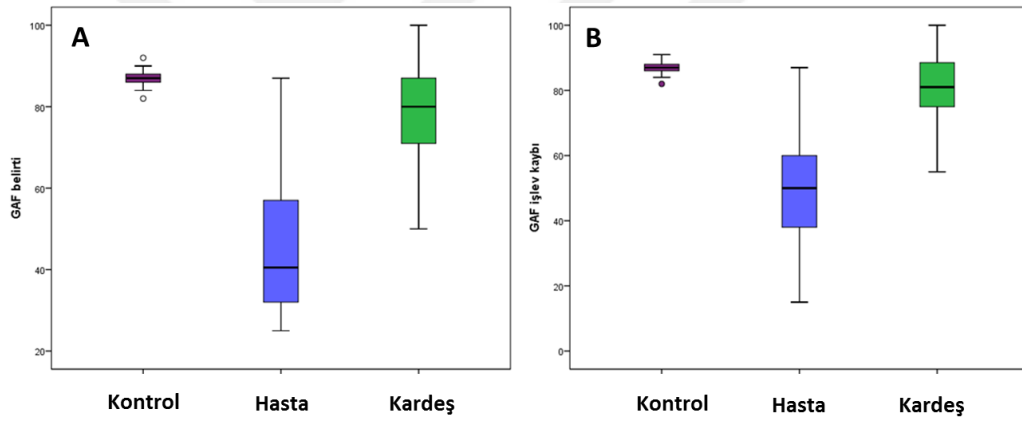
5.2.1.1. İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği (Global Assessment Functioning / GAF)

Hasta, kardeş ve kontrol grubu işlevselliğin genel olarak değerlendirildiği GAF ölçeği ile karşılaştırıldığında, belirti puanı ve işlev kaybı puanı bakımından belirgin farklılık göstermişlerdir. Buna göre GAF belirti puanı ve GAF işlev kaybı puanı hastalarda en düşük, kontrollerde en yüksek olarak görülürken, kardeşlerin her iki grup arasında yer aldığı tespit edilmiştir (Çizelge 5.5, Şekil 5.5)

Çizelge 5. 5. GAF belirti ve işlev kaybı puanlarının hasta, kardeş ve kontrol gruplarında karşılaştırılması

	Kontrol (n=100)	Hasta (n=94)	Kardeş (n=97)	p değeri
GAF belirti puanı				
Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	87,34 ± 1,51 87,00 (82-92)	46,19 ± 15,38 40,50 (25-87)	78,99 ± 10,47 80,00 (50-100)	p=0,000^a Hasta-kontrol 0,000^b Hasta-Kardeş 0,000^b Kontrol-Kardeş 0,000^b
	Kontrol (n=100)	Hasta (n=94)	Kardeş (n=96)	p değeri
GAF İşlev kaybı puanı				
Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	87,37 ± 1,50 87,00 (82-91)	49,62 ± 16,21 50,00 (15-87)	81,33 ± 9,22 81,00 (55-100)	p=0,000^a Hasta-kontrol 0,000^b Hasta-Kardeş 0,000^b Kontrol-Kardeş 0,000^b

^a Kruskal-Wallis testi, ^b Mann-Whitney U testi



Şekil 5. 5. GAF belirti (A) ve işlev kaybı (B) puanlarının hasta, kardeş ve kontrol gruplarında karşılaştırılmasının kutu grafiği şeklinde gösterimi

Grupların telomer uzunluğu ile GAF belirti puanı ve işlev kaybı puanları arasındaki ilişki, grup içi ve tüm gruplar birlikte istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır (Çizelge 5.6).

Çizelge 5. 6. Grupların telomer uzunluğu ile GAF belirti puanı ve işlev kaybı puanları arasındaki ilişki

	Kontrol	Hasta	Kardeş	Tüm gruplar
GAF belirti puanı^a	r=0,028 p=0,785	r=-0,058 p=0,579	r=0,000 p=0,998	r=0,081 p=0,170
GAF işlev kaybı puanı^a	r=0,041 p=0,687	r=-0,044 p=0,675	r=0,026 p=0,803	r=0,096 p=0,102

^aPearson korelasyon katsayısı

GAF belirti puanları ve işlev kaybı puanları bakımından kategorik değerlendirme yapabilmek için; 91-100 puan alanlar “hiç belirti göstermeyenler”; 1-90 puan alanlar “belirti gösterenler” olarak kabul edilerek gruplar ikiye bölünmüş ve bu grupların telomer boyları karşılaştırılmıştır. Ancak gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 5.7).

Çizelge 5. 7. GAF belirti puanı ve GAF işlev kaybı puanlarının telomer boyuna etkisi

Telomer uzunluğu [Ortanca (min-maks)]				
	Kontrol	Hasta	Kardeş	Tüm gruplar
GAF belirti				
Var (1-90)	77,59 (21,90-260,99)	72,79 (25,99-193,45)	94,08 (25,99-171,93)	82,87 (21,90-260,99)
N	99	94	82	275
Yok (91-100)	Hesaplanamadı	Hesaplanamadı	95,88 (45,21-143,19)	95,84 (25,02-143,19)
N	1	0	15	16
p değeri^a	-	-	0,968	0,253
GAF işlev kaybı				
Var (1-90)	77,593 (21,901-260,998)	72,798 (25,999-193,451)	92,66 (25,993-171,934)	97,204 (25,02-143,19)
N	99	94	84	13
Yok (91-100)	Hesaplanamadı	Hesaplanamadı	98,18 (45,21-143,19)	260,99 (21,90-82,75)
N	1	0	12	277
p değeri^a	-	-	,513	,197

^aMann-Whitney U testi

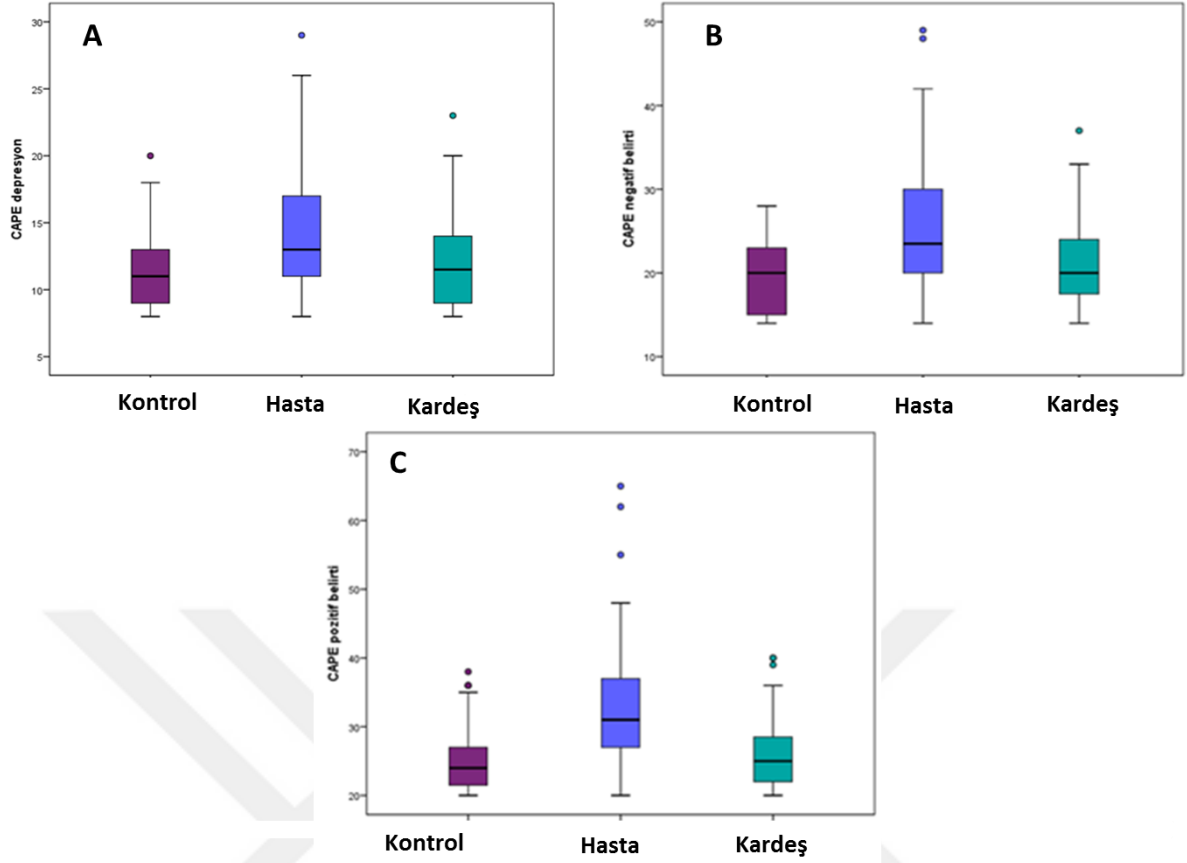
5.2.1.2. Toplumda psikoz yaşantıları değerlendirme ölçeği (Community Assessment of Psychic Experiences- CAPE)

Toplumda görülen psikotik deneyimleri değerlendirmek amacıyla kullanılan “Toplumda psikoz yaşantıları değerlendirme ölçeği”nden elde edilen alt puanlar (depresyon, negatif belirtiler, pozitif belirtiler) ve bu puanların hasta, kardeş ve kontrol gruplarına göre ortalamaları Çizelge 5.5’de gösterilmiştir. Gruplar alt puanlara göre karşılaştırıldığında, tüm alt puanlarda kontrol ve kardeş grubu birbirinden anlamlı bir fark göstermezken, hastaların hem kontrollerden hem de kardeşlerden olumsuz anlamda daha yüksek puan aldıkları gözlenmiştir (Çizelge 5.8). Her bir grupta CAPE alt puanlarının kutu grafiği gösterimi Şekil 5.6’de verilmiştir.

Çizelge 5. 8. CAPE alt puanlarının (depresyon, negatif, pozitif) hasta, kardeş ve kontrol gruplarında karşılaştırılması

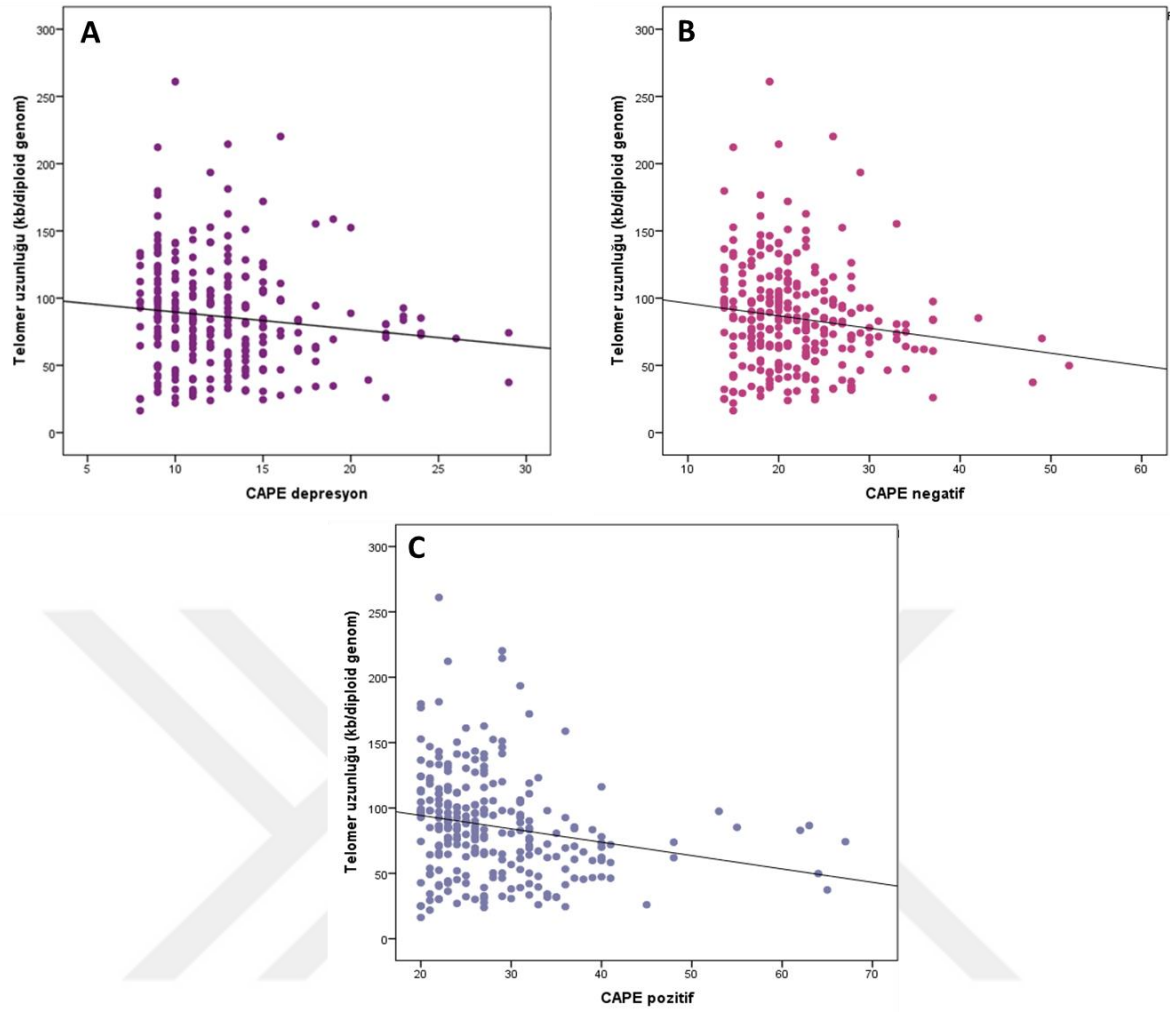
	Kontrol (n=96)	Hasta (n=78)	Kardeş (n=92)	p değeri
CAPE Depresyon puanı				
Ort ± SS	11,58± 2,91	14,78± 4,96	11,96± 2,92	p=0,000 ^a
Ortanca (Min-Maks)	11,00 (8-23)	13,5 (8-29)	11,5 (8-23)	Hasta-kontrol 0,000 ^b Hasta-Kardeş 0,000 ^b Kontrol-Kardeş 0,31 ^b
	Kontrol (n=93)	Hasta (n=79)	Kardeş (n=91)	p değeri
CAPE Negatif belirti				
Ort ± SS	19,81 ±4,41	25,99±7,87	20,93±4,80	p=0,000 ^a
Ortanca (Min-Maks)	20 (14-32)	24 (14-52)	20 (14-37)	Hasta-kontrol 0,000 ^b Hasta-Kardeş 0,000 ^b Kontrol-Kardeş 0,17 ^b
	Kontrol (n=94)	Hasta (n=74)	Kardeş (n=89)	p değeri
CAPE Pozitif belirti				
Ort ± SS	26,07±6,30	33,47±10,62	26,09±4,67	p=0,000 ^a
Ortanca (Min-Maks)	24,50 (20-63)	31,00 (20-67)	25,00 (20-40)	Hasta-kontrol 0,000 ^b Hasta-Kardeş 0,000 ^b Kontrol-Kardeş 0,36 ^b

^a Kruskal-Wallis testi, ^b Mann-Whitney U testi



Şekil 5. 6. CAPE alt puanlarının (A.Depresyon, B. Pozitif belirti, C. Negatif belirti) puanlarının hasta, kardeş ve kontrol gruplarında karşılaştırılmasının kutu grafiği şeklinde gösterimi

Telomer uzunluğu ile CAPE alt puanlarının gruplar ile korelasyonuna bakıldığında, CAPE depresyon alt puanının hasta grubunda ($r=-0,232$; $p=0,041$) ve tüm grupta ($r=-0,124$; $p=0,043$) olmak üzere anlamlı negatif yönlü korelasyon gösterdiği bulunmuştur. CAPE negatif belirtiler alt puanının, tüm örnekleme telomer uzunluğu arttıkça anlamlı biçimde azaldığı saptanmıştır ($r=-0,151$; $p=0,014$). Benzer biçimde CAPE pozitif belirtilerde artışın telomer uzunluğunda kısalma ile korelasyon gösterdiği gruplar, kontrol grubu ($r=-0,214$; $p=0,038$), hasta grubu ($r=-0,249$; $p=0,032$) ve tüm örneklem grubudur ($r=-0,208$; $p=0,001$) (Şekil 5.7).



Şekil 5. 7. Tüm örneklemede telomer boyu ve CAPE alt puanları (A. Depresyon, N=266; B. Negatif belirti, N=263; C. Pozitif belirti, N=257) arasındaki ilişki

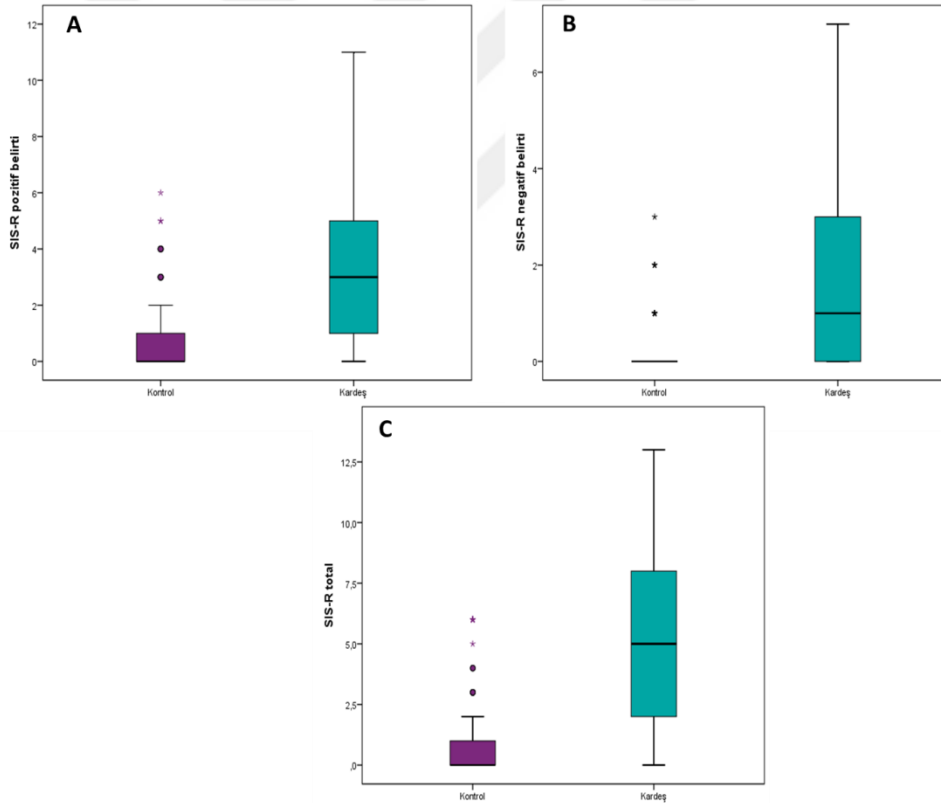
5.2.1.3. Şizotipi için yapılandırılmış görüşme ölçeği – Gözden geçirilmiş form (The Structured Interview for Schizotypy- Revised /SIS-R)

Şizotipi için yapılandırılmış görüşme ölçeği, hasta yakınları ve klinik dışı genel popülasyonda şizotipal belirtileri ölçmek için kullanılmaktadır. Çizelge 5.6' de hasta ve kontrol grubu puanlarının istatistiksel verileri belirtilmiştir. Kontrol grubu kardeşler ile karşılaştırıldığında kardeş grubu tüm şizotipi puanlarından daha yüksek almıştır ($p < 0,000$).

Çizelge 5. 9.

	Kontrol	Kardeş	p değeri
SIS-R Pozitif			
Ortanca (Min-Maks)	0 (0-6)	3 (0-11)	0,000^a
N	91	83	
SIS-R Negatif			
Ortanca (Min-Maks)	0 (0-3)	1 (0-7)	0,000^a
N	98	95	
SIS-R Toplam			
Ortanca değer Min-maks.	0 (0-6)	5 (0-13)	0,000^a
N	89	80	

^aMann-Whitney U testi



Şekil 5. 8. SIS-R alt puanlarının (A.Pozitif belirti, B. Negatif belirti, C. Toplam) puanlarının kardeş ve kontrol gruplarında karşılaştırılmasının kutu grafiği şeklinde gösterimi

Telomer uzunluğu ile SIS-R pozitif belirti puanları, negatif belirti puanları ve toplam puanların kontrol ve kardeş grubu için korelasyonuna bakıldığında, anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

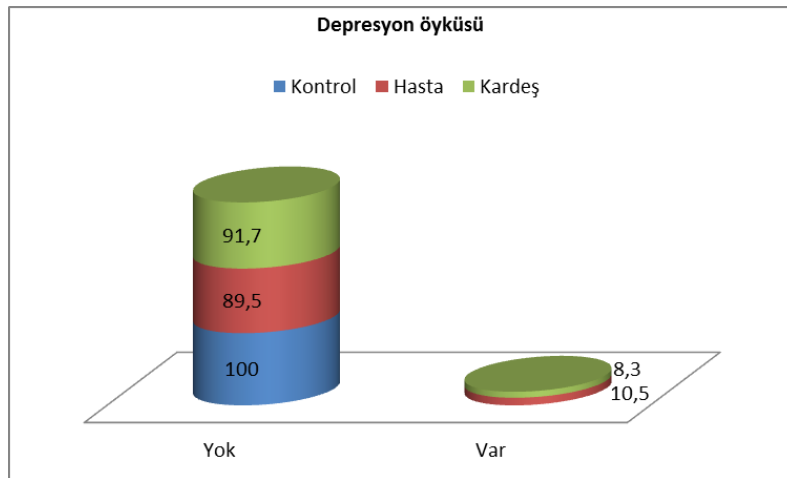
5.2.1.4. Hastalık Süresi ve Telomer Boyu

Hastalık süresi ve telomer boyu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek üzere psikoz başlangıç tarihi ile DNA izolasyonu için kan alınma tarihine kadar geçen süre (ay cinsinden) hastalık süresi olarak hesaplandı. Kardeşlerde de, aynı süre esas alınarak “hasta bir kardeşle yaşama süresi” olarak değerlendirildi.

Hasta, kardeş ve her iki grupta birden hastalıkla geçen süre ile telomer uzunluğu arasındaki korelasyona bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamadı ($p>0,05$). İstatistiksel olarak anlamlılık seviyesine ulaşmamakla birlikte hasta grubunda telomer boyu ile hastalık süresi arasında negatif yönlü bir ilişki saptandı ($r= -0,191$; $p=0,062$).

5.2.1.5. Depresyon Öyküsü ve Telomer Boyu

Hasta, kardeş ve kontrol grubunda daha önceden geçirilen depresyon öyküsü sıklıkları hesaplanmış ve üç grubun depresyon öyküsü sıklıkları açısından birbirlerinden anlamlı olarak farklı oldukları tespit edilmiştir ($p=0,007$). Şekil 5.8’de de görüldüğü üzere kontrol grubunda depresyon öyküsü hiç bulunmazken, en fazla hasta grubunda olmak üzere kardeşlerde de depresyon öyküsü saptanmıştır.



Şekil 5. 9. Depresyon öyküsü sıklığı

Depresyon öyküsü bulunan ve bulunmayan kişilerin telomer boyları hasta, kardeş, kontrol grubu tüm örnekleme karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,259$).

5.2.2. NÖROPSİKOLOJİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI VE TELOMER BOYU İLİŞKİSİ

5.2.2.1. WAIS-III

ALT Test Ham Puanları ve Grup karşılaştırmaları

Sözel Alt test – GENEL BİLGİ

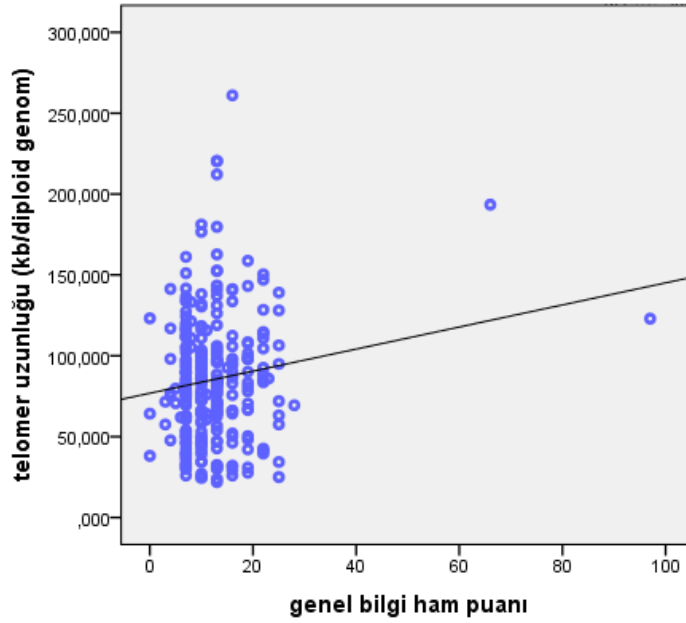
Yetişkinliğe kadar genel olarak öğrenilen bilginin sorgulandığı ve genel kültürün değerlendirildiği “genel bilgi” alt testinde gruplar birbirinden farklılaşmıştır. Kardeşler hem kontrollerden (daha düşük performansla) hem de hastalardan (daha yüksek performansla) anlamlı fark göstermiştir (Çizelge 5.10). Genel bilgi ham puanının telomer boyu ile ilişkisi incelendiğinde, tüm grupta ($r=0,14$; $p=,016$) ve hastalar için anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($r=0,42$ $p=.000$) (Şekil 5.10).

Çizelge 5. 10. Sözel alt test – Genel bilgi puanlarının hasta, kardeş ve kontrol gruplarında karşılaştırılması

Genel bilgi Ham Puanı	Kontrol (n=100)	Hasta (n=89)	Kardeş (n=91)	p değeri
Ortalama± SS	12,94 ± 5,03	11,64 ± 7,87	12,42 ± 10,54	0,024 ^a
Ortanca	13	10	10	Hasta-Kontrol 0,009 ^b Kontrol-Kardeş 0,044 ^b
Min-Maks	7-28	0-66	0-97	Hasta-Kardeş 0,685 ^b

^aKruskal Wallis testi

^bMann Whitney U testi



Şekil 5. 10. Telomer uzunluğu ile Sözel Alt test – Genel bilgi puan korelasyonu

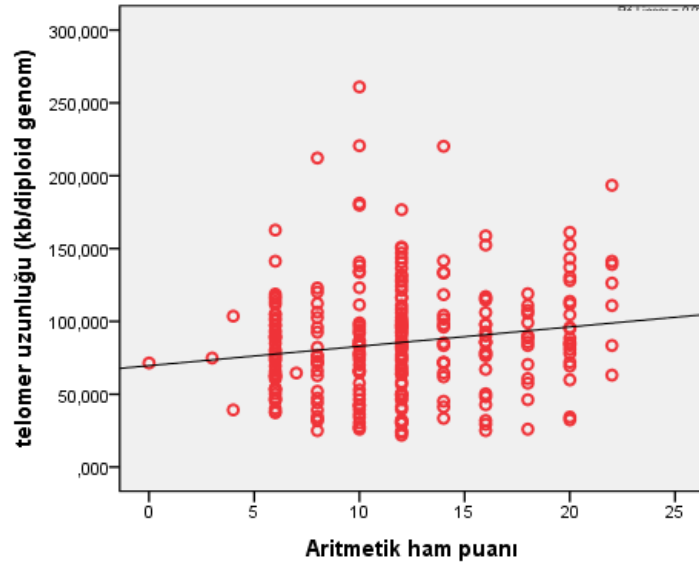
Sözel Alt test – ARİTMETİK

Aritmetik alt test ham puanları gruplar arasında anlamlı bir fark yaratmıştır (Çizelge 5.11). Aritmetik bilgisi kontroller ile kardeşleri birbirinden ayırmazken, hasta grubu düşük performansı ile hem kardeşlerinden hem de kontrollerden daha düşük performans göstermiştir. Telomer boyu ile aritmetik ham puan korelasyonu tüm grupta ($r=0,16$, $p=,008$) ve kardeşlerde pozitif yönde anlamlı olarak bulunmuştur ($r=0,22$, $p=,037$) (Şekil 5.11).

Çizelge 5. 11. Sözel Alt test – Aritmetik puanlarının hasta, kardeş ve kontrol gruplarında karşılaştırılması

Aritmetik Ham Puanı	Kontrol (n=100)	Hasta (n=88)	Kardeş (n=91)	p değeri
Ortalama± SS	12,14 ± 3,21	10,26 ± 4,71	13 ± 5,22	0,000^a
Ortanca	12	10	14	Hasta-Kontrol 0,000^b Kontrol-Kardeş 0,176 ^b
Min-Maks.	6-22	0-22	3-22	Hasta-Kardeş 0,001^b

^aKruskal Wallis testi, ^b Mann Whitney U testi



Şekil 5. 11. Tüm grup Telomer uzunluğu ile Sözel alt test – Aritmetik puan korelasyonu

Performans Alt testi - ŞİFRE

WAIS Yetişkinler için zeka ölçeğinin performans alt ölçeklerinden birisi olan “şifre” kişilerin bilgi işleme ve psikomotor hızını ölçmektedir. Grup karşılaştırılması psikomotor hız anlamında farklılık olduğunu göstermektedir. Hasta ve kontroller birbirlerinden farklılaşmazken, kardeşlerin performansınının anlamlı farkla yüksek olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 5.12). Ancak, şifre puanı ile telomer boyu arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

Çizelge 5. 12. Performans Alt test – Şifre puanlarının hasta, kardeş ve kontrol gruplarında karşılaştırılması

Şifre Ham Puanı	Kontrol (n=100)	Hasta (n=86)	Kardeş (n=87)	p değeri
Ortalama± SS	44,69±18,31	42,24±16,27	61,91±17,85	0,000^a
Ortanca	43	42,50	65	Hasta-Kontrol 0,483 ^b
Min-Maks	13-95	0-78	24-94	Kontrol-Kardeş 0,000^b Hasta-Kardeş 0,000^b

^aKruskal Wallis testi, ^b Mann Whitney U testi

Performans Alt testi – KÜPLERLE DESEN

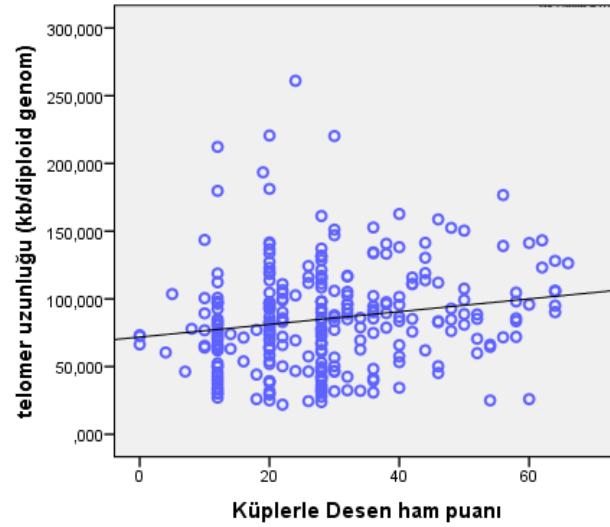
Uzaysal algının değerlendirildiği küplerle desende, grupları ham puanları anlamlı olarak birbirinden farklı bulunmuştur. Kardeş grubu anlamlı farkla yüksek puan alarak hem hastalardan hem de kontrollerden daha başarılı olmuştur. Hasta ve kontrol performanslarında fark olmamıştır (Çizelge 5.13). Telomer boyu ile ilişkisine bakıldığında, genel bilgi alt testinde olduğu gibi tüm grupta ($r=0,17$, $p=.004$) ve hastalarda pozitif yönlü bir korelasyon elde edilmiştir ($r=0,30$, $p=.005$) (Şekil 5.12).

Çizelge 5. 13. Performans Alt test – Küplerle desen puanlarının hasta, kardeş ve kontrol gruplarında karşılaştırılması

Küplerle Desen Ham Puanı	Kontrol (n=100)	Hasta (n=89)	Kardeş (n=90)	p değeri
Ortalama± SS	24,88 ± 9,20	24,84 ± 14,63	37,09 ± 17,85	0,000^a
Ortanca	27	20	36	Hasta-Kontrol 0,298 ^b
Min-Maks	10-54	0-64	10-66	Kontrol-Kardeş 0,000^b Hasta-Kardeş 0,000^b

^aKruskal Wallis testi

^bMann Whitney U testi

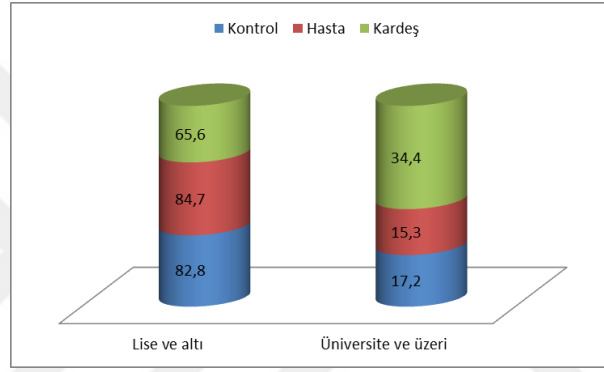


Şekil 5. 12. Telomer uzunluğu ile Performans alt test – Küplerle desen ham puan korelasyonu

5.2.3. SOSYODEMOGRAFİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI VE TELOMER BOYU İLİŞKİSİ

5.2.3.1. Eğitim ve Telomer Boyu

Hasta, kardeş ve kontrol grubunun eğitim durumlarının değerlendirilebilmesi için gruplar “lise ve altı eğitim alanlar” ve “üniversite ve üzeri eğitim alanlar” olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Şekil 5.13’de üç grubun eğitim seviyesi sıklıkları verilmektedir. Yapılan istatistiksel değerlendirmede hasta ve kontrol gruplarının eğitim seviyeleri benzer bulunmakla birlikte, bu gruplarla mukayese edildiğinde kardeş grubunda “üniversite ve üzeri” eğitim alanların sıklığı belirgin bir biçimde daha yüksek gözlenmiştir (p=0,002)



Şekil 5. 13. Hasta, kardeş ve kontrol grubunda eğitim seviyesi sıklıkları

Çizelge 5.14’de verildiği üzere, eğitim seviyesi bakımından grupların telomer boyları karşılaştırıldığında hasta, kardeş ve kontrol grubunda anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p>0,05). Eğitim süresi ve telomer boyu arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde, benzer biçimde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Çizelge 5.15).

Çizelge 5. 14. Eğitim seviyesi bakımından hasta, kardeş, kontrol ve tüm örneklem gruplarında telomer boylarının karşılaştırılması

Telomer boyu (kb/diploid genom)				
Eğitim Seviyesi				
Lise ve altı	Kontrol (n=82)	Hasta (n=83)	Kardeş (n=63)	Tüm gruplar (n=228)
Ort ± SS	85,41± 52,45	78,02 ± 33,11	96,97 ± 31,17	85,91 ± 41,22
Ortanca	82,57	73,16	92,50	81,06
(Min-Maks)	(21,90-260,99)	(25,99-193,45)	(16,29-14,476)	(16,29-260,99)
Üniversite ve Üzeri	Kontrol (n=17)	Hasta (n=15)	Kardeş (n=33)	Tüm gruplar (n=65)
Ort ± SS	72,58 ± 40,74	75,59 ± 19,687	97,14 ± 25,69	85,74 ± 31,09
Ortanca	69,38	67,027	95,89	85,22
(Min-Maks)	(23,86-152,72)	(50,25-128,06)	(25,99-146,42)	(23,86-152,72)
p değeri ^a	0,469	0,726	0,728	0,493

Çizelge 5. 15. Eğitim süresi ve telomer boyu arasındaki korelasyon

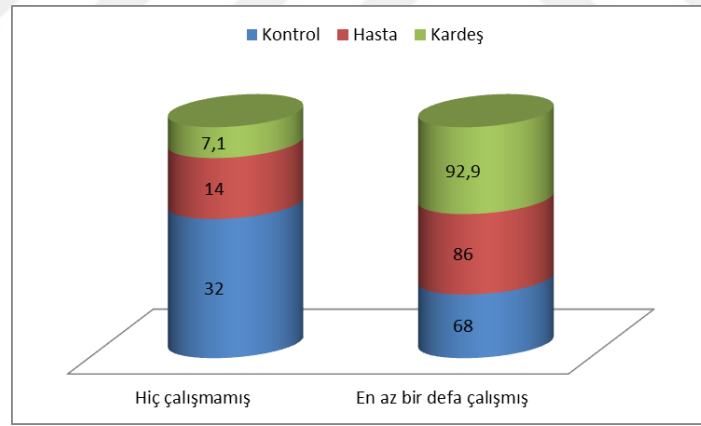
	Kontrol (n=100)	Hasta (n=97)	Kardeş (n=91)	Tüm gruplar (n=288)
Eğitim süresi^a	r= -0,148 p=0,141	r= -0,031 p=0,760	r= -0,003 p=0,978	r= -0,035 p=0,552

^a Pearson korelasyon katsayısı

5.2.3.2. İş Deneyimi ve Telomer Boyu

İş deneyime sahip olma durumu hasta, kardeş ve kontrol grubunda değerlendirildiğinde en fazla iş deneyimine sahip grubun kardeş grubu, en az iş deneyiminin ise kontrol grubunda gözlemlendiği dikkati çekmiştir (p=0,001) (Şekil 5.14)

Telomer uzunluğu; hasta, kardeş, kontrol ve tüm örneklem grubunda iş deneyimine sahip olan ve hiç çalışmamış olanlar arasında karşılaştırıldığında, kontrol grubunda ve tüm örnekleme iş deneyimine sahip olan kişilerin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha uzun telomerlere sahip oldukları saptanmıştır (Çizelge 5.16).



Şekil 5. 14. Hasta, kardeş ve kontrol grubunda iş deneyimi sıklıkları

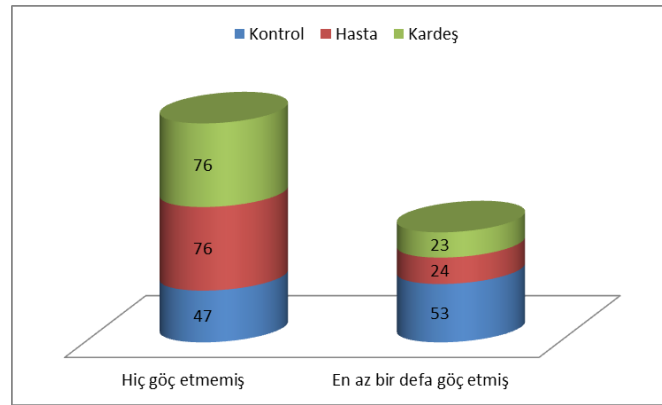
Çizelge 5. 16. İş deneyimi bakımından hasta, kardeş, kontrol ve tüm örneklem gruplarında telomer boylarının karşılaştırılması

Telomer boyu (kb/diploid genom)				
İş deneyimi				
Hiç çalışmamış	Kontrol (n=32)	Hasta (n=14)	Kardeş (n=7)	Tüm gruplar (n=53)
Ort ± SS	72,99 ± 59,42	77,04 ± 28,27	81,20 ± 36,00	75,145 ± 49,63
Ortanca	47,73	72,80	83,62	63,90
(Min-Maks)	(24,45-260,99)	(47,31-158,73)	(25,99-126,29)	(24,45-260,99)
En az bir defa çalışmış	Kontrol (n=68)	Hasta (n=86)	Kardeş (n=91)	Tüm gruplar (n=245)
Ort ± SS	87,16 ± 45,90	77,48 ± 31,68	99,06 ± 28,57	88,18 ± 36,25
Ortanca	86,28	72,43	95,80	84,95
(Min-Maks)	21,90-220,57	25,99-193,45	16,29-214,48	16,29-220,57
p değeri ^a	0,037	0,992	0,267	0,001

^a Mann-Whitney U testi

5.2.3.3. Göç ve Telomer Boyu

Sz'de önemli bir çevresel risk faktörü olduğu bilinen göçün telomer boyu üzerine etkisini araştırmak üzere; hasta, kardeş, kontrol ve tüm örneklem grubu “göç etmemiş” ve “göç etmiş” olarak ikiye ayrılmıştır. İlginç bir biçimde kontrol grubunda göç etme durumu en sık gözlenmiş; beklendiği üzere hasta ve kardeşin göç deneyimleri benzer bulunmuştur (Şekil 5.15).



Şekil 5. 15. Hasta, kardeş ve kontrol grubunda göç öyküsü sıklıkları

Gruplar arasında telomer boyu kıyaslandığında, özellikle tüm örneklem ele alındığında, göç etmeyen kişilerin telomer boyları anlamlı olarak uzun bulunmuştur. Hasta, kardeş ve kontrol grubu ayrı ayrı değerlendirildiğinde bu fark sadece kontrol grubunda gözlenmiştir (Çizelge 5.17).

Çizelge 5. 17. Göç öyküsü bakımından hasta, kardeş, kontrol ve tüm örneklem gruplarında telomer boylarının karşılaştırılması

Telomer boyu (kb/diploid genom)				
Göç Durumu				
Hiç göç etmemiş	Kontrol (n=47)	Hasta (n=76)	Kardeş (n=76)	Tüm gruplar (n=199)
Ort ± SS	94,12 ± 46,13	75,49 ± 29,09	96,65 ± 28,79	87,97 ± 35,023
Ortanca	96,43	71,07	94,08	83,62
(Min-Maks)	(21,90-220,23)	(25,99-193,45)	(16,29-171,93)	(16,29-220,23)
En az bir defa göç etmiş	Kontrol (n=53)	Hasta (n=24)	Kardeş (n=23)	Tüm gruplar (n=100)
Ort ± SS	72,44 ± 52,88	83,51 ± 36,73	100,88 ± 30,89	81,64 ± 46,12
Ortanca	52,96	77,61	97,42	79,19
(Min-Maks)	(23,86-260,99)	(39,09-176,65)	52,42-214,48	(23,86-260,99)
p değeri ^a	0,003	0,279	0,667	0,045

^a Mann-Whitney U testi

Diğer taraftan göç etme yaşı ile telomer boyu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte her grupta göç yaşı ile telomer boyu arasındaki negatif korelasyon dikkat çekici bulunmuştur (Çizelge 5.18).

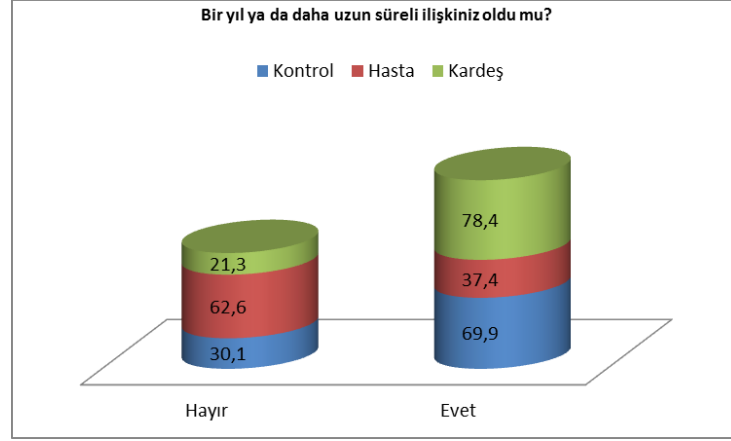
Çizelge 5. 18. Göç yaşı ve telomer boyu arasındaki korelasyon

	Kontrol (n=100)	Hasta (n=97)	Kardeş (n=91)	Tüm gruplar (N=288)
Göç Yaşı	r=-0,025 p=0,859	r=-0,345 p=0,098	r=-0,010 p=0,962	r=-0,129 p=0,201

^a Pearson korelasyon katsayısı

5.2.3.4. Uzun Süreli İlişki ve Telomer Boyu

Katılımcıların hayatları boyunca uzun süreli bir ilişkilerinin (bir yıl ya da daha fazla) olup olmadığı sorgulanmış, “evet” ve “hayır” cevabı verenlerin sıklıkları hasta, kardeş ve kontrol grubunda belirlenmiştir (Şekil 5.16). “Hayır” cevabı veren katılımcı sıklığı en yüksek hasta grubunda gözlenirken, “evet” cevabı verenlerin en fazla kardeş grubunda bulunduğu saptanmıştır.



Şekil 5. 16. Hasta, kardeş ve kontrol grubunda uzun süreli ilişki sıklıkları

Telomer uzunluğu; hasta, kardeş, kontrol ve tüm örneklem grubunda uzun süreli bir ilişkisi olan ve olmayanlar arasında karşılaştırıldığında; tüm örneklem grubunda sorgulandığı maddeye olumlu cevap verenlerin telomer uzunluğunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Bu sonuca göre, uzun süreli bir ilişkisi olan kişilerin telomer boyunun olmayanlara göre daha uzun olduğu bulunmuştur (Çizelge 5.19).

Çizelge 5. 19. Uzun süreli ilişki deneyimi bakımından hasta, kardeş, kontrol ve tüm örneklem gruplarında telomer boylarının karşılaştırılması

Telomer boyu (kb/diploid genom)				
Hiç uzun süreli bir ilişkiniz oldu mu? (Bir yıl ya da daha fazla)				
	Kontrol (n=47)	Hasta (n=76)	Kardeş (n=76)	Tüm gruplar (N=199)
Hayır				
Ort ± SS	79,55 ± 54,69	76,40 ± 31,41	95,034 ± 33,01	80,57 ± 39,47
Ortanca	67,65	72,43	91,29	73,48
(Min-Maks)	(23,86-220,57)	(25,99-193,45)	(16,29-152,41)	(16,29-220,57)
Evet				
Ort ± SS	84,91 ± 49,72	78,90 ± 31,32	98,53 ± 22,76	98,53 ± 22,76
Ortanca	85,58	71,42	95,97	95,97
(Min-Maks)	(21,90-260,99)	(39,09-176,65)	(52,42-171,93)	(52,42-171,93)
p değeri^a	0,483	0,680	0,561	0,006

^a Mann-Whitney U testi

5.2.3.5. Tehdit Edici Olaylar Deneyimi ve Telomer Boyu

Tehdit edici olaylar listesi, yaşamdaki tehdit edici tecrübelerin değerlendirildiği bir ölçüm aracıdır. Ölçek uygulanmadan önceki 12 aylık süreç içerisinde gerçekleşen olayları kapsamaktadır.

Telomer uzunluğu ile tehdit edici olayların her biri gruplar arasında karşılaştırılmıştır (Çizelge 5.20). Bu sonuçlara göre sadece “İlişki sorunları yüzünden eş/sevgiliden ayrılma” maddesi için telomer uzunluğu bakımından fark ortaya çıkmıştır. Başka bir deyişle “ayrılık” varlığında katılımcıların telomer boylarının anlamlı olarak daha uzun olduğu tespit edilmiştir. Ancak, bu fark grupları birbirinden ayırtmamıştır.



Çizelge 5. 20. Tehdit edici olaylar bakımından grupların telomer boylarının karşılaştırılması

Tehdit edici olaylar listesi	Telomer uzunluğu (kb/diploid genom)			
	Kontrol	Hasta	Kardeş	Tüm gruplar
Ciddi bir yaralanma ya da hastalık?				
Yok				
ortanca	77,59	73,16	94,41	83,39
Min-maksimum	21,901-260,998	25,999-193,451	16,290-214,476	16,290-260,998
N	99	87	93	279
Var				
ortanca	hesaplanamadı	62,829	100,820	74,226
Min-maksimum		39,200-128,832	53,888-134,335	39,200-134,335
N		13	6	20
p değeri^a	-	0,253	0,463	0,431
Anne-baba, çocuk ya da eşin ölümü				
Yok				
ortanca	74,771	72,434	94,694	82,908
Min-maksimum	21,901-260,998	37,309-193,451	16,290-214,476	16,290-260,998
N	98	94	90	282
Var				
ortanca	76,767	77,099	100,820	93,798
Min-maksimum	52,963-100,570	25,999-118,720)	52,422-139,052	25,999-139,052
N	2	6	8	16
p değeri^a	0,825	0,828	0,876	0,593
İlişki sorunları yüzünden eş/sevgiliden ayrılma				
Yok				
ortanca	77,592	72,434	94,080	81,28
Min-maksimum	21,901-260,998	25,999-193,451	16,290-171,934	16,290-260,998
N	99	95	84	278
Var				
ortanca	hesaplanamadı	88,481	101,476	98,683
Min-maksimum		60,423-128,832	45,212-214,476	45,212-214,476
N		4	15	20
p değeri^a		0,337	0,329	0,038
Düzenli bir ilişkideki ayrılık (birlikte yaşamadığınız)				
Yok				
ortanca	74,771	72,434	95,802	82,199
Min-maksimum	21,901-260,998	25,999-193,451	16,290-214,476	16,290-260,998
N	100	98	89	287
Var				
ortanca	hesaplanamadı	112,896	91,926	91,926
Min-maksimum		63,125-162,666	25,993-146,415	25,993-162,666
N		2	10	12
p değeri^a	-	0,417	0,728	0,224
İşte ciddi sorunlar?				
Yok				
ortanca	71,949	72,433	94,413	82,938
Min-maksimum	21,901-260,998	25,999-193,451	16,290-214,476	16,290-260,998
N	99	89	89	277
Var				
ortanca	hesaplanamadı	73,161	99,856	82,232
Min-maksimum		46,289-128,832	66,863-171,934	46,289-171,93
N		11	10	22
p değeri^a	-	0,856	0,562	0,628
İşsiz kalma veya iş arayıp bulamama				
Yok				
ortanca	77,593	73,161	94,080	83,477
Min-maksimum	21,901-260,998	25,999-193,451	16,290-152,407	16,290-260,998
N	99	83	84	266
Var				
ortanca	hesaplanamadı	71,417	96,329	77,886
Min-maksimum		39,200-176,645	53,888-214,476	39,200-214,476
N		17	15	33
p değeri^a	-	0,548	0,513	0,816

Çizelge 5.20'nin devamı

Tehdit edici olaylar listesi	Telomer uzunluğu (kb/diploid genom)			
	Kontrol	Hasta	Kardeş	Tüm gruplar
Ciddi mali kriz				
Yok				
ortanca	77,593	72,433	94,975	82,877
Min-maksimum	21,901-260,998	25,999-193,451	16,290-214,476	16,290-260,998
N	99	93	85	277
Var				
ortanca	hesaplanamadı	73,789	104,221	84,181
Min-maksimum	hesaplanamadı	60,423-138,148	53,243-171,934	32,442-171,934
N	hesaplanamadı	7	13	21
p değeri^a	-	0,641	0,435	0,249

^aMann-Whitney U testi

5.2.3.6. Çocukluk çağı travma öyküsü ve Telomer Boyu

Çocukluk çağı travma ölçeği (CTQ) istismar ve ihmal öyküsü için geçerli tarama sağlayan, 28 maddelik bir öz bildirim ölçeğidir. Kötü muamelenin 5 tipini içeren duygusal, fiziksel, cinsel istismar, ve duygusal, fiziksel ihmale göre değerlendirilir. Toplam puanlar gruplar arası karşılaştırıldığında, kontrol ve kardeşler arasında bir fark ortaya çıkmazken, hasta grubu diğer gruplardan anlamlı olarak ayrılmıştır. Hastaların toplam çocukluk travma puanları diğer gruplardan yüksek bulunmuştur (Çizelge 5.21). Üç grup duygusal (p=0,000), fiziksel (p=0,000), cinsel istismar (p=0,000), ve duygusal (p=0,004), fiziksel ihmale (p=0,001) alt puanlar açısından değerlendirildiğinde de birbirlerinden anlamlı olarak farklı oldukları tespit edilmiştir.

Çizelge 5. 21. Çocukluk çağı travma deneyimi puanlarının hasta, kardeş ve kontrol gruplarında karşılaştırılması

Çocukluk çağı travma deneyimi	Kontrol (n=95)	Hasta (n=83)	Kardeş (n=83)	p değeri
Toplam puan				0,000 ^a
Ort± SS	37,37± 6,806	45,61± 12,307	37,58± 7,495	
Ortanca	36,00	45,00	36,00	Hasta-Kontrol 0,000 ^b
Min-Maks.	57-29	26-84	29-66	Kontrol-Kardeş 0,926 ^b
				Hasta-Kardeş 0,000 ^b

^aKruskal Wallis testi

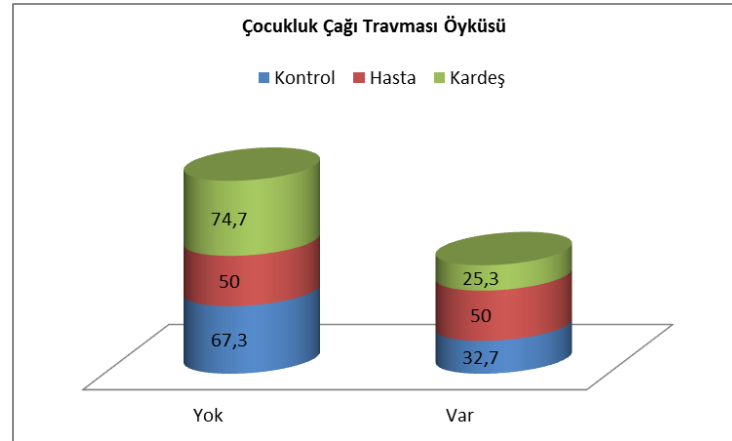
^bMann Whitney U testi

Çizelge 5.22’de özetlendiği gibi, grupların toplam ve alt puanlarına göre aldıkları puanlarla telomer boyu korelasyonuna bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür.

Çizelge 5. 22. Telomer boyu ve çocukluk çağı travma deneyimi alt ve toplam puan korelasyonu

Çocukluk çağı travma deneyimi	Kontrol (n=95)	Hasta (n=83)	Kardeş (n=83)
Duygusal istismar	r=-0,198 p=0,053	r=-0,070 p=0,514	r=-0,015 p=0,885
Fiziksel istismar	r=0,061 p=0,549	r=-0,088 p=0,407	r=0,069 p=0,507
Cinsel istismar	r=-0,035 p=0,731	r=-0,124 p=0,253	r=-0,013 p=0,900
Duygusal ihmal	r=0,003 p=0,975	r=-0,075 p=0,486	r=-0,024 p=0,822
Fiziksel ihmal	r=0,134 p=0,187	r=-0,056 p=0,602	r=-0,040 p=0,708
Toplam	r=0,005 p=0,962	r=-0,123 p=0,269	r=0,021 p=0,852

Toplam puana göre 25-40 aralığında puan alanlar travma görmemiş; 41-125 aralığında puan alanlar travma görmüş grup olarak değerlendirilerek (120) örneklem iki gruba ayrılmış ve tekrar analiz edilmiştir. Şekil 5.17’den görüleceği üzere hasta grubunda çocukluk travması en yüksek sıklıkla görülürken, kardeş grubunda en az sıklıkla gözlenmiştir.



Şekil 5. 17. Hasta, kardeş ve kontrol grubunda çocukluk çağı travması öyküsü sıklıkları

Telomer uzunluğu bakımından her grup, çocukluk çağı travması öyküsü bulunan ve bulunmayanlar arasında karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Çizelge 5.23).

Çizelge 5. 23. Çocukluk çağı travması bakımından hasta, kardeş, kontrol ve tüm örneklem gruplarında telomer boylarının karşılaştırılması

Telomer boyu (kb/diploid genom)				
Çocukluk çağı travması öyküsü				
Hayır (20-40 puan)	Kontrol (n=64)	Hasta (n=48)	Kardeş (n=62)	Tüm gruplar (N=161)
Ort ± SS	80,45±50,77	81,35±34,46	97,57±23,87	87,24±39,40
Ortanca	70,44	75,68	95,39	85,01
(Min-Maks)	(21,90-220,56)	(38,11-193,45)	(25,99-143,19)	(21,90-220,57)
Evet (41-125 puan)	Kontrol (n=31)	Hasta (n=48)	Kardeş (n=21)	Tüm gruplar (N=100)
Ort ± SS	88,09±53,80	76,16±30,78	98,82±41,56	84,62±41,92
Ortanca	86,59	71,33	90,04	74,25
(Min-Maks)	(24,45-260,99)	(25,99-162,67)	(52,42-214,48)	(24,45-260,99)
p değeri ^a	0,456	0,376	0,543	0,267

^a Mann-Whitney U testi

5.2.3.7. Çocuklukta Bakım ve İstismar Edilme Deneyimleri [Childhood Experiences of Care and Abuse(CECA)]

Çocuklukta Bakım ve İstismar Edilme Deneyimleri ölçeği (CECA) ile kişinin geçmişindeki çocukluk dönemi travmaları değerlendirilmektedir.

CECA maddelerinin hasta, kardeş ve kontrol gruplarındaki sıklığına bakıldığında, “evet” diyenler ile “hayır” diyenlerin sıklık farkı sadece bazı maddeler için söz konusu olmuştur (Çizelge 5.24). Bu maddeler; 0-11 yaş aralığı için temel ihtiyaç ihmal, aile içi tartışma, eziyet, işkence maruziyeti, dayak, yalnızlık hissi; 12-16 yaş için aile içi tartışma, dayak ve yalnızlık hissidir.

Çizelge 5. 24. Çocuklukta Bakım ve İstismar Edilme Deneyim sıklıklarının karşılaştırılması

Çocuklukta Bakım ve İstismar Edilme Deneyimleri	Kontrol (%)	Hasta (%)	Kardeş (%)	p değeri^a
Anne ölümü				
Hayır	96,0	93,0	93,9	0,643
Evet	4,0	7,0	6,1	
Baba ölümü				
Hayır	95,0	90,0	89,8	0,324
Evet	5,0	10,0	10,2	
0-11 yaş arası temel ihtiyaç ihmali	100,0	88,9	87,9	
Hayır	0,0	11,1	12,1	0,002
Evet				
0-11 yaş ailede sık sık tartışmalar	97,0	53,1	62,6	0,000
Hayır	2,0	45,9	37,4	
Evet				
0-11 yaş eziyet/işkence				
Hayır	99,0	91,9	89,9	0,022
Evet	1,0	8,1	10,1	
0-11 yaş tokat ya da vurma				
Hayır	98,0	64,6	69,7	0,000
Evet	2,0	35,4	30,3	
0-11 yaş isteksiz cinsel deneyim	100,0	97,9	98,0	0,395
Hayır	0,0	1,0	2,0	
Evet				
0-11 yaş yalnızlık				
Hayır	100,0	84,7	92,9	0,002
Evet	0,0	14,3	7,1	
12-16 yaş ailede sık sık tartışmalar	97,0	52,5	50,5	0,000
Hayır	3,0	46,5	49,5	
Evet				
12-16 yaş tokat ya da vurma				
Hayır	97,0	59,6	69,4	0,000
Evet	3,0	40,4	30,6	
12-16 yaş isteksiz cinsel deneyim	100,0	93,8	97,0	0,124
Hayır	0,0	5,2	3,0	
Evet				
12-16 yaş yalnızlık				
Hayır	100,0	76,5	84,5	0,000
Evet	0,0	22,4	15,5	

^a χ^2 Test

Çocuklukta Bakım ve İstismar Edilme Deneyimleri ve telomer boyu arasındaki ilişki Çizelge 5.25’de özetlenmiştir. Buna göre;

CECA ölçek maddelerinden 17 yaş öncesi anne kaybı ile telomer uzunluğu arasında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Buna göre kardeş grubunda ve tüm grupta, anne kaybı yaşayanların telomer uzunluklarının anlamlı olarak daha kısa olduğu saptanmıştır.

Aile içinde eziyet / işkenceye maruziyet (0-11 yaş arasında) ile telomer uzunluğu ilişkisine bakıldığında, benzer şekilde sadece kardeş grubu ve tüm grupta telomer uzunluğu anlamında fark bulunmuştur

0-11 yaş için yalnızlık hissinin sorgulandığı maddede hastalardan ve tüm gruptan yalnızlık hissettiğini bildirenlerin telomerlerinin anlamlı olarak daha kısa olduğu bulunmuştur. 12-16 yaş dönemi için yalnızlık hissinin varlığı ile telomerlerde kısalma farkı sadece hasta grubunda görülmüştür.

Çocuklukta Bakım ve İstismar Edilme Deneyimleri ile ilgili diğer maddeler 17 yaş öncesi babanın ölüm yoluyla kaybı ($p = 0,845$), 0-11 yaş için temel ihtiyaç ihmal (p=0,710), aile içi tartışma (p=0,075), dayak (0,510), cinsel taciz (p=0,860) ve 12-16 yaş için dayak (p=0,934) ve cinsel tacizdir (p=0,468). Telomer uzunluğu anlamında evet ve hayır diyenler gruplar arası ve tüm örnekleme değerlendirilmiş ve anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Çizelge 5. 25. Çocuklukta Bakım ve İstismar Edilme Deneyimleri ve telomer uzunluğu arasındaki ilişki

Çocuklukta Bakım ve İstismar Edilme Deneyimleri	Telomer uzunluğu			
	Kontrol	Hasta	Kardeş	Tüm gruplar
Anne ölümü [17 yaşınızdan önce annenizi (ölüm yolu ile) kaybettiniz mi?]				
Hayır				
Ortanca	76,782	72,433	96,017	83,517
Min-maks.	21,901-260,998	25,999-193,451	16,290-214,476	16,290-260,998
N	96	93	92	281
Evet				
Ortanca	70,745	75,628	68,560	74,418
Min-maks.	24,452-102,582	37,309-85,719	52,422-97,204	24,452-102,582
N	4	7	6	17
p değeri^a	0,550	0,730	0,005	0,050
Anne babanız ya da ev halkından biri tarafından eziyet/işkence gördüğünüz ya da acımasızca/gaddarca davranıldığı oldu mu? (0-11 yaş arasında)				
Hayır				
Ortanca	77,593	72,435	96,329	83,517
Min-maks.	21,901-260,998	25,999-193,451	16,290-214,476	16,290-260,998
N	99	91	89	279
Evet				
Ortanca	hesaplanamadı	50,305	81,006	69,316
Min-maks.		39,200-92,639	52,422-107,508	39,200-107,508
N		8	10	19
p değeri^a	-	0,072	0,005	0,044
Uzunca bir süre boyunca kendinizi yalnız hissettiğiniz mi? (Ör:6 ay ya da daha fazla) (0-11 yaş arasında)				
Hayır				
Ortanca	74,770	73,175	95,801	83,845
Min-maks.	21,901-260,998	25,999-193,451	16,290-152,407	16,290-260,998
N	100	83	91	274
Evet				
Ortanca	hesaplanamadı	51,250	82,199	66,109
Min-maks.		37,309-90,178	53,888-214,476	37,309-214,476
N		14	7	21
p değeri^a	-	0,008	0,605	0,043
Uzunca bir süre boyunca kendinizi yalnız hissettiğiniz mi? (Ör:6 ay ya da daha fazla) (12-16 yaş arasında)				
Hayır				
Ortanca	74,771	73,789	96,017	83,517
Min-maks.	21,901-260,998	25,999-193,451	16,290-214,476	16,290-260,998
N	98	75	82	255
Evet				
Ortanca	hesaplanamadı	61,941	89,144	74,053
Min-maks.		37,309-92,639	25,993-171,934	25,993-171,934
N		22	15	37
p değeri^a	-	0,025	0,556	0,090

^a Mann-Whitney U testi

5.2.3.8. Diğer araçlar

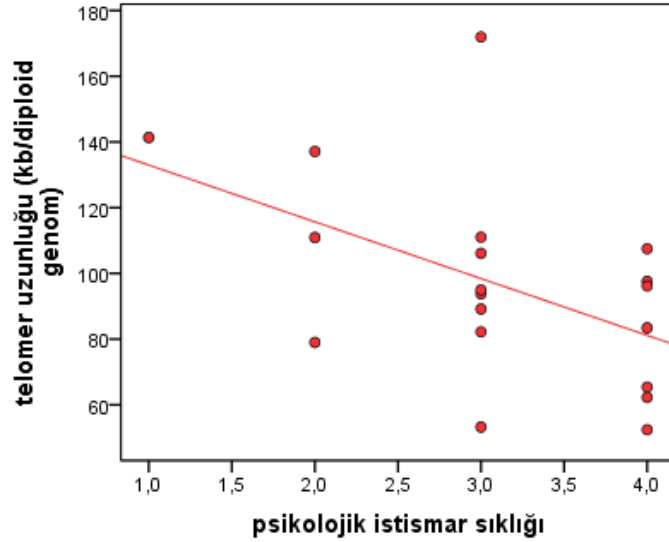
Anne baba geçimsizliğinin (Parental discord), istismarın (psikolojik, fiziksel, cinsel), zorbalığın (bullying) değerlendirildiği alt ölçekler bakımından maruz kalma sıklık puanları değerlendirilmiş ve telomer uzunluğu ile ilişkisi analiz edilmiştir. Klinik dışı kontrol grubunda söz konusu alt ölçekler bakımından verisi bulunan kişi sayısı çok az olduğu için bu grup, istatistiksel değerlendirme dışı bırakılmıştır (Çizelge 5.26).

Çizelge 5. 26. Geçimsizlik ve istismar sıklık puanlarının hasta, kardeş ve kontrol gruplarında dağılımı

Anne-baba geçimsizliği			
	Kontrol (n=1)	Hasta (n=25)	Kardeş (n=19)
Ortanca	Hesaplanmadı	3	3
Min-Maks	Hesaplanmadı	0-4	1-4
Psikolojik istismar			
	Kontrol (n=2)	Hasta (n=59)	Kardeş (n=58)
Ortanca	Hesaplanmadı	3	3
Min-Maks	Hesaplanmadı	1-4	1-4
Fiziksel istismar			
	Kontrol (n=3)	Hasta (n=47)	Kardeş (n=45)
Ortanca	Hesaplanmadı	2	2
Min-Maks	Hesaplanmadı	1-4	1-4
Cinsel istismar			
	Kontrol (n=0)	Hasta (n=5)	Kardeş (n=4)
Ortanca	Hesaplanmadı	1	1
Min-Maks	Hesaplanmadı	1-3	1-3
Zorbalık			
	Kontrol (n=0)	Hasta (n=32)	Kardeş (n=22)
Ortanca	Hesaplanmadı	3	2
Min-Maks	Hesaplanmadı	1-4	1-4

Buna göre “Anne-Baba geçimsizliği puanlama ölçeğine” göre, aile içi geçimsizliğin sıklığı (likert tipi asla:0- çok sık: haftada 1+) ile telomer boyu arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

Sıklık bakımından farklı istismar alanlarına bakıldığında (psikolojik, fiziksel, cinsel), tüm örneklemede telomer boyu ile bir korelasyon bulunamazken, kardeş grubunda (n=59) psikolojik istismara uğrama sıklığı ($r = -.50$, $p = .03$) arttıkça telomer boyunun kısalması yönünde anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir (Şekil 5.19).



Şekil 6. 1 Kardeşlerde telomer uzunluğu ile psikolojik istismara uğrama sıklığı korelasyonu

“Zorbalık puanlama ölçeği” ile 17 yaş öncesi sataşma ve zorbalığa maruz kalma sıklığı ile telomer uzunluğu ilişkisine bakılmış, herhangi bir ilişki bulunamamıştır.

5.2.4. T2DM YATKINLIĞI VE METABOLİK SENDROM PARAMETRELERİNİN TELOMER BOYU İLİŞKİSİ

Hasta, kardeş ve kontrol gruplarında T2DM’ye yatkınlık ve Metabolik Sendroma yatkınlık parametreleri görülme sıklıkları bakımından karşılaştırılmıştır (Çizelge 5.27). T2DM yatkınlığının belirteci olarak HOMA-IR (insülin direnci) değeri hesaplanmıştır. Metabolik sendrom tanı kriteri olarak NCEP-ATP III ve IDF’nin belirlediği kriterler kullanılmıştır. Açlık kan şekeri dışındaki tüm belirteçler sıklık bakımından gruplar arasında anlamlı fark göstermiştir ($p < 0,05$).

Çizelge 5. 27. Hasta, kardeş ve kontrol gruplarında T2DM'ye yatkınlık ve Metabolik Sendroma yatkınlık parametreleri görülme sıklıkları

	Kontrol (%)	Hasta (%)	Kardeş (%)	p değeri ^a
Açlık insülini				
≤16μIU/ml	63,9	59,0	81,8	0,001
>16 μIU/ml	36,1	41,0	18,2	
N=296				
Açlık kan şekeri				
<110mg/dL	92,6	89,7	92,1	0,534
≥110mg/dL	7,4	10,3	7,9	
N=290				
HOMA-IR				
≤2,7	62,0	44,3	60,6	0,024
>2,7	38,0	55,7	39,4	
N=288				
Trigliserit				
<150mg/dL	56,7	68,1	80,8	0,001
≥150mg/dL	43,3	31,9	19,2	
N=290				
HDLmg/dL				
Kadın <50,Erkek <40	65,0	62,0	44,4	0,007
Kadın ≥50,Erkek ≥40	35,0	38,0	55,6	
N=299				
Beden kitle indeksi (BKİ)				
<30	88,0	73,0	84,8	0,010
≥30	12,0	27,0	15,2	
N=296				
Kan basıncı				
<130/85 mmHg	51,0	63,3	77,5	0,001
≥130/85 mmHg	49,0	36,7	22,5	
N=259				
Nabız basıncı				
≤40 mmHg	23,2	58,2	62,5	0,001
>40 mmHg	76,8	41,8	37,5	
N=258				
Metabolik Sendrom				
NCEP-ATP III^b				
Yok	68,5	74,3	88,2	0,010
Var	31,5	25,7	11,8	
N=238				
Metabolik Sendrom				
IDF^c				
Yok	37,7	53,7	68,6	0,017
Var	62,3	46,3	31,4	
N=129				

^aχ² Test

^bNational Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII)

^cInternational Diabetes Federation (IDF)

İnsülin direnci en sık hasta grubunda gözlenirken; bozulmuş lipid profili ve Metabolik Sendrom sıklığı hasta ve kontrol grubunda benzer olmak üzere kardeş grubundan daha

fazla tespit edilmiştir. İlginç bir biçimde; değerlendirilen açlık insülini, lipid profili, kan basıncı, nabız basıncı, BKİ parametreleri ve metabolik sendrom görülme sıkları bakımından kardeşler en iyi grup olarak dikkati çekmiştir.

T2DM'ye ve Metabolik Sendroma yatkınlık parametreleri bakımından tüm örneklem her bir parametrenin kesim noktası dikkate alınarak ikiye ayrılmış telomer boyu açısından kategorik olarak değerlendirilmiştir. İlginç bir biçimde hiperinsülinemi gözlenen bireylerde ve HOMA-IR değerine göre insülin direnci saptanan bireylerde telomer boyları anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur. Diğer parametreler ve telomer boyu arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır (Çizelge 5.28).



Çizelge 5. 28. Tüm grupta T2DM'ye yatkınlık ve metabolik sendrom parametrelerinin telomer boyu arasındaki ilişki

Telomer uzunluğu (kb/diploid genom)	
Açlık insülini^a	
≤16 µIU/ml	
Ortanca	81,908
Min.-maksimum	16,290-260,998
>16 µIU/ml	
Ortanca	86,269
Min.-maksimum	25,999-220,227
p değeri^a	0,035
Açlık kan şekeri	
<110 mg/dL	
Ortanca	83,450
Min.-maksimum	16,290-260,998
≥110 mg/dL	
Ortanca	77,886
Min.-maksimum	34,694-179,705
p değeri^a	0,649
HOMA-IR	
≤2,7	
Ortanca	80,159
Min.-maksimum	16,290-260,998
>2,7	
Ortanca	86,619
Min.-maksimum	25,999-220,227
p değeri^a	,006
Trigliserit	
<150 mg/dL	
Ortanca değer	83,619
Min.-maksimum	16,290-260,998
≥150 mg/dL	
Ortanca değer	78,296
Min.-maksimum	25,993-220,565
p değeri^a	0,563
HDL mg/dL	
Kadın <50,Erkek <40	
Ortanca	82,751
Min.-maksimum	220,227-24,452
Kadın ≥50,Erkek ≥40	
Ortanca	83,222
Min.-maksimum	260,998-16,290
p değeri^a	0,429
Beden Kitle Endeksi	
<30	
Ortanca	83,568
Min.-maksimum	16,290-260,998
≥30	
Ortanca	76,540
Min.-maksimum	24,452-220,565
p değeri^a	0,490

Çizelge 5.23. (devam)

Telomer uzunluğu (kb/diploid genom)	
Kan basıncı	
<130/85 mmHg	77,886
Ortanca	16,290-260,998
Min.-maksimum	
≥130/85 mmHg	84,97744
Ortanca	24,452-220,565
Min.-maksimum	
p değeri^a	0,299
Nabız basıncı	
≤40 mmHg	80,506
Ortanca	21,901-260,998
Min.-maksimum	
>40 mmHg	82,751
Ortanca	16,290-220,565
Min.-maksimum	
p değeri^a	0,888
Metabolik Sendrom ATP III	
Yok	
Ortanca	81,288
Min.-maksimum	16,290-260,998
Var	
Ortanca	84,171
Min.-maksimum	27,025-212,165
p değeri^a	0,596
Metabolik Sendrom IDF	
Yok	
Ortanca	72,917
Min.-maksimum	25,010-260,998
Var	
Ortanca	85,195
Min.-maksimum	27,703-220,565
p değeri^a	0,117

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

6.1. TARTIŞMA

Kronolojik yaşlanma; kardiyovasküler hastalıklar, T2DM, hipertansiyon, Alzheimer hastalığı gibi pek çok yaşa bağlı hastalık için risk faktörüdür. Kronolojik yaşlanmanın; fiziksel bozulma, organ sistemlerinin gerilemesi ve immünolojik yanıtın zayıflaması gibi faktörlerin ortaya çıkmasına neden olarak bu hastalıkların görülmesi için optimal bir zemin hazırladığı düşünülmektedir. Ancak bu hastalıkların kimi bireylerde daha erken yaşlarda ortaya çıkması, kronolojik yaşlanmanın aksine, basit bir biçimde zamana bağlı olarak tanımlanamayan fizyolojik yaşlanma (erken/hızlanmış yaşlanma) fenomenini gündeme getirmektedir (1). Son yıllarda yapılan çalışmalar, özellikle psikolojik stresin yaşa bağlı ortaya çıkan hastalıkların daha erken yaşlarda görülmesine neden olduğunu desteklemektedir. Ancak bu durumun altında yatan biyolojik yollar henüz aydınlatılamamıştır. Erken fizyolojik yaşlanmanın telomer boyunda kısalmaya neden olarak bu durumun patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir.

Geçtiğimiz 10 yıl boyunca, literatürde, psikolojik stresin biyolojik yaşlanma üzerine etkisini araştıran çalışmalarda, biyolojik yaşlanmanın en belirgin moleküler belirteci olarak kabul edilen telomer boyunun analiz edildiği dikkati çekmektedir. Telomer boyu homeostazisi hücrenin hayatta kalması açısından son derece gereklidir. Kısalmış telomerler hücrede DNA hasarını tetikleyerek hücrel yaşlanmaya ve sonrasında apoptozise neden olmakta ve bu durum yaş-ilişkili hastalıklarla sonuçlanmaktadır (121). Bu durumun aksine kanser hücreleri ise telomerlerini sürekli uzatarak hücrel yaşlanmadan kaçmakta ve sınırsız bölünebilme kapasitesi kazanmaktadır (122).

Bir grup araştırmacı Sz patofizyolojisinin temel bileşinin erken fizyolojik yaşlanma olduğunu kabul etmektedir. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında Sz hastalarında ilaçlardan bağımsız olarak artmış mortalitenin gözlenmesi, bu hastalarda yaşa bağlı ortaya çıkan bazı hastalıkların daha sık görülüyor olması ve Sz ile erken yaşlanma sendromları arasında bazı klinik örtüşmelerin bulunması, Sz'nin bir erken yaşlanma sendromu olarak değerlendirilmesini gündeme getirmektedir.

Bu tez çalışmasında, Sz'nin bir erken yaşlanma sendromu olduğu hipotezinden yola çıkarak ilk defa

- ✓ Sz ve erken yaşlanma arasındaki ilişki “telomer boyu” temelinde ve özellikle semptom bazında detaylı olarak analiz edilmiş,
- ✓ Hasta, kardeş ve klinik dışı kontrol örneklerinde telomer boyu ile psikotik belirtiler arasındaki ilişki test edilmiş,
- ✓ Telomer boyu üzerinde negatif etkisi olduğu düşünülen psikolojik stresin hastalarda ve özellikle bu hastalarla benzer çevresel faktörleri paylaşan kardeşlerde detaylı olarak analiz edilmiş,
- ✓ Erken yaşlanma ile görülme sıklığı artan, insülin direnci ve diğer metabolik sendrom belirtileri ile telomer boyu arasındaki ilişki analiz edilmiştir.

6.1.1. ŞİZOFRENİ HASTALARINDA VE KARDEŞLERİNDE TELOMER BOYUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu çalışmada, klinik olarak son derece heterojen olan Sz'de, kategorik tanılarına ilave olarak, diskordant kardeş çiftlerinde ve klinik dışı genel populasyon örnekleminde endofenotip yaklaşımı kullanılarak telomer boyu ile semptomlar arasındaki ilişki ilk defa analiz edilmiştir. Böyle bir yaklaşım ile daha güvenilir bir değerlendirme yapabildiğimizi düşünmekteyiz. Bugüne kadar literatürde, Sz'de telomer boyunun endofenotip yaklaşımı ile değerlendirildiği herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu açıdan bakıldığında çalışmamız bir ilk niteliği taşımaktadır.

Yukarıda da belirtildiği üzere telomer boyu ölçümünde kullanılan teknikler dikkate alındığında geniş bir yelpaze söz konusudur. Yakın geçmişte geliştirilen, çok sayıda örnek ile çalışma imkanı sağlayan ve en önemlisi kb cinsinden telomer uzunluğu hakkında bilgi sağlayan “aTL-qPCR” yöntemi gibi standart ve genel kabul gören bir yöntemle Sz hastalarında, kardeşlerinde ve kontrol grubunda telomer boyunun değerlendirilmiş olması da çalışmamızın diğer bir özgün yönünü oluşturmaktadır. O'Callagan ve Fenech (2011), 18-31 yaş aralığındaki gönüllülerin periferik kan örneklerinde aTL-qPCR yöntemi ile tespit edilen ortalama telomer boyunu 97,2 kb/diploid (dağılım 35-260 kb/diploid genom) olarak bildirmiştir. Bu tez çalışmasında da 18-31 yaş arası örneklem değerlendirildiğinde

ortalama telomer boyunun literatürle uyumlu bir biçimde 87,9 kb/diploid genom (dağılım 16,3-220,2 kb/diploid genom) olduğu saptanmıştır.

Literatürde, Sz ve diğer psikotik bozukluklarda telomer uzunluğunun değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (48). Sz hastaları, sağlıklı aile üyeleri ve bağımsız kontrollerin telomer uzunluklarının kıyaslandığı Kao vd. (2008)'nin çalışmasında, telomer uzunluğunun antipsikotik kullanımından ve hastalık süresinden bağımsız olarak anlamlı derecede kısa olduğu bulunmuştur. Söz konusu çalışma, komorbidite (somatik ve psikiyatrik) ve klinik ölçütler ile ilgili herhangi bir değerlendirme içermemektedir (123).

Yeni teşhis konmuş, antipsikotik kullanımının olmadığı hasta (n=36) grubunun seçildiği Fernandez-Egea ve ark.'nın 2009'da yaptığı bir diğer çalışmada; hasta grubu ile sağlıklı grup (n=41) kıyaslanmış ve benzer şekilde hastaların telomer boylarının daha kısa olduğu görülmüştür. Ayrıca hastaların daha yüksek nabız basıncına ve daha düşük diastolik kan basıncına sahip olduğu bildirilmiştir. İki grubun BKİ, cinsiyet, yaş, etnik köken, psikotropik ilaçlar, sigara kullanımı açısından benzer özellikler gösterdiği için telomer uzunluğu üzerine karıştırıcı etki yaratmadığı belirtilmiştir (19)

Yu ve ark.'nın (2008) yaptığı çalışmada ise hasta grubu GAF ölçek puanlarına göre medyandan ikiye bölünerek antipsikotik tedaviye iyi (n=34) ve zayıf (n=34) yanıt verenler olarak iki gruba ayrılmıştır. Tedaviye zayıf yanıt verenlerin telomer uzunlukları, sağlıklı kontrol grubu (n=76) ve tedaviye iyi yanıt verenlerle karşılaştırıldığında daha kısa oldukları tespit edilmiştir. Ancak, iyi yanıt verenler ile kontrol grubu arasında fark gözlenmemiştir. Tüm hasta grubu ile kontrol grubu arasında telomer boyu bakımından fark değerlendirilmemiştir (101).

Benzer şekilde Kota vd. (2015)'nin çalışmasında en az 6 aydır antipsikotik kullanan hastalar çalışmış olup, hastalar Klinik Global İzlenim – Hastalık şiddeti [Clinical Global Impression Severity (CGI-S)] ölçeğinden aldıkları puana göre “belirgin düzeyde hasta” ve “çok ağır hasta” olarak iki gruba ayırmışlardır. Hasta grubunun telomer uzunluğu kontrol grubu (n=73) ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede kısa, hasta grubu kendi içerisinde “belirgin düzeyde hasta” ve “çok ağır hasta” olarak kıyaslandığında, çok ağır hasta grubunun telomer uzunluğu daha kısa bulunmuştur. Belirgin düzeyde hasta grubu ile kontrol grubu kıyaslandığında anlamlı fark bulunamamıştır (124).

Mansour ve ark.(2011), Sz veya şizoeffektif bozukluğu olan hastalarla (n=60) sağlıklı kontrol grubunu (n=60) kıyasladıklarında telomer uzunluğu açısından fark bulamamışlardır. Çalışmanın örnekleminin nispeten daha genç ve akrabalık ilişkisi olan bireylerden oluşmuş olmasının karıştırıcı etki yarattığı düşünülmektedir. İlaç kullanımı veya tedaviye yanıt, eşlik eden hastalıklar, BKİ, yaşam tarzı hakkında hiçbir veri bulunmaması da söz konusu çalışmanın kısıtlı diğer yönleridir(125). Benzer şekilde, daha küçük örneklemlerle bir diğer çalışmada da (126) hasta grubu (n=42) ile kontrol grubu (n=37) ile karşılaştırıldığında telomer uzunluğu açısından anlamlı fark bulunamamıştır.

En büyük örnekleme sahip Nieratschker ve ark.'nın 2013'de yaptıkları çalışmada ise ilginç bir biçimde hasta grubunun (n=539) kontrol grubundan (n=519) daha uzun telomer boyuna sahip oldukları gösterilmiştir. Klinik herhangi bir parametrenin değerlendirilmediği söz konusu çalışmada analiz dışı bırakılan uç değerlerin (outliers) hasta grubunda daha fazla olmasının (hasta n=23, kontrol n=4) olası karıştırıcı etki yarattığı düşünülmüştür (127). Ayrıca tüm hastaların psikotropik ilaç kullandıkları ve bunun telomer kısalması üzerine iyileştirici etki yarattığı da daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (128). Öte yandan, Risperidon etkisinin incelendiği bir çalışmada ise hasta (n=137) grubu ile kontrol (n=144) grubu arasında telomer uzunluğu açısından fark bulunamamıştır (129). Adı geçen çalışmada uzun telomer boyundan ileri baba yaşının sorumlu olacağı öne sürülmüş ancak bu konuda bir değerlendirme yapılmamıştır. Bizim çalışmamızda baba yaşı ile telomer boyu arasındaki ilişki değerlendirilmiş ancak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (veri gösterilmemiştir).

Sz hastalarının (n=36), Şizofrenisi olmayan kardeşleri (n=36), ve sağlıklı kontrol grubu (n=47) ile karşılaştırıldığı, bu tez çalışması önerisinden daha sonra gerçekleştirilen, en güncel çalışmada ise hasta ve kardeş arasında fark bulunamamış, hasta grubunun kontrol grubundan daha kısa telomer uzunluğuna sahip oldukları gösterilmiştir (130).

Paranoid şizofren (n=52), paranoid olmayan şizofren (n=89) ve kontrol grubunun (n=120) çalışıldığı bir diğer güncel araştırmada ise kontrol ve hasta grubuyla fark bulunamamış fakat litaretürdeki yapılan tüm çalışmaların kapsadığı meta analiz ile hasta (N=1243) grubu kontrol (N=1274) grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda telomer uzunluğunun anlamlı derecede kısalacağını göstermişlerdir (131).

Sonuç itibariyle Sz ve diğer psikotik bozukluklarda telomer uzunluğuna bakıldığında sonuçlar nispeten birbirleriyle tutarsız görülmektedir. Söz konusu çalışmalarda seçilen grupların son derece heterojen olması, telomer boyunu etkileyebilecek karıştırıcı faktörlerin (yaş, cinsiyet, komorbid diğer psikiyatrik bozuklukların varlığı, vb.) yeterince ele alınmamış olması ve telomer boyu ölçümünde kullanılan metodların birbirinden farklı olması, elde edilen sonuçlar arasındaki tutarsızlığın en önemli nedenleri olarak değerlendirilmekte ve bu alanda doldurulması gereken önemli birer boşluk olarak görülmektedir.

Bu tez çalışmasında yukarıda özetlenen literatürün büyük bir çoğunluğu ile uyumlu olarak ve hipotezimizi destekler biçimde Sz hastalarında telomer boyunun anlamlı olarak kısaldığı tespit edilmiştir.

Literatürde Sz dışında diğer nöropsikiyatrik hastalıklarda da telomer boyunun değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur. Örneğin, majör depresyonda telomer boyunun sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak kısa olduğu bildirilmiştir (99–101) Demansı olmayan 2734 katılımcı (yaş ortalaması 73.6 olan) ile yapılmış 7 yıllık bir boylamsal çalışmada, katılımcılardan telomer boyu uzun olan grubun bilişsel anlamdaki (mini mental değerlendirme) gerilemesinin, orta ve kısa telomer boyu olan gruba göre daha az olduğu tespit edilmiştir (102).

6.1.2. PSİKOSOSYAL FAKTÖRLERİN TELOMER BOYUNA ETKİSİ

Yaşam boyu maruz kalınan psikolojik stresin telomer boyunu negatif olarak etkilediği bilinmektedir. Örneğin kronik bir hastalığa sahip çocuğa primer bakım veren anneler (n=39) ile sağlıklı çocuğa sahip anneler (97); demanslı yakınına bakım veren ileri yaşlı kadınlar (n=58) ile kontrol grubu (n=74) nun karşılaştırıldığı (98) iki farklı çalışmada kronik stresin telomer boyu üzerine etkisi değerlendirilmiş ve kronik stresin telomer boyunda belirgin kısalmaya neden olduğu gösterilmiştir.

Yetişkinlikteki stres deneyimlerinin bazı hastalıkların gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Kronik bir hastalığı olan çocuklara sahip ve sağlıklı çocuklara sahip annelerin telomer uzunluklarının ve telomeraz aktivitelerinin kıyaslandığı bir çalışmada (97) tüm katılımcılar arasında algılanan yüksek stresin, artmış oksidatif stres, düşük

telomerez aktivitesi ve kısalmış telomer boyu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Olası mekazima olarak da stresin oksidatif stresi artırarak immün hücrelerde hızlanmış hücrenel yaşlanmaya neden olabileceği öne sürülmektedir.

Diğer çalışmalarda da benzer şekilde algılanan stres ile telomer uzunluğu arasında ters ilişkiyi destekleyen bulgular edilmiş (132–134). İlave olarak depresyon ve post-travmatik stres bozukluğunda da kısa telomer uzunluğunun bağlantılı olduğunu destekleyen çalışmalar da söz konusudur (19,99,100,135–139).

Literatürde Sz hastalarında ve bu hastalarla benzer genetik ve çevresel faktörleri paylaşan birinci derece yakınlarında, psikososyal faktörlerin telomer boyu üzerine etkisini değerlendiren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Gerçekleştirilen bu tez çalışmasında; çocukluk çağı travması, fiziksel/cinsel istismar, göç, eğitim, iş deneyimi, uzun süreli ilişki vb. psikososyal faktörlerin Sz hastaları, kardeşleri ve genel populasyon grubunda telomer boyu üzerine etkisi ilk defa değerlendirilmiştir.

Stres etkenlerinin yaşam boyunca yaşlanma ile görülen hastalıkların daha erken yaşlarda ortaya çıkmasına neden olarak mortaliteyi artırdığı tahmin edilmektedir. “Kronik stres” maruziyeti, prenatal dönemde anne stresi maruziyeti ve erken yaşta karşılaşılan zorluklar (140), yoksulluk, işsizlik (141–143), hasta bakımı vermek (144–146), ilişki çatışması (147,148), ayrımcılık (149–151) vb. farklı tip hayat deneyimlerinden kaynaklanabilmektedir. Benzer stres etkenlerinin telomer boyu ile ilişkisinin değerlendirildiği bu tez çalışmasında elde ettiğimiz sonuçlarımız, iş deneyimine sahip, uzun süreli ilişkisi bulunan, hiç göç etmemiş, psikolojik istismara daha az maruz kalan kişilerin daha uzun telomere sahip olduklarını desteklemektedir. Ancak, bu konuda geniş örneklemlili ilave çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çocuklukta Bakım ve İstismar Edilme Deneyimleri'nin hasta, kardeş ve kontrol gruplarındaki sıklığına bakıldığında; 0-11 yaş aralığı için temel ihtiyaç ihmali, aile içi tartışma, eziyet, işkence maruziyeti, dayak, yalnızlık hissi; 12-16 yaş için aile içi tartışma, dayak ve yalnızlık hissi sıklıklarının özellikle hasta grubunda olumsuz yönde fazla olduğu dikkati çekmiştir. Literatürde benzer etkenlerin telomer boyu üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalar değerlendirildiğinde; 5 yaşına kadar anne tarafından aile içi şiddete maruz kalan, zorbalığa ve bir yetişkin tarafından fiziksel şiddet gibi travmatik stres etkenine

maruz kalan çocukların, 10 yaşına kadar daha az ya da hiç şiddete maruz kalmamış çocuklarla karşılaştırıldıklarında daha kısa telomere sahip oldukları gösterilmiştir (152). İlave olarak, bu etkilerin yetişkinlikteki telomer boyuna yansıdığı düşünülmektedir (98). Çocukluk döneminde kötü muameleye maruz kalan ve boşanma gibi ailesel stres deneyimi olan yetişkinlerde, çocukluk çağında bu tür deneyimlere sahip olmayanlarla kıyaslandığında anlamlı derecede daha kısa telomere sahip oldukları gösterilmiştir (98,136,153–155).

Bu tez çalışmasında; 17 yaş öncesi anne kaybı ile telomer uzunluğu arasında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Buna göre kardeş grubunda ve tüm grupta, anne kaybı yaşayanların telomer uzunluklarının anlamlı olarak daha kısa olduğu saptanmıştır. Aile içinde eziyet / işkenceye maruziyet (0-11 yaş arasında) ile telomer uzunluğu ilişkisine bakıldığında, benzer şekilde sadece kardeş grubu ve tüm grupta telomer uzunluğu anlamında fark bulunmuştur. 0-11 yaş için yalnızlık hissini sorgulandığı maddede hastalardan ve tüm gruptan yalnızlık hissettiğini bildirenlerin telomerlerinin anlamlı olarak daha kısa olduğu bulunmuştur. 12-16 yaş dönemi için yalnızlık hissini varlığı ile telomerlerde kısalma farkı sadece hasta grubunda görülmüştür. Sz hastalarında, kardeşlerinde ve genel popülasyon grubunda bu tip stres faktörlerinin telomer boyu üzerine etkisinin ilk olarak değerlendirildiği bu tez çalışmasının sonuçlarının literatürü destekler nitelikte olduğu görülmüştür.

Son yıllarda gerçekleştirilen çalışmalar telomer boyunun, kişiler arasında stresli durumlarla başedebilme yetisinde gözlenen farklılıkları yansıtan bir biyobelirteç olabileceği yönünde yorumlara neden olmuştur. Özellikle nöroendokrin farklılıkların da bu süreçte önemli rol oynayabileceği öne sürülmektedir (153). Geçtiğimiz birkaç yılda, psikolojik stres esnekliği, sağlıklı yaşam tarzı faktörleri ve sosyal etkileşimin uzun telomer boyu ile ilişkili olduğunu destekleyen çalışmalar yayımlanmış ve söz konusu faktörlerin kişileri stres ile tetiklenmiş telomer kısalmasından koruyabileceği düşünülmüştür (156).

Allostaz, çevrede değişen koşullara karşı, vücudun kendi içinde değişiklikler yapması ve böylelikle fizyolojik dengesini korumaya çalışmasıdır. Yaşam boyu maruz kalınan stresörler, bu stresörlere karşı yanıt oluşturmak ve organizmanın bu koşullara adapte olmasını sağlamak üzere hipotalamik-hipofizer-adrenal aksı ve immün ve otoimmün

sistemleri uyarmaktadır. Tekrarlayan ve kronik stresör maruziyeti ile salgılanan stres hormonları ve sitokinler de hücresele seviyede yanıt oluşturarak stres yanıtının altında yatan nöral devreleri etkilemektedir. Stresle tetiklenen biyolojik mekanizmaların yüksek düzeyde aktive olması, vücutta domino etkisi başlatarak birbirlerine bağılı pek çok mekanizmayı da olması gerekenden fazla çalıştırır. Stresli durumlarda tekrarlı olarak devreye giren allostaz mekanizması allostatik yüke neden olmaktadır. Ancak tüm bireyler, aynı stresör maruziyetine karşı eşit hücresele allostatik yük riski altında değildir. Stresin etkisi, esneklik faktörlerinin varlığına bağılıdır. Artmış psikolojik stres hassasiyeti, zayıf sosyal bağlantılar ve sağılıksız yaşam tarzı gibi düşük esneklik faktörlerinin, kişilerin vereceğı hücresele yanıtlarının daha fazla olmasına neden olabileceğı ve sonuçta artan hücresele allostatik yük birikimi ve telomer kısalmasının da erken yaşlanma ile sonuçlanabileceğı düşünülmektedir (156).

Çalışmamızda daha uzun telomer boyuna sahip diskordant kardeşlerde, diğere gruplarla karşılaştırıldığında yüksek eğitim seviyesi, daha yüksek bilişsel işlevler ve daha fazla uzun süreli ilişkinin tespit edilmiş olması, bu kişilerin maruz kalınan stresörlere karşı esnekliklerinin daha fazla olduğunu düşündürmektedir. Kardeşlerde psikolojik stresörlere karşı esneklik sağılayan genetik/çevresel faktörlerin hücrelerde allostatik yükü azaltarak telomer boyunun daha uzun kalmasına neden olmuş olabileceğı düşünülmektedir. Diğere taraftan söz konusu faktörlerin aynı zamanda, klinik dışı kontrol grubu ile mukayese edildiğinde daha fazla şizotipal ve psikotik belirti göstermelerine karşın, henüz psikoz geliştirmemiş kardeşlerde psikoza karşı da koruyuculuk sağılıyor olabileceğı düşündürmüştür. Ancak, doğrudan bu hipotezimizin test edilmesi için çalışma grubumuzda esnekliğin uygun tasklarla ve spesifik ölçeklerle değerlendirilmesi; ayrıca, esnekliğı etkilediğı bilinen çevresel (beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite, uyku düzeni, vb.) ve biyolojik faktörlerin de (epinefrin, norepinefrin, kortizol gibi stres hormonu seviyeleri; IL-6 gibi proinflamatuvar sitokin seviyeleri; osidatif stres oranı) analiz edilmesi gerekmektedir.

6.1.3. ŞİZOFRENİ BİR ERKEN YAŞLANMA SENDROMU MUDUR?: T2DM YATKINLIĞI VE METABOLİK SENDROM PARAMETRELERİNİN TELOMER BOYU İLE İLİŞKİSİ

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar normal popülasyonda ileri yaşla birlikte görülme sıklığı artan T2DM ve kardiyovasküler hastalıklar gibi bir grup hastalığın Sz hastalarında daha yaygın olduğunu göstermektedir. Ayrıca bu hastalıkların genel popülasyonla karşılaştırıldığında Sz hastalarında daha erken yaşlarda ortaya çıktığı dikkati çekmektedir (157). Gerçekleştirilen çok sayıda çalışmada T2DM riskinin Sz hastalarında etnik grup gözetmeksizin arttığı bildirilmiştir. T2DM, Sz ilişkili hastalıklarda (şizofren, şizoafektif bozukluk ve Şizofreniform bozukluk) morbidite ve mortalite sebeplerinin başında gelmektedir. Bu nedenle T2DM ve Sz ilişkili bozukluklar arasında gözlenen komorbiditenin altında yatan mekanizmaların aydınlatılması son derece önem arz etmektedir (158). Sz’de artmış T2DM riskini açıklamaya yönelik olarak değişik hipotezler öne sürülmektedir. Bir grup araştırmacı gerek T2DM gerekse Sz’nin ortaya çıkışında genetik, çevresel ve sosyoekonomik faktörler gibi ortak etyolojik faktörlerin rol oynadığını öne sürmektedir. Daha önce yapılan çalışmalar her iki hastalıkta da çok sayıda genetik varyantın önemli paya sahip olduğu yönünde kuvvetli kanıtlar sunmaktadır (159). Bu nedenle her iki hastalık arasında gözlenen komorbiditede pleiotropik ve epistatik etki gösteren, paylaşılmış genetik varyantların etkili olduğu düşünülmektedir. Başka bir ifadeyle, T2DM ve Sz arasında gözlenen komorbiditen sorumlu aday genlerin her birisinin eş zamanlı olarak “psikopatolojiye neden olan” veya “glukoz metabolizmasını bozan” farklı iki patolojik yolda rol oynayarak bu iki hastalığın birlikte görülmesine neden olabildiği düşünülmektedir. Diğer bir hipotez ise T2DM’nin Sz’nin komplikasyonlarından birisi olduğunu ileri sürmektedir. Sz hastaları metabolik sendrom için belirli risk faktörlerine sahip olabilirler. Örneğin, mental olarak sağlıklı bireylere göre , uygun birincil basamak tarama veya tedavi hizmetlerinden faydalanma olasılıkları daha düşük olabilir, ya da Sz başlı başına bir ruhsal stresör etkisi gösterebilir. Ayrıca, sosyal geri çekilme ve psikomotor retardasyon gibi belirtiler ve hastanede yatış, Sz hastalarını sedanter yaşama, dolayısıyla obezite ve ilişkili insülin direncine bağlı olarak T2DM’ye yatkın hale getiriyor olabilir (158). Sz’deki bilişsel kusurlar da sağlıklı yaşamın idamesini güçleştirerek T2DM’ye yatkınlığı arttırabilir(Lin ve Shuldiner, 2010). Diğer bir görüşe göre ise T2DM ve Sz arasında gözlenen komorbidite antipsikotik tedaviler tarafından tetiklenmektedir. İlk

nesil antipsikotiklerin T2DM riskini yükselttikleri, ilk olarak 1960'ların sonlarında rapor edilmiştir (160). Yakın geçmişte, Sz tedavi protokolünde ilk nesil antipsikotiklerin yerini atipik antipsikotikler olarak da bilinen ikinci nesil antipsikotikler almıştır. Ancak bu yeni nesil antipsikotiklerde de metabolik sendrom önemli bir problem olarak varlığını sürdürmektedir. Atipik bir antipsikotik olan klozapinin hiperglisemiye neden olduğu bildirilmiştir. Diğer bir atipik antipsikotik olanzapinin de artmış T2DM riskine neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. (158) Yakın geçmişte yayımlanan bir çalışmanın sonuçları, olanzapin ve klozapinin artmış HOMA-IR değerleri ile uyumlu bir biçimde belirgin kilo artışına ve serum insülin, total kolesterol, trigliserit, LDL kolesterol ve leptin seviyelerinde yükselmeye neden olduğunu göstermektedir (161). Diğer taraftan bazı hastalarda aynı ilaçların bu yan etkileri ortaya çıkarmadığı göz önünde bulundurulduğunda genetik etmenlerin de metabolik yan etkilerin oluşumunda önemli olduğu düşünülmektedir. Antipsikotiklerin kullanılmadığı bir dönemde Sz'de diyabet sıklığının yüksek görülmesi, Sz'de görülen T2DM ve insülin direncinin sadece antipsikotiklerin etkisi ile açıklanamayacağını, Sz hastalarında T2DM'ye genetik bir yatkınlığın olduğunu düşündürmektedir. Literatürde bu konuda sınırlı sayıda da olsa çalışma mevcuttur. Örneğin, hiç antipsikotik ilaç kullanmamış olan ilk epizot 26 Sz hastası ile yaş, sigara kullanımı, egzersiz ve yeme alışkanlıkları açısından eşleştirilmiş kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada açlık kan şekeri, insülin seviyeleri ve HOMA ile hesaplanmış insülin direncinin hasta grubunda daha yüksek olduğu bulunmuş, ayrıca, bozulmuş glukoz toleransı oranının Sz grubunda %15,4 iken kontrollerin hiç birinde glukoz toleransı saptanmadığı bildirilmiştir (162). Chon vd.'nin (2006) ilaç kullanmamış dokuz Sz hastası ile yaş, cinsiyet, etnik köken, sigara kullanımı, beden kitle indeksi, bel çevresi açısından eşleştirilmiş olan ve psikiyatrik hastalığı bulunmayan 9 kontrolü karşılaştırdıkları çalışmada Sz grubunda insülin duyarlılığının hasta olmayan gruba göre %42 oranında (daha düşük) olduğu gösterilmiştir (163). Diğer taraftan bozulmuş glukoz toleransının sadece şizofrenlerde değil, aynı zamanda şizofrenlerin birinci derece akrabalarında da kontrollere göre yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir (164). Şizofrenlerin kardeşleri ile eşleştirilmiş kontrolleri karşılaştıran oldukça küçük örneklemlerle bir çalışmada 2 saatlik ortalama glukoz konsantrasyonunun kontrollere kıyasla şizofrenlerin kardeşlerinde daha yüksek olduğu bulunmuştur (165). Şizofrenlerin anne ve babalarında kontrollere göre daha yüksek oranda T2DM öyküsü olduğu da bildirilmiştir (166). Çalışmaların sonuçları topluca

değerlendirildiğinde şizofrenlerin birinci derece akrabalarında T2DM görülme oranının Sz'de görülme oranından düşük ancak genel popülasyondan fazla olduğunu düşündürmektedir.

Bu tez çalışmasında, Sz bir erken yaşlanma sendromudur hipotezi temelinde, ileri yaşla birlikte görülme sıklığı artan T2DM yatkınlığı, bozulmuş lipid profili, artmış kan basıncı, hipertansiyon, obezite gibi metabolik sendrom parametreleri ile telomer boyu arasındaki ilişki Sz hastaları, kardeşleri ve genel popülasyon grubunda değerlendirilmiştir. Sz'de ve T2DM yakınlığında telomer boyunu ayrı ayrı ele alan çalışmalar bulunmakla birlikte, bu iki durum arasında gözlenen komorbiditede telomer boyu etkisinin araştırıldığı herhangi bir çalışma literatürde bildirilmemiştir. Bu açıdan bakıldığında bu tez çalışması bir ilk niteliğindedir.

Elde ettiğimiz bulgularımız Sz hastalarında insülin direnci ve metabolik sendrom görülme sıklığının arttığını, ilginç bir biçimde kardeşlerin ise metabolik sendrom parametrelerinin pek çoğu açısından çok daha iyi bir profile sahip olduklarını göstermiştir. Telomer boyu ile ilgili olarak kardeş grubunda beklediğimizin aksine diğer iki gruptan daha uzun telomer boyunun tespit edilmiş olmasının da bu durumu destekler nitelikte olduğu düşünülmüştür. Ancak, metabolik sendrom parametreleri ve telomer boyu arasındaki ilişki doğrudan değerlendirildiğinde anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Literatürde düzenli beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite, uyku düzeni gibi bir takım yaşam tarzı faktörlerinin telomer boyunu uzatıcı etkisini destekleyen çalışmalar mevcuttur (167). Hasta bir kardeşe sahip olma nedeni ile kendilerini hastalık açısından risk altında hisseden kardeşlerin, eğitim düzeylerinin ve bilişsel fonksiyonlarının da en iyi grup oldukları dikkate alındığında, farkındalıklarının daha yüksek olabileceği ve bu nedenle yaşam tarzlarına daha fazla dikkat ediyor olabilecekleri düşünülmüş; bu durumun da kardeşlerde uzun telomerlere ve metabolik sendrom parametreleri açısından daha iyi bir profile neden olmuş olabileceği yorumu yapılmıştır. Ancak çalışma grubumuzda sözü edilen beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite, uyku düzeni gibi yaşam tarzı alışkanlıkları verisinin bulunmaması, çalışmamızın kısıtlılığı olarak değerlendirilmiş ve kesin bir yorum yapılamamıştır. Bu tarz bir hipotezin test edilebilmesi açısından adı geçen faktörlerin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

6.2. SONUÇ

Telomer uzunluğu hasta ve sağlıklı (kontrol + kardeş) gruplar arasında kıyaslandığında hastaların istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha kısa telomer uzunluğuna sahip oldukları gösterilmiştir.

Hastaların ve kendi kardeşlerinin, telomer uzunluklarının korelasyonuna bakıldığında anlamlı ve pozitif yönde korelasyon olduğu saptanmıştır.

Hasta, kardeş ve kontrol grubunun telomer uzunlukları karşılaştırıldığında üç grubun anlamlı olarak birbirinden farklı, ilginç bir biçimde kardeş grubunun hasta ve kontrol grubundan daha uzun telomere sahip olduğu gösterilmiştir.

Klinik değerlendirme ölçekleri ve telomer boyu arasındaki ilişkiye bakıldığında; CAPE ölçeğinde gruplar depresyon, negatif belirti ve pozitif belirti alt puanlarına göre karşılaştırıldığında, tüm alt puanlarda hastaların hem kontrollerden hem de kardeşlerden daha yüksek puan aldıkları gösterilmiştir. Telomer uzunluğu ile CAPE puanlarının korelasyonuna bakıldığında negatif yönde anlamlı korelasyon gösterilmiştir.

Hastalık süresi ve telomer boyu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde anlamlı olmasa da ($p>0,05$) negatif yönlü bir korelasyon dikkati çekmiştir. Hastalığa maruziyet süresinin daha uzun olduğu bir çalışma grubuyla örneklem genişletildiği takdirde anlamlı düzeyde korelasyon görülebileceği düşünülmektedir.

Çocuklukta bakım ve istismar edilme deneyimlerinin telomer boyunu negatif yönde etkilediği bulunmuştur.

Daha uzun telomer boyu ile uyumlu olarak kardeşlerde daha iyi bilişsel işlevler ve metabolik sendrom profili tespit edilmiş, ancak metabolik sendrom parametreleri ile telomer boyu arasında doğrudan anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Sz hastaları ve birinci derece akrabalarında, telomer disfonksiyonunun rolünün kapsamlı olarak değerlendirildiği ve bir ilk niteliğindeki bu çalışma ile elde edilen verilerin literatüre önemli katkı sağlayacağı ümit edilmektedir. Çalışmamızın, alandaki açığı dolduracak ilk basamak çalışma olarak, ileride yapılmasını planladığımız boylamsal çalışmaya ve diğer moleküler mekanizma hipotezli çalışmalara temel oluşturması

beklenmektedir. İlave olarak elde edilen verilerin, özellikle Sz hastalarında önemli bir problem olan artmış mortaliteye sebep olan erken yaşlanmanın moleküler yöntemlerle önceden öngörülmesini ve önleyici yaklaşımların geliştirilmesi yönünde gerçekleştirilecek ileri çalışmalar için bir başlangıç olması ümit edilmektedir. Hastalarda kısalmış, kardeşlerde ise daha uzun telomer boyunun altında yatan biyolojik mekanizmalarının anlaşılabilmesi için telomeraz aktivitesinin de değerlendirileceği daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



7. KAYNAKLAR

1. Muzumdar R, Atzmon G. Telomere Length and Aging. In: Li B, ed. *Reviews on Selected Topics of Telomere Biology*. Vol InTech; 2012:3-30.
2. Kahn RS, Keefe RSE. Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. *JAMA psychiatry*. 2013;70(10):1107-1112.
3. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, et al. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Prim*. 2015;1(November).
4. Perala J, Suvisaari J, Saarni SI, et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(1):19-28.
5. Keshavan MS, Nasrallah HA, Tandon R. Schizophrenia, “Just the Facts” 6. Moving ahead with the schizophrenia concept: From the elephant to the mouse. *Schizophr Res*. 2011;127(1-3):3-13.
6. International Schizophrenia Consortium. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia that overlaps with bipolar disorder. *Nature*. 2011;4(164):748-752.
7. Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, et al. Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature*. 2011;460(7256):744-747.
8. Ng MYM, Levinson DF, Faraone S V, et al. Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2009;14(8):774-785.
9. Ripke S, Neale BM, Corvin A, et al. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014;511:421-427.
10. Weinberg SM, Jenkins EA, Marazita ML, Maher BS. Minor physical anomalies in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2011;4(164):72-85.
11. Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *Br J psychiatry*. 1997;171: 502-5:502-509.

12. Anthes E. Live faster, die younger. *Nature*. 2014:2-3.
13. Kirkpatrick B, Messias E, Harvey PD, Fernandez-Egea E, Bowie CR. Is schizophrenia a syndrome of accelerated aging? *Schizophr Bull*. 2008;34(6):1024-1032.
14. Okusaga OO. Accelerated aging in schizophrenia patients: the potential role of oxidative stress. *Aging Dis*. 2014;5(4):256-262.
15. Barak Y, Sirota P, Kimhi R, Slor H. Werner's syndrome (adult progeria): An affected mother and son presenting with resistant psychosis. *Compr Psychiatry*. 2001;42(6):508-510.
16. Rackley S, Pao M, Seratti GF, et al. Neuropsychiatric Conditions among Patients with Dyskeratosis Congenita: A Link with Telomere Biology? *Changes*. 2012;29(6):997-1003.
17. Bowie CR, Harvey PD. Cognitive deficits and functional outcome in schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2006;2(4):531-536.
18. Thakore JH, Mann JN, Vlahos I, Martin a, Reznick R. Increased visceral fat distribution in drug-naive and drug-free patients with schizophrenia. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(1):137-141.
19. Fernandez-Egea E, Bernardo M, Heaphy CM, et al. Telomere length and pulse pressure in newly diagnosed, antipsychotic-naive patients with nonaffective psychosis. *Schizophr Bull*. 2009;35(2):437-442.
20. Blackburn EH, Epel ES, Lin J. Human telomere biology: A contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science (80-)*. 2015;69(2014):1193-1198.
21. http://telomerase.asu.edu/sequences_telomere.html.
22. Gümüs G, Tükün A. Telomere and Telomerase in Cancer : Recent Progress. In: Li B, ed. *Reviews on Selected Topics of Telomere Biology*. Vol InTech; 2012:95-122.

23. Nicholas D, Hastie, Maureen Dempster, Malcolm G. Dunlop, Alastair M. Thompson, Daryll K. Green RCA. Telomere reduction in human colorectal carcinoma and with ageing. *Nature*. 1990;346:866-868.
24. Palm W, de Lange T. How shelterin protects mammalian telomeres. *Annu Rev Genet*. 2008;42:301-334.
25. Griffith JD, Comeau L, Rosenfield S, et al. Mammalian telomeres end in a large duplex loop. *Cell*. 1999;97(4):503-514.
26. Murzin A. OB(oligonucleotide/oligosaccharide binding)-fold: common structural and functional solution for non-homologous sequences. *EMBO J*. 1993;12(3):861-867.
27. Diotti R, Loayza D. Shelterin complex and associated factors at human telomeres. *Nucleus*. 2011;2(2):119-135.
28. Iwano T, Tachibana M, Reth M, Shinkai Y. Importance of TRF1 for Functional Telomere Structure. *J Biol Chem*. 2004;279(2):1442-1448.
29. Okamoto K, Iwano T, Tachibana M, Shinkai Y. Distinct roles of TRF1 in the regulation of telomere structure and lengthening. *J Biol Chem*. 2008;283(35):23981-23988.
30. Smith S, De Lange T. Tankyrase promotes telomere elongation in human cells. *Curr Biol*. 2000;10(20):1299-1302.
31. Smogorzewska A, van Steensel B, Bianchi A, et al. Control of human telomere length by TRF1 and TRF2. *Mol Cell Biol*. 2000;20(5):1659-1668.
32. van Steensel B, de Lange T. Control of telomere length by the human telomeric protein TRF1. *Nature*. 1997;385(6618):740-743.
33. Broccoli D, Smogorzewska A, Chong L, de Lange T. Human telomeres contain two distinct Myb-related proteins, TRF1 and TRF2. *Nat Genet*. 1997;17(2):231-235.
34. Fairall L, Chapman L, Moss H, De Lange T, Rhodes D. Structure of the TRFH

- dimerization domain of the human telomeric proteins TRF1 and TRF2. *Mol Cell*. 2001;8(2):351-361.
35. Smogorzewska A, de Lange T. Regulation of telomerase by telomeric proteins. *Annu Rev Biochem*. 2004;73(1):177-208.
 36. Stansel RM, De Lange T, Griffith JD. T-loop assembly in vitro involves binding of TRF2 near the 3' telomeric overhang. *EMBO J*. 2001;20(19):5532-5540.
 37. De Lange T. Shelterin: The protein complex that shapes and safeguards human telomeres. *Genes Dev*. 2005;19(18):2100-2110.
 38. Telomeres M. Mammalian Telomeres. In: Lange T De, ed. *Telomeres*. Vol ; 2006:387-431.
 39. Kim SH, Kaminker P, Campisi J. TIN2, a new regulator of telomere length in human cells. *Nat Genet*. 1999;23(4):405-412.
 40. Kim SH, Beausejour C, Davalos AR, Kaminker P, Heo SJ, Campisi J. TIN2 mediates functions of TRF2 at human telomeres. *J Biol Chem*. 2004;279(42):43799-43804.
 41. Ye JZS, Donigian JR, Van Overbeek M, et al. TIN2 binds TRF1 and TRF2 simultaneously and stabilizes the TRF2 complex on telomeres. *J Biol Chem*. 2004;279(45):47264-47271.
 42. Hockemeyer D, Palm W, Else T, et al. Telomere protection by mammalian Pot1 requires interaction with Tpp1. *Nat Struct Mol Biol*. 2007;14(8):754-761.
 43. Liu D, Safari A, O'Connor MS, et al. PTOP interacts with POT1 and regulates its localization to telomeres. *Nat Cell Biol*. 2004;6(7):673-680.
 44. Loayza D, Parsons H, Donigian J, Hoke K, De Lange T. DNA binding features of human POT1. *J Biol Chem*. 2004;279(13):13241-13248.
 45. Ye JZ, Hockemeyer D, Krutchinsky AN, et al. POT1-interacting protein PIP1 : a telomere length regulator that recruits POT1 to the TIN2 / TRF1 complex. *Genes*

- Dev.* 2004;18(212):1649-1654.
46. Baumann P, Cech TR. Pot1, the Putative Telomere End-Binding Protein in Fission Yeast and Humans. *Science* (80-). 2001;292(5519):1171-1175.
 47. Loayza D, De Lange T. POT1 as a terminal transducer of TRF1 telomere length control. *Nature*. 2003;423(6943):1013-1018.
 48. Lindqvist D, Epel ES, Mellon SH, et al. Psychiatric disorders and leukocyte telomere length : Underlying mechanisms linking mental illness with cellular aging. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;55:333-364.
 49. Huffman KE, Levene SD, Tesmer VM, Shay JW, Wright WE. Telomere shortening is proportional to the size of the G-rich telomeric 3'-overhang. *J Biol Chem*. 2000;275(26):19719-19722.
 50. Makarov VL, Hirose Y, Langmore JP. Long G tails at both ends of human chromosomes suggest a C strand degradation mechanism for telomere shortening. *Cell*. 1997;88(5):657-666.
 51. Olovnikov AM. A theory of marginotomy. *J Theor Biol*. 1973;41(1):181-190.
 52. Wright WE, Pereira-Smith OM, Shay JW. Reversible cellular senescence: implications for immortalization of normal human diploid fibroblasts. *Mol Cell Biol*. 1989;9(7):3088-3092.
 53. Shay JW, Wright WE, Werbin H. Defining the molecular mechanisms of human cell immortalization. *Biochim Biophys Acta*. 1991;1072(1):1-7.
 54. Zou Y, Sfeir A, Gryaznov S, Shay JW, Wright WE. Does a Sentinel or a Subset of Short Telomeres Determine Replicative Senescence? *Mol Biol Cell*. 2005;16(8):1-13.
 55. Counter CM, Avilion AA, LeFeuvre CE, et al. Telomere shortening associated with chromosome instability is arrested in immortal cells which express telomerase activity. *EMBO J*. 1992;11(5):1921-1929.

56. Kim et al. NW. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science* (80-). 1994;266:2011-2015.
57. Shay JW, Bacchetti S. A survey of telomerase activity in human cancer. *Eur J Cancer*. 1997;33(5):787-791.
58. Shay JW, Wright WE. Telomeres and Telomerase in normal and cancer stem cells. *Natl Institutes Heal*. 2010;584(17):3819-3825.
59. Giardini MA, Segatto M, Da Silva MS, Nunes VS, Cano MIN. *Telomere and Telomerase Biology*. Vol 125. 2014.
60. O'Sullivan RJ, Almouzni G. Assembly of telomeric chromatin to create ALTERNative endings. *Trends Cell Biol*. 2014;24(11):675-685.
61. Gomez DE, Armando RG, Farina HG, et al. Telomere structure and telomerase in health and disease (Review). *Int J Oncol*. 2012;41(5):1561-1569.
62. Cristofari G, Lingner J. The Telomerase Ribonucleoprotein Particle. In: Lange T De, ed. *Telomeres*. Vol Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2006.
63. Shay JW, Zou Y, Hiyama E, Wright WE. Telomerase and cancer: Where and when? *Clin Cancer Res*. 2001;7(10):2953-2954.
64. Hukezalie KR, Wong JMY. Structure-function relationship and biogenesis regulation of the human telomerase holoenzyme. *FEBS J*. 2013;280(14):3194-3204.
65. Cong YS, Wen J, Bacchetti S. The human telomerase catalytic subunit hTERT: Organization of the gene and characterization of the promoter. *Hum Mol Genet*. 1999;8(1):137-142.
66. Bryce L a, Morrison N, Hoare SF, Muir S, Keith WN. Mapping of the gene for the human telomerase reverse transcriptase, hTERT, to chromosome 5p15.33 by fluorescence in situ hybridization. *Neoplasia*. 2000;2(3):197-201.
67. Mason M, Schuller A, Skordalakes E. Telomerase structure function. *Curr Opin Struct Biol*. 2011;21(1):92-100.

68. Wyatt HDM, Lobb D a, Beattie TL. Characterization of physical and functional anchor site interactions in human telomerase. *Mol Cell Biol.* 2007;27(8):3226-3240.
69. Bley CJ, Qi X, Rand DP, Borges CR, Nelson RW, Chen JJ-L. RNA-protein binding interface in the telomerase ribonucleoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(51):20333-20338.
70. Autexier C, Lue NF. The structure and function of telomerase reverse transcriptase. *Annu Rev Biochem.* 2006;75:493-517.
71. Chen J-L, Greider CW. *Telomerase Biochemistry and Biogenesis.* Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1995.
72. Wyatt HDM, West SC, Beattie TL. InTERTpreting telomerase structure and function. *Nucleic Acids Res.* 2010;38(17):5609-5622.
73. Huard S, Moriarty TJ, Autexier C. The C terminus of the human telomerase reverse transcriptase is a determinant of enzyme processivity. *Nucleic Acids Res.* 2003;31(14):4059-4070.
74. Greider CW. Regulating telomere length from the inside out: The replication fork model. *bioRxiv.* 2016.
75. Liu L, Lai S, Andrews LG, Tollefsbol TO. Genetic and epigenetic modulation of telomerase activity in development and disease. *Gene.* 2004;340(1):1-10.
76. Gao W, Shi Y, Liu W, et al. Diagnostic Value of Methylated Human Telomerase Reverse Transcriptase in Human Cancers: A Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2015;5(December):296.
77. Papanikolaou V, Iliopoulos D, Dimou I, et al. hTERT regulation by NF- κ B and c-myc in irradiated HER2-positive breast cancer cells. *J Cell Mol Med.* 2011;15(7):1542-1550.
78. Smith S. The world according to PARP. *Trends Biochem Sci.* 2001;26(3):174-179.
79. Soohoo CY, Shi R, Lee TH, Huang P, Lu KP, Zhou XZ. Telomerase inhibitor

- PinX1 provides a link between TRF1 and telomerase to prevent telomere elongation. *J Biol Chem.* 2011;286(5):3894-3906.
80. Heiss NS, Knight SW, Vulliamy TJ, et al. X-linked dyskeratosis congenita is caused by mutations in a highly conserved gene with putative nucleolar functions. *Nat Genet.* 1998;19(1):32-38.
 81. Armanios M, Blackburn EH. The telomere syndromes. *Nat Rev Genet.* 2012;13(10):693-704.
 82. Valdes a. M, Andrew T, Gardner JP, et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet.* 2005;366(9486):662-664.
 83. Cawthon R, Smith K, O'Brien E, Sivatchenko a, Kerber R. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *Lancet.* 2003;361(9355):393-395.
 84. Samani NJ, Boulby R, Butler R, Thompson JR, Goodall AH. Telomere shortening in atherosclerosis. *Lancet.* 2001;358(9280):472-473.
 85. Brouillette S, Singh RK, Thompson JR, Goodall AH, Samani NJ. White cell telomere length and risk of premature myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(5):842-846.
 86. Kurz DJ, Decary S, Hong Y, Trivier E, Akhmedov A, Erusalimsky JD. Chronic oxidative stress compromises telomere integrity and accelerates the onset of senescence in human endothelial cells. *J Cell Sci.* 2004;117(Pt 11):2417-2426.
 87. Jeanclos E, Schork NJ, Kyvik KO, Kimura M, Skurnick JH, Aviv A. Telomere length inversely correlates with pulse pressure and is highly familial. *Hypertension.* 2000;36(2):195-200.
 88. Brouillette SW, Moore JS, McMahon AD, et al. Telomere length, risk of coronary heart disease, and statin treatment in the West of Scotland Primary Prevention Study: a nested case-control study. *Lancet.* 2007;369(9556):107-114.

89. Ogami M, Ikura Y, Ohsawa M, et al. Telomere Shortening in Human Coronary Artery Diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(3):546-550.
90. Wilson WRW, Herbert KE, Mistry Y, et al. Blood leucocyte telomere DNA content predicts vascular telomere DNA content in humans with and without vascular disease. *Eur Heart J.* 2008;29(21):2689-2694.
91. Vulliamy T, Marrone A, Goldman F, et al. The RNA component of telomerase is mutated in autosomal dominant dyskeratosis congenita. *Nature.* 2001;413(6854):432-435.
92. Slagboom PE, Droog S, Boomsma DI. Genetic determination of telomere size in humans: a twin study of three age groups. *Am J Hum Genet.* 1994;55(5):876-882.
93. Andrew T, Aviv A, Falchi M, et al. Mapping genetic loci that determine leukocyte telomere length in a large sample of unselected female sibling pairs. *Am J Hum Genet.* 2006;78(3):480-486.
94. Vasa-Nicotera M, Brouillette S, Mangino M, et al. Mapping of a major locus that determines telomere length in humans. *Am J Hum Genet.* 2005;76(1):147-151.
95. Takubo K, Izumiyama-Shimomura N, Honma N, et al. Telomere lengths are characteristic in each human individual. *Exp Gerontol.* 2002;37(4):523-531.
96. Prather AA, Gurfein B, Moran P, et al. Tired telomeres: Poor global sleep quality, perceived stress, and telomere length in immune cell subsets in obese men and women. *Brain Behav Immun.* 2015;47:155-162.
97. Epel ES, Blackburn EH, Lin J, et al. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(49):17312-17315.
98. Kiecolt-Glaser J, Gouin J-P, Weng N, Malarkey WB, Beversdorf DQ, Glaser R. Childhood Adversity Heightens the Impact of Later-Life Caregiving Stress on Telomere Length and Inflammation. *Psychosom Med.* 2011;48(Suppl 2):1-6.
99. Hartmann N, Boehner M, Groenen F, Kalb R. Telomere length of patients with

- major depression is shortened but independent from therapy and severity of the disease. *Depress Anxiety*. 2010;27(12):1111-1116.
100. Simon NM, Smoller JW, McNamara KL, et al. Telomere Shortening and Mood Disorders: Preliminary Support for a Chronic Stress Model of Accelerated Aging. *Biol Psychiatry*. 2006;60(5):432-435.
 101. Yu W-Y, Chang H-W, Lin C-H, Cho C-L. Short telomeres in patients with chronic schizophrenia who show a poor response to treatment. *J Psychiatry Neurosci*. 2008;33(3):244-247.
 102. Yaffe K, Lindquist K, Kluse M, et al. Telomere length and cognitive function in community-dwelling elders: Findings from the Health ABC Study. *Neurobiol Aging*. 2011;32(11):2055-2060.
 103. Montpetit AJ, Alhareeri A a., Montpetit M, et al. Telomere Length. *Nurs Res*. 2014;63(4):289-299.
 104. Cawthon RM. Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Res*. 2002;30(10):e47.
 105. O'Callaghan NJ, Fenech M. A quantitative PCR method for measuring absolute telomere length. *Biol Proced Online*. 2011;13(1):3.
 106. Baerlocher GM, Vulto I, de Jong G, Lansdorp PM. Flow cytometry and FISH to measure the average length of telomeres (flow FISH). *Nat Protoc*. 2006;1(5):2365-2376.
 107. Hills M, Lücke K, Chavez E a, Eaves CJ, Lansdorp PM, Lu K. Probing the mitotic history and developmental stage of hematopoietic cells using single telomere length analysis (STELA). 2009;113(23):5765-5775.
 108. Smith N, Lam D, Bifulco A, Checkley S. Childhood Experience of Care and Abuse Questionnaire (CECA.Q). Validation of a screening instrument for childhood adversity in clinical populations. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2002;37(12):572-579.

109. Brugha T, Bebbington P, Tennant C, Hurry J. The List of Threatening Experiences: a subset of 12 life event categories with considerable long-term contextual threat. *Psychol Med.* 1985;15(1):189-194.
110. Bernstein DP, Ahluvalia T, Pogge D, Handelsman L. Validity of the Childhood Trauma Questionnaire in an adolescent psychiatric population. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36(3):340-348.
111. Şar V, Öztürk E, İkikardeş E. Çocukluk Çağı Ruhsal Travma Ölçeğinin Türkçe Uyarlamasının Geçerlilik ve Güvenilirliği. *Turkiye Klin J Med Sci.* 2012;32(4):1054-1063.
112. Wechsler D. *Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale.* New York: Psychological Corporation.; 1981.
113. American psychiatric association. Multiaxial Assessment. In: First MB, ed. *DSM-IV Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder.* Vol 4th ed. American Psychiatric Association; 1994:30-33.
114. Konings M, Bak M, Hanssen M, Van Os J, Krabbendam L. Validity and reliability of the CAPE: A self-report instrument for the measurement of psychotic experiences in the general population. *Acta Psychiatr Scand.* 2006;114(1):55-61.
115. Kendler KS, Lieberman JA, Walsh D. The Structured Interview for Schizotypy (SIS): A Preliminary Report. *Schizophr Bull.* 1989;15(4):559-571.
116. Vollema MG. Reliability of the structured interview for schizotypy-revised (SIS-R). *Schizophr Res.* 1997;24(1-2):8.
117. Expert Panel on Detection, Evaluation and T of HBC in A. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama.* 2001;285(19):2486-2497.
118. http://www.turkendokrin.org/files/pdf/metabolik_sendrom.pdf.

119. <http://www.idf.org/metabolic-syndrome/children/criteria>.
120. Malan-Müller S, Hemmings SMJ, Spies G, Kidd M, Fennema-Notestine C, Seedat S. Shorter Telomere Length - A Potential Susceptibility Factor for HIV-Associated Neurocognitive Impairments in South African Woman. *PLoS One*. 2013;8(3):1-8.
121. Armanios M, Alder JK, Parry EM, Karim B, Strong MA, Greider CW. Short Telomeres are Sufficient to Cause the Degenerative Defects Associated with Aging. *Am J Hum Genet*. 2009;85(6):823-832.
122. Greider CW. Telomerase activity, cell proliferation, and cancer. *Proc Natl Acad Sci US*. 1998;95(25):90-92.
123. Kao H-T, Cawthon RM, Delisi LE, et al. Rapid telomere erosion in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2008;13(2):118-119.
124. Kota LN, Purushottam M, Moily NS, Jain S. Shortened telomere in unremitted schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;69:292-297.
125. Mansour H, Chowdari K, Fathi W, et al. Does telomere length mediate associations between inbreeding and increased risk for bipolar I disorder and schizophrenia? *Psychiatry Res*. 2011;188(1):129-132.
126. Malaspina D, Dracxler R, Walsh-Messinger J, et al. Telomere length, family history, and paternal age in schizophrenia. *Mol Genet genomic Med*. 2014;2(4):326-331.
127. Nieratschker V, Lahtinen J, Meier S, et al. Longer telomere length in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2013;149(1-3):116-120.
128. Savolainen K, Räikkönen K, Kananen L, et al. History of mental disorders and leukocyte telomere length in late adulthood: The Helsinki Birth Cohort Study (HBCS). *J Psychiatr Res*. 2012;46(10):1346-1353.
129. Li Z, Hu M, Zong X, et al. Association of telomere length and mitochondrial DNA copy number with risperidone treatment response in first-episode antipsychotic-naïve schizophrenia. *Sci Rep*. 2015;5(18553).

130. Czepielewski LS, Massuda R, Panizzutti B, et al. Telomere length in subjects with schizophrenia, their unaffected siblings and healthy controls: Evidence of accelerated aging. *Schizophr Res.* 2016.
131. Rao S, Kota LN, Li Z, et al. Accelerated leukocyte telomere erosion in schizophrenia: Evidence from the present study and a meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2016.
132. Damjanovic AK, Yang Y, Glaser R, et al. Accelerated Telomere Erosion Is Associated with a Declining Immune Function of Caregivers of Alzheimer's Disease Patients. *J Immunol.* 2007;19(2):161-169.
133. Parks CG, Miller DB, McCanlies EC, et al. Telomere length, current perceived stress, and urinary stress hormones in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(2):551-560.
134. Puterman E, Lin J, Blackburn E, O'Donovan A, Adler N, Epel E. The power of exercise: Buffering the effect of chronic stress on telomere length. *PLoS One.* 2010;5(5):1-6.
135. Hoen PW, Jonge P De, Na BY, et al. Depression and leukocyte telomere length in patients with coronary heart disease: data from The Heart and Soul study. *Psychosom Med.* 2011;73(7):541-547.
136. O'Donovan A, Epel E, Lin J, et al. Childhood Trauma Associated With Short Leukocyte Telomere Length in Post-Traumatic Stress Disorder. *Biol Psychiatry.* 2011;70(5):465-471.
137. Elvsåshagen T, Vera E, Bøen E, et al. The load of short telomeres is increased and associated with lifetime number of depressive episodes in bipolar II disorder. *J Affect Disord.* 2011;135(1-3):43-50.
138. Wikgren M, Maripuu M, Karlsson T, et al. Short telomeres in depression and the general population are associated with a hypocortisolemic state. *Biol Psychiatry.* 2012;71(4):294-300.

139. Wolkowitz OM, Mellon SH, Epel ES, et al. Leukocyte telomere length in major depression: Correlations with chronicity, inflammation and oxidative stress - preliminary findings. *PLoS One*. 2011;6(3):1-10.
140. Shonkoff JP, Boyce WT, McEwen BS. Neuroscience, Molecular Biology, and the Childhood Roots of Health Disparities. *JAMA J Am Med Assoc*. 2009;301(21):2252-2259.
141. Adler NE, Rehkopf DH. U.S. disparities in health: descriptions, causes, and mechanisms. *Annu Rev Public Health*. 2008;29:235-252.
142. Adler NE, Stewart J. Health disparities across the lifespan: Meaning, methods, and mechanisms. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1186:5-23.
143. Adler NE, Stewart J. Preface to The Biology of Disadvantage: Socioeconomic Status and Health. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1186:1-4.
144. Gouin J-P, Glaser R, Malarkey WB, Beversdorf D, Kiecolt-Glaser J. Chronic stress, daily stressors, and circulating inflammatory markers. *Heal Psychol*. 2012;31(2):264-268.
145. Vedhara K, Shanks N, Anderson S, Lightman S. The role of stressors and psychosocial variables in the stress process: a study of chronic caregiver stress. *Psychosom Med*. 2000;62:374-385.
146. Vitaliano PP, Katon W, Unützer J. Making the case for caregiver research in geriatric psychiatry. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005;13(October):834-843.
147. Kiecolt-Glaser JK, Gouin JP, Hantsoo L. Close relationships, inflammation, and health. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;35(1):33-38.
148. Kiecolt-Glaser JK, Newton .L. marriage and Health: His and Hers. *Psychol Butletin*. 2001;127(4):472-503.
149. Baum a, Garofalo JP, Yali a M. Socioeconomic status and chronic stress. Does stress account for SES effects on health? *Ann N Y Acad Sci*. 1999;896:131-144.

150. Gee GC, Ryan A, Laflamme DJ, Holt J. Self reported discrimination and mental health status among African descendants, Mexican Americans, and other Latinos in the New Hampshire REACH 2010 Initiative: The added dimension of immigration. *Am J Public Health*. 2006;96(10):1821-1828.
151. Lewis TT, Everson-Rose S a, Powell LH, et al. Chronic exposure to everyday discrimination and coronary artery calcification in African-American women: the SWAN Heart Study. *Psychosom Med*. 2006;68(3):362-368.
152. Shalev I, Moffitt TE, Sugden K, et al. Exposure to violence during childhood is associated with telomere erosion from 5 to 10 years of age: a longitudinal study. *Mol Psychiatry*. 2012;18(5):576-581.
153. Surtees PG, Wainwright NWJ, Pooley KA, et al. Life stress, emotional health, and mean telomere length in the European prospective investigation into cancer (EPIC)-Norfolk Population Study. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2011;66 A(11):1152-1162.
154. Kananen L, Surakka I, Pirkola S, et al. Childhood adversities are associated with shorter telomere length at adult age both in individuals with an anxiety disorder and controls. *PLoS One*. 2010;5(5):1-7.
155. Tyrka AR, Price LH, Kao H, Marsella SA, Carpenter LL. Childhood Maltreatment and Telomere Shortening: Preliminary Support for an Effect of Early Stress on Cellular Aging. *Biol Psychiatry*. 2010;67(6):531-534.
156. Puterman E, Epel E. An intricate dance: Life experience, multisystem resiliency, and rate of telomere decline throughout the lifespan. *Soc Pers Psychol Compass*. 2011;4(164):807-825.
157. Schoepf D, Potluri R, Uppal H, Natalwala a., Narendran P, Heun R. Type-2 diabetes mellitus in schizophrenia: Increased prevalence and major risk factor of excess mortality in a naturalistic 7-year follow-up. *Eur Psychiatry*. 2012;27(1):33-42.
158. Lin PI, Shuldiner a. R. Rethinking the genetic basis for comorbidity of

- schizophrenia and type 2 diabetes. *Schizophr Res.* 2010;123(2-3):234-243.
159. Gough, Stephen C. L.; O'Donovan MC. Clustering of metabolic comorbidity in schizophrenia: A genetic contribution? *J Psychopharmacol.* 2005;19(6):47-55.
 160. Thonnard-Neumann E. Phenothiazines and Diabetes in Hospitalized Women. *Amer J Psychiat.* 1968:978-982.
 161. Tschoner A, Engl J, Rettenbacher M, et al. Effects of six second generation antipsychotics on body weight and metabolism risk assessment and results from a prospective study. *Pharmacopsychiatry.* 2009;42(1):29-34.
 162. Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2003;160(2):284-289.
 163. Cohn TA, Remington G, Zipursky RB, Azad A, Connolly P, Wolever TMS. Insulin resistance and adiponectin levels in drug-free patients with schizophrenia: A preliminary report. *Can J Psychiatry.* 2006;51(8):552.
 164. Spelman LM, Walsh PI, Sharifi N, Collins P, Thakore JH. Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naive patients with schizophrenia. *Diabet Med.* 2007;24(5):481-485.
 165. Fernandez-Egea E, Bernardo M, Parellada E, et al. Glucose abnormalities in the siblings of people with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2008;103(1-3):110-113.
 166. Fernandez-Egea E, Miller B, Bernardo M, Donner T, Kirkpatrick B. Parental history of Type 2 diabetes in patients with nonaffective psychosis. *Schizophr Res.* 2008;98(1-3):302-306.
 167. Lin J, Epel E, Blackburn E. Telomeres and lifestyle factors: Roles in cellular aging. *Mutat Res - Fundam Mol Mech Mutagen.* 2012;730(1-2):85-89.

8. EKLER

EK-1

Kullanılan Makine-Teçhizat Listesi

Kullanılan Makine – Teçhizat Listesi	
Adı/Modeli	Kullanım Amacı
-80 Ultra derin dondurucu	DNA örneklerinin uzun süreli saklanması amacı ile kullanılmıştır
Class II Tip A2 Biyogüvenlik Kabini ESCO, Labculture	DNA örneklerinin dilüsyonlarının hazırlanması
Mikrosantrifüj Labnet, Spectrafuge 240	DNA örneklerinin dilüsyonlarının hazırlanması
Buz makinesi Zanussi	Kar şeklinde buz elde etme
Distile su sistemi Millipore, Elix	DNA örneklerinin sulandırılması için gerekli saf suyun eldesi
Qubit® 2.0 Fluorometer Catalog no. Q32866 (Teknik özellikler için bkz. : https://tools.thermofisher.com/content/sfs/manuals/mp32866.pdf)	DNA örneklerinin kantitasyonu için kullanılmıştır. Ölçümler Ankara Üniversitesi, Beyin Araştırma ve Uygulama Merkezi Moleküler Sinirbilim Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.
CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Teknik özellikler için bkz. : http://www.bio-rad.com/webroot/web/pdf/lsr/literature/Bulletin_6093.pdf)	Örneklerin telomer uzunluklarını belirlemek için kullanılmıştır. Bu analiz Düzen Laboratuvarlar grubu, Genetik Tanı Merkezinde gerçekleştirilmiştir.

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Burcu Çevik

Doğum Yeri: Gaziantep

Doğum Tarihi: 22.10.1990

Medeni Hali: Bekâr

Yabancı Dili: İngilizce

Eğitim Durumu

Lise: Hasan Süzer Lisesi (2004-2007)

Lisans: Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji (2007-2011)

Lab Deneyimi: Ankara Üniversitesi Beyin Araştırmaları Uygulama ve Araştırma Merkezi

Hücre Serisi Biyobankası: 2012-2016

Bilinen Islak Laboratuvar Teknikleri:

- DNA, RNA, Protein izolasyonu ve kantitasyonu,
- Periferik kandan PBMC'lerin eldesi
- Uzun süreli hücre kültürü
- Sterilite testleri (bakteri, mantar, mikolazma kontaminasyon testleri)
- Periferik kandan ve uzun süreli hücre kültürlerinden kromozom eldesi
- EBV eldesi
- PBMC'lerin EBV ile immortalizasyonu
- Hücre dondurma ve çözme

- Hücre canlılık testi

KATILDIĐI KONGRELER:

14. Ulusal Sinirbilim Kongresi, 26-29 Mayıs 2016, Ankara, TÜRKİYE

YAYINLAR:

Sözlü Bildiriler

Çevik B, Mançe Çalışır Ö, Sırmatel B, Tükün A, Atbaşoğlu EC, Alptekin K, Üçok A, Gümüş-Akay G. Investigation of the telomere length in schizophrenia patients and their siblings: is schizophrenia a premature ageing syndrome? *Anatomy*, 2016; 10 (S1): 35.



10. TEZDEN ÇIKAN YAYINLAR

Sözlü Bildiriler

Çevik B, Mançe Çalışır Ö, Sırmatel B, Tükün A, Atbaşoğlu EC, Alptekin K, Üçok A, Gümüş-Akay G. Investigation of the telomere length in schizophrenia patients and their siblings: is schizophrenia a premature ageing syndrome? *Anatomy*, 2016; 10 (S1): 35.

Abstracts S35

groups in terms of rates of living neurons, the difference of control group from each three groups is found meaningful statistically ($p<0.01$).

Conclusion: 1. ABS causes degeneration of sensory neurons, 2. Caspase-3 and Caspase-6 enzymes don't exist in the pathway of neurodegeneration, 3. Neurodegenerative effect of ABS should be taken into account in the clinical usage.

Keywords: dorsal root ganglion neuron, Ankaferd Blood Squeezer, degeneration

O-25

Investigation of the telomere length in schizophrenia patients and their siblings: is schizophrenia a premature ageing syndrome?

Burcu Çevik¹, Öykü Mançe Çalışır², Burcu Sırmatel³, Ajlan Tükün⁴, Eyüp Cem Atbaşoğlu⁵, Köksal Alptekin⁶, Alp Üçok⁷, Güven Gümüş-Akay⁸

¹Department of Basic Technology, Biotechnology Institute, Ankara University, Ankara, Turkey; ²Brain Research Center, Ankara University, Ankara, Turkey; ³Department of Physiology, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turkey; ⁴Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey; ⁵Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey; ⁶Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, İzmir, Turkey; ⁷Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey

Schizophrenia (Sch) is a psychiatric disease affecting about 1% of the population and causes serious disability. Several disorders associated with ageing are more common in Sch than in the general population, and appear in earlier in life. There are several clinical overlappings between Sch and premature aging syndromes, suggesting that Sch as a syndrome of accelerated aging.

Objective: The aim of our study was to analyze telomere length, which is one of the most significant molecular biomarker of ageing, in Sch and their siblings who share similar genetic and environmental factors. Correlation between telomere length and different clinical variables were also assessed.

Methods: This study consists of 230 participants gathered in three separate groups: "patient group" ($n=99$); "sibling group" siblings of patients not diagnosed with Sch ($n=49$); and age,gender matched "control group" ($n=82$). Peripheral blood DNA samples were obtained from AUBRC Cell Line Biobank. The measurement of telomere length was performed by RT-qPCR, and each sample was analyzed in duplicate. Since our data didn't show normal distribution, non-parametric tests were used for statistical analyses.

Results: Patients, siblings and controls were significantly different in terms of telomere length (median: [aTT] (kb/diploid genome) patient: 78.53; sibling: 93.60; control: 87.45, $p<0.001$). In particular, telomere length of patients were significantly shorter than both siblings ($p<0.01$) and control ($p<0.001$). Groups were significantly different from each other in terms of

GAF symptoms scores ($p<0.000$) and GAF disability scores ($p<0.000$). A significant positive correlation was found between telomere length and both GAF symptoms score ($r=21$, $p<0.001$) and GAF disability scores ($r=23$, $p<0.001$). Patients were significantly different from both siblings and controls in CAPE scores. Although not statistically significant, CAPE scores of siblings were higher than controls. When the whole group was analyzed, negative correlation was found between telomere length and CAPE positive symptoms ($r=-22$, $p<0.01$) and CAPE negative symptoms subscale ($r=-19$, $p<0.01$). All groups were compared in terms of laboratory parameters (fasting blood glucose, fasting insulin, HOMA-IR, systolic and diastolic blood pressure, waist circumference, BMI) and these parameters correlation with telomere length was analyzed. Frequencies of insulin resistance and hypertension that increase with age, were higher in patients. But no correlation was found between telomere length and these parameters.

Conclusion: This preliminary findings support telomere dysfunction which is the indicative of early aging in schizophrenia.

(This study was supported by TÜBİTAK grant no: 215S151)

Keywords: premature aging, sibling, schizophrenia, telomere

O-26

The investigation of BDNF gene 196 A/G (Val66Met) polymorphism in Alzheimer disease

Aylin Bütünoğlu¹, Volkan Solmaz², Durdane Alıoğlu³, Betül Çevik⁴

¹Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Gaziantep University, Tokat, Turkey; ²Department of Neurology, Faculty of Medicine, Trakya University, Edirne, Turkey; ³Department of Neurology, Faculty of Medicine, Gaziantep University, Tokat, Turkey

Objective: Sporadic Alzheimer's disease is a progressive condition that is characterized by deficit in a close episodic memory, language, visual-spatial-executive functions and frequently accompanied by late-onset neuro-behavioral abnormalities. Although the most important risk factor for the development of AD is age, especially in early age cases are inherited autosomal dominant genetic predisposition. Furthermore, the different genetic susceptibility for the disease is also in question. BDNF is a neurotrophin family secretory growth factor protein which is located in the periphery and the brain, encodes from BDNF gene. The previously studies has been shown that, the BDNF expression in many regions of the brain is reduced in Alzheimer's patients, and the 196 A/G polymorphism of BDNF gene to cause expression Methionine in place of Valine, at position of 66 in BDNF protein. The relationship with AD and val66met polymorphism, has been studied frequently in recent years, and there are conflicting results. The aim of this study, was to determine relationship between BDNF gene polymorphism and AD among Turkey patients.

Methods: In our study 184 patients and 133 controls, admitted to the neurology clinic of Gaziantep University in the years 2013-2015, had been diagnosed with Alzheimer's a accord-