



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**ŞİZOFRENİ İÇİN EKSPLOZOM SKORU VE TELOMER BOYU
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN HASTA, ETKİLENMEMİŞ KARDEŞ VE
KONTROL GRUBUNDA İNCELENMESİ**

Filiz ÇETİNKAYA

**DİSİPLİNLERARASI SİNİR BİLİMLERİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Güvem GÜMÜŞ AKAY**

**ANKARA
2026**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ŞİZOFRENİ İÇİN EKSPLOZOM SKORU VE TELOMER BOYU
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN HASTA, ETKİLENMEMİŞ KARDEŞ VE
KONTROL GRUBUNDA İNCELENMESİ**

Filiz ÇETİNKAYA

**DİSİPLİNLERARASI SİNİR BİLİMLERİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Güvem GÜMÜŞ AKAY**

**Bu araştırma TÜSEB tarafından 2022-ACİL-10 Programı 28821 proje no ile
desteklenmiştir.**

**ANKARA
2026**

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Şizofreni için Ekspozom Skoru ve Telomer Boyu Arasındaki İlişkinin Hasta, Etkilenmemiş Kardeş ve Kontrol Grubunda İncelenmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Filiz ÇETİNKAYA

Tarih: 28 Ocak 2026

İmza:

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Disiplinlerarası Sinir Bilimleri Anabilim Dalında Filiz ÇETİNKAYA tarafından hazırlanan “Şizofreni için Ekspozom Skoru ve Telomer Boyu Arasındaki İlişkinin Hasta, Etkilenmemiş Kardeş ve Kontrol Grubunda İncelenmesi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından DOKTORA TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 28.01.2026

Prof. Dr. Metehan ÇİÇEK
Ankara Medipol Üniversitesi
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Beyza DOĞANAY
Ankara Üniversitesi
Raportör

Prof. Dr. Güvem GÜMÜŞ AKAY
Ankara Üniversitesi
Üye

Prof. Dr. Meram Can SAKA
Ankara Üniversitesi
Üye

Doç. Dr. Nuray VAROL
Gazi Üniversitesi
Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Prof. Dr. Fügen AKTAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü V.

ÖZET

Şizofreni için Ekspozom Skoru ve Telomer Boyu Arasındaki İlişkinin Hasta, Etkilenmemiş Kardeş ve Kontrol Grubunda İncelenmesi

Genetik zemin ile çevresel etmenlerin dinamik etkileşimi sonucu gelişen şizofreni, toplumun yaklaşık %0,7'sini etkileyen karmaşık bir nörogelişimsel bozukluktur. Son yıllarda psikoz araştırmalarında, bireyin doğum öncesinden yaşamının sonuna dek maruz kaldığı genetik dışı tüm etkenleri kapsayan "ekspozom" paradigması ön plana çıkmaktadır. Bu yaklaşım, çevresel risk faktörlerinin parçalı değil, bütüncül bir perspektifle incelenmesine olanak tanır. Öte yandan, çevresel stresörlerin hücresel düzeydeki izi olarak kabul edilen telomer biyolojisindeki değişimler ve bunların psikopatoloji ile ilişkisi güncel bir tartışma konusudur. Bu çalışma, şizofreniye özgü kümülatif çevresel yükü (ES-SCZ) ve bunun telomer uzunluğu ile ilişkisini; hasta, etkilenmemiş kardeş ve sağlıklı kontrollerden oluşan üçlü bir örneklemede karşılaştırmalı olarak inceleyen ilk araştırmadır. Araştırmanın örneklemini, 392 şizofreni hastası, 389 etkilenmemiş kardeş ve 389 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 1.170 katılımcı oluşturmuş, telomer ölçümleri qRT-PCR yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bulgulara göre, şizofreni hastaları ile kardeşlerinin telomer uzunlukları arasında anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte, her iki grubun da sağlıklı kontrollere kıyasla istatistiksel olarak daha kısa telomerlere sahip olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). ES-SCZ puanları açısından gruplar arasında hiyerarşik bir dağılım gözlenmiş; en yüksek çevresel yük şizofreni grubunda tespit edilirken, bunu sırasıyla kardeş ve kontrol grupları izlemiştir (tüm karşılaştırmalar için $p<0,001$). Ayrıca telomer erozyonu ile şizotipi ve psikoza yatkınlık arasında negatif; yüksek işlevsellik ve hafif semptom düzeyi ile ise pozitif bir korelasyon olduğu belirlenmiştir ($p<0,001$). Sonuçlarımız, kısa telomerler ve artmış çevresel yükün sadece tanı almış hastalara özgü olmadığını, aksine bu durumun psikotik bozukluğa yatkınlığı olan risk gruplarını da kapsayan spektrum genelinde bir hızlanmış biyolojik yaşlanma süreci olduğuna işaret etmektedir.

Anahtar Sözcükler: Şizofreni, psikoza yatkınlık, ekspozom skoru, telomer boyu

SUMMARY

Investigation of the Relationship Between Exposome Score for Schizophrenia and Telomere Length in Patients, Unaffected Siblings, and Control Groups

Schizophrenia, a complex neurodevelopmental disorder arising from the dynamic interaction between genetic background and environmental factors, affects approximately 0.7% of the general population. In recent years, the "exposome" paradigm—encompassing all non-genetic exposures an individual encounters from the prenatal period to the end of life—has gained prominence in psychosis research. This approach allows for the examination of environmental risk factors through a holistic perspective rather than a fragmented one. Meanwhile, alterations in telomere biology, considered the cellular footprint of environmental stressors, and their relationship with psychopathology are subjects of current debate. This study is the first to comparatively examine the relationship between the schizophrenia-specific cumulative environmental burden (ES-SCZ) and telomere length in a tripartite sample consisting of patients, unaffected siblings, and healthy controls. The study sample comprised a total of 1,170 participants, including 392 schizophrenia patients, 389 unaffected siblings, and 389 healthy controls, with telomere measurements performed using the qRT-PCR method. The findings revealed no significant difference in telomere length between schizophrenia patients and their siblings; however, both groups were found to have statistically significantly shorter telomeres compared to healthy controls ($p < 0.001$). A hierarchical distribution was observed among the groups regarding ES-SCZ scores; the highest environmental burden was detected in the schizophrenia group, followed by the sibling and control groups, respectively ($p < 0.001$ for all comparisons). Furthermore, telomere length was negatively correlated with schizotypy and psychosis proneness, while being positively correlated with high functioning and mild symptom levels ($p < 0.001$). Our results indicate that telomere shortening and increased environmental burden are not exclusive to diagnosed patients; rather, they suggest an "across-the-spectrum" process of accelerated biological aging that also encompasses risk groups susceptible to psychotic disorders.

Key words: Schizophrenia, psychosis liability, exposome score, telomere length

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
Özet	iv
Summary	v
İçindekiler	vi
Önsöz	viii
Simgeler ve Kısaltmalar	x
Şekiller	xi
Çizelgeler	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Şizofreninin Etyolojisinde Gen × Çevre Etkileşimi	2
1.1.1. Genetik risk faktörleri	2
1.1.2. Çevresel Maruziyetler	3
1.1.3. Gen × Çevre Etkileşimi ve Ekspozom Paradigması: Şizofrenide Bütüncül Risk Yaklaşımı	5
1.2. Şizofrenide Erken Yaşlanma	7
1.3. Telomer Yapısı ve Telomer Sürdürme Mekanizmaları	9
1.3.1. Fizyolojik Stres Yanıtı ve Telomer Dinamikleri	11
2. GEREÇ VE YÖNTEM	15
2.1. Örneklem ve İlişkili Veri Yönetimi	15
2.1.1. Demografik, Klinik ve Nöropsikolojik Veri Yönetimi	16
2.1.1.1. Sosyodemografik Değerlendirme Araçları	16
2.1.1.2. Klinik ve Nöropsikolojik Değerlendirme Araçları	17
2.2. Şizofreni için ES-SCZ Hesaplanması	18
2.3. Telomer Boyu Analizi	19
2.3.1. DNA Örneklerinin Hazırlanması	20
2.3.2. Kantitatif Gerçek Zamanlı PCR (qRT-PCR)	20
2.4. İstatistiksel Analiz	21
3. BULGULAR	23
3.1. Çalışma Grubunun Demografik Özellikleri	23
3.2. Çalışma Grubunun Ekspozom Skor Verileri	25
3.3. Çalışma Grubunun Psikometrik Özellikleri	26
3.4. Şizofreni Grubunda Negatif ve Pozitif Belirti Düzeyleri	33
3.5. ES-SCZ ile Endofenotipleri Arasındaki İlişkiler	34
3.6. Çalışma Grubunda Telomer Boyu	36
3.7. Telomer Boyu ve Demografik Veriler Arasındaki İlişki	37
3.8. Telomer Boyu ve ES -SCZ Arasındaki İlişki	38
3.9. Telomer Boyu ile Psikometrik Özellikler Arasındaki İlişki	39
3.10. Şizofreni Grubunda Hastalık Belirti Şiddeti, ES_SCZ ve Telomer Boyu Arasındaki İlişki	41
3.11. Telomer Boyu Aşamalı Çoklu Regresyon Analizi	42
4. TARTIŞMA	44
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	51
KAYNAKLAR	53
EKLER	64



ÖNSÖZ

Bu tez çalışması, şizofreni için çevresel maruziyetlerin bütüncül bir göstergesi olan ekspozom skoru ile biyolojik yaşlanmanın önemli bir belirteci kabul edilen telomer boyu arasındaki ilişkinin, hasta bireyler, etkilenmemiş kardeşler ve sağlıklı kontrol grubu örneklemelerinde incelenmesini amaçlamaktadır. Psikiyatrik bozuklukların yalnızca genetik faktörlerle değil, yaşam boyu karşılaşılan çevresel etkenlerin birikimli etkisiyle şekillendiği yönündeki güncel yaklaşımlar doğrultusunda, bu çalışma psikoz spektrumunun biyolojik temellerine bütüncül bir bakış sunmayı hedeflemektedir.

Bu tez çalışması, Nörobilim ve Nöroteknoloji Mükemmeliyet Ortak Uygulama Ve Araştırma Merkezi (NÖROM) ve Ankara Üniversitesi Beyin Araştırmaları Uygulama ve Araştırma Merkezi (AUBAUM) laboratuvarlarında, Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB) 2022-ACİL-10 Programı desteğiyle (Proje No: 28821) gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın yürütülmesine katkı sağlayan ve desteklerini esirgemeyen adı geçen kurumlara içten teşekkürlerimi sunarım.

Bu araştırmanın planlanması, yürütülmesi ve tamamlanması sürecinde değerli katkı ve desteklerini esirgemeyen danışmanım Prof. Dr. Güvem GÜMÜŞ AKAY'a, bilimsel rehberliği, yapıcı eleştirileri ve teşvik edici yaklaşımı için içtenlikle teşekkür ederim. Sayın danışmanımın rehberliği ve katkılarıyla ortaya çıkan bu çalışmanın ve oluşturduğu ekibin bir parçası olmaktan dolayı çok mutluyum. Her daim bir telefon uzağımda olan Arş. Gör. Duygu BANDIRMALI'ya anlayışı, desteği ve dostluğu için gönülden teşekkür ederim. Her daim yardım etmek ve destek olmak için yüreğini açmaya hazır Ceren Zeynep ÖZMEN'e teşekkür ederim.

Akademik yolculuğum boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak gelişimime katkı sunan Dr. Öğr. Üyesi Öykü Mançe ÇALIŞIR'a ve Doç. Dr. Gamze ERZİN'e; her daim içtenliği, desteği ve sıcacık sohbetiyle ayrı bir gönül bağı kurduğum Doç. Dr. Nuray VAROL'a içtenlikle teşekkür ederim.

NÖROM Moleküler Nörobilim Laboratuvarı personellerinden, çalışmanın yürütülmesi sürecinde verdikleri destek ve emekler için başta her zaman desteğini yanımda hissettiğim Merve ÖZPOLAT olmak üzere Burak GÜRDAL ve Burak BORAN'a teşekkür ederim.

Bu uzun soluklu çalışmanın en büyük motivasyon kaynakları olan, sevgi ve destekleriyle zorlukları aşmamı sağlayan Beren ÇETİNKAYA ve Kuzey ÇETİNKAYA'ya, bu süreci benimle paylaştıkları için teşekkür borçluyum.

Son olarak, hayatımın her anında yüreğimde hissedeceğim babama, sevgisiyle yüreğime dayanak olan anneme, hayata her zaman umutla bakabilmemi sağlayan hayat arkadaşıma sonsuz teşekkür ederim.

Bu çalışmanın, şizofreni ve psikotik bozuklukların çevresel ve biyolojik mekanizmalarının anlaşılmasına katkı sağlamasını ve gelecekteki araştırmalar için bir basamak oluşturmasını temenni ederim.

Filiz ÇETİNKAYA
Ankara, 2026

SİMGELER VE KISALTMALAR

CNV	Kopya sayısı varyantları
PGC	Psikiyatrik Genetik Konsorsiyumu
PRS-SCZ	Poligenik risk skoru şizofreni
ES-SCZ	Ekspozom skoru
<i>BDNF</i>	Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
<i>NRG1</i>	Nörogulin 1
<i>DISC1</i>	Şizofrenide Bozulan Gen 1
HPA	Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal
DNA	Deoksiriboz nükleik asit
TRF1	Telomeric Repeat-Binding Factor 1
TRF2	Telomeric Repeat-Binding Factor 2
TRF	Terminal Restriction Fragment
TIN2	TRF1-Interacting Nuclear Protein 2
POT1	Protection of Telomeres 1
TPP1	TIN2-Interacting Protein 1
RAP1	Repressor/Activator Protein 1
ATM/ATR	Ataxia Telangiectasia Mutated/ ATM and Rad3-Related
ROS	Mitokondri tarafından üretilen reaktif oksijen türü
EU-GEI	European Network of National Schizophrenia Networks Studying Gene-Environment Interactions
LTL	Lökosit telomer uzunluğunun
8-oxoG	8-oxo-7,8-dihidroguanin
IQ	Zeka Düzeyi
SANS	Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği
SAPS	Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği
CAPE	Toplumda Psikoz Yaşantıları Değerlendirme Ölçeği
SIS-R	Şizotipi İçin Yapılandırılmış Görüşme Ölçeği
GAF	İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği
DFAR	Bozulmuş Yüz Afekti Tanıma Görevi
LR	Lojistik regresyon
GNB	Gaussian Naive Bayes
qRT-PCR	Kantitatif gerçek zamanlı PCR
VKİ	Vücut kitle endeksi

ŞEKİLLER

Şekil 2.1.	Ekspozom paradigması çerçevesinde kümülatif maruziyetin şizofreni gelişimi ile ilişkisi.	7
Şekil 2.2.	Hücrelerde telomer kısalmasının şematik gösterimi.	10
Şekil 2.3.	Fizyolojik stres yanıtı ve telomer boyu kısalması arasındaki etkileşim.	13
Şekil 3.1.	Şizofreni, kardeş ve kontrol grubunda yaş dağılımı.	23
Şekil 3.2.	Şizofreni, kardeş ve kontrol grubunda cinsiyet sıklığı dağılımı.	24
Şekil 3.3.	VKI'nın şizofreni, kardeş ve kontrol grubunda karşılaştırmalı analizinin grafiksel gösterimi.	24
Şekil 3.4.	Şizofreni, kardeş ve kontrol grubunda eğitim düzeylerinin sıklık dağılımı.	25
Şekil 3.5.	Ekspozom skorunun gruplararası karşılaştırılmasının grafiksel gösterimi.	26
Şekil 3.6.	Şizofreni, kardeş ve kontrol grubunda CAPE pozitif (A), negatif (B), depresyon (C) ve toplam (D) skorlarının karşılaştırmalı analizinin grafiksel gösterimi.	28
Şekil 3.7.	SIS-R ölçeğinin pozitif (A), negatif (B) ve toplam (C) alt ölçeklerinin gruplararası karşılaştırılması.	30
Şekil 3.8.	GAF semptomlar (A) ve GAF işlevsellikte bozulma/ yetersizlik (B) bakımından gruplararası karşılaştırılmasının grafiksel gösterimi.	31
Şekil 3.9.	DFAR toplam skorunun gruplararası karşılaştırılmasının grafiksel gösterimi.	33
Şekil 3.10.	Kümülatif çevresel risk (ES-SCZ) ile şizofreni spektrumuna ait endofenotipler arasındaki korelasyonlar.	36
Şekil 3.11.	Telomer boyunun gruplararası karşılaştırılmasının grafiksel gösterimi.	37
Şekil 3.12.	Tüm örnekleme Telomer boyu ve yaş arasındaki korelasyon grafiği	38
Şekil 3.13.	Tüm örnekleme Telomer Boyu ile ES-SCZ arasındaki korelasyon grafiği	38
Şekil 3.14.	Tüm örnekleme Telomer Boyu ile CAPE ölçek skorları arasındaki korelasyon grafiği	39
Şekil 3.15.	Tüm örnekleme Telomer Boyu ile SIS-R ölçek skorları arasındaki korelasyon grafiği	40
Şekil 3.16.	Tüm örnekleme Telomer Boyu ile GAF ölçek skorları arasındaki korelasyon grafiği	41

ÇİZELGELER

Çizelge 2.1.	aTL-qPCR analizinde kullanılacak primer sekansları ile reaksiyon parametreleri	21
Çizelge 3.1.	Ekspozom skoru bakımından şizofreni, kardeş ve kontrol gruplarında tanımlayıcı istatistikler	25
Çizelge 3.2.	ES-SCZ'nin gruplararası karşılaştırılmasına ait test istatistikleri	26
Çizelge 3.3.	CAPE alt ölçekleri ve toplam skor bakımından şizofreni, kardeş ve kontrol grubuna ait tanımlayıcı istatistikler	27
Çizelge 3.4.	CAPE pozitif, negatif, depresyon alt ölçek ve toplam skorlarının gruplararası karşılaştırılması	28
Çizelge 3.5.	SIS-R pozitif, negatif ve toplam puanları için şizofreni, kardeş ve kontrol grubunda elde edilen tanımlayıcı istatistikleri	29
Çizelge 3.6.	SIS-R ölçeğinin pozitif, negatif ve toplam alt ölçeklerinin gruplararası karşılaştırılmasının istatistiksel özeti	29
Çizelge 3.7.	GAF alt ölçekleri bakımından şizofreni, kardeş ve kontrol gruplarına ait tanımlayıcı istatistikler	30
Çizelge 3.8.	GAF semptomlar ve GAF işlevsellikte bozulma/ yetersizlik bakımından gruplararası karşılaştırılmasının istatistiksel özeti	31
Çizelge 3.9.	DFAR ölçeğinin şizofreni, kardeş ve kontrol gruplarına ait tanımlayıcı istatistikleri	32
Çizelge 3.10.	DFAR toplam skorunun gruplararası karşılaştırılmasının istatistiksel özeti	32
Çizelge 3.11.	Şizofreni grubunda negatif belirti düzeyleri için elde edilen tanımlayıcı istatistikler	33
Çizelge 3.12.	Şizofreni grubunda pozitif belirti düzeyleri için elde edilen tanımlayıcı istatistikler	34
Çizelge 3.13.	Telomer Boyunun şizofreni, kardeş ve kontrol gruplarına ait tanımlayıcı istatistikleri	36
Çizelge 3.14.	Telomer boyunun gruplararası karşılaştırılmasının istatistiksel özeti	37
Çizelge 3.15.	Bağımsız Değişkenler Arasındaki Korelasyonlar	42
Çizelge 3.16.	Aşamalı çoklu regresyon analizine ilişkin bulgular	43

1. GİRİŞ

Şizofreni, nörogelişimsel temelli olmakla birlikte yaşam boyu biyolojik ve çevresel etkilerin şekillendirdiği karmaşık bir psikiyatrik bozukluktur. Epidemiyolojik veriler, hastalığın yaşam boyu prevalansının %0,7–1 aralığında, anlık prevalansının ise %0,29–0,43 düzeyinde seyrettiğini göstermektedir (Kahn, 2020; Lippi vd., 2022). Düşünce süreçlerinin bozulması ve duygusal tepkide azalma ile karakterize olan bu bozukluğun en sık gözlenen belirtileri arasında işitsel sanrılar, tuhaf delüzyonlar, konuşma ve düşünmede dezorganizasyon yer almakta ve genellikle bu belirtilerle beraber önemli düzeyde sosyal ve mesleki işlev kaybı da görülmektedir (Kahn, 2020; Kahn ve Keefe, 2013).

Şizofreni, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaygın olarak görülen, küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı problemidir. 1990–2021 yılları arasındaki verilere bakıldığında, hastalığın yükünün 2050 yılına kadar artış göstereceği tahmin edilmektedir. Veriler, her iki cinsiyette de insidans ve prevalans açısından artış eğilimi olduğunu göstermekte; ancak bu ölçütler birlikte değerlendirildiğinde, erkeklerin kadınlara kıyasla daha yüksek risk altında olduğu görülmektedir (Shen vd., 2025).

Küresel ölçekte ruhsal bozukluklar engellilikle geçirilen yaşam yılı kaybı (Martin vd., 2019) açısından üçüncü sırada yer almaktadır (Collaborators, 2022). Şizofreni hastalarının yaşam kalitesi sağlıklı bireylere kıyasla daha düşüktür. Gelişmiş ülkelerde psikososyal ve nöropsikolojik müdahalelerle yaşam kalitesinde iyileşmeler görülse de, gelişmekte olan ülkelerde tablo daha çetrefillidir (Attepe Özden vd., 2023). Dünya genelindeki epidemiyolojik çalışmalar, şizofreni hastalarının yaşam süresinin genel popülasyona oranla 15–25 yıl daha kısa olduğunu göstermektedir. Kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, artan intihar riski, antipsikotik ilaçların yan etkileri, sigara ve madde kullanımı gibi sağlıksız yaşam tarzları ile sağlık hizmetlerine erişimde yetersizlikler bu kısalmış ömrün başlıca nedenleri arasında sayılmaktadır (Beary vd., 2012; Laursen vd., 2014; Reininghaus ve Morgan, 2014). Bununla birlikte bu faktörlerin tümü kısalan yaşam süresini tam olarak açıklayamamaktadır. Bu nedenle hastalığın yalnızca nöropsikiyatrik boyutu değil, sistemik fizyolojik yaşlanma süreçleriyle ilişkisi de giderek daha fazla araştırılmaktadır (Kirkpatrick vd., 2008). Söz konusu gözlemler, şizofreninin erken yaşlanma süreciyle bağlantılı bir sendrom olabileceği yönünde bir hipotezi gündeme getirmiştir (Kirkpatrick vd., 2008; Okusaga vd., 2014; Shivakumar vd., 2014). Bu hipotezin altında yatan biyolojik mekanizmaları inceleyen çalışmalar özellikle hücresel düzeydeki belirteçlere odaklanmıştır (Ogrodnik, 2021).

Bu tez çalışmasının odak noktalarından biri, şizofrenide hücresel yaşlanma belirteçlerinden birisi olan telomer boyu ile çevresel maruziyetlerin birikimli etkisini temsil eden ekspozom yaklaşımı arasındaki olası bağlantının incelenmesidir.

1.1. Şizofreninin Etiyolojisinde Gen × Çevre Etkileşimi

1.1.1. Genetik risk faktörleri

Şizofreninin genetik bileşeni hem yaygın küçük etkili varyantların hem de nadir fakat yüksek etkili genetik değişimlerin bir araya geldiği çok katmanlı bir risk mimarisıyla tanımlanmaktadır. Güncel büyük ölçekli genom taramaları, hastalıkla ilişkili yüzlerce yaygın varyantın varlığını göstermiş, bu varyantların çoğunun sinaptik bütünlük, nöronal gelişim, plastisite ve hücre içi sinyal iletimi gibi temel nörobiyolojik süreçlerle ilişkili genlerde yoğunlaştığı ortaya konmuştur (Sullivan ve Geschwind, 2019; Trubetskoy vd., 2022). Bu bulgular, şizofrenide tek bir anahtar gen yerine, çok sayıda alelin küçük katkılarının toplamda anlamlı bir etkide bulunduğu poligenik risk modelini desteklemektedir.

Bu yaygın varyantlara ek olarak, kopya sayısı varyantları (Bergen vd., 2019) gibi nadir genetik değişiklikler de hastalığın etiyolojik yapısına önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Popülasyonda düşük sıklıkta bulunan bu varyantlar çoğunlukla protein fonksiyonunu değiştiren yapısal değişiklikler içermektedir (Marshall vd., 2017). Örneğin 22q11.2 delesyonu, şizofreni için bilinen en yüksek etkili genetik risk faktörlerinden biri olup taşıyıcıların yaklaşık %25'inde yaşamın ilerleyen dönemlerinde psikotik bozukluk gelişebildiği rapor edilmiştir (Schneider vd., 2014). Benzer şekilde 1q21.1, 15q11.2 ve 16p11.2 bölgelerindeki kopya sayısı varyantlarında (CNV) risk artışıyla ilişkili olduğu raporlanmıştır (Marshall vd., 2017; Rees vd., 2014). Bu varyantların çoğu nörogelişim açısından kritik genleri içerdiğinden, erken dönem beyin gelişimini etkileyerek sinaptik devre oluşumunda rol oynayabileceği düşünülmektedir (Owen vd., 2005).

Şizofreni ile ilişkili yaygın varyantların kümülatif etkisini tek bir ölçüde özetleyebilmek amacıyla Psikiyatrik Genetik Konsorsiyumu (PGC) tarafından poligenik risk skorları (PRS-SCZ) geliştirilmiştir (Consortium vd., 2020). PRS-SCZ, bireyin genomunda hastalıkla ilişkilendirilen risk alellerinin ağırlıklı toplamına dayalıdır ve şizofreninin poligenik yapısını destekleyen önemli göstergelerden biridir (Visscher vd., 2009). Büyük örneklemelerde bu skorun bilişsel performans, sosyal işlevsellik, kortikal kalınlık ve beyaz madde bütünlüğü

gibi nörobiyolojik çıktılarla ilişkili olabildiği gösterilmiştir (Smeland vd., 2020). PRS-SCZ, özellikle aile öyküsü pozitif veya prodromal belirtiler gösteren bireyler gibi klinik yüksek risk gruplarının değerlendirilmesi ve alt fenotiplerin farklılaştırılması açısından değerli bir araç olarak görülmektedir.

Buna karşın PRS-SCZ, şizofreni riskinin yalnızca belirli bir kısmını açıklayabilmektedir. PRS-SCZ, nadir varyantları, yapısal genom değişikliklerini ve epigenetik süreçleri doğrudan yansıtmamaktadır. Dolayısıyla açıklayıcılığı örneklem özelliklerine ve çevresel maruziyet düzeylerine bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir (Ma ve Zhou, 2021). Son dönem çalışmalar, PRS-SCZ'nin çevresel risk faktörleriyle birlikte ele alındığında çok daha güçlü öngörü gücü kazandığını göstermiştir. Özellikle çocukluk çağı travmaları, kentsel yaşam, azınlık statüsü ve kanabis kullanımı gibi çevresel stresörlerin bütünsel olarak değerlendirildiği şizofreni için ekspozom skoru (ES-SCZ) ile PRS-SCZ'nin ortak analizleri, şizofrenide gen $\times$ çevre etkileşiminin klinik riskin şekillenmesinde merkezi bir rol oynadığını desteklemektedir (Guloksuz vd., 2019; Pries vd., 2020b; Pries vd., 2020c).

Bu bütüncül yaklaşım, genetik duyarlılığın çevresel stresörlere verilen biyolojik yanıtı nasıl modüle ettiğini daha net görmeyi mümkün kılmakta ve şizofreni etiyolojisinin çok boyutlu doğasını daha iyi açıklayan yeni modellerin geliştirilmesine katkı sunmaktadır.

1.1.2. Çevresel Maruziyetler

Şizofreninin ortaya çıkışında genetik duyarlılığa ek olarak yaşam boyu biriken çevresel stresörlerin önemli bir katkısı olduğu giderek daha net biçimde ortaya konmaktadır. Bu çevresel etkilerin büyük bir bölümü, nörogelişimsel süreçlerin en kırılgan olduğu prenatal dönem, erken çocukluk, ergenlik ve erken yetişkinlik gibi hassas gelişim evrelerinde etkisini göstermektedir (Howes ve Murray, 2014; Van Os vd., 2010).

Prenatal ve perinatal biyolojik stresörler, şizofreni riskinin en güçlü erken dönem belirleyicileri arasında gösterilmektedir (Stiles ve Jernigan, 2010; Entringer vd., 2011). Gebelik sırasında geçirilen influenza, rubella veya *Toxoplasma gondii* enfeksiyonlarının, maternal immün aktivasyon yoluyla fetal beyin gelişimini etkileyebildiği ve ileriki yaşamda psikoz riskini artırabildiği çeşitli çalışmalarla desteklenmiştir (Brown ve Derkits, 2010; Patterson, 2009). Artan maternal sitokin düzeylerinin plasental bariyeri aşarak mikroglyal hücreleri “priming” durumuna getirmesi, nöronal göç ve sinaptogenez gibi çeşitli süreçlerde

kalıcı yapısal değişiklikler oluşturabilmektedir (Meyer vd., 2006). Bunun yanı sıra doğum sırasında gelişen hipoksi, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı gibi obstetrik komplikasyonların, fetal beyinde iskemi ve oksidatif stres düzeylerini artırarak prefrontal ve hipokampal devrelerin gelişimini olumsuz etkileyebildiği belirtilmektedir (Cannon vd., 2002; Crow, 2003).

Erken çocukluk dönemindeki duygusal, fiziksel veya cinsel istismar, ihmal gibi travmatik deneyimler de şizofreni riskini artıran belirgin çevresel etmenler arasında yer almaktadır. Bu tür travmaların Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksında uzun süreli duyarlılık artışı oluşturduğu, glukokortikoid yanıtını yeniden programladığı ve bu etkilerin hipokampal hacim azalması, prefrontal kortikal işlevlerde bozulma ve stres yanıtında aşırı reaktivite ile ilişkilendirildiği bildirilmektedir (Oginga ve Mpofana, 2023; Varese vd., 2012; Zhou vd., 2011). Travmanın şiddeti ve süresi ile risk arasında anlamlı bir doz-yanıt ilişkisi bulunduğu, özellikle birden fazla travmaya maruz kalan bireylerde psikoz riskinin belirgin şekilde artabildiği yönünde bulgular bulunmaktadır (Varese vd., 2012).

Daha ileri yaş dönemlerinde etkili olan psikososyal stresörler de çevresel riskin temel unsurlarından birini oluşturmaktadır. Kronik ekonomik güçlükler, iş kaybı, ebeveyn veya eş kaybı gibi stres yaratan yaşam olaylarının genetik yatkınlığı bulunan bireylerde psikoz riskini artırabildiği gösterilmiştir (Guloksuz vd., 2015; Mısra vd., 2019). Kentsel yaşam ile psikoz riski arasındaki ilişki, çevresel risk faktörleri arasında en tutarlı biçimde rapor edilen bulgulardandır. Kentsel bölgelerde büyümenin şizofreni riskini yaklaşık 2,3 kat artırdığı, ayrıca bu riskin maruz kalınan sürenin artışıyla birlikte yükseldiği bildirilmektedir (Vassos vd., 2012). Bu ilişkinin fiziksel çevre koşullarından ziyade, sosyal izolasyon, düşük toplumsal bütünlük ve kişilerarası güvensizlik gibi kronik “sosyal stres” bileşenleriyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Van Os vd., 2010; Oliveira vd., 2016). Benzer biçimde, etnik azınlık statüsüne sahip bireylerde gözlenen risk artışının da ayrımcılık ve sosyal dışlanma gibi stresörlerle ilişkili olabileceği ve bu durumun "sosyal yenilgi hipotezi" ile uyumlu olduğu belirtilmektedir (Cantor-Graae ve Selten, 2005; Selten vd., 2013). Nörogörüntüleme çalışmaları, bu tür sosyal stresörlere maruziyetin amigdala ve singulat korteks gibi stres yanıtı bölgelerinde kalıcı işlevsel değişikliklerle ilişkili olabildiğini göstermektedir (Lederbogen vd., 2011).

Çevresel maruziyetlerin bir başka biçimi olan madde kullanımı, özellikle kanabis, genetik yatkınlığı bulunan bireylerde psikoz riskini artırabilmektedir. COMT Val158Met gibi

belirli genetik varyantlara sahip bireylerde ergenlik dönemindeki kanabis kullanımının psikotik belirtiler geliştirme olasılığını artırdığı bildirilmektedir (Caspi vd., 2005). Çocukluk travmalarının şiddeti, esrar kullanım sıklığı ve kentsel yaşam gibi çevresel faktörlerin birlikte ele alındığında risk üzerinde kademeli bir birikimsel etki oluşturabildiği belirtilmektedir (Van Os vd., 2010).

Genel olarak bu çevresel etkenlerin büyük çoğunluğunun farklı gelişim evrelerinde etki göstermelerine rağmen sosyal biliş ağlarında kalıcı nöroplastik değişikliklerle ilişkilendirilebileceği düşünülmektedir (Van Os vd., 2010). Bu çerçevede çevresel stresörlerin, genetik duyarlılıkla etkileşime girerek psikoz fenotipinin şekillenmesine katkıda bulunan çok katmanlı bir risk alanı oluşturduğu değerlendirilmektedir.

1.1.3. Gen × Çevre Etkileşimi ve Ekspozom Paradigması: Şizofrenide Bütüncül Risk Yaklaşımı

Gen-çevre etkileşimleri, bireylerin genetik çeşitliliklerine bağlı olarak çevresel maruziyetlerin hastalık riskine etkisinin değişkenlik gösterebileceğini ve aynı şekilde genetik varyantların etkilerinin mevcut çevresel koşullara bağlı olarak farklılaşabileceğini ifade etmektedir. Bu etkileşimler, hastalıkların ortaya çıkışı ve seyri üzerinde yalnızca genetik veya çevresel faktörlerin değil, her iki boyutun kesişiminden oluşan bir dinamiğin belirleyici olduğunu ortaya koymaktadır (Wahbeh ve Avramopoulos, 2021).

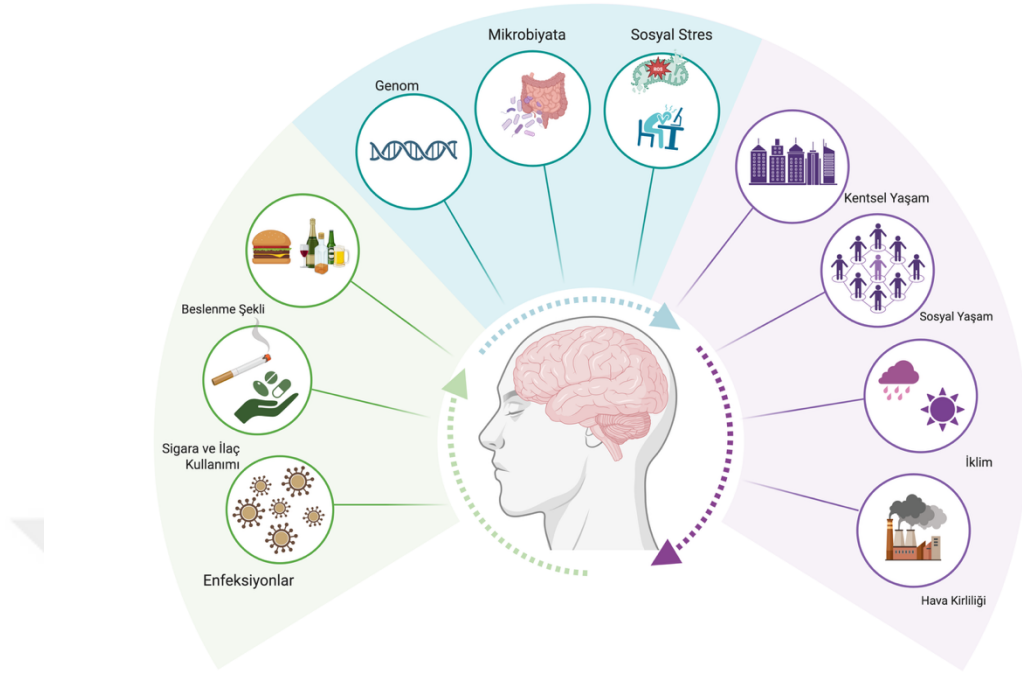
Şizofreni bu etkileşim modeline tipik bir örnek olup, genetik yatkınlık çevresel risklere karşı kırılganlık düzeyini belirleyen bir biyolojik zemin oluşturmaktadır. Erken yaşam stresörleri, travmatik deneyimler ve diğer çevresel maruziyetlerin gelişim süreci boyunca birikmesi, nörogelişimsel süreçler üzerinde kümülatif bir etki yaratabilmekte ve bu birikimin hastalık riskindeki bireysel farklılıklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Örneğin, *nöroligin 1 (NRG1)*, *beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF)* ve *Şizofrenide Bozulan Gen 1 (DISC1)* gibi nörogenezle ilişkilendirilen genlerdeki polimorfizmler, nesilden nesile aktarılabilen ve çevresel faktörlerin devreye girmesiyle (örneğin erken dönem stres ve travma gibi) nörogelişim üzerindeki olumsuz etkilerle ilişkili hale gelebilmektedir. (McEwen, 2007; Teicher vd., 2016).

İlk kez Dr. Christopher Wild tarafından ortaya atılan ekspozom terimi, "bir bireyin döllenme anından ölümüne kadar maruz kaldığı her türlü maruziyet" olarak tanımlanmıştır

(Wild, 2005). Bu kavram bireyin yaşamı boyunca maruz kaldığı tüm çevresel etkileri bütüncül bir biçimde değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Bu açıdan kimyasal ajanlar, biyolojik etkenler, fiziksel maruziyetler, beslenme, yaşam tarzı davranışları, toplumsal stresörler, psikososyal risk faktörleri, sosyoekonomik durum ve erken yaşam olumsuzlukları gibi çevresel girdilerin tamamını kapsayan çok boyutlu bir çerçeveye sunmaktadır (Wild, 2012; Gago-Ferrero vd., 2025). Ekspozom tanımı çevre, diyet, davranış ve endojen süreçlerden kaynaklanan maruziyetleri de kapsayacak şekilde yaşam boyu çevresel etkilerin ve ilişkili biyolojik tepkilerin kümülatif ölçüsü olarak daha da genişletilmiştir (Miller & Jones, 2014). Bu yaklaşım bireyin hastalık riskini yalnızca genetik yatkınlıkla açıklanamayacağını, genetik yapının, yaşam boyu çevresel maruziyetlerin ve epigenetik değişikliklerin birlikte değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır (Guloksuz vd., 2019). Bu açıdan ekspozom, özellikle çok faktörlü hastalıkların ele alınmasında önemli bir metodolojik yenilik olarak kabul edilmektedir (Vermeulen vd., 2020).

Şizofrenide ekspozom (ES-SCZ) yaklaşımını sistematik bir şekilde uygulayan araştırmacılardan biri olan Gülöksüz ve ark., erken yaşam olumsuzları, çocukluk çağı travmaları, kentsel yaşam, göçmenlik, sosyoekonomik zorluk, aile içi iletişim ve destek sorunları, madde kullanımı, doğum komplikasyonları gibi şizofreniyle ilişkisi güçlü çevresel risk faktörlerini içeren ağırlıklı bir skor sistemi geliştirmiştir (Guloksuz vd., 2018b) (Şekil 2.1). ES-SCZ, farklı çevresel risk faktörlerinin istatistiksel olarak ağırlıklandırılması yoluyla hesaplanmakta ve böylece çevresel yükün derecesini gösteren tekil bir parametre elde edilebilmektedir. Bu doğrultuda bireyin yaşam boyu çevresel risk yükü tek bir sayısal değere indirgenebilmektedir.

Gülöksüz ve arkadaşlarının çalışmaları, ES-SCZ'nin PRS-SCZ ile birlikte değerlendirilmesinin şizofreni riskine ilişkin öngörülerini güçlendirdiğini ortaya koymaktadır (Guloksuz vd., 2020). Örneğin, şizofreni spektrum bozukluğu tanısı almış geniş bir örnekleme PRS-SCZ ve ES-SCZ'nin bağımsız ve ortak ilişkileri analiz edilmiş ve şizofrenide gen x çevre etkileşimini destekleyen önemli kanıtlar ortaya konmuştur (Guloksuz vd., 2019). Benzer şekilde, ES-SCZ'nin, genel popülasyondan şizofreni hastalarını ayırt etmede, psikoz riskiyle ilişkili belirtileri öngörmeye ve fiziksel/ruhsal çıktılarla bağlantı kurmada anlamlı bir katkı sağlayabildiği bildirilmiştir (Erzin vd., 2021; Pries vd., 2021).



Şekil 2.1. Ekspozom paradigması çerçevesinde kümülatif maruziyetin şizofreni gelişimi ile ilişkisi.

Görseldeki renk kodları, bireyin yaşam süresi boyunca karşılaştığı çevresel maruziyet türlerini temsil etmektedir. Yeşil alan enfeksiyonlar, travma ve yaşam tarzı gibi bireye özgü spesifik durumları; mavi alan, bireyin genetik yapısı ve içsel biyolojisiyle ilgili durumları; pembe alan ise, bireyin kontrolü dışındaki geniş çevresel maruziyetleri temsil etmektedir. Bu alanlardaki faktörlerin hiçbirisi tek başına değil, yaşam boyu süren kümülatif etkileri ile birleşerek beyin gelişimi ve fonksiyonları üzerinde belirleyici bir rol oynamakta ve şizofreni patolojisine zemin hazırlamaktadır. Created in BioRender. CETINKAYA, F. (2025) <https://BioRender.com/5yx5jt9>

1.2. Şizofrenide Erken Yaşlanma

Şizofreni, yalnızca genç yetişkinlik döneminde ortaya çıkan bir nöropsikiyatrik bozukluk olarak değil, aynı zamanda bazı sistemik ve hücrel göstergeler açısından hızlanmış ya da erken yaşlanma eğilimleriyle de ilişkilendirilmektedir (Polho vd., 2015, Chrusciel vd. 2022). Klinik gözlemler, şizofreni hastalarının beklenen yaşam süresinin genel popülasyona kıyasla yaklaşık 15–20 yıl daha kısa olduğunu ve bu mortalite farkının önemli bir bölümünün intihardan ziyade yaşlanmayla ilişkili doğal nedenlerden kaynaklanabileceğini göstermektedir. Kardiyovasküler hastalıklar, Tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve osteoporoz gibi yaşlılıkla ilişkili durumların, şizofreni hastalarında kronolojik yaşlarına göre daha erken dönemde ortaya çıkabildiği belirtilmektedir (Saha vd., 2007). Yaşam tarzı faktörleri ve antipsikotik ilaçların etkileri bu duruma kısmen katkı sağlayabilse de ilaca başlanmamış veya ilk atak hastalarında dahi glukoz tolerans bozukluğu ve insülin direnci gibi metabolik yaşlanma göstergelerinin

gözlenmesi, hızlanmış yaşlanma süreçlerinin hastalığın biyolojik temelinde yer alabileceğini düşündürmektedir (Fernandez-Egea vd., 2009b; Zhang vd., 2015).

Sağlıklı bireylerde doğal yaşlanma süreci ilerledikçe bilişsel işlevlerde belirgin değişiklikler ortaya çıkmakta, özellikle bilişsel işleme hızı, sözel epizodik bellek ve yüksek bilişsel yük gerektiren bilgi işleme alanlarında performans düşüşleri gözlenmektedir (Bowie ve Harvey, 2006). Şizofrenide ise bilişsel bozulmaların hem daha sık hem de genel popülasyona kıyasla daha erken dönemlerde ortaya çıkması, bu hastalıkta öne sürülen hızlanmış/erken yaşlanma hipotezini destekleyen önemli kanıtlardan biri olarak kabul edilmektedir (Haas vd., 2022; Kirkpatrick vd., 2008). Şizofrenideki bilişsel bozulmanın, hastalığın premorbid ve prodromal dönemleri arasındaki süreçte belirginleştiği ve şiddetli bir performans düşüşü ile kendini gösterdiği bildirilmektedir. Öyle ki, sağlıklı bireylerde yıllar içinde ortaya çıkan bilişsel gerileme, şizofreni hastalarında birkaç ay ile birkaç yıl gibi çok daha kısa sürelerde gözlenebilmektedir. Örneğin, 50–60 yaş aralığındaki şizofreni hastalarının epizodik sözel bellek ve işleme hızı testlerindeki performanslarının, 70–80 yaşındaki sağlıklı bireylerle benzer olduğu, benzer şekilde, 50–60 yaş aralığındaki sağlıklı bireylerin, aynı yaş grubundaki şizofreni hastalarına kıyasla belirgin derecede daha iyi bir performans profiline sahip olduğu bildirilmiştir (Kirkpatrick vd., 2008).

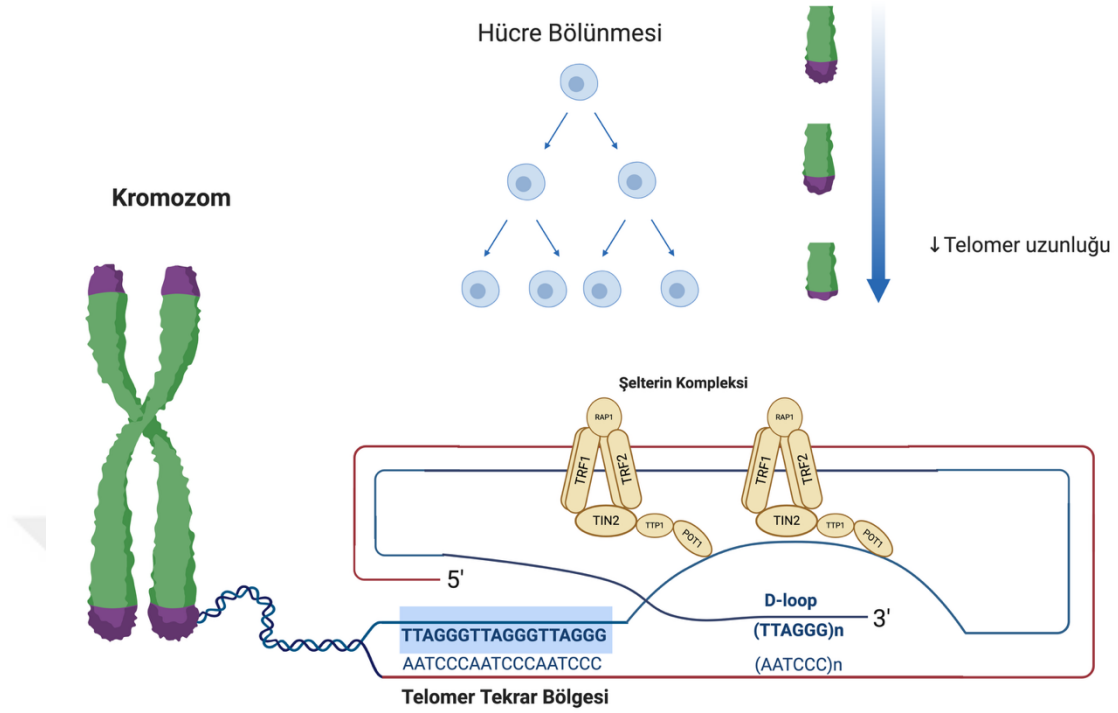
Şizofrenide erken yaşlanma hipotezini güçlendiren ek klinik ve fizyolojik bulgular da mevcuttur. Örneğin, yaşlanma ile birlikte artış gösteren nabız basıncı, genel popülasyonla karşılaştırıldığında şizofreni hastalarında anlamlı ölçüde daha yüksek bildirilmiştir (Fernandez-Egea vd., 2009b). Benzer şekilde, normalde yaşlanmayla ilişkili olan testosteron düzeylerindeki düşüş, erkek şizofreni hastalarında daha erken yaşlarda gözlenebilmektedir (Fernandez-Egea vd., 2011). Ayrıca yaşlanma ile ortaya çıkan Tip 2 diyabet ve diğer metabolik bozuklukların, kullanılan antipsikotik ilaçlardan bağımsız olarak, şizofreni hastalarında genel popülasyona kıyasla daha sık ve daha erken yaşlarda görüldüğü bildirilmektedir (Fernandez-Egea vd., 2009a; Thakore vd., 2002; Gao & Synder 2021).

Moleküler düzeyde, şizofrenide hızlanmış yaşlanma hipotezini destekleyen bulgulardan biri, hastaların sağlıklı kontrollere kıyasla daha kısa telomer uzunluklarına sahip olduğunun çeşitli çalışmalarda bildirilmiş olmasıdır (Ayora vd., 2022; Cevik vd., 2019; Czepielewski vb., 2016; Polho vd., 2015). Nitekim geniş çaplı meta-analizler, şizofreni hastalarında lökosit telomer uzunluğunun (LTL) kontrollere göre daha kısa olma eğilimi gösterdiğini desteklemektedir (Ayora vd., 2022; Polho vd., 2015). Bu kısılmanın, yalnızca

hücrel bölünmeye bağı doğa bir süreçten ibaret olmayıp, kronik sistemik inflamasyon, artmış oksidatif stres yükü ve HPA aksı düzenindeki bozulmaların oluşturduğu “allostatik yükün” genom üzerindeki birikimli etkilerini yansıtabileceği ileri sürülmektedir (Wolkowitz vd., 2011). Ayrıca erken yaşam travmaları, sosyal izolasyon ve kronik stres gibi çevresel etkenlerin HPA aksının uzun süreli aktivasyonuna yol açarak glukokortikoid direncini artırdığı ve telomeraz aktivitesinin baskılanması üzerinden telomer aşınmasını hızlandırabileceği yönünde bulgular bulunmaktadır (Kotrschall vd., 2007; Kao vd., 2008; Riley vd., 2018; Thurin vd., 2025).

1.3. Telomer Yapısı ve Telomer Sürdürme Mekanizmaları

Telomerler, doğrusal kromozomların uçlarında bulunan ve tekrarlayan dizilerden oluşan özel DNA bölgeleridir. İnsan hücrelerinde telomer uzunluğu yaklaşık 10–15 kb arasında değişmekte olup sıralı (TTAGGG)n tekrar dizileriyle karakterizedir. Hücre bölünmeleri sırasında uç replikasyon problemi nedeniyle telomer dizilerinde her bölünmede yaklaşık 50–300 baz çifti kadar kısalma meydana gelmektedir (Liu vd., 2004). Her mitoz bölünmede, telomerik tekrar dizilerinin bir kısmının kaybedildiği Şekil 2.2.'de şematik bir biçimde sunulmuştur. Bu kademeli kayıp zamanla genom bütünlüğünün zayıflamasına ve hücrel yaşlanma süreçlerinin hızlanmasına katkı sağlayabilmektedir. Bu nedenle telomerlerin, kromozomal stabilitenin korunmasında ve hücrelerin replikatif ömrünün sınırlandırılmasında temel bir düzenleyici unsur olduğu kabul edilmektedir (Aubert vd., 2012). Her hücre bölünmesinde ortaya çıkan bu fizyolojik kısalma, proliferatif kapasitesi yüksek hücrelerde telomeraz aktivitesi ve diğer telomer sürdürme mekanizmaları tarafından kısmen dengelenmektedir, ancak lökositler gibi sınırlı telomeraz aktivitesine sahip somatik hücrelerde telomer erozyonu daha belirgin şekilde birikmektedir (Aubert ve Lansdorp, 2008; Blackburn, 2001).



Şekil 2.2. Hücrelerde telomer kısalmasının şematik gösterimi.

Her mitoz bölünmede, telomerik tekrar dizilerinin (insanda TTAGGG) bir kısmı kaybedilerek telomer boyunun kısaldığı şematik bir gösterimle aktarılmıştır. Altı alt birimden oluşan shelterin kompleksi (TRF1, TRF2, RAP1, TIN2, TPP1 ve POT1), telomer bütünlüğünü korumak üzere organize olmuştur. TRF1 ve TRF2 homodimerleri çift sarmallı telomerik DNA tekrarlarına (TTAGGG) bağlanırken, POT1 proteini tek sarmallı 3' çıkıntısını (G-overhang) kaplayarak stabilize eder. TIN2, TPP1 ve RAP1 proteinleri ise bu ana bileşenleri birbirine bağlayan bir iskele görevi görerek kompleksin kromozom ucuna tutunmasını sağlar ve DNA hasar yanıtını engeller. Created in BioRender. CETINKAYA, F. (2026) <https://BioRender.com/fp4qxz6>

Telomeraz aktivitesinin sınırlı olduğu somatik hücrelerde bu ilerleyici kayıp, genomik kararlılığı tehdit eden bir düzeye ulaştığında, DNA hasar yanıtı mekanizmaları tetiklenir ve hücre replikatif yaşlanma fazına girer.

Telomerler, TRF1, TRF2, TIN2, POT1, TPP1 ve RAP1 proteinlerinden oluşan şelтерin kompleksi tarafından korunmaktadır (De Lange, 2005). Şelтерin (telesom), telomer ucunun kendi üzerine katlanıp T-ilmek yapısını oluşturmasını sağlayarak kromozom ucunun serbest bir DNA kırığı gibi algılanmasını engeller (Griffith vd., 1999). Böylece DNA hasar yanıtı mekanizmalarının gereksiz yere aktive olması önlenir (Şekil 2.2.).

Şelтерin bileşenlerinin işlev kaybı veya telomerlerin kritik düzeyde kısalması durumunda bu koruyucu yapı bozulmaktadır. Bunun sonucunda telomer ucu ATM/ATR aracılı DNA hasar yanıtını tetiklemekte, p53 üzerinden hücre döngüsünün durdurulması, kalıcı

hücrel yaşlanma (senesens) veya apoptoz süreçleri devreye girmektedir (Maréchal ve Zou, 2013). Kısacası şeltilerin bütünlüğündeki bozulma, telomerin koruyucu işlevini ortadan kaldırarak hücrenin hasar yanıtı moduna geçmesine yol açmaktadır (Fagagna vd., 2003).

1.3.1. Fizyolojik Stres Yanıtı ve Telomer Dinamikleri

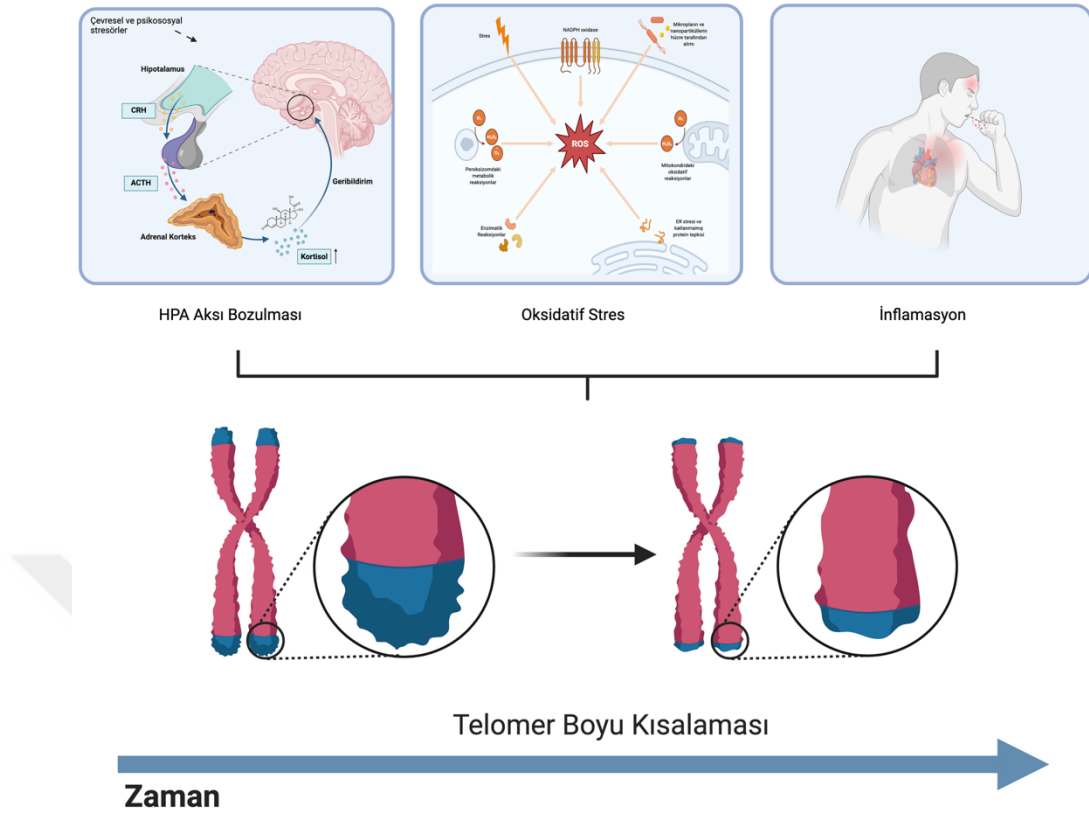
Telomer kısalması yalnızca hücrel bölünmenin doğal bir sonucu olmayıp, aynı zamanda kronik stres, sistemik inflamasyon ve artmış oksidatif yük gibi çevresel ve hücrel stresörlerin uzun vadeli birikimini de yansıtmaktadır (Epel vd., 2004; Von Zglinicki, 2002; Okusaga 2013). Telomer dizilerinin guanin açısından zengin yapısı (TTAGGG tekrarları), bu bölgeleri Reaktif Oksijen Türleri'ne (ROS) karşı özellikle hassas hale getirmektedir. Guanin, kimyasal olarak oksidasyona en duyarlı baz olduğundan, ROS'un hedefi haline gelerek kolaylıkla 8-oxo-7,8-dihidroguanin (8-oxoG) gibi oksidatif lezyonlara dönüşebilmektedir (Houben vd., 2008).

Bu lezyonlar, telomerik DNA'nın replikasyonu sırasında DNA polimerazın ilerlemesini zorlaştırarak replikasyon çatalının ilerleyişinin engellenmesine ve telomer bölgelerinde hızlanmış kayıplara neden olabilmektedir. Dahası, telomerik bölgelerde özellikle baz eksizyon tamiri olmak üzere DNA tamir mekanizmalarının etkinliği genoma kıyasla daha sınırlıdır. Bu durum oksidatif hasarın temizlenmeden birikmesine ve her hücre bölünmesinde telomer erozyonunun artmasına yol açmaktadır (Von Zglinicki, 2002). Bu nedenle oksidatif stres, telomer bütünlüğünü doğrudan etkileyen ve tamir kapasitesini azaltarak kısalmayı hızlandıran temel biyolojik etkenlerden biri olarak değerlendirilmektedir.

Oksidatif stresin telomer bütünlüğüne olan etkilerinin yanı sıra, psikososyal stresörlerin biyolojik yanıt sistemlerini sürekli uyarması da telomer kısalmasını şekillendiren bir başka önemli süreçtir (Cohen vd., 2007). Çevresel ve psikososyal stresörlerin telomer kısalmasına katkıda bulunan temel biyolojik mekanizmalarından birisi, Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal (HPA) aksının kronik olarak etkinleşmesi olduğu düşünülmektedir. Uzun süreli stres durumlarında artan HPA aksı aktivitesi, kortizol düzeylerinin yükselmesine yol açar. Bu durum proinflamatuvar sitokin üretimini destekleyerek hem mitokondri kaynaklı ROS üretimini artırabilmekte hem de hücre içi antioksidan savunmayı zayıflatabilmektedir (Choi vd., 2008; Epel vd., 2004; Zalli vd., 2014) (Şekil 2.3.).

Telomer bütünlüğü ile mitokondriyal fonksiyonlar arasında çift yönlü, geri besleyici bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Telomer hasarı p53 aracılığıyla mitokondri yapısını olumsuz etkileyebilmekte, buna karşılık bozulmuş mitokondri daha fazla ROS üreterek telomerlerdeki hasarın artmasına zemin hazırlayabilmektedir (Sahin vd., 2011). Mitokondriyal disfonksiyonun belirginleşmesiyle ROS üretimi daha da yükselmekte ve telomer kaybının derinleştiği döngünün devamına neden olabilmektedir. Bu karşılıklı etkileşim, hem telomerlerde hem mitokondride hasarı artırarak hücrel yaşlanmayı hızlandıran önemli bir süreç olarak değerlendirilmektedir (Passos vd., 2007). Bu mekanizmanın özellikle stres ve inflamasyon yükünün yüksek olduğu koşullarda daha belirgin hale geldiği ve telomer kaybının doğrusal olmayan bir hızlanma göstermesine katkıda bulunabileceği belirtilmektedir (Barnes vd., 2019) (Şekil 2.3.).

Telomer biyolojisini etkileyen bir diğer önemli süreç ise inflamasyondur. Kronik inflamasyon, bağışıklık hücrelerinde proliferasyon hızını artırarak telomerlerin bölünmeye bağlı ksalmasını hızlandırabilmektedir (Jurk vd., 2014). Ayrıca inflamasyonun başlıca düzenleyicilerinden birisi olan ve stres koşullarında etkinleşen NF- κ B yolağının sürekli aktivasyonu, telomer uzamasında rol alan telomeraz (hTERT) ekspresyonunu baskılayabilmekte ve aynı zamanda mitokondri kaynaklı ROS üretimini artırabilmektedir (Yin vd., 2000). Artan inflamatuvar sinyallerin mitokondriyel ROS oluşumunu tetiklemesi, telomer uzamasını sınırlandırarak oksidatif hasara bağlı ksalmayı daha da belirgin hale getirebilmektedir (Passos vd., 2007). Bu nedenle telomer uzunluğu, bireyin yaşam boyu maruz kaldığı stres, inflamasyon ve oksidatif yükün hücrel düzeydeki birikimini yansıtan önemli bir biyolojik gösterge olarak değerlendirilmektedir (Epel vb., 2009; O'Donovan vd., 2012; Solh ve Cevher, 2025)(Şekil 2.3.).



Şekil 2.3. Fizyolojik stres yanıtı ve telomer boyu kısalması arasındaki etkileşim.

Şemanın sol üst kısmında görüldüğü üzere, psikososyal stres Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal (HPA) aksını aktive ederek kortizol düzeylerini yükseltmektedir. Orta üst panelde, stresle birlikte artan oksidatif yükün reaktif oksijen türleri (ROS) üretimini artırdığı, bunun da telomeraz aktivitesini baskılayarak telomerik DNA'da oksidatif hasarı tetiklediği gösterilmektedir. Sağ üst panelde ise kronik inflamatuvar yanıtın hücresel stres baskısı yaratarak telomer kısalmasını hızlandığı şematik bir gösterimle aktarılmıştır. Bu mekanizmalar bir arada, stresin çoklu biyolojik yollar üzerinden telomer bütünlüğünü bozduğunu ve hızlanmış biyolojik yaşlanmaya katkıda bulunduğunu göstermektedir. Bu durum, her hücre bölünmesinde meydana gelen doğal telomer kısalmasını hızlandırır (hızlandırılmış erozyon). Kritik derecede kısalmış telomerler, DNA hasar yanıtını tetikleyerek hücrenin yaşlanmasına (senesens) veya ölümüne (apoptoz) neden olur, bu da doku yaşlanmasına ve yaşa bağlı hastalıklara zemin hazırlar. Created in BioRender. CETINKAYA, F. (2026) <https://BioRender.com/suj6eyj>

Şizofreni etiyolojisinde çevresel faktörleri inceleyen çalışmaların büyük bölümünde, tıpkı aday gen yaklaşımında olduğu gibi, genellikle hipotez güdümlü bir şekilde tek bir maruziyetin belirli bir sonuca etkisi değerlendirilmektedir. Ancak çevresel risk faktörlerinin bağımsız süreçler olmadığı; çocukluk çağı travması öyküsü bulunan bireylerde ileri yaşamda esrar kullanım riskinin artması örneğinde olduğu gibi, bu faktörlerin birbiriyle etkileşim halinde olduğu görülmekte ve her bir maruziyetin şizofreni gelişimi için farklı risk katsayılarına sahip olduğu bilinmektedir (Guloksuz vd., 2018a). Bu nedenle şizofrenide çevresel faktörlerin karmaşık ve dinamik etkileşimlerini dikkate alan bütüncül yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmanın temel amacı, şizofreniyle ilişkili çevresel maruziyetlerin birikimli etkisini yansıtan ES-SCZ ile telomer uzunluğu arasındaki ilişkiyi, şizofreni hastaları, etkilenmemiş biyolojik kardeşler ve sağlıklı kontrollerden oluşan üçlü örnekleme ilk kez bütüncül bir yaklaşımla incelemektir. Böylece, çevresel yükün hücrel yaşlanma göstergesi olan telomer biyolojisi üzerindeki olası etkilerinin, farklı klinik risk düzeylerine sahip gruplar arasında nasıl değiştiğinin ortaya konulması hedeflenmiştir.

Bu çalışmada ayrıca amaçlanan, cinsiyet, yaş ve eğitim düzeyi gibi temel sosyodemografik özelliklerin yanı sıra psikoza yatkınlık, şizotipi ve diğer nöropsikiyatrik endofenotiplerin, hem telomer uzunluğu hem de ES-SCZ ile ilişkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu analizler ile çevresel ve genetik duyarlılığın biyolojik yaşlanma belirteçleriyle nasıl kesiştiğine dair daha kapsamlı bir çerçeve sunulması hedeflenmiştir.

Bu tez çalışmasında aşağıdaki hipotezler test edilmiştir:

1. Şizofreni hastaları, etkilenmemiş kardeşler ve sağlıklı kontroller telomer uzunluğu açısından hiyerarşik olarak farklıdır (Hasta < Kardeş < Kontrol).
2. Gruplar arasında ES-SCZ düzeyleri bakımından hiyerarşik bir farklılık vardır (Hasta > Kardeş > Kontrol).
3. ES-SCZ ile telomer uzunluğu arasında negatif bir ilişki söz konusudur.
4. Psikolojik endofenotipler (psikoz yatkınlığı, şizotipi, işlevsellik), telomer uzunluğu ile ilişkilidir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Örneklem ve İlişkili Veri Yönetimi

Çalışmanın örnekleme, Ankara Üniversitesi Beyin Araştırmaları Uygulama ve Araştırma Merkezi (AÜBAUM) Biyobankasında mevcut olan ve Avrupa Birliği 7. Çerçeve Programı destekli European Network of National Schizophrenia Networks Studying Gene-Environment Interactions (EU-GEI) projesinin Türkiye ayağında (WP-6) aşağıda belirtilen dahil edilme ölçütlerini karşılayan ve DNA örneklerinin anonimleştirilmiş olarak diğer genetik araştırmalarda kullanılmasına ilişkin bilgilendirilmiş onam vermiş 400 şizofreni hastası, 400 etkilenmemiş kardeş ve 400 klinik dışı kontrol olmak üzere toplam 1.200 kişiden oluşmuştur.

Hastalar İçin Dahil Edilme Ölçütleri:

- Hastalıklar ve Sağlık Problemlerinin Uluslararası İstatistiksel Sınıflamasına (ICD-10) göre şizofreni tanısı almak
- Şizofreni tanısı bulunmayan bir kardeşinin bulunması
- 18 - 50 yaş arasında olmak

Hastalar İçin Hariç Tutma Ölçütleri:

- Psikotik bozukluğun genel tıbbi duruma bağlı olması
- Psikotik belirtilerin alkol ya da diğer maddelerin kullanımına bağlı gelişmiş olması
- Zeka düzeyinin (IQ) 70'in altında olduğunun objektif ölçümlerle saptanmış olması ya da klinik değerlendirme sonucunda zihinsel yetersizlik bulunduğunun belirlenmesi

Etkilenmemiş Kardeşler İçin Dahil Edilme Ölçütleri:

- Şizofreni tanısının bulunmaması
- 18 - 50 yaş arasında olması
- Okuma-yazma bilmek

Etkilenmemiş Kardeşler İçin Hariç Tutma Ölçütleri:

- Zeka düzeyinin (IQ) 70'in altında olduğunun belgelenmiş olması ya da klinik değerlendirme sonucunda zihinsel yetersizlik saptanması
- Okur-yazar olmama durumu
- Antipsikotik tedavi kullanım öyküsünün bulunması

Klinik Dışı Kontrol Grubu İçin Dahil Edilme Ölçütleri:

- Cinsiyet, yaş, gelişim düzeyinden beklenebilecek olan yaşam koşulları, eğitim düzeyi ve ekonomik düzey kotaları bakımından hasta ve kardeş grubuyla benzer özelliklere sahip olmak

Klinik Dışı Kontrol Grubu İçin Hariç Tutma Ölçütleri:

- Zeka düzeyinin (IQ) 70'in altında olduğunun belgelenmiş olması ya da klinik değerlendirme sonucunda zihinsel yetersizlik saptanması
- Okur-yazar olmama durumu
- Antipsikotik tedavi kullanım öyküsünün bulunması

2.1.1. Demografik, Klinik ve Nöropsikolojik Veri Yönetimi

Çalışmaya dahil edilen bireylerin demografik özellikleri, klinik ve nöropsikolojik değerlendirmeleri daha önceden EU-GEI projesi kapsamında tamamlanmış olup aşağıda belirtilen ölçüm araçlarıyla elde edilmiştir.

2.1.1.1. Sosyodemografik Değerlendirme Araçları

Sosyodemografik Bilgi Formu: EU-GEI çalışmasında kullanılmış olan kapsamlı sosyodemografik bilgi formundan edinilmiş olan cinsiyet, yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) gibi sosyodemografik bilgileri içermektedir.

Çocuklukta Bakım ve İstismar Edilme Deneyimleri (Childhood Experiences of Care and Abuse): Kişinin geçmişindeki çocukluk dönemi travmaları değerlendirilmiştir (Smith vd., 2002).

Tütün, Alkol, Esrar ve Diğer Madde Kullanımları Değerlendirme Formu: EU-GEI çalışmasında kullanılmış olan bu değerlendirme formu tütün, alkol, esrar gibi madde kullanımları öyküsünü geçmişte ve şimdi olmak üzere ayrıntılı olarak değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır (Stirling vd., 2008).

Sosyal Çevre Ölçüm Aracı (Social Environment Assessment Tool): EU-GEI için geliştirilmiş kişinin çevresini güven ve kooperasyon anlamında değerlendirmesi için oluşturulmuştur.

Tehdit edici olaylar listesi (List of Threatening Experiences): Yaşamdaki tehdit edici tecrübelerin değerlendirildiği bir ölçüm aracıdır (Brugha vd., 1985).

2.1.1.2. Klinik ve Nöropsikolojik Değerlendirme Araçları

Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (The Scale for the Assessment of Negative Symptoms/ SANS): Şizofrenide negatif belirtilerin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesini sağlamak için geliştirilen ilk araçtır. Negatif semptomların beş farklı yönünü değerlendiren beş ölçekten oluşmaktadır (Andreasen, 1989).

Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (The Scale for the Assessment of Positive Symptoms/ SAPS): Şizofrenideki pozitif semptomları ölçmek için bir derecelendirme ölçeğidir. SAPS 4 alana bölünmüştür ve her bir alan içinde ayrı semptomlar 0 (yok) ile 5 (şiddetli) arasında derecelendirilmiştir (Andreasen ve Olsen, 1982).

Toplumda Psikoz Yaşantıları Değerlendirme Ölçeği (Community Assessment of Psychic Experiences / CAPE): Toplumda görülen psikotik deneyimlerin değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır. Kişinin deneyimlerini 0 (hiçbir zaman) ile 4 (neredeyse her zaman) arasında kendisinin derecelendirdiği ölçek toplam 42 sorudan oluşmaktadır (Pignon vd., 2019).

Şizotipi İçin Yapılandırılmış Görüşme Ölçeği-Gözden Geçirilmiş Form (The Structured Interview for Schizotypy-Revised / SIS-R): Psikotik hastaların yakınlarında ve genel popülasyonda şizotipal belirti ve görünimleri ölçmek için kullanılmıştır (Kendler vd., 1989; Vollema ve Ormel, 2000).

İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği (Global Assessment of Functioning / GAF): 0 ila 100 arasında bir ölçüm aralığında bireyin genel işlevselliğini değerlendiren bir ölçüm aracıdır (Hall, 1995).

Bozulmuş Yüz Afekti Tanıma Görevi (The Degraded Facial Affect Recognition Task / DFAR): Bu test duygu tanımının bir ölçüsü olarak geliştirilmiştir. 2 erkek ve 2 kadın oyuncunun yüzlerinin fotoğrafları görsel kontrastı %30 azaltan bir filtreden geçirilerek katılımcılara sunulmuştur. Kızgın, korkulu, mutlu ve nötr olmak üzere dört farklı duygulanımın toplamda 64 deneme olacak şekilde katılımcılar tarafından bir buton yardımıyla betimlenmesi istenmiştir (Van't Wout vd., 2007).

2.2. Şizofreni için ES-SCZ Hesaplanması

Şizofreniyle ilişkili çevresel maruziyetler arasında karşılıklı ilişkiler bulunması, bu değişkenlerin doğrudan toplanmasıyla oluşturulacak bir risk skorunun yanıltıcı olma potansiyelini artırabilmektedir. Bu nedenle Pries vd. (2019), maruziyetlerin birbiriyle korelasyonlarını ve her bir maruziyetin şizofreni riskine katkısının farklı ağırlıklarda olduğunu dikkate alan ES-SCZ bileşik ölçütünü geliştirmiştir. Bu skor, çocukluk çağı olumsuzlukları (fiziksel/ duygusal/ cinsel istismar, ihmal, zorbalık), esrar kullanımı, işitme bozukluğu ve kış doğumu gibi güçlü çevresel belirleyicileri kapsamaktadır. Adı geçen çalışmada ES-SCZ'nin oluşturulmasında iki aşamalı bir yaklaşım kullanılmıştır:

1. Eğitim veri seti: EU-GEI vaka-kontrol örnekleme
2. Doğrulama veri seti: GROUP çalışması (hastalar, etkilenmemiş kardeşler, sağlıklı kontroller)

Eğitim veri setinde her çevresel maruziyet ikili değişken olarak tanımlanmış (0 = yok, 1 = var) ve şizofreni tanısını yordamadaki ağırlıklarını tahmin etmek amacıyla dört farklı tahmine dayalı model uygulanmıştır: Lojistik regresyon (LR), Gaussian Naive Bayes (GNB), LASSO ve Ridge regresyon.

Bu modellerden elde edilen katsayılar, her maruziyetin şizofreni riskine katkısını yansıtan önem ağırlıkları olarak kabul edilmiştir.

Her birey için ES-SCZ şu şekilde elde edilmiştir:

$$ES-SCZ = \sum (\text{maruziyet varlığı} \times \text{model katsayısı})$$

Böylece yalnızca maruziyetlerin sayısını değil, her bir maruziyetin risk büyüklüğünü dikkate alan ağırlıklı bir toplam elde edilmiştir. Pries vd. (2019), farklı algoritmalar arasından özellikle lojistik regresyondan elde edilen katsayıların hem yorumlanabilirlikleri hem de tutarlı performansları nedeniyle sonraki analizlerde tercih edilebileceğini bildirmiştir (Pries vd., 2019).

GROUP doğrulama örnekleme uygulandığında, ES-SCZ'nin, şizofreni hastalarını kontrollerden ayırt ettiği, kardeşlerin skorunun hastalardan düşük, kontrollere göre daha yüksek olduğu, psikoz belirtilerinin artışıyla doz–yanıt ilişkisi gösterdiği bildirilmiştir (Guloksuz vd., 2019; Pries vd., 2019; Pries vd., 2020a). ES-SCZ ayrıca şizotipi, psikoz riski ve genel ruhsal sağlık göstergeleriyle de ilişkili bulunmuştur.

Bu nedenle bu tez çalışmasında ES-SCZ, kümülatif çevresel yükün hesaplanmasında tercih edilmiş, özetle bireylerin çevresel maruziyetleri dikotomik biçimde kodlanmış (0/1) ve Pries ve ark. tarafından bildirilen lojistik regresyon katsayıları kullanılarak ES-SCZ skoru hesaplanmıştır. Böylece literatürle uyumlu bir yöntem izlenmiş ve elde edilen skorların önceki çalışmalarla karşılaştırılabilir olması sağlanmıştır.

2.3. Telomer Boyu Analizi

Telomer uzunluğu ölçümü için literatürde çok sayıda teknik tanımlanmış olsa da en uygun yöntemin belirlenmesi çeşitli parametrelere dayanmaktadır. Bu süreçte, çalışmanın amacı, analiz edilecek örnek sayısı ve kullanılan biyolojik materyalin niteliği (interfaz çekirdeği, metafaz kromozomları veya DNA konsantrasyon düzeyi) belirleyici faktörlerdir. Cawthon (2003) tarafından tanımlanan yöntem, telomer tekrar dizilerinin (T) ve referans olarak seçilen tek kopya bir genin (S) spesifik primerler kullanılarak çoğaltılması ve birbirlerine oranlanması (T/S) prensibine dayanır. Bu oran, ortalama telomer uzunluğunu yansıtmaktadır. Yöntem, özellikle az miktarda DNA gerektirmesi, hızlı olması ve mitoz aktivitesi gerektirmemesi nedeniyle geniş çaplı popülasyon taramaları ve epidemiyolojik analizler için son derece elverişlidir (Cawthon vd., 2003). Bu tez çalışmasında da T/S oranları üzerinden telomer boyları saptanmıştır (Cawthon vd., 2003).

2.3.1. DNA Örneklerinin Hazırlanması

Patolojik süreçlerin çoğunun beyin dokusunu ilgilendirdiği psikiyatrik bozukluklar için tek seçenek post-mortem beyin dokularının bu amaçla kullanılması gibi görünmektedir. Ancak, bilindiği gibi post-mortem beyin dokusu örneklerinin i) pratikte elde edilmesinin güç olması, ii) örneklerle ilişkili klinik ve çevresel maruziyet vb. verilerin sınırlı olması ve iii) nörogelişimsel süreçleri yansıtmadaki kısıtlılıklar bu örneklerin kullanımını çok büyük oranda kısıtlamaktadır (Khavari ve Cairns, 2020). Post-mortem beyin dokularına alternatif olarak, yaşayan hastalarda daha rahat erişilebilir olan kan, serum vb. periferik dokularda genomik ve epigenomik analizler yapılabilmektedir. Bu durum doğal olarak periferik dokularda gerçekleştirilen genomik/epigenomik analizlerin beyin dokusunu ne kadar yansıttığı sorusunu akla getirmektedir. Yapılan hayvan ve insan çalışmaları erken-yaşam olumsuzlukları vb. stresli koşulların veya yaşam boyu maruz kalınan diğer çevresel faktörlerin neden olduğu genomik/epigenomik değişikliklerinin sadece beyin dokusuna sınırlı kalmayıp sistem-boyu etkileri nedeni ile periferik dokularda da tespit edilebileceklerini desteklemektedir (Davies vd., 2012; Provençal vd., 2012; Wang vd., 2012).

Telomer uzunluğu, çekirdekli hücrelere sahip tüm doku tiplerinde belirlenebilmektedir. Bu nedenle kolaylıkla ve invaziv olmayan bir şekilde elde edilebilen kan hücrelerinde telomer boyu kapsamlı bir şekilde araştırılmaktadır. Yakın zamanda, yapılan bir çalışmada kan ve kan dışı dokular dahil olmak üzere 20'den fazla doku türünde telomer boyu varyasyonlarını karakterize edilmiş ve telomer boyunun genel olarak farklı insan doku tipleri arasında pozitif yönde bir korelasyon gösterdiğini bildirilmiştir (Demanelis vd., 2020).

Tüm bu nedenlerden ötürü bu çalışmada telomer boyu ölçümleri için periferik kandan elde edilmiş DNA örnekleri kullanılmıştır. Daha önceden konsantrasyonları belirlenmiş olan DNA örnekleri, AÜBAUM Moleküler Nörobilim Laboratuvarı ve Biyobankasından elde edilmiş olup, telomer boyu ölçümlerinde kullanılmak üzere 5 ng/uL olacak şekilde dilüe edilmiştir.

2.3.2. Kantitatif Gerçek Zamanlı PCR (qRT-PCR)

20 ng kalıp DNA, her birisi telomer bölgeleri ve *36B4* (tek kopya referans gen) için aşağıda dizisi verilen özgün primer çiftleri ve reaksiyon koşullarında iki farklı run'da olacak

şekilde LightCycler® 480 SYBR® Green I Master kiti (ROCHE, _Katalog No: 04887352001) kullanılarak çoğaltılmıştır.

Çizelge 2.1. aTL-qPCR analizinde kullanılacak primer sekansları ile reaksiyon parametreleri

Telomer için hazırlanan karışım	36B4 için hazırlanan karışım
LightCycler®480 SYBR®Green I Master 10 µL	LightCycler®480 SYBR®Green I Master 10 µL
Telomer Primer F (2 µM) 0,5 µL 5'-CGGTTTGTGTTGGGTTTGGGTTTGGGTTTGG GTTTGGGT-3'	36B4 Primer F (2 µM) 0,5 µL 5'-CAGCAAGTGGGAAGGTGTAATCC-3'
Telomer Primer R (2 µM) 0,5 µL 5'-GGCTTGCCTTACCCTTACCCTTACCC TTACCCTTACCCT-3'	36B4 Primer R (2 µM) 0,5 µL 5'-CCCATTCTATCATCAACGGGTACA-3'
dH ₂ O 5 µL	dH ₂ O 5 µL
DNA 4 µL	DNA 4 µL
TOPLAM 20 µL	TOPLAM 20 µL
Reaksiyon Koşulları	Reaksiyon Koşulları
Başlangıç Denatürasyonu 95 °C'de 10 dk (1 döngü) Amplifikasyon 95 °C'de 30 sn, 60 °C'de 1 dk, 72 °C'de 20 sn (40 döngü) Erime Eğrisi 95 °C'de 5 sn, 65 °C'de 1 dk (1 döngü)	Başlangıç Denatürasyonu 95 °C'de 10 dk (1 döngü) Amplifikasyon 95 °C'de 30 sn, 60 °C'de 1 dk, 72 °C'de 20 sn (40 döngü) Erime Eğrisi 95 °C'de 5 sn, 65 °C'de 1 dk (1 döngü)

T/S oranı $2^{-\Delta\Delta Ct}$ metodu ile hesaplanmıştır. Bu amaçla, ilk olarak ΔCt değeri, aynı örnekte telomer bölgesi için elde edilen Ct değeri (T) ile referans genin Ct değeri (S) arasındaki fark alınarak hesaplanmıştır (O'callagan vb., 2011). Daha sonra elde edilen bu değerden kontrol DNA'sı için elde edilen ΔCt değeri çıkartılarak normalizasyon sağlanmıştır. Elde edilen $\Delta\Delta Ct$ değeri $2^{-\Delta\Delta Ct}$ formülünde yerine konularak T/S (relatif telomer boyu) elde edilmiştir. Kontrol DNA'sı olarak 5 farklı sağlıklı gönüllüye ait DNA örnekleri eşit miktarda havuzlanarak ve her reaksiyonda aynı kontrol DNA'sı olacak şekilde kullanılmıştır.

Tüm işlemler NÖROM altyapısında bulunan Roche LightCycler® 480 II platformunda SYBR Green yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Her örnek için telomer boyu ölçümü en az iki defa tekrarlanmış ve analizde bu değerlerin ortalaması kullanılmıştır.

2.4. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler JASP versiyon 0.19.1 yazılımı ile gerçekleştirilmiştir. Verinin normal dağılıp dağılmadığı Shaipro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. İncelenen sürekli değişkenler bakımından verilerin dağılımı analiz edildiğinde normal dağılımadıkları tespit edilmiştir, bu nedenle istatistiksel analizlerde non-parametrik yöntemler tercih

edilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından gruplar arası farkın tespitinde Kruskal-Wallis testi ve ikili karşılaştırmalarda Dun's post hoc analizi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler bakımından grup karşılaştırmalarında Ki-kare testi uygulanmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Testi ile analiz yapılmıştır. ES-SCZ'nin telomer boyu üzerine etkisi çoklu doğrusal regresyon modeli ile test edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık eşiği $p<0,05$ olarak tanımlanmıştır.



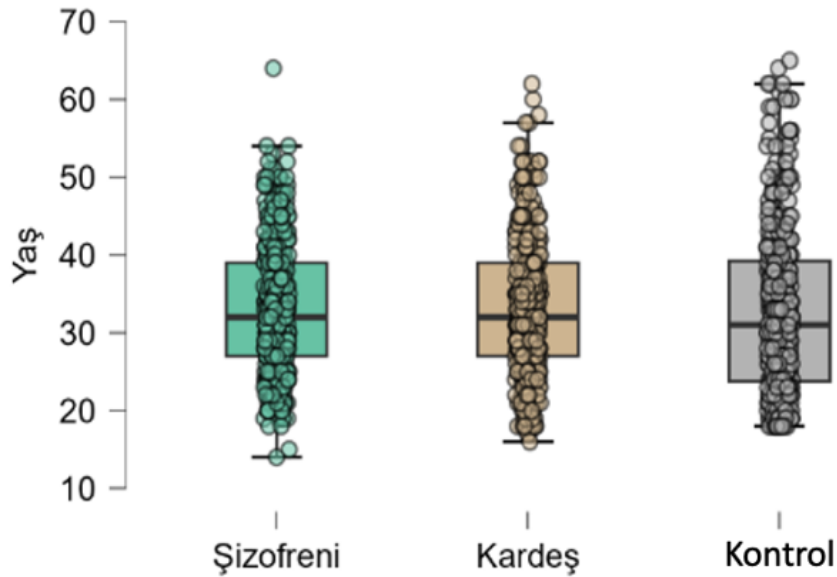
3. BULGULAR

Bu tez çalışmasına 400 şizofreni hastası, 400 etkilenmemiş kardeş ve 400 klinik dışı kontrol olmak üzere toplam 1.200 kişi dahil edilmiştir. Teknik nedenlerden ötürü telomer boyunu tespit edemediğimiz kişiler çalışma dışı bırakıldığında, 392 şizofreni hastası, 389 etkilenmemiş kardeş ve 389 klinik dışı kontrol olmak üzere toplam 1.170 kişi'ye veriler üzerinden analizler gerçekleştirilmiştir.

Mevcut örneklem büyüklüğü için G Power (3.1.9.7) programında F test - Sabit Etkiler, Kapsamlı Test, Tek Yönlü ANOVA ile gerçekleştirdiğimiz güç analizinde küçük etki büyüklüğünde ($f=0,10$) çalışmamızın gücünün %87, orta etki büyüklüğünde ($f=0,25$) ise çalışmamızın gücünün %100 olduğu bulunmuştur. Bu bulgular tezin örneklem büyüklüğünün hipotezlerimizi test etmek için yeterli olduğunu göstermektedir.

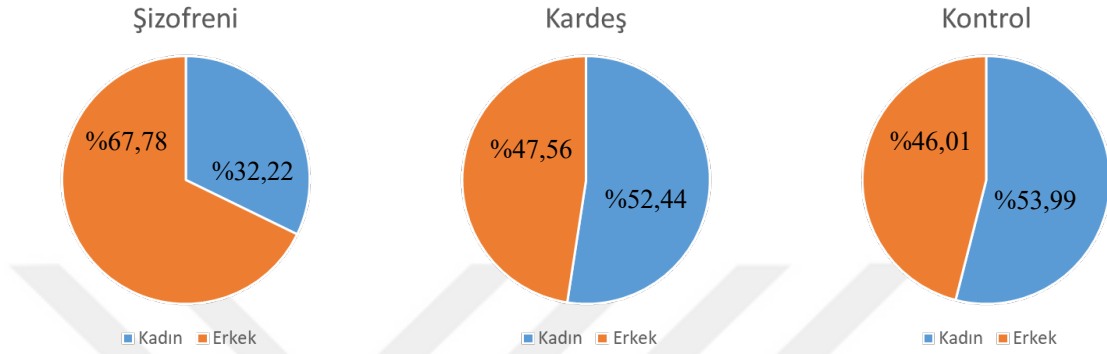
3.1. Çalışma Grubunun Demografik Özellikleri

Şizofreni grubunda ortalama yaş $33,04 \pm 8,55$, kardeş grubunda $33,00 \pm 8,88$ ve kontrol grubunda $32,46 \pm 10,82$ olarak bulunmuştur. Üç grubun yaşları karşılaştırıldığında birbirlerine benzer oldukları saptanmıştır ($p>0,05$) (Şekil 3.1.).



Şekil 3.1. Şizofreni, kardeş ve kontrol grubunda yaş dağılımı. (Şizofreni N:388, Kardeş N: 389, Kontrol N: 370; Kruskal-Wallis $p>0,05$)

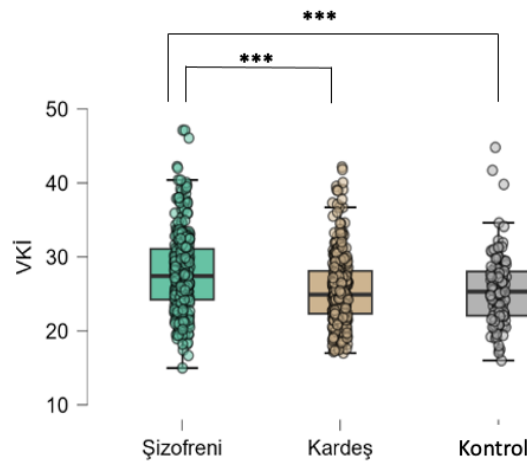
Şizofreni grubunda cinsiyet sıklık dağılımı erkek %67,78, kadın %32,22; kardeş grubunda erkek %47,56, kadın %52,44 ve kontrol grubunda erkek %46,01, kadın %53,99 olarak gözlenmiştir. Üç grubun cinsiyet sıklıkları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($\chi^2=46,31$, $df=2$, $p<0,001$). Erkek sıklığının şizofreni grubunda da yüksek olduğu görülmüştür (Şekil 3.2.).



Şekil 3.2. Şizofreni, kardeş ve kontrol grubunda cinsiyet sıklığı dağılımı

(Şizofreni grubunda kadın N:126 erkek N: 265, Kardeş grubunda kadın N:204 erkek N: 185, Kontrol grubunda kadın N:210 erkek N:179; $\chi^2=46,31$, $df=2$, $p<0,001$).

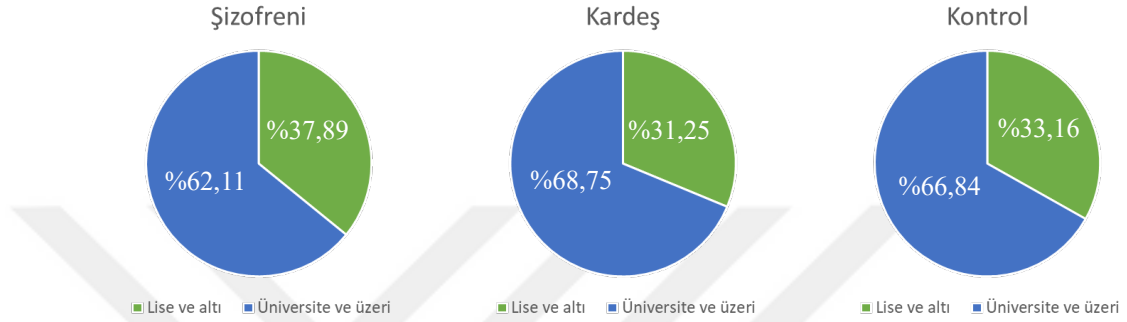
Verisine ulaşılabilen şizofreni, kardeş ve kontrol gruplarının VKİ ortalamaları sırasıyla $28,02 \pm 5,98$, $25,50 \pm 4,56$ ve $25,46 \pm 4,73$ olarak bulunmuştur. Üç grup VKİ bakımından birbiriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($H=4,18$, $df=2$, $p<0,001$). Post Hoc analizleri, şizofreni grubunun medyan VKİ değerinin kardeş ve kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu göstermiştir (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. VKİ'nin şizofreni, kardeş ve kontrol grubunda karşılaştırmalı analizinin grafiksel gösterimi

(Şizofreni N:367, Kardeş N: 379, Kontrol N: 185, Mann-Whitney U Testi, *** $p<0,001$)

Eğitim düzeyi bakımında üç grup incelendiğinde şizofreni grubunda lise ve altı eğitime sahip olanlar %37,89, üniversite ve üzeri eğitime sahip olanlar %62,11; kardeş grubunda lise ve altı eğitime sahip olanlar %31,25, üniversite ve üzeri eğitime sahip olanlar %68,75 ve kontrol grubunda lise ve altı eğitime sahip olanlar %33,16 üniversite ve üzeri eğitime sahip olanlar %66,84 olarak gözlenmiştir (Şekil 3.4.). Üç grup eğitim düzeyi bakımından birbirine benzer bulunmuştur ($p>0,05$).



Şekil 3.4. Şizofreni, kardeş ve kontrol grubunda eğitim düzeylerinin sıklık dağılımı.

3.2. Çalışma Grubunun Ekspozom Skor Verileri

Şizofreni, kardeş ve kontrol gruplarında çevresel maruziyetin kümülatif bir göstergesi olarak ES-SCZ hesaplanmıştır. Söz konusu veriler için elde edilen tanımlayıcı istatistikler Çizelge 3.1.'de özetlenmiştir. Ekspozom skorları bakımından yüksek skorlar daha yüksek olumsuz maruziyete işaret etmektedir.

Çizelge 3.1. Ekspozom skoru bakımından şizofreni, kardeş ve kontrol gruplarında tanımlayıcı istatistikler

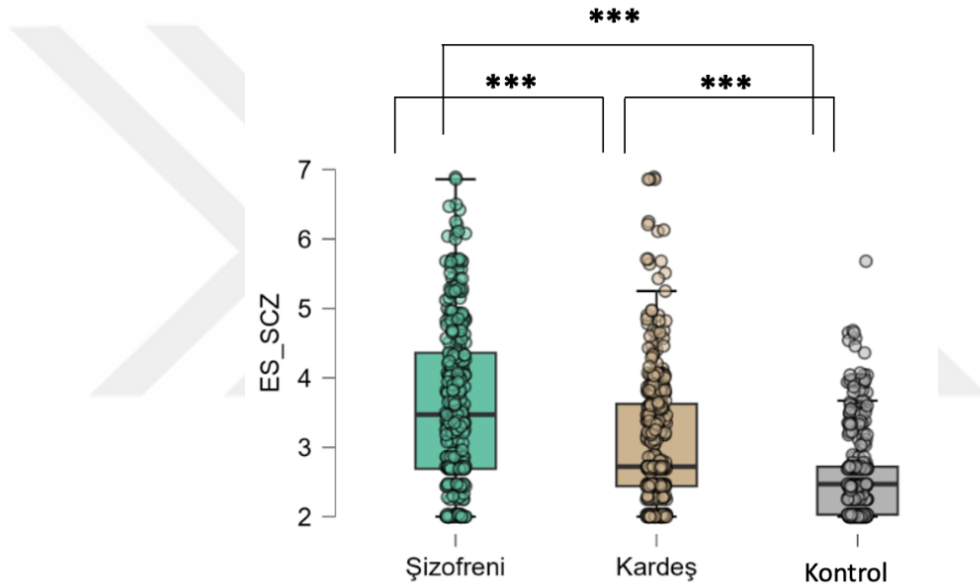
	ES-SCZ		
	Şizofreni	Kardeş	Kontrol
N	369	371	387
Ortanca	3,47	2,72	2,47
Minimum	2	2	2
Maksimum	6,89	6,89	5,68
Ortalama	3,62	3,11	2,63

ES-SCZ bakımından üç grup karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmiştir ($H=178,55$, $df=2$, $p<0,001$). Post hoc analizi sonucunda şizofreni grubu, kardeş ve kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek ekspozom skoruna sahip olarak bulunmuştur. Benzer

şekilde kardeş grubunun ekspozom skoru da kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Gruplar arası ikili karşılaştırmalara ait test istatistikleri Çizelge 3.2’de sunulmuş olup, gruplar arası karşılaştırmalar grafiksel olarak Şekil 3.5’te verilmiştir.

Çizelge 3.2. ES-SCZ’nin gruplar arasında karşılaştırılmasına ait test istatistikleri

ES-SCZ karşılaştırması (<i>Post Hoc, Mann-Whitney U Testi</i>)			
	z	p	p _{bonf}
Şizofreni - Kardeş	6,045	<,001***	<,001***
Şizofreni - Kontrol	13,337	<,001***	<,001***
Kardeş - Kontrol	7,238	<,001***	<,001***



Şekil 3.5. Ekspozom skorunun gruplar arasında karşılaştırılmasının grafiksel gösterimi (Şizofreni N: 369, Kardeş N: 371 Kontrol N:387; Mann-Whitney U testi ***p < 0.001).

3.3. Çalışma Grubunun Psikometrik Özellikleri

Hasta, kardeş ve kontrol grubunda psikotik deneyimler CAPE ile değerlendirmiş olup pozitif, negatif ve depresyon alt ölçek skorları ve toplam skor elde edilmiştir. Söz konusu veriler için elde edilen tanımlayıcı istatistikler Çizelge 3.3.’de özetlenmiştir.

Çizelge 3.3. CAPE alt ölçekleri ve toplam skor bakımından şizofreni, kardeş ve kontrol grubuna ait tanımlayıcı istatistikler

	CAPE_Pozitif			CAPE_Negatif			CAPE_Depresyon			CAPE_Toplam		
	Şizofreni	Kardeş	Kontrol	Şizofreni	Kardeş	Kontrol	Şizofreni	Kardeş	Kontrol	Şizofreni	Kardeş	Kontrol
N	391	388	389	391	388	389	391	388	389	391	388	389
Ortanca	0,60	0,20	0,20	0,86	0,43	0,36	0,75	0,50	0,38	0,75	0,39	0,32
Minimum	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Maksimum	2,79	1,30	2	2,71	2,36	1,86	3,00	2,63	2,38	2,64	2,09	1,95
Ortalama	0,68	0,25	0,28	0,93	0,52	0,43	0,89	0,57	0,49	0,83	0,45	0,40
Standart Sapma	0,54	0,22	0,33	0,62	0,37	0,40	0,64	0,41	0,41	0,54	0,30	0,35

Pozitif psikotik belirtiler bakımından üç grubun birbirinden farklı olduğu saptanmış olup ($H=205,57$, $df=2$, $p<0,001$), gerçekleştirilen post hoc analizlere göre, şizofreni grubunun kardeş ve kontrol gruplarından istatistiksel olarak anlamlı yüksek skora sahip olduğu, ancak kardeş ve kontrol gruplarının birbirine benzer oldukları gözlenmiştir (Şekil 3.6.A).

Negatif psikotik belirtiler bakımından üç grup karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmiştir ($H=173,13$, $df=2$, $p<0,001$). Post hoc analizleri sonucunda her üç grubun da birbirinden istatistiksel olarak farklı olduğu görülmüştür. Negatif psikotik belirti puanlarının ortanca değerleri arasında şizofreni>kardeş>kontrol şeklinde bir hiyerarşi olduğu dikkat çekmiştir (Şekil 3.6.B).

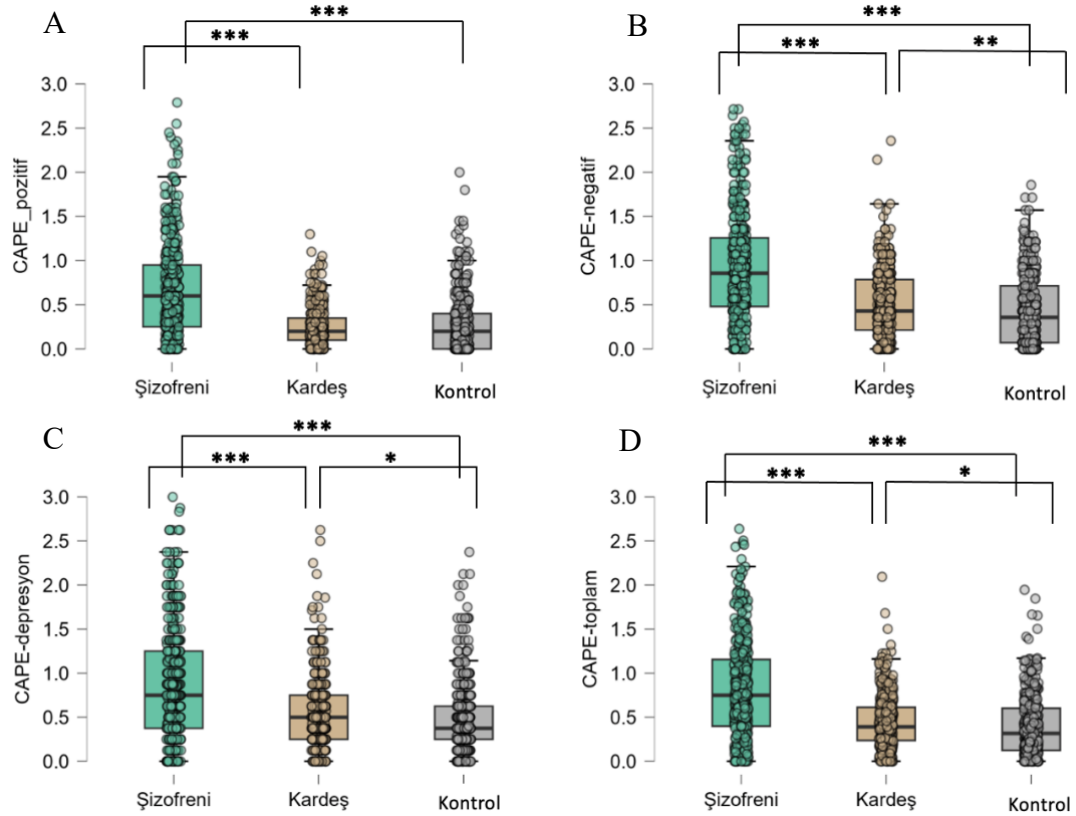
Depresyon belirtileri bakımından üç grup karşılaştırıldığında benzer şekilde anlamlı fark tespit edilmiştir ($H=105,56$, $df=2$, $p<0,001$). Post hoc analizleri sonucunda her üç grubun da birbirinden istatistiksel olarak farklı olduğu görülmüştür. Depresyon belirti puanlarının ortanca değerleri arasında şizofreni>kardeş>kontrol şeklinde bir hiyerarşi olduğu dikkat çekmiştir (Şekil 3.6.C).

Psikotik belirtiler bakımından toplam skorlar şizofreni, kardeş ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında da gruplar arası farklılığın anlamlı olduğu saptanmıştır ($H=176,67$, $df=2$, $p<0,001$). Toplam psikotik belirti puanında gruplar arası fark post hoc analizle incelendiğinde negatif ve depresyon belirtilerine benzer şekilde, skor ortanca değerleri arasında şizofreni>kardeş>kontrol hiyerarşisinin olduğu görülmüştür (Şekil 3.6.D).

Söz konusu ikili karşılaştırmalara ait test istatistikleri Çizelge 3.4.'da özetlenmiş olup, gruplar arası karşılaştırmalar grafiksel olarak Şekil 3.6.'da verilmiştir.

Çizelge 3.4. CAPE pozitif, negatif, depresyon alt ölçek ve toplam skorlarının gruplar arasında karşılaştırılması (Mann-Whitney U Testi)

CAPE_pozitif karşılaştırma (<i>Post Hoc</i>)	z	p	P _{bonf}
Şizofreni - Kardeş	11,978	<,001***	<,001***
Şizofreni - Kontrol	12,802	<,001***	<,001***
Kardeş - Kontrol	0,815	0,415	1,000
CAPE_negatif karşılaştırma (<i>Post Hoc</i>)			
Şizofreni - Kardeş	9,240	<,001***	<,001***
Şizofreni - Kontrol	12,727	<,001***	<,001***
Kardeş - Kontrol	3,474	<,001***	0,002**
CAPE_depresyon karşılaştırma (<i>Post Hoc</i>)			
Şizofreni - Kardeş	7,103	<,001***	<,001***
Şizofreni - Kontrol	9,976	<,001***	<,001***
Kardeş - Kontrol	2,863	0,004**	0,013*
CAPE_toplam karşılaştırma (<i>Post Hoc</i>)			
Şizofreni - Kardeş	9,886	<,001***	<,001***
Şizofreni - Kontrol	12,630	<,001***	<,001***
Kardeş - Kontrol	2,732	0,006**	0,019*



Şekil 3.6. Şizofreni, kardeş ve kontrol grubunda CAPE pozitif (A), negatif (B), depresyon (C) ve toplam (D) skorlarının karşılaştırmalı anaizinin grafiksel gösterimi (Şizofreni N: 391, Kardeş N: 388, Kontrol N: 389; Mann-Whitney U Testi, *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001).

Kardeş ve kontrol grubunda şizotipal belirti düzeyleri SIS-R ölçeği ile değerlendirilerek, her iki grupta da pozitif ve negatif belirti skorları ve toplam skor elde edilmiştir. Söz konusu değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler Çizelge 3.5.'te gösterilmektedir.

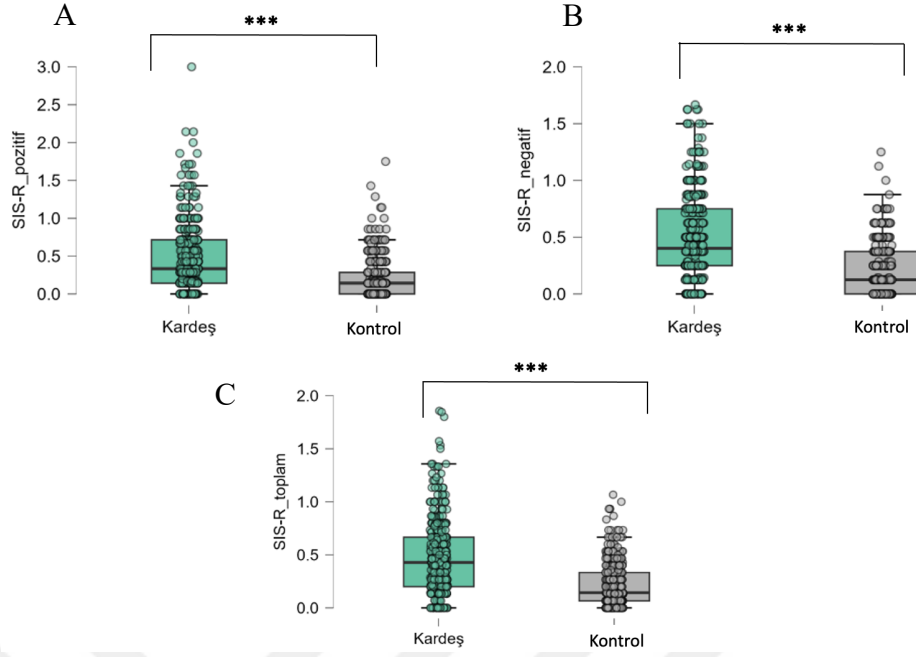
Çizelge 3.5. SIS-R pozitif, negatif ve toplam puanları için şizofreni, kardeş ve kontrol grubunda elde edilen tanımlayıcı istatistikleri

	SIS-R_pozitif		SIS-R_negatif		SIS-R_toplam	
	Kardeş	Kontrol	Kardeş	Kontrol	Kardeş	Kontrol
N	388	389	388	389	388	389
Ortanca	0,333	0,143	0,402	0,125	0,429	0,143
Minimum	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Maksimum	3,000	1,750	1,667	1,250	1,857	1,067
Ortalama	0,469	0,207	0,487	0,214	0,474	0,210
Standart Sapma	0,432	0,265	0,376	0,215	0,352	0,208

İki grup pozitif belirti, negatif belirti ve toplam belirti düzeyi bakımından karşılaştırıldığında kardeş grubunda şizotipal belirtilerin anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Test istatistikleri Çizelge 3.6.'da özetlenmiş olup, gruplar arası karşılaştırmalar grafiksek olarak Şekil 3.7.'de gösterilmektedir.

Çizelge 3.6. SIS-R ölçeğinin pozitif, negatif ve toplam alt ölçeklerinin gruplar arasında karşılaştırılmasının istatistiksel özeti

Gruplar arası karşılaştırmalar (Kardeş-Kontrol) (<i>Post Hoc</i>)		U		p	
SIS-R_pozitif		107873,500		<,001***	
SIS-R_negatif		110069,500		<,001***	
SIS-R_toplam		112247,500		<,001***	



Şekil 3.7. SIS-R ölçeğinin pozitif (A), negatif (B) ve toplam (C) alt ölçeklerinin gruplar arasında karşılaştırılması (Kardeş N: 388 Kontrol N: 389)

Şizofreni, kardeş ve kontrol gruplarında işlevsellik, GAF ölçeği ile değerlendirmiş olup semptomlar ve işlevsellikte bozulma/yetersizlik bakımından skorlar elde edilmiştir. Her iki parametre bakımından yüksek skorlar az/ılımlı semptomlara ve daha iyi işlevselliğe işaret etmektedir. Söz konusu veriler için elde edilen tanımlayıcı istatistikler Çizelge 3.7.'de özetlenmiştir.

Çizelge 3.7. GAF alt ölçekleri bakımından şizofreni, kardeş ve kontrol gruplarına ait tanımlayıcı istatistikler

	GAF_Semptomlar			GAF_İşlevsellikte bozulma/yetersizlik		
	Şizofreni	Kardeş	Kontrol	Şizofreni	Kardeş	Kontrol
N	391	388	389	391	388	389
Ortanca	51	80	88	48	81	88
Minimum	0	0	0	0	0	0
Maksimum	87,00	100,00	98,00	87,00	100,00	98,00
Ortalama	46,78	73,14	83,60	47,92	75,27	83,87
Standart Sapma	18,10	22,58	18,90	18,35	22,60	18,88

Semptom skorları bakımından üç grup karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmiştir ($H=617,85$, $df=2$, $p<0,001$). Post hoc analizleri sonucunda her üç grubun da birbirinden istatistiksel olarak farklı olduğu görülmüştür. GAF semptom puanlarının

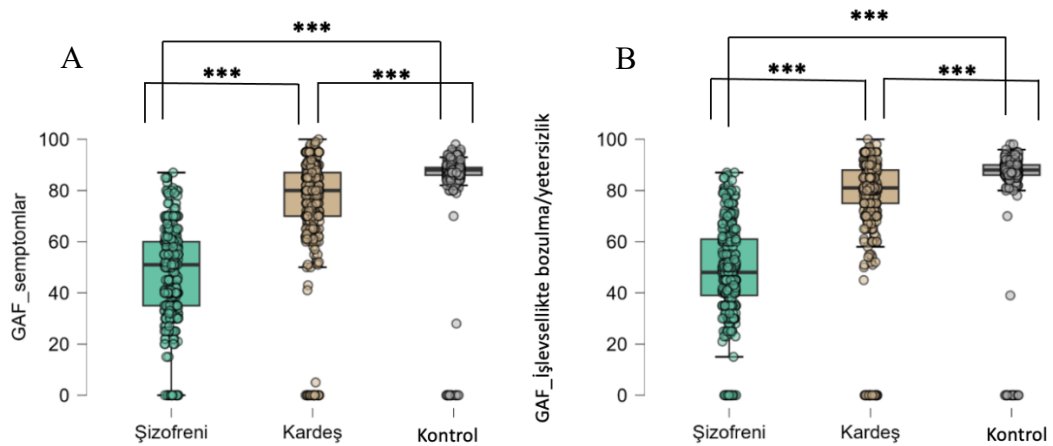
ortanca değerlerine göre kontrol>kardeş>şizofreni şeklinde bir hiyerarşi olduğu saptanmıştır (Şekil 3.8.).

İşlevsellikte bozulma/yetersizlik açısından GAF puanları şizofreni, kardeş ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında da gruplar arası farklılığın anlamlı olduğu saptanmıştır ($H=616,78$, $df=2$, $p<0,001$). İşlevsellikte bozulma/yetersizlik puanının gruplar arasındaki farkına post hoc analiziyle bakıldığında benzer şekilde skor ortanca değerlerine göre kontrol>kardeş>hasta hiyerarşisinin olduğu görülmüştür.

Söz konusu ikili karşılaştırmalara ait test istatistikleri Çizelge 3.8.'de özetlenmiş olup, gruplar arası karşılaştırmalar grafiksel olarak Şekil 3.8.'de verilmiştir. Elde edilen veriler daha ağır semptom düzeyi ve daha ciddi işlev kaybının hastalarda görüldüğünü, kardeş grubunda da kontrol grubuna göre belirgin olarak artmış semptom ve işlev kaybının söz konusu olduğunu göstermiştir.

Çizelge 3.8. GAF semptomlar ve GAF işlevsellikte bozulma/ yetersizlik bakımından gruplar arasında karşılaştırılmasının istatistiksel özeti

GAF_semptomlar karşılaştırması (<i>Post Hoc</i>)	z	p	Pbonf
Şizofreni - Kardeş	-15,607	<,001***	<,001***
Şizofreni - Kontrol	-24,551	<,001***	<,001***
Kardeş - Kontrol	-8,917	<,001***	<,001***
GAF_işlevsellikte bozulma/yetersizlik karşılaştırması (<i>Post Hoc</i>)			
Şizofreni - Kardeş	-15,867	<,001***	<,001***
Şizofreni - Kontrol	-24,472	<,001***	<,001***
Kardeş - Kontrol	-8,578	<,001***	<,001***



Şekil 3.8. GAF semptomlar (A) ve GAF işlevsellikte bozulma/ yetersizlik (B) bakımından gruplar arasında karşılaştırılmasının grafiksel gösterimi (Şizofreni N: 391, Kardeş N: 388, Kontrol N: 389; Kruskal-Wallis Testi $p<0.001$ ***)

Duygu tanımanın bir ölçüsü olarak uygulanan DFAR ölçeğinde şizofreni, kardeş ve kontrol gruplarında elde edilen toplam skor verilerine ait tanımlayıcı istatistikler Çizelge 3.9.'da verilmiştir. Yüksek skor daha iyi duygu tanımaya işaret ederken daha düşük skorlar zayıf duygu tanımayı göstermektedir.

Çizelge 3.9. DFAR ölçeğinin şizofreni, kardeş ve kontrol gruplarına ait tanımlayıcı istatistikleri

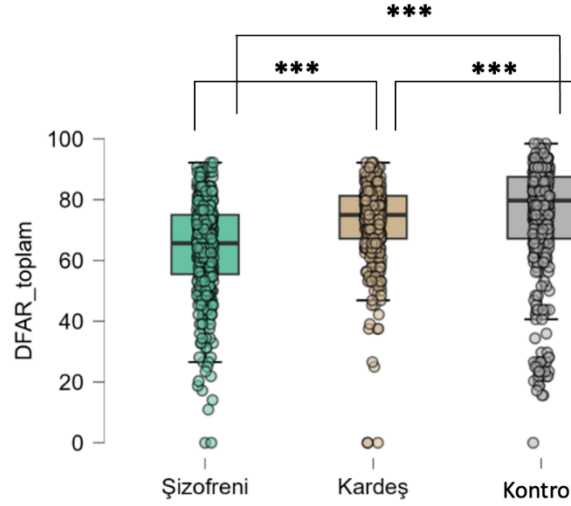
DFAR_Toplam			
	Şizofreni	Kardeş	Kontrol
N	391	388	389
Ortanca	65,63	75,00	79,69
Minimum	0	0	0
Maksimum	92,19	92,19	98,44
Ortalama	64,31	72,84	75,56
Standart Sapma	15,87	12,65	19,52

DFAR toplam skorları bakımından üç grup karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmiştir ($H=124,07$, $df=2$, $p<0,001$). Post hoc analizleri sonucunda her üç grubun da birbirinden istatistiksel olarak farklı olduğu görülmüştür. DFAR skorlarının ortanca değerleri arasında kontrol>kardeş>şizofreni şeklinde bir hiyerarşi olduğu saptanmıştır (Şekil 3.9.).

Gruplar arası ikili karşılaştırmalara ait istatistiksel veriler Çizelge 3.10.'da sunulmuş olup, gruplar arası karşılaştırmalar grafiksel biçimde Şekil 3.9.'da verilmiştir. Verilerimiz yüzden duygu tanımanın şizofreni hastalarında belirgin olarak bozulduğunu, benzer şekilde kardeş grubunda da kontrol grubuna göre anlamlı olarak duygu tanıma yetersizlik olduğunu göstermiştir.

Çizelge 3.10. DFAR toplam skorunun gruplar arasında karşılaştırılmasının istatistiksel özeti

DFAR_Toplam skor karşılaştırması (Post Hoc)			
	z	p	Pbonf
Şizofreni - Kardeş	-7,591	<,001***	<,001***
Şizofreni - Kontrol	-10,850	<,001***	<,001***
Kardeş - Kontrol	-3,248	0,001***	0,003**



Şekil 3.9. DFAR toplam skorunun gruplar arasında karşılaştırılmasının grafiksel gösterimi. (Şizofreni N: 391, Kardeş N: 388, Kontrol N: 389; Mann-Whitney U testi, ***p<0,001)

3.4. Şizofreni Grubunda Negatif ve Pozitif Belirti Düzeyleri

Şizofreni grubunda klinik bir gösterge olarak hastalığın belirti şiddeti değerlendirmeye alınmıştır. Negatif ve pozitif belirti düzeyleri sırasıyla SANS ve SAPS skorları olarak hesaplanmıştır. Negatif belirtiler: Afektif düzleşme, Aloji, Avolüsyon, Anhedoni ve Dikkat olmak üzere 5 ve Pozitif belirtiler: Sanrı, Halüsinasyon, Düşünme Bozukluğu ve Tuhaf davranışlar olmak üzere 4 başlık altında skorlanmıştır. Her belirti kümesi için ayrıca toplam skorlar hesaplanmış olup bu verilere ait tanımlayıcı istatistikler Çizelge 3.11. ve Çizelge 3.12.'de özetlenmiştir.

Çizelge 3.11. Şizofreni grubunda negatif belirti düzeyleri için elde edilen tanımlayıcı istatistikler

SANS						
	Afektif_düzleşme	Aloji	Avolüsyon	Anhedoni	Dikkat	Toplam
N	310	310	310	310	310	310
Ortanca	12	6	8	10	3	38
Minimum	0		0	0	0	0
Maksimum	32	20	14	20	14	92
Ortalama	12,10	5,874	7,065	10,032	3,577	36,858
Standart sapma	8,276	5,004	3,775	4,823	2,575	20,646

Çizelge 3.12. Şizofreni grubunda pozitif belirti düzeyleri için elde edilen tanımlayıcı istatistikler

SAPS					
	Sanrı	Halüsinasyon	Düşünme bozukluğu	Tuhaf davranış	Toplam
N	310	310	310	310	310
Ortanca	15	6,500	5	5	30
Minimum	0	0	0	0	0
Maksimum	50	28	29	16	92
Ortalama	16,590	7,877	5,994	4,916	31,135
Standart sapma	11,255	7,281	5,820	3,640	22,295

3.5. ES-SCZ ile Şizofreni Endofenotipleri Arasındaki İlişkiler

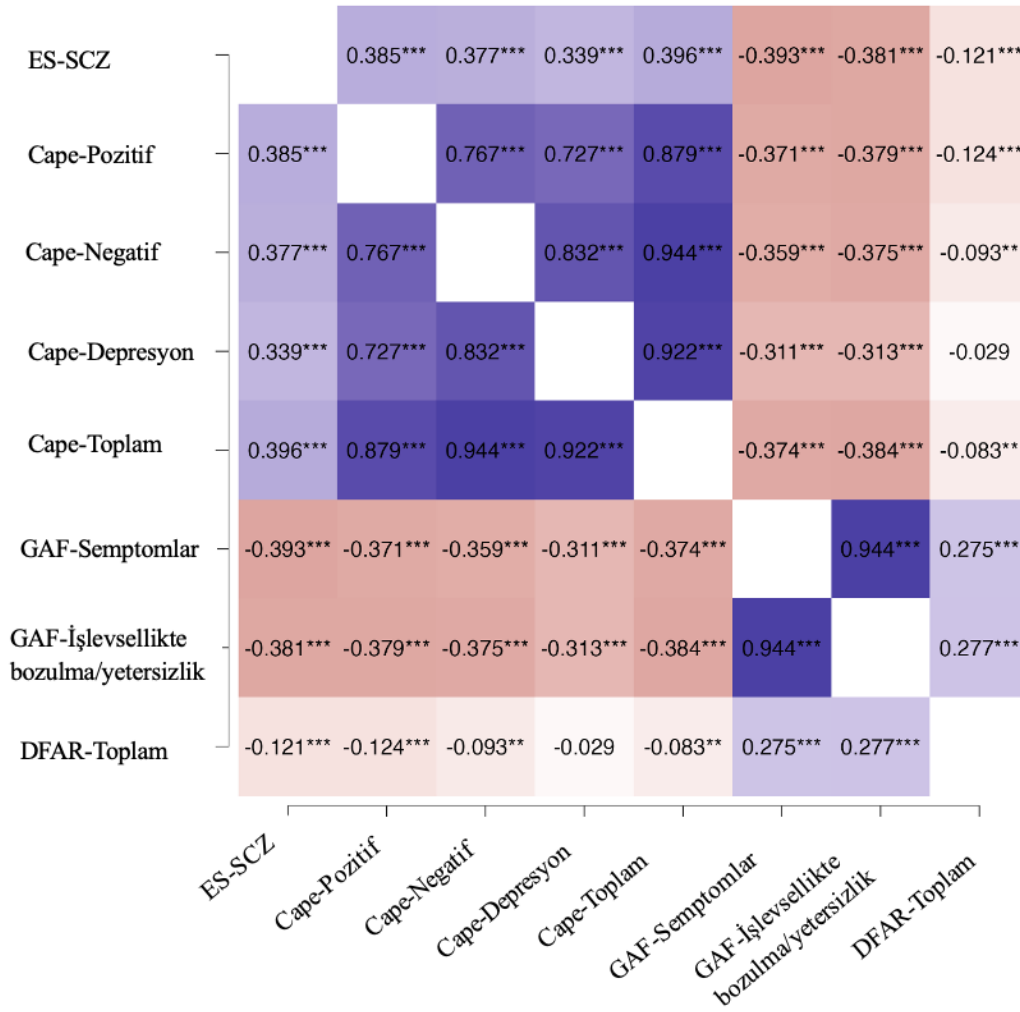
Tüm örneklem (şizofreni hastaları, etkilenmemiş kardeşler ve sağlıklı kontroller birlikte) üzerinden yapılan korelasyon analizleri, kümülatif çevresel riskin (ES-SCZ) psikoz spektrumuna ait endofenotiplerle anlamlı ve tutarlı ilişkiler gösterdiğini ortaya koymuştur. ES-SCZ ile klinik dışı psikoz benzeri yaşantıları değerlendiren CAPE toplam puanı arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon saptanmıştır (Spearman $\rho=0,396$, $p<0,001$). Benzer şekilde ES-SCZ, CAPE pozitif ($\rho=0,385$, $p<0,001$), negatif ($\rho=0,377$, $p<0,001$) ve depresyon alt ölçekleriyle ($\rho =0,339$, $p<0,001$) anlamlı pozitif ilişkiler göstermiştir. Bu bulgular, çevresel yük arttıkça psikoz benzeri deneyimlerin sıklığı ve şiddetinin arttığını düşündürmektedir.

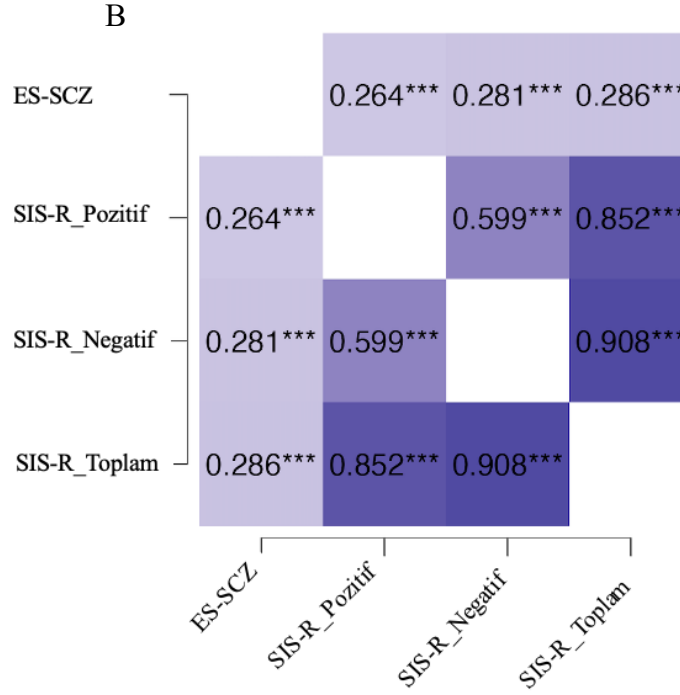
Şizotipal özellikleri değerlendiren SIS-R ölçeği ile yapılan analizlerde de benzer bir örüntü gözlenmiştir. ES-SCZ, SIS-R pozitif ($\rho=0,264$, $p<0,001$), negatif ($\rho=0,281$, $p<0,001$) ve toplam puanlarıyla ($\rho=0,286$, $p<0,001$) anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir. Bu sonuçlar, kümülatif çevresel maruziyetlerin yalnızca klinik belirtilerle değil, psikoza yatkınlığı yansıtan kişilik ve deneyim boyutlarıyla da ilişkili olduğunu göstermektedir.

İşlevsellik düzeyi değerlendirildiğinde, ES-SCZ ile GAF semptomlar ($\rho= -0,393$, $p<0,001$) ve GAF işlevsellik/yetersizlik alt boyutları ($\rho = -0,381$, $p< 0,001$) arasında anlamlı negatif korelasyonlar saptanmıştır. Bu bulgu, çevresel risk yükü arttıkça genel işlevsellik düzeyinin azaldığını ortaya koymaktadır. Ayrıca günlük işlevselliği değerlendiren DFAR toplam puanı ile ES-SCZ arasında zayıf ancak anlamlı negatif bir ilişki gözlenmiştir ($\rho= -0,121$, $p< 0,001$).

Genel olarak bu sonuçlar, ekspozom skorunun şizofreni spektrumunda yalnızca tanısal ayrımı yansıtan bir ölçüt olmadığını; klinik dışı psikoz benzeri yaşantılar, şizotipal özellikler ve işlevsellik düzeyi gibi endofenotipik boyutlarla kademeli ve tutarlı ilişkiler gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu bulgular, çevresel maruziyetlerin psikoz sürekliliği modeli içinde biyolojik ve klinik riskin önemli bir belirleyicisi olabileceğini desteklemektedir.

A





Şekil 3.10. Kümülatif çevresel risk (ES-SCZ) ile şizofreni spektrumuna ait endofenotipler arasındaki korelasyonlar.

A) Tüm örnekleme ES-SCZ ile klinik dışı psikoz benzeri yaşantılar (CAPE pozitif, negatif, depresyon ve toplam puanları), işlevsellik göstergeleri (GAF semptomlar ve işlevsellik/yetersizlik alt boyutları) ve günlük işlevsellik (DFAR toplam puanı) arasındaki Spearman korelasyon katsayılarını gösteren ısı haritası.

B) Tüm örnekleme (şizofreni hastaları, etkilenmemiş kardeşler ve sağlıklı kontroller birlikte) ES-SCZ ile şizotipal özellikleri değerlendiren SIS-R pozitif, negatif ve toplam puanları arasındaki Spearman korelasyon katsayılarını gösteren ısı haritası.

Isı haritalarında renk yoğunluğu korelasyonun yönünü ve büyüklüğünü temsil etmektedir (mavi tonlar pozitif, kırmızı tonlar negatif korelasyonları göstermektedir). İstatistiksel anlamlılık düzeyleri hücreler üzerinde gösterilmiştir ($p < 0,05$; $**p < 0,01$; $***p < 0,001$).

3.6. Çalışma Grubunda Telomer Boyu

Şizofreni, kardeş ve kontrol gruplarında telomer boyu hesaplanmıştır. Söz konusu veriler için elde edilen tanımlayıcı istatistikler Çizelge 3.13.'te özetlenmiştir.

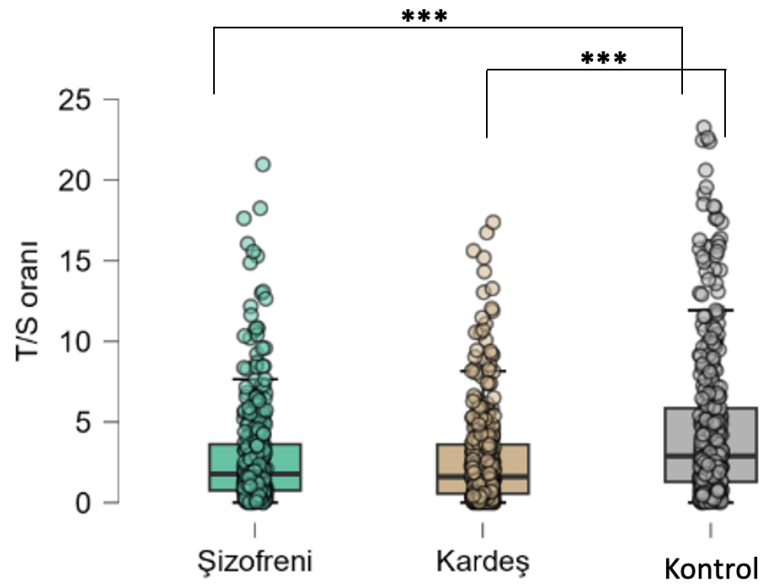
Çizelge 3.13. Telomer Boyunun şizofreni, kardeş ve kontrol gruplarına ait tanımlayıcı istatistikleri

Telomer Boyu (T/S oranı)			
	Şizofreni	Kardeş	Kontrol
N	389	387	389
Ortanca	1,77	1,61	2,94
Minimum	0,01	0,003	0,004
Maksimum	20,97	48,17	43,41
Ortalama	2,79	2,70	5,03
Standart Sapma	3,20	3,76	6,09

Telomer boyu bakımından şizofreni, kardeş ve kontrol grupları karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmiştir ($H=59,45$, $df=2$, $p<0,001$). *Post Hoc* analiz sonuçları şizofreni ve kardeş gruplarının telomer boylarının birbirine benzer olduğunu, ancak kontrol grubuna kıyasla her iki grubun anlamlı olarak kısalmış telomerlere sahip olduğunu göstermiştir. Gruplar arası ikili karşılaştırmalara ait test istatistikleri Çizelge 3.14.'de sunulmuş olup, gruplar arası karşılaştırmalar grafiksel olarak Şekil 3.10.'da verilmiştir.

Çizelge 3.14. Telomer boyunun gruplar arasında karşılaştırılmasının istatistiksel özeti

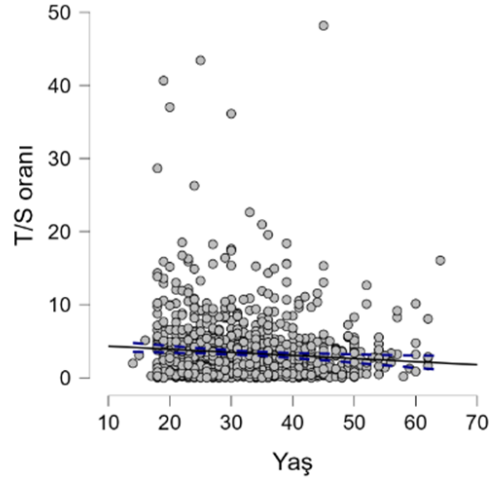
Telomer Boyu karşılaştırması (<i>Post Hoc</i>)			
	z	p	p _{bonf}
Şizofreni - Kardeş	1,020	0,308	0,923
Şizofreni - Kontrol	-6,113	<,001***	<,001***
Kardeş - Kontrol	-7,124	<,001***	<,001***



Şekil 3.11. Telomer boyunun gruplar arasında karşılaştırılmasının grafiksel gösterimi. (Şizofreni N: 389, Kardeş N: 387, Kontrol N: 389; Mann-Whitney U Testi, *** $p<0,001$)

3.7. Telomer Boyu ve Demografik Veriler Arasındaki İlişki

Tüm örnekleimde telomer boyu ve yaş arasındaki ilişki analiz edildiğinde anlamlı negatif korelasyon tespit edilmiştir (Spearman's $\rho = -0,076$, $p=0,013$, $N=1.137$) (Şekil 3.11.). Diğer yandan VKİ ile telomer boyu arasında anlamlı bir ilişki olduğuna dair bulgu elde edilmemiştir ($p>0,05$, $N=922$).

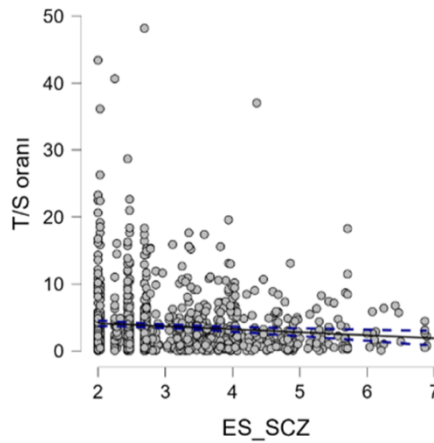


Şekil 3.12. Tüm örnekleme Telomer boyu ve yaş arasındaki korelasyon grafiği (Spearman's $\rho = -0,076$, $p=0,013$, $N=1.137$)

Kadın ($N=537$) ve erkeklerde ($N=622$) telomer boyu karşılaştırıldığında her iki grubun birbirine benzer olduğu bulunmuştur. ($p>0,05$). Benzer şekilde lise ve altı eğitim düzeyine sahip olan kişiler ($N=392$) ve yüksek öğrenim gören kişilerin ($N=759$) telomer boyları karşılaştırıldığında da anlamlı bir ilişki olduğuna dair bir bulgu elde edilmemiştir ($p>0,05$).

3.8. Telomer Boyu ve ES -SCZ Arasındaki İlişki

Telomer boyu ES-SCZ arasındaki ilişki tüm örnekleme yaşa göre düzeltme yaparak değerlendirildiğinde anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (Spearman's $\rho = -0,069$, $p=0,022$, $N=1.101$) (Şekil.3.12.). Çevresel maruziyet artışı kısa telomerlerle ilişkili bulunmuştur.

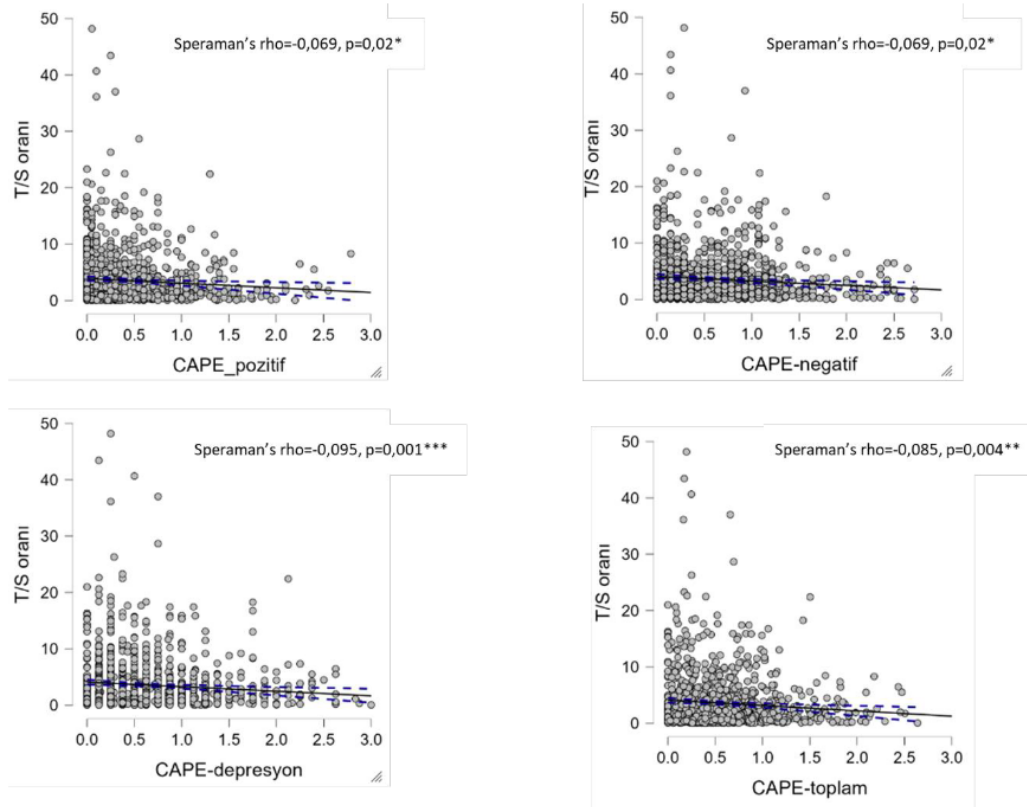


Şekil 3.13. Tüm örnekleme Telomer Boyu ile ES-SCZ arasındaki korelasyon grafiği (Spearman's $\rho = -0,069$, $p=0,022$, $N=1.101$)

Bu korelasyon analizi şizofreni (N=366), kardeş (N=369) ve kontrol (N=366) grupları için ayrı ayrı tekrarlanmıştır. Şizofreni, kardeş ve kontrol gruplarında ES-SCZ ve telomer boyu arasında anlamlı bir ilişki olduğu gözlenmemiştir ($p>0,05$).

3.9. Telomer Boyu ile Psikometrik Özellikler Arasındaki İlişki

CAPE ile değerlendirilen toplumdaki psikotik belirtiler ve telomer boyu arasındaki ilişki tüm örneklemede (N=1.136) ve yaşa göre düzeltilerek analiz edildiğinde her belirti tipi özelinde (pozitif, negatif depresyon) ve toplam belirti düzeyi ile telomer boyu arasında istatistiksel açıdan anlamlı negatif bir korelasyon olduğu gözlenmiştir. Söz konusu analizlerin grafiksel sonuçları Şekil.3.13.'de verilmiştir. Psikotik belirti artışı kısa telomerlerle ilişkili bulunmuştur.



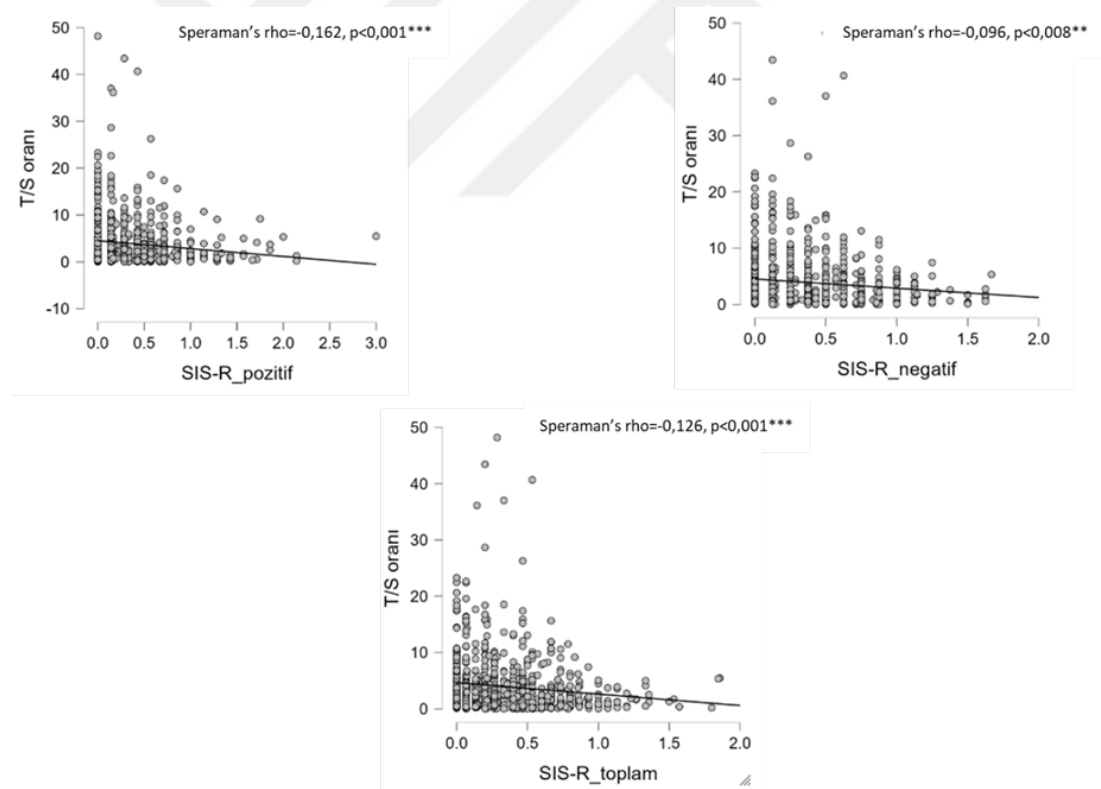
Şekil 3.14. Tüm örneklemede Telomer Boyu ile CAPE ölçek skorları arasındaki korelasyon grafiği (N=1.136)

Bu korelasyon analizi şizofreni (N=385), kardeş (N=383) ve kontrol (N=368) grupları için ayrı ayrı tekrarlanmıştır. Şizofreni ve kardeş gruplarında psikotik belirtiler ve telomer

boyu arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p>0,05$). Öte yandan kontrol grubunda CAPE negatif, depresyon ve toplam puanları ile telomer boyu arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (Negatif: Spearman' $\rho=-0,107$, $p=0,041^*$; Depresyon: Spearman' $\rho=-0,125$, $p=0,002^{**}$; Toplam: Spearman' $\rho=-0,114$, $p=0,029^*$).

Benzer şekilde toplumdaki şizotipal belirtiler ve telomer boyu arasındaki ilişki tüm grupta ($N=751$) ve yaşa göre düzeltilerek analiz edildiğinde her belirti tipi özelinde (pozitif ve negatif) ve istatistiksel olarak toplam belirti düzeyi ile telomer boyu arasında anlamlı negatif bir korelasyon saptanmıştır. Söz konusu analizlerin grafiksel sonuçları Şekil.3.14'de verilmiştir. Şizotipal belirti artışı kısa telomerlerle ilişkili bulunmuştur.

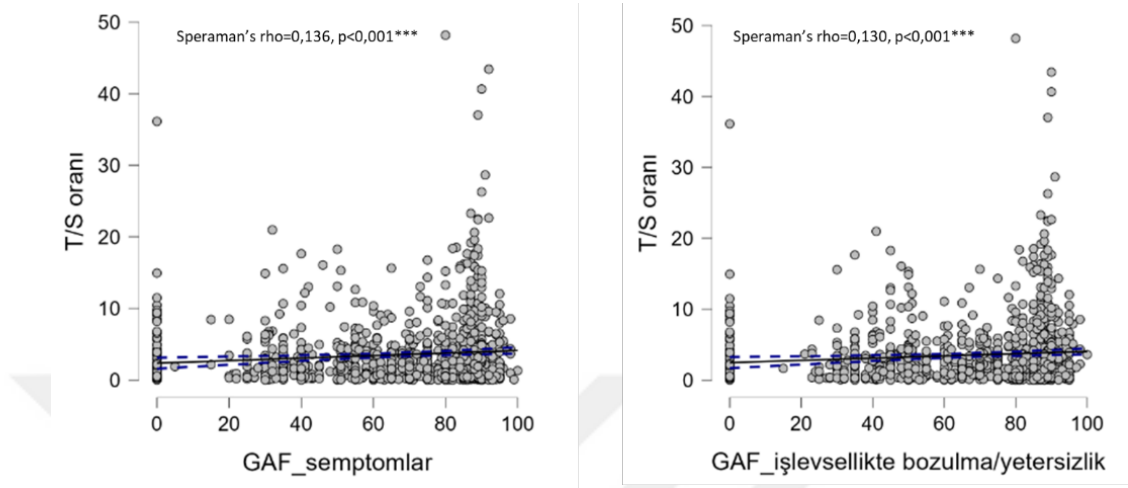
Öte yandan, korelasyon analizi kardeş ($N=383$) ve kontrol ($N=368$) gruplarında ayrı ayrı uygulandığında, şizotipal belirti düzeyi ile telomer boyu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 3.15. Tüm örnekleme Telomer Boyu ile SIS-R ölçek skorları arasındaki korelasyon grafiği ($N=751$)

Semptom ve işlevsellikte bozulma/yetersizlik ile telomer boyu arasındaki ilişki tüm örnekleme ($N=1.136$) ve yaşa göre düzeltilerek analiz edildiğinde her iki parametre ile

telomer boyu arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Daha iyi işlevsellik ve daha ılımlı semptom düzeyi uzun telomer boyu ile ilişkili bulunmuştur. Söz konusu analizlerin grafiksel sonuçları Şekil.3.15.'de verilmiştir.



Şekil 3.16. Tüm örnekleimde Telomer Boyu ile GAF ölçek skorları arasındaki korelasyon grafiği (N=1.136)

Diğer taraftan bu korelasyon analizi şizofreni (N=368), kardeş (N=383) ve kontrol (N=385) grupları için ayrı ayrı tekrarlandığında GAF skorları (semptom, işlevsellikte bozulma/yetersizlik) ve telomer boyu arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Yüzden duygu tanıma skorları ile telomer boyu arasındaki ilişki yaşa göre düzeltilerek test edildiğinde anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir ($p>0,05$, N=1.136). Benzer şekilde, korelasyon analizi şizofreni (N=385), kardeş (N=383) ve kontrol (N=368) grupları için ayrı ayrı tekrarlandığında DFAR skorları ve telomer boyu arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p>0,05$).

3.10. Şizofreni Grubunda Hastalık Belirti Şiddeti, ES_SCZ ve Telomer Boyu Arasındaki İlişki

Şizofreninin negatif belirti şiddeti ve ES-SCZ arasındaki ilişki analiz edildiğinde yalnızca SANS-Avolüsyon puanı arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiş (Spearman's $\rho=0,128$, $p=0,029^*$), ancak diğer belirti kümeleri ile anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Diğer taraftan şizofreninin pozitif belirtileri ve ES-SCZ arasındaki ilişki test edildiğinde ES-SCZ ile sanrı (Spearman's $\rho=0,180$, $p=0,002^{**}$), halüsinasyon (Spearman's

rho=0,169, p=0,004), tuhaf davranış (Spearman's rho=0,180, p=0,002) ve SAPS toplam skoru (Spearman's rho=0,139, p=0,018*) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Öte yandan telomer boyu ve şizofreninin negatif ve pozitif belirtileri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (p>0,05).

3.11. Telomer Boyu Aşamalı Çoklu Regresyon Analizi

Bağımsız değişkenler arasında çoklu bağlantı sorunu olup olmadığını belirlemek için değişkenler arası korelasyonlar değerlendirildiğinde, bağımsız değişkenlerin varyans artış faktörü (VIF) değerleri ve tolerans değerleri incelenmiştir. Bağımsız değişkenler arasındaki ikili korelasyonlar Pearson korelasyon katsayısı aracılığıyla incelenerek bulgular Çizelge 3.15.'te sunulmuştur.

Çizelge 3.15.'teki korelasyon değerlerine göre, bağımsız değişkenler arası anlamlı korelasyonlar “-0,35 ile 0,96” arasında değişmektedir. Yaş ile ES-SCZ, yaş ile GAF semptomları ve yaş ile GAF işlevsellikte bozulma skorları arasındaki ilişki anlamlı değildir (p>0,05).

Bağımsız değişkenlerin tolerans değerlerinin 0,801 ile 1 arasında değişmekte olduğu yani 0,20'den büyük olduğu; VIF değerinin 1 ile 1,25 arasında değişmekte olduğu yani 10'dan küçük olduğu görülmüştür. Bu bağlamda, bağımsız değişkenler arasında çoklu bağlantı sorunu bulunmamaktadır (Tabachnick ve Fidell, 2013).

Çizelge 3.15. Bağımsız Değişkenler Arasındaki Korelasyonlar

	1	2	3	4	5
1. Yaş	1				
2. ES_SCZ	-0,05	1			
3. CAPE-toplam	-0,11***	0,43***	1		
4. GAF_semptomlar	0,03	-0,33***	-0,35***	1	
5. GAF_işlevsellikte bozulma/yetersizlik	0,04	-0,32***	-0,34***	0,96***	1
* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001					

Telomer boyu üzerindeki yordayıcı değişkenleri saptamak amacıyla uygulanan aşamalı çoklu regresyon analizinin sonuçları Çizelge 3.16.'da özetlenmiştir. Analiz

sonucunda, bağımsız değişkenlerin modelin bağımlı değişkeni açıklama düzeyi incelendiğinde:

Temel model M0'da, telomer boyu ile yaş arasında negatif $t = -2,18$, $p=0,030$ olduğu, yaş değişkeninin telomer boyunu açıklama düzeyi $R^2 = 0,004$ olarak bulunmuştur; bu da bağımlı değişkenin %0,4'ünün bağımsız değişkenler tarafından açıklandığını göstermektedir. Düzeltilmiş R^2 değeri 0,003, anlamlılık değeri $p= 0,03$ olarak bulunmuştur.

Model M1'de temel modelde yer alan yaş bağımsız değişkenine ES-SCZ eklendiğinde, telomer boyunu açıklama düzeyi $R^2 = 0,014$ olarak bulunmuştur, bu modeldeki bağımsız değişkenler telomer boyu değişkenini %1,4 oranında açıklamaktadır. Düzeltilmiş R^2 değeri 0,013, anlamlılık değeri $p<0,001$ olarak bulunmuştur.

Model M2'de yaş ve ES-SCZ, CAPE toplam puanı eklendiğinde telomer boyunu açıklama düzeyi $R^2 = 0,019$ olarak bulunmuştur, bu modeldeki bağımsız değişkenler telomer boyu değişkenini %1,9 oranında açıklamaktadır. Düzeltilmiş R^2 değeri 0,016 anlamlılık değeri $p< 0,001$ olarak bulunmuştur.

Çizelge 3.16. Aşamalı çoklu regresyon analizine ilişkin bulgular

Değişken	B	Standart hata	β	t	p	Tolerans Değeri	VIF Değeri
Model 0							
Sabit	4,696	0,513		9,161	< 0,001		
Yaş	-0,033	-0,015	-0,066	-2,179	0,03	1,000	1,000
R=0,066; R²=0,004, F(1, 1100)=4,749, p=0,030							
Model 1							
Sabit	6,216	0,683		9,101	< 0,001		
Yaş	-0,035	0,015	-0,070	-2,342	0,019	0,998	1,002
Ekspozom	-0,463	0,138	-0,100	3,347	< 0,001	0,998	1,002
R=0,120; R²=0,014; F(2, 1100)= 7,999; p< 0,001							
Model 2							
Sabit	6,312	0,683		9,241	< 0,001		
Yaş	-0,039	0,015	-0,078	-2,579	0,010	0,986	1,014
Ekspozom	-0,311	0,153	-0,068	-2,033	0,042	0,811	1,234
CAPE toplam puan	-0,796	0,348	-0,076	-2,286	0,022	0,801	1,248
R= 0,138; R²= 0,019; F(3, 1100)=7,095; p< 0,001, N:1101							

4. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında, şizofreni hastaları, etkilenmemiş kardeşler ve sağlıklı kontrollerden oluşan geniş bir örnekleme telomer uzunluğunun karşılaştırılması ve telomer uzunluğunun çevresel yük (ES-SCZ), klinik dışı psikoz benzeri belirtiler, şizotipi düzeyi ve genel işlevsellik gibi şizofreni endofenotipleriyle ilişkilerinin ayrıntılı olarak incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmanın özgün katkılarından biri, telomer biyolojisinin yalnızca tekil stresörler üzerinden değil, bireyin yaşamı boyunca maruz kaldığı çok boyutlu çevresel riskleri bütüncül olarak yansıtan ekspozom yaklaşımı kapsamında ele alınmasıdır. Bu doğrultuda gerçekleştirilen çalışma, telomer uzunluğunun tanıdan bağımsız olarak biyolojik yaşlanma süreçlerini, çevresel yükü ve psikozla yatkınlığı ne ölçüde yansıttığını ortaya koymayı hedeflemiştir.

Telomer uzunluğu, hücresel yaşlanma süreçlerindeki değişimlere duyarlılığı nedeniyle önemli bir gösterge olarak ele alınmakta ve son yıllarda psikiyatrik bozuklukların biyolojik temellerini anlamada önemli bir aday belirteç olarak öne çıkmaktadır. Bu bağlamda, telomer dinamiklerinin şizofreni spektrumundaki bireylerde nasıl değiştiğini ve hangi klinik ya da çevresel etkenlerle ilişkili olduğunu inceleyen çalışmalar giderek artmaktadır. Bu nedenle, şizofrenide telomer uzunluğunun nasıl bir desen izlediğini ortaya koyan çalışmalar alan yazınında önemli bir yer tutmaktadır.

Kao vd. (2008), şizofreni tanılı bireylerde (n=31), hastalıktan etkilenmemiş birinci derece aile üyelerinde (n=24) ve akraba olmayan sağlıklı kontrollerde (n=41) telomer uzunluğunu inceledikleri çalışmalarında, antipsikotik ilaç kullanımı ve hastalık süresi gibi değişkenlerden bağımsız olarak şizofreni grubunda anlamlı derecede daha kısa telomer boyu saptamışlardır. Benzer şekilde, afektif psikozu olan bir hasta grubunun (n=41) telomer uzunluğunun cinsiyet ve yaş açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerle (n=41) karşılaştırıldığı bir başka çalışmada da, şizofreni hastalarında belirgin telomer kısalığı ve artmış nabız basıncı bildirilmiştir (Fernandez-Egea vd., 2009b; Kao vd., 2008). Yu vd. (2008), kronik şizofreni hastalarını GAF puanlarına göre tedavi yanıtlarına göre sınıflandırarak yaptıkları analizde, tedaviye zayıf yanıt veren hastaların sağlıklı kontrollere kıyasla daha kısa telomerlere sahip olduğunu göstermiştir (Yu vd., 2008). Literatürdeki tutarlı bulgulara karşın, Nieratschker vd. (2013) daha geniş bir örnekleme (539 şizofreni hastası, 519 toplum temelli kontrol) yürüttükleri araştırmada beklenmedik şekilde, özellikle genç hastalarda kontrol grubuna göre daha uzun telomerler rapor etmiş; ayrıca telomer uzunluğu ile hastalık şiddeti arasında anlamlı

bir ilişki saptamamıştır (Nieratschker vd., 2013). Örneklem büyüklüğü görece yüksek düzeyde olmakla birlikte, yaşam tarzı faktörlerinin (örneğin diyet, sigara, fiziksel aktivite) yeterince kontrol edilmemiş olması bu çalışmanın önemli kısıtlılıklarından biri olarak değerlendirilmektedir. Mansour vd. (2011) ise yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapıldıktan sonra şizofreni (n=60) ve kontrol (n=60) grupları arasında telomer uzunluğu bakımından anlamlı bir farklılık bildirmemiştir (Mansour vd., 2011). Buna karşın, daha güncel bir çalışmada Lai ve Chen (2025), 167 şizofreni hastalarını cinsiyet ve yaş açısından eşleştirilmiş 44 sağlıklı kontrolle karşılaştırmış ve şizofreni grubunda anlamlı derecede daha kısa telomer uzunluğu tespit etmiştir. Bu farkın antipsikotik tedavi türünden, psikotik belirti düzeyinden veya metabolik profillerden bağımsız olarak ortaya çıkması dikkat çekicidir. Çalışmada yer alan hastaların 44'ü antipsikotik kullanmayan, 32'si aripiprazol, 91'i ise klopazapin tedavisi alan bireylerden oluşmuştur. Ayrıca beden kitle indeksi, açlık glukozu, lipid profili gibi metabolik parametreler de değerlendirilmiştir. Bulgular, telomer kısalığının hem aktif psikotik dönemlerde hem de remisyon fazında devam ettiğini ortaya koymuştur (Lai ve Chen, 2025). Bu tez çalışmasında şizofreni hastalarında gözlenen telomer kısalığı, literatürdeki yaygın eğilimle uyumlu olup, hastaların biyolojik yaşlanma süreçlerinin hızlanmış olabileceğini desteklemektedir.

Bu tez çalışmasında, telomer uzunluğunun gruplar arasında karşılaştırılmasında, yalnızca şizofreni hastalarının değil, etkilenmemiş kardeşlerin de sağlıklı kontrollere kıyasla daha kısa telomerlere sahip olduğu gösterilmiştir. Kardeşlerdeki bu kısalma ise literatürde daha sınırlı olarak bildirilmiş olup bu durumun özellikle endofenotipik kırılganlık ile çevresel yükün paylaşıldığı aile içi risk modelleri açısından dikkate değer bir bulgu olarak öne çıktığı değerlendirilmektedir. Hasta ve kardeş gruplarının her ikisinde gözlenen bu kısalma, telomer aşınmasının yalnızca klinik tanıya özgü bir fenomen olmadığını, aile içinde paylaşılan çevresel yük, erken yaşam stresörleri veya ortak genetik duyarlılıklarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu desen, telomer boyunda anlamlı kısalma bildiren çalışmalarla tutarlı olup, şizofreni spektrumunda biyolojik yaşlanmanın daha geniş bir risk grubu içinde ortaya çıkabileceğini desteklemektedir.

Telomer kısalığının şizofrenide yalnızca fiziksel sağlıkla ilişkili değil, aynı zamanda nöronal süreçler ve klinik işleyiş açısından da önem taşıyabileceği ileri sürülmektedir. Mevcut çalışmalar, daha kısa telomer boyunun bazı şizofreni hastalarında bilişsel performansla (örneğin yürütücü işlevler, çalışma belleği ve dikkat süreçleri), sosyal işlevsizlik düzeyiyle ve

belirti şiddetinin bazı bileşenleriyle ilişkili olabileceğine dair bulgular sunmaktadır (Lin, 2015; Savolainen vd., 2015).

Bu bilişsel ve davranışsal bulgulara paralel olarak, nörogörüntüleme çalışmaları, telomer uzunluğu ile beyin yapısı arasındaki ilişkinin şizofrenide araştırılmaya değer bir alan olduğunu göstermektedir. Literatürde telomer boyu daha kısa olan bazı hastalarda gri madde hacminde azalma, lateral ventrikül genişlemesi ve beyaz madde bütünlüğünde bozulma gibi yapısal farklılıkların bildirildiği çalışmalar mevcuttur (King vd., 2014; Mamah vd., 2010). Bir başka çalışmada ise, periferik yaşlanma belirteçlerinden CCL11 düzeylerindeki artışın ve kısa telomer boyunun, gri madde hacmindeki azalma ve epizodik bellek performansındaki düşüşle ilişkili olabileceği gösterilmiştir (Czepielewski vd., 2018).

Yapısal beyin değişiklikleri ile klinik belirti profilleri arasındaki bağlantıyı destekleyen başka kanıtlar da bulunmaktadır. Örneğin, bu nörobiyolojik bulguların klinik karşılıklarını inceleyen çalışmalarda, telomer uzunluğu ile negatif belirtilerin bazı alt bileşenleri (örneğin duygusal küntleşme, avolisyon), bilişsel performans (yürütücü işlevler ve çalışma belleği dahil) ve duyuşal filtreleme ölçümleri arasında anlamlı korelasyonlar rapor edilmiştir (Savolainen, 2016; Shalev vd., 2013). Bu bulgular nedensel olmamakla birlikte, telomer uzunluğunun şizofrenide gözlenen yapısal ve işlevsel farklılıklarla bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, mevcut tez çalışmasında klinik belirti şiddeti ile telomer uzunluğu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum, telomer kısalığının şizofrenide daha çok subklinik psikoz eğilimi ve işlevsellik düzeyi ile bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, özellikle bilişsel performans ile telomer uzunluğu arasındaki ilişkinin dikkat çekici olduğunu göstermektedir. Kısa lökosit telomer uzunluğuna sahip bazı hastaların yürütücü işlevler, dikkat ve çalışma belleği alanlarında daha düşük performans sergiledikleri bildirilmiştir (Gurvich vd., 2023). Bu çerçevede mevcut literatür, telomer uzunluğunun şizofrenide gözlenen sistemik ve nöronal yaşlanma süreçleriyle ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Ancak mevcut verilerin çoğu korelasyon düzeyinde olup, telomer kısalığını hastalığın belirleyici bir biyobelirteci olarak değerlendirmeden önce daha kapsamlı boylamsal çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (Lindqvist, 2017; Von Zglinicki, 2002).

Bu tez çalışmasının bulguları da, telomer uzunluğunun klinik dışı psikoz benzeri deneyimler ve işlevsellik düzeyi ile anlamlı ilişkiler gösterdiğini ortaya koyarak literatürle

uyumlu bir desen sunmaktadır. CAPE toplam puanı ile pozitif/negatif belirtiler alt ölçekleri ve SIS-R puanları telomer uzunluğu ile negatif yönde ilişkilendirilmiş; bu da psikoz benzeri belirti yükü ve şizotipal özelliklerin daha kısa telomerlerle bağlantılı olabileceğini düşündürmüştür. Buna karşılık, işlevsellik yansıtan GAF puanlarının telomer uzunluğu ile pozitif ilişkili bulunması, genel işlevsellik düzeyi daha yüksek olan bireylerde telomer erozyonunun daha sınırlı olabileceğine işaret etmektedir.

Bu tez çalışmasında tespit edilen telomer boyu ile psikotik-şizotipal belirti, işlevsellik ilişkilerinin tanıdan bağımsız biçimde ortaya çıkmış olması, telomer uzunluğunun yalnızca klinik hastalık durumunu değil, psikozun süreklilik modeli içinde yer alan alt-klinik belirti yükünü ve işlevsellik düzeyini de yansıtabileceğine işaret etmektedir. Bu yönüyle telomer uzunluğu, psikoza yatkınlık ve şizotipi gibi endofenotiplerle ilişkili biyolojik bir gösterge olarak değerlendirilebilir. Bulgular, Cevik vd. (2019)'nın psikoz benzeri belirtiler ile kısa telomerler arasındaki negatif ilişkiye dair raporlarıyla uyumluluk göstermekte ve çevresel stresörlerin oluşturduğu biyolojik yükün yalnızca hastalarda değil, risk altındaki bireylerde de izlenebileceğini desteklemektedir.

Literatürde şizofreni etyolojisinde rol oynayan çevresel faktörleri aydınlatmak üzere yapılmış olan çalışmalarda, aday gen yaklaşımına benzer şekilde, genellikle hipotez güdümlü olarak bir maruziyetin bir sonuca etkisinin değerlendirildiği dikkati çekmektedir. Halbuki çocukluk çağı travması olan bireylerin ileriki yaşamlarında esrar kullanım riskinin daha fazla olması gibi çevresel maruziyetlerin birbiri ile etkileşmesi ve her bir maruziyetin şizofreni gelişimi için farklı risk katsayısına sahip olmaları gibi şizofreninin çevresel risk faktörleri arasındaki karmaşık ve dinamik bir etkileşim söz konusudur (Guloksuz vd., 2018b). Bu etkileşimleri dikkate alan “ekspozom” paradigması, şizofrenideki çevresel faktörlerinin çıktılarını bütünsel bir şekilde araştırma fırsatı sunmaktadır.

Bu tez çalışmasında elde edilen bulgular, çevresel yükün kümülatif bir göstergesi olan ES-SCZ'nin şizofreni, kardeş ve kontrol grupları arasında anlamlı biçimde farklılaştığını göstermiştir. Elde edilen sıralama — şizofreni > kardeş > kontrol — literatürde ekspozomun psikoz duyarlılığı üzerindeki “doz-yanıt” etkisini ortaya koyan çalışmalarla büyük ölçüde uyumludur. Guloksuz vd. (2019), şizofreni hastalarının etkilenmemiş kardeşlere kıyasla daha yüksek bir ekspozom skoruna sahip olduğunu, kardeşlerin ise sağlıklı kontrollere göre belirgin biçimde daha yüksek çevresel risk biriktirdiğini bildirmiştir. Bu tez çalışmasında gözlenen aynı hiyerarşik desen, çevresel maruziyetlerin şizofreni spektrumunda klinik tanıdan bağımsız

olarak kademeli bir risk birikimine işaret ettiğini düşündürmektedir (Guloksuz vd., 2020; Pries vd., 2020b; Pries vd., 2020c). Ayrıca, son araştırmalar, ES-SCZ'nin yalnızca psikoz boyutuyla ilişkili değil, aynı zamanda genel popülasyondaki zihinsel ve fiziksel sağlık sonuçlarıyla da daha geniş ölçekte ilişkili olduğunu göstermektedir (Guloksuz vd., 2020; Pries vd., 2020a). Genel popülasyonda ES-SCZ'nin öngürücü performansı ile ilgili elde edilen bu kanıtların ışığında bu tez çalışmasında kümülatif çevresel riskin hesaplanmasında ES-SCZ skoru kullanılmıştır.

Bu açıdan çalışmamız, ES-SCZ'nin telomer biyolojisiyle ilişkisini doğrudan inceleyen ilk bulgulardan birini sunmaktadır. Elde edilen sonuçlar, kümülatif çevresel risk skoru (ES-SCZ) ile telomer uzunluğu arasında anlamlı ve negatif bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Bu bulgu, çevresel stresörlerin yalnızca şizofreni hastalarında değil, etkilenmemiş kardeşler ve sağlıklı kontrolleri kapsayan tüm örnekleme biyolojik yaşlanmayı hızlandıran bir etki oluşturduğunu düşündürmektedir. Ayrıca korelasyon katsayısının düşük düzeyde olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı olması, ekspozomun telomer boyu üzerindeki etkisinin kümülatif, düşük yoğunluklu ancak geniş popülasyona yayılan bir biyolojik iz taşıdığına işaret etmektedir.

Şizofrenide telomer boyu, endofenotipler ve çevresel maruziyetler arasındaki ilişkileri daha ayrıntılı olarak inceleyen çalışmalardan biri Cevik vd. (2019) tarafından yürütülmüştür. Bu çalışmada, bir grup şizofreni hastası, bu hastaların şizofreniden etkilenmemiş kardeşleri ve klinik dışı kontrol bireylerinde, kısa telomerlerin şizofreni endofenotipi olan psikoza yatkınlık ile ilişkili olup olmadığı ve çocukluk çağı olumsuz yaşam deneyimlerinin telomer kısalmasında düzenleyici rolü olup olmadığı araştırılmıştır (Cevik vd., 2019). Şizofreni (n=100) ve kontrol (n=100) grupları arasında telomer boyu açısından anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte, kısa telomerlerin depresyon, pozitif belirtiler ve negatif belirtiler gibi tüm alt ölçeklerde psikoz benzeri belirtilerle anlamlı negatif korelasyon gösterdiği ve bu durumun klinik tanıdan bağımsız olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, şizofreni hastaları ve sağlıklı kardeşlerinde çocukluk çağı olumsuz yaşam deneyimlerinin kontrol grubuna göre 5 kat daha fazla olduğu ve özellikle 0-11 yaş arasında yalnızlık hissinin telomer boyu ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Cevik vd., 2019). Bu bulgular, erken dönem çevresel stresörlerin biyolojik yaşlanma üzerindeki etkisini ve telomer boyunun psikoza yatkınlıkla ilişkili bir biyobelirteç olabileceğini desteklemektedir.

Regresyon analizi sonuçlarımız, yaş, çevresel risk (ES-SCZ) ve psikotik belirti yükünün (CAPE), telomer uzunluğundaki değişimin %1,9'unu açıkladığını göstermiştir (Model M2, $R^2=0,019$, $p<0,001$). Açıklanan varyans oranı görece düşük olsa da bu sonuç telomer biyolojisinin genetik yatkınlık, epigenetik düzenlemeler ve ölçülmesi güç yaşam tarzı faktörleri tarafından şekillenen multifaktöriyel bir süreç olduğunu desteklemektedir. Ancak modelin istatistiksel açıdan yüksek düzeyde anlamlı olması ($p<0,001$), çevresel yükün ve psikotik yaşantıların, telomer erozyonuna katkısının tesadüfe bağlı olmadığını, aksine biyolojik yaşlanma sürecinde anlamlı bir biyolojik iz oluşturabileceğini desteklemektedir. Bununla birlikte, açıklanan varyansın sınırlı olması, telomer uzunluğunun şizofreni için tek başına özgül bir tanısal biyobelirteç olmaktan ziyade, artmış allostatik yükü, hücresel stresi ve hastalığa yatkınlığı yansıtan kümülatif bir 'risk belirteci' veya 'kırılganlık göstergesi' olarak değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak, telomer kısalmasının temel biyolojik mekanizmaları arasında yer alan oksidatif stres ve inflamasyon belirteçleri ölçülmemiştir. Bu nedenle, telomer uzunluğundaki farklılıkların oksidatif hasar veya inflamatuvar süreçlerle hangi düzeyde ilişkili olduğu doğrudan değerlendirilememiştir. Telomer biyolojisinin stres yanıtı, immün aktivasyon ve hücresel yaşlanma mekanizmalarıyla yakın ilişkisi göz önüne alındığında, bu parametrelerin eklenmesi bulguların biyolojik temellerinin daha detaylı yorumlanmasına katkı sağlayabilirdi.

Bu tez çalışmasında ilaç kullanımına bağlı etkiler hasta grubunda ayırtılamamıştır. Antipsikotiklerin telomer biyolojisi üzerindeki oksidatif stres modülasyonu, metabolik değişiklikler veya immün yanıtlar üzerinden potansiyel etkileri literatürde tartışılmakta olup, mevcut çalışma bu değişkenler açısından ayrıntılı bir değerlendirme yapamamıştır. Bununla birlikte, etkilenmemiş kardeş grubunun analize dahil edilmesi, ilaç kullanımına bağlı karıştırıcı etkilerin azaltılması açısından önemli bir avantaj sağlamış, böylece genetik yakınlık ve paylaşılan çevresel yükün telomer uzunluğu üzerindeki etkileri daha net biçimde gözlemlenebilmiştir.

Ayrıca, qPCR tekniği, yaygın kullanımına rağmen ölçüm hassasiyeti açısından çeşitli faktörlerden etkilenebilmektedir. Bulguların, farklı popülasyonlarda ve TRF (Terminal Restriction Fragment) analizi gibi tamamlayıcı yöntemlerle tekrar test edilmesi, sonuçların güvenilirliğini artıracaktır. Benzer şekilde, ES-SCZ hesaplamasındaki geriye dönük bildirimlerin, hatırlama yanlılığı potansiyelinin varlığı göz ardı edilmemelidir.

Son olarak, çalışma kesitsel bir tasarıma sahip olduğu için, telomer uzunluğundaki kısılmanın neden mi sonuç mu olduğu yönünde bir çıkarım yapmak mümkün değildir. Boylamsal çalışmalar, telomer dinamiklerinin zaman içindeki değişimini izleyerek şizofreni spektrumundaki biyolojik yaşlanma süreçlerinin daha net anlaşılmasını sağlayacaktır.



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışması, şizofreni etiyolojisinde çevresel faktörlerin kümülatif etkisinin (ekspozom) moleküler düzeydeki yansımalarını inceleyen ve literatürde bu ilişkiyi ES-SCZ skoru üzerinden bütüncül bir yaklaşımla ele alan bildiğimiz kadarıyla ilk çalışmadır. Çalışmanın en dikkate değer bulgusu, şizofreni için hesaplanan kümülatif çevresel risk skorunun (ES-SCZ), klinik tanıdan bağımsız olarak, hücresel yaşlanmanın bir belirteci olan telomer boyu ile ters yönlü bir ilişki sergileme eğiliminde olmasıdır.

Çalışmamızda telomer uzunluğundaki değişimin yalnızca şizofreni tanısı almış bireylerle sınırlı kalmaması, klinik dışı psikoz benzeri deneyimler ve şizotipal kişilik özellikleri ile de ilişkili bulunması önemli bir sonuçtur. Bulgularımız, telomer kısalığının sadece yerleşmiş bir hastalığın sonucu olmayabileceğine, aksine psikoza yatkınlık ve şizotipi düzeyini de içeren geniş bir spektrumda, biyolojik bir yatkınlık belirteci olarak değerlendirilebileceğine işaret etmektedir. Bu durum, telomer biyolojisinin psikozun süreklilik modeli çerçevesinde, risk altındaki bireylerde de izlenebilecek bir endofenotip adayı olabileceğini desteklemektedir.

Gerçekleştirilen çalışmalar çevresel risk yükünün şizofreni üzerindeki etkisini epidemiyolojik düzeyde ortaya koymuştur. Bu tez çalışması ise, yüksek ES-SCZ skoru ile kısa telomer boyu arasındaki ilişkiyi göstererek, çevresel stresörlerin biyolojik bir "iz" bırakabileceği hipotezini moleküler düzeyde destekleyen veriler sunmaktadır. Bulgularımız, telomer erozyonunun yalnızca şizofreniye özgü bir süreç olmayabileceğine, aynı zamanda çevresel stresörlerin yarattığı allostatik yük ile ilişkili genel bir biyolojik yanıt olabileceğine işaret etmektedir. Şizofreni hastalarının sağlıklı bireylere kıyasla yaşam boyu daha yüksek çevresel risk skorlarına sahip olduğu göz önüne alındığında, bu mekanizmanın hastalarda sık görülen erken yaşlanma fenotipi ve komorbiditelerin gelişiminde rol oynayan faktörlerden biri olabileceği düşünülmektedir.

Literatürdeki bulgular ile çalışmamızın sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, artan çevresel yükün telomer kısalmasına katkıda bulunabileceği ve bu süreçte kronik HPA aksı aktivasyonu ile oksidatif stres gibi mekanizmaların aracı rol üstlenebileceği öngörülmektedir. Sonuç olarak bu çalışma, şizofreninin patofizyolojisinin anlaşılmasında, genetik faktörlerin yanı sıra çevresel yük ile şekillenen sistemik süreçlerin de dikkate alınması gerektiğini vurgulamaktadır.

Çalışmamız ekspozom–telomer etkileşimine ilişkin olarak literatüre katkı sağlamakla birlikte, çalışmanın kesitsel tasarımı, telomer kısalığı ile çevresel yük arasındaki ilişkinin yönünü (neden-sonuç) kesin olarak belirlemeyi sınırlandırmaktadır. Bu bağlamda, ilişkinin zamansal seyrini netleştirmek adına, yüksek riskli bireylerin takip edildiği boylamsal çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



KAYNAKLAR

- Andreasen, N., & Olsen, S. (1982). The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). Iowa City, Iowa: The University of Iowa. Andreasen, NC Negative vs positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry*(39), 789-794.
- Andreasen, N. C. (1989). The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *The British Journal of Psychiatry*, 155(S7), 49-52.
- Attepe Özden, S., Tekindal, M., & Tekindal, M. A. (2023). Quality of Life of people with Schizophrenia: A meta-analysis. *International Journal of Social Psychiatry*, 69(6), 1444-1452.
- Aubert, G., Baerlocher, G. M., Vulto, I., Poon, S. S., & Lansdorp, P. M. (2012). Collapse of telomere homeostasis in hematopoietic cells caused by heterozygous mutations in telomerase genes. *PLoS genetics*, 8(5), e1002696.
- Aubert, G., & Lansdorp, P. M. (2008). Telomeres and aging. *Physiological reviews*, 2008 Apr;88(2):557-79.
- Ayora, M., Fraguas, D., Abregu-Crespo, R., Recio, S., Blasco, M. A., Moises, A., Derevyanko, A., Arango, C., & Diaz-Caneja, C. M. (2022). Leukocyte telomere length in patients with schizophrenia and related disorders: a meta-analysis of case-control studies. *Molecular psychiatry*, 27(7), 2968-2975.
- Barnes, R. P., Fouquerel, E., & Opresko, P. L. (2019). The impact of oxidative DNA damage and stress on telomere homeostasis. *Mechanisms of Ageing and Development*, 177, 37-45.
- Beary, M., Hodgson, R., & Wildgust, H. J. (2012). A critical review of major mortality risk factors for all-cause mortality in first-episode schizophrenia: clinical and research implications. *Journal of Psychopharmacology*, 26(5_suppl):52-61.
- Bergen, S. E., Ploner, A., Howrigan, D., Group, C. A., Consortium, t. S. W. G. o. t. P. G., O'Donovan, M. C., Smoller, J. W., Sullivan, P. F., Sebat, J., Neale, B., & Kendler, K. S. (2019). Joint contributions of rare copy number variants and common SNPs to risk for schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 176(1), 29-35.
- Blackburn, E. H. (2001). Switching and signaling at the telomere. *Cell*, 106(6), 661-673.
- Bowie, C. R., & Harvey, P. D. (2006). Cognitive deficits and functional outcome in schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2(4), 531-536.
- Brown, A. S., & Derkits, E. J. (2010). Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *American Journal of Psychiatry*, 167(3), 261-280.
- Brugha, T., Bebbington, P., Tennant, C., & Hurry, J. (1985). The List of Threatening Experiences: a subset of 12 life event categories with considerable long-term contextual threat. *Psychological Medicine*, 15(1), 189-194.

- Cannon, M., Jones, P. B., & Murray, R. M. (2002). Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *American Journal of Psychiatry*, 159(7), 1080-1092.
- Cantor-Graae, E., & Selten, J.-P. (2005). Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *American Journal of Psychiatry*, 162(1), 12-24.
- Caspi, A., Moffitt, T. E., Cannon, M., McClay, J., Murray, R., Harrington, H., Taylor, A., Arseneault, L., Williams, B., & Braithwaite, A. (2005). Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biological Psychiatry*, 57(10), 1117-1127.
- Cawthon, R. M., Smith, K. R., O'Brien, E., Sivatchenko, A., & Kerber, R. A. (2003). Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *The Lancet*, 361(9355), 393-395.
- Cevik, B., Mançe-Çalışır, Ö., Atbaşoğlu, E. C., Saka, M. C., Alptekin, K., Üçok, A., Sirmatel, B., Gülöksüz, S., Tükün, A., & van Os, J. (2019). Psychometric liability to psychosis and childhood adversities are associated with shorter telomere length: a study on schizophrenia patients, unaffected siblings, and non-clinical controls. *Journal of Psychiatric Research*, 111, 169-185.
- Choi, J., Fauce, S. R., & Effros, R. B. (2008). Reduced telomerase activity in human T lymphocytes exposed to cortisol. *Brain, Behavior, and Immunity*, 22(4), 600-605.
- Chrusciel, J. H., Orso, R., de Mattos, B. P., Fries, G. R., Kristensen, C. H., Grassi-Oliveira, R., & Viola, T. W. (2022). A systematic review and meta-analysis of epigenetic clocks in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 246, 172-174.
- Cohen, S., Janicki-Deverts, D., & Miller, G. E. (2007). Psychological stress and disease. *Jama*, 298(14), 1685-1687.
- Collaborators, G. M. D. (2022). Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Psychiatry*, 9(2), 137-150.
- Consortium, S. W. G. o. t. P. G., Ripke, S., Walters, J. T., & O'Donovan, M. C. (2020). Mapping genomic loci prioritises genes and implicates synaptic biology in schizophrenia. *MedRxiv*, 2020.2009.2012.20192922.
- Crow, T. (2003). Obstetric complications and schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160(5), 1011-a-1012.
- Czepielewski, L. S., Massuda, R., Panizzutti, B., Grun, L. K., Barbé-Tuana, F. M., Teixeira, A. L., Barch, D. M., & Gama, C. S. (2018). Telomere length and CCL11 levels are associated with gray matter volume and episodic memory performance in schizophrenia: evidence of pathological accelerated aging. *Schizophrenia Bulletin*, 44(1), 158-167.
- Davies, M. N., Volta, M., Pidsley, R., Lunnon, K., Dixit, A., Lovestone, S., Coarfa, C., Harris, R. A., Milosavljevic, A., & Troakes, C. (2012). Functional annotation of the human brain methylome

identifies tissue-specific epigenetic variation across brain and blood. *Genome Biology*, 13(6), R43.

De Lange, T. (2005). Shelterin: the protein complex that shapes and safeguards human telomeres. *Genes & Development*, 19(18), 2100-2110.

Demanelis, K., Jasmine, F., Chen, L. S., Chernoff, M., Tong, L., Delgado, D., Zhang, C., Shinkle, J., Sabarinathan, M., & Lin, H. (2020). Determinants of telomere length across human tissues. *Science*, 369(6509):eaaz6876.

Entringer, S., Epel, E. S., Kumsta, R., Lin, J., Hellhammer, D. H., Blackburn, E. H., Wüst, S., & Wadhwa, P. D. (2011). Stress exposure in intrauterine life is associated with shorter telomere length in young adulthood. *Proceedings of The National Academy of Sciences*, 108(33), E513-E518.

Epel, E. S. (2009). Telomeres in a life-span perspective: A new “psychobiomarker”? *Current Directions in Psychological Science*, 18(1), 6-10.

Epel, E. S., Blackburn, E. H., Lin, J., Dhabhar, F. S., Adler, N. E., Morrow, J. D., & Cawthon, R. M. (2004). Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proceedings of The National Academy of Sciences*, 101(49), 17312-17315.

Erzin, G., Pries, L.-K., van Os, J., Fusar-Poli, L., Delespaul, P., Kenis, G., Luykx, J. J., Lin, B. D., Richards, A. L., & Akdede, B. (2021). Examining the association between exposome score for schizophrenia and functioning in schizophrenia, siblings, and healthy controls: Results from the EUGEI study. *European Psychiatry*, 64(1), e25.

Fagagna, F. d. A. d., Reaper, P. M., Clay-Farrace, L., Fiegler, H., Carr, P., Von Zglinicki, T., Saretzki, G., Carter, N. P., & Jackson, S. P. (2003). A DNA damage checkpoint response in telomere-initiated senescence. *Nature*, 426(6963), 194-198.

Fernandez-Egea, E., Bernardo, M., Donner, T., Conget, I., Parellada, E., Justicia, A., Esmatjes, E., Garcia-Rizo, C., & Kirkpatrick, B. (2009a). Metabolic profile of antipsychotic-naïve individuals with non-affective psychosis. *The British Journal of Psychiatry*, 194(5), 434-438.

Fernandez-Egea, E., Bernardo, M., Heaphy, C. M., Griffith, J. K., Parellada, E., Esmatjes, E., Conget, I., Nguyen, L., George, V., & Stöppler, H. (2009b). Telomere length and pulse pressure in newly diagnosed, antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 35(2), 437-442.

Fernandez-Egea, E., García-Rizo, C., Miller, B., Parellada, E., Justicia, A., Bernardo, M., & Kirkpatrick, B. (2011). Testosterone in newly diagnosed, antipsychotic-naïve men with nonaffective psychosis: a test of the accelerated aging hypothesis. *Biopsychosocial Science and Medicine*, 73(8), 643-647.

Gago-Ferrero, P., Cousins, I., Ghassabian, A., Lamoree, M., Schlenk, D., Toms, L.-M., Wang, B., & Zimmerman, J. (2025). The Exposome and Human Health. *Environmental science & technology*, 59(2), 991–992.

Gao, P., & Snyder, M. (2021). Exposome-wide association study for metabolic syndrome. *Frontiers in Genetics*, 12, 783930.

- Griffith, J. D., Comeau, L., Rosenfield, S., Stansel, R. M., Bianchi, A., Moss, H., & De Lange, T. (1999). Mammalian telomeres end in a large duplex loop. *Cell*, 97(4), 503-514.
- Guloksuz, S., Pries, L. K., Delespaul, P., Kenis, G., Luykx, J. J., Lin, B. D., Richards, A. L., Akdede, B., Binbay, T., & Altınyazar, V. (2019). Examining the independent and joint effects of molecular genetic liability and environmental exposures in schizophrenia: results from the EUGEI study. *World Psychiatry*, 18(2), 173-182.
- Guloksuz, S., Pries, L. K., Ten Have, M., de Graaf, R., van Dorsselaer, S., Klingenberg, B., Bak, M., Lin, B. D., van Eijk, K. R., & Delespaul, P. (2020). Association of preceding psychosis risk states and non-psychotic mental disorders with incidence of clinical psychosis in the general population: A prospective study in the NEMESIS-2 cohort. *World Psychiatry*, 19(2), 199-205.
- Guloksuz, S., Rutten, B. P., Pries, L.-K., Ten Have, M., de Graaf, R., van Dorsselaer, S., Klingenberg, B., van Os, J., Ioannidis, J. P., & Group, E. N. o. N. S. N. S. G.-E. I. W. P. (2018a). The complexities of evaluating the exposome in psychiatry: a data-driven illustration of challenges and some propositions for amendments. *Schizophrenia bulletin*, 44(6), 1175-1179.
- Guloksuz, S., van Nierop, M., Lieb, R., van Winkel, R., Wittchen, H.-U., & van Os, J. (2015). Evidence that the presence of psychosis in non-psychotic disorder is environment-dependent and mediated by severity of non-psychotic psychopathology. *Psychological Medicine*, 45(11), 2389-2401.
- Guloksuz, S., van Os, J., & Rutten, B. P. (2018b). The exposome paradigm and the complexities of environmental research in psychiatry. *JAMA Psychiatry*, 75(10), 985-986.
- Gurvich, C., Thomas, N., Hudaib, A.-R., Van Rheenen, T. E., Thomas, E. H., Tan, E. J., Neill, E., Carruthers, S. P., Sumner, P. J., & Romano-Silva, M. (2023). The relationship between cognitive clusters and telomere length in bipolar-schizophrenia spectrum disorders. *Psychological Medicine*, 53(11), 5119-5126.
- Haas, S. S., Ge, R., Sanford, N., Modabbernia, A., Reichenberg, A., Whalley, H. C., Kahn, R. S., & Frangou, S. (2022). Accelerated global and local brain aging differentiate cognitively impaired from cognitively spared patients with schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 913470.
- Hall, R. C. (1995). Global assessment of functioning: a modified scale. *Psychosomatics*, 36(3), 267-275.
- Houben, J. M., Moonen, H. J., van Schooten, F. J., & Hageman, G. J. (2008). Telomere length assessment: biomarker of chronic oxidative stress? *Free Radical Biology and Medicine*, 44(3), 235-246.
- Howes, O. D., & Murray, R. M. (2014). Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *The Lancet*, 383(9929), 1677-1687.
- Jurk, D., Wilson, C., Passos, J. F., Oakley, F., Correia-Melo, C., Greaves, L., Saretzki, G., Fox, C., Lawless, C., & Anderson, R. (2014). Chronic inflammation induces telomere dysfunction and accelerates ageing in mice. *Nature Communications*, 5(1), 4172.
- Kahn, R. S. (2020). On the origins of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 177(4), 291-297.

- Kahn, R. S., & Keefe, R. S. (2013). Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. *JAMA psychiatry*, 70(10).
- Kao, H., Cawthon, R., Delisi, L., Bertisch, H., Ji, F., Gordon, D., Li, P., Benedict, M., Greenberg, W., & Porton, B. (2008). Rapid telomere erosion in schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 13(2), 118-119.
- Kendler, K. S., Lieberman, J. A., & Walsh, D. (1989). The Structured Interview for Schizotypy (SIS): a preliminary report. *Schizophrenia Bulletin*, 15(4), 559-571.
- Khavari, B., & Cairns, M. J. (2020). Epigenomic dysregulation in schizophrenia: in search of disease etiology and biomarkers. *Cells*, 9(8), 1837.
- King, K. S., Kozlitina, J., Rosenberg, R. N., Peshock, R. M., McColl, R. W., & Garcia, C. K. (2014). Effect of leukocyte telomere length on total and regional brain volumes in a large population-based cohort. *JAMA Neurology*, 71(10), 1247-1254.
- Kirkpatrick, B., Messias, E., Harvey, P. D., Fernandez-Egea, E., & Bowie, C. R. (2008). Is schizophrenia a syndrome of accelerated aging? *Schizophrenia Bulletin*, 34(6), 1024-1032.
- Kotrschal, A., Ilmonen, P., & Penn, D. J. (2007). Stress impacts telomere dynamics. *Biology Letters*, 3(2), 128-130.
- Lai, P., & Chen, P. (2025). 101. SHORTER TELOMERE LENGTH IN SCHIZOPHRENIA PATIENTS COMPARED TO HEALTHY CONTROLS, INDEPENDENT OF TREATMENT, PSYCHOTIC STATUS, AND METABOLIC FACTORS. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 28(Supplement_2), ii1-ii2.
- Laursen, T. M., Nordentoft, M., & Mortensen, P. B. (2014). Excess early mortality in schizophrenia. *Annual Review of Clinical Psychology*, 10(1), 425-448.
- Lederbogen, F., Kirsch, P., Haddad, L., Streit, F., Tost, H., Schuch, P., Wüst, S., Pruessner, J. C., Rietschel, M., & Deuschle, M. (2011). City living and urban upbringing affect neural social stress processing in humans. *Nature*, 474(7352), 498-501.
- Lin, P.-Y. (2015). Shortened leukocyte telomere length in patients with schizophrenia is related to disease status. *Schizophrenia Research*, 168(1-2), 597-598.
- Lindqvist, D. (2017). Evidence of accelerated biological ageing in post-traumatic stress disorder. *European Psychiatry*, 41(S1), S18-S19.
- Lippi, G., Sanchis-Gomar, F., Mattiuzzi, C., & Lavie, C. J. (2022). Estimating Worldwide Impact of Low Physical Activity on Risk of Developing Ischemic Heart Disease-Related Disability: An Updated Search in the 2019 Global Health Data Exchange (GHDx). *Medicines*, 9(11), 55.
- Liu, Z., Tam, W.-C. C., Xue, Z., Yao, S., & Wu, D. (2004). Positive and negative symptom profile schizophrenia and abnormalities in the P300 component of the event-related potential: a longitudinal controlled study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 132(2), 131-139.

- Ma, Y., & Zhou, X. (2021). Genetic prediction of complex traits with polygenic scores: a statistical review. *Trends in Genetics*, 37(11), 995-1011.
- Mamah, D., Conturo, T. E., Harms, M. P., Akbudak, E., Wang, L., McMichael, A. R., Gado, M. H., Barch, D. M., & Csernansky, J. G. (2010). Anterior thalamic radiation integrity in schizophrenia: a diffusion-tensor imaging study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 183(2), 144-150.
- Mansour, H., Chowdari, K., Fathi, W., Elassy, M., Ibrahim, I., Wood, J., Bamne, M., Tobar, S., Yassin, A., & Salah, H. (2011). Does telomere length mediate associations between inbreeding and increased risk for bipolar I disorder and schizophrenia? *Psychiatry Research*, 188(1), 129-132.
- Maréchal, A., & Zou, L. (2013). DNA damage sensing by the ATM and ATR kinases. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 5(9), a012716.
- Marshall, C. R., Howrigan, D. P., Merico, D., Thiruvahindrapuram, B., Wu, W., Greer, D. S., Antaki, D., Shetty, A., Holmans, P. A., & Pinto, D. (2017). Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects. *Nature Genetics*, 49(1), 27-35.
- Martin, A. R., Daly, M. J., Robinson, E. B., Hyman, S. E., & Neale, B. M. (2019). Predicting polygenic risk of psychiatric disorders. *Biological Psychiatry*, 86(2), 97-109.
- McEwen, B. S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiological Reviews*, 87(3), 873-904.
- Meyer, U., Schwendener, S., Feldon, J., & Yee, B. K. (2006). Prenatal and postnatal maternal contributions in the infection model of schizophrenia. *Experimental Brain Research*, 173(2), 243-257.
- Miller, G. W., & Jones, D. P. (2014). The nature of nurture: refining the definition of the exposome. *Toxicological Sciences*, 137(1), 1-2.
- Misra, S., Gelaye, B., Koenen, K. C., Williams, D. R., Borba, C. P., Quattrone, D., Di Forti, M., La Cascia, C., La Barbera, D., & Tarricone, I. (2019). Early parental death and risk of psychosis in offspring: a six-country case-control study. *Journal of Clinical Medicine*, 8(7), 1081.
- Nieratschker, V., Lahtinen, J., Meier, S., Strohmaier, J., Frank, J., Heinrich, A., Breuer, R., Witt, S. H., Nöthen, M. M., & Rietschel, M. (2013). Longer telomere length in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 149(1-3), 116-120.
- O'callaghan, N. J., & Fenech, M. (2011). A quantitative PCR method for measuring absolute telomere length. *Biological Procedures online*, 13(1), 3.
- O'Donovan, A., Tomiyama, A. J., Lin, J., Puterman, E., Adler, N. E., Kemeny, M., Wolkowitz, O. M., Blackburn, E. H., & Epel, E. S. (2012). Stress appraisals and cellular aging: A key role for anticipatory threat in the relationship between psychological stress and telomere length. *Brain, Behavior, and Immunity*, 26(4), 573-579.
- Oginga, F. O., & Mpofana, T. (2023). The impact of early life stress and schizophrenia on motor and cognitive functioning: an experimental study. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 17, 1251387.

- Ogrodnik, M. (2021). Cellular aging beyond cellular senescence: Markers of senescence prior to cell cycle arrest in vitro and in vivo. *Aging Cell*, 20(4), e13338.
- Okusaga, O., Hamilton, R. G., Can, A., Igbide, A., Giegling, I., Hartmann, A. M., Konte, B., Friedl, M., Reeves, G. M., & Rujescu, D. (2014). Phadiatop seropositivity in schizophrenia patients and controls: A preliminary study. *AIMS public health*, 1(2), 43.
- Okusaga, O. O. (2013). Accelerated aging in schizophrenia patients: the potential role of oxidative stress. *Aging and Disease*, 5(4), 256.
- Oliveira, B. S., Zunzunegui, M. V., Quinlan, J., Fahmi, H., Tu, M. T., & Guerra, R. O. (2016). Systematic review of the association between chronic social stress and telomere length: A life course perspective. *Ageing Research Reviews*, 26, 37-52.
- Owen, M. J., O'Donovan, M. C., & Harrison, P. J. (2005). Schizophrenia: a genetic disorder of the synapse? In (Vol. 330, pp. 158-159): British Medical Journal Publishing Group.
- Passos, J. F., Saretzki, G., & Von Zglinicki, T. (2007). DNA damage in telomeres and mitochondria during cellular senescence: is there a connection? *Nucleic Acids Research*, 35(22), 7505-7513.
- Patterson, P. H. (2009). Immune involvement in schizophrenia and autism: etiology, pathology and animal models. *Behavioural Brain Research*, 204(2), 313-321.
- Pignon, B., Peyre, H., Ferchiou, A., van Os, J., Rutten, B. P., Murray, R. M., Morgan, C., Leboyer, M., Schürhoff, F., & Szöke, A. (2019). Assessing cross-national invariance of the Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE). *Psychological Medicine*, 49(15), 2600-2607.
- Polho, G., De-Paula, V., Cardillo, G., Dos Santos, B., & Kerr, D. (2015). Leukocyte telomere length in patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 165(2-3), 195-200.
- Pries, L., Erzin, G., Rutten, B., van Os, J., & Guloksuz, S. (2021). Estimating aggregate environmental risk score in psychiatry: the exposome score for schizophrenia. *Front Psychiatry* 12: 671334. In.
- Pries, L., Dal Ferro, G. A., van Os, J., Delespaul, P., Kenis, G., Lin, B. D., Luykx, J. J., Richards, A. L., Akdede, B., & Binbay, T. (2020a). Examining the independent and joint effects of genomic and exposomic liabilities for schizophrenia across the psychosis spectrum. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 29, e182.
- Pries, L., Lage-Castellanos, A., Delespaul, P., Kenis, G., Luykx, J. J., Lin, B. D., Richards, A. L., Akdede, B., Binbay, T., & Altinyazar, V. (2019). Estimating exposome score for schizophrenia using predictive modeling approach in two independent samples: the results from the EUGEI study. *Schizophrenia Bulletin*, 45(5), 960-965.
- Pries, L., van Os, J., Ten Have, M., de Graaf, R., van Dorsselaer, S., Bak, M., Lin, B. D., van Eijk, K. R., Kenis, G., & Richards, A. (2020b). Association of recent stressful life events with mental and physical health in the context of genomic and exposomic liability for schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 77(12), 1296-1304.
- Pries, L., van Os, J., Ten Have, M., de Graaf, R., van Dorsselaer, S., Bak, M., Lin, B. D., van Eijk, K. R., Kenis, G., Richards, A., O'Donovan, M. C., Luykx, J. J., Rutten, B. P. F., & Guloksuz, S.

- (2020c). Association of Recent Stressful Life Events With Mental and Physical Health in the Context of Genomic and Exposomic Liability for Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 77(12), 1296-1304. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.2304>
- Provençal, N., Suderman, M. J., Guillemin, C., Massart, R., Ruggiero, A., Wang, D., Bennett, A. J., Pierre, P. J., Friedman, D. P., & Côté, S. M. (2012). The signature of maternal rearing in the methylome in rhesus macaque prefrontal cortex and T cells. *Journal of Neuroscience*, 32(44), 15626-15642.
- Rees, E., Walters, J. T., Georgieva, L., Isles, A. R., Chambert, K. D., Richards, A. L., Mahoney-Davies, G., Legge, S. E., Moran, J. L., & McCarroll, S. A. (2014). Analysis of copy number variations at 15 schizophrenia-associated loci. *The British Journal of Psychiatry*, 204(2), 108-114.
- Reininghaus, U., & Morgan, C. (2014). Integrated models in psychiatry: the state of the art. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 49(1), 1-2.
- Riley, G., Perrin, M., Vaez-Azizi, L. M., Ruby, E., Goetz, R. R., Dracxler, R., Walsh-Messinger, J., Keefe, D. L., Buckley, P. F., & Szeszko, P. R. (2018). Telomere length and early trauma in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 199, 426-430.
- Saha, S., Chant, D., & McGrath, J. (2007). A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Archives of General Psychiatry*, 64(10), 1123-1131.
- Sahin, E., Colla, S., Liesa, M., Moslehi, J., Müller, F. L., Guo, M., Cooper, M., Kotton, D., Fabian, A. J., & Walkey, C. (2011). Telomere dysfunction induces metabolic and mitochondrial compromise. *Nature*, 470(7334), 359-365.
- Savolainen, K. (2016). Stress and cellular aging: Associations between stress-related factors and leukocyte telomere length. University of Helsinki Institute of Behavioural Sciences Studies in Psychology 122: 2016
- Savolainen, K., Eriksson, J. G., Kajantie, E., Lahti, J., & Räikkönen, K. (2015). Telomere length and hypothalamic–pituitary–adrenal axis response to stress in elderly adults. *Psychoneuroendocrinology*, 53, 179-184.
- Schneider, M., Debbané, M., Bassett, A. S., Chow, E. W., Fung, W. L. A., Van Den Bree, M. B., Owen, M., Murphy, K. C., Niarchou, M., & Kates, W. R. (2014). Psychiatric disorders from childhood to adulthood in 22q11. 2 deletion syndrome: results from the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11. 2 Deletion Syndrome. *American Journal of Psychiatry*, 171(6), 627-639.
- Selten, J.-P., Van Der Ven, E., Rutten, B. P., & Cantor-Graae, E. (2013). The social defeat hypothesis of schizophrenia: an update. *Schizophrenia Bulletin*, 39(6), 1180-1186.
- Shalev, I., Entringer, S., Wadhwa, P. D., Wolkowitz, O. M., Puterman, E., Lin, J., & Epel, E. S. (2013). Stress and telomere biology: a lifespan perspective. *Psychoneuroendocrinology*, 38(9), 1835-1842.
- Shen, T., Zhan, Z., & JiaMing, W. (2025). Results of the Global Burden of Schizophrenia Study: 1 Trends from 1990 to 2021 and Projections to 2050. *Frontiers in Psychiatry*, 16, 1629032.

- Shivakumar, V., Kalmady, S. V., Venkatasubramanian, G., Ravi, V., & Gangadhar, B. N. (2014). Do schizophrenia patients age early? *Asian journal of Psychiatry*, 10, 3-9.
- Smeland, O. B., Frei, O., Dale, A. M., & Andreassen, O. A. (2020). The polygenic architecture of schizophrenia—rethinking pathogenesis and nosology. *Nature Reviews Neurology*, 16(7), 366-379.
- Smith, N., Lam, D., Bifulco, A., & Checkley, S. (2002). Childhood Experience of Care and Abuse Questionnaire (CECA. Q) Validation of a screening instrument for childhood adversity in clinical populations. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 37(12), 572-579.
- Solh, T., & Cevher, Ş. C. (2025). The relationship between neuropsychiatric disorders and aging: A review on telomere length, oxidative stress, and inflammation. *Behavioural Brain Research*, 115528.
- Stiles, J., & Jernigan, T. L. (2010). The basics of brain development. *Neuropsychology review*, 20(4), 327-348.
- Stirling, J., Barkus, E., Nabosi, L., Irshad, S., Roemer, G., Schreudergoidheijt, B., & Lewis, S. (2008). Cannabis-induced psychotic-like experiences are predicted by high schizotypy: Confirmation of preliminary results in a large cohort. *Psychopathology*, 41(6), 371-378.
- Sullivan, P. F., & Geschwind, D. H. (2019). Defining the genetic, genomic, cellular, and diagnostic architectures of psychiatric disorders. *Cell*, 177(1), 162-183.
- Teicher, M. H., Samson, J. A., Anderson, C. M., & Ohashi, K. (2016). The effects of childhood maltreatment on brain structure, function and connectivity. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(10), 652-666.
- Thakore, J., Mann, J., Vlahos, I., Martin, A., & Reznick, R. (2002). Increased visceral fat distribution in drug-naïve and drug-free patients with schizophrenia. *International Journal of Obesity*, 26(1), 137-141.
- Thurin, J., Etain, B., Bellivier, F., & Marie-Claire, C. (2025). Telomerase activity and telomere homeostasis in major depressive disorder, schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review. *Journal of Psychiatric Research*. 186, 98-107.
- Trubetskoy, V., Pardiñas, A. F., Qi, T., Panagiotaropoulou, G., Awasthi, S., Bigdeli, T. B., Bryois, J., Chen, C.-Y., Dennison, C. A., & Hall, L. S. (2022). Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature*, 604(7906), 502-508.
- Van Os, J., Kenis, G., & Rutten, B. P. (2010). The environment and schizophrenia. *Nature*, 468(7321), 203-212.
- Van't Wout, M., van Dijke, A., Aleman, A., Kessels, R. P., Pijpers, W., & Kahn, R. S. (2007). Fearful faces in schizophrenia: the relationship between patient characteristics and facial affect recognition. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 195(9), 758-764.
- Varese, F., Smeets, F., Drukker, M., Lieveise, R., Lataster, T., Viechtbauer, W., Read, J., Van Os, J., & Bentall, R. P. (2012). Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of

- patient-control, prospective-and cross-sectional cohort studies. *Schizophrenia Bulletin*, 38(4), 661-671.
- Vassos, E., Pedersen, C. B., Murray, R. M., Collier, D. A., & Lewis, C. M. (2012). Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 38(6), 1118-1123.
- Vermeulen, R., Schymanski, E. L., Barabási, A.-L., & Miller, G. W. (2020). The exposome and health: Where chemistry meets biology. *Science*, 367(6476), 392-396.
- Visscher, I. S. C. M. p. P. S. M. s. p. m. h. e. b. W. N. R. S. J. L., Michael C. 6 Visscher Peter M. 5, P. a. s. W. N. R. M. S. S. P. s. c. m. h. e. d. S. P. F. O. D., Gurling, H., Blackwood, D. H., Corvin, A., Craddock, N. J., Gill, M., Hultman, C. M., & Kirov, G. K. (2009). Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*, 460(7256), 748-752.
- Vollema, M. G., & Ormel, J. (2000). The reliability of the Structured Interview for Schizotypy-Revised. *Schizophrenia Bulletin*, 26(3), 619.
- Von Zglinicki, T. (2002). Oxidative stress shortens telomeres. *Trends in Biochemical Sciences*, 27(7), 339-344.
- Wahbeh, M. H., & Avramopoulos, D. (2021). Gene-environment interactions in schizophrenia: a literature review. *Genes*, 12(12), 1850.
- Wang, D., Szyf, M., Benkelfat, C., Provençal, N., Turecki, G., Caramaschi, D., Côté, S. M., Vitaro, F., Tremblay, R. E., & Booiij, L. (2012). Peripheral SLC6A4 DNA methylation is associated with in vivo measures of human brain serotonin synthesis and childhood physical aggression. *PloS one*, 7(6), e39501.
- Wild, C. P. (2005). Complementing the genome with an “exposome”: the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 14(8), 1847-1850.
- Wild, C. P. (2012). The exposome: from concept to utility. *International Journal of Epidemiology*, 41(1), 24-32.
- Wolkowitz, O. M., Mellon, S. H., Epel, E. S., Lin, J., Dhabhar, F. S., Su, Y., Reus, V. I., Rosser, R., Burke, H. M., & Kupferman, E. (2011). Leukocyte telomere length in major depression: correlations with chronicity, inflammation and oxidative stress-preliminary findings. *PloS one*, 6(3), e17837.
- Yin, L., Hubbard, A. K., & Giardina, C. (2000). NF-κB regulates transcription of the mouse telomerase catalytic subunit. *Journal of Biological Chemistry*, 275(47), 36671-36675.
- Yu, W.-Y., Chang, H.-W., Lin, C.-H., & Cho, C.-L. (2008). Short telomeres in patients with chronic schizophrenia who show a poor response to treatment. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 33(3), 244-247.
- Zalli, A., Carvalho, L. A., Lin, J., Hamer, M., Erusalimsky, J. D., Blackburn, E. H., & Steptoe, A. (2014). Shorter telomeres with high telomerase activity are associated with raised allostatic load and

impoverished psychosocial resources. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(12), 4519-4524.

Zhang, X. Y., Chen, D.-C., Tan, Y.-L., An, H.-M., Zunta-Soares, G. B., Huang, X.-F., & Soares, J. C. (2015). Glucose disturbances in first-episode drug-naïve schizophrenia: relationship to psychopathology. *Psychoneuroendocrinology*, 62, 376-380.

Zhou, Q.-G., Hu, Y., Wu, D.-L., Zhu, L.-J., Chen, C., Jin, X., Luo, C.-X., Wu, H.-Y., Zhang, J., & Zhu, D.-Y. (2011). Hippocampal telomerase is involved in the modulation of depressive behaviors. *Journal of Neuroscience*, 31(34), 12258-12269.



EKLER

EK-1: Etik Kurul Karar Formu

İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU				
ETİK KURULUN ADI	ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU			
AÇIK ADRES	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA			
TELEFON	0312 595 82 27			
FAKS	0312 310 63 70			
E-POSTA	tipinsanetik@ankara.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Şizofreni için Ekspozom Skoru ve Telomer Boyu Arasındaki İlişkinin Hasta, Etkilenmemiş Kardeş ve Kontrol Grubunda İncelenmesi - Başvuru No: 2022000373-2(2022/373)		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Güvem GÜMÜŞ AKAY		
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Fizyoloji		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:101-10-23	Tarih: 12 Ocak 2023		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmaya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			
İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU				
ÇALIŞMA ESASI	İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu			
BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Hakan ERGÜN			
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile ilişkisi	İmza
Prof.Dr.Hakan ERGÜN	Tıbbi Farmakoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Berna ARDA	Tıp Tarihi ve Etik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Hatice İLGİN RUHI	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Sevin AYDIN	Histoloji ve Embriyoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Berna SAVAS	Tıbbi Patoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Yüksel ÜRÜN	Tıbbi Onkoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Cihangir AKYOL	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Başak Ceyda MEÇO	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Halil ÖZDEMİR	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Emel OKULU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Zahide Çiler BÜYÜKATALAY YALDIZ	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Rezzak YILMAZ	Noroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Serkan AKBULUT	Cerrahi Onkoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Dr.İrem KAR	Biyoistatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Funda BAYKAL KILIÇ A.Ü.T.F. İnsan Araştırmaları				

ÖZGEÇMİŞ

