KLİNİK ÇALIŞMA / CLINICAL RESEARCH

VAN TIP DERGİSİ Medical Journal
Van Tıp Derg 27(2): 225-231, 2020
DOI: 10.5505/vtd.2020. 74384

Şizofreni Hastalarında IGF-I ve IGFBP5 Gen İfadesi İlişkisi

Correlation of IGF-I and IGFBP5 Gene Expression in Schizophrenia Patients

Sevgi Karabulut Uzunçakmak[1*], Halil Özcan[2], Çağdaş Hünkar Yeloğlu[3]

[1]Bayburt Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Bayburt
[2]Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri ABD, Erzurum
[3]Kozan Devlet Hastanesi, Adana

ÖZET

Amaç: Sizofreni, dünya çapında yirmi bir milyondan fazla insanı etkileyen mental bir rahatsızlıktır. Büyüme hormonu-insülin benzeri büyüme faktörü-I (GH-IGF-I) aksisinin dağılımı, erken nöral gelişim aşamalarındaki kusurlardan dolayı şizofreniye sebep olabilmektedir. IGF sistem doğum öncesi ve sonrası normal hücre büyümesinde oldukça etkindir. Kanser hücrelerinde de etkin role sahip olan IGF-I fonksiyonları insulin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein5 (IGFBP5) tarafından düzenlenmektedir. Yapılan çalışmalar şizofreni hastalarında IGF-I ifadesinin düşük olduğunu göstermektedir. Çalışmanın amacı şizofreni hastalarında IGF-I ile aynı ailenin üyesi olan IGFBP5'in mRNA ifadeleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.
Gereç ve yöntem: Çalışmamıza 20 adet şizofreni hastası ve 20 adet gönüllü sağlıklı birey katılmıştır. Bu çalışmada şizofreni hastalarında IGF-I ve IGFBP5 mRNA ifadesi düzeyleri incelenmiştir. Katılımcıların kendi rutin tetkikleri için verdikleri serumlardan bir miktar alınmıştır. Serumlardan RNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir. Katılımcılara ait mRNA ifadesinin analizi, gerçek zamanlı revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile yapılmıştır. Tüm hastalara pozitif ve negatif sendrom ölçeği (PANSS) uygulanmıştır.
Bulgular: Hasta ve sağlıklı grup arasında gen ifadeleri açısından anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. IGFBP5 gen ifadesi ve yaş kriteri arasında anlamlı negatif bir korelasyon gözlemlenmiştir ($p<0,05$). PANSS puanları ve gen ifadesi arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir.
Sonuç: IGF-I ve IGFBP5 gen ifade düzeyleri şizofreni hastalarında anlamlı bir artış ya da azalış göstermemiştir ve PANSS puanları ile IGFBP5 ve IGF-I gen ifade düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, IGF-I, IGFBP5, PANSS

ABSTRACT

Objective: Schizophrenia is a severe mental disorder affecting more than 21 million people worldwide. Disruptions of the GH-IGF-I axis likely lead to schizophrenia by causing deficits in early stages of neurodevelopment and low IGF-I levels are related to pre/postnatal growth and schizophrenia. IGF axis has effective role on healthy cell growth both prenatal and postnatal. IGF-I function effecting cancer cells is regulated by IGFBP-5. Several studies showed that IGF-I expression is low in schizophrenia patients. Aim of this study is to investigate relation of IGF-I and IGFBP-5 mRNA expression levels in Schizophrenia.
Materials and Methods: Fırstly, we collected the serum samples from patients who are diagnosed with schizophrenia and healthy control group. Then RNA was isolated from these serum samples. RNA expression was investigated by real time PCR. Results were evaluated using delta delta Ct. In this study IGF-I and IGFBP5 gene expression levels were calculated. For this purpose a portion of serum taken for routine tests was used.
Results: Results of this study showed that there is no significant difference of IGF-I and IGFBP5 gene expression levels between patients and healthy subjects. On the other hand an important negative correlation between IGFBP5 expression level and age was found ($p<0,05$). Beside that there was not any association between PANNS points and gene expression levels.
Conclusion: Consequently, relation of PANSS and gene expressions was not significant. Otherwise IGFBP5 and IGF-I mRNA expression levels had not an important relation for schizophrenia patients.

Key Words: Schizophrenia, IGF-I, IGFBP5, PANSS

***Sorumlu Yazar:** Sevgi Karabulut Uzunçakmak, Bayburt Sağlık Hizmetleri MYO Merkez/Bayburt
E-mail: skarabulut@bayburt.edu.tr, Tel: 0 (546) 412 37 23, **Geliş Tarihi:** 08.07.2019, **Kabul Tarihi:** 07.11.2019
ORCID ID: Sevgi Karabulut Uzunçakmak: 0000-0002-1291-039X, Halil Özcan: 0000-0001-7412-7774, Çağdaş Hünkar Yeloğlu: 0000-0002-1080-8252

Giriş

Şizofreni, çoğunlukla ergenlik dönemlerinde rastlanılan çeşitli derece ve şekillerde kendini gösteren duygusal, düşüncesel ve davranışsal değişimler ile gerçek hayattan ve çevreden soğuma, ilgi azalması ve içe kapanma ile karakterize edilen bir psikozdur (1). Şizofreni tek başına bir hastalık olarak görülmeyip etiyolojik, prognostik ve yine tedavi yolları açsından çeşitlilik gösteren bir hastalıklar topluluğu olarak görülmektedir (2). Çoğu hastalıkta olduğu gibi şizofrenide de moleküler mekanizmalardaki değişimlerin hastalığın temelinin oluşturduğu düşünülmektedir.

IGF-I ve IGFBP5 birçok dokuda olduğu gibi beyinde de ifade olmakta ve hücresel gelişim için oldukça önemli roller oynamaktadır. IGF-I karaciğer tarafından üretilen bir peptiddir. Kan beyin bariyerini geçebilir ve beyin fonksiyon ve gelişimini etkileyebilir. Son dönem çalışmaları IGF-I'in nörogenezde, sinaptogenezde, miyelinizasyonda ve dentritik dallanmalarda önemli rollere sahip olduğunu göstermiştir (3,4). IGF-I hücre büyümesinden ve büyüme desteğinden sorumludur fakat aynı zamanda hücre döngüsünün hızlanmasına, daha hızlı yaşlanmaya ve hücre ölümüne de öncülük eder (5). IGF-I merkezi sinir sistemi miyelinizasyonunu hızlandırır (6). Şizofrenide beyin sirküler anomalilerinin postnatal beyin gelişimi boyunca demiyelinizasyon ile ve azalan miyelinizasyon ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (7). Ayrıca şizofreni patogenezi ile ilişkili olduğu ifade edilen kromozom 12p12q24 IGF-1 geni kodlayan bölgeye yakındır (8).

IGF-I Akt1(serin-treonin-spesifik protein kinaz AKT-PKB) gibi bazı sinyalizasyon yolaklarını aktive ederek merkezi sinir sistemi miyelinizasyonunu desteklemektedir (6,9–12). Yaşlı sıçanlarda hücre kültürlerinin düşük IGF-I konsantrasyonları (3.3 ng/ml) ile *in vitro* inkübasyonu oligodendrosit sayısında iki kattan daha fazla artış sağlamıştır (9). Fetal sıçan beyni kültüründe 27. günde uygulama yapılan hücrelerde kontrollere nispeten %35-90 daha fazla miyelinizasyon göstermiştir (10). Pro-oligodentroblastlarda submaksimal IGF-I konsantrasyonları uzun süreli Akt aktivasyonu sağlarlar ve glutamat aracılıklı apoptozu engellerler (6). IGF-I multipotent yetişkin sıçan hippokampüs türevi nöral progenitor hücreleri oligodentrosit olmaya yönlendirir (12).

Psikotik hastalardaki IGF-I seviyesine ilişkin çalışmalar henüz tam bir netlik ifade edememektedir. İlaç kullanmayan psikotik hastalarda azalan IGF-I seviyesini gösteren çalışmanın (13) yanı sıra diğer iki çalışma ilaç kullanmayan psikotik hastalar ve kontrol grubu arasında IGF-I seviyesi açısından önemli bir farklılık gözlenmediğini (3,14) gösterirken diğer bir çalışma bipolar hastalığın manik fazında IGF-I seviyesinin arttığını bildirmiştir (15).

IGFBP5, IGF-I'i de içeren IGF sistemine ait bir üyedir. IGF'lere bağlanarak onların aktivitelerini kısıtlamalarının yanı sıra onları koruyarak yarılanma ömürlerini uzatırlar ve aktivitelerini arttırabilirler (16). Bu şekilde IGFBP'ler hücre büyüme düzenlemesi, apoptoz indüksiyonu ve IGF ilişkili yolak aktivasyonu gibi birçok hücresel süreçte rol alırlar (17,18). IGFBP5 hücre metabolizması üzerinde hem IGF-I bağımlı hem de IGF-I bağımsız aktivitelere sahiptir. Fare modelinde, mutant (mutIGFBP5) ve yabani tip IGFBP5 (wtIGFBP5) ile yapılan çalışmada, wtIGFBP5 ifadesinin aşırı artışında IGF-I aktivitesi artmasına rağmen IGF-I'e bağlanmayan mutIGFBP5 aşırı artışında IGF-I aktivitesinde değişiklik olmadığı gözlemlenmiştir (19). wtIGFBP5 aşırı ifadesi IGF-I bağımsız olarak p38MAPK yolağını aktive etmiştir (19). Bu da IGFBP5'in IGF-I üzerindeki etkisinin sadece kısıtlayıcı yönde olmadığı ve IGFBP5'in IGF-I bağımsız aktiviteye de sahip olduğunu göstermiştir.

PANSS, otuz maddelik yedi puanlık bir ölçektir. Kay ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (20). Otuz maddeden 7 tanesi pozitif belirtileri, yedisi negatif belirtileri geri kalan on altısı ise genel psikopatolojik belirtileri ölçmeye yöneliktir. Ölçeğe ait Türkçe güvenirlilik çalışması Kostakoğlu ve ark (21) tarafından gerçekleştirilmiştir.

Bilindiği üzere tüm hastalıkların moleküler mekanizmalarının çözümlenmesi hastalığın teşhisi, prognozu ve tedavisine yön veren yöntemlerin geliştirilmesi için yeni ufuklar açmaktadır. Biz de bu çalışmamızda şizofreni hastalığının temelinde yatan moleküler alt yapının çözümlenmesine katkı sağlamayı hedeflemekteyiz. Bu amaçla çalışmamamızda IGF-I ve IGFBP5 gen ifade seviyelerini ölçmeyi ve bu moleküllerin ifadesi ile hastalığın klinik şiddeti arasındaki bağlantıyı ortaya koymayı planlamaktayız. Bunun için çalışmaya dahil edilen 20 hastaya ve 20 sağlıklı bireye ait serumlar toplanmış ve sadece hastalara hastalığın klinik şiddetini gösteren PANSS testi uygulanmıştır. Genlerin ifade seviyeleri RT-PCR ile ölçülmüştür. RT-PCR sonuçları ΔΔCt yöntemi ile değerlendirilmiştir. Hastalara ait gen ifadeleri ve klinik veriler arasındaki bağlantı ve her iki gen

ifadesi arasındaki ilişki Spearman's korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Örneklerin Toplanması: Çalışmaya 2017-2018 yılları arasında psikiyatri servisine başvurup şizofreni teşhisi alan 25-64 yaş aralığında gönüllü olarak çalışmaya katılan hastalardan rastgele örnekleme yöntemi ile seçilen 35 adet hasta ve gönüllü sağlıklı birey dahil edilmiştir. Fakat bazı hastaların çalışmaya katılmaktan vazgeçmeleri, verilen numunelerin uygun olmamasından ve/veya yetersiz olmasından dolayı 20 adet hasta ve 20 adet sağlıklı birey serumu ile çalışma gerçekleştirilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalar (22,23) göz önüne alınınca bu sayı çalışmanın tamamlanması için yeterli görülmüştür. Çalışmada katılımcıların rutin testleri için kullanılan kan örneklerinden elde edilen serumun bir kısmı kullanılmıştır. Çalışma için hiçbir katılımcıya invazif bir girişimde bulunulmamıştır. Tüm katılımcılara (hasta ve sağlıklı) ve/veya hasta yakınlarına çalışma hakkında bilgi verilmiş ve bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatılmıştır. Çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 05.05.2017 tarihli ve 21 karar nolu izni ile gerçekleştirilmiştir.

PANSS Uygulaması: Hastalara veya hasta yakınlarına PANSS ölçeğindeki sorular yöneltilmiş, alınan cevaplar ve/veya izlenimler sonucunda PANSS puanlandırılması gerçekleştirilmiştir. PANSS hastalık şiddetini gösteren bir ölçektir.

RNA Eldesi: Elde edilen hasta serumlarından RNA izolasyonu RNeasy Mini Kit ile üretici firma protokolüne uygun olarak Qiacube otomatik sistem içerisinde gerçekleştirilmiştir. İzolasyon sonucu tüm örnekler konsantrasyon ve saflık derecelerinin belirlenmesi için nanodrop ile ölçülmüştür.

Gen İfadesi

cDNA Sentezi: Elde edilen total RNA'dan cDNA sentezi RT2 Easy First Strand Kit ile üretici firma protokolüne uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Her reaksiyon için 25ng-5µg RNA yeterlidir. Tüm örnekler (25ng-5µg RNA konstarasyonuna sahip) 6µl GE Buffer eklenerek toplamda RNAse free H_2O ile 14µl'lik hacime ulaştırıldı. 37ºC'de 5 dk inkübe edildi hemen buza koyuldu. Her örneğe 6µl BC5 ters transkriptaz karışımı eklenerek 20µl eleminasyon karışımı hazırlandı. 42ºC'de 15 dk inkübe edildi ve ardından 95ºC'de 5 dk ısıtılarak reaksiyon durduruldu.

Real time pcr: Gen ifadesi basamağı cDNA sentezi sonucunda elde edilen örnekler nanodrop ile tekrar ölçülerek µl'de 200ng cDNA olacak şekilde sulandırıldı (200ng/µl). Sulandırılmış cDNA örneklerinden 1µl kullanıldı. Her reaksiyon için 3 tekrar olacak şekilde planlama yapıldı. IGF-I ve IGFBP5 genleri ve referans gen olarak β-aktin geni primerleri çalışma için hazırlandı.

Her reaksiyon için; 12,5µl real time pcr master mix
1µl primer
1µl cDNA
10,5µl Rnase free dH2O

Total hacim; 25µl

olacak şekilde kuyucuklara ekleme yapıldı.

RT-PCR reaksiyonları Applied Biosystems™ ait StepOnePlus Real-Time PCR System cihazı ile gerçekleştirildi. Uygulanan program koşulları aşağıdaki gibidir.

Sıcaklık	Süre	Siklus
95ºC	10dk	1 kez
95ºC	15sn	40 siklus
60ºC	60sn	

RT-PCR reaksiyonu sonu elde edilen eş zamanlı eğriler örneklerin amplifikasyonu hakkında bilgi vermektedir. Buradan elde edilen sonuçlar delta delta Ct yöntemi ile değerlendirildi.

İstatiksel Analiz: Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS 20.0 paket programı kullanılmıştır. Verilere ait tanımlayıcı istatistikler tablo halinde verilmiştir. Parametreler arası farklılıklar incelenirken; anlamlılık seviyesi olarak 0,05 kullanılmış olup $p>0,05$ olması durumunda ise anlamlı bir ilişkinin olmadığı belirtilmiştir. Klinik veriler ve ifade düzeyi ilişkisi ve iki gen ifade düzeyi arasındaki bağlantının incelenmesi için Spearman's korelasyon testi kullanılmıştır. Kontrol ve hasta grup arasındaki gen ifadesi Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir.

Bulgular

Hastalara Ait Bilgiler: Çalışmaya toplamda 20 hasta katılmıştır. Fakat hastaların tüm bilgilerine ulaşmak mümkün olmamıştır. Hastaların yaş ortancası 49 yıl olarak saptanmıştır. Çalışmaya dâhil edilen hastaların %30 kadın %70'i erkektir. Hastalara ait eğitim düzeyi %87 oranında ilköğretim olarak belirlenmiştir. Hastaların hiçbiri alkol ya da madde kullanmazken %30'u sigara kullanmaktadır. Hastalara ait medeni durum %70 oranında bekârdır. Hastalara ait ağırlık ortanca değeri 78 kg olarak belirlenmiştir. Hastaların büyük kısmında aile öyküsü bulunmamıştır. Hastaların sadece %20'si şizofreni tanısı almış olan uzak ya da yakın akrabaya sahiptir. Hastaların yaklaşık %57'lik kısmının şizofreni dışında başka bir hastalığa(diyabet, epilepsi, zekâ geriliği) da sahip olduğu

görülmüştür. Hastalara ait sosyo-demografik bilgiler Tablo1'de verilmiştir.

PANSS Puan Değerleri: Hastalara ait PANSS puan ölçek puanlarının ortanca değerleri, en küçük ve en büyük değerler ve değişim aralığı Tablo2'de verilmiştir. PANSS-pozitif puan ortanca değeri 23,5, PANSS-negatif puan ortanca değeri 38,5 olarak bulunmuştur. Toplam PANSS (PANSS pozitif ve PANSS negatif puanların toplamı) puan ortanca değeri ise 63 olarak tespit edilmiştir.

Gen İfadesi Sonuçları: IGF-I ve IGFBP5 gene ifadesi düzeyleri arasındaki ilişki Spearman's korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. Yapılan analiz sonucunda IGF-I ve IGFBP5 gen ifade düzeyleri arasında (r=0,307 p=0,188) anlamlı bir korelasyona rastlanmamıştır. Sağlıklı ve hasta grup arasında gen ifadeleri açısından da anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. p> 0,05 olduğundan elde edilen istatistik bir anlam taşımamaktadır.

PANSS Değerleri ve Gen İfadesi Arasındaki İlişki: Hastalar ait PANSS puanları ile IGFBP5 ve IGF-I gen ifadeleri arasındaki ilişki Spearman's korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. PANSS hastalık şiddetini gösteren bir test olduğundan hastalık şiddeti ve gen ifadeleri arasında bir ilişkinin varlığı sorgulanmıştır. PANSS toplam puanı (PANSS-t) hastalık şiddetini gösterirken, PANSS-pozitif (PANSS-p) ve PANSS-negatif (PANSS-n) daha ziyade hastalığın alt parametreleri hakkında bilgi vericidir. PANSS-t ile IGF-I gen ifadesi (r=0,03 p=0,991) ve IGFBP5 gen ifadesi (r=-0,025 p=0,590) arasındaki ilişki değerlendirildiğinde herhangi anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı. PANSS puanları ve gen ifade düzeyleri arasındaki ilişki korelasyon katsayısı ve önemlilik değerleri ile birlikte Tablo 3'te verilmiştir.

IGFBP5 ve Yaş Arasındaki İlişki: Hastalara ait yaş ve IGF-I ve IGFBP5 ifadeleri değerlendirildiğinde IGF-I ile yaş arasında (r=0,095 p=0,747) anlamlı bir ilişki bulunmazken IGFBP5 ve yaş arasında ters yönde (r=-0,674 p=0,008) anlamlı yüksek bir korelasyonun varlığı (Tablo4) tespit edilmiştir.

Tartışma

Bu çalışma, şizofreni hastalığında IGFBP5 ve IGF-I gen ifadesini birlikte değerlendiren ilk çalışmadır. Yapılan çalışma sonucunda şizofreni hastalarında IGF-I ve IGFBP5 gen ifadeleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hasta ve kontrol gurubu arasında gen ifadeleri açısından anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Hastalara ait demografik bilgiler değerlendirildiğinde yaş kriteri ile IGFBP5 mRNA ifadesi arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon gözlenmiştir.

Şizofrenin klinik ilerlemesi boyunca ifade farklılıkları gösteren IGF-I ve bazı diğer proteinler şizofreni için hedef ya da belirteç olarak önerilmektedir. Fakat şizofrenide IGF-I gen ifadesi ile ilgili yapılan çalışmalar hala çelişkilidir. Venkatasubramanian ve ark(13) yaptığı çalışmada plazma IGF-I seviyesi sağlıklı bireylerde şizofreni hastalarına göre daha düşük bulunmuştur. Palomino ve ark(3)yaptığı çalışmada IGF-I seviyesi açısından şizofreni hasta grubu ve sağlıklı grup karşılaştırdığında ifade düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Biz çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda IGF-I mRNA ifadesi açısından pozitif ya da negatif yönde anlamlı bir ilişki tespit etmedik. Aynı grubun yaptığı çalışmada ilk epizot hastalarında IGF-I düzeyleri ve hastalık semptom şiddetleri değerlendirildiğinde negatif semptomlar ile IGF-I plazma düzeyi arasında pozitif bir korelasyon bulduklarını ifade etmişlerdir(3). Bizim çalışmamızda ise ne IGF-I ne de IGFBP5 gen ifadeleri ile PANSS negatif semptomlar arasında herhangi bir anlamlı korelasyon gözlenmedi. İki çalışma arasındaki fark hastaların gruplandırılması sonucu oluşmuş olabilir. Katılımcı sayısının arttırılması farklı sonuçların ortaya çıkmasını sağlayabilir.

Venkatasubramanian ve ark tarafından yapılan çalışmada PANSS ve PANSS alt kategorileri değerlendirilmiştir. PANSS pozitif (SAPS) ve PANSS negatif (SANS) ortalamaları 30,7 ve 63,1 sırasıyla bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise SAPS ve SANS ortalamaları sırasıyla 31,68 ve 41,063 olarak bulunmuştur. Psikopatolojik alt puanlar varsanım 9,8, delüzyon 12,5 garip davranışlar 5.8; pozitif formal düşünce bozukluğu 2.7, SANS alt grup puanları; düzleşme 15.3, alogia 7.9, isteksizlik-apati 13.2, anhedoni-asosyallik 18, dikkat 8,7 olarak tespit edilmiş(13). Bizim çalışmamızda ise varsanımlar 11,42, delüzyon 12, garip davranışlar 6; pozitif formal düşünce bozukluğu 7,58, SANS alt grup puanları; düzleşme 11, alogia 7.25, isteksizlik-apati 9, anhedoni-asosyallik 14,84, dikkat 5,58 olarak ölçülmüştür. Çalışma sonucunda varsanım ve SAPS total puan ile IGF-I seviyesi arasında anlamlı negatif bir korelasyon bulunmuş(13) olmasına rağmen bizim çalışmamızda bu tür bir ilişkiye rastlanmamıştır. IGF-I ve SANS puanları (13)arasında ise bizim çalışmamızla uyumlu olarak herhangi anlamlı bir ilişkiye rastlanılmamıştır.

Geriatrik hastalarda düşük IGF-I seviyesi, depresif semptomların şiddeti ve öğrenme ve hafıza işlemleri ile ilişkilendirilmiştir. Yaşlılarda IGF-I

Tablo 1. Şizofreni Hastalarına Ait Sosyo-Demografik Bilgiler

	Sayı	Yüzde(%)
Yaş (Ortanca=49)		
Ortanca üstü(>49 yaş)	5	38
Ortanca altı (≤49 yaş)	8	62
Ağırlık (kg) (Ortanca=78)		
Ortanca üstü(>78 kg)	5	45
Ortanca altı (≤78 kg)	6	55
Cinsiyet		
Kadın	6	30
Erkek	14	70
Eğitim durumu		
İlköğretim	13	87
Ortaöğretim	1	6,6
Yükseköğrenim	1	6,6
Sigara		
Evet	4	30
Hayır	16	70
Alkol ve/veya madde öyküsü	0	0
Medeni durum		
Evli	6	30
Bekar	14	70
Aile öyküsü		
Var	4	20
Bilinmeyen	16	80
Şizofreni dışında başka hastalığa* sahip olma durumu		
Var		
Yok	6	57
	8	53

*****Diyabet, epilepsi, zekâ geriliği

Tablo 2. Hastalara ait PANSS puanı değerleri

	Ortanca	Minimum Değer	Maksimum Değer	Dağılım genişliği
PANSS-p	23,5	12	84	66
PANSS-n	38,5	13	78	65
PANSS-t	63	33	161	128

PANSS-p;PANSS pozitif; PANSS-n:PANSS negatif; PANSS-t: PANSS toplam

azlığı depresyon tipi davranışları indüklemek için yeterlidir(24). Kadınlarda düşük IGF-I ve erkeklerde yüksek IGF-I seviyesi ile depresif hastalıkların gelişimi tahmin edilebilmektedir(25). Bizim çalışmamızda hastalar yaşlarına göre herhangi bir kısıtlamaya tabi tutulmamıştır ve cinsiyet ile IGFBP5 ve IGF-I gen ifadeleri arasında anlamlı bir bağlantı gözlenmemiştir.

Sonuç olarak çalışmamız kapsamına dahil edilen gönüllü 20 şizofreni hastasından elde edilen serumlardan izole edilen IGF-I ve IGFBP5 gen ifade düzeyleri arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır. Kontrol gurubu ve hasta grubundan elde edilen RNA ifadeleri açısından da anlamlı bir bağlantı bulunamamıştır. Hastalara ait sosyo-demografik bilgiler ışığında IGFBP5 gen ifadesi ve yaş arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir. Hastalara ait PANSS puanları ve gen ifadeleri arasında da anlamlı düzeyde bir bağlantı varlığı görülmemiştir. Çalışma sonucunda anlamlı düzeyde bağlantılı ilişkiler

Tablo 3. Gen ifade seviyeleri ve PANSS puanları arasındaki ilişki (r değerleri)

	PANSS-p (r)	p	PANSS-n (r)	p	PANSS-t (r)	p
IGF-I seviyesi	-0,003	0,991	0,016	0,953	0,003	0,991
IGFBP5 seviyesi	0,146	0,927	-0,141	0,601	-0,025	0,590

Tablo 4. Hastalara ait yaş ile IGF-I ve IGFBP5 gen ifade düzeyleri arasındaki ilişki (r değerleri)

	Yaş(r)	p
IGF-I seviyesi	-0,095	0,747
IGFBP5 seviyesi	-0,674**	0,008*

* p<0.05, ** Spearman's korelasyon r değeri

bulmak için şizofreni çalışmalarına dahil edilen hasta birey sayısının arttırılması, hasta sayısının arttırılarak farklı gruplar elde edilmesi ve daha detaylı çalışmalar yapılması daha anlamlı ve önemli sonuçlara varılmasını sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Kültür S. ML. Psikiyatri Temel Kitabı. Güleç C. .Köroğlu E., editor. Hekimler Yayın Birliği. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1997.
2. McGill CW, Falloon IR, Boyd JL, Wood-Siverio C. Family educational intervention in the treatment of schizophrenia. Hosp Community Psychiatry 1983; 34(10): 934-938.
3. Palomino A, González-Pinto A, Martinez-Cengotitabengoa M, Ruiz de Azua S, Alberich S, Mosquera F, et al. Relationship between negative symptoms and plasma levels of insulin-like growth factor 1 in first-episode schizophrenia and bipolar disorder patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2013; 1(44): 29-33.
4. Aleman A, Torres-Alemán I. Circulating insulin-like growth factor I and cognitive function: neuromodulation throughout the lifespan. Prog Neurobiol 2009; 89(3): 256-265.
5. Bassil F, Fernagut P-O, Bezard E, Meissner WG. Insulin, IGF-1 and GLP-1 signaling in neurodegenerative disorders: targets for disease modification? Prog Neurobiol 2014; 118: 1-18.
6. Ness JK, Mitchell NE, Wood TL. IGF-I and NT-3 signaling pathways in developing oligodendrocytes: differential regulation and activation of receptors and the downstream effector Akt. Dev Neurosci 2002; 24(5): 437-445.
7. Insel TR. Rethinking schizophrenia. Nature. 2010;11:468(7321):187–93.
8. DeLisi LE, Shaw SH, Crow TJ, Shields G, Smith AB, Larach VW, et al. A genome-wide scan for linkage to chromosomal regions in 382 sibling pairs with schizophrenia or schizoaffective disorder. Am J Psychiatry 2002; 159(5): 803-812.
9. McMorris FA, Smith TM, DeSalvo S, Furlanetto RW. Insulin-like growth factor I/somatomedin C: a potent inducer of oligodendrocyte development. Proc Natl Acad Sci U S A 1986; 83(3): 822-826.
10. Mozell RL, McMorris FA. Insulin-like growth factor I stimulates oligodendrocyte development and myelination in rat brain aggregate cultures. J Neurosci Res 1991; 30(2): 382-390.
11. Carson MJ, Behringer RR, Brinster RL, McMorris FA. Insulin-like growth factor I increases brain growth and central nervous system myelination in transgenic mice. Neuron 1993; 10(4): 729-740.
12. Hsieh J, Aimone JB, Kaspar BK, Kuwabara T, Nakashima K, Gage FH. IGF-I instructs multipotent adult neural progenitor cells to become oligodendrocytes. J Cell Biol 2004; 164(1): 111-122.
13. Venkatasubramanian G, Chittiprol S, Neelakantachar N, Naveen MN, Thirthall J, Gangadhar BN, et al. Insulin and insulin-like growth factor-1 abnormalities in antipsychotic-naive schizophrenia. Am J Psychiatry 2007; 164(10): 1557-1560.
14. Demirel A, Demirel OF, Emül M, Duran A, Uğur M. Relationships between IGF-1, schizophrenia, and treatment of metabolic syndrome. Compr Psychiatry 2014; 55(6): 1391-1397.
15. Liu X, Zhang T, He S, Hong B, Chen Z, Peng D, et al. Elevated serum levels of FGF-2, NGF and IGF-1 in patients with manic episode of bipolar disorder. Psychiatry Res [Internet]. 2014 Aug 15;218(1–2):54–60. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24793757
16. Beattie J, Allan GJ, Lochrie JD, Flint DJ. Insulin-like growth factor-binding protein-5 (IGFBP-5): a critical member of the IGF axis. Biochem J 2006; 395(1): 1-19.

17. Gluckman P, Klempt N, Guan J, Mallard C, Sirimanne E, Dragunow M, et al. A role for IGF-1 in the rescue of CNS neurons following hypoxic-ischemic injury. Biochem Biophys Res Commun 1992; 182(2): 593-599.
18. Valentinis B, Baserga R. IGF-I receptor signalling in transformation and differentiation. Mol Pathol 2001; 54(3):133-137.
19. Tripathi G, Salih D a M, Drozd AC, Cosgrove R a, Cobb LJ, Pell JM. IGF-independent effects of insulin-like growth factor binding protein-5 (Igfbp5) in vivo. FASEB J 2009; 23(8): 2616-2626.
20. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull 1987; 13(2): 261-276.
21. Kostakoğlu AE, Batur S, Tiryaki A GA. Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. Türk Psikol Derg 1999; 14: 23-34.
22. Mimmack ML, Ryan M, Baba H, Navarro-Ruiz J, Iritani S, Faull RLM, et al. Gene expression analysis in schizophrenia: reproducible up-regulation of several members of the apolipoprotein L family located in a high-susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 22. Proc Natl Acad Sci U S A 2002; 99(7): 4680-4685.
23. Liu L, Luo Y, Zhang G, Jin C, Zhou Z, Cheng Z, et al. Correlation of DRD2 mRNA expression levels with deficit syndrome severity in chronic schizophrenia patients receiving clozapine treatment. Oncotarget 2017; 8(49).
24. Lin F, Suhr J, Diebold S, Heffner KL. Associations between depressive symptoms and memory deficits vary as a function of insulin-like growth factor (IGF-1) levels in healthy older adults. Psychoneuroendocrinology 2014; 42: 118-123.
25. Sievers C, Auer MK, Klotsche J, Athanasoulia AP, Schneider HJ, Nauck M, et al. IGF-I levels and depressive disorders: Results from the Study of Health in Pomerania (SHIP). Eur Neuropsychopharmacol 2014; 24(6): 890-896.