

## Şizofreni Hastalarında Serum Büyüme Durdurucu Spesifik Protein 6 (Gas-6) Düzeyleri

### *Serum Growth Arrest Specific Protein 6 (Gas-6) Levels in Patients with Schizophrenia*

Fethullah Gerin<sup>1</sup>, Aybala Erek Toprak<sup>1</sup>, Hayriye Erman<sup>1</sup>, Sadettin Dürüyen<sup>1</sup>, Alper Baş<sup>2</sup>

#### ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızda atak ve remisyon durumunda olan şizofreni hastaları ile kontrol grubunun serum büyüme durdurucu spesifik protein 6 (GAS-6) düzeylerini ölçerek bu gruplar arasında bir farklılık olup olmadığını araştırdık.

**Yöntemler:** Çalışmamıza İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı servisinde yatan; yapılan psikiyatrik muayenesinde DSM-IV-TR tanı kriterlerine göre şizofreni tanısı konmuş hastalar (N=22) dahil edilmiştir. Hastaların klinik değerlendirilmeleri psikotik atak ile hastaneye yatırıldığında ve remisyon esnasında Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) ve Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI-S) uygulanarak yapıldı. Hastaların psikotik atak esnasındaki ve remisyon sırasındaki serum GAS-6 düzeyleri sağlıklı kontrol grubunun düzeyleri ile karşılaştırıldı. Serum GAS-6 analizleri ticari ELİZA kitleri ile yapılmıştır.

**Bulgular:** Akut psikotik dönem ve remisyon dönemindeki şizofreni hastalarının ve kontrol grubundaki kişilerin GAS-6 değerleri analiz edildiğinde bu üç grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Serum GAS-6 düzeyleri ile PANSS ve CGI-S değerleri arasında herhangi bir korelasyon bulunmadığı görülmüştür.

**Sonuç:** GAS-6 ve şizofreni arasındaki ilişkinin daha net olarak ortaya konulabilmesi için antipsikotik ve diğer ilaç kullanımlarının göz önünde bulundurulduğu daha fazla kişinin dahil edildiği kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** GAS-6, şizofreni, remisyon, akut atak

#### ABSTRACT

**Objective:** We have investigated serum growth arrest-specific protein 6 (GAS-6) levels from patients with schizophrenia divided into acute phase remission phases as well as control group.

**Methods:** This study was conducted in Psychiatry Department of Istanbul University Cerrahpaşa Medical Faculty. The patients who were diagnosed with schizophrenia after regular psychiatric examination according to DSM-IV criteria (n=22) as well as control subjects were included in the study. Schizophrenia patients with acute phase and remission phase were evaluated by Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and Clinical global Impression Scale (CGI-S). The serum GAS-6 levels of schizophrenia patients during acute phase and remission phase were compared with the serum GAS-6 levels of healthy controls. Serum GAS-6 levels were measured by commercial ELISA kits.

**Results:** No difference was found in serum GAS-6 levels among the three groups; schizophrenia with acute phase, schizophrenia with remission phase, and controls. There were no correlations between serum GAS-6 levels and PANSS and CGI scores.

**Conclusion:** To reach a definitive data and better interpretation about the relationship between GAS-6 and schizophrenia, future studies with larger groups of patients with schizophrenia subdivided by drug naïve and treated with antipsychotics/other treatment modalities and controls are needed.

**Key words:** GAS-6, schizophrenia, acute phase, remission

<sup>1</sup> İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya AD İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD İstanbul, Türkiye

**Yazışma Adresi /Correspondence:** Fethullah Gerin,

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya AD, İstanbul, Türkiye Email: drfgerin@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 21.01.2016, Kabul Tarihi / Accepted: 16.02.2016

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2016, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

## GİRİŞ

Şizofreni kişinin sosyal ve mesleki işlevselliğine ciddi şekilde zarar veren, düşüncüyü, algıyı, duygudurumunu ve davranış biçimini etkileyen bir psikiyatrik bozukluktur. Farklı klinik tablolar ile kendini gösterebilen kronik seyirli ve tekrarlayıcı bir sendromdur. Genetik, immün aktivite, enfeksiyon, enflamasyon, otoimmün hastalıklar, oksidatif stres, nitrik oksit sistem, vasküler patolojiler ve çevresel faktörler gibi birçok etkenin şizofreni için risk faktörü olduğu iddia edilmektedir [1–5]. Risk faktörleri bu kadar çeşitli olmakla birlikte; altta yatan biyolojik mekanizmanın artmış immün aktivasyon olabileceği düşünülmektedir. Yapılan geniş epidemiyolojik çalışmalarda ciddi enfeksiyonların ve otoimmün hastalıkların şizofreni için birer risk faktörü olduğu, bununla birlikte artmış proinflatuvar sitokin düzeylerinin ve proinflatuvar durumun da patogeneizde rol oynadığı gösterilmiştir [4,6].

Growth arrest-specific protein 6 (GAS-6), endotel, vasküler düz kas, adipositler ve sinir hücreleri tarafından sekrete edilen [7,8] K vitamini bağımlı bir proteindir. Ratlarda merkezi sinir sisteminde (MSS) geç embriyojenik evrede görülmeye başlayan 75 kDa ağırlığında ve 2.5kb mRNA tarafından kodlanan bir proteindir. MSS'de serebral korteks, piriform korteks, hipokampus, talamus ve hipotalamusda bulunur. GAS-6, hücrelerin sağ kalımı, göçü, farklılaşması, adezyonu ve apoptozunda rol alır [9]. İnsan vücudunda GAS-6 Tyro3, Axl ve Mertk (TAM) reseptör protein kinazlara bağlanarak etkisini gösterir [10]. TAM reseptörlerinin hipokampal nörogenezde kilit rol oynadığı, mikroglia ve periferik antijen sunan hücreler üzerinde negatif düzenleyici etkisinin olduğu ve nöral kök hücrelerin çoğalması, başkalaşması ve sağ kalımını azaltan proenflatuvar sitokinlerin fazla üretilmesini engelleyerek immünmodülatör fonksiyona sahip olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [10–12].

Bu çalışmayı GAS-6'nın literatürde ortaya koyulmuş fonksiyonlarından ve şizofreninin patofizyolojisi hakkında ileri sürülen hipotezlerden yararlanarak planladık. Şizofreni patogenezinde proenflatuvar durumun etkili olduğu görüşünden yola çıkarak GAS-6'nın özellikle immünmodülatör etkisinden dolayı şizofreni gelişiminde etkili olabileceğini düşündük. Yine şizofreni etyopatogenezinin

de başka bir görüş olan nöral gelişim modeline göre sinir hücrelerinin göçünde, sinir hücrelerinin çoğalmasında ve farklılaşmalarında oluşan aksaklıkların şizofreniye neden olabileceği iddia edilmektedir. GAS-6'nın bağlandığı reseptör grubu olan TAM reseptörlerinin etkileri araştırıldığında sinir hücre proliferasyonu, hücrelerin migrasyon ve differansiasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir. Bu ilişkiden yola çıkarak GAS-6'nın TAM reseptörleri üzerinden hücre göçü, çoğalması ve farklılaşmasındaki etkileri ile bize şizofreninin ortaya çıkmasında rol oynayabileceğini düşündürdü. Literatürde GAS-6 ile şizofreni ilişkisini ortaya çıkarmak için yapılmış bir araştırmaya rastlanmamıştır. Bu klinik prospektif çalışmada atak ve remisyon durumunda olan şizofreni hastaları ile kontrol grubunun serum GAS-6 düzeylerini ölçerek bu gruplar arasında bir farklılık olup olmadığına ortaya çıkarmayı hedefledik.

## YÖNTEMLER

### Hastalar

Çalışmamıza İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı servisinde yatan; yapılan psikiyatrik muayenesinde DSM-IV-TR tanı kriterlerine göre şizofreni tanısı konmuş hastalar (n=22) dahil edilmiştir. Çalışmamız İstanbul Medeniyet Üniversitesi Yayın Etiği Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlanma kriterleri aşağıdaki gibidir.

### Hasta grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. DSM-IV-TR tanı kriterlerine göre şizofreni tanısı almış olmak
2. 18-60 yaş arasında olmak
3. En az ilkokul mezunu olmak
4. Araştırmanın amacı ve uygulanacak testler açıklandıktan sonra araştırmaya katılmayı kabul etmiş olmak

### Hasta grubu için çalışmadan dışlanma ölçütleri

1. DSM-IV-TR tanı kriterlerine göre şizofreni harcinde 1. Eksen tanısının olması
2. Mental retardasyon, kafa travması, nörolojik hastalık, alkol ya da madde etkisi altında olması gibi

kişinin kooperasyon ve bilişsel fonksiyonlarını bozan durumların bulunması

3. Psikocerrahi veya başka bir beyin cerrahi girişim öyküsünün olması

### Kontrol grubu

Hasta grubuyla yaş, cinsiyet ve öğrenim seviyesi bakımından benzer kişiler kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. DSM- IV-TR eksen I tanısı olmayan (SCID-NP' ye göre) ve genel tıbbi durumda bozulmaya yol açan herhangi bir hastalığı, zeka geriliği, epilepsisi, kafa travması öyküsü, organik beyin sendromu, devam eden alkol ve/veya madde bağımlılığı olmayan ve çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul eden kişiler dahil edilmiştir. Kendisinde ve ailesinde ruhsal bir hastalık öyküsü olanlar kontrol grubuna alınmamıştır.

### Pozitif ve negatif sendrom ölçeği (PANSS)

Kay ve arkadaşları 1987 yılında şizofrenide pozitif ve negatif belirtileri, genel psikopatolojiyi değerlendirmek ve bu belirtilerin düzeyini ölçmek için PANSS'ı geliştirmişlerdir [13]. Bu ölçek 1 haftayı içeren tanımlanmış bir süre göz önüne alınarak, 30-40 dakika süren yarı yapılandırılmış bir görüşme ile uygulanır. Hasta yakınları ve hasta ile ilgilenen sağlık personelinden de bilgi alınması gerekebilir. Toplam 30 maddeden oluşmaktadır; maddelerden 7 tanesi pozitif belirtileri, 7 tanesi negatif belirtileri, 16 tanesi ise genel psikopatoloji belirtilerini içermektedir. Her madde 7 puanlı şiddet değerlendirmesi içermektedir ve nihai puanlama her maddenin puanlarının toplanmasıyla yapılmaktadır. Kostaçoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmayla bu ölçeğin Türkçe formunun güvenilirliği orta bulunmuştur [14].

### Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI-S)

Klinik Global İzlenim Ölçeği, Guy [15] tarafından geliştirilen, bir hastanın tedavi başlanmadan önce ve başlandıktan sonra klinisyenin hastanın işlevselliği hakkındaki izlenimini kaydetmesini sağlamak için yapılan ve üç boyutu olan bir ölçektir. Ölçeğin ilk boyutunda hastalığın şiddeti, ikinci boyutunda iyileşme, üçüncü boyutunda ise ilaç yan etkisinin şiddeti değerlendirilir. Bizim çalışmamızda ölçeğin ilk iki boyutu kullanılmıştır.

### Değerlendirme

Çalışmamıza katılmayı kabul eden kişiler psikotik atak tanısı ile servise yatırılan şizofreni hastalarından oluşmaktadır. Hastaların ilk değerlendirilmeleri servise yattıktan sonra psikomotor ajitasyonları gireliyip test uyumu sağlayabilecek hale geldiklerinde yapıldı. Kontrol değerlendirmeleri ise ilk değerlendirilmeden en az 12 hafta sonra (ortalama  $16.7 \pm 4.0$ ) sonra aynı ölçek ve testler uygulanarak yapıldı. Bu 3 aylık dönemde hastaların takipleri başka hekimler tarafından yapıldı, ölçek ve testleri uygulayan hekimler hastaların tedavisine müdahale etmedi.

### Serum GAS-6 düzeyi ölçümü

Hasta ve kontrol grubundan kan örnekleri 12 saatlik açlık sonrası sol antekubital venden alındı. Kan örnekleri 30 dk. oda sıcaklığında bekletilerek tam olarak pıhtılaşması sağlandı. Daha sonra 1500 g'de 10 dk.  $+4^{\circ}\text{C}$ 'de santrifüj edildi. Serum örnekleri analiz edilinceye kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı. Serum GAS-6 düzeyleri Human GAS-6 Sandwich ELISA Development Kit (DuoSet Economy Pack, 15 Plate) ve ayrıca Substrat Reaktif Paketi kullanılarak yapıldı (R&D Systems, Minneapolis, MN, ABD). Bu kit hücre kültürü süpernatantları için dizayn edildiğinden serum numunelerinde çalışmak için optimizasyonu ve validasyonu laboratuvarımızda yapıldı. Antikoron, bloklama ajanı ve dilüsyon sıvısının tipi, yakalayıcı antikoron konsantrasyonu, numunelerin dilüsyon miktarı ve eliza inkübasyon basamaklarının süre ve sıcaklıkları için en uygun olanlarını tespit etmek amacıyla ön deneyler yapıldı. Optimizasyon sonrasında hasta popülasyonumuzda çalışıldı. Yaptığımız CV çalışmalarında metodun intra-assay ve inter-assay CV'leri sırası ile %12.63 ve %13.97 olarak bulundu. Yapılan prosedürü kısaca şu şekilde özetleyebiliriz: 96 kuyucuklu mikropelateler 100  $\mu\text{L}$  primer antikör ile kaplanarak bir gece boyunca  $4^{\circ}\text{C}$ 'de inkübe edilmiştir. Ertesi gün mikropelate beş defa yıkama solüsyonu (PBS içerisinde 0.05% Tween® 20) ile yıkandıktan sonra oda sıcaklığında 2 saat boyunca %0.05'lik sığır serum albumini ile bloklandı. Yıkama solüsyonu ile beş defa daha yıkandıktan sonra 100  $\mu\text{L}$  dilüe standart solüsyon veya plazma örneği eklenerek  $37^{\circ}\text{C}$ 'de 1 saat inkübe edildi. Daha sonraki basamaklar kitte belirtilen metod ve protokole uygun olarak gerçekleştirildi.

Abzorbans değeri 450 nm dalga boyunda mikroplante okuyucu ile ölçüldü.

### İstatiksel değerlendirme

Tüm gruplarda incelenen parametrelere ait değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. İkili grup halinde olan karşılaştırmalarda Student t-test kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Gruplarda incelenen parametreler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Tüm analizler SPSS sürüm 20 istatistiksel paket programı ile yapıldı. Değerlendirmelerde istatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

### BULGULAR

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve kadın/erkek cinsiyet oranları arasında anlamlı fark bulunmadı. Hastalarda kadın erkek oranı: 7/15, kontrol grubunda kadın erkek oranı: 9/18'dir. Hasta grubunun yaş ortalaması  $35,3 \pm 10,6$ , kontrol grubunun yaş ortalaması ise  $36,7 \pm 10,3$  bulundu. Hasta ve kontrol grupları sosyodemografik açıdan benzer özelliklere sahipti. İki grubun sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri

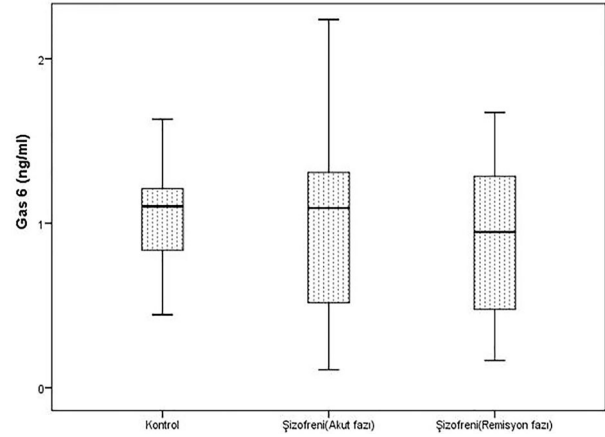
	Hasta (n=22)	Kontrol (n=27)
Yaş (Yıl)	$35,3 \pm 10,6$	$36,7 \pm 10,3$
Cinsiyet (K/E)	7 / 15	9 / 18
Eğitim yılı	$9,4 \pm 4,0$	$8,8 \pm 3,2$
Çalışma Durumu (Çalışmıyor / Çalışıyor / Öğrenci)	20 / 3 / 1	7 / 27 / 1
Medeni Durum (Evlü / Bekar / Boşanmış)	8 / 14 / 2	10 / 24 / 1

K: Kadın, E: Erkek

Hasta ve kontrol grubu arasında serum GAS-6 seviyeleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p=0,49$ ). Grupların serum GAS-6 değerleri Tablo 2'de gösterilmektedir. Yapılan korelasyon analizlerinde serum GAS-6 değerlerinin, yaş ve şizofreni varlığı ile herhangi bir korelasyon göstermediği tespit edilmiştir.

Aktif şizofreni ve remisyon şizofreni durumundaki hastaların GAS-6 değerleri analiz edildiğinde

bu iki grup arasında da anlamlı bir fark bulunamamıştır. ( $p=0,68$ ). Serum GAS-6 değerleri ile PANSS ve CGI skorları arasındaki korelasyon durumunu ortaya çıkarmak için yapılan analizlerde GAS-6 değerleri ile ne PANSS ne de CGI skorları arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı tespit edilmiştir. Grupların serum GAS-6 düzeylerinin dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.



**Şekil 1.** Serum GAS-6 düzeylerinin gruplara göre dağılımı

**Tablo 2.** Aktif şizofreni ve remisyon şizofreni durumunda serum GAS-6 değerleri, PANSS.

	Atak (n=22)	Remisyon (n=22)	Kontrol (n=27)	*p
GAS-6 (ng/ml)	$0,97 \pm 0,62$	$1,41 \pm 1,79$	$1,08 \pm 0,32$	0,68
CGI-S	$4,81 \pm 0,68$	$3,25 \pm 0,97$		0,001
PANSS	$75,9 \pm 17,79$	$55,63 \pm 14,01$		0,001

GAS-6: Büyüme durdurucu spesifik protein 6, CGI-S: klinik global izlenim ölçeği, PANSS: pozitif ve negatif sendrom ölçeği, \*p remisyonla karşı.

### TARTIŞMA

K vitamini bağımlı bir protein olan GAS-6'nın hücre çoğalmasında, göçünde, farklılaşmasında, adezyonunda ve apoptozunda rol aldığı ve bu etkilerinin yanında NF $\kappa$ B'yi süprese ederek enflamasyonda azalmaya neden olduğu bildirilmiştir [9,16]. Literatürde GAS-6'nın obezite, diyabet, psöriyazis, insülin direnci, enfeksiyon, nefrotoksisite, ateroskleroz ve tümör oluşumu gibi birçok farklı durum ile olan ilişkisi incelenmiştir [9,17–21]. Ama şizofreni hastalarının GAS-6 düzeyleri ile ilgili literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Şizofreninin etyolojisi ile ilgili genetik yatkınlık, çevresel faktörler, otoimmünite, vasküler patolojiler, enflamasyon, enfeksiyon ve stres gibi çok sayıda durumun etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır [3,5,6,22,23]. Her ne kadar adı geçen sahalarda çok sayıda araştırma yapılsa da şizofreninin etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Artmış kronik enflamatuvar durumun, beynin makrofajı olan mikroglial hücrelerin aktivasyonuna neden olduğu ve bunun da beyindeki nöronların oluşturduğu sinir ağlarına zarar vererek psikotik bozukluklara neden olduğu düşünülmektedir [24]. Enflamasyonun bu etkisinden dolayı anti-enflamatuvar tedavilerin şizofreni üzerindeki etkilerine yönelik çalışmalar yapılmış ve özellikle siklooksijenaz-2 inhibisyonunun tedaviye olumlu etkilerinin olduğu görülmüştür [25]. Farelerde yapılan bir çalışmada rekombinant GAS-6 verilmiş hayvanlarda mikroglial aktivitenin azaldığı ve kök hücrelerin olgunlaşmasında artma olduğu tespit edilmiştir [26].

Şizofreni ile ilgili yapılan bir çalışmada, post-mortem hipokampüs dokusunda hücre proliferasyonu belirteci olan Ki67 ile işaretlenen hücrelerin kontrol grubundan daha düşük olduğu rapor edilmiştir. Bu bulgudan yola çıkılarak şizofreni hastalarında hipokampal hücre proliferasyonunun azalması hipokampal disfonksiyona neden olduğu ve hipokampal nörojenin şizofreni hastalarında yeni bir terapötik hedef olabileceği ileri sürülmektedir [22]. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda embriyonik ve perinatal dönemdeki nörojen ve nöron göçünde görülen aksaklıkların aynı şizofreni hastalarında görülen nöronal fonksiyon ve davranış bozukluklarına neden olduğu gösterilmiştir. Nöron göçünde görülen anormalliklerin şizofreni ile olan ilişkisi, şizofreninin etyopatogenezi ile ilgili başka bir hipotez olan nöral gelişim modelini desteklemektedir [27]. GAS-6 etkisini TAM reseptör tirozin kinazlara bağlanarak göstermektedir. TAM reseptörlerinin glial aktivasyonu, hipokampal nörojenin düzenlediği ve nöral kök hücre çoğalmasında ve farklılaşmasında önemli rol oynadığı rapor edilmiştir. TAM reseptörleri bulunmayan nöral kök hücrelerin daha yavaş büyüdüğü, çoğalmasının azaldığı ve apoptozun ise arttığı bildirilmiştir [11]. Bu bulguların ışığında GAS-6'nın TAM reseptörleri üzerinden etki göstererek hipokampal nörojenin, nöral kök hücre çoğalması ve farklılaşmasını ve

mikroglial aktivitenin azalmasını sağlayarak ayrıca immünmodülatör etkileri ile proenflamatuvar ortamı düzenleyerek şizofreni patogeneziinde rolü olabileceği hipotezini kurduk. Hipotezimizi desteklemek için şizofreni hastalarının serum GAS-6 düzeyleri ile kontrol grubunun serum GAS-6 düzeylerini karşılaştırdık. Ayrıca şizofreni hastalarını atak ve remisyonda olma durumlarına göre kategorize ederek bu iki durumdaki hastalar arasında herhangi bir farklılık olup olmadığını inceledik. Bunların yanında hastaların PANS ve CGI ölçekleri yapılarak bunların GAS-6 düzeyleri ile korelasyonunu ortaya çıkarmayı hedefledik.

Yaptığımız çalışma sonucunda şizofreni hastalarıyla kontrol grubu arasında ve atak, remisyon ve kontrol grupları arasında GAS-6 düzeyleri açısından herhangi bir farklılık olmadığını, ayrıca Serum GAS-6 düzeyleri ile PANS ve CGI ölçekleri arasında herhangi bir korelasyon olmadığını tespit ettik.

Literatürdeki çalışmalarda GAS-6 ve TAM reseptörlerinin diyabet, obezite, vücut kitle indeksi (VKİ), vücut yağ dokusu ile ilişkili olduğu kilolu ve obez kişilerde GAS-6 düzeylerinin yüksek olduğu, VKİ ile GAS-6 düzeylerinin pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir [8,28,29]. Sigara kullanımının ve diğer kardiyometabolik risk faktörlerinin de GAS-6 düzeyleri ile ilişkili olduğu, özellikle sigara kullanan ve herhangi bir kardiyometabolik risk faktörü bulunan psöriyazisli hastalarda GAS-6 düzeylerinin kontrol grubuna ve kardiyometabolik risk faktörü bulunmayan psöriyazisli hastalara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir [17]. Ayrıca Warfarin gibi bazı ilaçların GAS-6 düzeylerini etkiledikleri bildirilmiştir [30]. Şizofreni tedavisinde kullanılan antipsikotik ilaçların GAS-6 düzeylerini nasıl etkilediği ile ilgili ise literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise katılımcıların VKİ, vücut yağ dokusu, sigara kullanımı, kardiyometabolik risk faktörleri ve ilaç kullanımı değerlendirilmeye alınmamıştır. Hasta sayısının az olması ile birlikte bu kısıtlılıklar da göz önüne alındığında, bunların sonuçları negatif yönde etkileyebileceği değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak, yukarıda bahsi geçen bazı kısıtlılıklara rağmen literatürde GAS-6 düzeyleri ile şizofreni arasındaki ilişkinin araştırıldığı herhangi bir çalışmanın bulunmaması ve bu çalışmanın ilk olması açısından elde edilen sonuçlar literatüre

önemli katkılar sunmaktadır. GAS-6'nın şizofreni patogeneğinde herhangi bir yerinin olup olmadığı konusunun daha net olarak ortaya konulabilmesi için antipsikotik ve diğer ilaç kullanımlarının göz önünde bulundurulduğu, daha fazla sayıda hasta ve kontrol grubunun dahil edildiği kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

## KAYNAKLAR

- Eşsizoglu A, Yıldırım EA. Ruhsal bozuklukların psikobiyo-lojisinde nitrik oksit. *Dicle Med J* 2009;1:67-74.
- Kaya MC, Güneş M, Bulut M, et al. Parmağını ampüte eden bir psikoz olgusu. *Dicle Med J* 2013;40:109-112.
- Khandaker GM, Cousins L, Deakin J, et al. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *Lancet Psychiatry*. 2015;2:258-270.
- Müller N, Weidinger E, Leitner B, et al. The role of inflammation in schizophrenia. *Front Neurosci* 2015;9:1-9
- Gareeva AE, Traks T, Koks S, et al. The role of neurotrophins and neurotoxins genes in the risk of paranoid schizophrenia in Russian and Tatars. *Genetika* 2015;51:799-811.
- Benros ME, Nielsen PR, Nordentoft M, et al. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: A 30-year population-based register study. *Am J Psychiatry* 2011;168:1303-1310.
- Prieto AL, Weber JL, Tracy S, et al. GAS-6, a ligand for the receptor protein-tyrosine kinase Tyro-3, is widely expressed in the central nervous system. *Brain Res* 1999;816:646-661.
- Hsiao FC, Lin YF, Hsieh PS, et al. Circulating growth arrest-specific 6 protein is associated with adiposity, systemic inflammation, and insulin resistance among overweight and obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:267-274.
- Wu KS, Hung YJ, Lee CH, et al. The involvement of GAS-6 signaling in the development of obesity and associated inflammation. *Int J Endocrinol* 2015;2015:1-7.
- Ji R, Meng L, Li Q, et al. TAM receptor deficiency affects adult hippocampal neurogenesis. *Metab Brain Dis* 2015;30:633-44.
- Ji R, Meng L, Jiang X, et al. TAM receptors support neural stem cell survival, proliferation and neuronal differentiation. *PLoS One*. 2014;9:1-16.
- Ji R, Tian S, Lu HJ, et al. TAM receptors affect adult brain neurogenesis by negative regulation of microglial cell activation. *J Immunol*. 2013;191:6165-6177.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-276.
- Kostakoğlu E, Batur S, Tiryaki A, et al. Reliability and validity of the Turkish version of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). *Turkish J Psychol* 1999;14:23-34.
- Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology (028 Clinical Global Impressions [CGI]) Rockville, MD: National Institutes of Health. 1976;218-22.
- Giangola MD, Yang WL, Rajayer S, et al. Growth arrest-specific protein 6 (GAS-6) protects against renal ischemia/reperfusion injury. *J Surg Res* 2015;199:572-579.
- Sunbul M, Cagman Z, Gerin F, et al. Growth arrest-specific 6 and cardiometabolic risk factors in patients with psoriasis. *Cardiovasc Ther* 2015;33:56-61.
- Erek TA, Bingol OO, Karaca Z, et al. Association of plasma growth arrest-specific protein 6 (GAS-6) concentrations with albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Ren Fail* 2014;36:737-742.
- Hurtado B, de Frutos PG. GAS-6 in systemic inflammatory diseases: with and without infection. *Crit Care* 2010;14:1003.
- Lutgens E, Tjwa M, De Frutos PG, et al. Genetic loss of GAS-6 induces plaque stability in experimental atherosclerosis. *J Pathol* 2008;216:55-63.
- Akitake-Kawano R, Seno H, Nakatsuji M, et al. Inhibitory role of GAS-6 in intestinal tumorigenesis. *Carcinogenesis* 2013;34:1567-1574.
- Allen KM, Fung SJ, Shannon Weickert C. Cell proliferation is reduced in the hippocampus in schizophrenia. *Aust New Zeal J Psychiatry* 2015;25:1-8.
- Dadheech G, Mishra S, Gautam S, et al. Evaluation of antioxidant deficit in schizophrenia. *Indian J Psychiatry* 2008;50:16-20.
- Bergink V, Gibney SM, Drexhage H. Autoimmunity, inflammation, and psychosis: A search for peripheral markers. *Biol Psychiatry* 2014;75:324-331.
- Müller N, Riedel M, Schwarz MJ, et al. Clinical effects of COX-2 inhibitors on cognition in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255:149-151.
- Tsiperson V, Li X, Schwartz GJ, et al. GAS-6 enhances repair following cuprizone-induced demyelination. *PLoS One* 2010;5:1-9.
- Muraki K, Tanigaki K. Neuronal migration abnormalities and its possible implications for schizophrenia. *Front Neurosci* 2015;9:1-10.
- Augustine K, Rossi RM, Van G, et al. Noninsulin-dependent diabetes mellitus occurs in mice ectopically expressing the human Axl tyrosine kinase receptor. *J Cell Physiol* 1999;181:433-447.
- Scroyen I, Frederix L, Lijnen HR. Axl deficiency does not affect adipogenesis or adipose tissue development. *Obesity* 2012;20:1168-1173.
- Balogh I, Hafizi S, Stenhoff J, et al. Analysis of GAS-6 in human platelets and plasma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1280-1286.