



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DeneySEL Enfeksiyon Modeli Oluşturulan Adölesan Sıçanlarda
Mikroglial Aktivasyon ve Davranış İlişkisinin İncelenmesi**

Hazırlayan: Gözde YILMAZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Necip KUTLU

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

MANİSA-2023



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**Deneyisel Enfeksiyon Modeli Oluşturulan Adölesan Sıçanlarda
Mikroglial Aktivasyon ve Davranış İlişkisinin İncelenmesi**

Hazırlayan: Gözde YILMAZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Necip KUTLU

(Tez Danışmanı)

Doç. Dr. Mümin Alper ERDOĞAN

(Üye)

Doç. Dr. Tamer ZEREN

(Üye)

MANİSA-2023

I. BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından, veri toplanması ve yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

GÖZDE YILMAZ

II. TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca bilgilerini, deneyimlerini, yardımlarını ve rehberliğini esirgemeyen, sabrını ve özverisini daima hissettiğim danışman hocam Sayın Prof. Dr. Necip KUTLU'ya,

Yüksek lisans eğitimin sırasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, çok değerli hocam Prof. Dr. Mustafa ÖZBEK'e,

Hem yüksek lisans hem de tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimlerinden çokça istifade ettiğim, yardımlarını esirgemeyen çok değerli hocam Prof. Dr. Elgin Türköz ULUER'e,

Yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen değerli arkadaşlarım Arş. Gör. Dr. Beste MENTEŞE ve Arş. Gör. Dr. Şüheda ALPAY ile Manisa Celal Bayar Üniversitesi fizyoloji ailesindeki herkese,

Daima yanımda olan, desteklerini her zaman hissettiğim, sabırla ve sevgiyle beni bugünlere getiren canım AİLEM'e,

Çok uzun zamandır tanıdığım, beni seven, her koşulda desteğini hissettiğim, beraber gülüp beraber ağladığım, iyi ki tanımışım dediğim, bir eş ve bir dosttan öte canım sevgilim Umut KILIÇ'a,

Ve son olarak, bu günleri görmesini canı gönülden dilediğim, ömrü boyunca sevgisini ve desteğini esirgemeyen, her başarımda çokça emeği olan, benimle gurur duyduğunu bildiğim, çok sevdiğim ve çok özlediğim canım annem Nazik YILMAZ'a,

Tez çalışmamın desteklenmesini sağlayan Manisa Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

III. SİMGELER VE KISALTMALAR

MHC	Majör Histokompatibilite Kompleksi
GWAS	Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları
IL	İnterlökin
IGF	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
PSD	Postsinaptik Dansite Proteini
CSF-1	Koloni Uyarıcı Faktör-1
Th	T Yardımcı
Tfh	Foliküler Yardımcı
iTreg	İndüklenmiş T Düzenleyici Hücreler
Tr1	Düzenleyici Tip 1 Hücreler
IFN	İnterferon
DHEA	Dehidroepiandesteron
DHEA-S	Dehidroepiandesteron Sülfat
Ig	İmmüoglobulin
GnRH	Gonadotropin Salgılayan Hormon
CRH	Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
LH	Lüteinize Edici Hormon
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
BT	Bilgisayarlı Tomografi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
DTG	Difüzyon Tensör Görüntüleme
FA	Fraksiyonel Anizotropi
fMRG	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
NK	Doğal Öldürücü Hücreler
CD	Cluster Of Differentiation
BOS	Beyin-Omurilik Sıvısı
K⁺	Potasyum İyonu
Na⁺	Sodyum İyonu
Cl⁻	Klor İyonu
Ca⁺²	Kalsiyum İyonu

NMDA	N-methyl-D-aspartate
NMDAR	N-methyl-D-aspartate Reseptörü
AMPA	α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-İsoxazolepropionic Acid
AMPA	α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-İsoxazolepropionic Acid Reseptörü
NO	Nitrik Oksit
LPS	Lipopolisakkarit
MD-2	Miyeloid Farklılaşma Faktörü 2
Kdo	3-Deoxy-D-Manno-Oct-2-Ulosonic Acid
MyD88	Miyeloid farklılaşma birincil yanıtı 88
TRIF	TIR alanı içeren adaptör indükleyen interferon- β
LBP	Lipopolisakkarit Bağlayıcı Protein
PGE2	Prostaglandin E ₂
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
TLR	Toll Benzeri Reseptör
TLR4	Toll Benzeri Reseptör 4
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
PSS	Periferik Sinir Sistemi
SMR	Sexual Maturity Ratings
TGF	Dönüştürücü Büyüme Faktörü
kDa	Kilodalton
PAMP	Patojen İlişkili Moleküler Patern
DAMP	Hasar ile İlişkili Moleküler Patern
IRAK	IL-1R İlişkili Kinaz
IKKα/β	I κ B Kinazları α ve β
NF-Kβ	Nükleer Faktör Kappa B
TRAF	TNF Reseptörü ile İlişkili Faktör
TBK1	TANK Bağlama Kinaz 1
IRF	Interferon Düzenleyici Faktör
α-MSH	α -Melanosit Uyarıcı Hormon
CNV	Kopya Sayısı Varyantları
CRP	C Reaktif Proteini

PKA	Protein Kinaz A
MapK	Mitojenle Etkinleşen Protein Kinaz
IBA-1	İyonize Kalsiyum Bağlayıcı Adaptör Molekül 1
PSD-95	Postsinaptik Dansite Proteini-95
H-skor	Histokimyasal Skorlama



VI. İÇİNDEKİLER

I.	BEYAN	I
II.	TEŞEKKÜR	II
III.	SİMGELER VE KISALTMALAR	III
V.	ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
VI.	TABLO DİZİNİ	XI
VII.	RESİMLER DİZİNİ	XII
1.	ÖZET	1
2.	ABSTRACT	2
3.	GİRİŞ VE AMAÇ	3
4.	GENEL BİLGİLER	4
4.1.	SİNİR SİSTEMİ	5
4.1.1.	<i>Sinir Sisteminin Hücreleri</i>	5
4.1.2.	<i>Sinir Sisteminde İletişim</i>	7
4.1.3.	<i>Sinir Sisteminin Bölümleri</i>	10
4.1.3.1.	<i>Merkezi Sinir Sistemi (MSS)</i>	10
4.1.3.2.	<i>Merkezi Sinir Sisteminin Bölümleri</i>	11
5.	ERGENLİK	14
5.1.	ERGEN BEYİN GELİŞİMİ VE PSİKOZ	17
6.	İMMÜN SİSTEM	21
6.1.	DOĞAL İMMÜNİTE	22
6.2.	EDİNSEL İMMÜNİTE	22
6.3.	İMMÜN SİSTEMİ OLUŞTURAN HÜCRELER VE DOKULAR	23
6.3.1.	<i>İmmün Sistemin Organları</i>	23
6.3.1.1.	<i>Primer Lenfoid Dokular</i>	23
6.3.1.2.	<i>Sekonder Lenfoid Dokular</i>	24
6.3.2.	<i>İmmün Sistemin Hücreleri</i>	25
6.3.2.1.	<i>Lenfositler</i>	25
6.3.2.2.	<i>T Lenfositler</i>	26
6.3.2.3.	<i>B Lenfositler</i>	28
6.3.2.4.	<i>Doğal Öldürücü Hücreler (Natural Killer Cells- NK)</i>	28
6.3.2.5.	<i>Antijen Sunan Hücreler (Monositler, Makrofajlar ve Dendritik Hücreler)</i>	28
6.3.2.6.	<i>Granülositler (Nötrofiller, Eozinofiller ve Bazofiller)</i>	29
6.3.3.	<i>Sitokinler</i>	30
6.3.3.1.	<i>Sitokinlerin Sınıflandırılması</i>	31
6.3.3.1.1.	<i>Proinflamatuvar Sitokinler</i>	31
6.3.3.1.2.	<i>Anti-inflamatuvar Sitokinler</i>	32
6.3.3.1.3.	<i>Kemokinler</i>	32
6.4.1.	<i>Kompleman Sistemi</i>	32
6.4.	LİPOPOLİSAKKARİT	35
6.4.1.	<i>Lipopolisakkarit, Nöroinflamasyon ve Mikroglia</i>	40
7.	ŞİZOFRENİ	45
7.1.	ŞİZOFRENİ EPİDEMİYOLOJİSİ	45

7.1.1.	<i>Şizofreni Risk Faktörleri</i>	46
7.1.1.1.	<i>Genetik Etkenler</i>	46
7.1.1.2.	<i>Çevresel Etkenler</i>	47
7.2.	ŞİZOFRENİ BELİRTİLERİ	48
7.2.1.	<i>Pozitif Belirtiler</i>	48
7.2.2.	<i>Negatif Belirtiler</i>	49
7.2.3.	<i>Bilişsel Belirtiler</i>	49
7.3.	ŞİZOFRENİDE NÖROGÖRÜNTÜLEME	49
7.4.	ŞİZOFRENİ VE NÖROİNFLAMASYON	52
7.4.1.	<i>Şizofreni ve Mikroglia</i>	54
7.5.	SİNAPTİK PLASTİSİTE, POSTSİNAPTİK DENSİTE PROTEİNİ (PSD-95) VE ŞİZOFRENİ	56
7.6.	ŞİZOFRENİDE HAYVAN MODELLERİ	59
7.6.1.	<i>Davranış Modelleri</i>	60
7.6.1.1.	<i>Yeni Nesne Tanıma</i>	60
7.6.1.2.	<i>Sosyal Etkileşim Testi</i>	61
7.6.1.3.	<i>Açık Alan Testi</i>	61
8.	GEREÇ VE YÖNTEM	62
8.1.	DENEY HAYVANLARI	63
8.2.	DENEY GRUPLARI VE DENEY MODELİNİN OLUŞTURULMASI	63
8.2.1.	<i>Enjeksiyon Protokolü</i>	65
8.3.	DAVRANIŞAL EKİPMAN VE DAVRANIŞ DENEYLERİ	65
8.3.1.	<i>Yeni Nesne Tanıma</i>	65
8.3.2.	<i>Sosyal Etkileşim Testi</i>	67
8.3.3.	<i>Açık Alan Testi</i>	68
8.4.	SAKRİFİKASYON VE BEYİN DOKULARININ TOPLANMASI	70
8.5.	HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	73
8.6.	İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	75
9.	BULGULAR	75
9.1.	ENJEKSİYON UYGULAMASI SİRASINDA KİLO ALIMI	76
9.2.	DAVRANIŞ TESTİ SONUÇLARI	77
9.2.1.	<i>Açık Alan Testi Sonuçları</i>	77
9.2.1.1.	<i>Lokomotor Aktivite</i>	77
9.2.1.2.	<i>Anksiyete Davranışı Sonuçları</i>	82
9.2.2.	<i>Sosyal Etkileşim Testi Sonuçları</i>	86
9.2.3.	<i>Yeni Nesne Tanıma Testi Sonuçları</i>	89
9.3.	HİSTOPATOLOJİK BULGULAR	92
9.3.1.	<i>Histokimyasal Analiz Bulguları</i>	92
9.3.2.	<i>IBA-1 İmmünoreaktivite Bulguları</i>	93
9.3.3.	<i>PSD-95 İmmünoreaktivite Bulguları</i>	99
10.	TARTIŞMA	102
10.1.	KİLO ALIMI	102
10.2.	DAVRANIŞ DENEYLERİ BULGULARININ TARTIŞILMASI	102
10.2.1.	<i>Lokomotor Aktivite</i>	102
10.2.2.	<i>Anksiyete</i>	103
10.2.3.	<i>Sosyal Etkileşim Testi</i>	104
10.2.4.	<i>Yeni Nesne Tanıma Testi</i>	104
10.3.	HİSTOKİMYASAL BULGULARIN TARTIŞILMASI	105
10.3.2.	<i>IBA-1 İmmünoreaktivite</i>	105
10.3.2.	<i>PSD-95 İmmünoreaktivite</i>	108

11.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	109
12.	KAYNAKLAR.....	112
13.	EKLER	155
14.	ÖZGEÇMİŞ.....	158



V. ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Merkezi Ve Periferik Sinir Sistemi Glial Hücreleri.	7
Şekil 2. Merkezi Sinir Sistemi Bölümleri.	14
Şekil 3. Ergenliğin Nöroendokrin Temeli.	17
Şekil 4. İmmün Sistem Hücreleri Ve Kökenleri.	30
Şekil 5. Lipopolisakkaritin Yapısı.	36
Şekil 6. Tlr4 Sinyal Yolağı.	38
Şekil 7. İnsanlarda Ve Kemirgenlerde Hastalık Davranışı.	40
Şekil 8. Mikroglia Sinyal Molekülleri.	45
Şekil 9. Deney Protokolü. Lps; Lipopolisakkarit. İp; İntraperitoneal. Ds; Doğum Sonrası. İhc; İmmunohistokimya Boyama. A; Kontrol Grubu Iba-1 İmmunohistokimya Boyaması (10µm). B; Deney Grubu Iba-1 İmmunohistokimya Boyaması (10µm). Nor; Novel Object Recognition Test (Yeni Nesne Tanıma Testi). Sı; Social Interaction Test (Sosyal Etkileşim Testi). Of; Open Field Test (Açık Alan Testi). C; Psd-95 İmmunohistokimya Boyaması (10µm). D; Iba-1 İmmunohistokimya Boyaması (10µm).	65
Şekil 10. Kilo Alım Bulgularının Median-Min/Maks Değerleri.	77
Şekil 11. Kilo Alım Bulgularının Ortalama Ve Standart Sapma Değerleri.	77
Şekil 12. Kontrol Ve Deney Grubunun Katettiği Toplam Mesafenin Median-Min/Maks Değeri.	79
Şekil 13. Kontrol Ve Deney Grubunun Ortalama Hızının Median-Min/Maks Değeri.	79
Şekil 14. Kontrol Ve Deney Grubunun Geçilen Kare Sayısının Median-Min/Maks Değeri.	79
Şekil 15. Kontrol Ve Deney Grubunun “Rearing” Sayısının Median-Min/Maks Değeri.	80
Şekil 16. Kontrol Ve Deney Grubunun Katettiği Toplam Mesafenin Ortalama Ve Standart Sapma Değeri.	80
Şekil 17. Kontrol Ve Deney Grubunun Ortalama Hızının Ortalama Ve Standart Sapma Değeri.	81
Şekil 18. Kontrol Ve Deney Grubunun Geçilen Kare Sayısının Ortalama Ve Standart Sapma Değeri.	81
Şekil 19. Kontrol Ve Deney Grubunun “Rearing” Sayısının Ortalama Ve Standart Sapma Değeri.	82
Şekil 20. Kontrol Ve Deney Grubunun Merkez Karede Geçirdikleri Sürenin Median-Min/Maks Değeri.	83
Şekil 21. Kontrol Ve Deney Grubunun Katettiği Toplam Mesafe Değerinin Median-Min/Maks Değeri.	84
Şekil 22. Kontrol Ve Deney Grubunun “Grooming” Sayısının Median-Min/Maks Değeri.	84
Şekil 23. Kontrol Ve Deney Grubunun Merkez Karede Geçirdikleri Sürenin Ortalama Ve Standart Sapma Değeri.	85
Şekil 24. Kontrol Ve Deney Grubunun Katettiği Toplam Mesafenin Ortalama Ve Standart Sapma Değeri.	85
Şekil 25. Kontrol Ve Deney Grubunun “Grooming” Sayısının Ortalama Ve Standart Sapma Değeri.	86
Şekil 26. Kontrol Ve Deney Grubunun Sosyal Etkileşim Sayısının Median-Min/Maks Değeri.	87

Şekil 27. Kontrol Ve Deney Grubunun Sosyal Etkileşim Süresinin Median-Min/Maks Değeri.	88
Şekil 28. Kontrol Ve Deney Grubunun Sosyal Etkileşim Sayısının Ortalama Ve Standart Sapma Değeri.	88
Şekil 29. Kontrol Ve Deney Grubunun Sosyal Etkileşim Süresinin Ortalama Ve Standart Sapma Değeri.	89
Şekil 30. Kontrol Ve Deney Grubunun Test Evresinde Tanıdık Ve Yabancı Nesne İle Geçirdikleri Sürelerin Median-Min/Maks Değeri.	90
Şekil 31. Kontrol Ve Deney Grubunun Test Evresinde Tanıdık Ve Yabancı Nesne İle Geçirdikleri Sürelerin Ortalama $\pm$ Standart Sapma Değerleri.	91
Şekil 32. Deney Ve Kontrol Grubunun Ayırım İndeksinin Ortalama Ve Standart Sapma Değerleri.	91
Şekil 33. Kontrol Ve Deney Grubunun Son Enjeksiyon Uygulamasından 24 Saat Sonraki Medial Prefrontal Korteksinin Iba-1 Pozitif Boyanan Mikroglial Hücre Sayısının Median, Min/Maks Değeri.	95
Şekil 34. Kontrol Ve Deney Grubunun Son Enjeksiyon Uygulamasından 24 Saat Sonraki Medial Prefrontal Korteksinin Iba-1.Pozitif Boyanan Mikroglial Hücre Sayısının Ortalama Ve Standart Sapma Değeri.	96
Şekil 35. Yetişkinlik Dönemi Kontrol Ve Deney Grubunun Medial Prefrontal Korteksinin Iba-1 Pozitif Boyanan Mikroglial Hücre Sayısının Median, Min/Maks Değeri.	98
Şekil 36. Yetişkinlik Dönemi Kontrol Ve Deney Grubunun Medial Prefrontal Korteksinin Iba-1 Pozitif Boyanan Mikroglial Hücre Sayısının Ortalama Ve Standart Sapma Değeri.	98
Şekil 37. Yetişkin Kontrol Ve Deney Grubunun Medial Prefrontal Korteksinin Psd-95 Pozitif Boyanan Eksitatör Sinaps Sayısının Median, Min/Maks Değeri.	100
Şekil 38. Yetişkin Kontrol Ve Deney Grubunun Medial Prefrontal Korteksinin Psd-95 Pozitif Boyanan Eksitatör Sinaps Sayısının Ortalama Ve Standart Sapma Değeri.	101

VI. TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Deney Modeli.....	63
Tablo 2. Doku Takibi Protokolü.....	73
Tablo 3. Hematoksilen Ve Eozin Boyama Protokolü	73
Tablo 4. Kilo Alım Bulgularının Median-Min/Maks Değerleri.....	76
Tablo 5. Kilo Alım Bulgularının Ortalama Ve Standart Sapma Değerleri.	76
Tablo 6. Lokomotor Aktivite Bulgularının Median-Min/Maks Değerleri.....	78
Tablo 7. Lokomotor Aktivite Bulgularının Ortalama Ve Standart Sapma Değerleri.....	78
Tablo 8. Anksiyete Bulgularının Median-Min/Maks Değerleri.....	82
Tablo 9. Anksiyete Bulgularının Ortalama Ve Standart Sapma Değerleri	83
Tablo 10. Sosyal Etkileşim Bulgularının Median-Min/Maks Değerleri.	86
Tablo 11. Sosyal Etkileşim Bulgularının Ortalama Ve Standart Sapma Değerleri.	87
Tablo 12. Yeni Nesne Tanıma Testi Bulgularının Median-Min/Maks Değerleri.	89
Tablo 13. Yeni Nesne Tanıma Testi Bulgularının Ortalama $\pm$ Standart Sapma Değerleri.....	90
Tablo 14. Kontrol Ve Deney Grubunun Ayrım İndeksinin Ortalama Ve Standart Sapma Değerleri.....	91
Tablo 15. Ergenlik Döneminde (Doğum Sonrası 40.Gün) Kontrol Ve Deney Grubunun Medial Prefrontal Korteksinin IBA-1 Pozitif Boyanan Mikroglial Hücre Sayısının Median, Min/Maks Değeri.	94
Tablo 16. Ergenlik Döneminde (Doğum Sonrası 40.Gün) Kontrol Ve Deney Grubunun Medial Prefrontal Korteksinin IBA-1 Pozitif Boyanan Mikroglial Hücre Sayısının Ortalama Ve Standart Sapma Değeri.	94
Tablo 17. Yetişkinlik Dönemi (Doğum Sonrası 70.Gün) Kontrol Ve Deney Grubunun Medial Prefrontal Korteksinin IBA-1 Pozitif Boyanan Mikroglial Hücre Sayısının Median, Min/Maks Değeri.	97
Tablo 18. Yetişkinlik Dönemi (Doğum Sonrası 70.Gün) Kontrol Ve Deney Grubunun Medial Prefrontal Korteksinin IBA-1 Pozitif Boyanan Mikroglial Hücre Sayısının Ortalama Ve Standart Sapma Değeri.	97
Tablo 19. Yetişkinlik Dönemi (Doğum Sonrası 70.Gün) Kontrol Ve Deney Grubunun Medial Prefrontal Korteksinin PSD-95 Pozitif Boyanan Eksitator Sinaps Sayısının Median, Min/Maks Değeri.	100
Tablo 20. Yetişkinlik Dönemi (Doğum Sonrası 70.Gün) Kontrol Ve Deney Grubunun Medial Prefrontal Korteksinin PSD-95 Pozitif Boyanan Eksitator Sinaps Sayısının Ortalama Ve Standart Sapma Değeri.	100

VII. RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Yabancı Nesne Tanıma Testi, Tanıma Evresi.	66
Resim 2. Yabancı Nesne Tanıma Testi, Test Evresi.	66
Resim 3. Yeni Nesne Tanıma Testi, Tanıma Evresi. Scove Systems Scovecloud Sıcaklık Haritası.	67
Resim 4. Yeni Nesne Tanıma Testi, Test Evresi. Scove Systems Scovecloud Sıcaklık Haritası.	67
Resim 5. Sosyal Etkileşim Testi.	68
Resim 6. Açık Alan Testi Düzenegi.	69
Resim 7. Açık Alan Testi. Scove Systems Scovecloud Sıcaklık Haritası.	69
Resim 8. Açık Alan Testi. Scove Systems Scovecloud Hız Grafiği.	70
Resim 9. Ketamin/Ksilazin Anestezisi Altında Sıçan	71
Resim 10. Transkardiyal Perfüzyon İşlemi	72
Resim 11. Kontrol Ve Deney Grubunun Prelimbik Korteksinin H&E Boyaması.	93
Resim 12. Kontrol Ve Deney Grubunun Medial Prefrontal Korteksinin IBA-1 Boyaması (Ergenlik Dönemi, Doğum Sonrası 40.Gün).....	94
Resim 13. Kontrol Ve Deney Grubunun Medial Prefrontal Korteksinin IBA-1 Boyaması (Yetişkinlik Dönemi, Doğum Sonrası 70.Gün)	96
Resim 14. Kontrol Ve Deney Grubunun Medial Prefrontal Korteksinin PSD-95 Boyaması (Yetişkinlik Dönemi, Doğum Sonrası 70.Gün).	99

1. ÖZET

Tezin Başlığı: Deneysel Enfeksiyon Modeli Oluşturulan Adölesan Sıçanlarda Mikroglial Aktivasyon ve Davranış İlişkisinin İncelenmesi

Öğrencinin Adı: Gözde YILMAZ

Danışmanı: Prof. Dr. Necip KUTLU

Anabilim Dalı: Fizyoloji

Amaç: Erken ergenlik döneminde lipopolisakkarit ile oluşturulan nöroinflamasyon modelinde, sıçanların medial prefrontal korteksinin, yetişkinlikte mikroglia sayısı, sinaps plastisitesi ile şizofreni ve benzeri davranış değişimini etkileyip etkilemeyeceğini araştırmayı amaçlamıştır.

Materyal- Metot: 20 adet, 27 günlük erkek Wistar sıçanlar, iki gruba ayrılmış, gruplar 8+2 hayvan olacak şekilde kafes başına tek hayvan kafeslenmiştir. Nöroinflamasyon, doğum sonrası 31, 33, 35, 37 ve 39. günlerde 0,5 mg/kg intraperitoneal lipopolisakkarit uygulanması ile oluşturulmuş, birinci ve onuncu günlerde kiloları tartılıp kaydedilmiştir. Son enjeksiyondan 24 saat sonra, gruplardan iki hayvan kurban edilmiştir. Geriye kalan tüm hayvanlar, doğum sonrası 63.günde yeni nesne tanıma, sosyal etkileşim ve açık alan davranış testleri ile test edilmiştir. Davranış testlerinden sonra, transkardiyal perfüzyon yöntemi ile kurban edilip, beyin dokuları toplanmıştır. Yetişkin medial prefrontal korteks, hematoksilin-eozin, iyonize kalsiyum bağlayıcı adaptör proteini ve postsinaptik dansite proteini primer antikorları kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Lipopolisakkarit, enjeksiyon uygulaması sırasında kilo alımını azaltmıştır. Yetişkinlikte lokomotor aktiviteyi azaltmış, anksiyeteyi veya nesne tanımayı etkilememiştir. Sosyal etkileşimi azaltmış, ancak gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Yetişkin medial prefrontal kortekste, pozitif boyanan PSD-95 hücre sayısını ve mikroglia sayısını azaltmış, H&E boyanmasında, piramidal nöronların hücre büzülmesi yaşadığını ve piknotik çekirdeklere sahip olduğunu göstermiştir. Erken medial prefrontal kortekste, mikroglia sayısı azalmıştır.

Sonuçlar: Ergenlik döneminde bağışıklık müdahalesinin yetişkinlikte, mikroglia sayısını, davranışı ve sinaptik plastisiteyi olumsuz etkileyebileceğini saptanmıştır. Davranış, mikroglia ve PSD-95 seviyesindeki değişimler, lipopolisakkarite bağlı gelişebileceği varsayılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Sıçan, Nöroinflamasyon, Ergenlik, Mikroglia, Davranış, Şizofreni, Iba-1, PSD-95

2. ABSTRACT

Title: Investigation of the Relationship between Microglial Activation and Behavior in Adolescent Rats with Experimental Infection Model

Student Name: Gözde YILMAZ

Supervisor: Prof. Dr. Necip KUTLU

Department: Physiology Department

Objective: In a lipopolysaccharide-induced neuroinflammation model in early adolescence, we aimed to investigate whether the medial prefrontal cortex of rats would affect microglia count, synapse plasticity, schizophrenia, and similar behavioral change in adulthood.

Material-Method: 20 27-day-old male Wistar rats were divided into two groups and one animal per cage was caged with 8+2 animals. Neuroinflammation was induced by administration of 0,5 mg/kg intraperitoneal lipopolysaccharide on days 31, 33, 35, 37, and 39 after birth, and their weight was weighed and recorded on the first and tenth days. 24 hours after the last injection, two animals from the groups were sacrificed. All remaining animals were tested on day 63 postnatal with new tests of object recognition, social interaction, and open space behavior. After the behavioral tests, the brain tissues were collected by sacrificing with the transcardial perfusion method. The adult medial prefrontal cortex was evaluated using hematoxylin-eosin, ionized calcium-binding adapter protein, and primary antibodies to postsynaptic density protein.

Results: Lipopolysaccharide reduced weight gain during injection administration. In adulthood, it reduced locomotor activity and did not affect anxiety or object recognition. It reduced social interaction, but no significant differences were found between the groups. In the adult medial prefrontal cortex, positively stained PSD-95 reduced cell count and microglia count, while H&E staining showed that pyramidal neurons experienced cell shrinkage and had pyknotic nuclei. In the adolescent medial prefrontal cortex, the number of microglia is reduced.

Conclusions: It was determined that immune intervention during adolescence may adversely affect the number of microglia, behavior, and synaptic plasticity in adulthood. Behavior, microglia, and changes in PSD-95 levels have been hypothesized to be due to lipopolysaccharide.

Key Words: Rat, Neuroinflammation, Adolescent, Microglia, Behavior, Schizophrenia, Iba-1, PSD-95

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Ergenlik, fizyolojik, duygusal ve fiziksel değişimlerin görüldüğü hassas bir dönemdir. Bu dönemde beyin, kortikal reorganizasyon ve sinaptogenez gibi kritik süreçlerden geçer. Dolayısıyla ergen beynindeki bu değişimler, onu, olumsuz etkilere karşı savunmasız hale getirir. Ergenlik sırasında, stres, enjeksiyon ajanlar, cinsiyet hormonları ve madde kullanımının (alkol, kannabis), psikoz riskini arttırabileceği gösterilmiştir (Patel ve ark., 2021).

Lipopolisakkarit [LPS], gram negatif bakterilerin dış duvarında bulunan, önemli bir endotoksindir. Güçlü bir bağışıklık tepkisi başlatabilir ve bakteriyel enfeksiyonun erken uyarı sinyali olarak hizmet eder. Lipopolisakkaritin yapısı, üç ayrı birimden oluşur; Lipid A (hidrofobik), çekirdek polisakkarit ve hidrofilik yapıda O antijen. Lipid A yapısı, konak hücrede inflamasyonu indüklerken, O antijeni bakterinin konak savunmasından kaçmasını sağlar. Lipopolisakkarit, immün hücrelerin Toll benzeri reseptör 4 [TLR4]'üne bağlanarak bağışıklık yanıtının oluşmasına sebep olur. Bu sayede, konak savunmasında önemli olan sitokinler, kemokinler ve reaktif oksijen türlerinin salınmasına yol açar (Park & Lee, 2013) .

Çalışmalar LPS'nin, nöroinflamasyona, mikrogial aktivasyona, sinaptik plastisite ile ilişki proteinlerin kaybına ve davranış değişikliklerine sebep olabileceğini göstermiştir. Özellikle nörogelişimsel süreçte maruz kalmanın, beyin yapısını değiştirebileceği ve davranış bozukluklarına yol açabileceği bildirilmiştir.

Mikroglia merkezi sinir sisteminin önemli doğal bağışıklık hücresidir ve merkezi sinir sistemindeki tüm hücrelerin %10-20'sini oluşturur. Nöroinflamasyonda merkezi rol üstlenirler ve yaralanma veya hastalık durumunda ilk savunma hattını oluştururlar. Patolojik durumlar dışında, nörojenez, miyelinazasyon, anjiyogenez ve sinaptogenez gibi süreçlere katılarak homeostazda da rol oynar. Mikroglia beyin parankimasını, olumsuz durumlara karşı sürekli tarar. Gelişim sırasında, sinaptik budama süreçlerinde merkezi rol oynarlar (Andoh & Koyama, 2021). İnflamasyon sırasında, sayılarını arttırarak, inflamasyonun temizlenmesinde katkıda bulunurlar. Son zamanlarda, nörodejeneratif ve nöropsikiyatrik hastalıkların gelişmesinde rol oynayabilecekleri gösterilmiştir.

Şizofreni, erken gelişim döneminde ortaya çıkan, kronik, güçten düşürücü yaygın bir psikiyatrik hastalıktır. İlk belirtiler genellikle ergenlik döneminde ortaya çıkar. Şizofrenili bireyler, pozitif, negatif ve bilişsel semptomlar gösterirler. Dünya çapında

yaklaşık 20 milyon kişinin, bu hastalıktan etkilendiği düşünülmektedir (American Psychiatric Association, 2013) . Şizofreninin altında yatan patoloji henüz tam aydınlatılamamış olsa da mikrogliya ve immün süreçlerin etkili olabileceği düşünülmektedir.

Şizofrenide immün etiyoloji düşüncesi, epidemiyolojik ve genetik çalışmalarla ile desteklenmektedir. Örneğin, genom boyu ilişkilendirme çalışmaları [GWAS]'dan gelmektedir şizofreni ile kromozom 6'da bulunan Majör histokompatibilite kompleksi [MHC] ekspresyonu arasında önemli bir ilişkinin olduğunu gözlemlemiştir (Ripke ve ark., 2014). Bunun dışında epidemiyolojik çalışmalar, enfeksiyon veya otoimmün hastalık öyküsü olan kişilerin şizofreni riskinin arttığını bildirmektedir (Benros ve ark., 2011, 2014). Şizofreni hastalarından alınan, beyin omurilik sıvısı [BOS] ve serum örnekleri, İnterlökin [IL] 1 β (IL-1 β), İnterlökin 6 (IL-6) ve Tümör nekroz faktörü [TNF]- α (TNF- α) gibi sitokinlerin artışı göstermiştir (Dickerson ve ark., 2016; Sasayama ve ark., 2013; Upthegrove ve ark., 2014).

Mikrogliya ve şizofreni ilişkisi, ölüm sonrası beyin dokusu çalışmaları ile Pozitron Emisyon Tomografisi [PET] görüntülemelerinden elde edilmiştir. Çalışmalardan çıkan sonuçlara göre, çeşitli beyin bölgelerinde aktif mikrogliya morfolojisi ile mikrogliya sayısında artışlar görülmüştür (Bayer ve ark., 1999; Bloomfield ve ark., 2016; Holmes ve ark., 2016; Trépanier ve ark., 2016; van Berckel ve ark., 2008).

Medial prefrontal korteks, bilişsel süreçlerde, duyguların düzenlenmesinde, motivasyon ve sosyallikte merkezi rol oynar (Anastasiades & Carter, 2021; Xu ve ark., 2019). Kemirgen medial prefrontal korteksin, pirimat anterio singulat korteks ve dorsolateral kortekse karşılık gelen bölgeleri içerdiği düşünülmektedir (Seamans ve ark., 2008). Kemirgen medial prefrontal korteks dorsalden ventrale doğru bir eksenle, anterior singular korteks, prelimbik korteks ve infralimbik korteks bölgelerini içerir. Medial prefrontal korteksin işlevsel ve yapısal bozulmaları, şizofreni, depresyon ve anksiyete gibi birçok hastalıkta rol oynar (Xu ve ark., 2019).

Bu çalışma, erken ergenlik döneminde lipopolisakkarit ile oluşturulan nöroinflamasyon modelinde, sıçanların gelişmekte olan medial prefrontal korteksinin, yetişkinlikte mikrogliya sayısı, sinaps plastisitesi ile şizofreni ve benzeri davranış değişimini nasıl etkileyebileceğini araştırmayı amaçlamıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Sinir Sistemi

Sinir sistemi, canlıların kendisi ve çevresi ile iletişim kurmasını ve uyum içinde yaşamasını reseptör adı verilen özelleşmiş yapılar sayesinde sağlayan, çevresinden ve kendisinden gelen duyuşsal uyarınları algılayarak, gelen bilginin işlenip, önceki bilgiler ile karşılaştırılmasının ve en uygun yanıt verilmesinin sonucunda canlıların hayatta kalma, çevresine adapte olma ve soyunu devam ettirebilme gibi canlılık için önemli olan durumların gerçekleştirilmesini sağlayan bir sistemdir.

Sinir sistemi, vücudun diğer sistemlerinde olduğu gibi hücreler, bağ dokusu ve kan damarlarından oluşur. Sinir sistemini oluşturan hücreler; nöronlar (sinir hücreleri) ve glial (nöroglial) hücreler olarak adlandırılırlar (Koeppen & Standon, 2018).

4.1.1. Sinir Sisteminin Hücreleri

Nöronlar, uyarılabilen hücreler olarak bilinirler ve temel olarak gelen sinyalleri efektör organlara (kas, bez hücresi veya diğer nöronlar) iletmekle görevlidirler. Glial hücreler geleneksel olarak nöronlara destek veren hücreler olarak bilinseler de başka işlevlere sahip oldukları da bilinmektedir.

Nöronlar, sinaps adı verilen anatomik yapılar sayesinde gelen bilgiyi efektör organlara iletmek işlevine sahip uyarılabilen hücrelerdir. Tipik bir nöron, hücre gövdesi (soma, perikaryon), dendrit, akson ve sinaptik terminaller olmak üzere dört farklı bölümden oluşur. Hücre gövdesi, nöronun metabolik ve genetik faaliyetlerinin yürütüldüğü merkezdir, yapısında nükleus, nükleolus, nissl cisimciği (granüllü endoplazmik retikulum), mitokondri, golgi aygıtı gibi birçok organel ile nörofilamentler ve mikrotübüller gibi hücre iskeleti elemanlarını barındırır. Çoğu nöronun hücre gövdesinden dendrit ve akson olmak üzere iki tip uzantı uzanır. Dendritler, hücre gövdesinden uzanan çok sayıda dallanmış uzantıları olan ve gelen iletileri hücre gövdesine iletmekle görevli yapılardır. Yapısında hücre gövdesinde bulunan birçok organeli içerebilirler. Hücre gövdesinden uzanan diğer yapılar ise aksonlardır. Aksonlar hücre gövdesinden gelen iletileri diğer bir nöron, kas veya bez hücresine iletirler. Aksonlar genellikle terminal uçlarında dallara ayrılır ve bu uçlar sayesinde diğer nöronlar veya efektör organlarla sinaps adı verilen özelleşmiş boşluklar sayesinde iletişim kurarak gelen bilgiyi iletirler. Nöronların tek bir aksonu vardır ve uzunlukları nöronun tipine göre değişir.

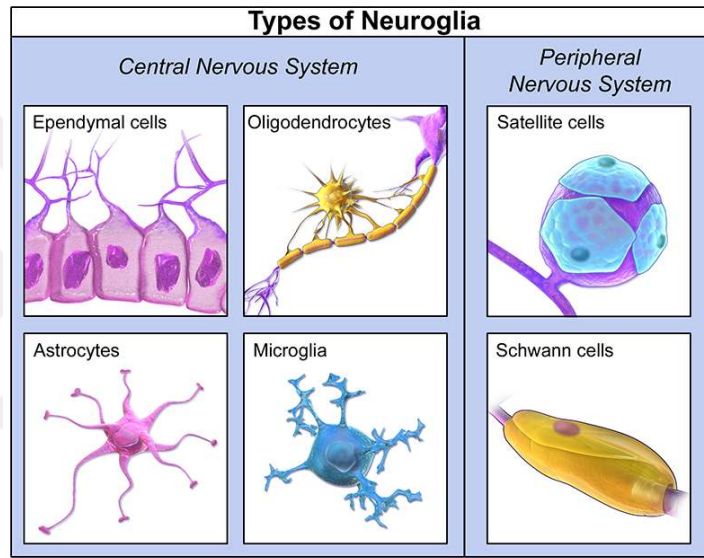
Sinir sisteminde nöronlar uzantılarının sayısına göre “pseudounipolar, bipolar ve multipolar nöron” olarak bir sınıflandırmaya tabi tutulurlar. Pseudounipolar nöronlar tek bir dalın yani aksonun ikiye ayrılmasıyla bir dal uyarıyı alırken, diğer dal duyuyu taşımakla görevlidir. Bipolar nöronların dendrit ve akson görevi gören iki uzantısı vardır ve insanlarda bazı özel duyu organlarında rastlanır. Bir diğer nöron grubu olan multipolar nöronlar bir aksona ve hücre gövdesinden çıkan bol dallanmış dendrite sahip, sinir sisteminde bol bulunan nöronlardır.

Bir diğer hücre grubu olan glial (nöroglial) hücreler sinir sisteminde nöronlar için fiziksel ve metabolik destek sağlamak, aksonların etrafındaki miyelin kılıfı yapmak ve nöronal hasarın onarımında görev almak gibi çok sayıda göreve sahiptirler. Merkezi Sinir Sistemi [MSS]’nde astrositler, oligodendrositler, mikroglia ve ependim hücreleri, Periferik Sinir Sistemi [PSS]’nde ise schwann hücreleri ve satellit hücreleri olarak adlandırılırlar. Glial hücrelerin birçoğu embriyonik gelişim sırasında nöroepitelyal hücrelerin glioblast hücrelere farklılaşması sonucu oluşurlar.

Astrositler, MSS’de en yoğun bulunan, isimlerini yıldız benzeri görünüm kazanmalarını sağlayan radyal uzanan ayaksız uzantıları sayesinde almış glial hücrelerdir. Ayaksız uzantılarını MSS’de bulunan kapiller ve bağ dokusuna uzatarak, maddelerin giriş çıkışını kontrol ederler. Astrositler, kan-beyin bariyerini oluşturarak MSS’in metabolik ve iyon homeostazını sağlamak, sinaps bölgelerindeki bazı nörotransmitterlerin uzaklaştırılması ve geri dönüşümü, hasar durumunda hasarlı bölgede skar dokusu oluşturarak normal dokunun hasardan etkilenmesini önlemek, potasyum [K⁺] iyon tamponlama, MSS’deki serbest radikallerin uzaklaştırılması, aksonları yönlendirmek ve nöronların gelişimin teşvik etmek için nörotrofik faktörlerin sağlanması gibi görevlere sahiptirler (Wei & Morrison, 2022).

Oligodendrositler ve Schwann hücreleri sırasıyla MSS ve PSS’de akson miyelinizasyonunda görevli nöronal olmayan hücrelerdir. Oligodendrositlerde tek bir hücre, birden çok aksonun miyelinizasyonunu sağlar ve ayrıca gri madde içerisinde bulunanları nöronların hücre gövdelerini sararak destek verirler (Ludwig & Das, 2022). Schwann hücreleri PSS’in miyelin yapıcı hücreleridir. Oligodendrositlerin aksine schwann hücreleri sadece tek bir aksonun miyelinaziyonuna yardım eder. Akson yapımında görev almakla birlikte, herhangi bir akson hasarında makrofajlar ile görev alarak akson rejenerasyonunu desteklerler. Schwann hücreleri makrofajların hasarlı aksonları tespit edebilmeleri için TNF- α gibi sitokinleri eksprese ederler. Ayrıca akson rejenerasyonunu ve nöron sağkalımını uyarmak için nörotrofik faktörleri de eksprese

ederler (Fallon & Tadi, 2022). Satellite hücreler de PSS'in nöronal olmayan hücreleridir. Dorsal kök ve kranial sinir ganglion hücrelerine yapısal destek sağlarlar. Ependimal hücreler, MSS'de bulunan başka bir glial hücre grubudur. Basit küboidal veya basit sütunlu morfoloji gösterebilirler. Merkezi sinir sisteminin ventriküler sisteminde bol bulunurlar ve BOS salgılanmasında yer alırlar. Beyin ve BOS arasında bariyer görevi görürler (Ludwig & Das, 2022). Mikroglia, yolk kesesi makrofajlarından köken alan, gelişimin erken evrelerinde MSS'ine yerleşen hücrelerdir. Merkezi sinir sisteminin birincil savunma hattını oluştururlar. Makrofajlar gibi fagositoz yapma özelliğine sahiptirler. İmmün savunma dışında, beyin gelişimi sırasında da görevleri vardır.



Şekil 1. Merkezi ve Periferik Sinir Sistemi Glial Hücreleri.

(staff & staff, 2014).

4.1.2. Sinir Sisteminde İletişim

Sinir sisteminde iletişim sinapslar ve sinapsların meydana getirdiği aksiyon potansiyelleri sayesinde gerçekleşir. Aksiyon potansiyeli, nöronlar gibi uyarılabilen hücrelerde, hücre membranının fiziksel, kimyasal veya elektriksel bir uyarı tarafından uyarılması sonucu hücre membranının ekstraselüler ve intraselüler kısımlarında iyon dağılımının değişmesi ile ortaya çıkan elektriksel membran potansiyelinin hücre zarı boyunca iletilmesi durumudur. Herhangi bir uyarı almayan nöronlar dinlenme durumunda kabul edilir ve belli bir elektriksel potansiyele sahiptir. Bu potansiyel hücre içi ve dışında sodyum $[Na^+]$, K^+ , klor $[Cl^-]$ gibi iyonların ve bazı

moleküllerin (proteinler, aminoasitler, glukoz vs.) farklı derişimlerde bulunması, hücre membranında bulunan bazı sızma kanalları (K^+ ve Na^+ sızma kanalları) ve hücre membranında sürekli aktif olarak çalışan bazı pompalar ($Na^+-K^+-ATPaz$ pompası gibi) sayesinde hücre içi ortamı negatif yaparken hücre dışını pozitif yaparak potansiyeli oluşturur. Nöronlar için bu potansiyel -70 mV civarındadır.

Aksiyon potansiyelinin oluşumu ligand veya voltaj kapılı iyon kanallarının etkinliğine bağlıdır. Bu kanalların etkinliği gelen uyarının (impuls) şiddetine bağlıdır. Eşik değeri olarak adlandırılan değere ulaşan impuls aksiyon potansiyelini başlatır. Eşik değeri geçen uyarılar hücre içine pozitif iyon (Na^+) akışını başlatır ve hücre depolarize olur. Voltaj kapılı Na^+ kanallarının açılması ile gerçekleşen bu olay daha fazla Na^+ iyonunun hücre içine girmesine sebep olur. Sodyum iyonu hücre potansiyelini kendi potansiyeline çekmeye çalışır ancak bu kanalların çok kısa süreli aktif olması ve $Na^+-K^+-ATPaz$ pompasının etkinliği sayesinde bunu başaramaz. Bu sırada voltaj kapılı K^+ kanalları açılır ve hücre dışına çok sayıda bir pozitif iyon akışı başlar. Bu döneme repolarizasyon adı verilir. Zarın negatif değere geri dönmesi Na^+ kanallarının inaktif durumdan kapalı duruma geri dönmesine sebep olur. Repolarizasyon, zar potansiyeli başlangıçtaki polarizasyon voltajına ininceye kadar devam eder. Hatta bu negatif durum membran dinlenim potansiyelinden daha negatif hale gelir. Bu döneme “after hyepolarization” denir. En sonunda K^+ kanalları da kapalı duruma geçer ve zar dinlenim potansiyeline dönmüş olur (Pinar, 2019; Widmaier ve ark., 2018).

Sinapslar, elektriksel ile kimyasal sinapslar olmak üzere iki tiptir. Elektriksel sinapslar bazı nöronlar ve glial hücreler arasında gerçekleşir. Doğrudan iyonik ve küçük metabolit iletişimini kolaylaştıran nöronlar arasındaki özelleşmiş bağlantılardır. Gelişmekte olan ve yetişkin beyinlerinde bulunan plaklar halinde kümelenmiş on ila binlerce gap junction kanalından oluşurlar (Martin vd., 2020). Elektriksel sinapslar arası boşluk 3-4 nm kadardır. Nukleus olivaris inferior, serebellum, spinal kord, neokorteks, talamus, hipokampus, bulbus olfaktaryus, retina ve striatum gibi pek çok beyin bölgesinde var olduğu gösterilmiştir (Koeppen & Standon, 2018).

Kimyasal sinapslar, memeli beyinde en çok bulunan sinaps tipidir. İletişim nöronlar arasında veya nöronlar ve efektör hücreler arasında sinaptik aralık adı verilen 20 nm’lik boşluklar sayesinde gerçekleşir. Bir nöronun akson terminali presinaptik ucu yaparken, diğer nöron veya efektör hücre postsinaptik ucu yapar. Nörotransmitter adı

verilen maddelerin presinaptik uçtan ekzositoz ile sinaptik aralığa boşaltılması ve postsinaptik uça kendi reseptörlerine bağlanması yoluyla impuls iletimi gerçekleşir. Postsinaptik uça iki tip reseptör bulunur; iyonotropik yani ligand kapılı voltaj kapıları ya da G-protein eşlikli reseptörler olan ve ikincil habercilerin aktivasyonu ile çalışan metabotropik reseptörlerdir. Kimyasal sinapslar akso-aksonik, akso-dendritik, akso-somatik veya dendro-dendrotik şekilde gerçekleşebilen sinaptik bağlantılardır (Pınar, 2019b).

Nörotransmitterler, sinir sisteminde pek çok işlevin gerçekleşmesini sağlayan kimyasal maddelerdir. Presinaptik uçtan salınırlar ve postsinaptik uça özgül reseptörlerine bağlanarak aksiyon potansiyelinin iletilmesini sağlarlar. Şimdiye kadar 100'den fazla nörotransmitter tanımına girebilecek kimyasal maddeler tanımlanmıştır. Nörotransmitterler; küçük moleküllü transmitterler, peptidler ve gaz transmitterler olarak üç kategoride incelenir. Küçük moleküllü transmitterler asetilkolin, dopamin, epinefrin, norepinefrin, histamin, glutamat, GABA, glisin, serotonin ve ATP gibi purinlerdir. Peptidler, enkefalin, endorfin ve dinorfin gibi opioid peptidler ile substance P'yi içerir. Gaz transmitterler ise, nitrik oksit [NO] ve karbon monoksit (CO) gibi gaz yapıda maddelerdir (Koeppen & Stanton, 2018).

Bugüne kadar yapıları ve fonksiyonları en iyi tanımlanmış nörotransmitterler küçük moleküllü transmitterlerdir. Örneğin, asetilkolin kolinerjik nöronlardan salınan sinir-kas kavşağı gibi bölgelerde bol bulunan bir nörotransmitterdir. Glutamat, sinir sisteminin ana eksitator nörotransmitteridir ve sinaptik plastisite gibi pek çok işleve sahiptir. Glisin ve GABA inhibitör nörotransmitter olarak görev alırlar ancak glisin, hem eksitator hem de inhibitör olarak görev yapar. Bir başka önemli nörotransmitter olan dopamin, öğrenme, motor kontrol, ödül, duygu ve yürütme işlevleri dahil olmak üzere çeşitli beyin işlevlerinde önemli bir rol oynar. Dopamin ayrıca bazı psikiyatrik ve nörolojik bozuklukların patofizyolojisinde hedef olarak gösterilir. Serotonin, çoklu nöropsikolojik süreçleri ve nöral aktiviteyi modüle eden bir nörotransmitterdir, psikiyatri ve nörolojide kullanılan birçok ilaç serotoninini hedefler. Serotonin ayrıca bağırsak hareketliliği, mesane kontrolü ve kardiyovasküler fonksiyon gibi süreçleri etkileyen monoamindir. Norepinefrin, MSS ve sempatik sinirlerde sentezlenen bir monoamindir. Beynin locus coeruleus'u, norepinefrin sinyallemede hayati bir rol oynar. Beyinde norepinefrin salınımı, stres, uyku, dikkat, odaklanma ve iltihaplanma dahil olmak üzere çeşitli süreçler üzerinde etki gösterir. Aynı zamanda otonom sinir sisteminin tepkilerini modüle etmede de rol oynar. Epinefrinin çoğu adrenal

medulladan salınır, norepinefrin ve dopamin ile aynı yoldan sentezlenir. Histamin, kanda, mast hücrelerinde beyin ve medulla spinaliste bulunur. Histaminergic nöronlar MSS'nde, hipotalamusun tüberomamiller çekirdeği içinde bulunur ve MSS boyunca dağınık bir şekilde yansıtılır. Vücuttaki homeostatik işlevlere aracılık eden, uyanıklığı arttıran, beslenme davranışını modüle eden ve motivasyonel davranışı kontrol eden başka bir nörotransmitterdir (Koeppen & Stanton, 2018; Sheffler ve ark., 2022).

4.1.3. Sinir Sisteminin Bölümleri

Sinir sistemi anatomik ve fonksiyonel olarak farklı bölümlere ayrılır.

Anatomik olarak:

- Merkezi Sinir Sistemi
- Periferik Sinir Sistemi

Fonksiyonel olarak:

- Somatik Sinir Sistemi
- Otonom Sinir Sistemi

4.1.3.1. Merkezi Sinir Sistemi (MSS)

Merkezi Sinir Sistemi beyin ve medulla spinalisten oluşur ve embriyonik gelişimin başlarında ektodermal plaktan nöral plak adı verilen terlik biçimli kalınlaşmış yapıların lateral katlantılarının daha ileri evrelerde nöral tüpü oluşturmaya başlamasıyla gelişimine başlar. Nöral tüpün sefalik ucunda primer beyin vezikülleri, prosencephalon (ön beyin), mezencephalon (orta beyin) ve rhombencephalon (arka beyin) gelişir. Daha sonra bu bölgelerden beş adet sekonder vezikül gelişmesiyle her bir beyin farklı bölgesine farklılaşır. Prosencephalon telencephalon (serebral hemisferler) ve diencephalon (talamus, hipotalamus, optik vezikülleri, pitüiter bez), mezencephalon (orta beyin) olarak aynı kalır, rhombencephalon metencephalon (serebellum ve pons) ve myelencephalon (medulla oblongata) olarak farklılaşırlar (Sadler, 2019).

Merkezi sinir sistemi, beyaz ve gri maddeden oluşur. Beyaz madde (substantia alba) aksonların yoğun olduğu bölgelerdir ve isimleri aksonlarda bulunan miyelin kılıfının ışığı çok fazla yansıtılmalarından gelir. Merkezi sinir sisteminin belirli fonksiyonlara sahip akson grupları, traktus olarak adlandırılır. Gri madde yapısında yüksek oranda nöronlar ve dendritleri barındırır. Korteks ve nükleus, gri maddeyi

oluştururlar. Nükleus, belirli fonksiyonları yerine getiren nöron topluluklarıdır. Korteks, MSS'nin yüzeyini kaplayan, katmanlar halinde düzenlenmiş nöronlardır, motor hareketler, görme, duyma, hafıza, konuşma ve duygular gibi pek çok işlevin yürütüldüğü bölgelerdir (Koeppen & Standon, 2018).

4.1.3.2. Merkezi Sinir Sisteminin Bölümleri

Merkezi sinir sistemi, dışardan kafatası ve canalis vertabralis, içeride ise dıştan içeri doğru dura mater, araknoid mater ve pia mater isimli üç farklı zar tarafından korunurlar. Ayrıca, MSS'nde BOS'un dolaştığı ventriküller adı verilen boşluklarda bulunur. Beyin omurilik sıvısı, MSS'ni mekanik travmalardan korumak, beslenme, artık maddelerin uzaklaştırılması ve interstisyel sıvının homeostazını sağlamak gibi görevlere sahiptir. Merkezi sinir sistemini oluşturan bölümler, medulla spinalis, beyin sapı, serebellum ve beyindir.

Medulla spinalis, canalis centralis içerisinde uzanan MSS bölümüdür. Servikal (8 çift), torakal (12 çift), lumbal (5 çift), sakral (5 çift) ve koksigeal (1 çift) olmak üzere 31 çift spinal sinir çıkar. Boynuz şeklindeki gri madde kısımları nöron topluluklarını içerirken, çevresini saran beyaz madde inen ve çıkan aksonal yolları içerir. Medulla spinalis, periferden gelen duyu beyine ve beyinden gelen motor uyarıları vücuda iletir (Doğan, 1998a).

Beyin sapı, medulla, pons ve mezensefalondan oluşur. Hayati fonksiyonların sürdürüldüğü bir merkez olarak görev yapar. Kalp hızı, solunum ve gastrointestinal fonksiyonların yürütülmesi için önemlidir. Beyin sapında bulunan bazı nöronlar Retiküler Aktivasyonu oluşturur ve serebral kortekse aksonlar göndererek beyni uyanık ve bilinçli tutar. Beyin sapı ayrıca girdi alır ve kranial sinirler yoluyla motor impulslar gönderir (Basinger & Hogg, 2022).

Serebellum, posterior kranial fossada, dördüncü ventrikül, pons ve medulla oblongata'nın arkasında yer alır. Motor hareket düzenlemede ve denge kontrolünde rol oynar. Motor kordinasyon, kas tonusu, dengenin sağlanması, motor hareketlerin öğrenilmesi gibi pek çok işleve sahiptir ancak kas kasılmasını başlatamaz. Vermis tarafından birleştirilen iki yarım küreden oluşur ve iki enine fissür ile ayrılan anterior, posterior ve flocculonodular olmak üzere üç loba bölünmüştür. Medulla spinalis, beyin sapı ve serebral korteksten girdi alır ve bu bölgelere girdi gönderir (Altıparmak, 2021; Doğan, 1998b).

Bazal ganglionlar, beyin hemisferlerinin derininde, talamusun lateralinde yer alan nöron gruplarıdır. Putamen, nucleus caudatus, globus pallidus, substantia nigra ve subtalamik nükleuslardan oluşurlar. Morfolojik olarak caudatus ve putamen; corpus striatum, putamen ve globus pallidus; nükleus lentiformis olarak adlandırılırlar. Serebellum ile birlikte istemli motor hareketin başlatılması ve yürütülmesinden sorumludurlar. Serebral korteksten sinyaller alırlar. Direkt yol ile korteksten gelen uyarılar hareketi başlatırken, indirekt yol ile korteksin uyarılması ve hareketin ortaya çıkmasını engeller. Bazal ganglionların çekirdekleri, talamus ve korteksin limbik ve prefrontal bölgelerine projekte olur, ödül ve biliş ile ilişkili çok sayıda işlevi vardır (Doğan, 1998b; Pınar, 2019a).

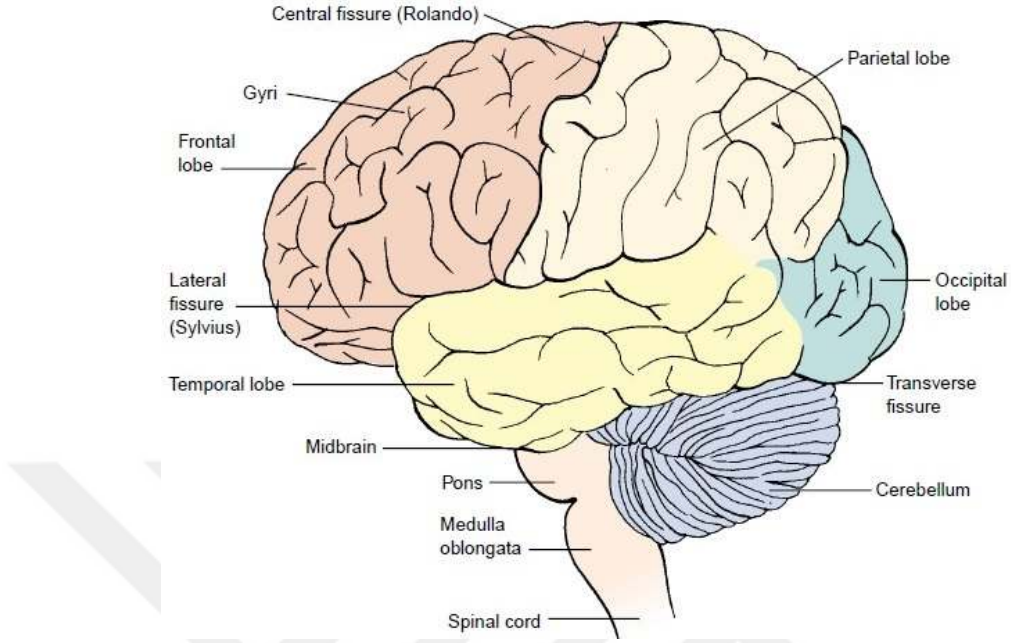
Diencefalon, beyin sapının üstünde, üçüncü ventrikülün her iki yanında yerleşmiştir, talamus, hipotalamus, epitalamus ve subtalamus olmak üzere dört farklı bölümden oluşur. Genel olarak diencefalon otonomik ve endokrin kontrol, sirkadyen ritmin düzenlenmesi, duyu impulslarının (koku hariç) modifikasyonu ve integrasyonu ve motor aktivite koordinasyonu gibi çok sayıda göreve sahiptir. Talamus, beyaz madde içerisinde gömülü nöron gruplarıdır, üçüncü ventrikülün sağ ve solunda yerleşim gösterirler. Serebral kortekse sinir lifleri gönderir, ayrıca her iki talamus intertalamik adhezyonlar aracılığıyla birbiriyle bağlanır. Talamus, duyu ve motor sinyallerin iletilmesinden bilinç ve uyanıklığın düzenlenmesine kadar her biri benzersiz bir role hizmet eden farklı çekirdeklerden oluşur. Koku hariç gelen tüm duyuların serebral kortekste ilgili alanlara iletirler (Doğan, 1998c). Hipotalamus otonomik ve endokrin kontrolün merkezidir. Üçüncü ventrikülün tabanında yer alır, farklı işlevlere sahip çok sayıda nükleusu barındırır. Sıvı elektrolit dengesi, gıda alımı, termoregülasyon, üreme ve bazı emosyonel durumların düzenlenmesinde rol oynar. Hipotalamusa gelen afferent yollar beyin sapı, talamus, bazal ganglia, bulbus olfaktoryus ve serebral korteksten kaynaklanır. Hipotalamus, hipotalamik-hipofiz eksenini boyunca hipofiz bezi ile çalışır. Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), gonadotropin salgılatıcı hormon [GnRH], büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH), kortikotropin salgılatıcı hormon [CRH], somatostatin ve dopamin hipotalamustan salınan bazı hormonlardır (Bear ve ark., 2022).

Limbik sistem, talamusun yan tarafında, serebral korteksin altında ve beyin sapının üzerinde yer alan beyin yapılarının bir toplamıdır. Limbik sistemi oluşturan yapılar ile ilgili kesin bir görüş olmamasına rağmen, singulat girus, parahipokampal girus, dentat girus, hipokampus, subikular kompleks, amigdala, area septalis ve

hipotalamus sistemi oluşturan yapılar arasında sayılır. Kalp hızı ve kan basıncının ayarlanması gibi otonomik işlevler, öğrenme, uzamsal ve uzun süreli bellek, duygusal hafıza, korku, anksiyete gibi emosyonel davranışlar, ödül ve bağımlılık gibi çeşitli fonksiyonlara sahiptir. Limbik yapılar, koku alma korteksi ile yakından ilişkilidir ve koku alma duyusunun işlenmesinde rol oynar. Amigdala, kokuya verilen duygusal tepkide yer alırken, başka bir limbik yapı olan entorhinal korteks, koku alma anılarıyla ilgilidir (McLachlan, 2009; Rajmohan & Mohandas, 2007).

Beyin (serebrum), sağ ve solda iki hemisfere (serebral hemisferler) sahip, dışta korteks ve altında beyaz madde tabakası bulunan yapıdır. Beyin dışında, girus adı verilen kabartılar ve sulkus adı verilen yarıklara sahiptir. Beyin hemisferleri, sulkuslara göre dört loba ayrılır; frontal lob, parietal lob, oksipital lob ve temporal lob. Frontal lob, memeli beynindeki en büyük lobtur, sulcus centralis ile parietal lobdan, sulkus lateralis ile temporal lobdan ayrılır. Frontal lob, beynin anteriorunda yer alır, gri madde ile kaplı olan kısmı frontal korteks olarak adlandırılır. Frontal korteks özellikle, motor hareketle ilgili birçok gri madde bölgesi içerir. Primer motor bölge, premotor bölge ve yardımcı motor bölgeler olarak adlandırılan bu bölgeler, istemli kas hareketinde önemli rol oynarlar. Frontal korteksin ön tarafında, prefrontal korteks yer alır. Prefrontal korteks; planlama, karar verme, kısa süreli hafıza, kişilik ifadesi, sosyal davranışı denetleme ve konuşma gibi yürütücü işlevlerde yer alır. Parietal lob, sulkus centralis ile frontal lobdan ayrılır. Parietal lob, duyarımızdan gelen bilgileri bir bütün halinde ele alarak dikkatin çevredeki değişkenlere verilmesinde rol oynar. Özellikle dokunma duyusu ve propriyosepsiyon ile ilgili bilgiler burada işlenir. Oksipital lobdan aldığı bilgiler sayesinde görme alanındaki nesnelerin konumunu yansıtan ve çevrenin gerçekçi bir resmini çizmek için dokunma ve vücut pozisyonuyla ilgili aldığı duyarlarla bağdaştırır. Temporal lob, oksipital lobun anteriorunda ve frontal lobun posteriorunda kalır, frontal lob ile sulkus lateralis ile ayrılır. Primer işitme merkezi, Wernick's bölgesi ve hipokampus burada yer alır. Duyma (işitme), hafıza, anlama ve dilden sorumludur. Objelerin, insanların ve mekanların tanınmasında görev alır. Temporal lob sıklıkla epilepsi hastalığı ile ilişkilendirilir Oksipital lob, parietal ve temporal lobun posteriorunda yer alan, dört lobun en küçüğüdür. Primer görme merkezi burada yer alır. Görsel-uzamsal işleme, mesafe ve derinlik algısı, renk belirleme, nesne ve yüz tanıma ve hafıza oluşturma ile ilişkilidir. Primer görme merkezi, bilgiyi, dorsal ve ventral yollar ile iki şekilde iletir. Dorsal yol, nesne konumu ile ilişkilidir ve görsel

bilgiyi parietal loba taşır. Ventral yol ise nesne tanıma ile ilişkilidir ve bilgiyi temporal loba iletir (Bui & Das, 2022; Jawabri & Sharma, 2022).



Şekil 2. Merkezi Sinir Sistemi Bölümleri.

(Anatomy of the Central Nervous System, n.d.).

5. ERGENLİK

Ergenlik fizyolojik, psikolojik ve fiziksel değişimlerin yaşandığı, çocukluktan yetişkinliğe geçiş dönemidir. Genetik, hormonal ve çevresel faktörlerin etkisi altında

gerçekleşir. Sekonder cinsiyet karakterlerinin gelişimi ile karakterize bir dönemdir. Bununla birlikte ergen bireyler, sosyal ilişkilerde değişme, kimlik gelişimi, fiziksel büyüme ile bilişsel gelişmelerde yaşarlar.

Ergenlik dönemi, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre 10-19 yaş aralığı kabul edilmektedir. Ancak bu dönem; bireylere, cinsiyetlere ve toplumlara göre farklı süreçte ilerleyebilmekte ve dolayısıyla başlangıç yaşı da değişiklik gösterebilmektedir. Örneğin; Amerika Birleşik Devletleri'nde [ABD] Üçüncü Ulusal Sağlık Muayenesi Anketi'nin verilerine dayanılarak yapılan bir çalışmada, ABD'de yaşayan çocuklar arasında cinsel olgunlaşmanın beyaz erkekler için başlangıç ortanca yaşı 10,03, siyahi erkek çocuklar için 9,20 ve Meksika kökenli Amerikalı erkek çocuklar için 10,29 olduğu görülmüştür. Yine bu çalışmada, siyahi kızlarda pubik kıllanma başlangıç yaşının ortancası 9,43, meme gelişimi 9,48, beyaz kızlarda, pubik kıllanma başlangıç ortanca yaşı 10,57, meme gelişimi 10,38 ve Meksika kökenli Amerikalı kızlarda, pubik kıllanma başlangıç ortanca yaşı 10,39 ve meme gelişimi 9,80 olduğu görülmüştür (Sun ve ark., 2002). Ülkemizde yapılan sosyoekonomik durum ve menarş (ilk âdet kanaması) yaşını değerlendiren bir çalışmada, meme gelişimi, pubik kıllanma ve aksiller kıllanma yaşları sırasıyla, 9,8, 10,4, ve 10,8 olduğu bulunmuştur (Neyzi ve ark., 2009). Çalışmalardan anlaşıldığı üzere ergenlik başlangıç yaşı, farklı ırklar ve cinsiyetler arasında değişiklik gösterebilmektedir. Bununla birlikte kabul edilen başlangıç yaşı, kızlar için 8-12 yaş ve erkekler için 9-14 yaş arası olduğu ifade edilmektedir (Rosenfield ve ark., 2009).

Ergenliğin başlangıcını ve gelişimini ölçmek için "Tanner" tarafından önerilen "Sexual Maturity Ratings [SMR]" skalası kullanılır. SMR skalasında fiziksel gelişim, beş aşamaya indirgenir; Evre 1 erken ergenlik, Evre 2-4 ara evreler ve Evre 5 üreme olgunluğunu ifade eder (Tanner, 1962). Ergenlikte görülen ilk fiziksel değişim, genel olarak kızlarda telarş (meme gelişimi) ve erkeklerde testis büyümesidir. Bu evre farklılıklar gösterse de genellikle 4-5 yıl sürer (Kaprio ve ark., 1995). Kadınlarda, telarşdan sonra menarş başlar ve genellikle telarşdan 2-2,5 yıl sonra görülür. Erkeklerde ise bu evreyi testis büyüklüğünde artışın ardından, spermenarş takip eder (Abreu & Kaiser, 2016; Biro ve ark., 1995). Aynı zamanda ergenlik döneminde pubarş adı verilen, pubik ve aksiller bölgede kıllanmaların görülmeye başlandığı durum ortaya çıkar. Ergenlik başlangıcı olarak görülemeyen bu belirti, kızlar ve erkeklerde ortak görülen fiziksel değişimdir.

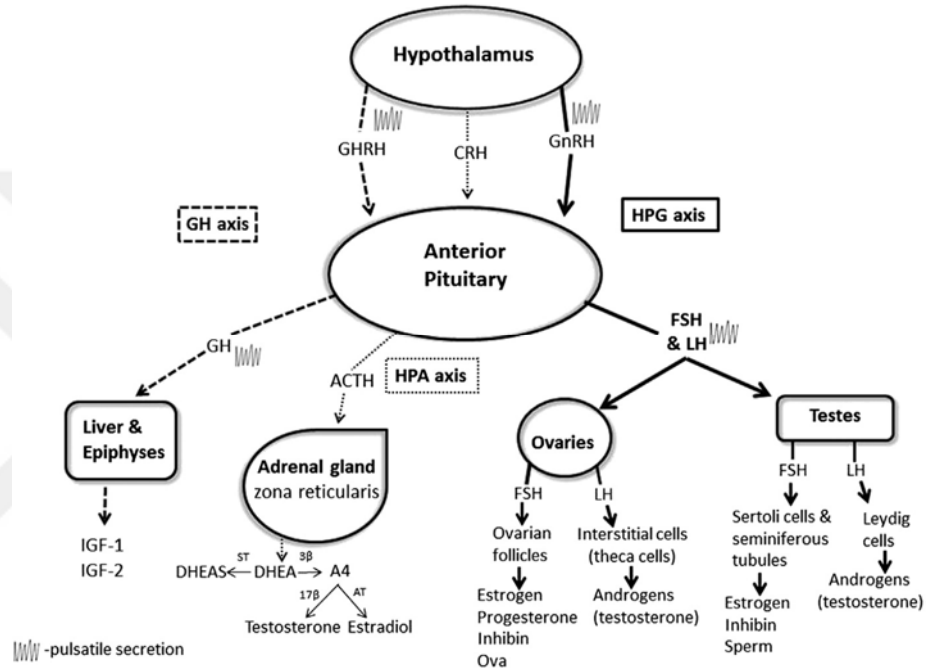
Ergenlikte gözle görülen sekonder cinsiyet karakter gelişimi ve cinsel olgunlaşma dışında, başka fiziksel değişimlerde gerçekleşir. Kemik, yağ ve kas kütesinde gözle görülür artışlar gelişir. Çok kısa bir süre içerisinde bireyler, neredeyse yetişkin boy uzunluğuna ulaşırlar (Karademirci ve ark., 2012). Kızlarda boy uzama hızı menarşeye kadar artış gösterir, menarşeden sonra boy uzamasında yavaşlama görülür. Erkeklerde boy uzaması SMR Evre 5'e kadar genellikle tamamlanır (Chulani & Gordon, 2014). İç organlarda ve salgı bezlerinde büyümeler görülür. Timus ve tonsiller gibi lenfoid organların boyutları küçülmeye başlar (Karademirci ve ark., 2012).

Ergenlik gelişimi, adrenarş ve gonadarş olmak üzere hipotalamik-hipofiz-adrenal [HPA] ve hipotalamik-hipofiz-gonadal [HPG] eksenlerin aktivasyonu ile iki aşamada gerçekleşir. Adrenarş, adrenokortikotropik hormon (ACTH)'un etkisiyle adrenal bezin zona retikularisinden dehidroepiandrosteron [DHEA] üretimiyle başlayan ergenliğin ilk belirtisidir. DHEA çeşitli enzimlerin etkisiyle dehidroepiandrosteron sülfat [DHEA-S] ve androstenedion (A4) dönüştürülür. Androstenediondan, testosteron ve östradiol elde edilir (Chulani & Gordon, 2014; Vijayakumar ve ark., 2018). Adrenarş, tipik olarak 6-9 yaşları arasında görülmeye başlar. Bu hormonlar 20 yaşına kadar artış gösterirler. Pubik ve aksiller kıllanma, vücut kokusu ve akne gibi ergenlik belirtilerinin görülmesinden sorumludurlar (Vijayakumar ve ark., 2018).

Gonadarş, hipotalamik-hipofiz-gonadal ekseninin aktivasyonu ile başlayan GnRH'nin hipotalamus tarafından salgılanmasıyla karakterize dönemdir. Gonadotropin salgılatıcı hormon, hipofiz bezinden luteinize edici hormon [LH] ve folikül uyarıcı hormon [FSH] salınmasını uyarır. Gonadotropin salgılatıcı hormon, uyku sırasında pulsatil bir şekilde salınır. Hipotalamik-hipofiz-gonadal eksenini fetal yaşam ve doğum sonrası erken evrelerde aktiftir. Bu aktivasyon "mini puberte" olarak adlandırılır ve özellikle de penis ve testis büyümesi ile testis inişi ile ilgili olduğundan, erkek genital organ gelişimi için önemlidir (Abreu & Kaiser, 2016). Hipotalamusta inhibitör GABA girdileri ile hipotalamus-hipofiz-gonadal eksenini inhibe edilir (Ojeda ve ark., 2006; Schulz ve ark., 2009; Sisk & Foster, 2004; Vijayakumar ve ark., 2018). Ergenlik bu inhibisyon döneminden sonra, hipotalamustan pulsatil GnRH salınımında sürekli artışla başlar. Gonadotropin salgılatıcı hormonun hipofiz bezinden LH ve FSH salınımını tetiklemesi sonucu ovaryumlar ve testisler uyarılır, östrojen ve testosteron gibi seks steroid hormonları üretilmeye başlanır. Cinsel olgunlaşmanın görülmesi FSH ve LH'nin pubertal seviyelere çıkmasından altı ay sonra başlar. Folikül uyarıcı hormon, over folikülünün büyümesini ve androjenlerden östrojen üretimini uyarır. Luteinize

edici hormon kızlarda, ovulasyon, progesteron üretimi ve korpus luteum oluşumu için gerekliyken, erkeklerde Leydig hücrelerinin uyarılması yoluyla testis olgunlaşması ve testosteron üretimi için gereklidir (Karademirci ve ark., 2012).

Büyüme hormonu [GH], hipofiz bezinden salgılanır. Büyüme hormonu, karaciğer ve epifiz bezini uyararak insülin benzeri hormon [IGF] 1 ve 2'nin salınmasına sebep olur. Büyüme hormonu, salınımı dolaşımdaki cinsiyet hormonlarının artışıyla pulsatil şekilde salgılanır (Chulani & Gordon, 2014).



Şekil 3. Ergenliğin Nöroendokrin Temeli.

(Chulani & Gordon, 2014).

5.1. Ergen Beyin Gelişimi ve Psikoz

Ergenlik dönemi boyunca fiziksel ve sekonder cinsiyet organlarının gelişimi dışında, bilişsel, sosyal ve emosyonel değişimler de yaşanır. Bu değişimler ergenliğin üç aşaması boyunca gerçekleşir; erken ergenlik (11-13 yaş), orta ergenlik (14-18 yaş) ve geç ergenlik (19-21 yaş) (Chulani & Gordon, 2014).

Erken ergenlik sırasında, soyut düşünme yeteneği henüz kazanılmamıştır ve bireyler hala somut düşünme yeteneği gösterirler. Bu dönemde, ergenler ailelerinden kopmaya ve yavaşça daha bağımsız olmaya başlarlar. Akranlarıyla geçirilen vakit ve sosyalleşme artış gösterir. Bireyler, yaşadıkları fiziksel değişimleri anlamaya çalışırlar ve dolayısıyla benlik kavramı, bir karmaşa içerisine girer. Bu dönemde, cinsel çekiciliklerinin ve duygularının farkına varma görülür. Fiziksel görünüşleri hakkında endişe duymaya başlarlar (Chulani & Gordon, 2014; Sanders, 2013).

Ergenler; orta ergenlikten geç ergenliğe doğru, daha soyut düşünmeye başlarlar. Problem çözme yeteneklerinde artış görülür. Kendi duyguları ve başkalarının duyguları hakkında fikir sahibi olmaya başlarlar. Gelecek hakkında planlar yapmaya ve bu planlara ulaşmak için gerçekçi hedefler koyarlar. Orta ergenlik boyunca, bireylerin akran ilişkilerinde artışlar ile aileden uzaklaşma daha belirgin hale gelir. Bu dönemde, romantik ilişkilerde görülür (Chulani & Gordon, 2014; Sanders, 2013).

Geç ergenlik döneminde; bilişsel gelişim artık yetişkin seviyesine ulaşmıştır. Bireyler, ailelerinden ayrı bir kimlik geliştirirler. Aile ilişkilerinden uzaklaşma bu dönemde biter. Bireyler artık yetişkin hayatının rollerini üstlenirler ve sorumluluklarının farkına varmaya başlarlar. Kendilerini yetişkin olarak tanımladıkları için, çevresindekilerden yetişkin olarak davranılmasını isterler (Chulani & Gordon, 2014; Sanders, 2013).

Ergenlik sırasında görülen davranış değişimleri, ergen beynini anlayarak açıklanabilir. Ergen beyni, ergenlik dönemi boyunca cinsiyet hormonlarında etkisiyle, çok sayıda değişime uğrar. Bu dönemde, yeni nöronların oluşumu, aksonlarda dallanma, sinaps oluşumu ve sinapsların budanması ile dendritlerde uzama ve kısalma gibi morfolojik değişimler görülür (Akyel ve ark., 2018).

Ergenlik dönemi boyunca beyin yapısındaki değişimler, Manyetik Rezonans Görüntüleme [MRG] gibi yapısal ve fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme [fMRG] gibi fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmalarıyla elde edilmiş ve meydana gelen değişimlerle cinsiyet hormonları arasındaki ilişki incelenmiştir. Nörogörüntüleme çalışmaları sıklıkla, ergenlikte gri madde hacminde azalma olduğunu bildirmiştir ve hacim azalması, ergenlik sırasında meydana gelen sinaptik bağlantıların budanmasına bağlı olduğu varsayılmıştır (Patel ve ark., 2021). Sinaptik budamanın ergen beyninde, posteriordan anteriora doğru ilerleme gösterdiği ifade edilir (Huttenlocher, 1990). Frontal, temporal, parietal ve oksipital lob gri madde hacmi ergenlik boyunca azalır ve yetişkinlikte stabil duruma geçer. Prefrontal korteks,

sinaptik budanmanın en son durulduğu bölgedir (Petanjek ve ark., 2011). Ergenlik aşaması, gri madde hacmi ve gonadal hormon seviyeleri arasındaki bağlantıyı araştıran çalışmalar, negatif bir ilişki olduğunu tespit etmiştir. Bir çalışmada erkeklerde, singulat korteks, precuneus ve dorsalaterel prefrontal korteks ile kadınlarda, sağ somatosensoriyel kortekste testosteron ve kortikal kalınlık arasında negatif bir ilişki olduğu görülmüştür (Nguyen ve ark., 2013). Başka bir çalışma, östradiolün kadınlarda sol orta temporal kortekste azalmış kortikal kalınlık ile ilişkili olduğunu bulmuştur (Herting ve ark., 2015).

Beyaz madde ile ilgili çalışmalar genel olarak ergenlikle birlikte, beyaz madde hacminde artış olduğunu ifade eder (Chavarria ve ark., 2014; Paus ve ark., 2010; Perrin ve ark., 2008). Beyaz madde, Difüzyon Tensör Görüntüleme [DTG] adı verilen teknik ile görüntülenir. Difüzyon Tensör Görüntüleme tekniği, beyaz madde içindeki suyun difüzyonunu hesaplar ve bu, Fraksiyon Anizotropi [FA] olarak ifade edilir (Luciana, 2013). Çalışmalar gri maddeye benzer şekilde, beyaz maddedeki miyelinsasyonun posteriordan anteriora doğru ilerlediğini ifade etmektedir (Giorgio ve ark., 2010). Bazı çalışmalar, subkortikal ve kortikal bölgelerde, FA değerinde artış olduğunu göstermiştir (Asato ve ark., 2010; Hasan ve ark., 2008; Schmithorst & Yuan, 2010). Beyaz madde ile gonadal hormonlar arasında ilişki bulunmuştur. Erkeklerde testosteron seviyesi, pubertal olgunlaşma ile bağlantılı olarak internal kapsül, temporal ve frontal loblarda beyaz madde hacminde artışlar gözlenmiştir (Herting ve ark., 2012; Menzies ve ark., 2015). Kadınlarda beyaz madde hacmi, östradiol seviyesi ve fiziksel büyümeyle negatif bir ilişki içinde olduğu tespit edilmiştir (Herting ve ark., 2012).

Amigdala, hipokampus ve nükleus akkumbens gibi subkortikal bölgelerin ergenlik boyuncaki değişimleri ile ilgili çalışmalar da mevcuttur (Galván, 2021). Amigdalanın ergenlik boyuncaki değişimlerini araştıran çalışmalar, erkeklerde amigdaladaki hacim değişikliklerinin testosteron, saç ve cilt değişiklikleri ile pozitif bir ilişki içinde olduğunu göstermiştir (Bramen ve ark., 2011; S. Hu ve ark., 2013). Amigdala hacmi kadınlarda ise testosteron ve meme gelişimi ile negatif ilişkili olduğu görülmüştür (Blanton ve ark., 2012; Bramen ve ark., 2011; S. Hu et al., 2013).

Fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları, ergen beynindeki motivasyonel ve duygusal eğilimlerin altında yatan nöral mekanizmalar ile kişilerin sosyal durumları anlaması ve yorumlamasını sağlayan bilişsel süreçleri araştırmaya yoğunlaşmıştır (Vijayakumar ve ark., 2018). Ödül işleme davranışı ile ilgili bazı çalışmalar, pubertal

olgunlaşma ile ventral striatum ve orbitofrontal korteks gibi ödülle ilişkili bölgelerin aktivasyonunda artış bulunmuştur (Braams ve ark., 2015; LeMoult ve ark., 2015; op de MacKs ve ark., 2011; op de MacKs ve ark., 2016).

Ergen bireylerin sosyal ilişkiler kurmasını sağlayan en önemli bilişsel yeteneklerden biri zihinselleştirme (mentalizing); yani insanların duygularını, niyetlerini, arzularını tanıma-yorumlayabilme yeteneğidir (Vijayakumar ve ark., 2018). Bir çalışmada zihinselleştirme görevi sırasında, testosteron seviyesi ile anterior singulat korteks aktivasyonu arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir (Goddings ve ark., 2012). Sosyal-duygusal işleme üzerine yapılan çalışmalar, duygu yüklü yüzlere verilen tepkilerin nöral karşılıklarını bulmayı amaçlar (Vijayakumar ve ark., 2018). Bu konudaki çoğu çalışma korku yüklü yüzlere verilen tepkilerde amigdala aktivasyonu olduğunu göstermiştir (Guyer ve ark., 2008; Hare ve ark., 2008; Monk ve ark., 2003). Pubertal evre ile karşı cinsten yüzlere gösterilen amigdala ve ventral striatum aktivasyonu arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (Telzer ve ark., 2015).

Bilişsel kontrol süreçlerin üzerindeki ergenlik etkisi ile ilgili çok az çalışma bulunmaktadır. Dorsolateral prefrontal korteks, anterior singulat korteks ve parietal korteksinde dahil olduğu üst düzey yürütücü işlevler ile ilgili beyin bölgeleri ergenlik boyunca rafine edilmeye devam eder (Asato ve ark., 2006; Huizinga ve ark., 2006).

Ergenlik boyunca nörotransmitter sistemlerde de değişimler görülür. Örneğin, ergen beyninde N-metil-D-aspartat [NMDA] reseptörlerinde önce bir artış, sonrasında ise bir azalma görülür. Ayrıca, GABAerjik nörotransmisyon yeniden yapılır (Akyel ve ark., 2018). Kaudat-putamen ve nükleus akkumbens dopamin reseptörlerinde ergenlik boyunca önce artış, yetişkinliğe doğru bir azalma görülür (Tarazi & Baldessarini, 2000).

Ergenlikte, psikolojik, sosyal ve davranışsal değişimlerin bazı durumlarda olumsuz sonuçları olabilir. Örneğin; bireyler ergenlik dönemi boyunca bir kimlik arayışı içinde olurlar ve bir sosyal grup içerisinde bulunmak isterler. Sosyal grup içerisine dahil olamayan bireylerde kimlik bunalımı ve dolayısıyla depresyon ve intihar görülebilir (Sanders, 2013). Dahası bu dönemde akran zorbalığı da bireyler arasında görülebilmekte ve akran zorbalığına maruz kalan ergenlerde, ileride psikopatolojik durumlar belirebilmektedir. Ayrıca bu dönem, güçlü bir şekilde ergenlerde risk alma davranışındaki artış ile karakterize olmakta ve bu davranışın, alkol, uyuşturucu madde kullanımı, cinsel hastalıklar ve istenmeyen gebelikler gibi sonuçları doğurabildiği görülmektedir. Bunun dışında çalışmalar ergenliğin,

depresyon, anksiyete ve psikoz gibi psikopatolojik durumlara karşı savunmasız olabileceğini ifade etmektedir (Dalsgaard ve ark., 2020).

Çeşitli psikiyatrik hastalıklarda, özellikle şizofrenide psikoz sık görülür. Psikoz, duygu ve düşüncelerde bozulmaların görüldüğü, varsanılar, sanrılar gibi gerçek dışı deneyimlerin yaşandığı psikiyatrik durumdur. Son zamanlarda epidemiyolojik çalışmalar, yetişkinlere göre ergenlerde psikotik belirtilerin görülme yaygınlığının arttığını ifade etmektedir. Dahası çalışmalar, şizofreni başlangıç yaşının her iki cinsiyet içinde, 19 yaş altına indiğini göstermektedir (Loranger, 1984). Çalışmalar ele alındığında ergenlik dönemi, psikoz ve şizofreni geliştirmede savunmasız olabileceği düşünülebilmektedir.

Neden ergenlik, psikoz ve şizofreni için savunmasız bir dönemdir? Çeşitli çalışmalar altta yatan mekanizmaların, biyolojik, psikososyal ve immünolojik olabileceğini ifade etmektedir. Örneğin; ergenlikte özellikle prefrontal kortekste görülen sinaptik budamanın olumsuz sonuçlanması, psikoz görülme riskini artırıyor olabilir (Patel ve ark., 2021). Bir çalışmada, psikoza yatkınlıkta yüksek riskli gençlerde sinaptik budamadaki bozulmalara bağlı olarak, gri madde değişimleri gözlemlenmiştir (Cannon ve ark., 2015). Ergenlik ve psikoz, cinsiyet hormonları ile de ilişkilendirilmiştir. Testosteron ve östrojen beyin yapısında değişimlere sebep olarak, altta yatan mekanizmalardan biri olabilir. Esrar gibi madde kullanımında artışlar, sosyal izolasyon ile akran zorbalığının dahil olduğu sosyal stresörlerde, ergenlik döneminde psikozun görülme riskini arttırabilmektedir (Patel ve ark., 2021).

6. İMMÜN SİSTEM

İmmünite (bağışıklık), patojenlerin sebep olduğu hastalıklara karşı (enfeksiyonlar gibi) organizmanın (konak) gösterdiği dirençtir. Canlılar sürekli olarak çevresinden gelen patojenlere ve zararlı maddelere maruz kalır. İmmün sistem, canlıların çevreden gelen bu zararlı etkenlere karşı hayatta kalabilmesi için geliştirmiş olduğu dokular, hücreler veya moleküllerin bir bütün olarak hareket ettiği bir sistemdir ve bu sistemin ortak yanıtı ise immün yanıt olarak adlandırılır.

İmmün sistem savunmasını, doğal immünite olarak adlandırılan doğuştan gelen, hızlı, patojene spesifik olmayan ve edinsel immünite olarak adlandırılan sonradan edinilmiş, daha yavaş ve patojene spesifik olmak ile karakterize iki bölümden oluşturur.

6.1. Doğal İmmünite

Doğal immünite doğuştan gelir, tüm canlılarda görülür, mikroorganizmalara karşı hızlı ama sınırlı yanıt verir. Edinsel immüniteden filogenetik olarak daha eskidir. Konağı, patojenlerde bulunan ortak yapıları tanıyarak savunur (Camcıoğlu, 2015).

Doğal immünite şunlardan oluşmaktadır:

1. Deri ve müköz membranlar gibi fiziksel bariyerler ile yabancı organizmaların dokulara yayılmasını engellerler.
2. Kimyasal savunma (düşük pH) invazyon yapan birçok mikroorganizmayı yok eder.
3. Çeşitli salgı maddeleri (tükürükteki tiyosiyenar, lizozimler, interferonlar, fibronektin ve serumdaki kompleman) yabancı hücreleri nötralize eder.
4. Fagositik hücreler (makrofajlar, nötrofiller ve monositler) ve doğal öldürücü hücreleri (natural killer cells- NK) (Korkusuz ve ark., 2013).

Doğal immünitenin patojenlere karşı ilk savunma hattını epitel, epitelde bulunan hücreler ile doğal antibiyotikler oluşturur. Bazı durumlarda patojen mikroorganizmalar, ilk savunma hattını kırarak konağın doku ya da dolaşımına girebilirler. Bu durumda doğal immünitenin fagositleri, doğal öldürücü hücreleri ve bazı plazma proteinleri saldırıya geçerler. Bu yanıtlar enfeksiyonlara karşı erken savunmayla birlikte, enfeksiyöz etkenlere karşı immün yanıtın güçlenmesini de sağlar (Camcıoğlu, 2015).

6.2. Edinsel İmmünite

Edinsel immünite sonradan kazanılan, daha yavaş ancak daha etkili, patojene özgü yanıttır. Patojene karşı cevap vermede, sıklıkla doğal immünitenin hücrelerini ve moleküllerini kullanır. Edinsel immünitenin oluşması günleri alabilir. Hücrelerinin üzerindeki reseptörler sayesinde, patojenlerin ürettiği çeşitli antijenleri tanıyarak yanıt oluştururlar (Camcıoğlu, 2015).

Edinsel immünite, farklı niteliklere sahip olması sebebiyle konak savunmasında önemlidirler. Bu niteliklerden özgülük ile hücrelerinin her antijene özgü yanıt

oluşturmasını sağlar, bir hafızaya sahip olması ile de daha önce karşılaşılan patojenlere karşı daha hızlı ve daha etkili yanıt oluştururlar. Bununla birlikte, antijene özgü lenfositlerinin sayısını arttırabilir ve immün yanıt sırasında konağın zarar görmesini engellemek için patojen antijenleri ve öz antijenlerini ayırt edebilirler (Camcıoğlu, 2015).

Hücrel ve humoral immünite, edinsel immünitinin farklı hücre ve molekülleri sayesinde mikroorganizmalara karşı hücre içi ve hücre dışı düzeyde savunmasını sağlayan yanıtlardır. Humoral immünite, B lenfositlerin ürettiği proteinler (antikorlar) aracılığıyla hücre dışı dokudaki savunmayı oluştururlar. Hücrel immünite, T lenfositler aracılığıyla hücre içi savunmayı sağlar (Camcıoğlu, 2015).

6.3. İmmün Sistemi Oluşturan Hücreler ve Dokular

6.3.1. İmmün Sistemin Organları

İmmün sistem bir bütün olarak, lenfoid veya bağışıklık dokuları olarak adlandırılan birkaç doku üzerinde düzenlenir. Bunlar; diffüz lenfoid doku, lenf nodülleri, lenf nodları (düğümüleri), dalak, kemik iliği ve timustur. Tüm beden boyunca yayılım gösterirler ve lenf damaları ile kan damarlarına bağlanırlar. Sistem, immün sistem hücrelerinin proliferasyon, farklılaşma ve olgunlaşma bölgesi olarak hizmet eder (Korkusuz ve ark., 2013).

Lenfoid sistem, lenfositik soydan progenitör hücreler üretme kabiliyetine göre primer ve sekonder lenfoid dokular olarak iki gruba ayrılırlar (Virella, 2007). Primer lenfoid dokular; kemik iliği ve timüs, sekonder lenfoid dokular; dalak, lenf düğümü, tonsiller ve peyer plakları gibi diğer lenfoid dokuları içerirler (Korkusuz ve ark., 2013).

6.3.1.1. Primer Lenfoid Dokular

Primer lenfoid dokular, kemik iliği ve timustan oluşur.

Kemik iliği, en büyük lenfoid organdır ve tüm memelilerin multipotent hücre üretim kaynağıdır (Tunalı, 2015). Kan damarlarından, kan damarlarının sinüzoidlerinden ve hemopoetik hücrelerden oluşan süngerimsi bir yapıdır. Kemik iliği, kan hücreleri yapımından aktif kırmızı ilik ile yağ deposu olan, kan hücreleri yapımından inaktif sarı iliği içerir. Sarı kemik iliği, inaktif olarak adlandırılırsa da tam olarak hemopoetik özelliğini kaybetmemiştir. Gerekli durumlarda hem hemopoetik dokunun sarı kemik iliğine uzanmasıyla hem de dolaşımdaki kök hücrelerin sarı kemik

iliğinde yeniden popülasyon oluşturmaya, kırmızı kemik iliğine dönüşebilirler (Korkusuz ve ark., 2013).

Kırmızı kemik iliği, yetişkinlikte femur ve humerus gibi uzun kemiklerin uç bölgelerini ve aksiyal yassı kemiklerde bulunurken, sarı kemik iliği, kolların, bacakların, el ve ayak parmaklarının uzun kemiklerinin medullar kavitelerinde bulunurlar. Kan üretimi, fetal yaşamın dördüncü ayından itibaren kemik iliğinden başlar. İmmün sistemin tüm hücreleri, kemik iliğinde bulunur (Tunalı, 2015).

Timus, T lenfositlerin farklılaşmasında ve olgunlaşmasında görev alan primer lenfoid organdır. Süperior mediastende, kalbin ve büyük damarların anteriorunda yer alır. Fetal hayatın, altıncı haftasında oluşmaya başlar, doğumda tümüyle fonksiyoneldir, puberteden sonra büyük kısmı yağ dokusuyla yer değiştirir ve küçülmeye başlar (Korkusuz ve ark., 2013).

Timus, kendisini loblara bölen trabeküllerin çıktığı bir bağ dokusu kapsülüne sahiptir, kapsül timusu iki loba ayırır. Her lob, korteks ve medullaya sahiptir ve trabeküller epitelyal hücreler ile kaplıdır (Virella, 2007). Korteks, immatür T lenfositlerce zengin, yoğun hücre proliferasyonunun olduğu alandır. Medullada ise ağırlıklı olarak matür T lenfositleri bulunur.

Timusa fetal yaşam sırasında, kemik iliğinden multipotent lenfoid kök hücreler yerleşir. Bu kök hücrelerinin olgunlaşıp, T hücrelerine farklılaşması spesifik “cluster of differentiation, [CD]” yüzey antijenlerinin ekspresyonu ve delesyonu ile karakterizedir.

T hücre farklılaşmasında, timusun epitelyoretiküler hücreleri de dahil olur. Epitelyoretiküler hücreler, timusun korteksinde yabancı ve kendi antijenlerini immatür T hücrelerine sunarlar. Eğer lenfosit kendi MHC moleküllerini ve vücudun kendine ait ya da yabancı antijeni tanırsa, yaşamaya devam eder (pozitif seleksiyon). Hayatta kalan T hücreler, korteksten medullaya geçer ve medullaya girerler. Burada, kendi MHC' leri tarafından gösterilen kendi antijenlerini tanıyan hücrelerin ortadan kaldırıldığı bir seleksiyon sürecine girerler (negatif seleksiyon). Hayatta kalan hücreler, CD8⁺ T lenfositlere ya da yardımcı CD4⁺ T lenfositlere dönüşerek, artık matür T hücreler olarak medulladan dolaşıma geçerler ve timusu terk ederler (Korkusuz ve ark., 2013).

6.3.1.2. Sekonder Lenfoid Dokular

Dalak, kanla taşınan patojenler ve antijenler için ana filtre olmanın yanı sıra, demir metabolizması ve eritrosit hemostazı için önemli bir organdır (Bronte & Pittet, 2013). Abdominal boşluğun sol üst köşesinde, diyaframa yakın yerde bulunur (Tunalı, 2015). Dalak, sıkı bağ dokusundan yapılmış, kapsül ile sarılıdır. Kan damarlarından zengindir. Beyaz pulpa ve kırmızı pulpa olarak adlandırılan bölgelerden oluşur. Kırmızı pulpa, yerleşik makrofajları sayesinde dalağın hemopoetik fonksiyonlarını üstlenir. Anormal ya da yaşlı eritrositleri ve trombositleri kandan uzaklaştırarak parçalar. Eritrositlerin parçalanması sayesinde, demirin geri dönüştürülmesine katkıda bulunur.

Beyaz pulpa, içeriğinde bulundurduğu lenfositler sebebiyle, yapısal olarak lenf düğümüne benzer. T ve B lenfositlerini içerir ve kan yoluyla bulaşan bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlara karşı vücudu koruyan, antijene özgü immün yanıtların oluşmasını sağlar.

Lenf nodülleri, insan bedeninde çoğunlukla boyun, aksilla, toraks, abdomen ve kasık bölgelerinde bulunan, böbrek şekilli lenfatik organlardır. Büyük kan damarlarının yakınlarında bulunurlar. Görevi, afferent damarları yoluyla aldıkları lenf sıvısını filtreleyerek, patojenleri temizlemektir. Lenf düğümü, kapsül, subskapular sinüs, korteks ve medulladan oluşur. Kapsül, lenf düğümünü saran ve içine trabeküller gönderen yoğun bağ dokusudur. Subskapular sinüs, kapsül ve korteks arasında kalan boşluk olup, lenf sıvısının afferent damarlarla gelip toplandığı yerdir. Korteks, subkapsüler sinüs altında kalan, B lenfositleri, T lenfositleri ve foliküler dentritik hücreleri bulunduran bölgedir. Medulla, en içte kalan, büyük kan damarları, sinüsler ve meduller kordları içeren bölgedir. Medulla, antikor salgılayan plazma hücreleri, B hücreleri, makrofajlar, retiküler hücreler ve histositleri yapısında bulundurur (Bujoreanu & Gupta, 2022).

6.3.2. İmmün Sistemin Hücreleri

İmmün sistem hücreleri, kemik iliğindeki hemopoetik kök hücreden farklılaşırlar. Hemopoetik kök hücreden gelişen ortak miyeloid progenitör hücrelerden eritrositler, trombositler, granülositler, monositler ve mast hücreleri gelişirken, diğer hemopoetik kök hücreden köken alan ortak lenfoid progenitör hücrelerden ise lenfositler gelişir.

6.3.2.1. Lenfositler

Lenfositler, immün sistemin esas hücreleri olarak görev alan, kan lökositlerinin %30'unu oluşturan, büyük hücre grubudur. Her bir antijene özgül reseptörler üretebilme yetenekleri sayesinde, immün cevapta önemli rol oynarlar. Morfolojik olarak birbirlerine çok benzer olan bu hücreler, hücre yüzeylerinde bulunan CD olarak adlandırılan proteinler sayesinde ayırt edilebilirler. Lenfositler, periferel kanda ve tüm lenfoid dokularda bulunurlar.

Lenfositler, fonksiyonel olarak iki gruba ayrılırlar; T lenfositleri ve B lenfositleri.

6.3.2.2. T Lenfositler

T lenfositleri, bağışıklık sisteminin merkezinde yer alan, patojenik işgalcilere karşı spesifik ve uzun süreli immün tepkinin düzenlenmesinde görev alan hücrelerdir. Alerjenler ve tümörlere karşı verilen yanıtlarda da görev alan bu hücreler, hücreesel immünitenin esas lenfositleridir. T lenfositleri, kemik iliği progenitörlerinden kaynaklanırlar ve timusta olgunlaşırlar.

T lenfositleri hücre yüzeylerinde, T hücre reseptörü (TCR) adı verilen antijen tanımakla görevli, glikoprotein yapıda reseptörleri taşırlar. Bu reseptörler, yalnızca protein yapıdaki antijenlerin peptid parçalarını tanırlar ve bu antijenler, antijen-sunan hücrelerde bulunan MHC adı verilen özel peptid sunan moleküllere bağlı durumda bulunurlar (Tunalı, 2015).

Timusta olgunlaşan T hücreleri, timustan yüzeylerindeki reseptörleri tanıyan antijenlerle karşılaşana kadar, naif T lenfositleri olarak adlandırılırlar. Naif T hücreleri, dentritik hücreler tarafından sunulan antijenlerle karşılaştıklarında, efektör hücrelere dönüşürler (Kumar ve ark., 2018). Efektör hücrelerin bir kısmı ise, bellek T hücreleri olarak hayatlarına devam ederler. Bellek T hücreleri, uzun ömürlüdür, antijen ile uyarılana kadar etkin konuma geçmezler (Camcıoğlu, 2015).

T lenfositleri pek çok hücre yüzey belirtecine sahip olmasına rağmen, yüzeylerinde bulunan $CD4^+$ varlığına göre yardımcı T lenfositler ve $CD8^+$ varlığına göre sitotoksik T lenfositler olarak alt gruplara ayrılırlar.

Yardımcı $CD4^+$ T hücreler, spesifik sitokinlerin salgılanması yoluyla immün yanıtta rol oynarlar. Son çalışmalar, bu hücrelerin klasik T yardımcı [Th] 1 (Th1) ve T yardımcı 2 (Th2) alt tiplerinden başka, T yardımcı 17 (Th17), foliküler yardımcı T hücre [Tfh], indüklenmiş T düzenleyici hücreler [iTreg], düzenleyici tip 1 hücreler [Tr1] ve potansiyel olarak farklı T yardımcı 9 (Th9) yeni alt tiplerini de keşfetmiştir (Luckheeram ve ark., 2012).

Th1 hücreler, makrofajları, doğal öldürücü hücreleri, CD8⁺ T hücrelerini aktiveştirerek hücre immün cevapta rol oynarlar. Aynı zamanda, B hücrelerini uyatarak virüs ve hücre dışı bakterilerin temizlenmesini sağlarlar (Başkan, 2013). İnterferon- γ (IFN- γ) ve interlökin-12 (IL-12), Th1 hücrelerinin farklılaşmasında, akış aşağı sinyal kaskadını başlatan önemli sitokinlerdir (Luckheeram ve ark., 2012).

T yardımcı 2, IL-14, IL-15, IL-10 ve IL-13 üreten, paraziter enfeksiyonlara verilen cevapta rol oynayan, T hücre grubudur. T yardımcı 2'nin farklılaşmasında IL-4 ve IL-2 önemli rol oynarlar. T yardımcı 2 hücreleri, IL-5 ile eozinofilleri uyarır. IL-13 ile de parazitlerin atılmasını sağlarlar (Başkan, 2013).

Yeni keşfedilen Th9, IL-9 salgılayan bir CD4⁺ T hücre alt grubudur. Daha öncesinde Th2 hücrelerinin bir alt grubu olduğu düşünülüyordu. Son çalışmalar, Th9 hücrelerinin farklılaşmasının, dönüştürücü büyüme faktörü [TGF]- β (TGF- β), IL-4 ve çeşitli transkripsiyon faktörleri tarafından düzenlendiğini göstermiştir (J. Chen ve ark., 2019).

T yardımcı 17 hücreler, IL-17 üretimi ile karakterize, CD4⁺ T hücre alt grubudur ve IL-16, IL-21, IL-23 ve TGF- β , Th17 hücrelerinin farklılaşmasında görevli sitokinlerdir. Romatoid artrit, multiple sklerozis, sedef hastalığı ve astım olmak üzere farklı hastalıkların immün savunmasında görev aldığı gösterilmiştir. Ayrıca tümörjenez ve doku reddinde de rol oynadığı düşünülüyor (J. Chen ve ark., 2019; Tesmer ve ark., 2008).

Foliküler yardımcı T hücreleri ilk olarak insan tonsillerinde tanımlanan, B lenfositlerinin antikor üretimine yardım eden hücrelerdir. Bu hücrelerin farklılaşmasında, IL-6 ve IL-21 görevli ana sitokinlerdir. Hücre yüzeylerinde C-X-C kemokin reseptörü (CXCR5), programlanmış hücre ölümü reseptörü-1 (PD1) ve indüklenabilir T hücre kostimulatörü (ICOS) eksprese ederler (Başkan, 2013; Luckheeram ve ark., 2012).

CD8⁺ sitotoksik T hücreleri, hücre yüzeylerinde CD8 belirteci bulunan, virüsler, parazitler, transplante hücreler ve malign dönüşüme uğramış hücrelere karşı görevli hücrelerdir. Bu hücreler, IFN- γ , TNF- α ve IL-12 sitokinlerini eksprese ederler. Makrofajlar tarafından, MHC-1 reseptörleri ile sunulan antijenlere karşı hedef hücrelerin apoptoz yoluyla ölümüne sebep olurlar (Tunalı, 2015). Hücrelerinde bulundurdıkları bazı lizozomal proteinler (perforin, granzim ve granülozin) ile hedef hücrenin apoptozunda yardımcı olurlar (Başkan, 2013).

6.3.2.3. B Lenfositler

B lenfositleri, kemik iliğindeki kök hücrelerden meydana gelen, antikor üretebilen hücrelerdir. Hümmoral bağışıklıkta rol oynarlar. İmmünoglobulinlerin [Ig] üretiminde ve salgılanmasında görevlidirler. B hücrelerinin spesifik belirteçleri, CD9, CD19, CD20 ve CD24'tür. Ayrıca hücre yüzeylerinde IgM, IgD ve MHC-II moleküllerini taşırlar (Ercan, 2013).

B hücreleri, immün savunmada antikor üreterek, antijen sunan hücreler olarak, diğer mononükleer hücreleri destekleyerek ve inflamatuvar yollara direkt olarak katkıda bulunarak görev alırlar (Althuwaiqeb & Bordoni, 2022).

B hücreleri kemik iliğinden gelişip olgunlaşırken, sürekli olarak antijen sunumuna maruz kalırlar. B hücrelerinin farklılaşması ve olgunlaşması için IL-17 kritik öneme sahiptir. Kemik iliğinde farklılaşan naif B hücreleri, dolaşım yoluyla antijenlerin reaksiyona girmesini ve nihayetinde antikor salgılayan hücrelere veya plazma hücrelerine dönüşmesini bekleyen, periferik lenfoid organlara taşınırlar. Periferik lenfoid organlarda efektör hücreleri olan plazma hücrelerine dönüşen B lenfositleri, antikor üretmeye başlar. Bazı plazma hücreleri kemik iliğine göç ederek, uzun ömürlü plazma hücrelerine dönüşürler. Kimi plazma hücreleri de hayatlarına bellek hücreleri olarak devam ederler (Camcıoğlu, 2015).

6.3.2.4. Doğal Öldürücü Hücreler (Natural Killer Cells- NK)

Doğal öldürücü hücreler, doğal immünitenin efektör lenfositleridir. Başlarda tümör hücrelerine karşı verilen immün cevapta görev aldıkları düşünülse de daha sonra hem sitotoksitede hem de sitokin üretiminde etkili fonksiyonları olan ayrı bir lenfosit grubu olduğu fark edilmiştir (Trinchieri, 1989; Vivier ve ark., 2008). Aynı zamanda virüsle enfekte olan hücrelere karşı savunmada da etkilidirler.

Doğal öldürücü hücreler, IFN- γ , TNF- α , granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) ve kemokinler (CCL1, CCL2) gibi sitokinleri salgırlar. Kemik iliğindeki ortak lenfoid progenitör hücrenden gelişirler (Paul & Lal, 2017).

6.3.2.5. Antijen Sunan Hücreler (Monositler, Makrofajlar ve Dendritik Hücreler)

Monositler, kemik iliğinde gelişen, beyaz kan hücrelerinin en büyüğü olan, doğal immünitenin hücreleridir. Kanda, bir ila üç gün yaşarlar. Kemik iliğinden dokulara geçerek, çeşitli fagositik hücrelere farklılaşırlar. Monositlerin iki önemli görevi;

patojenlere karşı vücutta sürekli devriye gezmek ve inflamasyon durumlarında bir bağışıklık tepkisini düzenlemektir. Yüzeylerinde TLR'leri bulundurlar. Bulundukları dokuya özel makrofajlara farklılaşırlar (Espinoza & Emmady, 2022).

Makrofajlar, monositlerden farklılaşan, konak savunmasında görevli fagositik hücrelerdir. İnflamasyonu başlatmak, sitokin üretmek ve doku onarımında görev almak fonksiyonlarından bazılarıdır. Makrofajlar da monositler gibi antijen sunan hücreler olarak bağışıklık tepkisinde, önemli rol üstlenirler. Farklı fizyolojik ve patolojik durumlardan etkilenen M1 ve M2 formları mevcuttur. M1 fenotipi, gram negatif bakterilerin hücre duvarında bulunan lipopolisakkaritler veya Th1 sitokinleri tarafından aktive edilir. Bazı proinflamatuvar sitokinleri (IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-23, TNF- α gibi) eksprese ederler. M2 makrofajları, Th2 sitokinleri tarafından aktive edilir ve IL-10 ile TGF- β gibi anti-inflamatuvar sitokinleri eksprese ederler (C. Zhang ve ark., 2021).

Dentritik hücreler, antijen-spesifik immün cevabı başlatmakla görevli hücrelerdir. Özellikle, T lenfositlerine antijen sunmak gibi önemli görevleri vardır. Dolayısıyla, periferik lenfoid organların T lenfositlerinden zengin bölgelerinde bol bulunurlar.

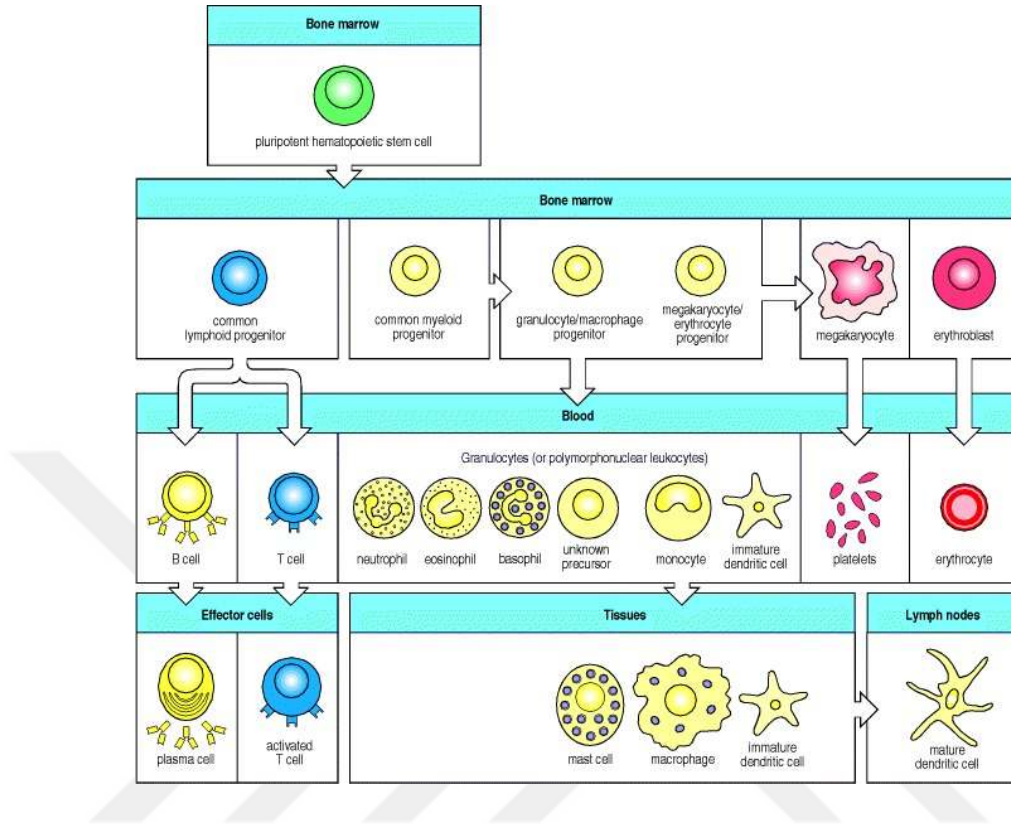
6.3.2.6. Granülositler (Nötrofiller, Eozinofiller ve Bazofiller)

Nötrofiller, dolaşımda en bol bulunan beyaz kan hücreleridir. Kemik iliğinden günde yaklaşık 10^{11} sayıda nötrofil üretimi gerçekleşir (Rosales, 2018). Motil hücrelerdir, dolaşımdan aktif olacakları bağ dokusu bölgelerine göç ederler. İnflamasyon bölgesine ilk gelen hücreler arasında en yoğun bulunan lökositlerdendir (Ercan, 2013). Nötrofillerin üç temel antimikrobiyal görevi; fagositoz, degranülasyon ve nötrofil hücre dışı tuzakları (NET)'lerin salınmasıdır (Rosales, 2018). Nötrofiller, hücre yüzeylerinde Fc reseptörleri, kompleman reseptörleri, scavenger reseptörler ve TLR gibi reseptörlere sahip olması sayesinde inflamasyon bölgesindeki bakteri ve diğer patojenleri tanırlar (Ercan, 2013).

Eozinofiller, bir başka lökosit grubu olan hücrelerdir. Dokuda, dolaşımdan oldukça daha uzun süre yaşarlar. Sitoplazmalarındaki granüllerde, alerjik inflamatuvar yanıtı başlatan ve sürdüren sitotoksik granül proteinleri, sitokinler ve lipid mediatörler bulunur. Helmintik enfeksiyonlara karşı gelişen edinsel immünitede, astım ve alerjik hastalıkların patogenezinde önemli rol oynarlar.

Bazofiller, toplam lökositlerin arasında en az bulunan hücrelerdir. Membranlarında Fc reseptörleri bulunur, bu reseptörler IgE antikoruna yüksek

bağlanma özelliği gösterirler. Mast hücreleriyle aynı progenitör hücrelerden gelişirler. Alerjik durumlarda sayıları artış gösterir (Ercan, 2013).



Şekil 4. İmmün Sistem Hücreleri ve Kökenleri.

(Charles A Janeway vd., 2001b)

6.3.3. Sitokinler

Sitokinler, çeşitli hücreler tarafından salınan 20-30 kilodalton [kDa] ağırlığında peptid ya da glikoprotein yapıda maddelerdir. Monositler, makrofajlar, T ve B lenfositler gibi bağışıklık hücrelerinden ve endotel hücreleri, fibroblastlar gibi farklı hücre gruplarından salınırlar. Otokrin yolla kendi hücrelerinde ve parakrin yolla ise çevre hücrelerde etkili olurlar. Sitokinler, inflamasyon durumlarında hücreler arası iletişim sağlarlar, hücre büyümesi ve farklılaşmasında görev alırlar, immün cevabı baskılama ya da artırma görevini üstlenirler, bazı hormon ve maddelerin sentez ve salınmasında görev alırlar (Tunalı, 2015).

Sitokinler, uyarılan hücrelerden de novo üretilirler ve etkileri kısa sürer. Kanda ve serumda enfeksiyon durumları dışında pek bulunmazlar. Etki mekanizmaları, hedef hücrenin yüzey reseptörlerine bağlanmasıyla başlar. Sitokinler, sinerjistik veya antagonistik olarak etki edebilirler. Lenfositlerden salınan sitokinler lenfokin,

monositlerden salınan sitokinler monokin, diğer lökositler üzerinde etkili olanlar interlökin ve kemotaktik aktiviteye sahip sitokinler kemokinler olarak adlandırılırlar (Akdoğan & Yöntem, 2018; J. M. Zhang & An, 2007).

6.3.3.1. Sitokinlerin Sınıflandırılması

6.3.3.1.1. Proinflamatuvar Sitokinler

Proinflamatuvar sitokinler çoğunlukla makrofajlar tarafından üretilen, inflamatuvar reaksiyonların yukarı regülasyonunda görevli proteinlerdir (J. M. Zhang & An, 2007). İnterferonlar [IFN], TNF, IL-1 ve IL-6 proinflamatuvar sitokinler sınıfına girer.

İnterlökin 1 tüm hücrelerden, özellikle monosit ve makrofajlardan salınan glikoprotein yapılı sitokinlerdir. Ana görevi, patojen ilişkili moleküler paternler [PAMPs] veya hasarlı hücrelerden salınan, hasar ile ilişkili moleküler paternler [DAMPs] tarafından, doku hasarına yanıt olarak proinflamatuvar reaksiyonları kontrol etmektir. İnterlökin 1, 11 farklı gen tarafından kodlanan 11 farklı protein (IL-1F1'den IL-1F11'e kadar) ailesinden oluşur (Weber ve ark., 2010).

Tümör nekrozis faktör, TNF- α ve TNF- β olmak üzere iki farklı grubu içerir. Tümör nekrozis faktör- α (kakektin) aktive makrofajlardan, T lenfositlerden ve doğal öldürücü hücrelerinden salınan pleiotropik etkili sitokindir. İnflamatuvar yanıtın esas düzenleyicisi olarak tanımlanmış, bazı inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların patogeneğinde yer aldığı görülmüştür (Jang ve ark., 2021). Tümör nekrozis faktör- β (lenfotoksin), sitotoksik etkili proinflamatuvar sitokindir. T hücreleri, B hücreleri ve doğal öldürücü hücreler dahil, pek çok hücreden salınırlar. Kanserli hücrelerin yok olmasını sağlar, çok çeşitli inflamatuvar immünostimülatör ve antiviral tepkilere aracılık ederler.

İnterferonlar, viral enfeksiyonlara karşı direnci arttıran hücre içi programları indükleyen bir sitokin ailesi üyesidir. Üç tip interferon tanımlanmıştır; tip 1 IFN'ler, tip 2 IFN'ler ve tip 3 IFN'ler. Tip 1 IFN'ler, IFN- α ve IFN- β dahil olmak üzere çok sayıda alt grubu içerir, viral zorluklar tarafından indüklenir ve TLR'ler, IFN'lerin ifadesinde önemli bir rol oynar. Tip 2 IFN yalnızca IFN- γ 'yı içerir (Pestka ve ark., 2004). İnterferonlar- α , lökosit, IFN- β , fibroblastlarla, IFN- γ T₄, T₈, doğal öldürücü hücreleri ve granüllü hücreler tarafından ifade edilir (Tunalı, 2015). Tip 1 IFN'ler antiviral, antiproliferatif, bağışıklık sisteminin çeşitli hücrelerinde sitotoksik aktivitenin uyarılması, tümör ilişkili yüzey antijenlerinin ekspresyonunun arttırılması,

MHC-1 sınıf antijenleri gibi diğer yüzey moleküllerinin uyarılması, pro-apoptotik genlerin ve proteinlerin indüksiyonu ve/veya aktivasyonu, anti-apoptotik genlerin baskılanması ve anti-anjiyojenik aktivite gibi pek çok fonksiyonları vardır (Pestka vd., 2004). Tip 2 IFN'lerden IFN- γ , hücreyel bağışıklıkta önemli interferondur, immünomodülatör etkiye sahiptir, antiviral ve anti-tümör etkileri bulunur.

6.3.3.1.2. Anti-inflamatuar Sitokinler

Anti-inflamatuar sitokinler, proinflamatuar sitokinlerin tepkisini kontrol eden sitokinlerdir. Normal koşullar altında, uzun süreli veya aşırı inflammatuar yanıtların olası zararlı etkilerini önleyen veya sınırlayan immünomodülatör elementler olarak işlev görürler. Interlökin 1 reseptör antagonisti [IL-1Ra], IL-4, IL-10, IL-11 ve IL-13 ana sitokinleridir. Lösemi inhibe edici faktör (LIF), IFN- α , IL-6 ve TGF- β belirli koşullar altında ya anti-inflamatuar ya da proinflamatuar sitokinler olarak işlev görürler (J. M. Zhang & An, 2007).

6.3.3.1.3. Kemokinler

Kemokinler, inflamasyonda ve homeostazda lökositlere ve kök hücrelere kemotaksi yaptıran sitokinlerdir (Çağlar & Kansu, 2004). Kemotaktik etkilerini, kemokin reseptörlerinin aktivasyonu ve glikozaminoglikanlar ile etkileşim yoluyla gösterirler (Metzemaekers ve ark., 2016). Kemokinlerin lökosit migrasyonu görevi dışında, alerjik reaksiyonlarda ve doku reddinde görev alma, tümör metastazlarının engellenmesi, T ve B hücre matürasyonunda, T ve B hücre iletişimde ve primer cevabın oluşmasında rol alırlar (Çağlar & Kansu, 2004).

Kemokinler dört farklı gruba ayrılması, NH₂ [Amino radikal]- terminal sistein kalıntılarının lokalizasyonundaki farka dayanır ve CXC, CL, C ve CX3C olmak üzere alt gruplara ayrılırlar (Metzemaekers ve ark., 2016).

6.4.1. Kompleman Sistemi

Kompleman sistem, bir dizi plazma proteininden oluşan, doğal ve edinsel bağışıklık arasında köprü görevi gören proteazlardır. Konak savunmasında ve homeostazda görevlidirler. Proteinlerin üretimi karaciğerde gerçekleşir. Aktivasyonları bir dizi proteinin kendi kendini aktive etmesi ve amplifikasyon görevi görmesi ile gerçekleşir. Patojenlere kovalent bağlanarak onları işaretlemek ve fagositler için opsonin görevi görmek, bazı kompleman proteinlerinin küçük

fragmanları, inflamatuvar mediatör görevi görmek ve fagositleri inflamasyon bölgesine çekmek için kemoaktran olarak davranmak ile patojen membranında por oluşturarak patojene zarar vermek, konak savunmasındaki görevleridir (Charles A Janeway ve ark., 2001; Merle ve ark., 2015).

Kompleman sistemin proteinleri, C1'den C9'a kadar sınıflandırılır ve proteinlerin fragmanları "a" ile "b" olarak isimlendirilirler. Örneğin, C3 kompleman proteini ayrıştığında C3a ve C3b olmak üzere iki fragmana ayrılır. Bu proteinlerin "a" fragmanları küçük, inaktif proteinlerdir ve inflamatuvar tepkiye yol açarlar. "b" fragmanları ise büyük, aktif proteinlerdir ve kompleman kaskadında görev alırlar (Charles A Janeway ve ark., 2001).

Kompleman sistemi, konak savunmasında üç farklı yol ile etkili olur. Bunlar; klasik yol, mannan-bağlayıcı lektin yolu ve alternatif yoldur. Her yolak aktivasyonu için başlatıcı bir eyleme ihtiyaç duyarlar ve bazı ortak özellikler gösterirler. Homeostatik koşullarda kompleman sistemi, minimal seviyede aktif konumda tutulur. Bunların arasında alternatif yolak, çok düşük seviyelerde aktif halde tutularak, çevreyi patojenlere karşı taramasına izin verilir (Charles A Janeway ve ark., 2001).

Klasik yol, C1 kompleman proteininin, C1q parçasının bir patojen yüzeyine ya da antijen-antikor kompleksine bağlanması ile başlatılır. C1 kompleksi, C1q parçası ile birlikte C1r ve C1s bölgelerini içerir. C1q'nun bağlanmasıyla, C1'de konformasyonel değişiklikler gerçekleşir, bu da C1r'nin otokatalitik enzim aktivasyonuna yol açar. C1r'nin bu aktivasyonu, C1s'yi ayrıştırır ve aktive eder. C1s aktive olduktan sonra, ilk olarak C4'ü fragmanları olan C4a ve C4b'ye ayrıştırır. Daha sonrasında, C4b patojen yüzeyine bağlanır ve C2'nin fragmanlarına ayrılmasını sağlar. C2b, C4b ile birleşerek C3 konvertazı oluştururlar. C3 konvertazın oluşması her üç yolak için ortak bir sonuçtur. C3 konvertaz, C3'ün C3a ve C3b'ye ayrışmasına sebep olur. Bunun sonucunda C3b ile C3 konvertaz birleşir ve C5 konvertazı oluşturur. C5 konvertaz oluşumu her üç yolakta da gerçekleşen başka bir sonuçtur. C5 konvertaz, C3 konvertazda görüldüğü gibi, C5'i fragmanlarına ayırır. C5b, diğer kompleman proteinleri olan C6, C7 ve C8 ile birleşerek, C5678 kompleksini oluştururlar. Bu kompleks, kompleman proteinlerinden C9'un patojen membranına polimerizasyonunu sağlar. C9 ve diğer kompleman proteinleri sonuç olarak patojen membranında por oluşumunu indükleyerek, patojene zarar verirler (Charles A Janeway ve ark., 2001).

Mannan-bağlayıcı lektin yolu, başlangıç için patojen yüzeyindeki mannoza, mannoz bağlayıcı lektin kompleksinin (MBL kompleksi) bağlanmasıyla başlatılır.

Mannoz bağlayıcı lektin kompleksi, Mannon-bağlayıcı lektin ilişkili proteas-1 [MASP-1] ve Mannon-bağlayıcı lektin ilişkili proteas-2 [MASP-2] alt birimlerinden oluşur. Mannoz bağlayıcı lektin kompleksi patojen yüzeyine bağlanınca, C4 ve C2'nin fragmanlarına ayrıştırmak için MASP-1 ve MASP-2'yi aktifleştirir. C4 ve C2'nin fragmanları olan C4b ve C2b birleşerek C3 konvertazı oluştururlar. Daha sonrasında gelişen tüm adımlar, klasik yol ile ortaktır (Charles A Janeway ve ark., 2001).

Alternatif yol, C3'ün tioester bağının kendi kendine hidrolizi yoluyla oluşan C3(H₂O) kompleksinin meydana gelmesiyle başlar. Oluşan C3(H₂O) kompleksi, faktör B'nin bağlanmasına izin verir. Faktör B'nin bağlanması, Faktör D'nin onu fragmanlarına ayrıştırmaya izin verir. Bu durumdan Faktör Bb ortaya çıkar ve C3(H₂O) ile birleşir. Bu birleşme sonucunda, "fluid-phase C3 convertase" kompleksi oluşur. "Fluid-phase C3 convertase" kompleksi, çok sayıda C3'ün C3a ve C3b fragmanlarına ayrışmasını sağlar. C3b, kovalent olarak patojen yüzeyine bağlanır. C3b'nin bağlanması, tekrar Faktör B'yi çekebilir ve Faktör D tarafından fragmanlarına ayrılmasını sağlayabilir. Bu durum aslında, alternatif yolun kendi kendini amplifiye etme yeteneğini gösterir. Faktör Bb kompleksi, C3b ile birleşerek C3 konvertazı oluşturur. Bundan sonra gerçekleşen olaylar, tüm yolaklarda aynıdır (Charles A Janeway ve ark., 2001).

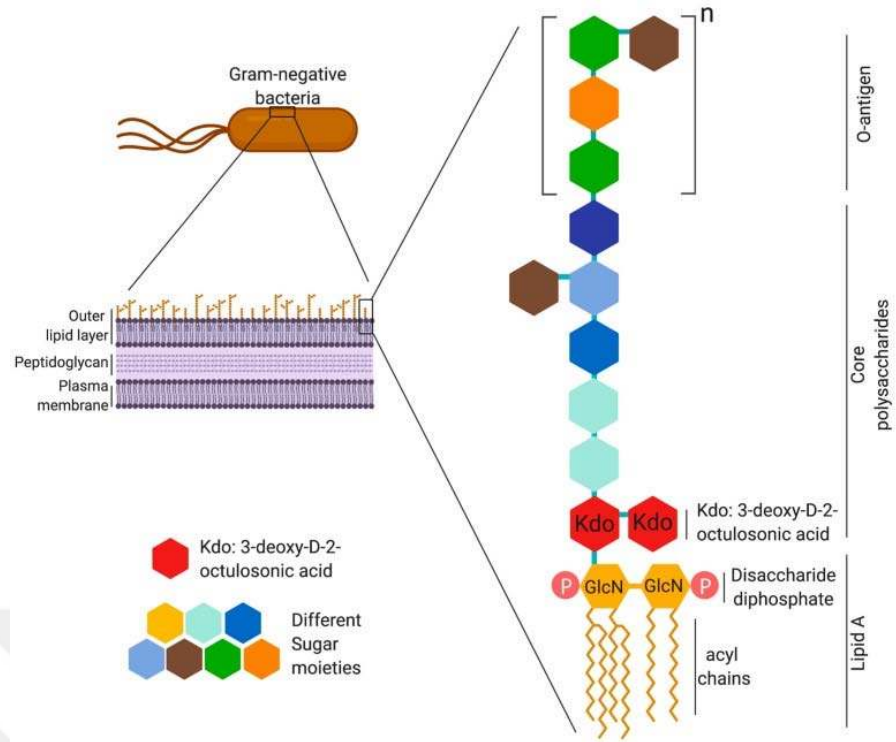
Kompleman sistemi ayrıca, fagositler için opsonin görevi görürler. Fagositler üzerindeki kompleman reseptörlerine opsoninlerin bağlanmasıyla fagositoz gerçekleşir. Opsonin görevini çoğunlukla C3b üstlenir. C3b'nin fagositer hücreler üzerindeki reseptörü CR1'dir. CR1 reseptörüne bağlanan C3b proteini, fagositoz eyleminin gerçekleşmesini tek başına başaramaz ancak, yardımcı olarak görev alır. Bununla birlikte, başka bir kompleman proteini olan C5a, CR1 reseptörüne bağlanarak fagositik aktiviteyi başlatabilir. C3a'da, C5a ile benzer inflamatuvar aktiviteler gösterebilir, ancak asıl görevi kemoaktran olarak lökositlerin inflamasyon bölgesine çekilmesini sağlamaktır. Bunlara benzer şekilde, C3b'nin inaktif formları olan iC3b ve C3dg, reseptörlerine bağlandıklarında tek başlarına fagositozu indükleyebilirler (Charles A Janeway ve ark., 2001).

Kompleman sistemin bir diğer görevi, lokal inflamatuvar yanıtı başlatmak ve kemoaktran görevi görmektir. Sorumlu proteinleri, C3a, C4a ve C5a'dır. Bunlar, reseptörlerine bağlanarak inflamatuvar yanıtı oluştururlar ve anafilaktik şok tablosu oluşturabilmelerinden dolayı anafilatoksin olarak adlandırılırlar (Charles A Janeway ve ark., 2001).

6.4. Lipopolisakkarit

Lipopolisakkarit, gram negatif bakterilerin dış duvarında bulunan, önemli bir endotoksindir. Güçlü bir bağışıklık tepkisi başlatabilir ve bakteriyel enfeksiyonun erken uyarı sinyali olarak hizmet eder. Çok az miktarlardaki LPS, doğal bağışıklık tepkisinin harekete geçmesine sebep olabilir. Lipopolisakkarite verilen yanıt iyi kontrol edilmezse, ölümcül septik şok sendromuna sebebiyet verebilir (Park & Lee, 2013).

Lipopolisakkarit, üç ayrı birimden oluşur; Lipid A (hidrofobik), çekirdek polisakkarit ve hidrofilik yapıda O antijen. Lipid A, lipofilik yapıdadır, ester veya amid bağları ile bir glukozamin omurga dimerine bağlı asil zincirlerinden oluşur. Gram negatif bakterilerin enfekte yapıcı bölgesidir. Tek başına toksisite, mitojenite ve kompleman sistem aktivasyonundan sorumludur. Makrofajlar, monosit ve dentritik hücrelerin yüzeylerinde yer alan TLR'ler ve miyeloid farklılaşma faktörü 2 [MD-2] tarafından tanınırlar (Park vd., 2009; Park & Lee, 2013). Lipid A, kovalent bağlarla çekirdek bölgeye bağlanır. Çekirdek bölge, 3-deoksi-D-mannoz-okta-2-ulosonik asit [Kdo] ve heptoz içerir. Bakteri türleri arasında bu bölge nispeten korunmuş olsada, bazı bakteriler heptozdan yoksundur (Maldonado ve ark., 2016; Valvano ve ark., 2002). O antijeni ya da O polisakkarit, tekrarlayan oligosakkarit birimlerinden oluşur. Bakteri türleri arasında çeşitlilik gösterir ve bakteriye S fenotip ya da R fenotipinin verilmesinden sorumludur. Birçok bakteri türünün konak savunmasından, özellikle komplement sistemden, kaçınmasını sağlar (Maldonado ve ark., 2016).



Şekil 5. Lipopolisakkaritin Yapısı.

(Zamyatina & Heine, 2020).

Bakteri türleri arasında, Lipid A'nın yapısına bağlı olarak immün cevapta değişiklik olabilir. Bazı gram negatif bakteriler, immün cevap oluşturmazken (antagonistik), bazıları güçlü (güçlü agonistik) ve bazıları da zayıf immün cevap (zayıf agonistik) oluşturabilirler. Çoğu gram negatif bakterinin Lipid A'sı, altı açıl kalıntısı taşıyan esterlenmiş fosforile disakkarit yapısından dolayı güçlü immün yanıtın oluşmasını sağlar. Bununla birlikte bazı çalışmalar immün yanıtın oluşmasında Lipid A yapısıyla beraber, çekirdek bölgesinde immün yanıtı oluşturabileceğini göstermiştir (Mazgaen & Gurung, 2020).

Lipopolisakkarit, PAMP sınıfının bir üyesidir ve monositler, makrofajlar, nötrofiller ile dentritik hücrelerin yüzeyinde bulunan TLR4 reseptörleri tarafından tanınırlar. Toll benzeri reseptörler ilk, Toll geninin meyve sineğinin dorsal-ventral ekseninin oluşturulmasında görevli bir gen olarak keşfedilmiş, bununla birlikte meyve sineğinin fungal enfeksiyonu sırasında immün yanıtta yer aldığı görülmüştür. Daha sonrasında insanlardaki homoloğu keşfedilmiş ve "Toll benzeri reseptörler (Toll like receptors)" adını almıştır. İnsanlarda bugüne kadar, TLR1'den TLR10'a kadar

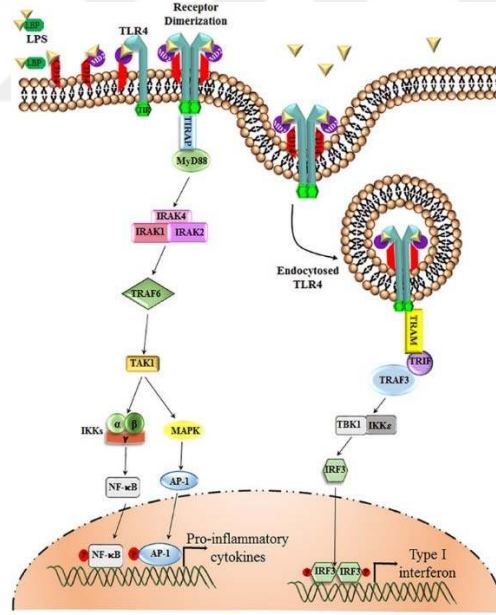
toplamda 10 tane üyesi olduğu keşfedilmiştir. TLR1, TLR2, TLR4, TLR5 ile TLR6 plazma membranında lokalize iken, TLR3, TLR7, TLR8 ile TLR9 endozomlarda bulunur.

Tüm TLR'lerin ekstraselüler kısmı, ligandın bağlandığı bölge olarak görev alır ve lpsin bakımından zengin çoklu tekrarlarla karakterize bir aminoasit terminal alanından oluşur. Sinyalleşme için önemli olan intraselüler kısmı, Toll/IL-1 reseptör (TIR) bölgesini içerir. TLR4, diğerlerinden farklı olarak yapısında MD-2 proteinini bulundurur.

Toll benzeri reseptörü 4'ün, LPS'yi tanınması için MD-2 zorunludur. Lipopolisakkarit bağlayıcı protein [LBP] ve CD-14'ün yardımıyla LPS, MD-2'ye sunulur. Glikoprotein yapıda olan LBP'nin N-terminal ucuna, LPS bağlanır. Oluşan LBP-LPS kompleksine CD-14'ün bağlanmasıyla, LPS LBP'den ayrılır ve CD-14'e bağlanır. CD-14, TLR4-MD-2 kompleksine LPS'nin bağlanmasını kolaylaştırır. Lipopolisakkaritin bağlanması, TLR4'ün yapısında değişimlere sebep olur. TIR bölgesinde gerçekleşen dimerleşme, miyeloid farklılaşma birinci yanıtı 88 [MyD88] ve Toll/IL-1 reseptör alanı içeren adaptör indükleyen interferon- β 'ya [TRIF] adaptör proteinleri tarafından tanınır ve iki sinyal yolu tetiklenir (Ciesielska ve ark., 2021).

Adaptör proteinler tarafından TIR dimerleşmesinin tanınmasının ardından, midozom adı verilen MyD88 ile kinaz ailesinden IL-1R ilişkili kinaz [IRAK] 1, 2 ve 4 moleküllerini içeren kompleksin oluşmasına sebep olur. Ardından IRAK4'ün kinaz alanı otofosforilasyona uğrayarak, IRAK1/2'nin aktifleşmesini sağlar. Midozom kompleksi, TNF reseptörü ilişkili faktör 6 (TRAF6)'ü çekerek aktifleştirir. Oluşan kompleks, Transforme edici büyüme faktörü - β aktif kinaz 1 [TAK-1]'i ve I κ B kinazları α ve β [IKK α/β] işe katılmasını sağlar. IKK α/β sitozolde, B hücreleri inhibitöründe kappa ışık polipeptit gen arttırıcısının nükleer faktörü, alfa (I κ B α) tarafından inaktif konumda tutulan Nükleer Faktör Kappa B [NF- κ B]'yı fosforile ederek aktif konuma getirir. Aktif konumdaki NF- κ B nükleusa geçerek proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi) ekspresyonuna yol açar. Bununla birlikte TRAF-6, mitojenle etkinleşen protein kinaz [MapK] akış aşağı yolağını aktive ederek aktivatör protein-1 [AP-1] transkripsiyon faktörünün nükleusa geçmesine ve bunun sonucunda proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu sağlar. Miyeloid farklılaşma birinci yanıtı 88 yolağı, anti-inflamatuvar sitokin IL-10'un ekspresyonunu sağlayarak inflamatuvar tepkinin sonlanmasına yardımcı olur (Ciesielska ve ark., 2021).

Toll benzeri reseptör 4 aynı zamanda TRIF bağımlı yolağında aktive olmasına sebep olur. TRIF bağımlı yol, TLR4'ün endositoz ile içselleştirilmesini gerektirir. Endozomal TLR4'ün TIR bölgesine, adaptör proteinlerden TRIF ve TRIF ile ilgili adaptör molekülü (TRAM) bağlanır. Oluşan bağlanma sonucunda TNF reseptörü ile ilişkili faktör [TRAF] 3 (TRAF3)'ü aktive eder. TNF reseptörü ile ilişkili faktör 3 aktivasyonu, TANK bağlama kinaz 1 [TBK1] ve onunla ilişkili nükleer faktör kappa B kinaz alt birimi epsilon inhibitörü (IKKε) işe alınmasına ve aktivasyonuna sebep olur. TANK bağlama kinaz 1, interferon düzenleyici faktör [IRF] (IRF3) kompleksinin aktive olmasını sağlar. Daha sonra IRF3 nükleusa ilerler. En sonunda IRF3 ve TBK1 ile aktive olan interferon düzenleyici faktör 7 (IRF7), tip 1 interferonların ve çeşitli kemokinlerin nükleusta ekspresyonunu indükler. TRIF bağımlı yol aynı zamanda reseptör ile etkileşime giren serin/treonin protein kinaz 1 (RIP-1)'inde aktive olmasını sağlar. Reseptör ile etkileşime giren serin/treonin protein kinaz 1, NF-κB'nin geç aktivasyonunu sağlayarak proinflatuar sitokinlerin ekspresyonuna yol açar (Ciesielska ve ark., 2021).



Şekil.6. TLR4 Sinyal Yolağı.

(Firmal ve ark., 2020).

Lipopolisakkarit, gram negatif bakterilerin etkilerini taklit etmesinden dolayı sıklıkla araştırmalarda kullanılmaktadır. Özellikle insanlarda çok az miktarlarda LPS

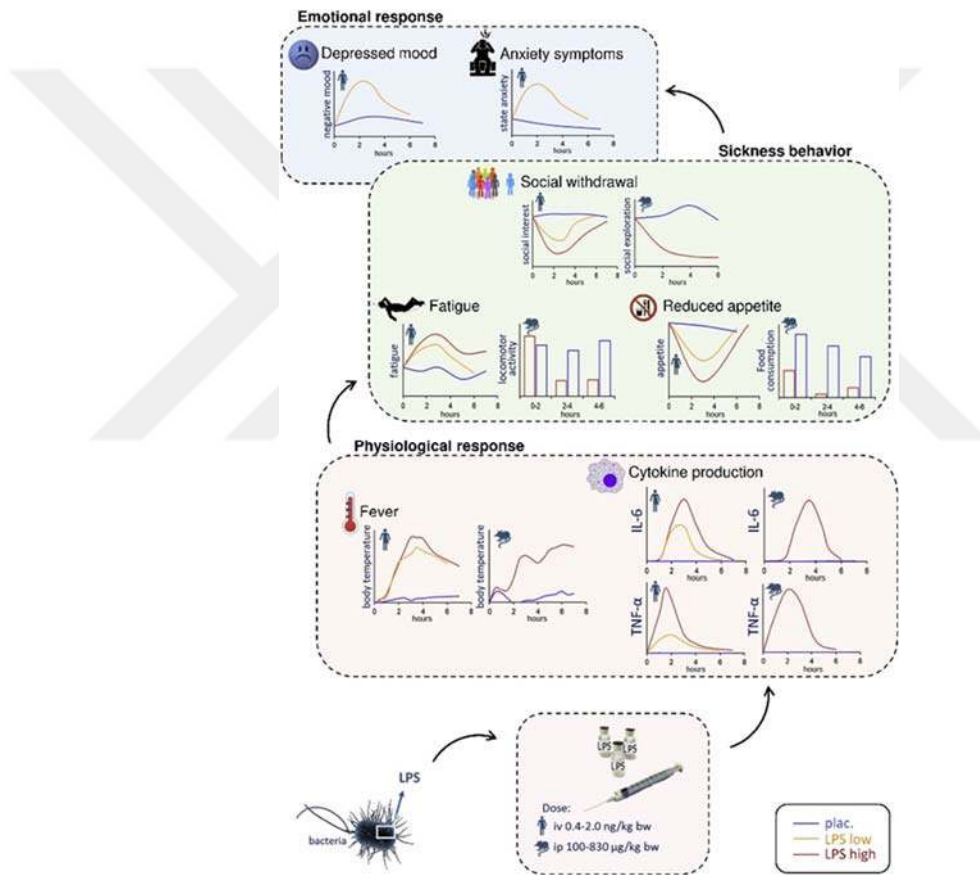
bile, immün yanıtın oluşmasına ve hastalık davranışı olarak adlandırılan konağın savunma sırasında verdiği fizyolojik ve davranışsal tepkilerin açığa çıkmasına sebep olmaktadır. Hastalık davranışı; ateş, iştahsızlık, depresyon, anoreksiya ile sosyal geri çekilme gibi etkilerin görüldüğü durumdur. İnsanlar ve kemirgenler benzer hastalık davranışı tepkileri gösterir (Lasselin ve ark., 2020). alışmalar hastalık davranışının oluşmasında sitokinler (IL-6, TNF- α , IL-1 β) ve prostaglandin E2 [PGE2]'nin etkisi olabileceğini göstermiştir (Harden ve ark., 2008; Palin ve ark., 2008; Poon ve ark., 2015; Skelly ve ark., 2013). Sitokinler, enfeksiyon durumlarında beyin ile iletişime geçerek hastalık davranışına sebep olmaktadır. Bu iletişim, hümoral ve nöral yollarla gerçekleşmektedir. H moral yol, kan-beyin bariyerinden yoksun bölgelerde kandaki sitokinlerin direkt etkisi veya dolaylı olarak bu bölgelerin uyarılması yoluyla sitokin üretiminin artışıyla gerçekleşmektedir (Poon ve ark., 2015). Bununla birlikte LPS'nin kan-beyin bariyerini geçebildiği ve nöroinflamasyona sebep olabileceği gösterilmiştir. Dolayısıyla gerek periferel sitokinlerin beyni uyarması gerekse LPS'nin kan beyin bariyerini geçerek n roinfilamasyona sebep olması sitokin üretiminin artmasına ve hastalık davranışının ortaya çıkmasına sebep olabilmektedir. Sitokinler ayrıca nöral yolları kullanarak da beyni etkilerler. Örneğin; vagus sinirinin abdominal boşluktan inflamatuvar sinyalleri gönderebildiği, hipotalamus ile hipokampüste IL-1 β mRNA ve protein aktivasyonunu arttırabildiği gösterilmiştir (Hosoi ve ark., 2000; Poon ve ark., 2015).

Prostaglandin E2, inflamasyon sırasında damarlarda vazodilatasyona sebep olarak inflamasyon bölgesine immün hücrelerin geçmesine izin verdiği bilinmektedir. İnflamasyon durumunda, lipofilik yapısından dolayı kan beyin bariyerini geçebilir (Poon ve ark., 2015). alışmalar, PGE2'nin inflamasyon sırasında hipotalamusun preoptik alanındaki reseptörlere bağlanarak ateş yanıtını düzenlediğini göstermiştir (Lazarus ve ark., 2007; Nakamura, 2010). Ateşi düzenlemesiyle birlikte, inflamasyon sırasında gıda alımının azalmasında da etkili olabileceği belirtilmiştir (Ohinata ve ark., 2006). Bununla birlikte, inflamasyon sırasında IL-1 β 'nin, PGE2 yokluğuunda ateşi indükleyebileceği bildirilmiştir (Mota & Madden, 2022).

Enfeksiyon sırasında görülen anoreksiyadan beyinde paraventriküler nükleusun kortikotropin salgılayan hormon (CRH) ile arkuat nükleusun α -melanosit uyarıcı hormon [α -MSH] salgılayan nöronlarının etkili olduğu düşünülmektedir (Poon ve ark., 2015). Kortikotropin salgılayan hormonun enfeksiyon sırasında anoreksiya ve gıda alımında azalmada etkili olduğu, benzer etkilerin α -MSH hormonu ile de

indüklenebileceği belirtilmiştir (Goebel ve ark., 2011; Q. Huang ve ark., 1999; Rosenthal ve ark., 1989).

Sistemik enfeksiyon sırasında kemirgenlerde, stresle ilişkili beyin bölgelerinde (merkezi amigdala, paraventrikular nükleus, stria terminalisin bed nükleusu) c-Fos aktivitesinin arttığı gözlemlenmiş, bu sonuçlar davranış deneyleriyle de doğrulanmıştır (Frenois ve ark., 2007; Gaykema & Goehler, 2011; Swiergiel & Dunn, 2007). Son olarak çalışmalar, sitokinlerin beyinde nörotransmitter kimyasını ve nöronların uyarılabilirliğini değiştirebildiği gösterilmiştir (Miller ve ark., 2013; Treadway ve ark., 2019).



Şekil 7. İnsanlarda ve kemirgenlerde hastalık davranışı.

(Lasselin ve ark., 2020).

6.4.1. Lipopolisakkarit, Nöroinflamasyon ve Mikroglia

Nöroinflamasyon; MSS’ndeki çeşitli sitokinlerin, kemokinlerin, reaktif oksijen türlerinin salınımının eşlik ettiği enflamatuvar yanıttır. Merkezi sinir sisteminde

yerleşik bulunan astrositler ve mikroglialar, nöroinflamasyona yanıtta merkezi rol oynar. Bununla birlikte, MSS'ini kendisini patojenlerden korumasını sağlayan kan beyin bariyeri ile çevrilidir. Ancak, bazı patojenler kan beyin bariyerini geçebilir veya yüksek dozda patojenik ajanlara maruz kalma kan beyin bariyerinin geçirgenliğini bozabilir. Örneğin; yüksek doz LPS, kan beyin bariyerini geçirgenliğini bozabilir. Dahası, düşük veya orta doz LPS, kan beyin geçirgenliğini bozmasa dahi, nöroinflamasyona sebep olabilir. Lipopolisakkarit veya lipopolisakkarit kaynaklı periferik sitokinler, kan beyin bariyerinden yoksun beyin bölgelerinde sitokin salınımını indükleyebilir, periferik nöronlar aracılığıyla MSS'e ulaşarak nöroinflamasyona sebep olabilirler (G. C. Brown, 2019).

Mikroglia, erken emrionik dönemde yolk kesesi makrofajlarından türetilen ve MSS'in kan beyin bariyeri oluşmadan, MSS'ni işgal eden, MSS'nin eritromiyeloid kökenli hücreleridir (Ginhoux ve ark., 2010). Mikroglialın hayatta kalması ve proliferasyonunu için, koloni stimüle edici faktör-1 [CSF-1] ve IL-34 gereklidir (Hammond ve ark., 2021). Daha önce de bahsedildiği gibi, nöroinflamasyona yanıtta birincil ve merkezi rol oynarlar. Yüzeylerinde eksprese ettikleri TLR'ler, Nod-benzeri reseptörler ve C tipi lektin reseptörler, scavenger reseptörleri, Fc reseptörleri ve kompleman reseptörleri sayesinde patojenlerin tanınmasında, inflamatuvar yanıtın oluşmasında ve debrisin fagositozunun sağlanmasında görev alırlar (Colonna & Butovsky, 2017; Skrzypczak-Wiercioch & Sałat, 2022).

Lipopolisakkaritin mikroglia tarafından aktivasyonu, mikroglia fenotipinde değişime sebep olur. Mikroglia klasik olarak, M1 ve M2 fenotipi olarak karakterize edilir. M1 fenotipi, proinflamatuvar mikroglia olarak bilinir ve LPS'ye yanıtta ilk görülen mikroglia fenotipidir. M1 mikroglia, proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salgılanmasına yol açar (Colonna & Butovsky, 2017). Bu sayede inflamasyon görülür. M2 fenotipi, IL-4 ve IL-13 gibi M2 fenotipi, IL-4 ve IL-13 gibi anti-inflamatuvar sitokinler tarafından aktive edilir. IL-10 ve TGF- β gibi anti-inflamatuvar sitokinlerin, insülin-benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), fibroblast büyüme faktörü (FGF), koloni-stimüle edici faktör-1 (CSF-1) ve bazı nörotrofik büyüme faktörlerini üretir (Colonna & Butovsky, 2017; Guo ve ark., 2022). M2 mikroglia hücre kalıntıların ve yanlış katlanmış proteinlerin fagostizounu teşvik eder, hücre dışı matriks yeniden yapılanmasını ve doku onarımını destekler. Nörotrofik faktörlerle nöronun hayatta kalmasını sağlar (Guo ve ark., 2022).

Lipopolisakkarit, mikroglianın yüzeyindeki TLR4 reseptörlerine bağlanarak, proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1 β , TNF- α , IL-6 gibi), reaktif oksijen türevleri ile sitokrom c oksidaz 1 (COX-1), sitokrom c oksidaz 2 (COX-2) gibi inflamatuvar mediyatörler salgılar. Bu şekilde mikrogliya, inflamasyon yanıtının oluşmasına ve hasarlı bölgenin veya patojenlerin temizlenmesini sağlarlar. Bununla birlikte, mikrogliadan salınan bu maddeler kısa süreli inflamasyon yanıtında MSS'ni korumada başarılı olabildiği gibi uzamış ya da aşırı inflamasyon durumlarında nöronların ölümüne ve hatta hasarlı olmayan hücrelerin bile fagositozuna sebep olabilirler (Shabab ve ark., 2016).

Lipopolisakkarite verilen yanıtta mikrogliadan salınan ve periferden MSS'ni istila eden sitokinler, inflamasyonun oluşmasına katkı sağlarlar. Sitokinler, yararlı olabildikleri gibi uzamış ya da aşırı miktarlarda olmaları, nöronlarda apoptozu indükleyebilirler. Proinflamatuvar sitokinlerden TNF- α ve IL-1 β reseptörlerine bağlanarak apoptozu indükleyebilirler. İntraselüler ölüm domaini içeren TNF- α reseptörleri TNFR1, TNFR2 ve CD-95 aracılığıyla hücrelerin ölümüne yol açar. Bir diğer apoptotik sitokin olan IL-1 β , IL-1R1 reseptörüne bağlandığında, TNF- α ile benzer etkileri göstererek hücreler üzerinde etkili olurlar (Shabab ve ark., 2016).

Lipopolisakkarit, TLR4 reseptörüne bağlandığında, mikrogliya tarafından reaktif oksijen türevlerinin üretime sebep olabilirler. Reaktif oksijen türevleri, eşleşmemiş bir elektron taşıyan atom ya da moleküllerdir. Mitokondriler ana üretim kaynaklarıdır. Lipopolisakkarit, mikrogliada nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz 2 (NADPH oksidaz 2) transkripsiyonunun yukarı regülasyonunu sağlayarak reaktif oksijen türevlerinin üretimine yol açar. Aşırı reaktif oksijen türevleri üretimi oksidatif strese yol açarak, nöronlarda membran bütünlüğünün bozulmasına, DNA hasarına ve proteinlerin bütünlüğünün bozulmasına sebep olurlar. Lipopolisakkarit, mikrogliada indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ekspresyonuna artmasına ve NO üretimine yol açar. Ayrıca, TNF- α , IL-1 β ve IFN- γ NO üretimini sağlayabilirler. Aşırı NO ve reaktif oksijen türevlerinin üretimi, nitroksidatif strese sebep olur. Bu da nöronal sağkalımın bozulmasına ve nöronların ölümüne yol açar (Shabab ve ark., 2016).

Mikrogliya inflamasyon ve homostatik koşullarda çeşitli sinyal molekülleri aracılığıyla strese giren, apoptotik nöronların veya sinapsların fagositozunu sağlar. Bu sinyal molekülleri, “find me”, “eat me” ve “don't eat me” olarak sınıflandırılmışlardır. “Find me” sinyalleri, mikroglianın gerekli bölgeye migrasyonunu sağlayan

sinyallerdir. Fraktalkin ve ATP, “find me” sinyallerinin aktivasyonuna sebep olurlar. Fraktalkin, mikroglia'daki fraktalkin reseptörüne bağlanan, mikroglia üzerinde kemoatran etki gösteren bir proteindir. Nöronlardan ve sinapslardan salınırlar (Butler ve ark., 2021). Çalışmalar fraktalkin nakavt farelerde, mikroglial migrasyonun azaldığını ve mikroglial gelişim sırasında sinapsları budamasında azalmayı veya gecikmeyi indüklediğini göstermiştir (Fuhrmann ve ark., 2010; Pagani ve ark., 2015). Bir diğer “find me” molekülü olan ATP, ADP'ye dönüştürülerek, mikroglialın P2Y₁₂ reseptörü aracılığıyla migrasyonunu sağlar. Gelişim sırasında P2Y₁₂ reseptörünün, mikroglia aracılı sinaptik budamayı gerçekleştirdiği gösterilmiştir (Butler ve ark., 2021).

Fosfotidilserin, kalretikulin ve uridin difosfat (UDP) mikroglia üzerinde “eat me” sinyali olarak etki gösterirler. “Eat me” sinyalleri, mikroglial fagositozun gerçekleşmesini sağlarlar. Fosfotidilserin hücre membranının açığa çıktığında, mikroglia üzerinde eksprese edilen miyeloid hücreler üzerinde eksprese edilen tetikleyici reseptör 2 (TREM2) ya da G protein eşlikli reseptör 56'ya bağlanarak mikroglialın fagositozunu indükleyebilir. Bununla birlikte dolaylı olarak, Proto-onkogen tirozin kinaz MER (MerTK) veya vitronektin reseptörlerine bağlanarak fagositozu indükleyen opsoninlerden, Gas6 veya süt yağı globülü-EGF faktör 8 proteini (MFG-E8)'e bağlanırlar. Gelişim sırasında fosfotidilserin, sinapslarda açığa çıkarak mikroglial fagositozu aktive eder. Kalretikulin, mikroglia üzerindeki LDL reseptör ilişkili protein 1 (LRP1) reseptörü yoluyla nöronların fagositozunu sağlar. UDP, hasarlı nöronlardan salındıklarında, mikroglia üzerindeki P2Y₆ (P2Y purinoreseptör 6) reseptörünü aktive ederek, mikroglialın nöronları fagosit etmesine sebep olur (Butler ve ark., 2021).

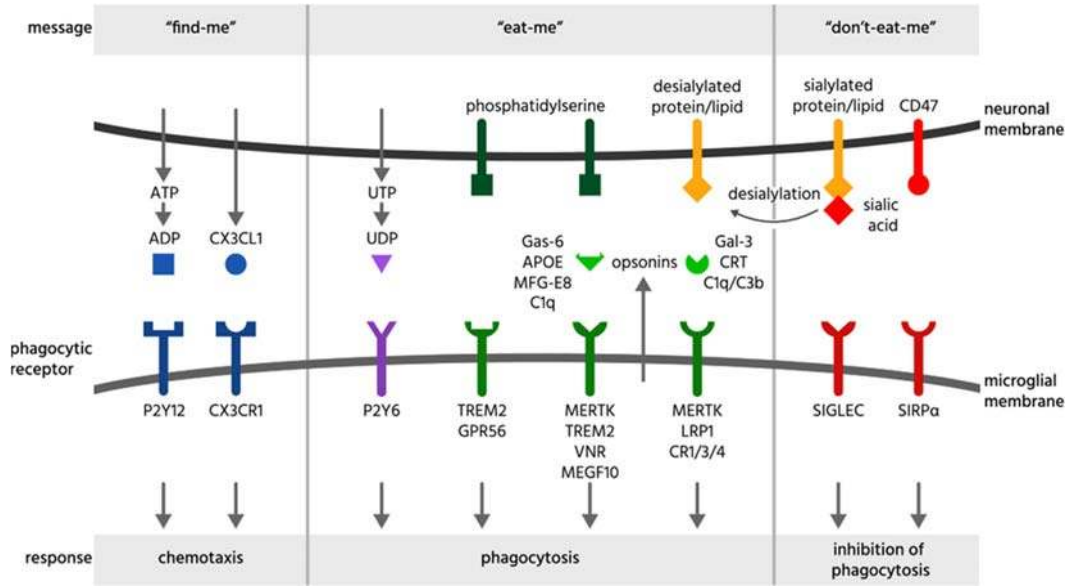
“Dont eat me” sinyalleri, CD47 ve sialik asit tarafından aktive edilir. Bu sinyaller, mikroglia üzerindeki reseptörlerini aktive ederek, mikroglialın nöronları ve sinapsları fagosit etmesini inhibe ederler. Örneğin; CD47, sinyal regülatörü protein gama (SIRP γ)'yı aktive ederek, nöronların fagositozunu önler. Nöronların yüzeyin bol miktarda bulunan sialik asit, mikroglia üzerindeki sialik asit bağlayan immünoglobulin tip I lektin (Siglec) aktive ederek veya bazı opsoninlerin (C1q, C3b ve galektin-3) bağlanmasını önleyerek mikroglial fagositozu inhibe eder (Butler ve ark., 2021).

Mikroglialın sinyal hedefleri dışında, kompleman proteinleri hem gelişim sırasında hem de patolojik koşullarda, mikroglia aracılı fagositozda opsonin görevi görürler. Kompleman proteinleri sinapslara, dendritlere ve apoptotik nöronlara

bağlanarak, onları işaretlerler. Klasik yolda, C1q, hücre yüzeyinde birikir, C2'nin ve C4'ün fragmanlarına ayrılmasına sebep olur ve C2a ile C4b'nin birleşmesiyle C3 konvertaz kompleksinin oluşmasına aracılık eder. Bilindiği üzere C3 konvertaz, C3'ü C3a ve C3b olarak fragmanlarına ayırır. C3a mikrogia için kemoaktrın görevi görürken, C3b sinapsları ve nöronları opsonize eder (Butler ve ark., 2021).

Mikroglial fagositoza, alternatif yolda yardımcı olur. Alternatif yolda bilindiği üzere, C3 kendiliğinden hidrolize olur ve faktör B'ye bağlanır. Faktör B, faktör D tarafından fragmanlarına ayrılır ve faktör Bb ile hidroliz C3, C3 konvertaz formunu oluştururlar. Oluşan kompleks, klasik yolda görüldüğü gibi C3'ü fragmanlarına ayırır ve C3a ve C3b aynı şekilde mikrogia üzerinde etkili olurlar (Butler ve ark., 2021).

Patolojik durumlar dışında mikrogia, sağlıklı beyinde nörojenez, miyelinazasyon, anjiyogenez ve sinaptik budama gibi görevlere sahiptir. Sürekli olarak, MSS'indeki değişiklikleri takip eder. Nörogelişimsel süreçte rol alırlar. Fetal beyin gelişimi sırasında mikrogia, gelişmekte olan serebral korteksin subventriküler bölgesindeki nöral prekürsör hücrelerin fagositozu yoluyla, nöral öncü hücre havuzunun boyutunu düzenler (Cunningham ve ark., 2013; Mattei & Notter, 2020). Bununla birlikte, ön beyinde nöral devrelerin düzenlenmesinde rol oynar (Squarzone ve ark., 2014). Postnatal gelişim sırasında mikrogia, çeşitli proinflatuar sitokinlerin (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ) salınımı yoluyla gelişmekte olan ön beyin subventriküler bölgesinde, nöron ve oligodendrosit üretimini uyarır (Shigemoto-Mogami ve ark., 2014). Erken postnatal dönemde apoptotik hücrelerin fagositozuyla, gelişimsel hücre ölümünü de kontrol ettiği gösterilmiştir (Wakselman ve ark., 2008). Ergenlik dönemindeki sıçanlarda yapılan bir çalışmada, mikroglianın prefrontal korteksteeki eksitatör sinapsların presinaptik ve postsinaptik elemanlarını fagositte ettiği gösterilmiştir (Mallya ve ark., 2019). Yetişkin beyinde mikrogia davranış, öğrenme ve hafıza için gereklidir (Rogers ve ark., 2011; Sierra ve ark., 2010; Zhan ve ark., 2014).



Şekil 8. Mikroglia Sinyal Molekülleri.

(Butler ve ark., 2021).

7. ŞİZOFRENİ

Şizofreni, erken gelişim döneminde ortaya çıkan, kronik, güçten düşürücü yaygın bir psikiyatrik hastalıktır. İlk belirtiler genellikle ergenlik döneminde ortaya çıkar. Şizofrenili bireyler, pozitif (varsanılar, sanrılar), negatif (asosyallik, aloji, anhedoni vs) ve bilişsel semptomlar gösterirler. Dünya çapında yaklaşık 20 milyon kişinin bu hastalıktan etkilendiği düşünülmektedir (American Psychiatric Association, 2013).

7.1. Şizofreni Epidemiyolojisi

Şizofreninin tüm toplumlarda görülme sıklığı %1 olarak ifade edilir, bununla birlikte toplumların demografik özellikleri, sosyoekonomik durumları gibi farklı özellikleri sebebiyle bu oran değişiklik gösterebilmektedir (Kırlı & Binbay, 2021). Örneğin, Finlandiya’da yapılan geniş çaplı bir çalışmada şizofreni yaygınlığı %0,87 bulunmuştur (Perälä ve ark., 2007). Başka bir çalışmada, 1990-2013 yılları arasındaki yaşam boyu yaygınlık araştırmalarını incelemiş ve yaygınlık ortancasını 4,8/1000 kişi olarak bildirmiştir (Simeone ve ark., 2015). Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise şizofreni yaygınlığı 8,9/1000 kişi olarak hesaplanmıştır. (Binbay ve ark., 2011)

Şizofrenin başlangıç yaşı cinsiyetler arasında farklılıklar gösterir. Ancak, genel olarak başlama yaşı 15-25 yaş aralığında başladığı kabul edilir. Erkeklerde başlama yaşı 19 iken, kadınlarda 23 yaş olarak kabul edilir (Häfner ve ark., 1998).

Cinsiyetler arası görülme sıklığı ve yaygınlığı arasında fark olup olmadığı konusunda farklı sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Sıklıkla erkeklerde görülme sıklığı ve yaygınlığı kadınlara göre daha fazla ifadesi kullanılır. Bununla birlikte, kadın ve erkek bireyler arasında eşit yayılım göstermektedir (Sadock BJ ve ark., 2015). Ancak şizofreni seyri erkeklerde, kadınlara göre daha kötü ilerliyor gibi görünmektedir.

7.1.1. Şizofreni Risk Faktörleri

Şizofreninin etiyojisi henüz tam olarak aydınlatılmamış olsa da genetik ve çevresel risk faktörlerinin etkili olduğuna dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır.

7.1.1.1. Genetik Etkenler

Günümüze kadar yapılan genetik çalışmalar sayesinde şizofreninin kalıtsal bir hastalık olduğu görülmüştür. Genetik etkenlerin hastalığın meydana gelişinde %80'lik bir katkı sağladığı bildirilmiştir (Tandon ve ark., 2008). Yapılan aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları sonucu ne kadar çok gen paylaşılsa o kadar çok hastalık geliştirme riskinin arttığını göstermiştir (Sullivan ve ark., 2012; van Os & Kapur, 2009). Örneğin; çift yumurta ikizleri genetik materyallerinin %50'sini paylaşırlar ve bir ikizde şizofreni varsa, diğerinin hastalığa yakalanma riski %10-15 oranında artış gösterir (Gottesman ve ark., 1987). Tek yumurta ikizleri %100 aynı genetik mirasa sahiplerdir ve şizofreni riski %40-50 oranına kadar yükselir (Sullivan ve ark., 2003). Danimarka'da yapılan bir araştırmada her iki ebeveyni şizofreni tanısı alan bireylerin hastalığa yakalanma riskinin %27,3 olduğu görülmüştür (Gottesman ve ark., 2010).

Şizofreni hastalığında etkili genleri ortaya çıkarabilmek için yapılan çalışmalarda, kromozom anomalilerinin varlığı, genomda kopya sayısı varyantlarının [CNV] ve tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) çeşitli dağılımları, anormal DNA metilasyonu gibi faktörlerin etkili olduğunu göstermiştir (Cacabelos & Martínez-Bouza, 2011; Lupták ve ark., 2021). Tek nükleotid polimorfizmlerinin, şizofreninin kalıtılabilirliği hakkında bilgi verirken, CNV şizofrenideki patojenik faktörlerin anlaşılmasına izin verir.

Şizofrenide 30'dan fazla genom çapında tarama ve iki meta-analiz yapılmıştır. Bunlar şizofreni risk genlerini barındıran 8p21-22 ve 22q11-12 kromozal bölgelerini

saptamıştır (Badner & Gershon, 2002; Lewis ve ark., 2003; Tandon ve ark., 2008). Ayrıca yapılan çalışmalarla, şizofrenide rol oynayabilecek bazı genler tanımlanmıştır. Bunlar nörogulin-1, disbindin D1-D4 dopamin reseptörleri, şizofrenide bozulmuş 1 [DISC-1], katekol-o-metil transferaz (COMT) ve metabotropik glutamat reseptör 3'tür (Tandon ve ark., 2008).

Uluslararası çapında 2014 yılında GWAS yürütülmüş, 108 farklı genomik risk lokusu tespit edilmiştir. Bu çalışmadan çıkan ilginç sonuçlardan biri, kromozom 6'da yer alan MHC lokusundaki genetik varyantların tanımlanmasıydı (Ripke ve ark., 2014). Majör histokompatibilite kompleksi, kromozom 6'da dört megabazlık kısmı kaplayan, bağışıklıkla ilgili pek çok işlevde yer alan 400'den fazla gen kodlar (Foley ve ark., 2017). Majör histokompatibilite kompleksi geninin şizofreni ile ilişkisinin bulunması, şizofreni patofizyolojisinde immünolojik yolların araştırılmasına verilen önemi arttırmıştır.

7.1.1.2. Çevresel Etkenler

Şizofreni gelişiminde çevresel etkenler önemli risk faktörü olarak tanımlanır. Hastalığın başlangıcında ve gelişiminde gen-çevre etkileşimi önemlilik arz ettiği ifade edilir. Yakın zamanda şizofreni için risk faktörlerini ve periferik biyobelirteçlerin belirtildiği bir meta-analizde, obstetrik komplikasyonların öyküsü, yetişkinlikte veya çocuklukta stresli olaylara maruz kalma, esrar kullanımı ve serum folat düzeyi ile ilişkili güçlü kanıtlar göstermiştir (Belbasis ve ark., 2018; Lupták ve ark., 2021).

Gebelik sırasında gelişen olumsuz olaylar, bebeğin nörogelişimine etki ederek, ileride şizofreni gelişmesine sebebiyet verebilir. Örneğin; annenin yetersiz beslenmesi ve vitamin eksikliklerinin şizofreniye yol açabileceği ileri sürülmüştür (Mackay-Sim ve ark., 2004). Ayrıca acil sezaryen, gebelik sırasında kanama, preeklamsi ve düşük doğum ağırlığı da şizofreni ile ilişkilendirilmiştir (Hultman ve ark., 1999; Lahti ve ark., 2014; Mittal ve ark., 2008). Gebelik sırasında viral, bakteriyel ya da paraziter bazı patojen ajanlara maruz kalma ile şizofreni arasında ilişki bulunmuştur (A. S. Brown & Derkits, 2010; Khandaker ve ark., 2013; Yolken ve ark., 2017).

Çocukluk çağında yaşanan olumsuz deneyimlerin, ileride şizofreni geliştirme riskini arttırdığına dair çalışmalar vardır. Örneğin; ebeveyn kaybı, ebeveynlerin ayrılığı ve ebeveynlerden ayrı kalma ile şizofreni arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Fiziksel ve psikolojik ihmal ile cinsel, fiziksel ve patolojik istismar şizofreni ve psikoz riskini 3 ile 8 kat arttırmaktadır (Clarke ve ark., 2013; Varese ve ark., 2012).

Madde kullanımı ve şizofreni arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Amfetamin ve kokain gibi psiko-uyarıcılar, psikoza sebep olabileceğine dair bazı kanıtlar sunulmuştur (Sara ve ark., 2014). Özellikle esrar kullanımının, şizofreni riskini arttırdığına dair güçlü kanıtlar mevcuttur (Marconi ve ark., 2016; Moore ve ark., 2007; Zammit ve ark., 2002). Esrar kullanma miktarı ve kullanma süresinin, psikoz gelişme riskini 4 kat arttırdığı görülmüştür (Marconi ve ark., 2016).

7.2. Şizofreni Belirtileri

Şizofreni mental ve sosyal işleyişi bozan, hasta ve yakınları için yıkıcı sonuçları olabilen nöropsikiyatrik bir bozukluktur. Genellikle ergenlik dönemiyle birlikte, ilk belirtiler görülmeye başlar. Belirtiler pozitif, negatif ve bilişsel olmak üzere üç kategori altında incelenir. Pozitif belirtiler; varsanılar ve sanrılar, negatif belirtiler; sosyal geri çekilme, istek, motivasyon ve duygu kaybı, bilişsel belirtiler; dikkat, işlem belleği, sözel ve görsel öğrenmede bozulma gibi hastaları çok yönlü olarak etkileyebilen semptomlardır.

7.2.1. Pozitif Belirtiler

Pozitif belirtiler, hastalarda en sık ve kolay gözlenebilen, var olan gerçeğin çarpık algılandığı belirtiler bütünüdür. Sanrılar ve varsanılar olmak üzere iki kategori altında incelenir.

Varsanı, bir uyarı olmadan algının olması durumudur. İşitme, görme, dokunma, koku ve tat gibi beş duyunun varsanısı olabilir (Erol & Kılınçaslan, 2021). Bunlardan görsel ve işitsel varsanılar, şizofreni hastalarında diğer varsanılardan daha sık görülür (Karakuş ve ark., 2017). Varsanıların içeriği çoğunlukla, toplumların kültürel alt yapılarından etkilenir (Erol & Kılınçaslan, 2021).

Sanrılar gerçeklikten kopuk, yanlış çıkarımlara dayanan, inanışlar bütünüdür. Sanrıların içeriği çoğunlukla, hastaların genel durumları ve çevresel etmenlerden etkilenir (Erol & Kılınçaslan, 2021). En sık görülen sanrılar, perseküsyon (kötülük görme) ve referans (alınanlık) sanrılarıdır. Bunun dışında düşünce okunması, düşünce sokulması, düşünce yayılması, büyüklük ve kıskançlık gibi sanrılarda hastalarda görülmektedir (Erol & Kılınçaslan, 2021; Karakuş ve ark., 2017).

7.2.2. Negatif Belirtiler

Negatif belirtiler, hayat boyu devam edebilen yaşam kalitesini kötü etkileyen belirtilerdir. Normal/olağan işlevlere karşı gösterilen ilgi ve istekte kayıp veya azalma, duygu ve davranışların azalması ya da kaybolması ile karakterizedir. Duygulanımda düzleşme, aloji (konuşmada azalma), avolusyon (kalkışmama), anhedonia ve asosyallik ile kendini gösterir (Karakuş ve ark., 2017).

Duygulanımda düzleşme, konuşma ya da beden dili ile duyguların ifadesinin azalması olarak tanımlanmaktadır (Erol & Kılınçaslan, 2021).

Aloji, konuşma miktarında azalma, konuşma sırasında verilen yanıtların azalması ile kendiliğinden konuşmada azlık olarak ifade edilir (Erol & Kılınçaslan, 2021).

Avolusyon, bir amaca yönelik davranışları başlatmakta ve yürütmekte eksiklidir (Erol & Kılınçaslan, 2021).

Anhedoni, haz duygusunu yaşamada ve beklentisinde azalma ile ilişkilidir ve şizofreni hastalarında genellikle yaklaşan etkinlikler için beklenti sırasında haz deneyimi azalır (Erol & Kılınçaslan, 2021).

Asosyallik, hastaların aile, akraba ve arkadaş gibi sosyal çevresiyle kurdukları iletişimde azalma belirtisidir. Sosyal iletişimde bozulmalar ilk çıkan belirtilerden biridir (Erol & Kılınçaslan, 2021).

7.2.3. Bilişsel Belirtiler

Bilişsel belirtiler dikkat, algı, işlem belleği, karar alma yetisi, sorun çözme yetisi ile sözel ve görsel öğrenmede bozuklukları kapsamaktadır. Şizofrenide görülen bilişsel belirtiler, hastalığın başlangıcından itibaren her evrede görülür. Bilişsel işlevlerde bozulmaların, negatif belirtiler ile de ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Bilişsel işlevler hastaların psikososyal işlevselliğini ve yeterliliğini önemli derecede etkilediği için önem arz eder (Erol & Kılınçaslan, 2021).

7.3. Şizofrenide Nörogörüntüleme

Şizofrenide nörogörüntüleme, hastalığın bilişsel, duygusal ve davranışsal etkilerinin nöral belirtilerini, yapısal, fonksiyonel ve moleküler düzeyde görüntülenmesini sağlar. Son zamanlarda şizofreninin nörogelişimsel hipotezine artan ilgiyle birlikte, nörogörüntüleme çalışmaları belirtiler ortaya çıkmadan meydana gelen nöral değişimleri de tespit etmeyi amaçlamaktadır (Keshavan ve ark., 2020).

Şizofreni çalışmalarında başvuru alan farklı pek çok yapısal, fonksiyonel ve moleküler nörogörüntüleme yöntemleri bulunmaktadır. Örneğin; yapısal nörogörüntüleme, bilgisayarlı tomografi [BT] ve MRG gibi yöntemleri içerir ve beyindeki hacim değişikliklerini inceler. Fonksiyonel MRG, bilişsel ve duygusal süreçlerde yer alan beyin bölgelerinin görüntülenmesini sağlar. Moleküler düzeyde görüntülemeler ise PET ve tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi [SPECT] teknikleriyle incelenmektedir (Polat & Gönül, 2021).

Şizofreni hastalarından elde edilen yapısal nörogörüntüleme çalışmaları sıklıkla hipokampus, amigdala, talamus, nükleus akkumbens ve intrakranial hacimde azalma ile pallidum ve lateral ventrikül hacminde artma bildirmektedir (van Erp ve ark., 2015). Ventrikül hacim artışı hastalık süresince ilerleyici bir prognoz gösterir (Polat & Gönül, 2021). Bununla birlikte, özellikle frontal ve temporal lob bölgelerinde kortikal alanda gri madde hacminde azalmalar bildirilir (van Erp ve ark., 2018). Şizofreni hastalarının, çeşitli beyin bölgelerini birbirine bağlayan beyaz madde bağlantılarında da bozulmalar olduğu belirtilmektedir. Beyaz madde mikroyapısı, DTG yöntemi ile görüntülenir ve FA ölçümü ile su moleküllerinin beyaz maddedeki serbest yayılma derecesi incelenir (Keshavan ve ark., 2020). Aksonal yapıdaki bozulmalar sonucunda su moleküllerinin difüzyonunda azalmalar görüleceğinden, FA değerinde sıfıra doğru azalmalar görülmektedir (Polat & Gönül, 2021). Özellikle temporal ve frontal loblarda, FA değerinin düşük olduğu bildirilmektedir (Kubicki & Shenton, 2014; Zalesky ve ark., 2011). Yakın tarihli bir meta-analiz çalışmasında ise, sadece temporal ve frontal lobda değil, neredeyse tüm beyin bölgelerindeki beyaz madde yapılarında FA düşüklüğü gösterilmiştir (Kelly ve ark., 2018).

Fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmalarından elde edilen bulgular, şizofreni hastalarının bazı beyin bölgelerindeki aktivasyon farklılıkları olduğunu tespit etmiştir; prefrontal korteks, serebellum, talamus ve temporal korteks çalışmalardan elde edilen beyin bölgeleridir (Polat & Gönül, 2021). Şizofreni hastalarında hipofrontalite bulgusu gözlemlendiği, birkaç meta-analiz çalışmasında bildirilmiştir (Glahn et al., 2005; Hill ve ark., 2004). Ayrıca diğer çalışmalar, azalmış ventromedial prefrontal korteks, sol hipokampus, posterior singulat korteks ve precuneus aktivitesi ile bilateral lingual girusta artmış aktivasyon göstermiştir (Kühn & Gallinat, 2013).

Şizofrenili hastalarda moleküler görüntüleme yöntemleri kullanılarak, beyin kimyasında veya reseptörlerde değişimler saptanmıştır. Pozitron emisyon tomografisi, SPECT ve MR Spektrofisi görüntüleme çalışmaları sıklıkla kullanılan yöntemlerdir

(Polat & Gönül, 2021). Pozitron emisyon tomografisi görüntüleme yönteminin kullanıldığı bir meta-analizde, serotonin reseptörlerinden 5-HT₁ 'in orta beyin ve ponsta azaldığını, 5-HT₂ reseptörünün ise neokortekste daha az olduğunu göstermiştir (Nikolaus ve ark., 2016). Pozitron emisyon tomografisi ve MR Spektrofisinin kullanılarak glutamat sisteminin incelendiği çalışmaların gözden geçirmesinde, şizofrenide NMDA reseptörünün fonksiyonunda azalma bildirilmiştir (Poels ve ark., 2013). Pozitron emisyon tomografisi çalışmaları, şizofreninin dopamin hipotezini destekleyici veriler sunmaktadır (Abi-Dargham ve ark., 2000; Stone ve ark., 2009).

7.3.1. Medial Prefrontal Korteks ve Şizofreni

Medial prefrontal korteks, kortikal ve subkortikal bölgelerden bilgi alan ve bu bilgilerin işlenerek cevap verilmesinde görevli korteks bölgesidir. Bilişsel süreçlerde, duyguların düzenlenmesinde, motivasyon ve sosyallikte merkezi rol oynar (Xu ve ark., 2019). Medial prefrontal kortekste gerçekleşen olumsuzluklar, depresyon, şizofreni, anksiyete gibi çeşitli hastalıklarda rol oynar.

Kemirgen medial prefrontal korteksinin primat anterior singulat korteks ve dorsolateral prefrontal korteksinin homoloğu olduğu düşünülüyor (Seamans ve., 2008). Anatomik olarak dorsalden ventrale doğru, anterio singulat korteks, prelimbik korteks ve infralimbik kortek yapılarından oluşur. Bu bölgeler beyindeki pek çok kortikal ve subkortikal bölgelerden eksitator inputlar alır ve outputlar gönderir. Dahası, lokal devrelerle bu bölgeler birbirleriyle iletişim halindedir (Anastasiades & Carter, 2021).

Medial prefrontal korteks, çeşitli hücre tiplerini ve bağlantılarını içeren altı katmandan meydana gelir. Bu katmanlar I'den VI'ya kadar numaralandırılmıştır. Katmanlarda bulunan hücre gruplarının %80-90'ı eksitator piramidal nöronlardır ve %10-20'ni GABAerjik internöronlar oluşturur (Xu vd., 2019). Medial prefrontal korteksin eksitator projektör nöronları, intretelensefalik (IT), piramidal-trakt benzeri (PT) ve kortikotalamik (CT) hücrelerden oluşur. Bu hücreler uzak bölgelere projekte olabildiği gibi, kendi aralarında da iletişim halindedir. İternöron hücre grupları ise, parvalbumin (PV+), somatostatin (SOM+) ve vazoaaktif intestinal peptid (VIP+) içerir (Anastasiades & Carter, 2021).

Medial prefrontal korteks, korteksle, talamusla, clasturumla, basolateral amigdala ve ventral tegmental alanla karşılıklı iletişim halindedir. Striatum ve periaqueductal gir maddeye output gönderir ve ventral hipokampüsten inputlar alır (Anastasiades &

Carter, 2021). Limbik ve kortikal bölgelerden gelen inputlar çoğunlukla yüzeysel katman I ve II/III'ü hedefler. Özellikle, talamokortikal bölgelerden gelen inputlar, duyu, bilinç ve algılama süreçlerinde rol oynarlar. Medial prefrontal korteksin outputları, visseral, otomatik, bilişsel ve limbik işlevleri kontrol ederler (Xu ve ark., 2019).

Frontal korteksteki yapısal ve işlevsel bozulmalar şizofreni patolojisinde rol oynar. Şizofrenide görülen, bazı bilişsel ve negatif semptomlar medial prefrontal korteksteki bozulmalar ile ilişkilendirilmiştir (Xu ve ark., 2019). Mediodorsal talamus ile medial prefrontal korteks arasındaki bağlantılarda azalma, şizofrenide görülen çalışma belleğindeki bozulmalara atfedilmiştir (Bolkan ve ark., 2017). Bununla birlikte, şizofreni hastalarının medial prefrontal kortekslerinde dopamin salınımında azalma görülmüştür (Xu ve ark., 2019).

7.4. Şizofreni ve Nöroinflamasyon

Şizofreninin nasıl başladığı ve ilerlediği günümüzde hala belirsizliğini koruyor. Bugüne kadar, pek çok çalışma şizofreni etiyolojisini aydınlatabilmek ve yeni tedavi seçenekleri sunabilmek için ortaya çeşitli hipotezler atmıştır. Bunlardan biri, son zamanlarda ilgi uyandıran bir hipotez olan, şizofreni ve immünolojik süreçlerin incelendiği araştırmalardır.

Şizofreninin immünolojik hipotezi, 2014 yılında GWAS çalışmalarında elde edilen veriler ile, MHC lokusuna ve özellikle C4'ü kodlayan bölgeye vurgu yapmıştır (Ripke ve ark., 2014). Majör histokompatibilite kompleksi lokusu, kromozom 6'da bulunan ve immünolojik süreçlerle ilgili çok sayıda gen kodlayan, 3,6 megabazlık bölgedir (Comer, Carrier ve ark., 2020). C4, kompleman sistemin bir parçasıdır ve dolayısıyla akıllara kompleman sisteminde şizofrenide rol oynayabileceğini getirir. Kompleman sistem, homeostatik koşullar altında, MSS hücreleri tarafından ifade edilmekte ve homeostazın düzenlenmesi, sinaptik budama ile debrisin kaldırılmasında görev almaktadır (Comer, Carrier ve ark., 2020). Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları, C4'te yapısal varyantları keşfetmiştir. Bununla birlikte, C4A ekspresyonundaki artışın, şizofreni gelişiminde bir risk faktörü olabileceği belirtilmiştir (Sekar ve ark., 2016). Aynı zamanda, C4'ün yapısal alellerindeki varyantların, otoimmün hastalıklara yakalanma riskini arttırdığı ve hatta erkeklerde, şizofreniye karşı hassasiyeti açıklayabileceği ileri sürülmüştür (Kamitaki ve ark., 2020). Bunların dışında, kompleman düzenleyici proteinlerinde şizofrenide rol

oynayabileceği belirtilmiştir. Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları, özellikle CUB ve Sushi birden fazla domain 1 (CSMD1) ile şizofreni arasında bir ilişki olabileceğini ifade eder (Håvik ve ark., 2011). Kompleman sistem, MSS'nde mikroglia aracılı sinaptik budamaya katkı sağlar. Çalışmalar, kompleman sistemin mikroglia için sinapsları işaretlediği ve mikrogliaların bu sayede hangi sinapsların fagosite edileceğini bildiği tahmin edilmektedir (Hong ve ark., 2016; Schafer ve ark., 2012). Dolayısıyla, şizofrenide artan sinaptik budama ve azalan kortikal bağlantılar ile bir ilişki olduğu bilindiğinden, kompleman sistemin rol oynayabileceği düşünülmüştür. Buna göre, bir hayvan deneyi çalışmasında, artan C4A ekspresyonunun, mikroglia aracılı postsinaptik dansite proteini-95 [PSD-95]'lerin fagositozuna aracılık ettiği, medial prefrontal kortekste azalan bağlantılara sebep olduğu ve sosyallikte azalma ile ilişkilendirilebileceği belirtilmiştir (Comer, Jinadasa ve ark., 2020). Son olarak bir çalışmada, genç bireyler uzun yıllar takip edilmiş ve psikotik atak geçiren bireylerin, ilk ataktan yıllar önce kompleman proteinlerin yükseldiği tespit edilmiştir (Föcking ve ark., 2019).

Transkriptomik ve genomik çalışmalar, şizofrenide sitokinlerle ilişkili genlerde değişimlerin olduğunu ima etmektedir (Comer, Carrier ve ark., 2020). Örneğin, proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar olarak görev alan sitokinlerden, IL-1 α , IL-1 β , IL-6 ve IL-10 eksprese eden genlerde değişimler görülmüştür (Gao ve ark., 2014; Kalmady ve ark., 2014; Katila ve ark., 1999). Şizofrenili hastalardan alınan örneklerde, C-reaktif proteini [CRP], IL-6, IL-1 β , TNF- β ve TGF- β 'nın mRNA seviyelerinin yükseldiği bildirilmiştir (Kroken ve ark., 2018). Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları, immünolojik reseptörlerinde rol oynayabileceğini bildirmektedir (Ripke ve ark., 2011, 2014). Majör histokompatibilite kompleksi reseptörleri ve TLR ile ilişkili genlerdeki değişimler ile şizofreni arasında bir bağlantı olabileceği ifade edilir (Comer, Carrier ve ark., 2020). Bununla birlikte, şizofreni hastalarından alınan kan ve postmortem beyin dokuları, TLR2 ve TLR4'teki değişimlerin olduğunu göstermiştir (Kang ve ark., 2013; MacDowell ve ark., 2017).

İmmünolojik süreçler ile ilgili belirteçler, aynı zamanda serum ve BOS örneklerinde de kendini göstermiştir. Örneğin, şizofreni hastalarının serum ve BOS içeriklerinde sitokin seviyelerinde değişimler gözlemlenmiştir. Proinflamatuvar sitokinlerden TNF- α , IL-1 β , IL-6 gibi, şizofreni hastalarının serum örneklerinde yüksek bulunmuştur (Dickerson ve ark., 2016; Ganguli ve ark., 1994; Upthegrove ve ark., 2014). Benzer şekilde, şizofrenili hastaların BOS örneklerinde de IL-1 β , IL-6 ve

S100B gibi belirteçlerin yüksek olduğu belirtilmiştir (Sasayama ve ark., 2013; Schmitt ve ark., 2005; Söderlund ve ark., 2009). Bir meta-analiz çalışması, şizofreni hastalarındaki bilişsel bozulmalar ile periferik CRP ve beyin-türevli nörotrofik faktör [BDNF] seviyelerindeki yükselmelerin risk faktörü olabileceğini bildirmiştir (Bora, 2021). İlk epizod hastaların kan örneklerinde, oksidatif stres ve inflamatuvar belirteçlerin incelendiği sistematik inceleme ve meta-analiz çalışmasında, şizofrenili hastaların kontrole kıyasla toplam antioksidan durumu ve dokosaheksaenoik asit seviyelerinin düşük olduğunu fakat, inflamatuvar belirteçlerden IL-6 ve TNF- α seviyelerinin yüksek olduğunu ifade etmiştir (Fraguas ve ark., 2019).

Birkaç epidemiyolojik çalışma, erken yaşta otoimmün hastalıklar ve enfeksiyon geçiren bireylerde, şizofreniye yakalanma riskinin arttığını ifade etmiştir (Benros ve ark., 2011, 2014; Kezai ve ark., 2020). Toxoplasma gondii ile pozitif serolojisi arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma, şizofreni hastalarında yüksek oranda toxoplasma gondii serolojisi gözlemlemiş ve toxoplasma gondiinin şizofreni başlangıcına katkıda bulunabileceğini ifade etmiştir (Kezai ve ark., 2020). Danimarka’da yapılan 30 yıllık nüfusa dayalı kayıt çalışmasında, otoimmün hastalıklar ve hastaneye yatış gerektiren enfeksiyon hastalıkları ile şizofreni arasında güçlü bir bağ olabileceğini bildirmiştir (Benros ve ark., 2011). Bunların dışında, uzun yıllardır prenatal enfeksiyonlar ile şizofreni riskinin arttığı ifade edilmiş ve prelinik çalışmalar ile de desteklenmeye devam edilmektedir. Gebelik sırasında viral, bakteriyel veya toxoplasma gondii gibi paraziter enfeksiyonlara yakalanan annelerin çocuklarında, şizofreni riski arttığı ifade edilir (A. S. Brown & Derkits, 2010; Khandaker ve ark., 2013; Yolken ve ark., 2017). Dahası kış mevsimindeki doğumlar ile şizofreni riskinin artması, enfeksiyon riskinin önemine vurgu yapar.

7.4.1. Şizofreni ve Mikroglia

Şizofreninin immünolojik hipotezine bir katkıyı da mikroglia ile ilgili çalışmalardan elde edilmektedir. Klinik ve prelinik çalışmalar, şizofreni ve mikroglia ilişkisini, mikroglianın morfolojisini, dansitesini ve transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu değerlendirerek katkı sağlamaktadır.

Nörogörüntüleme çalışmaları, mikroglia ve şizofreni ilişkisini, aktif mikroglia da yüksek oranda eksprese edilen mitokondriyal protein TSPO aktivitesinin araştırılmasıyla ortaya koymaktadır. TSPO, 18 kDa ağırlığında bir transmembran proteindir. TSPO’ya çeşitli afinite gösteren birçok radyoligandın, PET ile

görüntülenmesi sonucu mikrogliyal aktivasyon değerlendirilebilmektedir (Rodrigues-Neves ve ark., 2022). ¹¹C-PBR28 radyoligandı kullanan bir çalışmada, psikoza yatkınlıkta yüksek riskli bireylerde, semptomların şiddeti ile TSPO arasında bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (Bloomfield ve ark., 2016) Bu demek oluyor ki, mikrogliya aktivasyonu, hastalık başlamadan önce bile, riskli bireylerde mikrogliyal aktivasyon görülebilmektedir. Bununla birlikte, ¹⁸F-PBR111 radyoligandını kullanan başka bir çalışma, ilk epizod hastalarında artmış TSPO aktivitesi bildirmiştir (Ottoy ve ark., 2018). Yine bir başka çalışmada, yeni başlangıçlı şizofreni hastalarında, düşük TSPO aktivitesi gözlemlenmiştir (Conen ve ark., 2021). Antipsikotik tedavi alan şizofreni hastalarında, TSPO ile paralel nöroinflamasyon bulgusuna rastlanmadığı ifade edilmiştir (Conen ve ark., 2021; Di Biase ve ark., 2017). Kronik, ilerlemiş, antipsikotik tedavi alan şizofreni hastalarında, TSPO aktivitesi bildiren çalışmalar (Doorduyn ve ark., 2009; Holmes ve ark., 2016) ile aktivenin olmadığı (Kenk ve ark., 2015) çalışmalarda mevcuttur.

Mikrogliya aktivasyonu ile ilgili çalışmalar aynı zamanda şizofrenili hastaların postmortem beyin dokularını da incelemektedir. En çok çalışılan bölgelerden biri olan prefrontal korteks ile ilgili araştırmalar, farklı sonuçlar olduğunu bildirmektedir. Birkaç çalışma, prefrontal kortekste mikrogliya dansitesinde artış olduğunu göstermiştir (Fillman ve ark., 2012; Uranova ve ark., 2018; Wierzba-Bobrowicz ve ark., 2005). Bununla birlikte, bir meta analiz çalışması, prefrontal kortekste mikrogliyal aktivasyon olmadığını göstermiştir (Snijders ve ark., 2021). Mikrogliyal transkripsiyon faktörlerinin ve TSPO aktivitesinin incelendiği bir çalışmada, çeşitli mikrogliyal transkriptlerin (AIF-1, Integrin alfa M, CD163, HLA-DRA, IL-1 β) ve TSPO'nun aktivitesinde bir değişim olmadığını ifade etmiştir (Sneeboer ve ark., 2020). Prefrontal korteks dışında, temporal bölgede, mikrogliya dansitesinde artış olduğu ifade edilmektedir (Snijders ve ark., 2021; Wierzba-Bobrowicz ve ark., 2005).

Şizofreni etiyolojisinde olası mikrogliya etkilerinden biri de şizofreninin aşırı sinaps eliminasyonu hipotezidir (Feinberg, 1982). Mikrogliya, gelişim boyunca kompleman sistemin katkısı ile sinapsları elimine eder (Paolicelli ve ark., 2011). Şizofreni hastalarından elde edilen görüntüleme çalışmalarında, gri madde hacminde azalma ile dentritik omurga yoğunluğu ve sayısında azalmalar, bu hipotezi destekler niteliktedir. Bununla birlikte, şizofreni hastalarından türetilen mikrogliyal hücrelerin in vitro deneyinde, pluripotent kök hücrelerden türetilen nöronlarla birlikte kültürlendiğinde, sinapsları yutma yeteneğine sahip olduğu gösterilmiştir. Bu deneyde,

birlikte kültürlenmiş nöronların omurgalarında aşırı sinaptik budanmanın meydana geldiği görülmüştür (Sellgren ve ark., 2019; M. Wang ve ark., 2019).

7.5. Sinaptik Plastisite, Postsinaptik Dansite Proteini (PSD-95) ve Şizofreni

Memeli beyni, deneyimlere ve öğrenmeye bağlı olarak nöronal devrelerinin aktivitesini ve organizasyonunu değiştirebilir. Bu olay, nöral plastisite olarak adlandırılır ve öğrenme başta olmak üzere, düşüncelerimizde ve davranışlarımızda merkezi rol oynar (Citri & Malenka, 2007).

Sinaptik plastisite, beynin plastik özelliğini veren olaylardır. Aktivite-bağımlıdır, var olan sinapsların güçlendirilmesi veya sinaps sayısının artması yoluyla gerçekleşir. Çok sayıda protein sentezi ve gen ekspresyonun görüldüğü, anabolik bir mekanizmadır. İlk defa, Santiago Ramón y Cajal tarafından ortaya atılmış olsada, bilim dünyasında önemi 1960'lı yıllardan sonra anlaşılabilmiştir (Lamia Pınar, 2019).

Sinaptik plastisite özellikle, öğrenme ve öğrenilen bilgilerin kalıcı hale gelmesinde, yani hafızada karşımıza çıkar. Dolayısıyla, beynin hafıza ile ilişkili bölgelerinde, örneğin hipokampüste, sinaptik plastisite mekanizmaları iyi çalışılmıştır. Öğrenme sırasında, o bilgiyi kodlayan nöronal devrelerde, sinaptik bağlantıların artması, sinaptik güçlenme görülür. Sinaptik güçlenme, presinaptik uç sayısında artış ile bunun postsinaptik uçtaki depolarizasyonu arttırması anlamına gelir. Bu sayede, bir bilgiyi kodlayan nöronların uyarılması kolaylaşır ve eşik altı düzeye gelir. Sonuç olarak hem o bilgiye ait bilgiler kalıcı hale gelir hem de kolayca hatırlanması sağlanır (Lamia Pınar, 2019).

Bir bilginin kalıcı hale gelmesi, LTP (Long-term potentiation) mekanizması sırasında görev alan protein ve genlerin iş birliğini gerektirir. Hipokampüsün CA3 bölgesindeki nöronlar bilgi işleme sırasında presinaptik ucu, CA1 bölgesindeki nöronlarda postsinaptik ucu yaparlar. CA3 bölgesindeki presinaptik nöronlar, başka bir fasilatör nöron sayesinde depolarizasyonu uzatılarak, CA1 bölgesindeki postsinaptik nöronları daha uzun süreli uyarması sağlanır. Fasilatör nörondan salınan serotonin, presinaptik nörondaki reseptörlerine bağlanarak, adenil siklazı, cAMP [Siklik adenosin monofosfat], fosfolipaz C ve protein kinaz C'nin artışına neden olur. Siklik adenosin monofosfat, protein kinaz A [PKA] ve MapK sentezini aktive eder. Protein kinaz A ve MapK nükleusa ilerler ve bazı transkripsiyon faktörlerinin

aktivasyonunu (CREB-1) ve inaktivasyonunu (CREB-2) indükler. CREB-1'in aktivasyonu gen ekspresyonuna ve dolaylı olarak PKA'nın regülatör alt ünitesinin proteolizine neden olur. Bu olay, K^+ kanallarının fosforilasyonuna ve inaktivasyonuna yol açar. Bu şekilde presinaptik uç, repolarize olamaz, hücre içine kalsiyum iyonu $[Ca^{+2}]$ akışı sayesinde depolarizasyonda kalmasına, dolayısıyla daha fazla glutamatin salınmasına sebep olur. Glutamat, postsinaptik uçta iyonotropik reseptörlerinden α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropiyonik asit [AMPA] ve NMDA'dan, AMPA'ya bağlanır. NMDA'ya bağlanma bu reseptörlerin magnezyum iyonu Mg^{+2} ile kaplı olmasından dolayı gerçekleşemez. Ancak, glutamatin AMPA reseptörlerine [AMPA] bağlanmasıyla Mg^{+2} NMDA reseptörlerinden [NMDAR] uzaklaştırılır ve aktive olması sağlanır. Bu şekilde, postsinaptik uca pozitif iyon akışı gerçekleşir. Gerçekleşen iyon akışı sırasında postsinaptik hücreye giren Ca^{+2} , adenil siklazı aktive eder. Adenil siklaz, cAMP'yi, cAMP'de presinaptik uçta görüldüğü gibi PKA'ya ve MAPK'yı aktive eder. Protein kinaz A ve MAPK postsinaptik uçta benzer tepkilere neden olur. Nukleusa ilerler, CREB-1'i aktive ederler ve bu sayede gen ekspresyonunun artmasına, sonuç olarak, yeni bağlantıların oluşmasını arttıracak aktivitelerin gerçekleşmesine neden olur. Aynı zamanda, postsinaptik nöronun NO retrograd taşıyarak, presinaptik uçtan daha fazla transmitterin salınmasına yol açar. Bu şekilde, uzun süreli uyarımlarla bilgi kalıcı hale getirilir (Lamia Pınar, 2019).

Bunlarla birlikte, LTP sayesinde oluşan yeni bağlantılar, uzun süre boyunca uyarılmadığında LTD (long-term depression), mekanizması ile zayıflar. Long-term depression, sinaptik bağlantıların 20 Hz'den az frekanslarla uyarılması sonucu görülür. Long-term depression, postsinaptik Ca^{+2} 'un NMDA reseptörlerine bağımlı düşük miktarlarda bir artışı ile ilişkilidir. Bu düşük miktarlardaki artışın, Ca^{2+} /kalmodulin bağımlı protein kinaz II (CaMK2II)'nin ve protein kinaz C'nin inaktivasyonu ile Ca^{+2} bağlı protein fosfatazların aktivasyonuna bağlı olduğuna inanılmaktadır (Lamia Pınar, 2019).

Glutamat, MSS'nin ana eksitatör nörotransmitteridir. MSS'deki en önemli görevi, sinaptik plastisitede oynadığı roldür. İyonotropik ve metabotropik reseptörlere sahiptirler. İyonotropik reseptörleri, NMDA, AMPA ve kainate olarak isimlendirilir. Metabotropik reseptörleri, G protein eşlikli reseptör ailesine aittir ve toplamda 11 reseptör tipi bulunur. NMDAR, homodimer NR1 alt üniteleri ile heterodimer NR2A-NR2D ya da NR3A-NR3D alt ünitelerinden oluşan heterotetrametik bir yapı sergiler. NMDAR'lerin NR2 alt üniteleri, Ca^{+2} akışından sorumludurlar. NR2A, NR2B'ye göre

daha uzun süreli açık kalırlar ve bu sayede daha çok Ca^{+2} 'un postsinaptik nörona akışına sebep olurlar. Bu uzun süreli Ca^{+2} akışı, postsinaptik nöronda depolarizasyon süresinin uzamasına sebep olur. NMDAR'ler, sinaps plastisitesinde, kortikal gelişime, öğrenme ve çalışma belleği gibi bilişsel işlevlerde önemli rolleri bulunur. Diğer bir glutamat reseptörü olan AMPA, sinaptogenezin önemli bileşenidir. AMPAR, postsinaptik zardan hem Na^{+} , hem de Ca^{+2} akışının gerçekleşmesinden sorumludurlar (Coley & Gao, 2018; Lamia Pınar, 2019).

Eksitator sinapsların postsinaptik bölgelerinde, sinaptik güç ve plastisiteyle ilişkili pek çok proteini içeren postsinaptik dansite [PSD] alanları bulunur. PSD yapısında, köprü proteinleri, hücre adezyon molekülleri, sinyalleşme enzimleri, hücre iskeleti proteinleri ile NMDA ve AMPA gibi transmitter reseptörleri barındırırlar. PSD bölgesinin köprü proteinleri, membran ilişkili guanilat kinaz ailesinden (MAGUK) olan SAP-97, PSD-93, SAP-102 ve PSD-95'tir. PSD-95, PSD bölgesinde en bol bulunan köprü proteinidir. Glutamaterjik reseptörlerin sinaps bölgesine yerleştirilmesi, plastisite, dentritik dikenlerin gelişimi ile PSD bölgesinin mimarisinden sorumludurlar. PSD bölgesinde bulunan NMDAR, AMPAR, K^{+} kanalları, nöroglinler ve transmembran proteini olan ADAM22 ile sıkı ilişkiler kurarlar (Levy ve ark., 2022).

PSD-95'in yapısı, üç PSD-95/disc large/ zonula okludens-1 (PDZ) bölgesi, src homolog 3 (SH3) ve guanilat kinaz benzeri bölge (GK) bölgesinden meydana gelir (Levy ve ark., 2022).

PSD-95 protein ekspresyonu, gelişim boyunca prefrontal korteksteki sinaps dansitesindeki büyüme ile paralel olarak bir artış gösterir. Gelişim sırasında, NMDAR'ın alt ünitelerinden NR2B'den, NR2A'ya bir değişim görülür. SAP-102/NR2B/NMDAR kompleksinin yerini, PSD-95/NR2A/NMDAR kompleksi alır. NR2B içeren NMDAR'ler, prefrontal korteksteki sinaptik plastisitede majör rol oynar. PSD-95, NMDAR'lerin alt ünitelerine PDZ bölgesi aracılığıyla direkt bağlanır ve PSD bölgesine yerleşimini gerçekleştirirler. Görüldüğü üzere gelişim sırasında meydana gelebilecek PSD-95 ekspresyon seviyelerindeki değişimler, kortikal gelişimin bozulmasına neden olabilir (Coley & Gao, 2018).

PSD-95, sinaptogenez için önemli AMPAR alt ünitelerinden GluR1 ile stargazin/TARP aracılığıyla indirekt bağlantı kurar. Çalışmalar, PSD-95 seviyelerindeki azalmaların GluR1 protein ekspresyonunda azalmaya; PSD-95 seviyesindeki artışında AMPAR artışına ve sinaptogenezin indüklenmesine sebep olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, sinaptik plastisite süreçlerine katkıda buluna LTP

ve LTD mekanizmalarının, PSD-95 tarafından düzenlenebileceğini göstermektedir (Coley & Gao, 2018).

Şizofreni ve PSD-95 arasındaki ilişki yapılan çalışmalarla gösterilmektedir. Örneğin; şizofreni hastalarından elde edilen genetik çalışmalar, NMDAR fonksiyon bozukluğu ile ilişki genlerden olan, nöregulin, disbindin ve nöroglinde mutasyonlar olduğunu belirtmiştir (Ripke vd., 2014). Dahası, PSD-95, SAP-102 ve NMDAR'lerin bozulmuş gen mutasyonları ifade edilmektedir (Fromer ve ark., 2014; Purcell ve ark., 2014). Bununla birlikte, şizofreni için yüksek riskli olduğu düşünülen genlerden DISC-1 ve nöroglin, PSD-95 ile yakın ilişkilidir (Coley & Gao, 2018). Bunların dışında, şizofrenili hastaların ölüm sonrası beyin dokularının incelendiği bir çalışmada PSD-95 protein ve mRNA seviyeleri dorsolateral prefrontal korteks ve dorsomedial prefrontal kortekste düşük bulunmuştur (Coley & Gao, 2018). Nörogörüntüleme çalışmaları, şizofrenili hastaların bazı beyin bölgelerinde kortikal kalınlıkta azalma, gri madde hacminde azalma, nöron sayısında azalma ve dentritik diken dansitesinde azalmalar tespit etmiştir (Coley & Gao, 2018; Glantz & Lewis, 2000; Kolluri ve ark., 2005). PSD-95'in sinaptogenezin indüklenmesinde katkıda bulunduğu göz önüne alınırsa, şizofrenili bireylerde görülen bu bulgulara açıklık getirmekte rol oynayabileceği düşünülebilir. Ayrıca, şizofreni etiyolojisinde uzun zamandır glutamat ve NMDAR hipofonksiyonunun rol aldığı bilinmektedir. Son olarak, hayvan çalışmaları, PSD-95 seviyesindeki bozulmaların davranışı da etkileyebileceğini göstermiştir (Coley & Gao, 2019; Feyder ve ark., 2010).

Sonuç olarak, PSD-95'in gelişim dönemindeki rolleri, şizofreni etiyolojine katkısının bulunabileceği düşünülmektedir.

7.6. Şizofrenide Hayvan Modelleri

Şizofreni etiyolojisini aydınlatabilmek için, hayvan deneylerine ihtiyaç duyulmaktadır. Araştırmalar, hastalık belirtilerini veya nörobiyolojisini taklit ederek, şizofreni için gerekli önlem ve tedavilerin geliştirilmesini amaçlamaktadır.

Şizofreni hastalığını daha iyi anlayabilmek için oluşturulan deneysel hayvan modelleri, genetik, farmakolojik, davranışsal, nörogelişimsel ve lezyon modelleri oluşturarak literatüre katkıda bulunmasını sağlar (Uzbay, 2021).

7.6.1. Davranış Modelleri

7.6.1.1. Yeni Nesne Tanıma

Yeni nesne tanıma testi kemirgenlerin spontan keşif davranışını ölçen bir davranış testidir. Temel olarak kemirgenlerin yabancı nesnelere karşı gösterdikleri içten gelen keşif davranışını baz alır. İlk olarak Ennaceur ve Delacour (1988) tarafından çalışılmıştır (Antunes & Biala, 2012; Ennaceur & Delacour, 1988). Testin ilk çalışılmasından beridir şizofreni de dahil olmak üzere çeşitli hastalıkları hafıza bozuklukları açısından test edebilmek için yaygın olarak kullanılmaktadır.

Yeni nesne tanıma testi araştırmacılar tarafından pek çok avantajı olduğu için sık kullanılır. İlk olarak insanlardaki epizodik hafızaya eş değer olduğu görülmüştür (Rajagopal ve ark., 2014). Ayrıca dışarıdan bir uyaran, cezalandırma veya ödüllendirme olmadan, sadece kemirgenlerin spontan keşif davranışına dayalı olması, bu testi ilgi çekici kılan bir diğer özelliktir. Dahası pahalı ekipmanlara ihtiyaç duyulmadan gerçekleştirilebilmektedir (Antunes & Biala, 2012; Rajagopal ve ark., 2014).

Bu testin farklı uygulama yöntemleri olsa da sıklıkla üç aşamalı uygulama yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntem bir boş açık alan arenasını, hayvanların keşif davranışını indükleyebilmek için iki tanıdık ve bir yabancı obje ve hayvanların davranışını kayıt altına alabilmek için bir kayıt cihazını içermektedir. Test her hayvan için ayrı ayrı gerçekleştirilir. Testin ilk aşamasında hayvanların boş bir açık alan arenasında özgürce dolaşmalarına izin verilmektedir (Alışma Evresi). Testin ikinci aşamasında hayvanlar iki tanıdık objeye maruz kalırlar ve bu sırada davranışları kayıt altına alınır (Tanıma Evresi). Testin son aşaması ise bir tanıdık ve bir yabancı objeye hayvan aynı açık alan arenasında maruz bırakılır ve hafıza açıklıkları bakımından test edilir (Test Evresi). Test aşamaları arasında deneyin amacına uygun olarak farklı gecikme süreleri gerçekleştirilebilir (Antunes & Biala, 2012).

Yeni nesne tanıma testi şizofrenide görülen yedi bilişsel bozukluktan “görsel öğrenme ve hafıza (visual learning and memory)” bozukluğunu test etmek için araştırmalarda kullanılmaktadır. Bu testte hipokampüsten daha çok perirhinal korteksin dahil olduğu gösterilmiştir (Young ve ark., 2009). Perirhinal korteks bir nesnenin tanıdık ya da yabancı olması ile ilgili temel bilgileri ifade etmekte görev alırken, hipokampus nesne tanıma deneyimiyle ilgili bilgileri kodlamada ve ezberlenmesinde görev almaktadır (Antunes & Biala, 2012). Bundan dolayı testin prekilinik araştırmalarda şizofrenideki bilişsel bozuklukları temsil edebileceği

düşünülmüştür. Özellikle şizofreni hastalarında perirhinal korteksinde dahil olduğu ön ventromedial temporal lobda hacim azalmasının görülmesi ve ayrıca şizofreni hastalarında görsel uyaranların tanınmasında bozulmaların olması bu testi prelinik deneylerde kullanılmasını geçerli kılabilir.

7.6.1.2. Sosyal Etkileşim Testi

Sosyal etkileşim testi kemirgenlerde anksiyeteyi ölçebilmek için geliştirilen bir testtir. Yeni nesne tanıma testinde görüldüğü gibi pahalı ekipmanlara ve dışarıdan müdahaleye ihtiyaç duyulmaz. Bu test esasında aynı kafeste uzun süre yaşamış veya birbirini tanımayan sıçan çiftleri arasındaki aktif ve agresif olmayan davranışları ölçmek için kullanılır (Uzbay, 2021). Hayvanlar belirli bir zaman içerisinde çift halinde bazı davranışsal değişiklikleri değerlendirebilmek için çift başına ya da ayrı olarak değerlendirilebilir. Değerlendirme ölçütleri hayvanların sosyal davranışlarını temel alır. Sıçanlar için bu sosyal davranışlar “dikkatle araştırma (explore scan), “inceleme ve arkadaşlık (investigation and mating)”, saldırı/çatışma (aggression)”, “boyun eğme/sinme (submission)”, “kaçma (escape)” ve “kendine bakma/tımar etme (maintenance)” olarak ele alınır (SILVERMAN, 1965; Uzbay, 2021).

Sosyal etkileşim şizofreninin negatif semptomlarından “sosyal geri çekilme (social withdrawal)” değerlendirebilmek için araştırmacılar tarafından kullanılmaktadır. Sosyal geri çekilme şizofrenide ilk çıkan belirtilerden biridir ve erken tespiti şizofreni gelişiminin önlenmesinde faydalı olabilir (Johnstone ve ark., 2005; Matheson ve ark., 2013).

7.6.1.3. Açık Alan Testi

Açık alan testi uzun yıllardır araştırmacılar tarafından kemirgenlerin anksiyete ve lokomotor aktivite düzeyini değerlendirmek için kullanılmaktadır. İlk olarak 1934 yılında Hall ve arkadaşları tarafından tanımlanmış ve halen kullanılmaktadır (Hall, 1934). Açık alan düzeneği hayvanın türünün boyutlarında hazırlanan ve tabanı farklı sayılarda karelere ayrılan üstü açık bir arenadır. Daire, kare ve dikdörtgen gibi farklı şekillerde kullanım formları vardır (Küçük & Gölgeci, 2005). Deney genellikle hayvanın boş açık alan arenasının merkezine konulup, farklı sürelerde test edilmesine dayanır.

Hayvanların anksiyete düzeyi ve lokomotor aktivite düzeyi belirli bazı davranışlarının değerlendirilmesi sonucu ölçülür. Örneğin, hayvanın çizgi geçme sayısı lokomotor aktivite düzeyi hakkında bilgi verirken, arka ekstremiteleri üzerinde

yükselmesi keşif davranışı olarak yorumlanır. Merkez karelerde geçirilen süre ve kenar karelerde geçirilen süre hayvanın anksiyetesi hakkında bilgi verir. Çünkü anksiyetesi olan hayvan merkez kareden ziyade kenar karelerde daha çok vakit geçirme isteği gösterir. Süslenme/tımarlanma (grooming) davranışı stereotipik davranış olarak değerlendirilebilir, anksiyete, şizofreni veya otizm spektrum bozukluğu gibi hastalıklarda tekrarlayan, stereotipik davranış olarak öngörülebilir (Kalueff vd., 2015; Küçük & Gölge, 2005). Ancak bu davranış, insan hastalıklarının patolojisinin direkt bir göstergesi olarak değerlendirilemeyeceği bilinmelidir.



8. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızın deney hayvanları Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hayvan Deneyleri Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (DEHAM) yapılmıştır. Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Etik Kurul onayı alınmıştır (26/10/2021 tarihli ve 77.637.435 no'lu karar). Manisa Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinasyon Birimi 2021-114 no'lu proje ve araştırmacı bursu ile desteklenmiştir.

8.1. Deney Hayvanları

Çalışmamızda; 20 adet 104-170 gr ağırlığında, 27 günlük erkek Wistar-albino sıçanlar kullanılmıştır. Deney hayvanlarının temininden sonra hastalık olasılığını elemek ve deney ortamına adaptasyonlarını sağlamak için üç gün boyunca bekletilmiştir. Adaptasyon süresi boyunca herhangi bir uygulama yapılmamıştır.

Deney hayvanları 12/12 saat aydınlık-karanlık döngüsünde, $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ısıda, %30-70 nem oranına sahip ortamda barındırılmıştır. Sıçanların beslenme ve su ihtiyaçları adli-bitum olarak, kuru pelet yem ve çeşme suyu ile karşılanmıştır. Deney hayvanları yaş grubunun ergenlik dönemine denk gelmesi ve saldırgan davranışların önlenmesi için, kafes başına tek hayvan düşecek şekilde randomize olarak dağıtılmıştır. Stres seviyelerini azaltmak için her gün iki saat boyunca, "handling" uygulanmıştır.

8.2. Deney Grupları ve Deney Modelinin Oluşturulması

Araştırmada örneklem iki gruba ayrılmıştır (Tablo 1).

Grup 1; Deney Grubu (Enfeksiyon Grubu) ($n=8+2$): Doğum sonrası 31-39. günler arasında birbirini takip eden günlerde (31, 33, 35, 37, 39. günler) hayvanlar 0,5mg/kg (2 ml/kg) dozda beş intraperitoneal (IP) lipopolisakkarit (LPS) enjeksiyonu uygulanmıştır.

Grup 2; Kontrol Grubu ($n=8+2$): Doğum sonrası 31-39. günler arasında birbirini takip eden günlerde (31, 33, 35, 37, 39. günler) hayvanlar 0,5mg/kg (2 ml/kg) dozda beş intraperitoneal (IP) serum fizyolojik enjeksiyonu uygulanmıştır.

Tablo 1. Deney Modeli

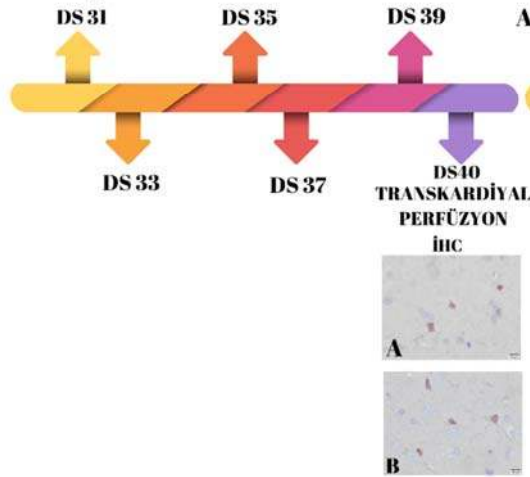
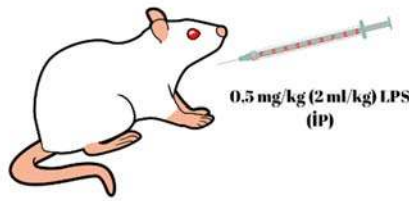
Grup	Deney Hayvanı Sayısı	Enjeksiyon Uygulaması (IP)
------	----------------------	----------------------------

Grup 1 (Enfeksiyon Grubu)	8+2	Lipopolisakkarit (LPS)
Grup 2 (Kontrol Grubu)	8+2	Serum Fizyolojik

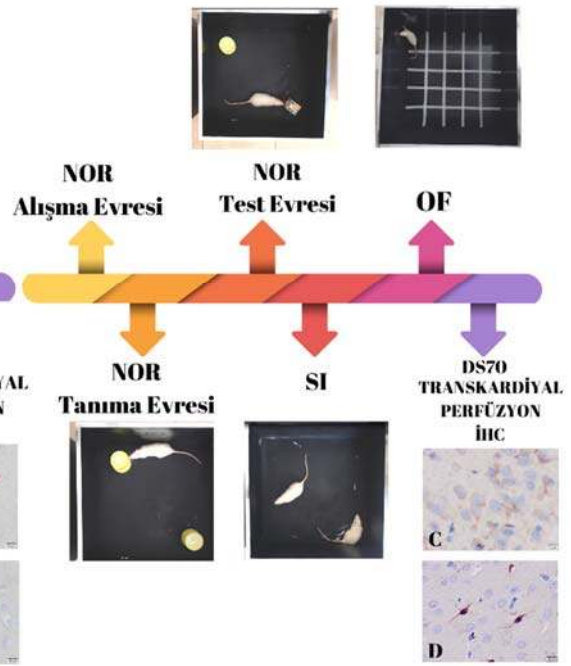
Her gruptan iki hayvan, enjeksiyon bitiminden 24 saat sonra, 10 mg/kg ksilazin (Rompun, Bayer, 23,32 mg xylazin hydrochloride/ml) ve 90 mg/kg ketamin HCl (Ketasol %10, Richter Pharma, Avusturya) genel anestezisi altında beyin dokularının alınması için transkardiyal perfüzyon yöntemi ile sakrifiye edilmiş ve medial prefrontal korteksleri (anterior singulat korteks, prelimbik korteks, infralimbik korteks) mikrogliya sayısının değerlendirilmesi için toplanmıştır. Her gruptan geriye kalan deney hayvanları, doğum sonrası 63. günden itibaren yedi gün boyunca, davranış deneylerinden açık alan testi, yeni nesne tanıma ve sosyal etkileşim testleri uygulanmıştır. Davranış testleri aydınlık/karanlık döngüsünün aydınlık fazında gerçekleştirilmiştir.

Davranış testlerinin bitiminden sonra hayvanlar, 10 mg/kg ksilazin (Rompun, Bayer, 23,32 mg xylazin hydrochloride/ml) ve 90 mg/kg ketamin HCl (Ketasol %10, Richter Pharma, Avusturya) genel anestezisi altında transkardiyal perfüzyon yöntemi ile sakrifiye edilmiş ve beyin dokuları mikrogliya sayısı ve sinaptik plastisite değerlendirilmesi için toplanmıştır.

Enjeksiyon Protokolü



Davranış Testleri



Şekil 9. Deney Protokolü. LPS; Lipopolisakkarit. İP; İntraperitoneal. DS; Doğum Sonrası. İHC; İmmunohistokimya boyama. A; Kontrol grubu Iba-1 immunohistokimya boyaması (10µm). B; Deney grubu Iba-1 immunohistokimya boyaması (10µm). NOR; Novel Object Recognition Test (Yeni Nesne Tanıma Testi). SI; Social Interaction Test (Sosyal Etkileşim Testi). OF; Open Field Test (Açık Alan Testi). C; PSD-95 immunohistokimya boyaması (10µm). D; Iba-1 immunohistokimya boyaması (10µm).

8.2.1. Enjeksiyon Protokolü

Lipopolisakkarit (LPS, Escherichia coli serotype 0111: B4, Sigma L-2630), dozu 0,5 mg/kg (2 ml/kg)'dır. Serum fizyolojik ile hazırlanıp, insülin enjektörü ile toplamda beş kez (doğum sonrası 31, 33, 35, 37, 39. günler), IP enjeksiyon uygulanmıştır. Lipopolisakkarit (LPS, Escherichia coli serotype 0111: B4, Sigma L-2630), Sigma Aldrich firmasından sağlanmıştır.

Serum fizyolojik ile tedavi edilen hayvanlar LPS dozu ile eşdeğer dozda ve sayıda olacak şekilde 0,5 mg/kg (2ml/kg) dozda, doğum sonrası 31, 33, 35, 37 ve 39. günlerde toplamda beş defa IP enjeksiyon uygulanmıştır (Uzuneser ve ark., 2019). Tüm gruplar enjeksiyon uygulamasına başlamadan önce ve enjeksiyon uygulaması bitiminde kiloları tartılarak takip edilmiştir.

8.3. Davranışsal Ekipman ve Davranış Deneyleri

8.3.1. Yeni Nesne Tanıma

Sıçanlar, 60 x 60 x 30 cm boyutlarında yapılmış, loş ışıklı arenada hafıza eksiklikleri açısından test edilmiştir. Tanıma evresinden 24 saat önce hayvanlar, 10 dakika boyunca (herhangi bir nesne olmadan) açık alan arenasına alıştırılmıştır. Ayırt edilen nesneler arasında, yeşil renkte plastik silindir ve iki tane rüvik küpün üst üste konmasıyla elde edilen plastik küp vardır. Nesneler, arenanın karşılıklı iki köşesine, duvarlardan yaklaşık 10 cm uzağa yerleştirilmiştir. Sıçanlar arenanın ortasına, yüzleri nesnelere bakmayacak şekilde yerleştirilmiş ve tanıma evresi sırasında, beş dakika boyunca iki özdeş nesne (A ve A1) sunulmuştur (hayvanların yarısına iki yeşil renkte plastik silindir ve diğer yarısına iki tane rüvik küpün üst üste konmasıyla elde edilen plastik küp verilmiştir). Tanıma evresi bittikten sonra hayvanlar kendi kafeslerine alınmış ve 24 saatlik bir gecikmeden sonra, sıçanlar daha önce olduğu gibi aynı açık alan arenasına yerleştirilmiş ve iki nesne sunulmuştur. Ancak nesnelerden biri yeni bir nesne ile değiştirilmiş (A- tanıdık, B- yabancı) (Test evresi) (Bator ve ark., 2018).

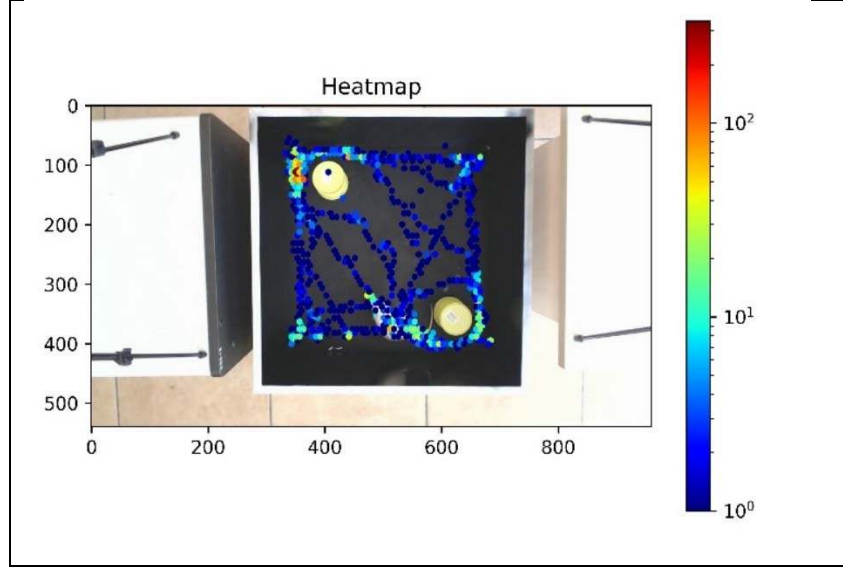


Resim 1. Yabancı Nesne Tanıma Testi, Tanıma Evresi.

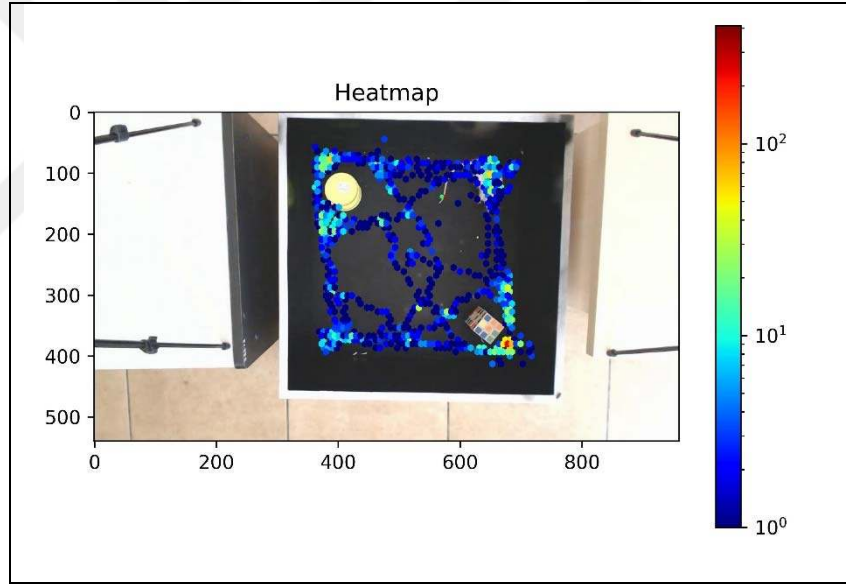


Resim 2. Yabancı Nesne Tanıma Testi, Test Evresi.

Keşif, nesneyi koklamak ve/veya ona burun veya ön patilerle dokunmak olarak tanımlanmıştır. Tanıma evresi süresi boyunca keşif davranışı göstermeyen hayvanlar, değerlendirmeye alınmamıştır. Keşif süresi, Scove Systems ScoveCloud platformunda analiz edilmiştir. Her nesnenin keşif süresine (E) dayalı olarak, bir ayrım indeksi (DI) hesaplanmıştır: $DI = (E_B - E_A) / (E_A + E_B)$ (Bator ve ark., 2018).



Resim 3. Yeni Nesne Tanıma Testi, Tanıma Evresi. Scove Systems ScoveCloud Sıcaklık Haritası.



Resim 4. Yeni Nesne Tanıma Testi, Test Evresi. Scove Systems ScoveCloud Sıcaklık Haritası.

8.3.2. Sosyal Etkileşim Testi

Bu deneyler, bir açık alan arenasında ($60 \times 60 \times 30$ cm) gerçekleştirilmiştir. Arena, dolaylı ışıqla 18 lükste loş bir şekilde aydınlatılmıştır. Testten bir gün önce, sıçanlar 7 dakika boyunca bireysel olarak açık alan arenasına alıştırılmıştır. Daha sonra sıçanlar elle tutulup tartılmış ve yarısı kuyruk kısmı potasyum permanganatlı kalem ile boyanmıştır. Test gününde, aynı tedaviyi alan (LPS veya serum fizyolojik) biri beyaz biri boyalı vücut ağırlığı (± 20 g) olan, yabancı iki sıçan açık alan arenasına

yerleştirilmiş ve davranışları 10 dakika boyunca gözlemlenmiştir. Sosyal etkileşim süresi, her sıçan için ayrı ayrı ölçülmüş ve sıçan çifti başına toplam puan olarak ifade edilmiştir (Bator ve ark., 2018; Chamera, Kotarska ve ark., 2020).

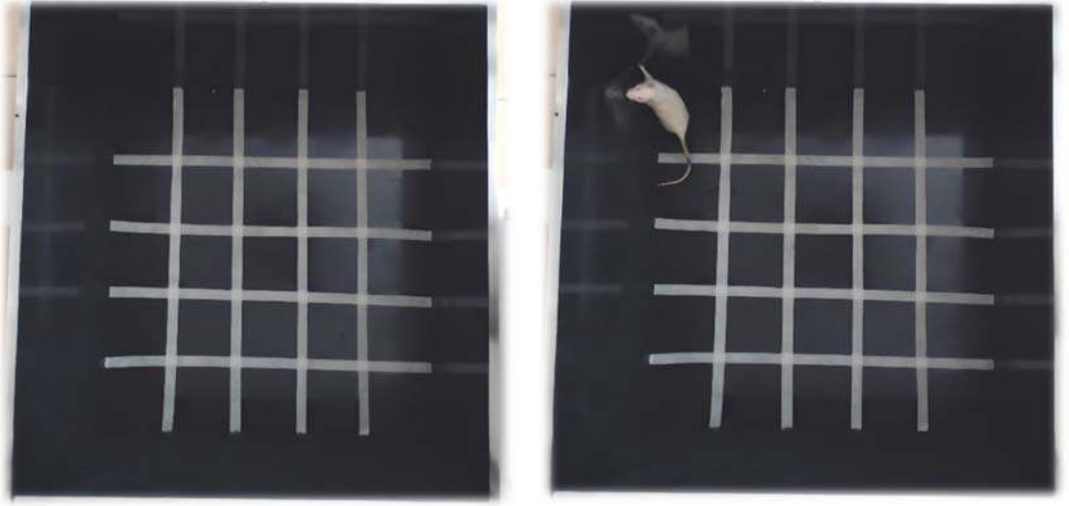
Belirtilen aktif sosyal davranışlar puanlanmıştır; koklama (sıçan, anogenital bölge de dahil olmak üzere, türdeşin vücudunun kısımlarını koklar), sosyal bakım (sıçan, türdeşin kürkünü yalar), takip etme (sıçan diğer sıçana doğru hareket eder ve onu takip eder), binme (sıçan türdeşin sırtında durur) ve tırmanma (sıçan türdeşin sırtına tırmanır) (Bator ve ark., 2018; Chamera, Kotarska, ve ark., 2020).



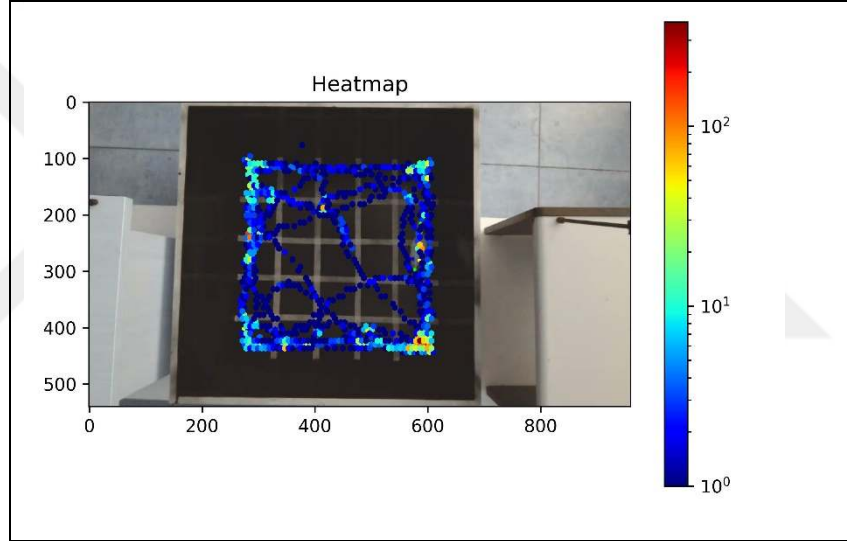
Resim 5. Sosyal Etkileşim Testi.

8.3.3. Açık Alan Testi

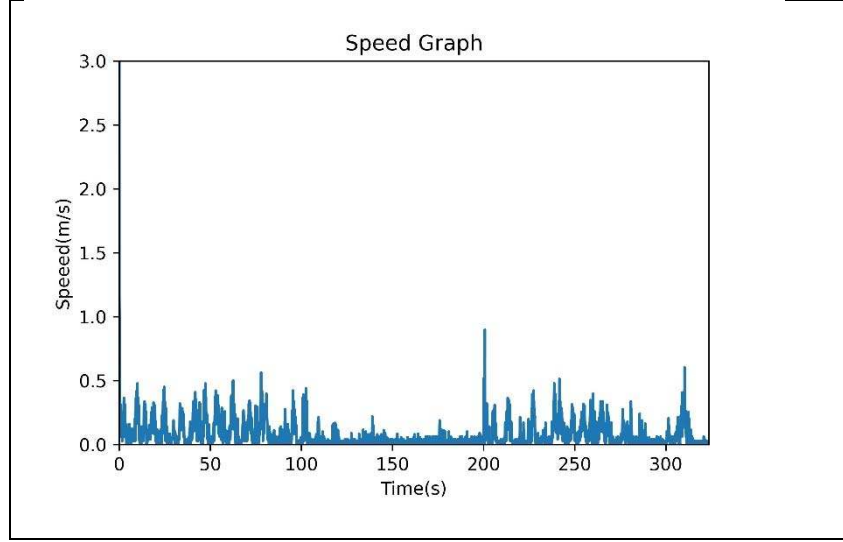
Kaygı düzeylerini, hareket kabiliyetini ve keşif hevesini değerlendirmek için açık alan testi kullanılmıştır. Bu aparat $80 \times 80 \times 50$ cm boyutlarında kare bir kutudan oluşur ve alan 25 eş kareye bölünmüştür. Sıçan merkeze yerleştirilerek arenanın üzerine yerleştirilmiş bir kamera ile beş dakika boyunca davranışları kaydedilmiştir. Davranış parametleri; arenanın merkezinde geçirilen süre, arenanın kenarlarında geçirilen süre, geçtiği kare sayısı (dört patisinin birden kareye girmesi), arenada toplam katettiği mesafe, süslenme/tımarlanma (grooming) ve şahlanma (rearing) davranışlarıdır (Estaphan ve ark., 2021; Ma ve ark., 2013). Scove Systems ScoveCloud platformunda sonuçlar analiz edilmiştir.



Resim 6. Açık Alan Testi Düzeneği.



Resim 7. Açık Alan Testi. Scove Systems ScoveCloud Sıcaklık Haritası.



Resim 8. Açık Alan Testi. Scove Systems ScoveCloud Hız Grafiği.

8.4. Sakrifikasyon ve Beyin Dokularının Toplanması

Her gruptan iki hayvan enjeksiyon bitiminden 24 saat sonra medial prefrontal kortekslerindeki mikrogliya sayısının değerlendirilmesi için, 10 mg/kg ksilazin (Rompun, Bayer, 23,32 mg xylazin hydrochloride/ml) ve 90 mg/kg ketamin HCl (Ketasol %10, Richter Pharma, Avusturya) genel anestezisi altında, transkardiyal perfüzyon yöntemi ile sakrifiye edilmiştir. Geriye kalan hayvanlar ise davranış testlerinin bitiminden sonra, doğum sonrası 70. günde medial prefrontal kortekslerindeki mikrogliya sayısı ve sinaptik plastisitesinin değerlendirilebilmesi için 10 mg/kg ksilazin (Rompun, Bayer, 23,32 mg xylazin hydrochloride/ml) ve 90 mg/kg ketamin HCl (Ketasol %10, Richter Pharma, Avusturya) genel anestezisi altında beyin dokularının alınması için transkardiyal perfüzyon yöntemi ile sakrifiye edilmiştir. Deney hayvanları supin pozisyonunda, sternumun bitiminde yatay kesi atılarak diyafram ortaya çıkarılmıştır. Kesi boyunca diyafram kesilmiş, kalp ve akciğerler görünür hale getirilmiştir. Daha sonra, göğüs kafesinden köprücük kemiğine kadar kesi atılmıştır. Aynı uygulama göğüs kafesinin kontralateral tarafında da uygulanmış ve kalp görünür hale getirilmiştir. Göğüs kafesi kaldırılarak, kalbi bağlayan dokular dikkatlice kesilmiştir. Sternumun ucu hemostat ile klemplenmiş ve hemostat başın üzerine yerleştirilmiştir. Kalbin açığa çıkması ile sol ventriküle kanül yerleştirilmiş ve 200 ml serum fizyolojik solüsyonu vermeye başlanmıştır. Bu sırada kalbin sağ atriyumuna kesi atılmış ve kanın organlardan temizlenmesi ve dışarı akmasına izin verilmiştir. Sağ atriyumdan çıkış yapan kanın renginin açılması ile karaciğerin kandan

temizlenmesi sonucunda, 300 ml %10'luk formalin solüsyonu elli dakika boyunca sol ventriküldeki kanül yardımıyla verilmeye başlanmıştır. Formalin perfüzyonu sonunda, beyin diseksiyonu gerçekleştirilmiştir (Borges ve ark., 2012; Gage ve ark., 2012; Rana ve ark., 2022).



Resim 9. Ketamin/Ksilazin anestezisi altında sıçan



Resim 10. Transkardiyal perfüzyon işlemi

8.5. Histopatolojik Değerlendirme

Histopatolojik değerlendirme için; beyin dokuları alınıp, %10'luk formalin (CE.310348, Carlo Erba Reagents, İtalya) solüsyonu içerisinde tespit edilmiştir. Tespit edilen beyin dokuları, rutin parafin doku takibi protokolüne uygun olarak takip edilip ve parafin blok halinde gömülmüştür. Kısaca, 24-48 saat %10'luk formalin ile tespit edilen doku örnekleri bir gece akarsu altında bırakılarak yıkandı. Derecesi giderek artan etil alkol (920.026, Isolab Laborgeräte GmbH, Almanya) serileri ile (%60-70-80-90-96) dehidratasyonları yapıp, iki değişim ksilen (1.80681.2500, Merck, Almanya) ile şeffaflaştırmaları sağlanıp, parafine emdirme aşamasından sonra parafine gömülmüştür (Tablo 2). Elde edilen parafin bloklardan rotary mikrotomla (08-635-1, Erma Disposable Microtome Blades, Japonya) polilizin ile kaplı lamlara 5 µm kalınlığında alınan kesitler histokimyasal olarak hematoksilin(C0283, Diapath, İtalya) ve eozin(109844, Merck, Türkiye) (Tablo 3) ile immunohistokimyasal olarak iyonize kalsiyum bağlayıcı adaptör molekül 1 [IBA-1] (STJ11100899, John's Laboratory, İngiltere) ve postsinaptik dansite proteini-95 [PSD-95] (orb227932, Biorbyt, İngiltere) primer antikorları kullanılarak avidin-biotin-peroksidaz (TL-125-HL, Thermo, İngiltere) indirek immunohistokimyasal yöntemi ile değerlendirilmiştir.

Tablo 2. Doku takibi protokolü

<u>İŞLEM</u>	<u>KULLANILAN MADDE</u>	<u>SÜRE</u>
<u>Tespit</u>	<u>% 10'luk Formalin</u>	<u>24–72 saat</u>
<u>Dehidratasyon</u>	<u>% 60 Alkol</u>	<u>½ saat</u>
	<u>% 70 Alkol</u>	<u>½ saat</u>
	<u>% 80 Alkol</u>	<u>½ saat</u>
	<u>% 90 Alkol</u>	<u>½ saat</u>
	<u>% 100Alkol</u>	<u>1 saat</u>
	<u>% 100Alkol</u>	<u>1 saat</u>
<u>Şeffaflaştırma</u>	<u>Alkol–Ksilen</u>	<u>½ saat</u>
	<u>Ksilen</u>	<u>1 saat</u>
	<u>Ksilen</u>	<u>1 saat</u>
<u>İnfiltrasyon</u>	<u>Ksilen–Parafin</u>	<u>½ saat</u>
	<u>Parafin</u>	<u>1 saat</u>
	<u>Parafin</u>	<u>1 saat</u>
<u>Gömme</u>	<u>Parafin</u>	

Tablo 3. Hematoksilin ve eozin boyama protokolü

<u>İŞLEM</u>	<u>KULLANILAN MADDE</u>	<u>SÜRE</u>
<u>Deparafinizasyon</u>	<u>56 °C Etüvde</u>	<u>1 Gece</u>
	<u>Ksilen</u>	<u>1 Saat</u>
<u>Rehidratasyon</u>	<u>% 96 Alkol</u>	<u>2 Dakika</u>
	<u>% 80 Alkol</u>	<u>2 Dakika</u>
	<u>% 70 Alkol</u>	<u>2 Dakika</u>
	<u>% 60 Alkol</u>	<u>2 Dakika</u>
<u>Yıkama</u>	<u>Akar su</u>	<u>5 Dakika</u>
<u>Boyama</u>	<u>Hematoksilen</u>	<u>3 Dakika</u>
<u>Yıkama</u>	<u>Akar su</u>	<u>5 Dakika</u>
<u>Diferansiyasyon</u>	<u>Asit-alkol</u>	<u>1 saniye</u>
<u>Yıkama</u>	<u>Akar su</u>	<u>5 Dakika</u>
<u>Boyama</u>	<u>Eozin</u>	<u>2 Dakika</u>
<u>Yıkama</u>	<u>Akar su</u>	<u>5 Dakika</u>
<u>Dehidratasyon</u>	<u>% 80 Alkol</u>	<u>1 Dakika</u>
	<u>% 96 Alkol</u>	<u>1 Dakika</u>
<u>Şeffaflaştırma</u>	<u>Ksilen</u>	<u>1 Saat</u>
<u>Kapama</u>	<u>Entellan</u>	

8.5.1. Avidin-Biyotin-Peroksidaz Tekniği İle İndirek İmmünohistokimyasal Yöntem

Formalin ile tespit edilmiş parafine gömülmüş dokulardan 5 µm kalınlığında kesitler alınarak polilizin kaplı lamalar üzerine aktarılmıştır. Lamlar deparafinizasyon için 1 gece 60°C etüvde bekletilmiştir. Deparafinizasyon işlemini takiben kesitler iki değişim ksilen ile muamele edilmiştir. Rehidratasyon için azalan alkol serilerinden (%96-90-80-70-60) geçirilmiştir. Distile su ile 10 dakika yıkandıktan sonra fosfat tampon solüsyonu (PBS) (003002, Life Technologies, Amerika) ile 3 defa 5'er dakika yıkanmıştır. Kesitler %0,5'lik tripsin (TSS310, Scytek Laboratories, Amerika) solüsyonu içinde 37°C de 10 dakika tutulmuştur. Doku endojen peroksidazını inhibe etmek amacıyla 5 dakika %3'lük H₂O₂ (108600, Merck-Millipore, Almanya) uygulanmıştır. Üç defa 5'er dakika PBS ile yıkanan kesitler IBA-1 ve PSD-95 primer antikoları ile 18 saat +4°C'de inkübe edilmiştir. PBS ile 3 defa yıkanan kesitler biotinle işaretlenmiş hidrojen peroksidaz sekonder antikoru (TP-125-HL, Thermo,

İngiltere) ile 30 dakika boyanmıştır. PBS ile yıkama işleminden sonra kesitlere 30 dakika streptavidin (TP-125-HL, Thermo, İngiltere) uygulanmış. İmmünoaktivitenin görünürlüğünü saptamak amacıyla diaminobenzidine (DAB) (TA-125-HD, Thermo, İngiltere) ile 5 dakika boyanan kesitlerin, artalan boyaması ise Mayer's hematoksilin (05-06002/L, Bio-Optica Improving Pathology, İtalya) ile sağlanmıştır. %80 ve %95'lik alkollerde dehidratasyon işlemi gerçekleştirilen kesitler, 30 dakika ksilen ile şeffaflaştırma işleminden sonra entellan (RRSP29/D, Atom Scientific LTD, İngiltere) ile kapatılıp ve ışık mikroskobu (Olympus BX43) ile fotoğrafları çekilmiştir.

İmmünoaktivitenin yorumlanması, histokimyasal skorlama [H-skor] yöntemi ile boyanmanın yoğunluğu (i) ve her yoğunluk seviyesinde boyalı hücrelerin yüzdesinin (Pi) hesaplanmasıyla değerlendirilmiştir. Boyanma yoğunluğu (i), 0 (boyanmanın olmaması), 1 (zayıf boyanma), 2 (orta derecede boyanma) ve 3 (güçlü boyanma) olarak skorlanır. Boyalı hücrelerin yüzdesi (Pi), %0-100 arasında değişmektedir. Histokimyasal skorlama, $H\text{-skor}=(0 \times P_0)+(1 \times P_1)+(2 \times P_2)+(3 \times P_3)$ formülü kullanılarak elde edilmiştir.

8.6. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler, GraphPad 9 Prism uygulaması ile elde edilmiştir. Yeni Nesne Tanıma Testi'nin "Test Evresi"nin değerlendirilmesi hariç tüm sonuçlar, "Nonparametric unpaired t test" ve "Mann Whitney U" istatistiksel analizleri ile elde edilmiştir. Yeni Nesne Tanıma Testi'nin "Test Evresi", "Two Way Anova" istatistiksel analizi ile değerlendirilmiştir.

9. BULGULAR

9.1. Enjeksiyon Uygulaması Sırasında Kilo Alımı

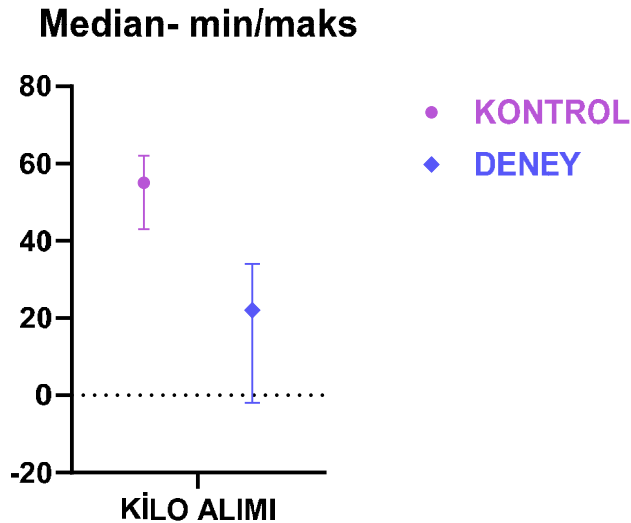
Tablo 4'te görüldüğü gibi enjeksiyon 1. gün (doğum sonrası 31. gün) ve 10. gün (doğum sonrası 39. gün) arasındaki deney ve kontrol grubundaki hayvanların kilo alımı enjeksiyon son ve ilk günü arasındaki farkların median, minimum ve maksimum değerleri, Tablo 5'te ise ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir. Buna göre, enjeksiyonun onuncu gününde deney grubu, kontrol grubuna göre daha az kilo almıştır. Deney ve kontrol grupları arasındaki kilo alımı farkında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,0002^{***}$).

Tablo 4. Kilo Alım Bulgularının Median-Min/Maks Değerleri.

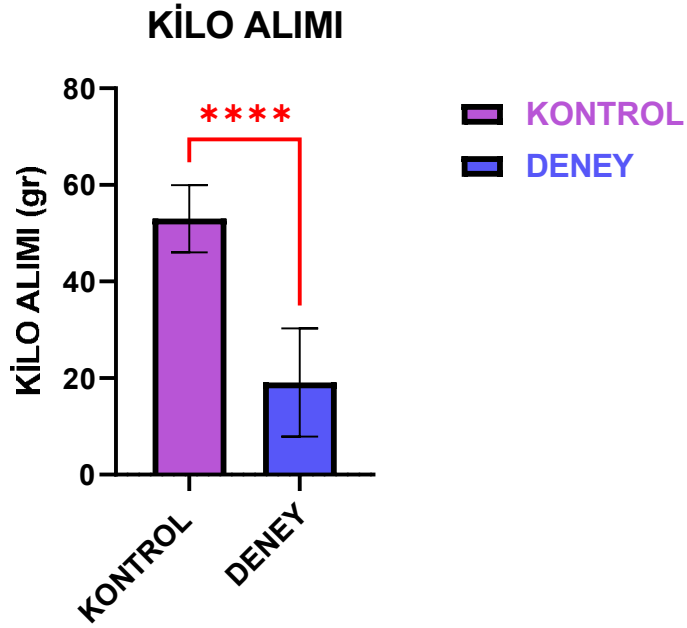
Değişkenler (Median-min/maks)	KONTROL (n=10)	DENEY (n=10)
Kilo Alımı (Enjeksiyon 10.-1.Gün)	Median: 56,00 (46,00/62,00)	Median: 21,50 (-2,00/34,00)

Tablo 5. Kilo Alım Bulgularının Ortalama ve Standart Sapma Değerleri.

Değişkenler (ortalama $\pm$ standart)	KONTROL (n=10)	DENEY (n=10)	P değeri
Kilo Alımı (Enjeksiyon 10.-1.Gün)	53 $\pm$ 6,992	19,1 $\pm$ 11,170	0,0002***



Şekil 10. Kilo Alım Bulgularının Median-Min/Maks Değerleri.



Şekil 11. Kilo Alım Bulgularının Ortalama ve Standart Sapma Değerleri.

Şekil 10., enjeksiyon ilk gün ve son günde, deney ve kontrol grubundaki hayvanların kilo alım farkları ile Şekil 11’de ise bu sonuçların, ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir.

9.2. Davranış Testi Sonuçları

9.2.1. Açık Alan Testi Sonuçları

9.2.1.1. Lokomotor Aktivite

Tablo 6’da deney ve kontrol grubunun genç yetişkinlik dönemindeki toplam mesafe (m), ortalama hız (m/s), geçilen kare sayısı ve “rearing” sayısının median, minimum ve maksimum değerleri verilmiştir. Tablo 7, bu değerlerin ortalama ve standart sapma değerlerini göstermektedir. Deney ve kontrol grubu arasında toplam mesafe, ortalama hız ve geçilen kare sayısı sonuçlarında, deney grubunun kontrol grubuna göre lokomotor aktivitesinde azalma görülmüştür. Buna göre, deney grubu ve kontrol grubu arasında toplam mesafede ($p < 0,0148^*$), ortalama hızda ($0,0148^*$),

geçilen kare sayısında (0,0148*) ve “rearing” sayısında (0,0050**) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

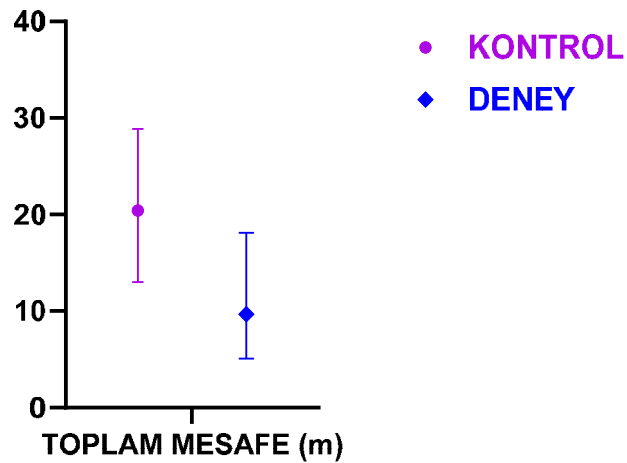
Tablo 6. Lokomotor Aktivite Bulgularının Median-Min/Maks Değerleri

Değişkenler (Median-min/maks)	KONTROL (n= 8)	DENEY (n= 8)
Toplam Mesafe (m)	Median: 20,423 (13,013/28,890)	Median: 9,678 (18,116/5,096)
Ortalama Hız (m/s)	Median: 0,065 (0,043/0,092)	Median: 0,033 (0,018/0,062)
Geçilen Kare Sayısı	Median: 61,500 (43/123)	Median: 24 (3/64)
“Rearing” Sayısı	Median: 18,500 (13/32)	Median: 8 (1/20)

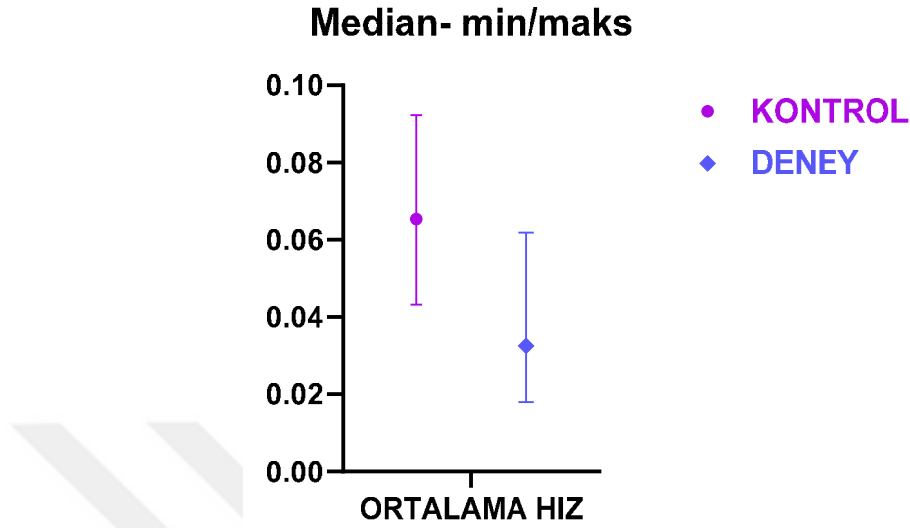
Tablo 7. Lokomotor Aktivite Bulgularının Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

Değişkenler (ortalama ± standart sapma)	KONTROL (n= 8)	DENEY (n= 8)	P değeri
Toplam Mesafe (m)	20,558±5,874	10,774±5,610	0,0148*
Ortalama Hız (m/s)	0,067±0,018	0,036±0,018	0,0148*
Geçilen Kare Sayısı	75,875±31,895	29,75±26,015	0,0148*
“Rearing” Sayısı	20,5±6,698	8,625±6,479	0,0050**

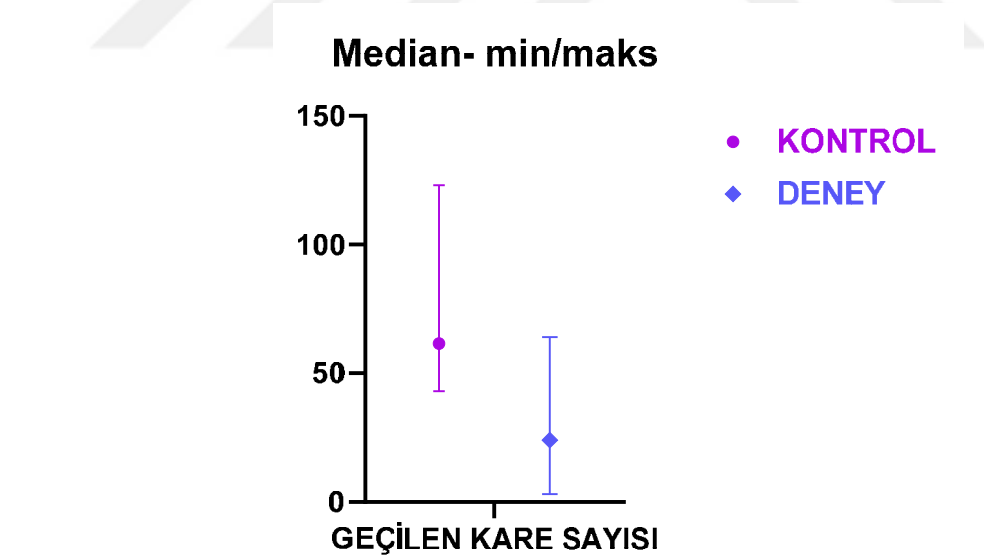
Median- min/maks



Şekil 12. Kontrol ve Deney Grubunun Katettiği Toplam Mesafenin Median-Min/Maks Değeri.

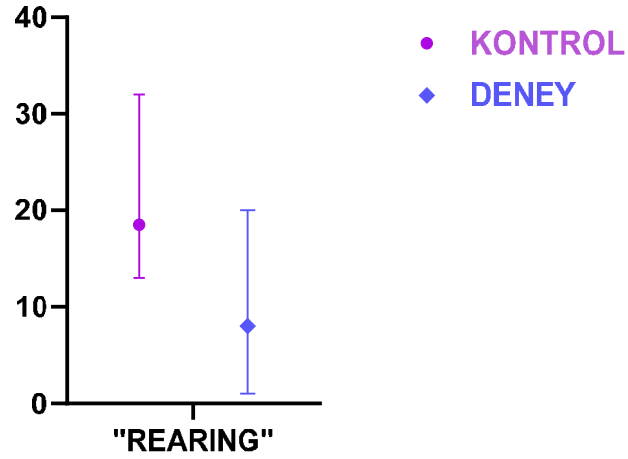


Şekil 13. Kontrol ve Deney Grubunun Ortalama Hızının Median-Min/Maks Değeri.



Şekil 14. Kontrol ve Deney Grubunun Geçilen Kare Sayısının Median-Min/Maks Değeri.

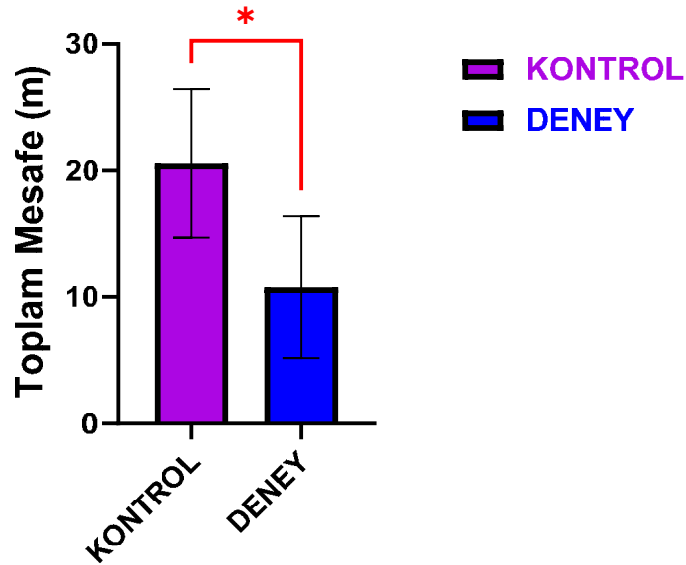
Median- min/maks



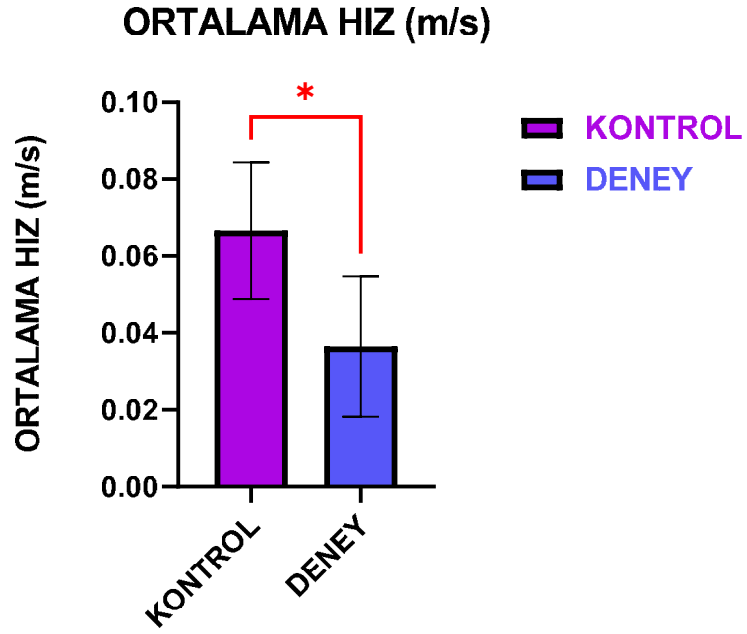
Şekil 15. Kontrol ve Deney Grubunun “Rearing” Sayısının Median-Min/Maks Değeri.

Şekil 12, 13, 14 ve 15’te sırasıyla deney ve kontrol grubunun genç yetişkinlik dönemindeki toplam mesafe (m), ortalama hız (m/s), geçilen kare sayısı ve “rearing” sayısının median, minimum ve maksimum değerleri verilmiştir.

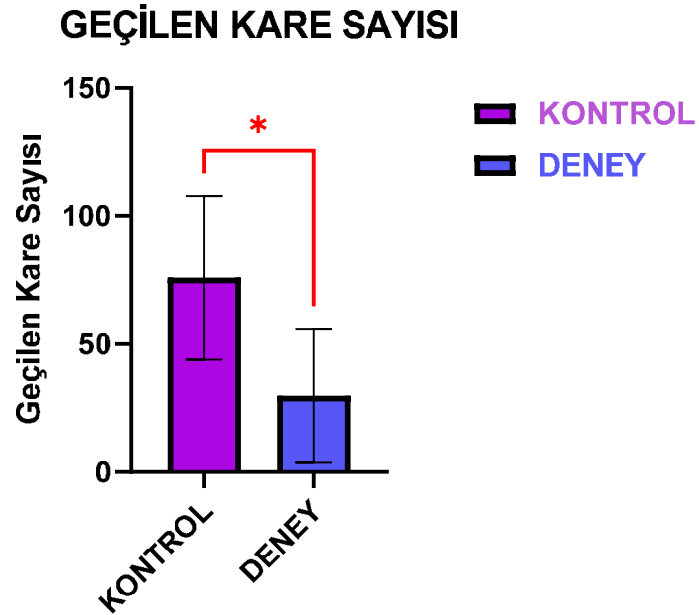
TOPLAM MESAFE (m)



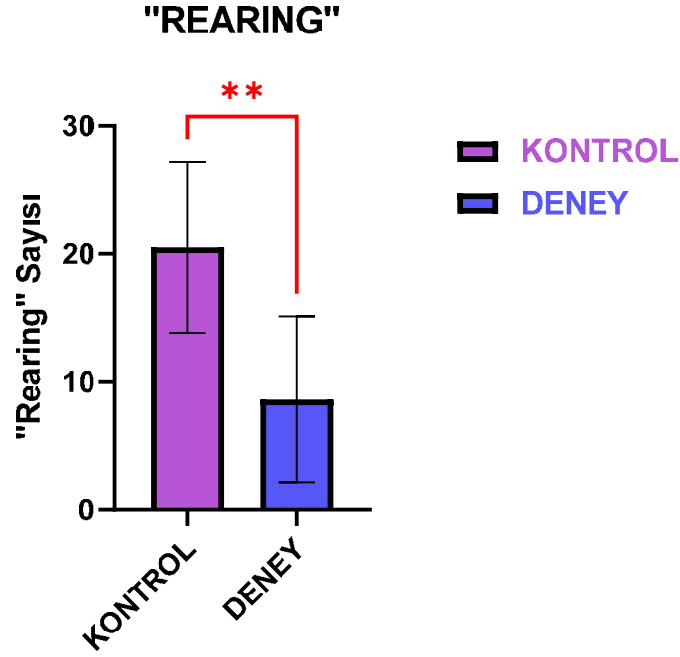
Şekil 16. Kontrol ve Deney Grubunun Katettiği Toplam Mesafenin Ortalama ve Standart Sapma Değeri.



Şekil 17. Kontrol ve Deney Grubunun Ortalama Hızının Ortalama ve Standart Sapma Değeri.



Şekil 18. Kontrol ve Deney Grubunun Geçilen Kare Sayısının Ortalama ve Standart Sapma Değeri.



Şekil 19. Kontrol ve Deney Grubunun “Rearing” Sayısının Ortalama ve Standart Sapma Değeri.

Şekil 16, 17, 18 ve 19’da sırasıyla deney ve kontrol grubunun genç yetişkinlik dönemindeki, toplam mesafe (m), ortalama hız (m/s), geçilen kare sayısı ve “rearing” sayısının mesafenin ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir.

9.2.1.2. Anksiyete Davranışı Sonuçları

Deney ve kontrol grubunun genç yetişkinlik dönemindeki anksiyete davranışı açık alan arenasında değerlendirilmiştir. Merkez karede geçirdiği süre (s), kenar karelerde geçirdiği süre (s) ve “grooming” davranışlarının değerlendirme sonuçlarının median, minimum ve maksimum değerleri Tablo 8’de, ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 9’da gösterilmiştir. Deney ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, merkez karede geçirilen süre ve “grooming” davranışı deney grubunda azalmış, kenar karelerde geçirilen sürede gruplar arasında belirli bir fark olmadığı gözlemlenmiştir. Buna göre, deney ve kontrol grubu arasında merkez karede geçirdiği sürede ($p>0,7984$), merkez karede geçirdiği sürede ($p>0,7209$) ve “grooming” sayısında ($p>0,316$) istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır.

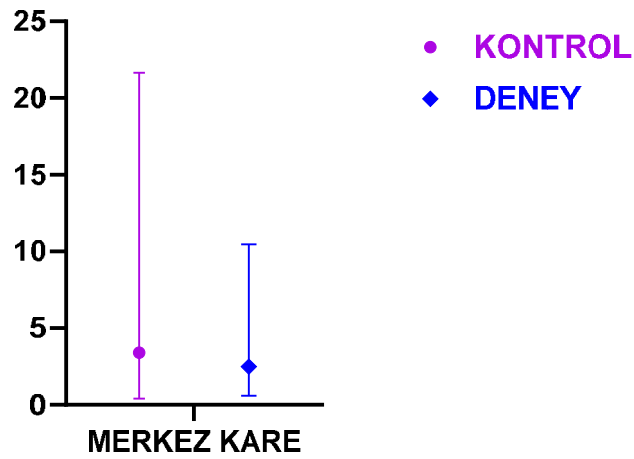
Tablo 8. Anksiyete Bulgularının Median-Min/Maks Değerleri.

Değişkenler (Median-min/maks)	KONTROL (n=8)	DENEY (n=8)
Merkez Karede Geçirdiği Süre (s)	Median: 3,400 (0,400/21,664)	Median: 2,500 (0,600/10,465)
Kenar Karelerde Geçirdiği Süre (s)	Median: 317,758 (304,559/325,023)	Median: 317,491 (308,246/325,623)
“Grooming”	Median: 3,500 (0/16)	Median: 2,500 (0/5)

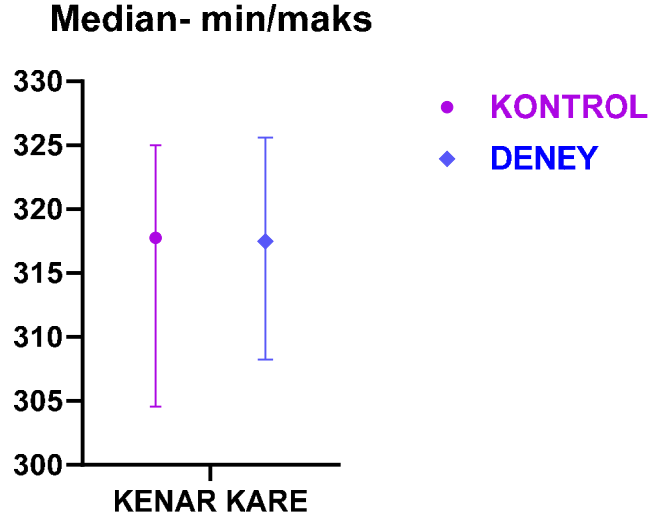
Tablo 9. Anksiyete Bulgularının Ortalama ve Standart Sapma Değerleri.

Değişkenler (ortalama ± standart sapma)	KONTROL (n=8)	DENEY (n=8)	P değeri
Merkez Karede Geçirdiği Süre (s)	7,332±8,039	4,383±3,802	0,7984
Kenar Karelerde Geçirdiği Süre (s)	315,472±8,211	316,807±6,128	0,7209
“Grooming”	4,75±4,979	2,375±1,506	0,3136

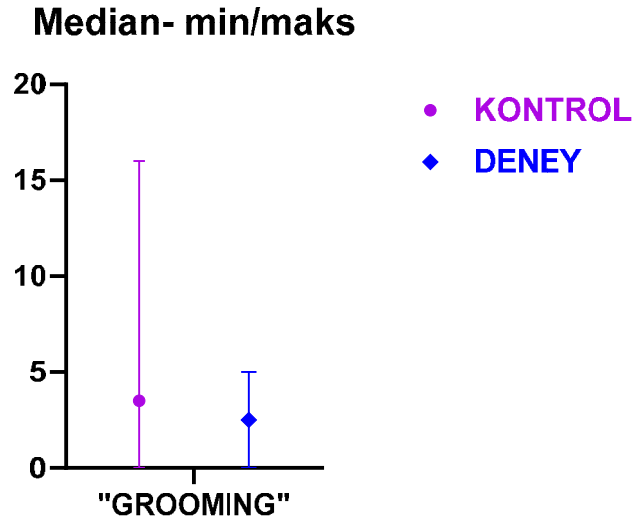
Median- min/maks



Şekil 20. Kontrol ve Deney Grubunun Merkez Karede Geçirdikleri Sürenin Median-Min/Maks Değeri

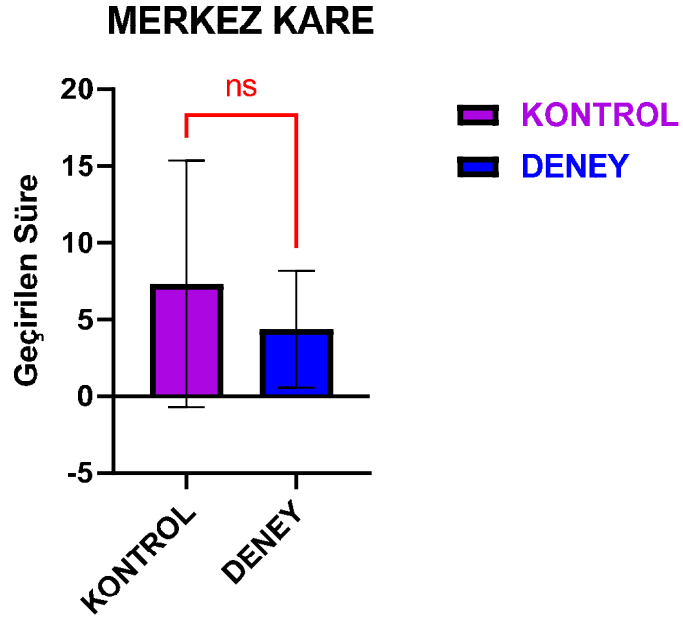


Şekil 21. Kontrol ve Deney Grubunun Katettiği Toplam Mesafe Değerinin Median-Min/Maks Değeri

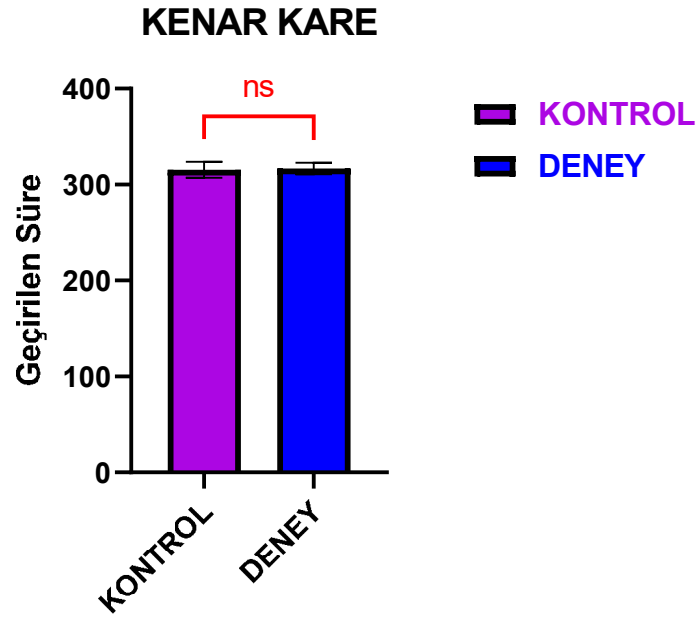


Şekil 22. Kontrol ve Deney Grubunun “Grooming” Sayısının Median-Min/Maks Değeri

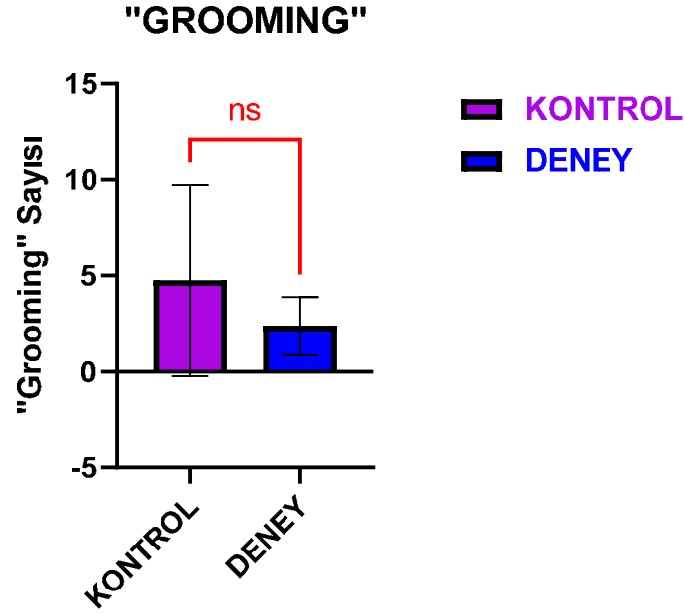
Şekil 20, 21 ve 22’de sırasıyla; deney ve kontrol grubunun açık alan arenasındaki merkez karede geçirdiği süre (s), kenar karelerde geçirdiği süre (s) ve “grooming” davranışlarının değerlendirme sonuçlarının median, minimum ve maksimum değerleri verilmiştir.



Şekil 23. Kontrol ve Deney Grubunun Merkez Karede Geçirdikleri Sürenin Ortalama ve Standart Sapma Değeri



Şekil 24. Kontrol ve Deney Grubunun Katettiği Toplam Mesafenin Ortalama ve Standart Sapma Değeri



Şekil 25. Kontrol ve Deney Grubunun “Grooming” Sayısının Ortalama ve Standart Sapma Değeri

Şekil 23, 24 ve 25’te sırasıyla; deney ve kontrol grubunun açık alan arenasında merkez karede geçirdiği süre (s), kenar karelerde geçirdiği süre (s) ve “grooming” davranışlarının ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir.

9.2.2. Sosyal Etkileşim Testi Sonuçları

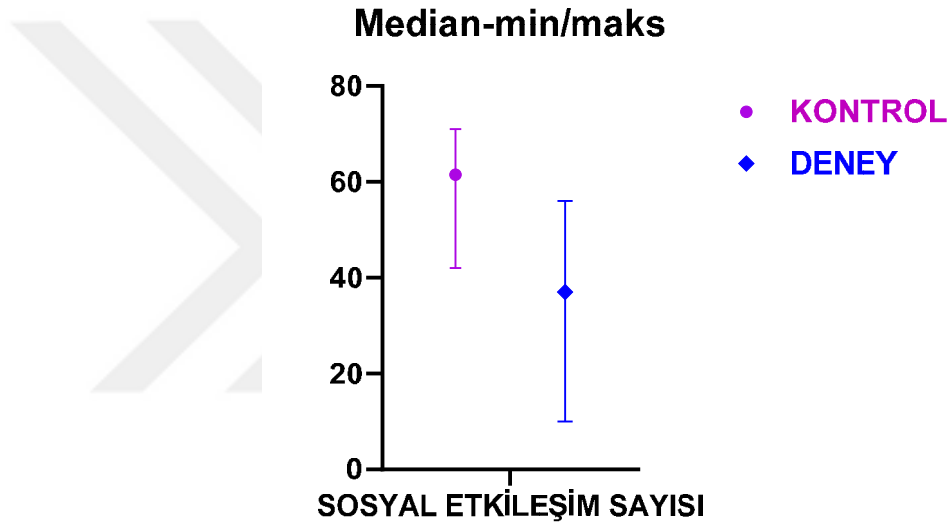
Tablo 10’da açık alan arenasındaki sıçan çiftlerinin, sosyal etkileşim sayısı ve süresinin (s) median, minimum ve maksimum değerleri, Tablo 11’de ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir. Deney grubundaki sıçan çiftleri, kontrol grubuna göre daha az sosyal etkileşim sayısı ($p>0,1143$) ve süresi ($p>0,1143$) göstermiş, ancak istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tablo 10. Sosyal Etkileşim Bulgularının Median-Min/Maks Değerleri.

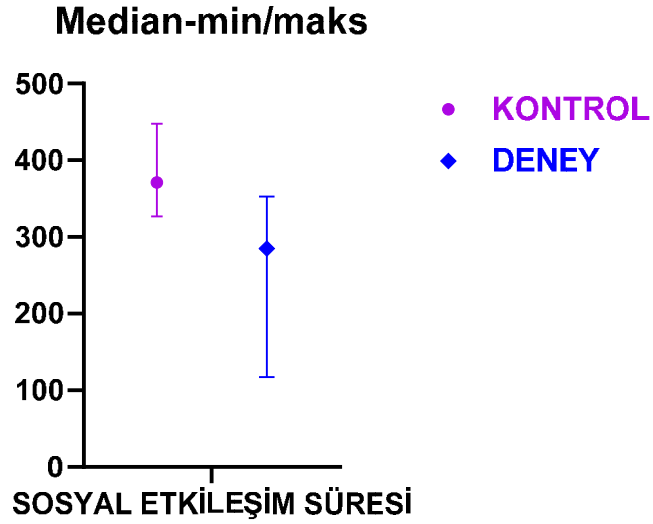
Değişkenler (Median-min/maks)	KONTROL (n=8)	DENEY (n=8)
Sosyal Etkileşim Sayısı	Median: 61,500 (42/71)	Median: 37 (10/56)
Sosyal Etkileşim Süresi (s)	Median: 371,210 (327,050/447,740)	Median: 284,920 (117,410/352,670)

Tablo 11. Sosyal Etkileşim Bulgularının Ortalama ve Standart Sapma Değerleri.

Değişkenler (ortalama $\pm$ standart sapma)	KONTROL (n=8)	DENEY (n=8)	P değeri
Sosyal Etkileşim Sayısı	59 $\pm$ 12,517	35 $\pm$ 20,607	0,1143
Sosyal Etkileşim Süresi (s)	379,3025 $\pm$ 53,389	259,98 $\pm$ 105,111	0,1143

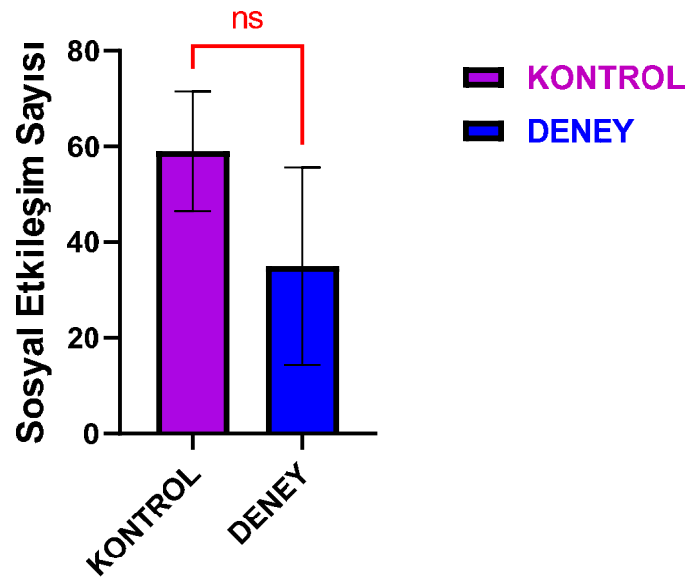


Şekil 26. Kontrol ve Deney Grubunun Sosyal Etkileşim Sayısının Median-Min/Maks Değeri.

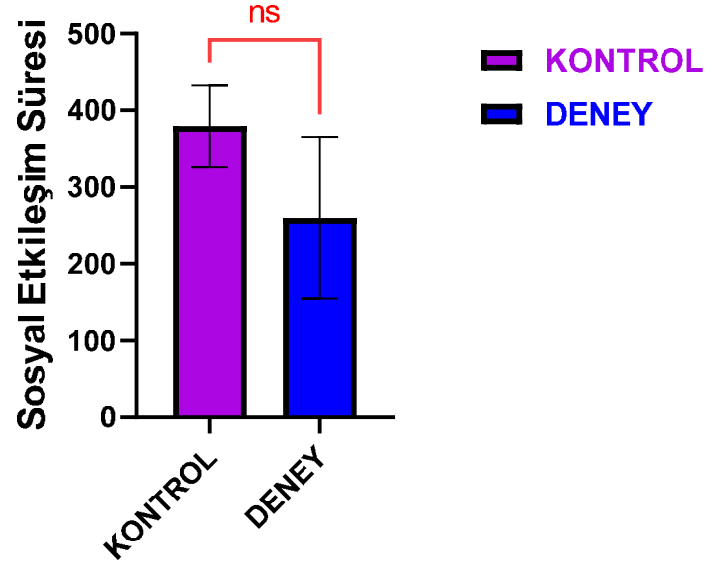


Şekil 27. Kontrol ve Deney Grubunun Sosyal Etkileşim Süresinin Median-Min/Maks Değeri.

Şekil 26 ve 27’te sırasıyla; sıçan çiftleri arasındaki sosyal etkileşim sayısı ve süresinin (s) median, minimum ve maksimum değerleri verilmiştir.



Şekil 28. Kontrol ve Deney Grubunun Sosyal Etkileşim Sayısının Ortalama ve Standart Sapma Değeri.



Şekil 29. Kontrol ve Deney Grubunun Sosyal Etkileşim Süresinin Ortalama ve Standart Sapma Değeri.

Şekil 28 ve 29’da sırasıyla; sıçan çiftleri arasındaki sosyal etkileşim sayısı ve süresinin (s) ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir.

9.2.3. Yeni Nesne Tanıma Testi Sonuçları

Kontrol ve deney grubunun genç yetişkinlik döneminde, yabancı nesne tanıma testinin test evresindeki keşif sürelerinin, median, minimum ve maksimum değerleri Tablo 12’de, ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 13’te verilmiştir. Buna göre, deney ve kontrol grubunun tanıdık (A) ve yabancı (B) nesnelerle geçirdikleri keşif süresinde istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır ($p < 0,9352$).

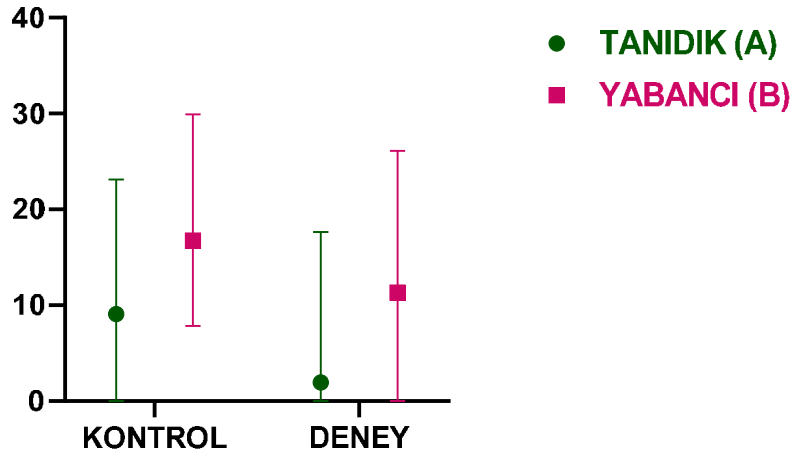
Tablo 12. Yeni Nesne Tanıma Testi Bulgularının Median-Min/Maks Değerleri.

Değişkenler (median, min/max)	KONTROL (n=6)	DENEY (n=6)
Tanıdık	Median: 9,099 (0/23,130)	Median: 16,765 (7,866/29,929)
Yabancı	Median: 1,966 (0/17,664)	Median: 11,332 (0/26,132)

Tablo 13. Yeni Nesne Tanıma Testi Bulgularının Ortalama ve Standart Sapma Değerleri.

Değişkenler (ortalama $\pm$ standart sapma)	KONTROL (n=6)	DENEY (n=6)	P değeri
Tanıdık	9,732 $\pm$ 7,721	4,155 $\pm$ 6,712	0,9352
Yabancı	17,742 $\pm$ 8,114	11,632 $\pm$ 9,020	

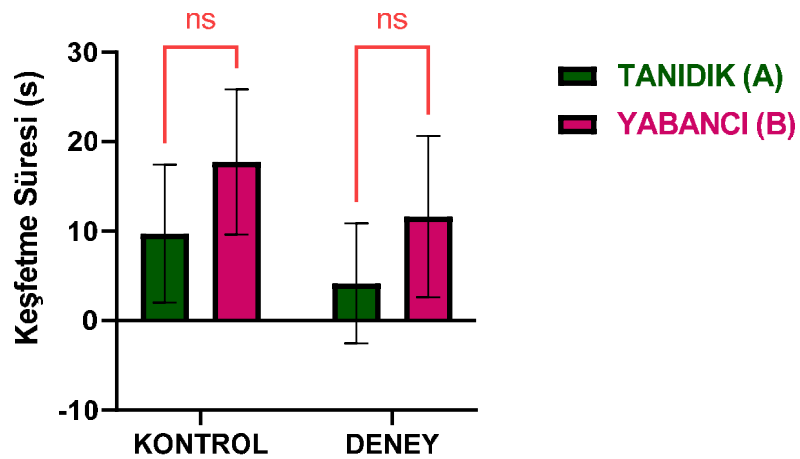
Median- min/maks



Şekil 30. Kontrol ve Deney Grubunun Test Evresinde Tanıdık ve Yabancı Nesne ile Geçirdikleri Sürelerin Median-Min/Maks Değeri.

Şekil 30’da deney ve kontrol grubunun test evresinde, tanıdık ve yabancı nesne ile geçirdikleri sürelerin median-min/maks değerleri verilmiştir.

NOR



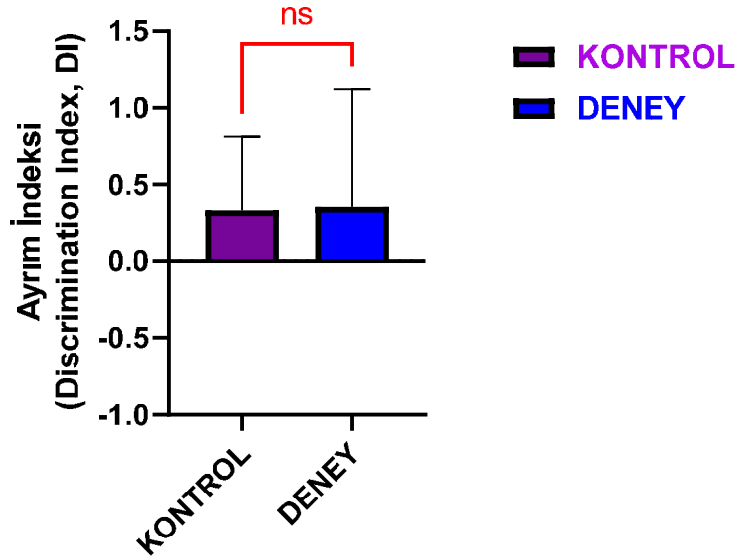
Şekil 31. Kontrol ve Deney Grubunun Test Evresinde Tanıdık ve Yabancı Nesne ile Geçirdikleri Sürelerin Ortalama $\pm$ Standart Sapma Değerleri.

Şekil 31’de deney ve kontrol grubunun test evresinde, tanıdık ve yabancı nesne ile geçirdikleri sürelerin ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir.

Tablo 14’te deney ve kontrol grubunun ayırım indeksinin ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir. Ayırım indeksi, +1 ve -1 değerleri arasında değerlendirilmiştir. Buna göre, ayırım indeksi sonucu kontrol ve deney grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 14. Kontrol ve deney grubunun ayırım indeksinin ortalama ve standart sapma değerleri.

Değişkenler (ortalama $\pm$ standart sapma)	Kontrol (n=6)	Deney (n=6)	P değeri
Ayırım İndeksi	0,333056 $\pm$ 0,47966883	0,355469 $\pm$ 0,766116	0,6234



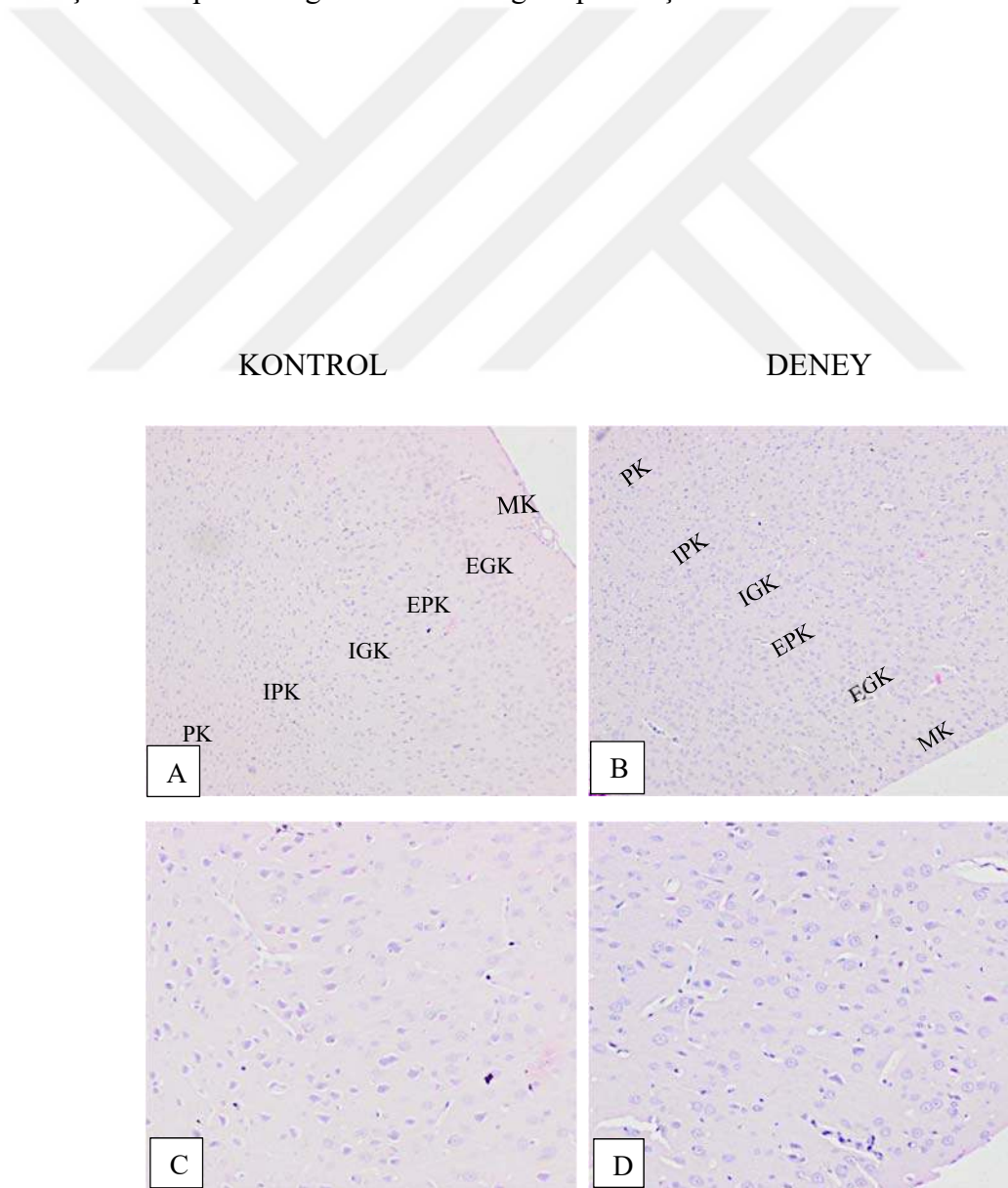
Şekil 32. Deney ve kontrol grubunun ayırım indeksinin ortalama ve standart sapma değerleri.

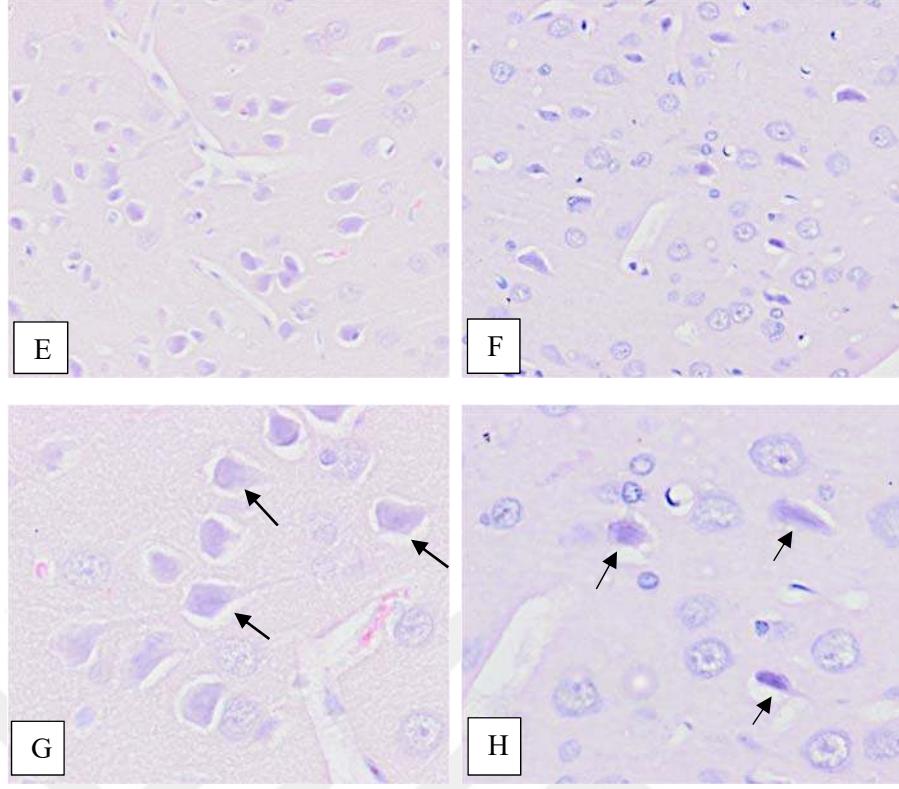
Şekil 32’de deney ve kontrol grubunun ayırım indeksinin ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir.

9.3. Histopatolojik Bulgular

9.3.1. Histokimyasal Analiz Bulguları

Resim 11’de, deney ve kontrol grubunun, yetişkin medial prefrontal korteksinin hematoksilin ve eozin [H&E] boyaması verilmiştir. Kontrol grubundaki beyin doku örneklerinin H&E ile boyalı kesitleri incelendiğinde, korteks tabakalarının düzenli sıralandığı ve hücrelerin normal morfolojiye sahip olduğu, ayrıca piramidal nöronların ökromatik nükleus ve belirgin nükleolusa sahip olduğu görülmüştür. Lipopolisakkarit uygulanan deney grubunda ise korteks tabakaların düzensiz olduğu, piramidal nöronlarda apoptozda görülen hücre büzüşmesi ile nükleuslarında yine apoptozu düşündüren piknotik görünümde olduğu saptanmıştır.





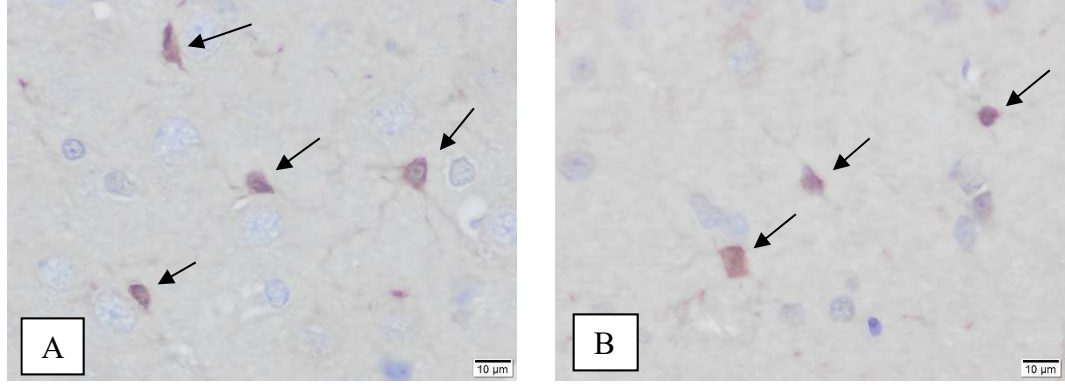
Resim 11. Kontrol ve deney grubunun prelimbik korteksinin H&E boyaması.

Kontrol grubu (A, C, E ve G) ve Deney grubunun (B, D, F ve H) medial prefrontal korteksinin H&E boyaması. A) Moleküler katman (MK), eksternal granüler katman (EGK), eksternal piramidal katman (EPK), internal granüler katman (IGK), internal piramidal katman (IPK) ve polimorfik katman (PK)'da normal kortikal dizilim ile normal hücresel dağılım. (Ölçek 100 μ m) B) Moleküler katman (MK), eksternal granüler katman (EGK), eksternal piramidal katman (EPK), internal granüler katman (IGK), internal piramidal katman (IPK) ve polimorfik katman (PK)'da kontrole kıyasla düzensiz kortikal dağılım ile daha koyu renkli nöronlar. (Ölçek 100 μ m) C) Kontrol grubu (Ölçek 50 μ m). D) Deney grubu (Ölçek 50 μ m). E) Kontrol grubu (Ölçek 20 μ m). F) Deney grubu (Ölçek 20 μ m). G) Kontrol grubu. Normal morfolojiye sahip, ökromatik nukleuslu piramidal hücreler (oklarla gösterilen) (Ölçek 10 μ m) H) Deney grubu. Apoptotik görünümlü, piknotik nukleuslu piramidal hücreler (oklarla gösterilen), (Ölçek 10 μ m).

9.3.2. IBA-1 İmmünoreaktivite Bulguları

KONTROL

DENEY



Resim 12. Kontrol ve Deney Grubunun Son Enjeksiyon Uygulamasından 24 Saat Sonraki Medial Prefrontal Korteksinin IBA-1 Boyaması.

A) Kontrol grubu (Ölçek 10µm). Hücre gövde ve uzantılarında IBA-1 pozitif boyanma (oklarla gösterilen) B) Deney grubu (Ölçek 10µm). Hücre gövde ve uzantılarında IBA-1 pozitif boyanma (oklarla gösterilen).

Resim 12’de, deney ve kontrol grubunun son enjeksiyondan 24 saat sonraki medial prefrontal korteksinin IBA-1 immünoreaktivitesi verilmiştir. IBA-1 immünoreaktivitesi, medial prefrontal kortekste, mikroglial hücrelerin gövde ve uzantılarında şiddetli olarak pozitif boyadığı gözlemlendi. Deney grubunda pozitif hücre sayısı, kontrole göre daha az olduğu ve istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p < 0,0001^{****}$). Tablo 15’te, deney ve kontrol grubunda IBA-1 pozitif boyanan hücre sayısının median, minimum ve maksimum değerleri ile Tablo 16’da ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir.

Tablo 15. Ergenlik Döneminde (Doğum Sonrası 40.gün) Kontrol ve Deney Grubunun Medial Prefrontal Korteksinin IBA-1 Pozitif Boyanan Mikroglial Hücre Sayısının Median, Min/Maks Değeri.

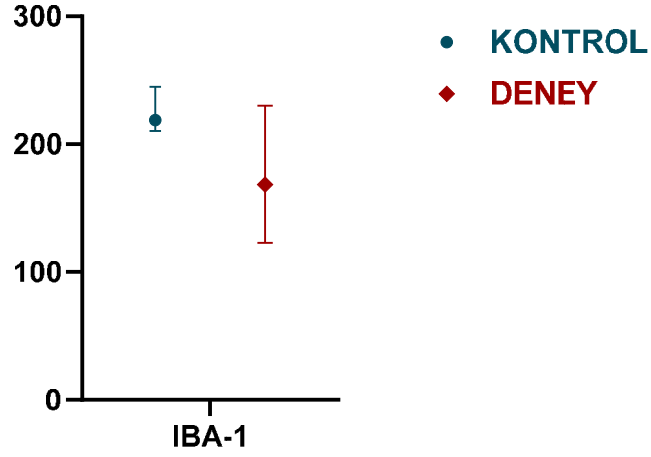
Değişkenler (median, min/max)	KONTROL (n=2)	DENEY (n=2)
IBA-1	Median: 218,985 (210,42/244,83)	Median: 168,335 (122,86/230)

Tablo 16. Ergenlik Döneminde (Doğum Sonrası 40.gün) Kontrol ve Deney Grubunun Medial Prefrontal Korteksinin IBA-1 Pozitif Boyanan Mikroglial Hücre Sayısının Ortalama ve Standart Sapma Değeri.

Değişkenler	KONTROL (n=2)	DENEY (n=2)	P değeri
-------------	------------------	----------------	----------

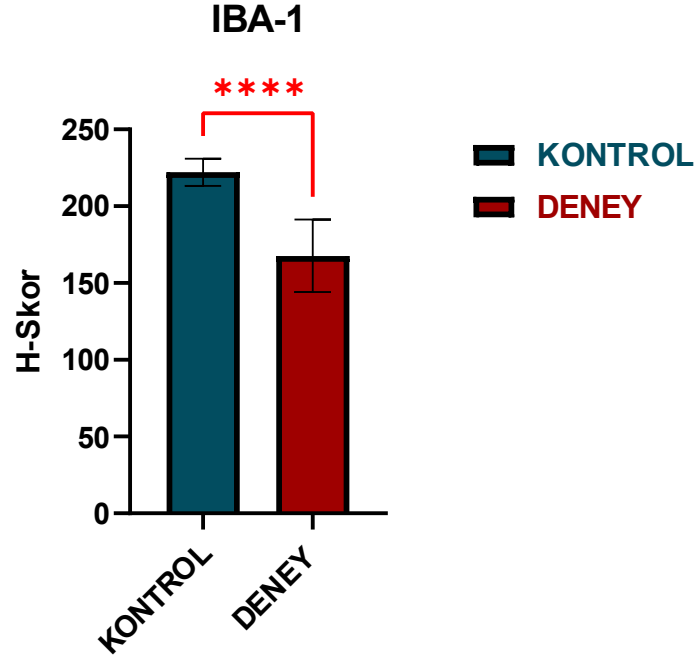
(ortalama± standart sapma)			
IBA-1	222,086923076923 ± 8,84357926146683	167,633076923077 ± 23,654256914007	<0,0001****

Median- min/maks



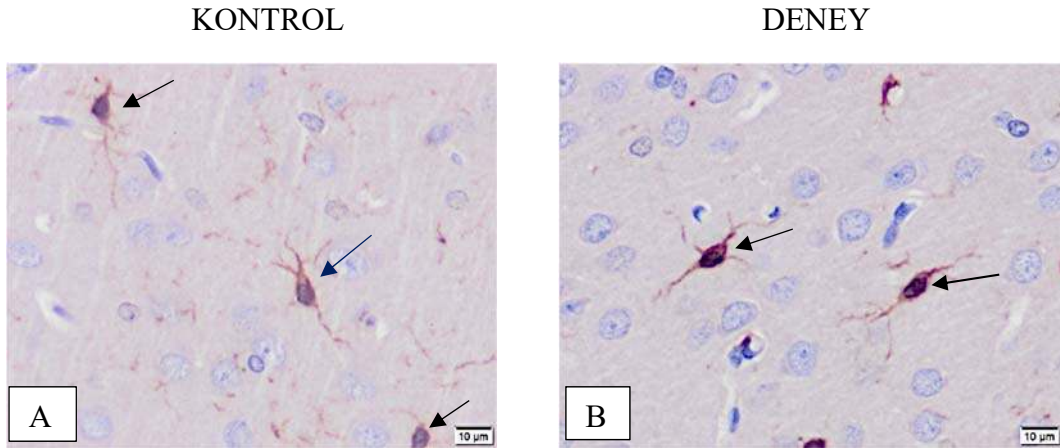
Şekil 33. Kontrol ve Deney Grubunun Son Enjeksiyon Uygulamasından 24 Saat Sonraki Medial Prefrontal Korteksinin IBA-1 Pozitif Boyanan Mikroglial Hücre Sayısının Median, Min/Maks Değeri.

Şekil 33'te, deney ve kontrol grubunun, IBA-1 immünoreaktivitesinin median, minimum ve maksimum değerleri verilmiştir.



Şekil 34. Kontrol ve Deney Grubunun Son Enjeksiyon Uygulamasından 24 Saat Sonraki Medial Prefrontal Korteksinin IBA-1.Pozitif Boyanan Mikroglial Hücre Sayısının Ortalama ve Standart Sapma Değeri.

Şekil 34'te, deney ve kontrol grubunun, IBA-1 immünoreaktivitesinin ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir.



Resim 13. Kontrol ve Deney Grubunun Yetişkin Medial Prefrontal Korteksinin IBA-1 Boyaması.

A) Kontrol grubu (Ölçek 10µm). Hücre gövde ve uzantılarında IBA-1 pozitif boyanma (oklarla gösterilen) B) Deney grubu (Ölçek 10µm). Hücre gövde ve uzantılarında IBA-1 pozitif boyanma (oklarla gösterilen).

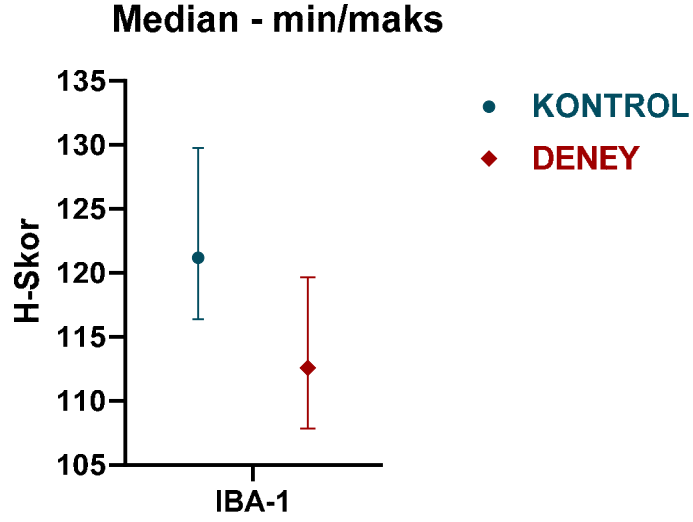
Resim 13'te, deney ve kontrol grubunun yetişkin medial prefrontal korteksinin IBA-1 immünoaktivitesi verilmiştir. Yetişkin medial prefrontal kortekste, IBA-1 immünoaktivitesi, mikrogial hücrelerin gövde ve uzantılarında şiddetli olarak pozitif olduğu gözlemlendi. Deney grubunda pozitif hücre sayısı, kontrole göre daha az olduğu ve istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p<0,0006^{***}$). Tablo 17'de, deney ve kontrol grubunda IBA-1 pozitif boyanan hücre sayısının median, minimum ve maksimum değerleri ile Tablo 18'de ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir.

Tablo 17. Yetişkinlik Dönemi (Doğum Sonrası 70.gün) Kontrol ve Deney Grubunun Medial Prefrontal Korteksinin IBA-1 Pozitif Boyanan Mikrogial Hücre Sayısının Median, Min/Maks Değeri.

Değişkenler (median, min/max)	KONTROL (n=8)	DENEY (n=7)
IBA-1	Median: 121,19 (116,39/129,75)	Median: 112,595 (107,87/119,66)

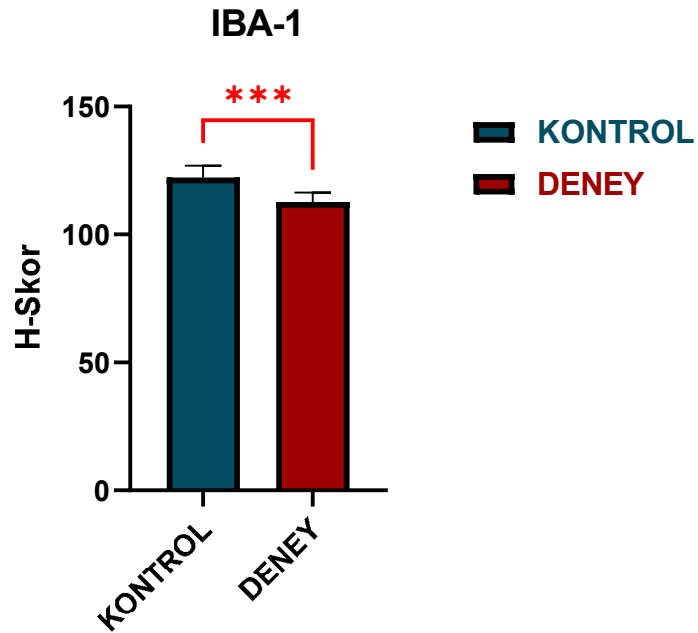
Tablo 18. Yetişkinlik Dönemi (Doğum Sonrası 70.gün) Kontrol ve Deney Grubunun Medial Prefrontal Korteksinin IBA-1 Pozitif Boyanan Mikrogial Hücre Sayısının Ortalama ve Standart Sapma Değeri.

Değişkenler (ortalama± standart sapma)	KONTROL (n=8)	DENEY (n=7)	P değeri
IBA-1	121,2 ± 4,56	112,6 ± 3,77	0,0006***



Şekil 35. Yetişkinlik Dönemi Kontrol ve Deney Grubunun Medial Prefrontal Korteksinin IBA-1 Pozitif Boyanan Mikroglial Hücre Sayısının Median, Min/Maks Değeri.

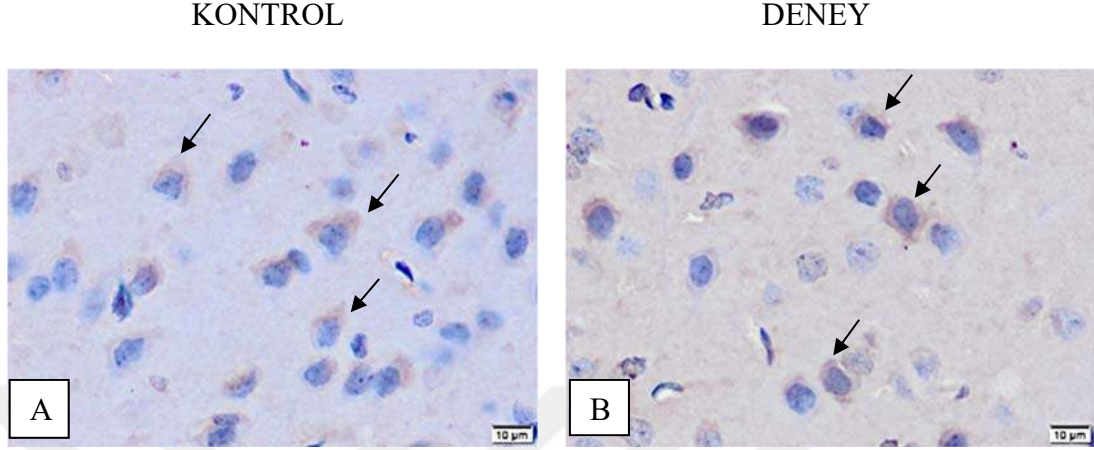
Şekil 35'te, deney ve kontrol grubunun, IBA-1 immünoreaktivitesinin median, minimum ve maksimum değerleri verilmiştir.



Şekil 36. Yetişkinlik Dönemi Kontrol ve Deney Grubunun Medial Prefrontal Korteksinin IBA-1 Pozitif Boyanan Mikroglial Hücre Sayısının Ortalama ve Standart Sapma Değeri.

Şekil 36’da deney ve kontrol grubunun, IBA-1 immünoreaktivitesinin ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir.

9.3.3. PSD-95 İmmünoreaktivite Bulguları



Resim 14. Kontrol ve Deney Grubunun Yetişkin Medial Prefrontal Korteksinin PSD-95 Boyaması.

A) Kontrol grubu (Ölçek 10µm). Eksitator nöronların sitoplazmasında hafif ve orta şiddette PSD-95 pozitif boyanması (oklarla gösterilen) B) Deney grubu (Ölçek 10µm). Eksitator nöronların sitoplazmasında hafif PSD-95 pozitif boyanması (oklarla gösterilen).

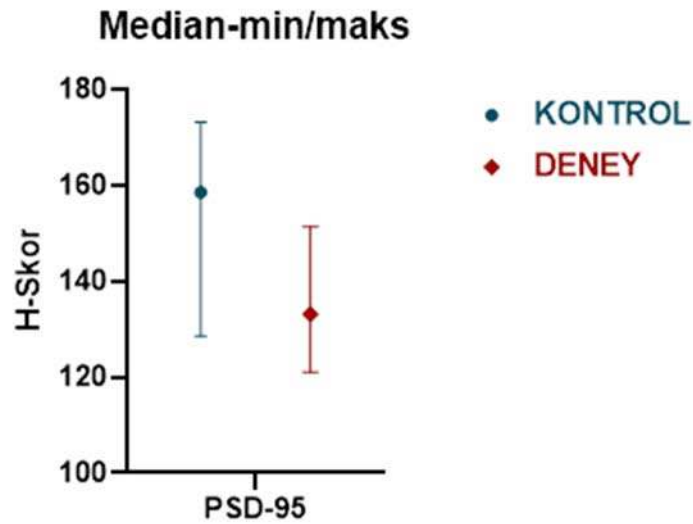
Resim 14’te yetişkin deney ve kontrol grubunun medial prefrontal korteksinin PSD-95 immünoreaktivitesi verilmiştir. PSD-95 immünoreaktivitesi, kontrol grubunun medial prefrontal korteksinin eksitator nöronlarında sitoplazmik olarak hafif, yer yer orta şiddette olduğu izlendi. Deney grubunun medial prefrontal korteksinin eksitator sinapslarında, sitoplazmik olarak hafif şiddette pozitif olduğu ve pozitif hücre sayısının kontrol grubuna göre daha az olduğu saptandı ($p<0,0379^*$). Tablo 19’da deney ve kontrol grubunun PSD-95 immünoreaktivitesinin median, minimum ve maksimum değerleri ile Tablo 20’de ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir.

Tablo 19. Yetişkin Kontrol ve Deney Grubunun Medial Prefrontal Korteksinin PSD-95 Pozitif Boyanan Eksitator Sinaps Sayısının Median, Min/Maks Değeri.

Değişkenler (median, min/max)	KONTROL (n=8)	DENEY (n=7)
PSD-95	Median: 158,54 (128,57/173,16)	Median: 133,14 (119,66/151,39)

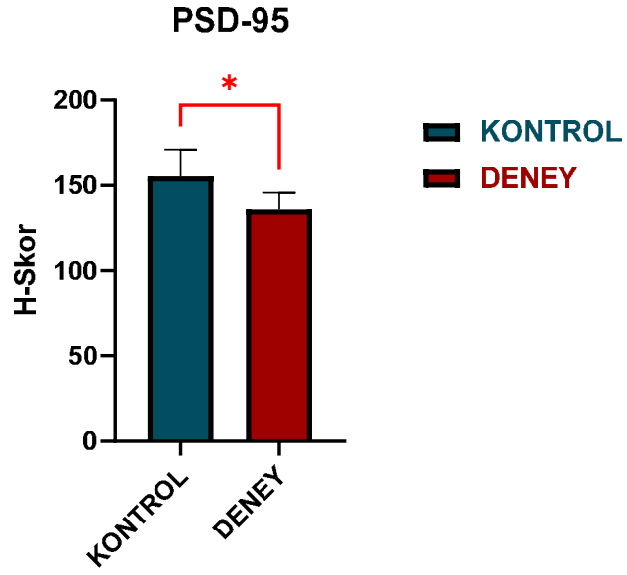
Tablo 20. Yetişkin Kontrol ve Deney Grubunun Medial Prefrontal Korteksinin PSD-95 Pozitif Boyanan Eksitator Sinaps Sayısının Ortalama ve Standart Sapma Değeri.

Değişkenler (ortalama± standart sapma)	KONTROL (n=7)	DENEY (n=7)	P değeri
PSD-95	158,5 ± 15,52	133,1 ± 9,75	0,0379*



Şekil 37. Yetişkin Kontrol ve Deney Grubunun Medial Prefrontal Korteksinin PSD-95 Pozitif Boyanan Eksitator Sinaps Sayısının Median, Min/Maks Değeri.

Şekil 37’de deney ve kontrol grubunun PSD-95 immünoreaktivitesinin median, minimum ve maksimum değerleri verilmiştir.



Şekil 38. Yetişkin Kontrol ve Deney Grubunun Medial Prefrontal Korteksinin PSD-95 Pozitif Boyanan Eksitator Sinaps Sayısının Ortalama ve Standart Sapma Değeri.

Şekil 38’de deney ve kontrol grubunun PSD-95 immünoreaktivitesinin ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir.

10. TARTIŞMA

Ergenlik döneminde beyin, onu çeşitli stresörlere karşı hassas duruma getirebilecek kritik değişimlere uğrar. Eğer bu stresörler önlenemez veya iyi yönetilmezse, bireyleri çok uzun süreler boyunca etkileyebilecek negatif sonuçlar ortaya çıkabilir (Kane & Ismail, 2017; Patel ve ark., 2021). Bu bağlamda çalışmamız, erken ergenlik döneminde tekrarlanan LPS uygulamasının uzun süreli etkilerini ve şizofreni etiyolojisinde rol alıp almayacağını araştırmayı amaçlamıştır.

10.1. Kilo Alımı

Çalışmamız, erken ergenlik döneminde LPS uygulanan kemirgenlerde, LPS'nin kilo alımını azalttığını göstermiştir. Çalışmalar, ısrarlı bir şekilde LPS'ye yanıt olarak kilo alımının azaldığını bildirmiştir (Bay-Richter ve ark., 2011; Bishnoi ve ark., 2021; Kolmogorova ve ark., 2021; Kolmogorova & Ismail, 2021; Mora ve ark., 2021; On Wah ve ark., 2019). Mora ve ark. (2021) çalışmalarında, tek doz 0,1 mg/kg LPS uygulamasını erken ergenlik döneminde gerçekleştirmiş ve LPS'li grubun kilo alımındaki azalmanın, enjeksiyondan 24 saat sonra ortaya çıktığını göstermiştir (Mora ve ark., 2021). Başka bir çalışma, dört doz 0,2mg/kg LPS uygulamasının ardından, 24 saat sonra LPS'li grubun kilo alımında azalma olduğunu, kilo alımındaki değişimin hastalığın akut faz değişimi ile uyumlu olarak azaldığını tespit etmiştir (On Wah ve ark., (2019).

LPS uygulaması doza veya türe bağlı olmadan, kilo alımını etkileyebileceği ve ilk bulguların enjeksiyon uygulamasında 24 saat sonra ortaya çıkabileceği sonucuna varılmıştır.

10.2. Davranış Deneyleri Bulgularının Tartışılması

10.2.1. Lokomotor Aktivite

Çalışmamızda, erken ergenlikte kronik LPS'ye maruz bırakılan sıçanların genç yetişkinlikteki spontan lokomotor aktiviteleri azalma göstermiştir. Ergenlik döneminde LPS uygulaması yapan On Wah ve ark., çalışmamızla uyumlu olarak, dört doz 0,2mg/kg LPS uygulamış ve yetişkinlikte sıçanların lokomotor aktivitesinin azaldığını tespit etmiştir (On Wah ve ark. 2019). Lokomotor aktiviteyi değerlendiren diğer çalışmalar, ergenlikte LPS uygulamasının, yetişkinlikte lokomotor aktivite

üzerinde etkisi olmadığını bildirmiştir (Bishnoi ve ark., 2021; Mora ve ark., 2021). Bununla birlikte bu çalışmalarda, yöntem olarak tek veya iki doz LPS uygulaması tercih edilmiştir.

Çalışmamız ve literatür gösteriyor ki, ergenlik döneminde LPS'nin uzun süreli uygulanmasının, yetişkin dönemdeki spontan lokomotor aktivite üzerinde olumsuz etkileri olabileceğini bildiriyoruz.

10.2.2. Anksiyete

Anksiyete şizofreni psikopatolojisinde önemli bir yer tutan, ancak çok sık göz ardı edilen bulgulardan biridir (Belen ve ark., 2010; Huppert & Smith, 2001). Bu bağlamda çalışmamız, anksiyete bulgularını yetişkin sıçanlarda açık alan arenasında değerlendirmiş, merkez karede geçirilen sürede deney grubunda bir azalma gözlemlense de istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamıştır. Çalışmalar, farklı gelişim dönemlerinde LPS uygulamasının, yetişkinlikte anksiyete davranışını tetiklediğini gösterdiği gibi (Depino, 2015; Lin ve ark., 2012; Talukdar ve ark., 2020), bazı çalışmalar, anksiyete bulgularına rastlanmadığını belirtmişlerdir (Kirsten ve ark., 2010; K. C. Wang ve ark., 2013). Bishnoi ve ark. (2021), ergenlik döneminde iki doz LPS uygulamasının yetişkin sıçanlarda, açık alan ve aydınlık-karanlık kutusu testinde, anksiyete davranışlarını tetiklemediğini tespit etmişlerdir (Bishnoi vd., 2021). On Wah ve ark. (2019) yaptıkları çalışmada, dört doz LPS uygulamasının ardından, yükseltilmiş artı labirent testinde, anksiyete davranışlarının ortaya çıktığını gözlemlemişlerdir (On Wah vd., 2019). Bir diğer çalışmada, ergenlikte yedi gün boyunca kronik LPS uygulaması ile tek doz uygulamasını karşılaştırmış ve tek doz LPS uygulanan grubun yükseltilmiş artı labirent testinde, açık kola girişte ve geçirilen zamandaki artışın kontrol ve kronik LPS uygulamasından daha fazla olduğunu göstererek, akut LPS uygulanan hayvanların daha az anksiyete davranışları gösterdiğini saptamışlardır (Ariza Traslaviña ve ark., 2014).

Literatürdeki çalışmalar, ergenlikteki LPS müdahalesinin anksiyete davranışını tetiklemesiyle ilgili farklı sonuçlar ortaya koymaktadır. Bu farklılıkların, anksiyete davranışını ölçmekte kullanılan yöntemlerin bir sonucu olabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamız anksiyete davranışını ölçmek için açık alan testini kullanmış ve Bishnoi ve ark. (2021) çalışmalarında açık alan testinde anksiyete bulgusunun görülmediğini bildirmişlerdir (Bishnoi ve ark., 2021). Diğer çalışmalar, anksiyete ölçümü için yükseltilmiş artı labirent testini kullanmışlardır (Ariza

Traslaviña ve ark., 2014; On Wah ve ark., 2019). Yükseltilmiş artı labirent testi, hayvanların içgüdüsel olarak açıklık ve yükseklik korkusundan kaynaklanan anksiyeteyi ölçme ilkesine dayanır (Dolu & Özesmi, 2004). Açık alan testi ise, agorafobi ve yabancı bir ortamda olma korkusuna dayanır (Küçük & Gölgeli, 2005). Her iki yöntemde hayvanlarda farklı korkuların meydana getirdiği anksiyeteyi ölçtüğünden dolayı, çalışmamız ve literatürdeki diğer çalışmalar arasında farklılığın bu doğrultuda ortaya çıkmış olabileceğini bildiriyoruz.

10.2.3. Sosyal Etkileşim Testi

Şizofreninin negatif semptomlarından sayılan “sosyal geri çekilme” bulgusunun değerlendirilmesi için, genç yetişkin sıçanlarda sosyal etkileşim testi uygulanmıştır. Çalışmamız, erken ergenlikte LPS uygulamasının yetişkinlikte sosyal etkileşimi negatif yönde etkileyebileceğini göstermiş, ancak gruplar arasında istatistiksel açıdan bir fark bulunamamıştır. Çalışmalar, farklı gelişim dönemlerinde LPS uygulamasının yetişkin dönemde sosyal etkileşim üzerindeki etkileriyle ilgili birbirinden farklı sonuçlar ortaya koymaktadır (Basta-Kaim ve ark., 2015; Batinić ve ark., 2016; Chamera, Szuster-Głuszcak, ve ark., 2020; Cuskelly ve ark., 2022; Kirsten ve ark., 2010; Lee ve ark., 2021; Okano ve ark., 2022). Ergenlik döneminde LPS ve sosyal etkileşim arasındaki etkileşimi inceleyen sınırlı çalışma vardır (Y. chen Chen ve ark., 2023). Y. chen Chen ve ark. (2023) yaptıkları çalışmada, ergenlik döneminde tek doz 0,5mg/kg LPS uygulamasının, yetişkinlikte sosyal etkileşimi azalttığını tespit etmişlerdir (Y. chen Chen ve ark., 2023). Bu bağlamda, ergenlik döneminde LPS müdahalesinin, sosyal etkileşim üzerinde olumsuz etkileri olabileceğini, ancak çalışmamızda hayvan sayısının yetersiz olmasından dolayı istatistiksel açıdan anlamlı bir fark oluşturmamış olabileceğini belirtiyoruz.

10.2.4. Yeni Nesne Tanıma Testi

Şizofreninin bilişsel semptomlarından biri olan tanıma hafızasında bozulmayı gösterebilmek adına, deney ve kontrol grubu genç yetişkinlik döneminde yeni nesne tanıma testinde değerlendirilmiştir. Çalışmamız, deney ve kontrol grubunun tanıdık ve yabancı nesneyle geçirdikleri süre arasında ve ayırım indeksinde istatistiksel açıdan anlamlı fark bulamamıştır. Yetişkinlikte tanıma hafızasının değerlendirildiği farklı gelişim dönemlerindeki çalışmalar, LPS uygulamasının negatif yönde etkilediğini (Coyle ve ark., 2009; Wischhof ve ark., 2015), ve etkilemediğini belirtmektedir

(Jenkins ve ark., 2009; Lee ve ark., 2021; Simões ve ark., 2018; Swanepoel ve ark., 2018). Uzuneser ve ark. (2019), çocukluk döneminde tekrarlanan 0,5mg/kg LPS dozunun, sadece erkeklerde tanıma hafızasını bozduğunu bildirmişlerdir (Uzuneser ve ark., 2019). Bu çalışmada, çalışmamızla uyumlu olarak aynı doz ve aynı sürede LPS uygulaması yapılmış ancak farklı gelişim dönemi tercih edilmiştir, Alzahrani ve ark. (2022)'nın yetişkinlik dönemindeki farelerde, kronik LPS uygulamasının optimal doz çalışmasında, tanıma hafızasının 0,75 mg/kg dozda etkilendiğini saptamışlardır (Alzahrani ve ark., 2022). Literatür ve çalışmamız karşılaştırıldığında, çalışmamızda farklı gelişim döneminde uygulanmış olması ve uygulama dozuna bağlı olarak, tanıma hafızasında eksiklik görülmemiş olabileceğini bildiriyoruz.

10.3. Histokimyasal Bulguların Tartışılması

10.3.1. Hematoksilen ve Eozin (H&E)

Çalışmamız, LPS uygulaması sonrası yetişkin medial prefrontal korteksin HE&E boyamasında, düzensiz kortikal dizilim, piramidal hücrelerde piknotik nükleus ile hücre büzüşmesi olduğunu göstermiştir. Çalışmalar, çalışmamızla uyumlu olarak, korteksin LPS uygulaması sonrası H&E boyamasında, hiperkromatik hücreler, düzensiz kortikal dizilim ile konjestif kan damarları olduğunu saptamıştır (Abdel-Salam ve ark., 2014; Alzahrani ve ark., 2022; Hamamcı & Kaymak, 2020). Alzahrani ve ark. (2022), 0,25mg/kg, 0,50mg/kg ile 0,75mg/kg dozların her birinde LPS'nin kortekste, doz artışıyla paralel hasar artışı olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızdan farklı olarak çalışmalar, LPS enjeksiyonundan en fazla bir hafta sonra korteksin H&E boyamasını incelemiştir. Literatür ve çalışmamız göz önüne alındığında, enjeksiyon sonrası LPS kortekste hasara yol açabileceğini ve bu hasarın kalıcı olabileceğini bildiriyoruz.

10.3.2. IBA-1 İmmünoreaktivite

Çalışmamız, erken ergenlikte LPS uygulamasının, medial prefrontal kortekste mikrogliya sayısının ergenlikten itibaren kontrol grubuna göre daha az olduğunu ve bu azalmanın yetişkinlikte de devam ettiğini tespit etti. Şizofreni hastalarından elde edilen verilerle ilgili çalışmalar, belirli bölgelerde mikrogliya sayısının kontrole kıyasla daha yüksek olduğunu gösterirken (Fillman ve ark., 2012; Ottoy ve ark., 2018; Uranova ve ark., 2018; Wierzba-Bobrowicz ve ark., 2005), bazılarında ise mikrogliya sayısında bir farklılık olmadığını ifade etmektedir Her ne kadar, mikrogliya aktivasyonu ile ilgili

farklı sonuçlar olsada özellikle epidemiyolojik ve genetik çalışmalar şizofreninin immün hipotezine güçlü katkılarda bulunmaktadır (Benros ve ark., 2014; A. S. Brown & Derkits, 2010; Ripke ve ark., 2014). Gelişim döneminde LPS uygulamasının mikrogliya üzerindeki etkileri farklı sonuçlar vermektedir (Chamera, Szuster-Głuszcak, vd., 2020; Hsueh vd., 2017; Mousaviyan vd., 2021). Kolmogorova ve ark. (2021) yaptıkları çalışmada, ergen dişi ve erkek farelere, tek doz sistematik LPS uygulanmış ve medial prefrontal korteksteki mikrogliya sayısının medial prefrontal kortekste, enjeksiyondan 24 saat ve bir hafta sonra gruplar arasında farklılık göstermese de dört hafta sonra erkeklerin LPS ve salin grubu, dişilere göre daha yüksek çıkmıştır (Kolmogorova ve ark., 2021b). Çalışmamızdan farklı olarak mevcut çalışma, sadece tek doz LPS uygulamış ve cinsiyet faktörüne odaklanmıştır. Çalışmalar doza veya kronik uygulamaya bağlı olarak, LPS uygulamasının mikrogliya sayısı üzerinde olumsuz etkileri olabileceğini bildirmektedir. Bir in vitro çalışmasında, yüksek dozda LPS (1000ng/ml) ile uyarılan mikrogliyal hücrelerin, apoptozu indüklediği gösterilmiştir (Liu ve ark., 2001). Shin ve ark. (2004) yaptıkları çalışmada, kortekse, intraserebral LPS uygulamasından üç gün sonra mikrogliyal hücrelerin kaybolduğunu gözlemlemiş ve IL-13'ün katkı yapabileceğini ileri sürmüştür (Shin ve ark., 2004). Bu çalışmalar, nöronal sağ kalımı arttırabilmek için mikrogliada apoptozun indüklendiği kanısına varmışlardır.

Beyin hasarı meydana getirilen yetişkin erkek sıçanlarda, belli aralıklarla testosteron uygulanmış ve yaralanan bölgedeki mikrogliya sayısında belirgin azalmalar görülmüştür (Barreto ve ark., 2007). Mikrogliya hücre sayısındaki değişimler, cinsiyet hormonlarından da etkileniyor gibi görünmektedir.

Kronik stresin hipokampüste mikrogliya sayısını azalttığını, depresif davranışları indüklediğini ve stres uygulamasından bir gün sonra mikrogliya sayısının artması ile proliferasyonun indüklendiği tespit edilmiştir (Gong ve ark., 2018; P. Hu ve ark., 2020). Gong ve ark (2018), stres uygulamasından dört gün sonra mikrogliada apoptozun başladığını, P. Hu ve ark., (2020), apoptozun beş gün sonra görüldüğünü belirtmişlerdir. Bu çalışmalarda, mikrogliya sayısındaki azalmayı tersine çevirmek için LPS uygulanmış ve LPS uygulamasından sonra hem mikrogliya sayısında artma gözlemlenmiş hem de depresif davranışların ortadan kalktığı bildirilmiştir (Gong ve ark., 2018; P. Hu ve ark., 2020). Kronik veya yüksek dozda LPS vb. stresörlerin, mikrogliya da apoptozu indükleyebildiğini ve sayısında azalmaya götürebildiğini söyleyebiliriz.

Çalışmamız, mikroglia sayısındaki azalmanın, yetişkinlikte de devam ettiğini göstermiştir. Çalışmalar, mikroglialının kendini yenileyebildiğini ve 7 gün içinde eski sayısına ve 14 gün içinde eski fonksiyonuna geri dönebildiğini göstermiştir (Bruttger ve ark., 2015; Elmore ve ark., 2014; Y. Huang ve ark., 2018). (Bruttger ve ark. (2015) çalışmalarında, mikroglial tükenme için difteri toksini reseptörüne sahip fareler kullanarak, sistematik difteri toksini uygulaması sonrası mikroglialının tükendiğini ve IL-1 sinyalleşmesinin mikroglia proliferasyonu ve sürdürülmesinde önemli olduğunu bildirmişlerdir (Bruttger ve ark., 2015). Başka bir çalışmada, CSF-1 reseptör sinyalleşmesinin, mikroglialının hayatta kalması için önemli olduğu bildirilmiştir. Çalışmalar gösteriyor ki, çalışmamızda mikroglia sayısındaki kalıcı azalma, CSF-1 reseptör ve IL-1 sinyalleşme eksikliğine veya yokluğuna bağlı olabileceğini bildiriyoruz.

Hücrelerin strese yanıt olarak karakteristik fenotiplerini değiştirdiği ve belirgin bir salgı fenotipinin eşlik ettiği, uzun süreli hücre döngüsü durması durumuna “cell senescence” adı verilir. Senescence hücreler, DNA hasarı tepkisi belirteçleri (Histone H2AX), tümör süpresör ve hücre döngüsü düzenleyicileri (p16, p21 ve p53), beta-galaktozidaz, lipofuskin ve senescence ilişkili salgı fenotipi (SASP) belirteçleri (IL-6, IL-8 vs.) ile tanınırlar (Greenwood & Brown, 2021). Yu ve ark. (2012), in vitro çalışmasında, tekrarlanan LPS dozunun, mikroglialda “cell senescence” fenotipi gösterdiğini belirtmiştir. Bu çalışmada, beta-galaktozidaz aktivasyonunda artış, hücre proliferasyonunda inhibisyon, hücre sayısında azalma ve p53 aktivasyonu görülmüştür. Çalışmamız ve literatür gösteriyor ki, ergen mikroglialının uzun süreli LPS’ye maruz kalması sonucu “cell senescence” fenotipi göstermiş olabileceği ve sayısındaki kalıcı azalmaya sebep olabileceğini bildiriyoruz.

Hipokampüste mikroglia sayısında azalma ile depresif davranışlar arasında bir bağlantı olduğu bildirilmiştir (Gong ve ark., 2018; P. Hu ve ark., 2020). Mikroglia ve davranış arasındaki ilişki ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir. Çalışmalar, mikroglial tükenmenin, sıklıkla lokomotor aktivite, anksiyete ve tekrarlayan davranışlar üzerinde etkisi olmadığını göstermiştir (Elmore ve ark., 2014b; W. Wu ve ark., 2020; Xie ve ark., 2020). Yabancı nesne tanıma testinde mikroglial tükenmenin çocukluk döneminde etkisi olabileceği bildirilmiş (Parkhurst ve ark., 2013), ancak yetişkinlikte etkisi olmadığı görülmüştür (Badimon ve ark., 2020; Torres ve ark., 2016). Sosyal etkileşim testinde ise, ergenlik döneminde mikroglial tükenmenin etkisi olmadığı bildirilmiştir (Ikezu ve ark., 2021). Çalışmamız ve literatür karşılaştırıldığında

mikroglia sayısındaki azalmanın, davranış üzerinde etkisi olmayabileceğini bildiriyoruz.

10.3.2. PSD-95 İmmünoreaktivite

Çalışmamızda, şizofreninin aşırı sinaptik eliminasyon hipotezini test etmek için ergenlik dönemindeki sıçanlara LPS uygulanmış ve yetişkin medial prefrontal korteksleri PSD-95 primer antikoru ile boyanmıştır. Bulgularımız, LPS uygulanan grubun yetişkin medial prefrontal korteksinde PSD-95 pozitif boyanan hücre sayısında azalma olduğunu tespit etmiştir. Klinik çalışmalar şizofreni hastalarının farklı beyin bölgelerindeki PSD-95 seviyelerinde değişimler olduğunu ifade etmektedir. Catts ve ark. (2015) yaptıkları çalışmada, şizofreni hastalarının dorsolateral prefrontal korteks ve dorsomedial prefrontal kortekslerinde PSD-95 mRNA ve protein ekspresyonunda azalmalar olduğunu tespit etmişlerdir (Catts ve ark., 2015). Şizofreni hastalarının ekzom dizileme çalışmaları, PSD-95 gibi PSD proteinlerinin bozulmuş mutasyonlarını göstermiştir

Gelişim dönemindeki LPS uygulaması ve PSD-95 arasındaki ilişki sıklıkla hipokampal bölgede değerlendirilmiştir. Çalışmalardan çıkan ortak sonuç, LPS tedavisinin hipokampüste PSD-95 ekspresyonunu azalttığıdır (Durankuş ve ark., 2022; Jung & Kim, 2017; Ni ve ark., 2022; Wu ve ark., 2023). Kolmogorova & Ismail, (2021) yaptıkları çalışmada, LPS uygulamasından bir hafta sonra hipokampus, serebellar, hipotalamus ve prefrontal korteks PSD-95 seviyelerine bakmış, sadece prefrontal kortekste PSD-95 ekspresyonu erkeklerde dişilere kıyasla daha yüksek çıkmıştır (Kolmogorova & Ismail, 2021). Çalışmamızdan farklı olarak, PSD-95 seviyesi, LPS tedavisinden bir hafta sonra değerlendirilmiş ve cinsiyet farkını araştırmıştır. Bir hücre kültürü çalışmasında LPS'nin hem PSD-95 hem de BDNF ekspresyonunu azalttığı bildirilmiştir (Li ve ark., 2022). BDNF, nörotrofik büyüme faktörü olarak işlev görür ve sinapsların olgunlaşması ve farklılaşması için önemlidir (Li ve ark., 2022). Dolayısıyla, LPS kaynaklı BDNF seviyelerinde azalma sinapsların hayatta kalmasını ve farklılaşmasını önlemiş olabilir. PSD-95'teki değişimler sistemik LPS'ye verilen mikrogial yanıtı kaynaklanıyor olabilir. Belirli koşullar altında sistemik LPS'ye mikrogial tepkiler tarafından başlatılan sitotoksik inflamatuvar mediatörler dizisi nöronlara ve bunlarla ilişkili sinapsların yapısına ve işleyişine zarar verir (Han ve ark., 2017; Sheppard ve ark., 2019; Song ve ark., 2019). Ayrıca normal fizyolojik

koşullar altında, ergenlik döneminde mikroglianın postsinaptik elamanları fagosit ettiği gösterilmiştir (Mallya ve ark., 2019). Çalışmamızda, kronik LPS uygulamasından sonra mikrogliyal aktivasyon gözlemlenmemiştir ancak, çalışmalar kronik stresörlerin mikrogliya sayısında önce bir artışa ve sonrasında düşüşe sebep olduğunu bildirdiklerinden dolayı (Gong ve ark., 2018; P. Hu ve ark., 2020), mikrogliyal fagositozun etkili olabileceğini bildiriyoruz.

Literatürde PSD-95 eksikliği ve davranış ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur (Coley & Gao, 2019; Feyder ve ark., 2010). Feyder ve ark. (2010) çalışmalarında, PSD-95 genetik delesyonunun, açık alan testinde lokomotor aktiviteyi azalttığını, sosyallikte bozulmaya ve anksiyete davranışına sebep olmadığını tespit etmişlerdir (Feyder ve ark., 2010). Başka bir çalışmada, PSD-95 delesyonunun lokomotor aktiviteyi değiştirmedeğini, nesne tanıma testinde sadece yabancı nesne ile geçirilen sürenin olumsuz etkilendiğini ve ayırım indeksini etkilemediğini, sosyal davranışın olumsuz etkilendiğini saptamıştır (Coley & Gao, 2019). Literatür ve çalışmamız gösteriyor ki, davranış değişimleri PSD-95 seviyesindeki azalmalara bağlı gelişmiş olabilir.

11. SONUÇ VE ÖNERİLER

Araştırmamıza göre, ergenlik dönemindeki bağışıklık müdahalesi, yetişkinlikte mikroglia sayısını, davranışı ve sinaptik plastisiteyi olumsuz etkileyebilir.

Literatürde gelişim döneminde LPS uygulamasının, yetişkinlikteki davranış, mikroglia ve sinaptik protein üzerine etkileri ile ilgili farklı sonuçlar mevcuttur. Sonuçlar LPS uygulama dozu, uygulama yapılan yaş aralığı, davranışların değerlendirildiği yaş aralığı ve yöntem farklılıklarından dolayı birbirinden farklı sonuçlar ortaya çıkıyor gibi görünmektedir. Dolayısıyla, LPS uygulamasının etkilerinin netliğe kavuşabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bununla birlikte literatürde, ergenlik döneminde LPS uygulamasının uzun süreli etkileri hakkında, sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Ergenliğin hormonal ve davranışsal karmaşıklığı ile tehditlere karşı savunmasızlığı ele alındığında, bu dönemi daha iyi anlayabilmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Bizim çalışmamızda, spontan lokomotor aktivitede hem de sosyal etkileşimde bozulmalar görülmektedir. Bu bulgular, PSD-95 pozitif boyanan hücre sayısındaki azalmalar sonucu geliştiği veya mikroglia sayısındaki azalmaların etkisi olabileceği düşünülebileceği gibi her iki durumunda etkisi olabileceği varsayabilir. Çalışmalar, mikroglia sayısındaki azalmaların, depresyon davranışlarına sebep olduğunu göstermiştir. Locomotor aktivitede ve sosyal etkileşimin azalması depresyon hastalarında da görülebilen bulgulardır. Bununla birlikte, depresyon olasılığını düşünebilmek için depresyon ile ilişkili daha fazla davranış testinin uygulanması gerekmektedir. Bununla birlikte, PSD-95, hem lokomotor aktiviteyi azalttığı hem de sosyal etkileşimi bozabileceği gösterilmiştir. Ancak çalışmalarda farklı sonuçların çıkması, daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu belirtmektedir.

Çalışmamız, mikroglia sayısının tekrarlanan LPS uygulamasından 24 saat sonra azalmalar olması, aklımıza mikrogliyal apoptoz faktörünü getirmiştir, fakat çalışmamızın sınırları doğrultusunda apoptoz olasılığının değerlendirilmesi yapılamamıştır. Gelecek çalışmalarda, mikrogliyal apoptoz faktörünü değerlendirebilmek için, apoptoz belirteçlerinin moleküler ve/veya histokimyasal değerlendirilmelerinin çalışılması gerekli gibi görünmektedir. Bununla birlikte, ergenlikte mikroglia sayısındaki azalmanın, yetişkinlik döneminde de devam ettiğini fark ettik. Mikroglia sayısındaki bu kalıcı azalmanın, mikroglia proliferasyonunu önleyebilen, “cell senescence” fenotipi veya mikrogliyanın yenilenmesi için önemli CSF-1, IL-34 ve IL-1 miktarında eksiklik veya azalmaya bağlı gelişmiş olabileceğini

düşünüyoruz. Gelecekte, bu olasılıklardan hangisi veya hangilerinin rol oynadığını öğrenebilmek için çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamız yetişkinlikte, medial prefrontal kortekste PSD-95 pozitif boyanan hücre sayısında azalma olduğunu göstermiştir. Gelişim sırasında mikroglianin postsinaptik elemanları fagositte ettiği bilindiğinden, LPS ile aktive olan mikroglianin sebep olabileceğini varsayıyoruz. Bununla birlikte çalışmamızda, mikrogliyal aktivasyon bulgusuna rastlanamamıştır. Dolayısıyla aklımıza, PSD-95 seviyesindeki azalmanın mikrogliyal aktivasyona bağlı gelişmiş olmayabileceği düşüncesini getirmiştir. Yine de bu olasılığın gözden çıkarılamayacağı bilinmelidir. Bunun dışında, LPS uygulaması BDNF seviyesini de düşürebilmektedir. Sonuç olarak, PSD-95 seviyesindeki azalmanın neyin sebep olduğunun tam olarak anlaşılabilmesi için gelecek çalışmalara gerek duyulmaktadır.

Çalışmamızdan çıkan sonuçların hepsi birlikte ele alındığında, şizofreni hastalarında görülen davranış değişimlerini tam olarak gözlemleyemediğimizi ifade etmek istiyoruz. Bununla birlikte, PSD-95 seviyeleri, şizofreni hastalarıyla uyumlu olarak medial prefrontal kortekste azalmıştır. Mikroglia ile ilgili klinik çalışmalar, şizofrenide mikroglia aktivasyonu hakkında farklı sonuçlar ortaya koymaktadır. Dolayısıyla, çalışmamız için net bir ifade kullanmak mümkün gibi görünmemektedir.

Sonuç olarak, çalışmamız, ergenlik döneminde bağışıklık müdahalesinin kalıcı etkileri hakkında fikir vermektedir. Bununla birlikte, net bir anlayış için gelecek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

12. KAYNAKLAR

Abdel-Salam, O. M. E., Nada, S. A., Salem, N. A., El-Shamarka, M. E. S., & Omara, E. (2014). Effect of Cannabis sativa on oxidative stress and organ damage after systemic endotoxin administration in mice. *Comparative Clinical Pathology*, 23(4), 1069-1085. <https://doi.org/10.1007/s00580-013-1745-1>

Abi-Dargham, A., Rodenhiser, J., Printz, D., Zea-Ponce, Y., Gil, R., Kegeles, L. S., Weiss, R., Cooper, T. B., Mann, J. J., van Heertum, R. L., Gorman, J. M., & Laruelle, M. (2000). From the Cover: Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(14), 8104. <https://doi.org/10.1073/PNAS.97.14.8104>

Abreu, A. P., & Kaiser, U. B. (2016). Pubertal development and regulation. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 4(3), 254-264. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00418-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00418-0)

Akdoğan, M., & Yöntem, M. (2018). SİTOKİNLER. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*. <https://doi.org/10.26453/otjhs.350321>

AKYEL, B., KAYIŞ, H., & YÜNCÜ, Z. (2018). Ergenlikte Beyin Gelişimi, Risk Alma ve Bağımlılığa Yatkınlık. *Türkiye Klinikleri*, 134-139.

Althuwaiqeb, S. A., & Bordoni, B. (2022). Histology, B Cell Lymphocyte. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560905/>

Altıparmak, T. (2021). Serebellum Anatomisi ve Fizyolojisi . *Türkiye Klinikleri*, 1, 1-6.

Alzahrani, N. A., Bahaidrah, K. A., Mansouri, R. A., Alsufiani, H. M., & Alghamdi, B. S. (2022). Investigation of the optimal dose for experimental lipopolysaccharide-induced recognition memory impairment: behavioral and histological studies. *Journal of Integrative Neuroscience*, 21(2). <https://doi.org/10.31083/j.jin2102049>

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*.
<https://doi.org/10.1176/APPI.BOOKS.9780890425596>

Anastasiades, P. G., & Carter, A. G. (2021). Circuit organization of the rodent medial prefrontal cortex. *Trends in neurosciences*, 44(7), 550.
<https://doi.org/10.1016/J.TINS.2021.03.006>

Andoh, M., & Koyama, R. (2021). Microglia regulate synaptic development and plasticity. İçinde *Developmental Neurobiology* (C. 81, Sayı 5, ss. 568-590). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/dneu.22814>

Antunes, M., & Biala, G. (2012). The novel object recognition memory: neurobiology, test procedure, and its modifications. *Cognitive Processing*, 13(2), 93-110. <https://doi.org/10.1007/s10339-011-0430-z>

Ariza Traslaviña, G. A., de Oliveira, F. L., & Franci, C. R. (2014). Early adolescent stress alters behavior and the HPA axis response in male and female adult rats: The relevance of the nature and duration of the stressor. *Physiology and Behavior*, 133, 178-189. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.05.031>

Asato, M. R., Sweeney, J. A., & Luna, B. (2006). Cognitive processes in the development of TOL performance. *Neuropsychologia*, 44(12), 2259-2269. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPSYCHOLOGIA.2006.05.010>

Asato, M. R., Terwilliger, R., Woo, J., & Luna, B. (2010). White Matter Development in Adolescence: A DTI Study. *Cerebral Cortex (New York, NY)*, 20(9), 2122. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHP282>

Badimon, A., Strasburger, H. J., Ayata, P., Chen, X., Nair, A., Ikegami, A., Hwang, P., Chan, A. T., Graves, S. M., Uweru, J. O., Ledderose, C., Kutlu, M. G., Wheeler, M. A., Kahan, A., Ishikawa, M., Wang, Y. C., Loh, Y. H. E., Jiang, J. X., Surmeier, D. J., ... Schaefer, A. (2020). Negative feedback control of neuronal activity by microglia. *Nature*, 586(7829), 417. <https://doi.org/10.1038/S41586-020-2777-8>

Badner, J. A., & Gershon, E. S. (2002). Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 2002 7:4, 7(4), 405-411. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001012>

Barreto, G., Veiga, S., Azcoitia, I., Garcia-Segura, L. M., & Garcia-Ovejero, D. (2007). Testosterone decreases reactive astroglia and reactive microglia after brain injury in male rats: role of its metabolites, oestradiol and dihydrotestosterone. *European Journal of Neuroscience*, 25(10), 3039-3046. <https://doi.org/10.1111/J.1460-9568.2007.05563.X>

Basinger, H., & Hogg, J. P. (2022). Neuroanatomy, Brainstem. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544297/>

Başkan, E. B. (2013). T hücre immunitesi. *Turkderm Deri Hastalıkları ve Frengi Arsivi*, 47(SUPPL.1), 18-23. <https://doi.org/10.4274/turkderm.47.s3>

Bator, E., Latusz, J., Wędzony, K., & Maćkowiak, M. (2018). Adolescent environmental enrichment prevents the emergence of schizophrenia-like abnormalities in a neurodevelopmental model of schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*, 28(1), 97-108. <https://doi.org/10.1016/J.EURONEURO.2017.11.013>

Bayer, T. A., Buslei, R., Havas, L., & Falkai, P. (1999). Evidence for activation of microglia in patients with psychiatric illnesses. *Neuroscience Letters*, 271(2), 126-128. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(99\)00545-5](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(99)00545-5)

Bear, M. H., Reddy, V., & Bollu, P. C. (2022). Neuroanatomy, Hypothalamus. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525993/>

Belbasis, L., Köhler, C. A., Stefanis, N., Stubbs, B., van Os, J., Vieta, E., Seeman, M. v., Arango, C., Carvalho, A. F., & Evangelou, E. (2018). Risk factors and peripheral biomarkers for schizophrenia spectrum disorders: an umbrella review of meta-analyses. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 137(2), 88-97. <https://doi.org/10.1111/ACPS.12847>

Benros, M. E., Eaton, W. W., & Mortensen, P. B. (2014). The epidemiological evidence linking autoimmune diseases and psychosis. *Biological psychiatry*, 75(4), 300. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2013.09.023>

Benros, M. E., Nielsen, P. R., Nordentoft, M., Eaton, W. W., Dalton, S. O., & Mortensen, P. B. (2011). Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: A 30-year population-based register study. *American Journal of Psychiatry*, 168(12), 1303-1310. https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2011.11030516/ASSET/IMAGES/LARGE/AJP_168_12_1303_F001.JPEG

Binbay, T., Ulaş, H., Elbi, H., Alptekin, K., Özçetin, A., Savaş Çilli, A., Engeler, A., Deveci, A., Coşar, B., Gültekin, B., Hocaoglu, Ç., Güleç Öykeçin, D., Arık Binbay, D., Akdemir, D., Vardar, E., Özmen, E., Varol Taş, F., Karadağ, F., Özgür İlhan, İ., ... Ertan, T. (2011). The psychosis epidemiology in Turkey: A systematic review on prevalence estimates and admission rates •. İçinde *Turkish Journal of Psychiatry* (C. 22, Sayı 1).

Biro, F. M., Lucky, A. W., Huster, G. A., & Morrison, J. A. (1995). Pubertal staging in boys. *The Journal of Pediatrics*, 127(1), 100-102. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(95\)70265-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(95)70265-2)

Bishnoi, I. R., Ossenkopp, K. P., & Kavaliers, M. (2021). Sex and age differences in locomotor and anxiety-like behaviors in rats: From adolescence to adulthood. *Developmental Psychobiology*, 63(3), 496-511. <https://doi.org/10.1002/DEV.22037>

Blanton, R. E., Cooney, R. E., Joormann, J., Eugène, F., Glover, G. H., & Gotlib, I. H. (2012). Pubertal stage and brain anatomy in girls. *Neuroscience*, 217, 105-112. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2012.04.059>

Bloomfield, P. S., Selvaraj, S., Veronese, M., Rizzo, G., Bertoldo, A., Owen, D. R., Bloomfield, M. A. P., Bonoldi, I., Kalk, N., Turkheimer, F., McGuire, P., De Paola, V., & Howes, O. D. (2016). Microglial activity in people at ultra high risk of psychosis and in schizophrenia; an [11C]PBR28 PET brain imaging study.

The American journal of psychiatry, 173(1), 44.
<https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2015.14101358>

Bolkan, S. S., Stujenske, J. M., Parnaudeau, S., Spellman, T. J., Rauffenbart, C., Abbas, A. I., Harris, A. Z., Gordon, J. A., & Kellendonk, C. (2017). Thalamic projections sustain prefrontal activity during working memory maintenance. *Nature neuroscience*, 20(7), 987. <https://doi.org/10.1038/NN.4568>

Bora, E. (2021). Peripheral inflammatory and neurotrophic biomarkers of cognitive impairment in schizophrenia: a meta-analysis — CORRIGENDUM. *Psychological Medicine*, 51(9), 1589-1589.
<https://doi.org/10.1017/S0033291720001701>

Borges, B. C., Rorato, R., Antunes-Rodrigues, J., & Elias, L. L. K. (2012). Glial cell activity is maintained during prolonged inflammatory challenge in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 45(8), 784-791.
<https://doi.org/10.1590/S0100-879X2012007500069>

Braams, B. R., van Duijvenvoorde, A. C. K., Peper, J. S., & Crone, E. A. (2015). Longitudinal Changes in Adolescent Risk-Taking: A Comprehensive Study of Neural Responses to Rewards, Pubertal Development, and Risk-Taking Behavior. *The Journal of Neuroscience*, 35(18), 7226.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4764-14.2015>

Bramen, J. E., Hranilovich, J. A., Dahl, R. E., Forbes, E. E., Chen, J., Toga, A. W., Dinov, I. D., Worthman, C. M., & Sowell, E. R. (2011). Puberty Influences Medial Temporal Lobe and Cortical Gray Matter Maturation Differently in Boys Than Girls Matched for Sexual Maturity. *Cerebral Cortex (New York, NY)*, 21(3), 636. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHQ137>

Bronte, V., & Pittet, M. J. (2013). The spleen in local and systemic regulation of immunity. *Immunity*, 39(5), 806.
<https://doi.org/10.1016/J.IMMUNI.2013.10.010>

Brown, A. S., & Derkits, E. J. (2010). Prenatal Infection and Schizophrenia: A Review of Epidemiologic and Translational Studies. *The American journal of psychiatry*, 167(3), 261. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2009.09030361>

Brown, G. C. (2019). The endotoxin hypothesis of neurodegeneration. *Journal of Neuroinflammation* 2019 16:1, 16(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/S12974-019-1564-7>

Bruttger, J., Karram, K., Wörtge, S., Regen, T., Marini, F., Hoppmann, N., Klein, M., Blank, T., Yona, S., Wolf, Y., Mack, M., Pinteaux, E., Müller, W., Zipp, F., Binder, H., Bopp, T., Prinz, M., Jung, S., & Waisman, A. (2015). Genetic Cell Ablation Reveals Clusters of Local Self-Renewing Microglia in the Mammalian Central Nervous System. *Immunity*, 43(1), 92-106. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.06.012>

Bui, T., & Das, J. M. (2022). Neuroanatomy, Cerebral Hemisphere. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549789/>

Bujoreanu, I., & Gupta, V. (2022). Anatomy, Lymph Nodes. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557717/>

Butler, C. A., Popescu, A. S., Kitchener, E. J. A., Allendorf, D. H., Puigdemívol, M., & Brown, G. C. (2021). Microglial phagocytosis of neurons in neurodegeneration, and its regulation. *Journal of Neurochemistry*, 158(3), 621-639. <https://doi.org/10.1111/JNC.15327>

Cacabelos, R., & Martínez-Bouza, R. (2011). Genomics and Pharmacogenomics of Schizophrenia. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 17(5), 541-565. <https://doi.org/10.1111/J.1755-5949.2010.00187.X>

Camcıoğlu, Y. (2015). İmmün Sistem Giriş. İçinde A. K. Abbas, A. H. Lichtman, & S. Pillai (Ed.), *Temel İmmünoloji, İmmün Sistemin İşlevleri ve Bozuklukları* (4. bs, ss. 3-22). Elsevier.

Cannon, T. D., Chung, Y., He, G., Sun, D., Jacobson, A., Van Erp, T. G. M., McEwen, S., Addington, J., Bearden, C. E., Cadenhead, K., Cornblatt, B.,

Mathalon, D. H., McGlashan, T., Perkins, D., Jeffries, C., Seidman, L. J., Tsuang, M., Walker, E., Woods, S. W., & Heinssen, R. (2015). Progressive Reduction in Cortical Thickness as Psychosis Develops: A Multisite Longitudinal Neuroimaging Study of Youth at Elevated Clinical Risk. *Biological psychiatry*, 77(2), 147. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2014.05.023>

Catts, V. S., Derminio, D. S., Hahn, C. G., & Weickert, C. S. (2015). Postsynaptic density levels of the NMDA receptor NR1 subunit and PSD-95 protein in prefrontal cortex from people with schizophrenia. *npj Schizophrenia* 2015 1:1, 1(1), 1-8. <https://doi.org/10.1038/npjpsych.2015.37>

Chamera, K., Kotarska, K., Szuster-Głuszcak, M., Trojan, E., Skórkowska, A., Pomierny, B., Krzyżanowska, W., Bryniarska, N., & Basta-Kaim, A. (2020). The prenatal challenge with lipopolysaccharide and polyinosinic:polycytidylic acid disrupts CX3CL1-CX3CR1 and CD200-CD200R signalling in the brains of male rat offspring: A link to schizophrenia-like behaviours. *Journal of Neuroinflammation*, 17(1), 1-24. <https://doi.org/10.1186/S12974-020-01923-0/FIGURES/12>

Chamera, K., Szuster-Głuszcak, M., Trojan, E., & Basta-Kaim, A. (2020). Maternal Immune Activation Sensitizes Male Offspring Rats to Lipopolysaccharide-Induced Microglial Deficits Involving the Dysfunction of CD200–CD200R and CX3CL1–CX3CR1 Systems. *Cells* 2020, Vol. 9, Page 1676, 9(7), 1676. <https://doi.org/10.3390/CELLS9071676>

Charles A Janeway, J., Travers, P., Walport, M., & Shlomchik, M. J. (2001a). *The complement system and innate immunity*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27100/>

Charles A Janeway, J., Travers, P., Walport, M., & Shlomchik, M. J. (2001b). *The components of the immune system*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27092/>

Chavarria, M. C., Sánchez, F. J., Chou, Y. Y., Thompson, P. M., & Luders, E. (2014). Puberty in the Corpus Callosum. *Neuroscience*, 265, 1. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2014.01.030>

Chen, J., Guan, L., Tang, L., Liu, S., Zhou, Y., Chen, C., He, Z., & Xu, L. (2019). T Helper 9 Cells: A New Player in Immune-Related Diseases. *DNA and Cell Biology*, 38(10), 1040. <https://doi.org/10.1089/DNA.2019.4729>

Chen, Y. chen, Huang, Y. hua, Song, L., Tong, X. han, Li, J. feng, Lin, S., Chen, X., Zhang, J. chun, Zhang, Z. li, & Zeng, Q. yi. (2023). Lipopolysaccharide-induced endotoxaemia during adolescence promotes stress vulnerability in adult mice via deregulation of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 in the medial prefrontal cortex. *Psychopharmacology*, 240(4), 713-724. <https://doi.org/10.1007/S00213-022-06285-4/FIGURES/6>

Chulani, V. L., & Gordon, L. P. (2014). Adolescent Growth and Development. İçinde *Primary Care - Clinics in Office Practice* (C. 41, Sayı 3, ss. 465-487). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2014.05.002>

Ciesielska, A., Matyjek, M., & Kwiatkowska, K. (2021). TLR4 and CD14 trafficking and its influence on LPS-induced pro-inflammatory signaling. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 78(4), 1233. <https://doi.org/10.1007/S00018-020-03656-Y>

Citri, A., & Malenka, R. C. (2007). Synaptic Plasticity: Multiple Forms, Functions, and Mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 2008 33:1, 33(1), 18-41. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301559>

Clarke, M. C., Tanskanen, A., Huttunen, M. O., & Cannon, M. (2013). Sudden death of father or sibling in early childhood increases risk for psychotic disorder. *Schizophrenia Research*, 143(2-3), 363-366. <https://doi.org/10.1016/J.SCHRES.2012.11.024>

Coley, A. A., & Gao, W. J. (2018). PSD95: A synaptic protein implicated in schizophrenia or autism? *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 82, 187-194. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.11.016>

Coley, A. A., & Gao, W. J. (2019). PSD-95 deficiency disrupts PFC-associated function and behavior during neurodevelopment. *Scientific Reports* 2019 9:1, 9(1), 1-13. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45971-w>

Colonna, M., & Butovsky, O. (2017). Microglia Function in the Central Nervous System During Health and Neurodegeneration. *Annual review of immunology*, 35, 441. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-IMMUNOL-051116-052358>

Comer, A. L., Carrier, M., Tremblay, M. È., & Cruz-Martín, A. (2020). The Inflamed Brain in Schizophrenia: The Convergence of Genetic and Environmental Risk Factors That Lead to Uncontrolled Neuroinflammation. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/FNCEL.2020.00274>

Comer, A. L., Jinadasa, T., Sriram, B., Phadke, R. A., Kretsge, L. N., Nguyen, T. P. H., Antognetti, G., Gilbert, J. P., Lee, J., Newmark, E. R., Hausmann, F. S., Rosenthal, S. A., Liu Kot, K., Liu, Y., Yen, W. W., Dejanovic, B., & Cruz-Martín, A. (2020). Increased expression of schizophrenia-associated gene C4 leads to hypoconnectivity of prefrontal cortex and reduced social interaction. *PLOS Biology*, 18(1), e3000604. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PBIO.3000604>

Conen, S., Gregory, C. J., Hinz, R., Smallman, R., Corsi-Zuelli, F., Deakin, B., & Talbot, P. S. (2021). Neuroinflammation as measured by positron emission tomography in patients with recent onset and established schizophrenia: implications for immune pathogenesis. *Molecular Psychiatry*, 26(9), 5398. <https://doi.org/10.1038/S41380-020-0829-Y>

Cunningham, C. L., Martínez-Cerdeño, V., & Noctor, S. C. (2013). Microglia Regulate the Number of Neural Precursor Cells in the Developing Cerebral Cortex. *The Journal of Neuroscience*, 33(10), 4216. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3441-12.2013>

Çağlar, M., & Kansu, M. (2004). Kemokinler, kemokin reseptörleri ve inflamasyon. *ANKEM Dergisi*, 164-168.

Dalsgaard, S., Thorsteinsson, E., Trabjerg, B. B., Schullehner, J., Plana-Ripoll, O., Brikell, I., Wimberley, T., Thygesen, M., Madsen, K. B., Timmerman, A., Schendel, D., McGrath, J. J., Mortensen, P. B., & Pedersen, C. B. (2020). Incidence Rates and Cumulative Incidences of the Full Spectrum of Diagnosed Mental Disorders in Childhood and Adolescence. *JAMA Psychiatry*, 77(2), 155-164. <https://doi.org/10.1001/JAMAPSYCHIATRY.2019.3523>

Di Biase, M. A., Zalesky, A., O'keefe, G., Laskaris, L., Baune, B. T., Weickert, C. S., Olver, J., McGorry, P. D., Amminger, G. P., Nelson, B., Scott, A. M., Hickie, I., Banati, R., Turkheimer, F., Yaqub, M., Everall, I. P., Pantelis, C., & Cropley, V. (2017). PET imaging of putative microglial activation in individuals at ultra-high risk for psychosis, recently diagnosed and chronically ill with schizophrenia. *Translational Psychiatry*, 7(8), e1225. <https://doi.org/10.1038/TP.2017.193>

Dickerson, F., Stallings, C., Origoni, A., Schroeder, J., Katsafanas, E., Schweinfurth, L., Savage, C., Khushalani, S., & Yolken, R. (2016). Inflammatory Markers in Recent Onset Psychosis and Chronic Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 42(1), 134. <https://doi.org/10.1093/SCHBUL/SBV108>

Doğan, T. (1998a). *Fonksiyonel Nöroanatomi*. ODTÜ Yayıncılık.

Doğan, T. (1998b). *Fonksiyonel Nöroanatomi*. ODTÜ Yayıncılık.

Doğan, T. (1998c). *Fonksiyonel Nöroanatomi*. ODTÜ Yayıncılık.

Dolu, N., & Özesmi, Ç. (2004). Anksiyetenin Değerlendirilmesinde Güncel Olarak Kullanılan Bazı Deneysel Hayvan Modelleri . *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 14(4), 216-225.

Doorduyn, J., De Vries, E. F. J., Willemsen, A. T. M., De Groot, J. C., Dierckx, R. A., & Klein, H. C. (2009). Neuroinflammation in Schizophrenia-

Related Psychosis: A PET Study. *Journal of Nuclear Medicine*, 50(11), 1801-1807. <https://doi.org/10.2967/JNUMED.109.066647>

Elmore, M. R. P., Najafi, A. R., Koike, M. A., Dagher, N. N., Spangenberg, E. E., Rice, R. A., Kitazawa, M., Matusow, B., Nguyen, H., West, B. L., & Green, K. N. (2014a). Colony-stimulating factor 1 receptor signaling is necessary for microglia viability, unmasking a microglia progenitor cell in the adult brain. *Neuron*, 82(2), 380-397. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.02.040>

Elmore, M. R. P., Najafi, A. R., Koike, M. A., Dagher, N. N., Spangenberg, E. E., Rice, R. A., Kitazawa, M., Matusow, B., Nguyen, H., West, B. L., & Green, K. N. (2014b). CSF1 receptor signaling is necessary for microglia viability, which unmasks a cell that rapidly repopulates the microglia-depleted adult brain. *Neuron*, 82(2), 380. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2014.02.040>

Ennaceur, A., & Delacour, J. (1988). A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1" Behavioral data. İçinde *Behavioural Brain Research* (C. 31).

Ercan, F. (2013). Kan . İçinde M. H. Ross & W. Pawlina (Ed.), *Histoloji Konu Anlatımı Atlası* (6. bs, ss. 268-309). Williams&Wilkins/Walters Kluwer Health.

Erol, A., & Kılınçaslan, E. E. (2021). Şizofrenide Belirti Örüntüsü, Klinik ve Seyir. İçinde A. Esen-Danacı, Ö. Böke, M. C. Saka, A. Erol, & S. Ulusoy Kaymak (Ed.), *Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar* (3. bs, ss. 13-28). Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları.

Espinoza, V. E., & Emmady, P. D. (2022). Histology, Monocytes. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557618/>

Estaphan, S., Curpan, A., Khalifa, D., Rashed, L., Ciobica, A., Cantemir, A., Ciobica, A., Trus, C., Ali, M., & Shamseldeen, A. M. (2021). Combined Low Dose of Ketamine and Social Isolation: A Possible Model of Induced Chronic Schizophrenia-Like Symptoms in Male Albino Rats. *Brain Sciences*, 11(7), 917. <https://doi.org/10.3390/BRAINS11070917>

Fallon, M., & Tadi, P. (2022). Histology, Schwann Cells. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544316/>

Feinberg, I. (1982). Schizophrenia: Caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *Journal of Psychiatric Research*, 17(4), 319-334. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(82\)90038-3](https://doi.org/10.1016/0022-3956(82)90038-3)

Feyder, M., Karlsson, R. M., Mathur, P., Lyman, M., Bock, R., Momenan, R., Munasinghe, J., Scattoni, M. L., Ihne, J., Camp, M., Graybeal, C., Strathdee, D., Begg, A., Alvarez, V. A., Kirsch, P., Rietschel, M., Cichon, S., Walter, H., Meyer-Lindenberg, A., ... Holmes, A. (2010). Association of Mouse Dlg4 (PSD-95) Gene Deletion and Human DLG4 Gene Variation With Phenotypes Relevant to Autism Spectrum Disorders and Williams' Syndrome. *The American journal of psychiatry*, 167(12), 1508. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2010.10040484>

Fillman, S. G., Cloonan, N., Catts, V. S., Miller, L. C., Wong, J., Mccrossin, T., Cairns, M., & Weickert, C. S. (2012). Increased inflammatory markers identified in the dorsolateral prefrontal cortex of individuals with schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 2013 18:2, 18(2), 206-214. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.110>

Foley, C., Corvin, A., & Nakagome, S. (2017). Genetics of Schizophrenia: Ready to Translate? *Current Psychiatry Reports*, 19(9), 1-9. <https://doi.org/10.1007/S11920-017-0807-5/FIGURES/1>

Föcking, M., Sabherwal, S., Cates, H. M., Scaife, C., Dicker, P., Hryniewiecka, M., Wynne, K., Rutten, B. P. F., Lewis, G., Cannon, M., Nestler, E. J., Heurich, M., Cagney, G., Zammit, S., & Cotter, D. R. (2019). Complement pathway changes at age 12 are associated with psychotic experiences at age 18 in a longitudinal population-based study: evidence for a role of stress. *Molecular Psychiatry* 2019 26:2, 26(2), 524-533. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0306-z>

Fraguas, D., Díaz-Caneja, C. M., Ayora, M., Hernández-Álvarez, F., Rodríguez-Quiroga, A., Recio, S., Leza, J. C., & Arango, C. (2019). Oxidative

Stress and Inflammation in First-Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 45(4), 742. <https://doi.org/10.1093/SCHBUL/SBY125>

Frenois, F., Moreau, M., O'Connor, J., Lawson, M., Micon, C., Lestage, J., Kelley, K. W., Dantzer, R., & Castanon, N. (2007). Lipopolysaccharide induces delayed FosB/DeltaFosB immunostaining within the mouse extended amygdala, hippocampus and hypothalamus, that parallel the expression of depressive-like behavior. *Psychoneuroendocrinology*, 32(5), 516-531. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2007.03.005>

Fromer, M., Pocklington, A. J., Kavanagh, D. H., Williams, H. J., Dwyer, S., Gormley, P., Georgieva, L., Rees, E., Palta, P., Ruderfer, D. M., Carrera, N., Humphreys, I., Johnson, J. S., Roussos, P., Barker, D. D., Banks, E., Milanova, V., Grant, S. G., Hannon, E., ... O'Donovan, M. C. (2014). De novo mutations in schizophrenia implicate synaptic networks. *Nature* 2014 506:7487, 506(7487), 179-184. <https://doi.org/10.1038/nature12929>

Fuhrmann, M., Bittner, T., Jung, C. K. E., Burgold, S., Page, R. M., Mitteregger, G., Haass, C., Laferla, F. M., Kretzschmar, H., & Herms, J. (2010). Microglial Cx3cr1 knockout prevents neuron loss in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nature Neuroscience* 2010 13:4, 13(4), 411-413. <https://doi.org/10.1038/nn.2511>

Gage, G. J., Kipke, D. R., & Shain, W. (2012). Whole animal perfusion fixation for rodents. *Journal of visualized experiments: JoVE*, 65. <https://doi.org/10.3791/3564>

Galván, A. (2021). Adolescent Brain Development and Contextual Influences: A Decade in Review. *Journal of Research on Adolescence*, 31(4), 843-869. <https://doi.org/10.1111/JORA.12687>

Ganguli, R., Yang, Z., Shurin, G., Chengappa, K. N. R., Brar, J. S., Gubbi, A. v., & Rabin, B. S. (1994). Serum interleukin-6 concentration in schizophrenia:

Elevation associated with duration of illness. *Psychiatry Research*, 51(1), 1-10.
[https://doi.org/10.1016/0165-1781\(94\)90042-6](https://doi.org/10.1016/0165-1781(94)90042-6)

Gao, L., Li, Z., Chang, S., & Wang, J. (2014). Association of Interleukin-10 Polymorphisms with Schizophrenia: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 9(3).
<https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0090407>

Gaykema, R. P. A., & Goehler, L. E. (2011). Ascending caudal medullary catecholamine pathways drive sickness-induced deficits in exploratory behavior: Brain substrates for fatigue? *Brain, Behavior, and Immunity*, 25(3), 443-460.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.11.005>

Ginhoux, F., Greter, M., Leboeuf, M., Nandi, S., See, P., Gokhan, S., Mehler, M. F., Conway, S. J., Ng, L. G., Stanley, E. R., Samokhvalov, I. M., & Merad, M. (2010). Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science*, 330(6005), 841-845.
https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1194637/SUPPL_FILE/GINHOUX.SOM.PDF

Giorgio, A., Watkins, K. E., Chadwick, M., James, S., Winmill, L., Douaud, G., De Stefano, N., Matthews, P. M., Smith, S. M., Johansen-Berg, H., & James, A. C. (2010). Longitudinal changes in grey and white matter during adolescence. *NeuroImage*, 49(1), 94-103.
<https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2009.08.003>

Glahn, D. C., Ragland, J. D., Abramoff, A., Barrett, J., Laird, A. R., Bearden, C. E., & Velligan, D. I. (2005). Beyond hypofrontality: A quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Human Brain Mapping*, 25(1), 60. <https://doi.org/10.1002/HBM.20138>

Glantz, L. A., & Lewis, D. A. (2000). Decreased Dendritic Spine Density on Prefrontal Cortical Pyramidal Neurons in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 57(1), 65-73. <https://doi.org/10.1001/ARCHPSYC.57.1.65>

Goddings, A. L., Burnett Heyes, S., Bird, G., Viner, R. M., & Blakemore, S. J. (2012). The relationship between puberty and social emotion processing.

Developmental Science, 15(6), 801. <https://doi.org/10.1111/J.1467-7687.2012.01174.X>

Goebel, M., Stengel, A., Wang, L., Reeve, J., & Taché, Y. (2011). Lipopolysaccharide increases plasma levels of corticotropin-releasing hormone in rats. *Neuroendocrinology*, 93(3), 165-173. <https://doi.org/10.1159/000322590>

Gong, Y., Tong, L., Yang, R., Hu, W., Xu, X., Wang, W., Wang, P., Lu, X., Gao, M., Wu, Y., Xu, X., Zhang, Y., Chen, Z., & Huang, C. (2018). Dynamic changes in hippocampal microglia contribute to depressive-like behavior induced by early social isolation. *Neuropharmacology*, 135, 223-233. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPHARM.2018.03.023>

Gottesman, I. I., Laursen, T. M., Bertelsen, A., & Mortensen, P. B. (2010). Severe Mental Disorders in Offspring With 2 Psychiatrically Ill Parents. *Archives of General Psychiatry*, 67(3), 252-257. <https://doi.org/10.1001/ARCHGENPSYCHIATRY.2010.1>

Gottesman, I. I., McGuffin, P., & Farmer, A. E. (1987). Clinical Genetics as Clues to the “Real” Genetics of Schizophrenia (A Decade of Modest Gains While Playing for Time). *Schizophrenia Bulletin*, 13(1), 23-48. <https://doi.org/10.1093/SCHBUL/13.1.23>

Greenwood, E. K., & Brown, D. R. (2021). Senescent Microglia: The Key to the Ageing Brain? *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9). <https://doi.org/10.3390/IJMS22094402>

Guo, S., Wang, H., & Yin, Y. (2022). Microglia Polarization From M1 to M2 in Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14, 75. <https://doi.org/10.3389/FNAGI.2022.815347/BIBTEX>

Guyer, A. E., Monk, C. S., McClure-Tone, E. B., Nelson, E. E., Roberson-Nay, R., Adler, A. D., Fromm, S. J., Leibenluft, E., Pine, D. S., & Ernst, M. (2008). A Developmental Examination of Amygdala Response to Facial Expressions. *Journal of cognitive neuroscience*, 20(9), 1565. <https://doi.org/10.1162/JOCN.2008.20114>

Häfner, H., An Der Heiden, W., Behrens, S., Gattaz, W. F., Hambrecht, M., Löffler, W., Maurer, K., Munk-Jørgensen, P., Nowotny, B., Riecher-Rössler, A., & Stein, A. (1998). Causes and Consequences of the Gender Difference in Age at Onset of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 24(1), 99-113. <https://doi.org/10.1093/OXFORDJOURNALS.SCHBUL.A033317>

Hall, C. S. (1934). Emotional behavior in the rat. I. Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality. *Journal of comparative psychology*, 18(3), 385-403. <https://doi.org/10.1037/H0071444>

Hamamcı, M., & Kaymak, E. (2020). Apilarnil: A Novel Neuroprotective Candidate The effects of apilarnil on the central and peripheral nervous system. View project nerve blockade View project Original Articles. İçinde *Acta Neurologica Taiwanica* (C. 29, Sayı 2). <https://www.researchgate.net/publication/341643439>

Harden, L. M., Plessis, I. du, Poole, S., & Laburn, H. P. (2008). Interleukin (IL)-6 and IL-1 β act synergistically within the brain to induce sickness behavior and fever in rats. *Brain, Behavior, and Immunity*, 22(6), 838-849. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.12.006>

Hare, T. A., Tottenham, N., Galvan, A., Voss, H. U., Glover, G. H., & Casey, B. J. (2008). Biological substrates of emotional reactivity and regulation in adolescence during an emotional go-nogo task. *Biological psychiatry*, 63(10), 927. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2008.03.015015>

Hasan, K. M., Kamali, A., Kramer, L. A., Papnicolaou, A. C., Fletcher, J. M., & Ewing-Cobbs, L. (2008). Diffusion Tensor Quantification of the Human Midsagittal Corpus Callosum Subdivisions across the Lifespan. *Brain research*, 1227, 52. <https://doi.org/10.1016/J.BRAINRES.2008.06.030>

Håvik, B., Le Hellard, S., Rietschel, M., Lybæk, H., Djurovic, S., Mattheisen, M., Mhlsen, T. W., Degenhardt, F., Priebe, L., Maier, W., Breuer, R., Schulze, T. G., Agartz, I., Melle, I., Hansen, T., Bramham, C. R., Nthen, M. M., Stevens, B., Werge, T., ... Steen, V. M. (2011). The complement control-related genes

CSMD1 and CSMD2 associate to schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 70(1), 35-42. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.01.030>

Herting, M. M., Gautam, P., Spielberg, J. M., Dahl, R. E., & Sowell, E. R. (2015). A Longitudinal Study: Changes in Cortical Thickness and Surface Area during Pubertal Maturation. *PLOS ONE*, 10(3), e0119774. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0119774>

Herting, M. M., Maxwell, E. C., Irvine, C., & Nagel, B. J. (2012). The Impact of Sex, Puberty, and Hormones on White Matter Microstructure in Adolescents. *Cerebral Cortex (New York, NY)*, 22(9), 1979. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHR246>

Hill, K., Mann, L., Laws, K. R., Stephenson, C. M. E., Nimmo-Smith, & McKenna, P. J. (2004). Hypofrontality in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 110(4), 243-256. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0447.2004.00376.X>

Holmes, S. E., Hinz, R., Drake, R. J., Gregory, C. J., Conen, S., Matthews, J. C., Anton-Rodriguez, J. M., Gerhard, A., & Talbot, P. S. (2016). In vivo imaging of brain microglial activity in antipsychotic-free and medicated schizophrenia: a [11C](R)-PK11195 positron emission tomography study. *Molecular Psychiatry* 2016 21:12, 21(12), 1672-1679. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.180>

Hong, S., Beja-Glasser, V. F., Nfonoyim, B. M., Frouin, A., Li, S., Ramakrishnan, S., Merry, K. M., Shi, Q., Rosenthal, A., Barres, B. A., Lemere, C. A., Selkoe, D. J., & Stevens, B. (2016). Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models. *Science*, 352(6286), 712-716. https://doi.org/10.1126/SCIENCE.AAD8373/SUPPL_FILE/HONG.SM.PDF

Hosoi, T., Okuma, Y., & Nomura, Y. (2000). *Electrical stimulation of afferent vagus nerve induces IL-1 expression in the brain and activates HPA axis*. <http://www.ajpregu.org>

Hsueh, P. T., Wang, H. H., Liu, C. L., Ni, W. F., Chen, Y. L., & Liu, J. K. (2017). Expression of cerebral serotonin related to anxiety-like behaviors in

C57BL/6 offspring induced by repeated subcutaneous prenatal exposure to low-dose lipopolysaccharide. *PLOS ONE*, 12(6), e0179970. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0179970>

Hu, P., Wang, D., Zhang, Y., Cai, Z., Ye, T., Tong, L., Xu, X., Lu, J., Liu, F., Lu, X., & Huang, C. (2020). Apoptosis-triggered decline in hippocampal microglia mediates adolescent intermittent alcohol exposure-induced depression-like behaviors in mice. *Neuropharmacology*, 170, 108054. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPHARM.2020.108054>

Hu, S., Pruessner, J. C., Coupé, P., & Collins, D. L. (2013). Volumetric analysis of medial temporal lobe structures in brain development from childhood to adolescence. *NeuroImage*, 74, 276-287. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2013.02.032>

Huang, Q., Hruby, V. J., & Tatro, J. B. (1999). Role of central melanocortins in endotoxin-induced anorexia. *Regulatory Integrative Comp. Physiol* (C. 276). www.physiology.org/journal/ajpregu

Huang, Y., Xu, Z., Xiong, S., Sun, F., Qin, G., Hu, G., Wang, J., Zhao, L., Liang, Y. X., Wu, T., Lu, Z., Humayun, M. S., So, K. F., Pan, Y., Li, N., Yuan, T. F., Rao, Y., & Peng, B. (2018). Repopulated microglia are solely derived from the proliferation of residual microglia after acute depletion. *Nature Neuroscience* 2018 21:4, 21(4), 530-540. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0090-8>

Huizinga, M., Dolan, C. v., & van der Molen, M. W. (2006). Age-related change in executive function: Developmental trends and a latent variable analysis. *Neuropsychologia*, 44(11), 2017-2036. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPSYCHOLOGIA.2006.01.010>

Hultman, C. M., Sparén, P., Takei, N., Murray, R. M., Cnattingius, S., & Geddes, J. (1999). Prenatal and perinatal risk factors for schizophrenia, affective psychosis, and reactive psychosis of early onset: case-control study. *BMJ : British Medical Journal*, 318(7181), 421. <https://doi.org/10.1136/BMJ.318.7181.421>

Huttenlocher, P. R. (1990). Morphometric study of human cerebral cortex development. *Neuropsychologia*, 28(6), 517-527. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(90\)90031-I](https://doi.org/10.1016/0028-3932(90)90031-I)

Ikezu, S., Yeh, H., Delpech, J. C., Woodbury, M. E., Van Enoo, A. A., Ruan, Z., Sivakumaran, S., You, Y., Holland, C., Guillamon-Vivancos, T., Yoshii-Kitahara, A., Botros, M. B., Madore, C., Chao, P. H., Desani, A., Manimaran, S., Kalavai, S. V., Johnson, W. E., Butovsky, O., ... Ikezu, T. (2021). Inhibition of colony stimulating factor 1 receptor corrects maternal inflammation-induced microglial and synaptic dysfunction and behavioral abnormalities. *Molecular Psychiatry*, 26(6), 1808. <https://doi.org/10.1038/S41380-020-0671-2>

Jang, D. I., Lee, A. H., Shin, H. Y., Song, H. R., Park, J. H., Kang, T. B., Lee, S. R., & Yang, S. H. (2021). The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5), 1-16. <https://doi.org/10.3390/IJMS22052719>

Jawabri, K. H., & Sharma, S. (2022). Physiology, Cerebral Cortex Functions. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538496/>

Johnstone, E. C., Ebmeier, K. P., Miller, P., Owens, D. G. C., & Lawrie, S. M. (2005). Predicting schizophrenia: findings from the Edinburgh High-Risk Study. *The British Journal of Psychiatry*, 186(1), 18-25. <https://doi.org/10.1192/BJP.186.1.18>

Kalmady, S. V., Venkatasubramanian, G., Shivakumar, V., Gautham, S., Subramaniam, A., Jose, D. A., Maitra, A., Ravi, V., & Gangadhar, B. N. (2014). Relationship between Interleukin-6 Gene Polymorphism and Hippocampal Volume in Antipsychotic-Naïve Schizophrenia: Evidence for Differential Susceptibility? *PLoS ONE*, 9(5). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0096021>

Kalueff, A. v., Stewart, A. M., Song, C., Berridge, K. C., Graybiel, A. M., & Fentress, J. C. (2015). Neurobiology of rodent self-grooming and its value for

translational neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience* 2015 17:1, 17(1), 45-59. <https://doi.org/10.1038/nrn.2015.8>

Kamitaki, N., Sekar, A., Handsaker, R. E., de Rivera, H., Tooley, K., Morris, D. L., Taylor, K. E., Whelan, C. W., Tomblason, P., Loohuis, L. M. O., Ripke, S., Neale, B. M., Corvin, A., Walters, J. T. R., Farh, K. H., Holmans, P. A., Lee, P., Bulik-Sullivan, B., Collier, D. A., ... McCarroll, S. A. (2020). Complement genes contribute sex-biased vulnerability in diverse illnesses. *Nature*, 582(7813), 577. <https://doi.org/10.1038/S41586-020-2277-X>

Kane, L., & Ismail, N. (2017). Puberty as a vulnerable period to the effects of immune challenges: Focus on sex differences. *Behavioural Brain Research*, 320, 374-382. <https://doi.org/10.1016/J.BBR.2016.11.006>

Kang, W. S., Park, J. K., Lee, S. M., Kim, S. K., Park, H. J., & Kim, J. W. (2013). Association between genetic polymorphisms of Toll-like receptor 2 (TLR2) and schizophrenia in the Korean population. *Gene*, 526(2), 182-186. <https://doi.org/10.1016/J.GENE.2013.04.058>

Kaprio, J., Rimpelä, A., Winter, T., Viken, R. J., Rimpelä, M., & Rose, R. J. (1995). Common genetic influences on BMI and age at menarche. *Human biology*, 67(5), 739-753.

Karademirci, E., Parlaz, E. A., Öngel, K., & Tekgül, N. (2012). Ergenlik Dönemi: Fiziksel Büyüme, Psikolojik ve Sosyal Gelişim Süreci. *The Journal of Turkish Family Physician*, 3(4), 10-16. <https://doi.org/xxx>

Karakuş, G., Kocal, Y., & Sert, D. (2017). Şizofreni: Etiyoloji, Klinik Özellikler ve Tedavi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 26(2), 251-251. <https://doi.org/10.17827/aktd.303574>

Katila, H., Hänninen, K., & Hurme, M. (1999). Polymorphisms of the interleukin-1 gene complex in schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 1999 4:2, 4(2), 179-181. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000483>

Kelly, S., Jahanshad, N., Zalesky, A., Kochunov, P., Agartz, I., Alloza, C., Andreassen, O. A., Arango, C., Banaj, N., Bouix, S., Bousman, C. A., Brouwer, R. M., Bruggemann, J., Bustillo, J., Cahn, W., Calhoun, V., Cannon, D., Carr, V., Catts, S., ... Donohoe, G. (2018). Widespread white matter microstructural differences in schizophrenia across 4322 individuals: Results from the ENIGMA Schizophrenia DTI Working Group. *Molecular Psychiatry*, 23(5), 1261-1269. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.170>

Kenk, M., Selvanathan, T., Rao, N., Suridjan, I., Rusjan, P., Remington, G., Meyer, J. H., Wilson, A. A., Houle, S., & Mizrahi, R. (2015). Imaging Neuroinflammation in Gray and White Matter in Schizophrenia: An In-Vivo PET Study With [18F]-FEPPA. *Schizophrenia Bulletin*, 41(1), 85. <https://doi.org/10.1093/SCHBUL/SBU157>

Keshavan, M. S., Collin, G., Guimond, S., Kelly, S., Prasad, K. M., & Lizano, P. (2020). Neuroimaging in schizophrenia. *Neuroimaging clinics of North America*, 30(1), 73. <https://doi.org/10.1016/J.NIC.2019.09.007>

Kezai, A. M., Lecoer, C., Hot, D., Bounechada, M., Alouani, M. L., & Marion, S. (2020). Association between schizophrenia and Toxoplasma gondii infection in Algeria. *Psychiatry Research*, 291. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113293>

Khandaker, G. M., Zimbron, J., Lewis, G., & Jones, P. B. (2013). Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia: a systematic review of population-based studies. *Psychological medicine*, 43(2), 239. <https://doi.org/10.1017/S0033291712000736>

Kırlı, U., & Binbay, T. (2021). Psikoz ve Şizofreni Epidemiyolojisi. İçinde A. Esen-Danacı, Ö. Böke, M. C. Saka, A. Erol, & S. Ulusoy Kaymak (Ed.), *Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar* (3. bs, ss. 29-50). Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları .

Koeppen, B. M., & Standon, B. A. (2018). The Nervous System. İçinde *Berne and Levy Physiology* (ss. 52-64). Elsevier.

Koeppen, B. M., & Stanton, B. A. (2018). Synaptic Transmission . İçinde *Berne and Levy Physiology* (7. bs, ss. 84-107). Elsevier.

Kolluri, N., Sun, Z., Sampson, A. R., & Lewis, D. A. (2005). Lamina-specific reductions in dendritic spine density in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 162(6), 1200-1202. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.162.6.1200/ASSET/IMAGES/LARGE/P224T1.JPEG>

Kolmogorova, D., Ah-Yen, E. G., Taylor, B. C., Vaggas, T., Liang, J., Davis, T., & Ismail, N. (2021). Sex-specific responses of the pubertal neuroimmune axis in CD-1 mice. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, 13, 100229. <https://doi.org/10.1016/J.BBIH.2021.100229>

Kolmogorova, D., & Ismail, N. (2021). Pubertal LPS treatment selectively alters PSD-95 expression in male CD-1 mice. *Brain Research Bulletin*, 175, 186-195. <https://doi.org/10.1016/J.BRAINRESBULL.2021.07.025>

Korkusuz, P., Korkmaz, C., & Köprü, Ç. Z. (2013). Lenfoid Sistem. İçinde M. H. Ross & W. Pawlina (Ed.), *Histoloji Konu Anlatımı Atlası* (6. bs, ss. 440-487). Williams&Wilkins/Wolters Kluwer Health.

Kroken, R. A., Sommer, I. E., Steen, V. M., Dieset, I., & Johnsen, E. (2018). Constructing the Immune Signature of Schizophrenia for Clinical Use and Research; An Integrative Review Translating Descriptives Into Diagnostics. *Frontiers in Psychiatry*, 9(JAN). <https://doi.org/10.3389/FPSYT.2018.00753>

Kubicki, M., & Shenton, M. E. (2014). Diffusion tensor imaging findings and their implications in schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, 27(3), 179-184. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000053>

Kumar, B. v., Connors, T. J., & Farber, D. L. (2018). Human T cell development, localization, and function throughout life. *Immunity*, 48(2), 202. <https://doi.org/10.1016/J.IMMUNI.2018.01.007>

Küçük, A., & Gölgeli, A. (2005). DENEY HAYVANLARINDA ANKSİYETE MODELLERİ VE ANKSİYETENİN DEĞERLENDİRİLMESİ Anxiety Models in Experimental Animals and Evaluation of Anxiety. İçinde *Journal of Health Sciences* (C. 14, Sayı 3).

Kühn, S., & Gallinat, J. (2013). Resting-State Brain Activity in Schizophrenia and Major Depression: A Quantitative Meta-Analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 39(2), 358. <https://doi.org/10.1093/SCHBUL/SBR151>

Lahti, M., Eriksson, J. G., Heinonen, K., Kajantie, E., Lahti, J., Wahlbeck, K., Tuovinen, S., Pesonen, A. K., Mikkonen, M., Osmond, C., & Räikkönen, K. (2014). Maternal Grand Multiparity and the Risk of Severe Mental Disorders in Adult Offspring. *PLoS ONE*, 9(12). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0114679>

Lamia Pınar. (2019). Beyin Korteksinin Yüksek Fonksiyonları. İçinde Y. Dilmen (Ed.), *Sinir Sistemi ve Kas Fizyolojisi Temel Bilgiler* (6. bs, ss. 231-278). Akademisyen Kitabevi.

Lasselin, J., Schedlowski, M., Karshikoff, B., Engler, H., Lekander, M., & Konsman, J. P. (2020). Comparison of bacterial lipopolysaccharide-induced sickness behavior in rodents and humans: Relevance for symptoms of anxiety and depression. İçinde *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (C. 115, ss. 15-24). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.05.001>

Lazarus, M., Yoshida, K., Coppari, R., Bass, C. E., Mochizuki, T., Lowell, B. B., & Saper, C. B. (2007). EP3 prostaglandin receptors in the median preoptic nucleus are critical for fever responses. *Nature Neuroscience*, 10(9), 1131-1133. <https://doi.org/10.1038/nn1949>

LeMoult, J., Colich, N. L., Sherdell, L., Hamilton, J. P., & Gotlib, I. H. (2015). Influence of menarche on the relation between diurnal cortisol production and ventral striatum activity during reward anticipation. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 10(9), 1244-1250. <https://doi.org/10.1093/SCAN/NSV016>

Levy, A. M., Gomez-puertas, P., & Tümer, Z. (2022). Neurodevelopmental Disorders Associated with PSD-95 and Its Interaction Partners. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(8). <https://doi.org/10.3390/IJMS23084390>

Lewis, C. M., Levinson, D. F., Wise, L. H., DeLisi, L. E., Straub, R. E., Hovatta, I., Williams, N. M., Schwab, S. G., Pulver, A. E., Faraone, S. v., Brzustowicz, L. M., Kaufmann, C. A., Garver, D. L., Gurling, H. M. D., Lindholm, E., Coon, H., Moises, H. W., Byerley, W., Shaw, S. H., ... Helgason, T. (2003). Genome Scan Meta-Analysis of Schizophrenia and Bipolar Disorder, Part II: Schizophrenia. *The American Journal of Human Genetics*, 73(1), 34-48. <https://doi.org/10.1086/376549>

Li, H., Liu, F., Jiang, W., Wang, K., Cao, X., Zou, J., Zhou, Y., Li, Z., Liu, S., Cui, X., & Zhang, X. (2022). TREM2 Ameliorates Lipopolysaccharide-Induced Oxidative Stress Response and Neuroinflammation by Promoting Sirtuin3 in BV2 Cells. *Neurotoxicity Research*, 40(1), 56-65. <https://doi.org/10.1007/S12640-021-00459-2/FIGURES/7>

Liu, B., Wang, K., Gao, H.-M., Mandavilli, B., Wang², J.-Y., & Hong, J.-S. (2001). Molecular consequences of activated microglia in the brain: overactivation induces apoptosis. *Journal of Neurochemistry*, 77(1), 182-189. <https://doi.org/10.1046/J.1471-4159.2001.00216.X>

Loranger, A. W. (1984). Sex Difference in Age at Onset of Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 41(2), 157-161. <https://doi.org/10.1001/ARCHPSYC.1984.01790130053007>

Luciana, M. (2013). Adolescent brain development in normality and psychopathology. *Development and psychopathology*, 25(4 0 2), 1325. <https://doi.org/10.1017/S0954579413000643>

Luckheeram, R. V., Zhou, R., Verma, A. D., & Xia, B. (2012). CD4+T Cells: Differentiation and Functions. *Clinical and Developmental Immunology*, 2012, 12. <https://doi.org/10.1155/2012/925135>

Ludwig, P. E., & Das, J. M. (2022). Histology, Glial Cells. *StatPearls*.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441945/>

Łupták, M., Michaličková, D., Fišar, Z., Kitzlerová, E., & Hroudová, J. (2021). Novel approaches in schizophrenia-from risk factors and hypotheses to novel drug targets. *World Journal of Psychiatry*, 11(7), 277.
<https://doi.org/10.5498/WJP.V11.I7.277>

Ma, X. C., Dang, Y. H., Jia, M., Ma, R., Wang, F., Wu, J., Gao, C. G., & Hashimoto, K. (2013). Long-Lasting Antidepressant Action of Ketamine, but Not Glycogen Synthase Kinase-3 Inhibitor SB216763, in the Chronic Mild Stress Model of Mice. *PLoS ONE*, 8(2).
<https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0056053>

MacDowell, K. S., Pinacho, R., Leza, J. C., Costa, J., Ramos, B., & García-Bueno, B. (2017). Differential regulation of the TLR4 signalling pathway in post-mortem prefrontal cortex and cerebellum in chronic schizophrenia: Relationship with SP transcription factors. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 79, 481-492.
<https://doi.org/10.1016/J.PNPBP.2017.08.005>

Mackay-Sim, A., Féron, F., Eyles, D., Burne, T., & McGrath, J. (2004). Schizophrenia, vitamin D, and brain development. *International Review of Neurobiology*, 59, 351-380. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(04\)59014-1](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(04)59014-1)

Maldonado, R. F., Sá-Correia, I., & Valvano, M. A. (2016). Lipopolysaccharide modification in Gram-negative bacteria during chronic infection. *FEMS Microbiology Reviews*, 40(4), 480.
<https://doi.org/10.1093/FEMSRE/FUW007>

Mallya, A. P., Wang, H. D., Lee, H. N. R., & Deutch, A. Y. (2019). Microglial Pruning of Synapses in the Prefrontal Cortex During Adolescence. *Cerebral Cortex (New York, NY)*, 29(4), 1634.
<https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHY061>

Marconi, A., di Forti, M., Lewis, C. M., Murray, R. M., & Vassos, E. (2016). Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 42(5), 1262. <https://doi.org/10.1093/SCHBUL/SBW003>

Martin, E. A., Lasseigne, A. M., & Miller, A. C. (2020). Understanding the Molecular and Cell Biological Mechanisms of Electrical Synapse Formation. *Frontiers in Neuroanatomy*, 14, 12. <https://doi.org/10.3389/FNANA.2020.00012/BIBTEX>

Matheson, S. L., Vijayan, H., Dickson, H., Shepherd, A. M., Carr, V. J., & Laurens, K. R. (2013). Systematic meta-analysis of childhood social withdrawal in schizophrenia, and comparison with data from at-risk children aged 9–14 years. *Journal of Psychiatric Research*, 47(8), 1061-1068. <https://doi.org/10.1016/J.JPSYCHIRES.2013.03.013>

Mattei, D., & Notter, T. (2020). Basic Concept of Microglia Biology and Neuroinflammation in Relation to Psychiatry. *Current topics in behavioral neurosciences*, 44, 9-34. https://doi.org/10.1007/7854_2018_83/COVER

Mazgaeen, L., & Gurung, P. (2020). Recent Advances in Lipopolysaccharide Recognition Systems. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(2). <https://doi.org/10.3390/IJMS21020379>

McLachlan, R. S. (2009). A brief review of the anatomy and physiology of the limbic system. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*, 36 Suppl 2, S84-7.

Menzies, L., Goddings, A. L., Whitaker, K. J., Blakemore, S. J., & Viner, R. M. (2015). The effects of puberty on white matter development in boys. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 11, 116. <https://doi.org/10.1016/J.DCN.2014.10.002>

Merle, N. S., Church, S. E., Fremeaux-Bacchi, V., & Roumenina, L. T. (2015). Complement system part I - molecular mechanisms of activation and

regulation. *Frontiers in Immunology*, 6(JUN), 262.
<https://doi.org/10.3389/FIMMU.2015.00262/BIBTEX>

Metzemaekers, M., van Damme, J., Mortier, A., & Proost, P. (2016). Regulation of Chemokine Activity – A Focus on the Role of Dipeptidyl Peptidase IV/CD26. *Frontiers in Immunology*, 7(NOV), 483. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2016.00483>

Miller, A. H., Haroon, E., Raison, C. L., & Felger, J. C. (2013). Cytokine targets in the brain: Impact on neurotransmitters and neurocircuits. *Depression and Anxiety*, 30(4), 297-306. <https://doi.org/10.1002/da.22084>

Mittal, V. A., Ellman, L. M., & Cannon, T. D. (2008). Gene-Environment Interaction and Covariation in Schizophrenia: The Role of Obstetric Complications. *Schizophrenia Bulletin*, 34(6), 1083. <https://doi.org/10.1093/SCHBUL/SBN080>

Monk, C. S., McClure, E. B., Nelson, E. E., Zarahn, E., Bilder, R. M., Leibenluft, E., Charney, D. S., Ernst, M., & Pine, D. S. (2003). Adolescent immaturity in attention-related brain engagement to emotional facial expressions. *NeuroImage*, 20(1), 420-428. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00355-0](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00355-0)

Moore, T. H., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T. R., Jones, P. B., Burke, M., & Lewis, G. (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*, 370(9584), 319-328. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61162-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61162-3)

Mota, C. M. D., & Madden, C. J. (2022). Neural circuits mediating circulating interleukin-1 β -evoked fever in the absence of prostaglandin E2 production. *Brain, Behavior, and Immunity*, 103, 109-121. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2022.04.008>

Mousaviyan, R., Davoodian, N., Alizadeh, F., Ghasemi-Kasman, M., Mousavi, S. A., Shaerzadeh, F., & Kazemi, H. (2021). Zinc Supplementation During Pregnancy Alleviates Lipopolysaccharide-Induced Glial Activation and Inflammatory Markers Expression in a Rat Model of Maternal Immune

Activation. *Biological Trace Element Research*, 199(11), 4193-4204.
<https://doi.org/10.1007/S12011-020-02553-6/FIGURES/5>

Nakamura, K. (2010). Central circuitries for body temperature regulation and fever. *J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 301, 1207-1228.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00109.2011.-Body>

Neyzi, O., Alp, H., & Orhon, A. (2009). Sexual maturation in Turkish girls. <http://dx.doi.org/10.1080/03014467500000561>, 2(1), 49-59.
<https://doi.org/10.1080/03014467500000561>

Nguyen, T. V., McCracken, J., Ducharme, S., Botteron, K. N., Mahabir, M., Johnson, W., Israel, M., Evans, A. C., & Karama, S. (2013). Testosterone-Related Cortical Maturation Across Childhood and Adolescence. *Cerebral Cortex (New York, NY)*, 23(6), 1424. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHS125>

Nikolaus, S., Müller, H. W., & Hautzel, H. (2016). Different patterns of 5-HT receptor and transporter dysfunction in neuropsychiatric disorders-a comparative analysis of in vivo imaging findings. *Reviews in the Neurosciences*, 27(1), 27-59. https://doi.org/10.1515/REVNEURO-2015-0014/ASSET/GRAPHIC/J_REVNEURO-2015-0014_FIG_003.JPG

Ohinata, K., Suetsugu, K., Fujiwara, Y., & Yoshikawa, M. (2006). Activation of prostaglandin E receptor EP4 subtype suppresses food intake in mice. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*, 81(1-2), 31-36.
<https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2006.06.008>

Ojeda, S. R., Lomniczi, A., Mastronardi, C., Heger, S., Roth, C., Parent, A. S., Matagne, V., & Mungenast, A. E. (2006). Minireview: The Neuroendocrine Regulation of Puberty: Is the Time Ripe for a Systems Biology Approach? *Endocrinology*, 147(3), 1166-1174. <https://doi.org/10.1210/EN.2005-1136>

On Wah, D. T., Kavaliers, M., Bishnoi, I. R., & Ossenkopp, K. P. (2019). Lipopolysaccharide (LPS) induced sickness in early adolescence alters the behavioral effects of the short-chain fatty acid, propionic acid, in late adolescence

and adulthood: Examining anxiety and startle reactivity. *Behavioural Brain Research*, 360, 312-322. <https://doi.org/10.1016/J.BBR.2018.12.003>

op de Macks, Z. A., Bunge, S. A., Bell, O. N., Wilbrecht, L., Kriegsfeld, L. J., Kayser, A. S., & Dahl, R. E. (2016). Risky decision-making in adolescent girls: The role of pubertal hormones and reward circuitry. *Psychoneuroendocrinology*, 74, 77-91. <https://doi.org/10.1016/J.PSYNEUEN.2016.08.013>

op de MacKs, Z. A., Moor, B. G., Overgaauw, S., Gürolu, B., Dahl, R. E., & Crone, E. A. (2011). Testosterone levels correspond with increased ventral striatum activation in response to monetary rewards in adolescents. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 1(4), 506-516. <https://doi.org/10.1016/J.DCN.2011.06.003>

Ottoy, J., De Picker, L., Verhaeghe, J., Deleye, S., Wyffels, L., Kosten, L., Sabbe, B., Coppens, V., Timmers, M., Van Nueten, L., Ceyssens, S., Stroobants, S., Morrens, M., & Staelens, S. (2018). 18F-PBR111 PET Imaging in Healthy Controls and Schizophrenia: Test–Retest Reproducibility and Quantification of Neuroinflammation. *Journal of Nuclear Medicine*, 59(8), 1267-1274. <https://doi.org/10.2967/JNUMED.117.203315>

Pagani, F., Paolicelli, R. C., Murana, E., Cortese, B., Di Angelantonio, S., Zurolo, E., Guiducci, E., Ferreira, T. A., Garofalo, S., Catalano, M., D'Alessandro, G., Porzia, A., Peruzzi, G., Mainiero, F., Limatola, C., Gross, C. T., & Ragozzino, D. (2015). Defective microglial development in the hippocampus of Cx3cr1 deficient mice. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9, 111. <https://doi.org/10.3389/FNCEL.2015.00111/ABSTRACT>

Palin, K., McCusker, R. H., Strle, K., Moos, F., Dantzer, R., & Kelley, K. W. (2008). Tumor necrosis factor- α -induced sickness behavior is impaired by central administration of an inhibitor of c-jun N-terminal kinase. *Psychopharmacology*, 197(4), 629-635. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1086-y>

Paolicelli, R. C., Bolasco, G., Pagani, F., Maggi, L., Scianni, M., Panzanelli, P., Giustetto, M., Ferreira, T. A., Guiducci, E., Dumas, L., Ragozzino, D., &

Gross, C. T. (2011). Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science*, 333(6048), 1456-1458. https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1202529/SUPPL_FILE/PAOLICELLI.SOM.PDF

Park, B. S., & Lee, J. O. (2013). Recognition of lipopolysaccharide pattern by TLR4 complexes. *Experimental & Molecular Medicine* 2013 45:12, 45(12), e66-e66. <https://doi.org/10.1038/emm.2013.97>

Park, B. S., Song, D. H., Kim, H. M., Choi, B. S., Lee, H., & Lee, J. O. (2009). The structural basis of lipopolysaccharide recognition by the TLR4–MD-2 complex. *Nature* 2009 458:7242, 458(7242), 1191-1195. <https://doi.org/10.1038/nature07830>

Parkhurst, C. N., Yang, G., Ninan, I., Savas, J. N., Yates, J. R., Lafaille, J. J., Hempstead, B. L., Littman, D. R., & Gan, W. B. (2013). Microglia promote learning-dependent synapse formation through BDNF. *Cell*, 155(7), 1596. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2013.11.030>

Patel, P. K., Leathem, L. D., Currin, D. L., & Karlsgodt, K. H. (2021). Adolescent Neurodevelopment and Vulnerability to Psychosis. *Biological psychiatry*, 89(2), 184. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2020.06.028>

Paul, S., & Lal, G. (2017). The Molecular Mechanism of Natural Killer Cells Function and Its Importance in Cancer Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, 8(SEP), 1. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2017.01124>

Paus, T., Nawaz-Khan, I., Leonard, G., Perron, M., Pike, G. B., Pitiot, A., Richer, L., Susman, E., Veillette, S., & Pausova, Z. (2010). Sexual dimorphism in the adolescent brain: Role of testosterone and androgen receptor in global and local volumes of grey and white matter. *Hormones and Behavior*, 57(1), 63-75. <https://doi.org/10.1016/J.YHBEH.2009.08.004>

Perälä, J., Suvisaari, J., Saarni, S. I., Kuoppasalmi, K., Isometsä, E., Pirkola, S., Partonen, T., Tuulio-Henriksson, A., Hintikka, J., Kieseppä, T., Härkänen, T., Koskinen, S., & Lönqvist, J. (2007). Lifetime Prevalence of Psychotic and

Bipolar I Disorders in a General Population. *Archives of General Psychiatry*, 64(1), 19-28. <https://doi.org/10.1001/ARCHPSYC.64.1.19>

Perrin, J. S., Hervé, P. Y., Leonard, G., Perron, M., Pike, G. B., Pitiot, A., Richer, L., Veillette, S., Pausova, Z., & Paus, T. (2008). Growth of white matter in the adolescent brain: role of testosterone and androgen receptor. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 28(38), 9519-9524. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1212-08.2008>

Pestka, S., Krause, C. D., & Walter, M. R. (2004). Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunological Reviews*, 202(1), 8-32. <https://doi.org/10.1111/J.0105-2896.2004.00204.X>

Petanjek, Z., Judaš, M., Šimić, G., Rašin, M. R., Uylings, H. B. M., Rakic, P., & Kostović, I. (2011). Extraordinary neoteny of synaptic spines in the human prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(32), 13281-13286. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1105108108/-/DCSUPPLEMENTAL>

Pınar, L. (2019a). Santral Sinir Sistemi Fizyolojisi. İçinde *Sinir Sistemi ve Kas Fizyolojisi Temel Bilgileri* (6. bs, ss. 151-226). Akademisyen Kitabevi.

Pınar, L. (2019b). Sinaptik İleti. İçinde *Sinir Sistemi ve Kas Fizyolojisi Temel Bilgileri* (6. bs, ss. 123-148). Akademisyen Kitabevi.

Pınar, L. (2019). Sinir Fizyolojisi. İçinde *Sinir Sistemi ve Kas Fizyolojisi Temel Bilgileri* (6. bs, ss. 3-44). Akademisyen Kitabevi.

Poels, E. M. P., Kegeles, L. S., Kantrowitz, J. T., Slifstein, M., Javitt, D. C., Lieberman, J. A., Abi-Dargham, A., & Girgis, R. R. (2013). Imaging glutamate in schizophrenia: review of findings and implications for drug discovery. *Molecular Psychiatry* 2014 19:1, 19(1), 20-29. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.136>

Polat, I., & Gönül, A. S. (2021). Şizofrenide Nörogörüntüleme. İçinde A. Esen-Danacı, Ö. Böke, M. C. Saka, A. Erol, & S. Ulusoy Kaymak (Ed.), *Şizofreni*

ve Diğer Psikotik Bozukluklar (3. bs, ss. 314-318). Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları.

Poon, D. C. H., Ho, Y. S., Chiu, K., Wong, H. L., & Chang, R. C. C. (2015). Sickness: From the focus on cytokines, prostaglandins, and complement factors to the perspectives of neurons. İçinde *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (C. 57, ss. 30-45). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.07.015>

Purcell, S. M., Moran, J. L., Fromer, M., Ruderfer, D., Solovieff, N., Roussos, P., O'Dushlaine, C., Chambert, K., Bergen, S. E., Kähler, A., Duncan, L., Stahl, E., Genovese, G., Fernández, E., Collins, M. O., Komiyama, N. H., Choudhary, J. S., Magnusson, P. K. E., Banks, E., ... Sklar, P. (2014). A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia. *Nature*, 506(7487), 185. <https://doi.org/10.1038/NATURE12975>

Rajagopal, L., Massey, B., Huang, M., Oyamada, Y., & Meltzer, H. (2014). The Novel Object Recognition Test in Rodents in Relation to Cognitive Impairment in Schizophrenia. *Current Pharmaceutical Design*, 20(31), 5104-5114. <https://doi.org/10.2174/1381612819666131216114240>

Rajmohan, V., & Mohandas, E. (2007). The limbic system. *Indian journal of psychiatry*, 49(2), 132-139. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.33264>

Rana, A., Massa, P. T., & Chen, X. J. (2022). A Gravity-fed Transcardial Perfusion Method for Histologic Analysis of the Mouse Central Nervous System. *Journal of Visualized Experiments*, 2022(179). <https://doi.org/10.3791/63386>

Ripke, S., Neale, B. M., Corvin, A., Walters, J. T. R., Farh, K. H., Holmans, P. A., Lee, P., Bulik-Sullivan, B., Collier, D. A., Huang, H., Pers, T. H., Agartz, I., Agerbo, E., Albus, M., Alexander, M., Amin, F., Bacanu, S. A., Begemann, M., Belliveau, R. A., ... O'Donovan, M. C. (2014). Biological Insights From 108 Schizophrenia-Associated Genetic Loci. *Nature*, 511(7510), 421. <https://doi.org/10.1038/NATURE13595>

Ripke, S., Sanders, A. R., Kendler, K. S., Levinson, D. F., Sklar, P., Holmans, P. A., Lin, D. Y., Duan, J., Ophoff, R. A., Andreassen, O. A., Scolnick, E.,

Cichon, S., St. Clair, D., Corvin, A., Gurling, H., Werge, T., Rujescu, D., Blackwood, D. H. R., Pato, C. N., ... Gejman, P. V. (2011). Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nature Genetics*, 43(10), 969. <https://doi.org/10.1038/NG.940>

Rodrigues-Neves, A. C., Ambrósio, A. F., & Gomes, C. A. (2022). Microglia sequelae: brain signature of innate immunity in schizophrenia. *Translational Psychiatry*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/S41398-022-02197-1>

Rogers, J. T., Morganti, J. M., Bachstetter, A. D., Hudson, C. E., Peters, M. M., Grimmig, B. A., Weeber, E. J., Bickford, P. C., & Gemma, C. (2011). CX3CR1 Deficiency Leads to Impairment of Hippocampal Cognitive Function and Synaptic Plasticity. *The Journal of Neuroscience*, 31(45), 16241. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3667-11.2011>

Rosales, C. (2018). Neutrophil: A cell with many roles in inflammation or several cell types? *Frontiers in Physiology*, 9(FEB), 113. <https://doi.org/10.3389/FPHYS.2018.00113/BIBTEX>

Rosenfield, R. L., B.Lipton, R., & Drum, M. L. (2009). Thelarche, Pubarche, and Menarche Attainment in Children With Normal and Elevated Body Mass Index. *Pediatrics*, 123(1), 84-88. <https://doi.org/10.1542/PEDS.2008-0146>

Rosenthal, M. J., Morley, J. E., Rosenthal, M. J., & And, J. E. M. (1989). Corticotropin Releasing Factor (CRF) and Age-Related Differences in Behavior of Mice. İçinde *Neurobiology of Aging* (C. 10). Pergamon Press plc.

Sadler, T. W. (2019). Central Nervous System. İçinde *Langman's medical embryology* (14. bs). Wolters Kluwer.

Sadock BJ, Sadock VA, & Ruiz, P. (2015). *Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral science/clinical psychiatry* . Wolters Kluwer.

Sanders, R. A. (2013). Adolescent Psychosocial, Social, and Cognitive Development. *Pediatrics In Review*, 34(8), 354-359. <https://doi.org/10.1542/PIR.34-8-354>

Sara, G. E., Large, M. M., Matheson, S. L., Burgess, P. M., Malhi, G. S., Whiteford, H. A., & Hall, W. D. (2014). Stimulant use disorders in people with psychosis: A meta-analysis of rate and factors affecting variation. <https://doi.org/10.1177/0004867414561526>, 49(2), 106-117. <https://doi.org/10.1177/0004867414561526>

Sasayama, D., Hattori, K., Wakabayashi, C., Teraishi, T., Hori, H., Ota, M., Yoshida, S., Arima, K., Higuchi, T., Amano, N., & Kunugi, H. (2013). Increased cerebrospinal fluid interleukin-6 levels in patients with schizophrenia and those with major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 47(3), 401-406. <https://doi.org/10.1016/J.JPSYCHIRES.2012.12.001>

Schafer, D. P., Lehrman, E. K., Kautzman, A. G., Koyama, R., Mardinly, A. R., Yamasaki, R., Ransohoff, R. M., Greenberg, M. E., Barres, B. A., & Stevens, B. (2012). Microglia Sculpt Postnatal Neural Circuits in an Activity and Complement-Dependent Manner. *Neuron*, 74(4), 691-705. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2012.03.026/ATTACHMENT/F3B99697-E67D-4C4C-80E7-65F5CF9AD72B/MMC3.MP4>

Schmithorst, V. J., & Yuan, W. (2010). White matter development during adolescence as shown by diffusion MRI. *Brain and Cognition*, 72(1), 16-25. <https://doi.org/10.1016/J.BANDC.2009.06.005>

Schmitt, A., Bertsch, T., Henning, U., Tost, H., Klimke, A., Henn, F. A., & Falkai, P. (2005). Increased serum S100B in elderly, chronic schizophrenic patients: Negative correlation with deficit symptoms. *Schizophrenia Research*, 80(2-3), 305-313. <https://doi.org/10.1016/J.SCHRES.2005.04.013>

Schulz, K. M., Molenda-Figueira, H. A., & Sisk, C. L. (2009). Back to the future: The organizational-activational hypothesis adapted to puberty and adolescence. *Hormones and Behavior*, 55(5), 597-604. <https://doi.org/10.1016/J.YHBEH.2009.03.010>

Seamans, J. K., Lapish, C. C., & Durstewitz, D. (2008). Comparing the prefrontal cortex of rats and primates: Insights from electrophysiology.

Sekar, A., Bialas, A. R., De Rivera, H., Davis, A., Hammond, T. R., Kamitaki, N., Tooley, K., Presumey, J., Baum, M., Van Doren, V., Genovese, G., Rose, S. A., Handsaker, R. E., Daly, M. J., Carroll, M. C., Stevens, B., & McCarroll, S. A. (2016). Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature* 2016 530:7589, 530(7589), 177-183.
<https://doi.org/10.1038/nature16549>

Sellgren, C. M., Gracias, J., Watmuff, B., Biag, J. D., Thanos, J. M., Whittredge, P. B., Fu, T., Worringer, K., Brown, H. E., Wang, J., Kaykas, A., Karmacharya, R., Goold, C. P., Sheridan, S. D., & Perlis, R. H. (2019). Increased synapse elimination by microglia in schizophrenia patient-derived models of synaptic pruning. *Nature Neuroscience* 2019 22:3, 22(3), 374-385.
<https://doi.org/10.1038/s41593-018-0334-7>

Shabab, T., Khanabdali, R., Moghadamtousi, S. Z., Kadir, H. A., & Mohan, G. (2016). Neuroinflammation pathways: a general review. <http://dx.doi.org/10.1080/00207454.2016.1212854>, 127(7), 624-633.
<https://doi.org/10.1080/00207454.2016.1212854>

Sheffler, Z. M., Reddy, V., & Pillarisetty, L. S. (2022). Physiology, Neurotransmitters. *StatPearls*.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539894/>

Shigemoto-Mogami, Y., Hoshikawa, K., Goldman, J. E., Sekino, Y., & Sato, K. (2014). Microglia Enhance Neurogenesis and Oligodendrogenesis in the Early Postnatal Subventricular Zone. *The Journal of Neuroscience*, 34(6), 2231.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1619-13.2014>

Shin, W. H., Lee, D. Y., Park, K. W., Kim, S. U., Yang, M. S., Joe, E. H., & Jin, B. K. (2004). Microglia expressing interleukin-13 undergo cell death and contribute to neuronal survival in vivo. *Glia*, 46(2), 142-152.
<https://doi.org/10.1002/GLIA.10357>

SILVERMAN, A. P. (1965). Ethological and statistical analysis of drug effects on the social behaviour of laboratory rats. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*, 24(2), 579. <https://doi.org/10.1111/J.1476-5381.1965.TB01749.X>

Sierra, A., Encinas, J. M., Deudero, J. J. P., Chancey, J. H., Enikolopov, G., Overstreet-Wadiche, L. S., Tsirka, S. E., & Maletic-Savatic, M. (2010). Microglia shape adult hippocampal neurogenesis through apoptosis-coupled phagocytosis. *Cell stem cell*, 7(4), 483. <https://doi.org/10.1016/J.STEM.2010.08.014>

Simeone, J. C., Ward, A. J., Rotella, P., Collins, J., & Windisch, R. (2015). An evaluation of variation in published estimates of schizophrenia prevalence from 1990-2013: A systematic literature review. *BMC Psychiatry*, 15(1), 1-14. <https://doi.org/10.1186/S12888-015-0578-7/TABLES/5>

Sisk, C. L., & Foster, D. L. (2004). The neural basis of puberty and adolescence. *Nature Neuroscience* 2004 7:10, 7(10), 1040-1047. <https://doi.org/10.1038/nn1326>

Skelly, D. T., Hennessy, E., Dansereau, M. A., & Cunningham, C. (2013). A Systematic Analysis of the Peripheral and CNS Effects of Systemic LPS, IL-1B, TNF- α and IL-6 Challenges in C57BL/6 Mice. *PLoS ONE*, 8(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069123>

Skrzypczak-Wiercioch, A., & Sałat, K. (2022). Lipopolysaccharide-Induced Model of Neuroinflammation: Mechanisms of Action, Research Application and Future Directions for Its Use. *Molecules* 2022, Vol. 27, Page 5481, 27(17), 5481. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES27175481>

Sneeboer, M. A. M., van der Doef, T., Litjens, M., Psy, N. B. B., Melief, J., Hol, E. M., Kahn, R. S., & de Witte, L. D. (2020). Microglial activation in schizophrenia: Is translocator 18 kDa protein (TSPO) the right marker? *Schizophrenia Research*, 215, 167-172. <https://doi.org/10.1016/J.SCHRES.2019.10.045>

Snijders, G. J. L. J., van Zuiden, W., Sneeboer, M. A. M., Berdenis van Berlekom, A., van der Geest, A. T., Schnieder, T., MacIntyre, D. J., Hol, E. M., Kahn, R. S., & de Witte, L. D. (2021). A loss of mature microglial markers without immune activation in schizophrenia. *Glia*, 69(5), 1251. <https://doi.org/10.1002/GLIA.23962>

Söderlund, J., Schröder, J., Nordin, C., Samuelsson, M., Walther-Jallow, L., Karlsson, H., Erhardt, S., & Engberg, G. (2009). Activation of brain interleukin-1 β in schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 2009 14:12, 14(12), 1069-1071. <https://doi.org/10.1038/mp.2009.52>

Squarzoni, P., Oller, G., Hoeffel, G., Pont-Lezica, L., Rostaing, P., Low, D., Bessis, A., Ginhoux, F., & Garel, S. (2014). Microglia Modulate Wiring of the Embryonic Forebrain. *Cell Reports*, 8(5), 1271-1279. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.07.042>

Stone, J. M., Davis, J. M., Leucht, S., & Pilowsky, L. S. (2009). Cortical Dopamine D2/D3 Receptors Are a Common Site of Action for Antipsychotic Drugs—An Original Patient Data Meta-analysis of the SPECT and PET In Vivo Receptor Imaging Literature. *Schizophrenia Bulletin*, 35(4), 789. <https://doi.org/10.1093/SCHBUL/SBN009>

Sullivan, P. F., Daly, M. J., & O'Donovan, M. (2012). Genetic Architectures of Psychiatric Disorders: The Emerging Picture and Its Implications. *Nature reviews. Genetics*, 13(8), 537. <https://doi.org/10.1038/NRG3240>

Sullivan, P. F., Kendler, K. S., & Neale, M. C. (2003). Schizophrenia as a Complex Trait: Evidence From a Meta-analysis of Twin Studies. *Archives of General Psychiatry*, 60(12), 1187-1192. <https://doi.org/10.1001/ARCHPSYC.60.12.1187>

Sun, S. S., Schubert, C. M., Chumlea, W. C., Roche, A. F., Kulin, H. E., Lee, P. A., Himes, J. H., & Ryan, A. S. (2002). National Estimates of the Timing of Sexual Maturation and Racial Differences Among US Children. *Pediatrics*, 110(5), 911-919. <https://doi.org/10.1542/PEDS.110.5.911>

Swiergiel, A. H., & Dunn, A. J. (2007). Effects of interleukin-1 β and lipopolysaccharide on behavior of mice in the elevated plus-maze and open field tests. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 86(4), 651-659. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2007.02.010>

Tandon, R., Keshavan, M. S., & Nasrallah, H. A. (2008). Schizophrenia, “Just the Facts” What we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophrenia Research*, 102(1-3), 1-18. <https://doi.org/10.1016/J.SCHRES.2008.04.011>

Tanner, J. M. (1962). *Growth at Adolescence* (2. bs). Blackwell Publishing.

Tarazi, F. I., & Baldessarini, R. J. (2000). Comparative postnatal development of dopamine D1, D2 and D4 receptors in rat forebrain. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 18(1), 29-37. [https://doi.org/10.1016/S0736-5748\(99\)00108-2](https://doi.org/10.1016/S0736-5748(99)00108-2)

Telzer, E. H., Flannery, J., Humphreys, K. L., Goff, B., Gabard-Durman, L., Gee, D. G., & Tottenham, N. (2015). “The Cooties Effect”: Amygdala Reactivity to Opposite-versus Same-sex Faces Declines from Childhood to Adolescence. *Journal of cognitive neuroscience*, 27(9), 1685. https://doi.org/10.1162/JOCN_A_00813

Tesmer, L. A., Lundy, S. K., Sarkar, S., & Fox, D. A. (2008). Th17 cells in human disease. *Immunological Reviews*, 223(1), 87-113. <https://doi.org/10.1111/J.1600-065X.2008.00628.X>

Torres, L., Danver, J., Ji, K., Miyauchi, J. T., Chen, D., Anderson, M. E., West, B. L., Robinson, J. K., & Tsirka, S. E. (2016). Dynamic microglial modulation of spatial learning and social behavior. *Brain, behavior, and immunity*, 55, 6. <https://doi.org/10.1016/J.BBI.2015.09.001>

Treadway, M. T., Cooper, J. A., & Miller, A. H. (2019). Can't or Won't? Immunometabolic Constraints on Dopaminergic Drive. *İçinde Trends in Cognitive Sciences* (C. 23, Sayı 5, ss. 435-448). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2019.03.003>

Trépanier, M. O., Hopperton, K. E., Mizrahi, R., Mechawar, N., & Bazinet, R. P. (2016). Postmortem evidence of cerebral inflammation in schizophrenia: a systematic review. *Molecular Psychiatry*, 21(8), 1009. <https://doi.org/10.1038/MP.2016.90>

Trinchieri, G. (1989). Biology of Natural Killer Cells. *Advances in Immunology*, 47(C), 187. [https://doi.org/10.1016/S0065-2776\(08\)60664-1](https://doi.org/10.1016/S0065-2776(08)60664-1)

Tunalı, Y. (2015). *İmmünoloji* (Y. Tunalı, Ed.). Dora Basım Yayın.

Upthegrove, R., Manzanares-Teson, N., & Barnes, N. M. (2014). Cytokine function in medication-naïve first episode psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 155(1-3), 101-108. <https://doi.org/10.1016/J.SCHRES.2014.03.005>

Uranova, N. A., Vikhreva, O. V., Rakhmanova, V. I., & Orlovskaya, D. D. (2018). Ultrastructural pathology of oligodendrocytes adjacent to microglia in prefrontal white matter in schizophrenia. *NPJ Schizophrenia*, 4(1). <https://doi.org/10.1038/S41537-018-0068-2>

Uzbay, T. (2021). Şizofrenide Hayvan Modelleri. İçinde A. Esen-Danacı, Ö. Böke, M. C. Saka, A. Erol, & S. Ulusoy Kaymak (Ed.), *Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar* (3. bs, ss. 377-407). Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları.

Uzuneser, T. C., Speidel, J., Kogias, G., Wang, A. L., De Souza Silva, M. A., Huston, J. P., Zoicas, I., Von Hörsten, S., Kornhuber, J., Korth, C., & Müller, C. P. (2019). Disrupted-in-schizophrenia 1 (DISC1) overexpression and juvenile immune activation cause sex-specific schizophrenia-related psychopathology in rats. *Frontiers in Psychiatry*, 10(APR), 222. <https://doi.org/10.3389/FPSYT.2019.00222/PDF>

Valvano, M. A., Messner, P., & Kosma, P. (2002). Novel pathways for biosynthesis of nucleotide-activated glycerol-manno-heptose precursors of bacterial glycoproteins and cell surface polysaccharides. *Microbiology*, 148(7), 1979-1989. <https://doi.org/10.1099/00221287-148-7-1979/CITE/REFWORKS>

van Berckel, B. N., Bossong, M. G., Boellaard, R., Kloet, R., Schuitemaker, A., Caspers, E., Luurtsema, G., Windhorst, A. D., Cahn, W., Lammertsma, A. A., & Kahn, R. S. (2008). Microglia Activation in Recent-Onset Schizophrenia: A Quantitative (R)-[11C]PK11195 Positron Emission Tomography Study. *Biological Psychiatry*, 64(9), 820-822. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.04.025>

van Erp, T. G. M., Hibar, D. P., Rasmussen, J. M., Glahn, D. C., Pearlson, G. D., Andreassen, O. A., Agartz, I., Westlye, L. T., Haukvik, U. K., Dale, A. M., Melle, I., Hartberg, C. B., Gruber, O., Kraemer, B., Zilles, D., Donohoe, G., Kelly, S., McDonald, C., Morris, D. W., ... Turner, J. A. (2015). Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Molecular Psychiatry* 2016 21:4, 21(4), 547-553. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.63>

van Erp, T. G. M., Walton, E., Hibar, D. P., Schmaal, L., Jiang, W., Glahn, D. C., Pearlson, G. D., Yao, N., Fukunaga, M., Hashimoto, R., Okada, N., Yamamori, H., Bustillo, J. R., Clark, V. P., Agartz, I., Mueller, B. A., Cahn, W., de Zwarte, S. M. C., Hulshoff Pol, H. E., ... Turner, J. A. (2018). Cortical brain abnormalities in 4474 individuals with schizophrenia and 5098 controls via the ENIGMA consortium. *Biological psychiatry*, 84(9), 644. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2018.04.023>

van Os, J., & Kapur, S. (2009). Schizophrenia. *The Lancet*, 374(9690), 635-645. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60995-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60995-8)

Varese, F., Smeets, F., Drukker, M., Lieverse, 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. <https://doi.org/10.1093/SCHBUL/SBS050>

Vijayakumar, N., Op de Macks, Z., Shirtcliff, E. A., & Pfeifer, J. H. (2018). Puberty and the human brain: insights into adolescent development.

Neuroscience and biobehavioral reviews, 92, 417.
<https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2018.06.004>

Virella, G. (2007). Cells and Tissues Involved in the Immune Responses. İçinde G. Virella (Ed.), *Medical Immunology* (6. bs, ss. 9-22). Informa Healthcare.

Vivier, E., Tomasello, E., Baratin, M., Walzer, T., & Ugolini, S. (2008). Functions of natural killer cells. *Nature Immunology* 2008 9:5, 9(5), 503-510.
<https://doi.org/10.1038/ni1582>

Wakselman, S., Béchade, C., Roumier, A., Bernard, D., Triller, A., & Bessis, A. (2008). Developmental Neuronal Death in Hippocampus Requires the Microglial CD11b Integrin and DAP12 Immunoreceptor. *The Journal of Neuroscience*, 28(32), 8138. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1006-08.2008>

Wang, M., Zhang, L., & Gage, F. H. (2019). Microglia, complement and schizophrenia. *Nature Neuroscience* 2019 22:3, 22(3), 333-334.
<https://doi.org/10.1038/s41593-019-0343-1>

Weber, A., Wasiliew, P., & Kracht, M. (2010). Interleukin-1 (IL-1) pathway. *Science Signaling*, 3(105), 1.
<https://doi.org/10.1126/SCISIGNAL.3105CM1/ASSET/016ED8E6-3CC3-495E-97EE-99B43F69CD9F/ASSETS/GRAPHIC/3105CM1-F1.JPEG>

Wei, D. C., & Morrison, E. H. (2022). Histology, Astrocytes. *StatPearls*.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545142/>

Widmaier, E. P., Raff, H., & Strang, K. T. (2018). Zar Potansiyelleri. İçinde *Vander İnsan Fizyolojisi Vücut Fonksiyon Mekanizmaları* (14. bs, ss. 143-157). Güneş Tıp Kitabevi.

Wierzba-Bobrowicz, T., Lewandowska, E., Lechowicz, W., Stępień, T., & Pasennik, E. (2005). Original article
Quantitative analysis of activated microglia, ramified and damage of processes in the frontal and temporal lobes of chronic schizophrenics. *Folia Neuropathologica*, 43(2), 81-89.

Wu, W., Li, Y., Wei, Y., Bosco, D. B., Xie, M., Zhao, M. G., Richardson, J. R., & Wu, L. J. (2020). Microglia depletion aggravates the severity of acute and chronic seizures in mice. *Brain, behavior, and immunity*, 89, 245. <https://doi.org/10.1016/J.BBI.2020.06.028>

Xie, S. T., Chen, A. X., Song, B., Fan, J., Li, W., Xing, Z., Peng, S. Y., Zhang, Q. P., Dong, L., Yan, C., Zhang, X. Y., Wang, J. J., & Zhu, J. N. (2020). Suppression of microglial activation and monocyte infiltration ameliorates cerebellar hemorrhage induced-brain injury and ataxia. *Brain, Behavior, and Immunity*, 89, 400-413. <https://doi.org/10.1016/J.BBI.2020.07.027>

Xu, P., Chen, A., Li, Y., Xing, X., & Lu, H. (2019). Translational Physiology: Medial prefrontal cortex in neurological diseases. *Physiological Genomics*, 51(9), 432. <https://doi.org/10.1152/PHYSIOLGENOMICS.00006.2019>

Yolken, R., Torrey, E. F., & Dickerson, F. (2017). Evidence of increased exposure to *Toxoplasma gondii* in individuals with recent onset psychosis but not with established schizophrenia. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 11(11). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PNTD.0006040>

Young, J. W., Powell, S. B., Risbrough, V., Marston, H. M., & Geyer, M. A. (2009). Using the MATRICS to guide development of a preclinical cognitive test battery for research in schizophrenia. *Pharmacology & Therapeutics*, 122(2), 150-202. <https://doi.org/10.1016/J.PHARMTHERA.2009.02.004>

Yu, H. M., Zhao, Y. M., Luo, X. G., Feng, Y., Ren, Y., Shang, H., He, Z. Y., Luo, X. M., Chen, S. Di, & Wang, X. Y. (2012). Repeated Lipopolysaccharide Stimulation Induces Cellular Senescence in BV2 Cells. *Neuroimmunomodulation*, 19(2), 131-136. <https://doi.org/10.1159/000330254>

Zalesky, A., Fornito, A., Seal, M. L., Cocchi, L., Westin, C. F., Bullmore, E. T., Egan, G. F., & Pantelis, C. (2011). Disrupted Axonal Fiber Connectivity in Schizophrenia. *Biological psychiatry*, 69(1), 80. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2010.08.022>

Zammit, S., Allebeck, P., Andreasson, S., Lundberg, I., & Lewis, G. (2002). Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ: British Medical Journal*, 325(7374), 1199. <https://doi.org/10.1136/BMJ.325.7374.1199>

Zhan, Y., Paolicelli, R. C., Sforazzini, F., Weinhard, L., Bolasco, G., Pagani, F., Vyssotski, A. L., Bifone, A., Gozzi, A., Ragozzino, D., & Gross, C. T. (2014). Deficient neuron-microglia signaling results in impaired functional brain connectivity and social behavior. *Nature Neuroscience* 2014 17:3, 17(3), 400-406. <https://doi.org/10.1038/nn.3641>

Zhang, C., Yang, M., & Ericsson, A. C. (2021). Function of Macrophages in Disease: Current Understanding on Molecular Mechanisms. *Frontiers in Immunology*, 12, 620510. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2021.620510>

Zhang, J. M., & An, J. (2007). Cytokines, Inflammation and Pain. *International anesthesiology clinics*, 45(2), 27. <https://doi.org/10.1097/AIA.0B013E318034194E>

13. EKLER

EK-1 ENSTİTÜ YÖNETİM KURULU KARARI



Evrak Tarih ve Sayısı: 18.10.2021-173211



T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü

Sayı : E-74547675-302.14.01-173211
Konu : Gözde YILMAZ'ın Tez Konusu Hk.

18.10.2021

SBE FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

Enstitümüz 15.10.2021 tarih ve 31/10 sayılı yönetim kurulu toplantısında, Fizyoloji Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans Programı öğrencisi Gözde YILMAZ'ın tez konusunun etik kurul onayı ile birlikte (etik kurul gerekli ise) "Deneysel Enfeksiyon Modeli Oluşturulan Adölesan Sıçanlarda Mikrobiyal Aktivasyon ve Davranış İlişkisinin İncelenmesi" olarak belirlenmesine **OY BİRLİĞİ** ile karar verildi.

Gereğini ve bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Ömer TETİK
Enstitü Müdürü

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Doküman Kodu: 050N020MKT01 Pın Kodu: 23672

Belge Takip Adresi : <https://trkiye.gov.tr/belgeTakip/40406aD=050N020MKT01&id=173211>

Adres: Tıp Fakültesi Dekanlığı Zemin Katı Uluçmehmetiye Kampüsü Manisa

Tel: (0 246) 2360989 Faks: (0 246) 2382158

e-Posta: saglik.enstitusu@cbu.edu.tr Elektronik Ağ: saglik@cbu.edu.tr

Kep Adresi: celalbeyaz@uninet01.kap.tr

Bilgi için: Çiğdem Tutan
Uzman Stajyeri



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

EK-2 ETİK KURUL ONAYI

**T.C.
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu**

KARAR TARİHİ / NO	26/ 10 / 2021 / 77.637.435 / 207						
ARAŞTIRMAMIN ADI	Deneyel Endokrin Modeli Olgutunun Adölesan Sıçanlarda Mikrogliyal Aktivasyon ve Davranış Bilişinin İncelenmesi						
SORUMLU ARAŞTIRMACI	Prof. Dr. Necip Kuzu - Fıyıcı AD.						
ARAŞTIRMA EKİMİ	Y.L Öğrencisi Ülkede YILMAZ, - Beate Mentze, - Elgin Tırkda Uker						
ARAŞTIRMAMIN NİTELİĞİ	UZMANLIK TEZİ ☐ YÜKSEK LİSANS-DOĞRUDAN-TEZİ ☒ AKADEMİK AMAÇLI ☐ Eğitim ☐						
ODERLENDİRİLEN BELGİLER	01 / 10 / 2021 / Tarih ve 162607 sayılı; araştırma dosyası						
KARAR BELGELERİ	Araştırma dosyası incelenmiş, bilimsel ve etik açıdan UYGUN olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.						
İmza/Mühür/Not		Araştırma Etik Kurulu Üyesi	Toplantıya Katılmayan Üye	İmza/Mühür/Not		Araştırma Etik Kurulu Üyesi	Toplantıya Katılmayan Üye
Prof. Dr. Erdem ÖLMEZ		☐	☐	Prof. Dr. Gülhan TIRALTAŞ		☐	☐
Prof. Dr. İsmet SÖRPOZ Anestezi ve Reanimasyon AD.		☐	☐	Prof. Dr. Başar YILMAZ Çocuk Hastalıkları AD.		☐	☒
Prof. Dr. Özgür TATULUŞMAK Anatomi AD.		☐	☐	Dr. Öğr. Üyesi Fulya OCAK - Veteriner Hekim		☐	☐
Prof. Dr. İsmet SÖRPOZ (ODHAM MED)		☐	☒	Selma ÖZKARA Sağl. Toplum Üyesi		☐	☒
Levent ÖZDEMİR Sağl. Üye		☐	☐				
Etik Kurulumuzun kararı yukarıda belirtilmiştir. Araştırma Başvuru Formunun Taahhütname hususlarına dikkate alınarak istenilen belgelerin Etik Kurulumuza zamanında iletilmesi konusunda bilgilendirilmiştir.					 Erdem ÖLMEZ Başkan		

EK-3 TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

Adı	Gözde	Soyadı	YILMAZ
------------	-------	---------------	--------

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Manisa Celal Bayar Üniversitesi Fizyoloji AD.	2023
Lisans	İzmir Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik Bölümü	2015
Lise	Vali Erol Çakır Anadolu Lisesi	2011

Yabancı dilleri	Okuduğunu anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	İyi	İyi	İyi

Sınav Bilgisi

YDS/e-YDS	ÜDS	YÖKDİL	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
		90,00							

	Sayısal	Eşit	Sözel
ALES Puanı	74,29422	69,04163	63,27812

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma Becerisi
MS Office Programları	İyi
Graphpad Prism İstatistik Programı	İyi