



T.C.

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA SERUM
MATRİKSMETALLOPROTEİNAZ 9 (MMP9), TİSSUE
POLYPEPTİDE ANTİGEN (TPA), PRO-BRAİN
DERİVED NEUROTROPHİC FACTOR (PROBDNF),
BRAİN DERİVED NEUROTROPHİC FACTOR (BDNF),
AQUAPORİN 4(AQP-4) DÜZEYLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Gör. Dr. Adem DONUKARA

DANIŞMAN

Doç.Dr. Betül KURTSES GÜRSOY

AFYONKARAHİSAR 2023

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

ŞİZOFRENİ HASTALARINDA SERUM
MATRİKSMETALLOPROTEİNAZ 9 (MMP9), TİSSUE
POLYPEPTİDE ANTİGEN (TPA), PRO-BRAİN DERİVED
NEUROTROPHİC FACTOR (PROBDNF), BRAİN DERİVED
NEUROTROPHİC FACTOR (BDNF), AQUAPORİN 4(AQP-4)
DÜZEYLERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş. Gör. Dr. Adem DONUKARA

DANIŞMAN
Doç.Dr. Betül KURTSES GÜRSOY

Bu çalışma Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Komisyonu tarafından 22.TUS.004 kodlu proje ile desteklenmiştir.

AFYONKARAHİSAR 2023



TEŞEKKÜR

Bilgi ve birikimlerinden yararlandığım, katkılarını hiçbir zaman esirgemeyen, desteğini ve anlayışını her zaman hissettiren, yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Yüksel KIVRAK’a,

Hem uzmanlık eğitim sürecimde hem de tez sürecimde danışmanım olarak desteğini hep hissettiğim, eğitim dönemimde yardımını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Betül KURTSES GÜRSOY’a,

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli katkılarıyla beni meslek hayatıma hazırlayan, kendilerinden çok şey öğrendiğim değerli hocam, eğitim sorumlumuz Doç. Dr. Ahmet ÜZER’e,

Uzmanlık eğitimimde kısa süreli de olsa çalışma fırsatı bulduğum, çok şey öğrendiğim ve örnek aldığım, bilgi, deneyim ve desteklerini esirgemeyen değerli hocam; Prof. Dr. Murat İLHAN ATAGÜN’e,

Rotasyonlarımda, eğitimime olan katkılarından dolayı Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi ve Nöroloji Anabilim Dalı’ndaki tüm hocalarıma ve Hacettepe Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ametern kliniğindeki hocalarıma,

Asistanlık eğitimimin son yılındaki yoğunluğumda destek olan, sabırla dinleyen, yol gösteren arkadaşım Dr. İrem ÖZTÜRK’e ve dostum Dr. Emre ALTUĞ’a,

Dr. Mert GÖZEN, Dr. Erdi ARIKAN, Dr. Mustafa ACAR başta olmak üzere tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

Kliniğimizin değerli psikologlarına, hemşirelerine, sekreterleri ve personellerine,

Beni özveriyle yetiştiren ve her zaman yanımda olan annem, babam ve ablama, teşekkür ederim.

Dr. Adem DONUKARA

Afyonkarahisar, Temmuz 2023

ÖZET

Amaç: Sinaptik bağlantı bozukluğunun şizofreni etyolojisinde rol oynadığı bilinmektedir. Literatürde bulunan çalışmalar sinaptik iletimde nörovasküler ünitenin (NVU) ve astrositlerin rolüne işaret etmekte, dolayısıyla NVU ve astrositlerin şizofreni etyolojisindeki rolü de gündeme gelmektedir. MMP-9, tPA, proBDNF, BDNF ve AQP-4; NVU ve astrosit işlevlerinde rol alan proteinlerdir. Mevcut çalışmada şizofreni hastaları ile sağlıklı kontrollerde MMP-9, tPA, proBDNF, BDNF ve AQP-4 serum düzeylerindeki farklılıkların araştırılması ve düzeylerinin hastalık şiddeti, hastalık süresi gibi parametrelerle değişiminin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kesitsel nitelikte olan çalışmaya 30 Mayıs-30 Kasım 2022 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri polikliniğine başvuran, DSM 5 ölçütlerine göre şizofreni tanı kriterlerini karşılayan 40 erkek 30 kadın toplam 70 hasta ile yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve VKİ açısından eşleştirilmiş herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmayan 70 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Tüm katılımcılara çalışma ile ilgili bilgi verildikten ve bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra sosyodemografik ve klinik veri formu doldurulmuştur. Ek olarak hastalara Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) uygulanmıştır. Tüm katılımcılardan 12 saat açlık sonrası, sabah saat 08:00-09:00 aralığında serum MMP-9, tPA, proBDNF, BDNF ve AQP-4 düzeylerine bakmak amacıyla kan örnekleri alınmıştır. Kan örnekleri biyokimyasal analiz yapılana kadar -20 derecede muhafaza edilmiştir. Verilerin analizinde SPSS 25 paket programı kullanıldı ve $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Yapılan biyokimyasal analiz sonucunda şizofreni hastalarında CRP ($p=0,001$), proBDNF/BDNF ($p=0,015$) düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu; proBDNF ($p<0,001$), BDNF ($p<0,001$), tPA ($p<0,001$), AQP-4 ($p<0,001$) ve MMP-9 ($p=0,004$) değerlerinin ise sağlıklı kontrollere göre belirgin düzeyde düşük olduğu gözlemlendi. Zamana göre düzeltilmiş istatistiksel analizde ise aslında şizofreni hastalarının MMP-9 düzeylerinin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu ($p=0,038$) fakat çalışmaya ilk şizofreni hastaları dahil edildiği için bekleyen kan örneklerinde MMP-9 düzeylerinde azalma olduğu görülmüştür. ProBDNF ve BDNF'nin AQP-4 ($r=,720$; $p<0,01$) ($r=,557$; $p<0,01$) ve tPA ($r=,735$; $p<0,01$) ($r=,689$; $p<0,01$) ile pozitif yönlü anlamlı korelasyonu olduğu tespit edildi. Ayrıca AQP-

4 ve tPA arasındaki korelasyon ise pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($r=,701$; $p<0,01$).

Sonuç: Şizofreni hastalarında AQP-4 ve tPA düşük bulunmuştur. AQP-4 ve tPA proBDNF ve BDNF ile pozitif koreleydi. Şizofreni hastalarındaki ProBDNF ve BDNF düşüklüğünün altında yatan mekanizma astrosit disfoksiyonu ve Nörovasküler eşleşme bozukluğu olabilir. Şizofreni patolojisinde astrosit disfonksiyonu ve Nörovasküler eşleşme bozukluğu önemli rol oynayabilir.

Anahtar Kelimeler: astrositler, AQP4 Protein, BDNF, doku plazminojen aktivatörü, MMP9 metaloproteinaz, şizofreni



ABSTRACT

Objective: It is known that schizophrenia's etiology includes synaptic connection dysfunction. Studies in the literature have emphasized the role of the neurovascular unit (NVU) and astrocytes in synaptic transmission, raising doubts about their function in the pathogenesis of schizophrenia. MMP-9, tPA, proBDNF, BDNF and AQP-4; proteins involved in NVU and astrocyte functions. In the current study, it was aimed to investigate the differences in serum levels of MMP-9, tPA, proBDNF, BDNF and AQP-4 in schizophrenia patients and healthy controls and to examine the variation of their levels with parameters such as disease severity and disease duration.

Materials and Methods: This cross-sectional study consisted of 70 patients, 40 males and 30 females, who applied to the Afyonkarahisar Health Sciences University Faculty of Medicine psychiatry outpatient clinic between 30 May and 30 November 2022 and met the diagnostic criteria of schizophrenia according to DSM 5 criteria. 70 healthy volunteers without any psychiatric disease matched for age, sex, smoking and BMI were included. A sociodemographic and clinical data form was filled in after all participants were informed about the study and an informed consent form was obtained. In addition, the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) was administered to the patients. After 12 hours of fasting, blood samples were taken from all participants to check serum MMP-9, tPA, proBDNF, BDNF and AQP-4 levels between 08:00 and 09:00 in the morning. Until biochemical analysis, blood samples were stored at -20 degrees. The data were analyzed using the SPSS 25 package program, and $p < 0.05$ was regarded as significant.

Results: As a result of the biochemical analysis, CRP ($p=0.001$), proBDNF/BDNF ($p=0.015$) levels were higher in schizophrenia patients compared to the control group; proBDNF ($p<0.001$), BDNF ($p<0.001$), tPA ($p<0.001$), AQP-4 ($p<0.001$) and MMP-9 ($p=0.004$) values were observed to be significantly lower than healthy controls. In the time-adjusted statistical analysis, it was observed that MMP-9 levels were actually significantly higher in schizophrenic patients ($p=0.038$), but there was a decrease in MMP-9 levels in pending blood samples since schizophrenia patients were included in the study earlier. ProBDNF and BDNF were positively correlated with AQP-4 ($r=,720$; $p<0,01$) ($r=,557$; $p<0,01$) and tPA ($r=,735$; $p<0,01$)

($r = .689$; $p < 0,01$). In addition, the correlation between AQP-4 and tPA was positive and statistically significant ($r = .701$; $p < 0,01$).

Conclusion: AQP-4 and tPA were found to be low in patients with schizophrenia. AQP-4 and tPA were positively correlated with proBDNF and BDNF. The underlying mechanism of low ProBDNF and BDNF in patients with schizophrenia may be astrocyte dysfunction and Neurovascular Coupling. Astrocyte dysfunction and Neurovascular Coupling may play an important role in the pathology of schizophrenia.

Key words: astrocytes, AQP4 Protein, BDNF, tissue plasminogen activator, MMP9 metalloproteinase, schizophrenia



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	x
TABLolar DİZİNİ	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Şizofreni	6
2.1.1. Tarihçe	6
2.1.2. Epidemiyoloji.....	8
2.1.3. Etiyoloji	8
2.1.3.1 Genetik Hipotez	8
2.1.3.2. Nörogelişimsel ve Displastik Hipotezler	10
2.1.3.3. Dopamin Hipotezi.....	13
2.1.3.4. Glutamat Hipotezi.....	15
2.1.3.5. Diğer Nörotransmitterlerle ilgili Hipotezler	16
2.1.3.6. Nöroinflamasyon Hipotezi.....	17
2.1.3.7. Oksidatif ve Nitrozatif Stres Hipotezi	18
2.1.3.8. Mitokondriyal Disfonksiyon Hipotezi	20
2.1.3.9. Nörodejenerasyon Hipotezi	21
2.1.3.10. Bağırsak Mikrobiyomu Hipotezi	21
2.1.4. Tanı	21
2.2. Beyin Türevli Nörotrofik Faktör (BDNF).....	23
2.3. Doku Plazminojen Aktivatörü (tPA).....	28
2.4. Matrix Metalloproteinase 9 (MMP-9).....	32
2.5. Aquaporin 4 (AQP-4).....	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	45
3.1. Çalışma Evreni	45
3.1.1. Örneklem Seçimi	45
3.1.2. Şizofreni Hastaları İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	46

3.1.3. Sağlıklı Kontroller İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	46
3.1.4. Şizofreni Hastaları İçin Dışlama Kriterleri	46
3.2. Veri Toplama ve Değerlendirme Ölçekleri	47
3.3. İşlem	47
3.4. İstatistiksel Analiz	48
4. BULGULAR	49
4.1. Sosyodemografik Verilerin Değerlendirilmesi.....	49
4.2. Grupların Biyokimyasal Değerlerinin Karşılaştırılması.....	52
4.3. Çalışma Grubunun Bekleme Süresi ile Kan Parametrelerinin Değerlendirilmesi	54
4.4. Şizofreni Grubunun Korelasyon Analizi	55
4.5. Kontrol Grubunun Korelasyon Analizi	57
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇLAR	66
7. ÖNERİLER	68
8. KAYNAKÇA	69
EK 1. SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU	89
EK 2. BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU	91
EK 3. PANNS ÖLÇEĞİ.....	94
EK 4. ETİK KURUL ONAY FORMU	95

KISALTMALAR

ECM	: Ekstraselüler matris
NVU	: Nörovasküler Ünite
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
BDNF	: Beyin Türevli Nörotrofik Faktör
NGF	: Sinir Büyüme Faktörü
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
C4	: Kompleman 4
MMP-9	: Matriks Metalloproteinaz
tPA	: Doku Plazminojen Aktivatörü
s100B	: S100 Kalsiyum Bağlayıcı Protein
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
proBDNF	: Beyin Türevli Nörotrofik Faktör Öncüsü
GFAP	: Glial Fibriler Asidik Proteinler
AQP	: Aquaporin
TSB-1	: Trombospondin 1
EAA-2	: Uyarıcı Amino Asit Taşıyıcı 2
SNP	: Tek Nükleotid Polimorfizmi
CRP	: C-reaktif protein
DSM	: Ruhsal Hastalıklar için Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı
ICD	: Uluslararası Hastalık Sınıflandırması
GABA	: Gama Aminobütirik Asit
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
GWAS	: Genom Çapındaki İlişkilendirme Çalışması
ROS	: Reaktif Oksijen Radikali
NMDA	: N-Metil-D-Aspartat

PNN	: Perinöronal Ağ
NRF-2	: Nükleer Faktör Eritroid 2 ile İlişkili Faktör 2
VTa	: Ventral Tegmental Alan
CB-1	: Kannabinoid Reseptör 1
IRS	: İmmün-İnflamatuar Yanıt Sistemi
CIRS	: İmmün-Düzenleyici Refleks Sistemi
TrkB	: Tropomiyosin ile İlişkili Reseptör Kinaz B
PI3K	: Fosfatidilinositol 3-Kinaz
MAPK	: Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz
ERK	: Hücre Dışı Sinyalle Düzenlenen Kinazlar
PLC-γ	: Fosfolipaz C-Gama
CaMK	: Kalsiyuma Bağımlı Protein Kinaz
CREB	: cAMP Yanıt Elemanı Bağlayıcı Protein
mTOR	: Rapamisinin Memeli Hedefi
p75NTR	: 75 kDa pan-Nörotrofin Reseptörü
LTP	: Uzun Süreli Güçlendirme
ER	: Endoplazmik Retikulum
PAS	: Plazminojen Aktivasyon Sistemi
uPA	: Ürokinaz Plazminojen Aktivatörü
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
PAI	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
LRP	: LDL Reseptörüyle İlişkili Protein
NFκB	: Nükleer faktör kappa B
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
PDGF	: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
TIMP	: Metalopeptidaz Doku İnhibitörü
TGF- β	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü β
ICAM	: Hücreler Arası Yapışma Molekülü

LTP	: Uzun Dönem Güçlendirme
5-HT	: 5 Hidroksitriptamin
Rho	: Ras Homolog Gen Ailesi
GTPaz	: Guanozin 5-Trifosfataz
IL-1	: İnterlökin-1
RAGE	: İleri Glikasyon Son Ürünleri Reseptörü
OAP	: Ortogonal Parçacık Dizisi
IQ	: Zeka Katsayısı
EKT	: Elektrokonvülsif Tedavi
PANSS	: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
NVC	: Nörovasküler Eşleşme

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Çalışmaya Katılanların Sosyodemografik Verilerinin Değerlendirilmesi	50
Tablo 2. Çalışmaya Katılanların Verilerinin Değerlendirilmesi	52
Tablo 3. Şizofreni Hasta Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Biyokimyasal Değerleri.....	53
Tablo 4. Şizofreni Hastalarının Kan Parametrelerinin Bekleme Süresi ile Korelasyonu	54
Tablo 5. Sağlıklı Kontrollerde Kan Parametrelerinin Bekleme Süresi ile Korelasyonu	54
Tablo 6. Covariant Bekleme Süresi Alındığında Bonferoni Testi ile Düzeltilmiş MMP-9 Ortalama Değerleri	55
Tablo 7. Şizofreni Hasta Grubunun Parametrelerinin Korelasyon Analizi.....	55
Tablo 8. Şizofreni Hastalarda Düzeltilmiş MMP-9'un Diğer Parametreler ile Korelasyonu	57
Tablo 9. Kontrol Grubunun Parametrelerinin Korelasyon Analizi	58

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Tetrapartite Sinaps ve Olası 12 Sinyal Yolu.....	2
Şekil 2. Penta-Partit Sinaps.....	3
Şekil 3. ProBDNF ve BDNF reseptörleri.....	24
Şekil 4. BDNF'nin Proteolitik Formları.	26
Şekil 5. Hücre İçi ve Hücre Dışı Aşamaları İçeren BDNF Üretim Süreçleri.	27
Şekil 6. Doku Tipi Plazminojen Aktivatörü (tPA).....	29
Şekil 7. Başlıca MMP'lerin Alt Tipleri ve Yapıları.	33
Şekil 8. AQP4 Tetramerlerinin ve OAP'lerin Astrositlerde Konumlandırılması.....	43

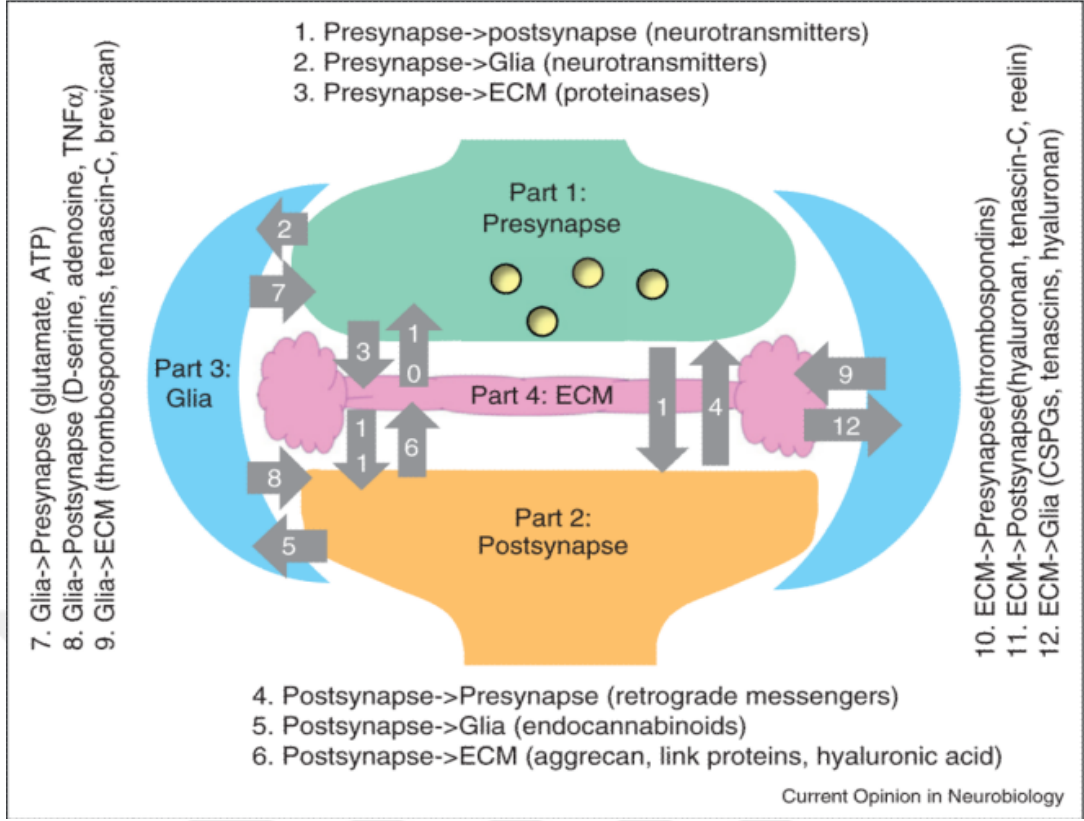
1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni, dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini etkileyen önemli bir psikiyatrik bozukluktur. Yüksek sağlık maliyetleri ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisi nedeniyle sağlık ekonomisine ve topluma önemli bir yük oluşturmaktadır. Dünya çapında işlevselite kaybının en önemli nedenlerinden biridir (1).

Şizofreninin başlangıcı genellikle erken erişkinlik döneminde ortaya çıkar. Hastalık, pozitif semptomlar (halüsinasyonlar ve sanrılar), negatif semptomlar (duygulanımda küntleşme, sosyal içe çekilme, konuşma miktarında azalma ve düşünce içeriğinde fakirleşme), ve bilişsel eksiklikler (dikkat, bellek ve yürütücü işlevlerde bozulma) olarak sınıflandırılan semptomlar ile karakterize edilir (2). Bir asırdan fazla araştırmaya rağmen, şizofreni etyolojisi net olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte; hastalığın çeşitli fenotiplerinin, genetik yatkınlık ve çevresel etkenler dahil olmak üzere birçok faktörden kaynaklandığı yaygın olarak kabul edilmektedir (3).

Şizofreni patogeneğinde sinaptik bağlantıdaki düzensizlik sonucu oluşan 'bağılantısızlık hipotezi' vurgulanmaktadır. Sinaptik plastisitedeki bozukluklar nöral devrelerin yetersiz olgunlaşmasına yol açarak bilişsel, motor ve duyuşal işlevlerde bozukluklara yol açar (4). Artan kanıtlar çoğunlukla sinaptik anormalliklerin şizofreni patolojisinin temel bileşeni olduğuna işaret ediyor (5).

Kimyasal sinapslar, beyindeki bilgi işlemenin temel birimleridir (6). Sinapslar statik yapılar değildir, sinaptik yeniden modelleme yaşam boyunca sürekli olarak devam eder. Doğum sonrası gelişim sırasında aşırı sinaps oluşumu gerçekleşir ardından daha az aktif sinapslar ortadan kaldırılır, buna sinaptik budama adı verilir. Yetişkin yaşamı boyunca sinapslar, deneyime dayalı büyüme ve eliminasyon süreçlerinden geçtiği için oldukça dinamiktir. Nöropsikiyatrik hastalıklardaki klinik ve patofizyolojik sonuçlar sinaptik bozuklukların beyin bölgesi özgüllüğü ve zamanlamasıyla izahedebilir (5).

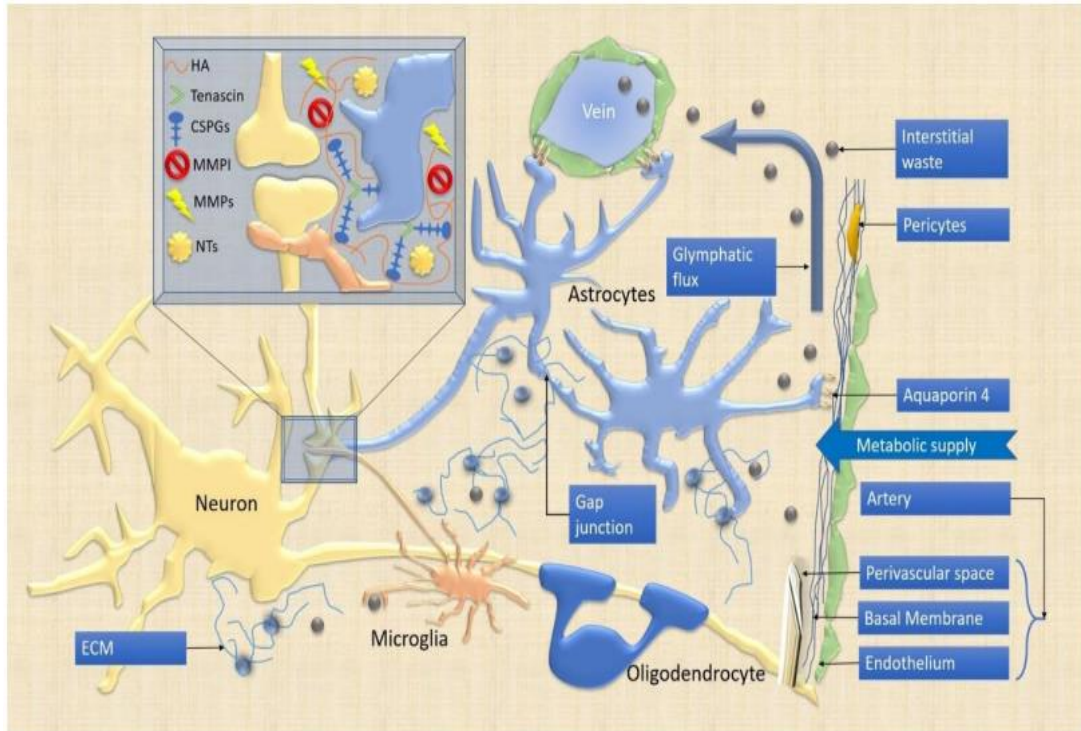


Şekil 1. Tetrapartite Sinaps ve Olası 12 Sinyal Yolu (6).

Kimyasal sinapslardaki sinyal aktarımı presinaptik ve postsinaptik nöronlar arasındaki iki yönlü bir mekanizma olarak kabul edilmiştir. Ancak astrositlerin birçok süreçte yer alması ‘tripartite (üçlü) sinaps’ kavramına yol açmıştır (7). Artan kanıtlar, diğer glial hücrelerin de sinaptik fonksiyonların ve plastisitenin düzenlenmesinde kritik roller oynadığını göstermektedir. Bu nedenle, farklı glial hücre popülasyonları, üçlü sinapsın üçüncü ögesini temsil etmek için önerilmektedir (5). Sinaps fonksiyonları üzerine yapılan çalışmalar üçlü sinapsın tüm bölümlerinin ya doğrudan ya da dolaylı olarak, hücre dışı matris (ECM) ile etkileşime girdiğini göstermektedir. ECM yapıları, aktiviteye bağlı bir şekilde oluşturulur. ECM molekülleri, pre-postsinaptik reseptörlerin ve iyon kanallarının aktivitelerini modüle eder. ECM’nin aktiviteye bağlı proteolitik bölünmesinin ürünleri sinyal habercileri olarak davranarak sinirsel ağ işlevlerine katılabilir (6). Bu gözlemlerle, ECM’nin sinapsın dördüncü temel unsuru olduğu öne sürülerek ‘tetrapartite (dörtlü) sinaps’ kavramı ortaya atılmıştır (8). Teorik olarak, ECM’yi dördüncü bir oyuncu olarak dahil etmek, sinaptik bağlantıdaki etkileşim yollarının sayısını 12’ye çıkarır (Şekil 1) (6). Aslında Sinaps organizasyonuna Nörovasküler Ünite (NVU-neurovascular

unit)'yide katarsak sinpatik bağlantı 'penta-partit (beşli) sinaps' olarak tanımlanabilir (Şekil 2) (9).

Enerji ve oksijen ihtiyacı oldukça yüksek olan beynin ihtiyaçlarını sistemik dolaşımdan temin etmesi gerekmektedir. Bu sebeple beyin dokusu oldukça vaskülarizedir ve vasküler ağ ile sinir sistemi senkronize çalışmaktadır (10). Beynin kan damarları; endotel hücreleri, düz kas hücreleri, fibroblastlar, perisitler, astrositler, nöronlar ve mikroglıadan oluşan NVU adı verilen çok hücreli bir ünite içinde yapılandırılmıştır (11). NVU hücreleri, Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF), Beyin Türevli Nörotrofik Faktör (BDNF) ve Sinir Büyüme Faktörü (NGF) gibi nörotrofik, nöromodülatör ve anjiyojenik etkileri olan büyüme faktörlerini salgılar. NVU'nun diğer hücreli bileşenleri ile birlikte beyin endotelyumu, nöronal aktivite değişikliklerine dayalı olarak lokal kan akışının düzenlenmesine katkıda bulunur (12). Kan Beyin Bariyeri (KBB), Merkezi Sinir Sistemi (MSS) ve sistemik dolaşım arasındaki iletişime aracılık eder. Bu nedenle, NVU'nun bütünlüğü ve performansı, nöropsikolojik süreç açısından çok önemlidir (13).



Şekil 2. Penta-Partit Sinaps (9).

Şizofrenide görülen NVU değişiklikleri KBB'yi çevresel stres faktörlerine daha duyarlı bir hale getirir. Dolayısıyla zararlı materyalin beyin parankimine girmesi ve periferik bağışıklık hücrelerinin MSS'ne sızması nöroinflamasyona yol açabilir. Öte yandan, artan sistemik inflamasyon, şizofreni hastalarında artmış KBB'nin geçirgenliğinin nedensel bir faktörü olabilir. Şizofrenideki KBB bütünlüğündeki değişikliklerin beyinde yaygın olarak dağılmasındansa bölgesel olabileceği düşünülmektedir (12).

Şizofrenide proinflamatuvar sitokinlerin periferik kan düzeylerinin de sıklıkla arttığı bildirilmektedir (14). Farklı çalışmalar, KBB geçirgenliği ile hastaların inflamatuvar durumu arasında bir ilişki olduğunu öne sürmüştür. Kalinowski ve ark. tarafından yapılan yakın tarihli bir çalışmada Kompleman 4 (C4)'ün beyin endotel hücrelerinin birincil kültürlerinde, KBB'nin makromoleküllere olan geçirgenliğini arttırdığı ileri sürülmüştür (15).

Matriks Metalloproteinaz-9 (MMP-9), Doku Plazminojen Aktivatörü (tPA) gibi bazı proteolitik enzimler, kan damarlarının bazal membranını ve sıkı bağlantı proteinlerini bozabilir. Bu nedenle, MMP-9'un upregülasyonu KBB bütünlüğünü bozabilir ve geçirgenliğini artırabilir. Farklı tekniklerle elde edilen son veriler şizofrenide KBB bütünlüğünün bozulduğunu ve geçirgenlikte artış olduğunu göstermektedir. S100B (S100 Kalsiyum Bağlayıcı Protein) gibi beyin kaynaklı nöronal büyüme faktörlerinin artan kan seviyeleri, KBB sızıntısının potansiyel biyobelirteçleridir. Yapılan bir metaanalizde, şizofreni hastalarında kan S100B ve MMP-9 düzeyleri ile Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) albumin düzeyinin arttığı ve bu durum KBB hasarı ve artan bariyer geçirgenliğinin göstergesi olarak ileri sürülmüştür (12).

NVU'nun hücresele bileşenleri tarafından salgılanan büyüme faktörleri; büyüme, çoğalma ve KBB oluşumu dahil olmak üzere ünitenin farklı yönlerini modüle etmektedir (12). MMP-9, tPA gibi proteazlar bu büyüme faktörlerinin işlenmesinde rol oynar. Özellikle burada Beyin Türevli Nörotrofik Faktör öncüsü (ProBDNF)'nin hücre dışı işlenmesini vurgulayabiliriz. Sonuç olarak bu proteazların hem olumlu hem olumsuz etkileri mevcuttur (16).

Astrositler KBB oluşumunda yer alır ve yetişkinlik boyunca bariyerin korunmasına katkıda bulunur. Hayvan çalışmalarında prefrontal korteksteki astrositik

hücre yoğunluğu ve morfolojisindeki değişikliklerin şizofreni ile ilgili bilişsel işlev bozukluklarını tetiklediği gösterilmiştir (12).

Şizofrenideki değiştirilmiş astrosit durumuyla ilgili kanıtlar, astrosit yoğunluğu ve morfolojisindeki önemli değişiklikleri tanımlayan ölüm sonrası çalışmaların bulgularının yanı sıra Glial fibriler Asidik Protein (GFAP), Aquaporin 4 (AQP-4), S100B, glutaminaz, Trombospondin 1 (TSB-1) ve Uyarıcı Amino Asit Taşıyıcı 2 (EAAT2) gibi bazı yaygın astrosit belirteçlerinin düzensiz ekspresyonunu gösteren çalışma bulgularından elde edilmektedir (12).

Astrositler şizofreni hastalarında pro-inflamatuar sinyallere katkıda bulunur (17). Astrositlerin şizofrenideki KBB disfonksiyonuna dahil olduğunu gösteren veriler mevcuttur (18). AQP4, beyin homeostazında ve KBB gelişimi ve işlevinde yer alan bir su kanalı proteindir. Daha çok beyin perivasküler astrositik uç ayaklarında bulunur. AQP4'teki üç farklı Tek Nükleotid Polimorfizmi (SNP), şizofreni riski ile ilişkilendirilmektedir (12).

Literatürde bulunan çalışmalar şizofreni etiyolojisinde NVU ve astrositlerin önemli bir rol oynadığına işaret etmektedir. Bu bulguların ışığında şizofreni hastaları ve sağlıklı kontroller arasında AQP4, MMP9, tPA, ProBDNF, BDNF ve CRP düzeyleri açısından fark olup olmadığının saptanması ve olası farklılığın sebebi olabilecek etkenlerin (yaş, cinsiyet, hastalık süresi, tedavi dozu.) belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Şizofreni

Şizofreni bilişsel işlev bozukluğuna, şiddetli psikotik bulgulara ve belirgin psikososyal bozukluğa neden olarak merkezi sinir sisteminde en fazla yeti yitimine yol açan hastalıkların başında gelir. Dünya çapında 21 milyondan fazla insanı etkilemektedir (19). Şizofreni tek bir hastalık gibi değerlendirilse, heterojen etiyolojilere sahip bir grup hastalıktan oluşur. Belirti ve bulgular, prognoz, tedaviye yanıt hastalar arasında farklılık gösterebilmektedir. Şizofreni; pozitif belirtiler (İşitsel ve görsel halüsinasyonlar, sanrılar, dezorganize konuşma ve davranış gibi psikotik belirtiler), negatif belirtiler (Normal amaçlara yönelik ilgi ve enerji kaybı, bir eylemi başlatamama ve devam ettirememe, dikkat azlığı, künt ya da sıkı duygulanım, konuşma fakirliği, düşünce içeriğinde fakirleşme, zevk alamama, kendine bakımda azalma gibi) ve bilişsel belirtilerle (dikkatte, sözlü öğrenmede, görsel-uzaysal öğrenmede, problem çözmede, işleyen bellekte ve bilişsel esneklikte eksiklik) karakterize edilmektedir (20). Ayrıca şizofrenide olması beklenen; duygusal zeka, duygu değerlendirme ve sosyal çıkarım gibi sosyal biliş alanlarındaki bozukluklar kişilerarası ilişkiler, topluma uyum ve mesleki işlevsellik üzerinde olumsuz etkilere sebep olmaktadır (21).

2.1.1. Tarihçe

Hipokrat okuluna bağlı eski Yunan hekimlerinin yazılarında şizofreni hastalığının belirtilerini gösteren ruh hastalıklarını tanımlandıkları bildirilmektedir. Orta çağ döneminde Avrupada “şeytana tutulmuş” olarak bilinen ruhsal hastaların önemli bir kısmı muhtemelen şizofreni hastalarıydı. 17.yüzyılda Willis’in bu hastalığın kliniğini tanıdığına ilişkin yazılar vardır. 18. yüzyılda John Haslam ve George Man’ın tanımladıkları genç yaşlarda başlayan içe kapanma, düşünce bozukluğu ile giden hastalığın şizofreni olduğu düşünülebilir. Erken bunama anlamına gelen "Démence précoce" deyimini ilk olarak Morel 1860'da kullandı. 1871'de Hecker "hebefreni"yi ve 1874'de Kahlbaum “katatoni"yi tanımladı. 1896'da Alman ruh hekimi Kraepelin bu iki hastalık tipine paranoid ve basit tipleri de ekleyerek, “dementia praecox” tanısı altında topladı. Bu tanımlamaya göre hastalığın erken başlaması ve belirtiler içinde demansif belirtilerin olması gerekiyordu (22).

Kraepelin'in tanımlamasının, Ruhsal Hastalıklar için Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM) ve Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (ICD) gibi modern psikiyatrik tanının oluşturulmasına önemli katkıları olmuştur (20). İsviçreli psikiyatrist Eugen Bleuler Kraepelin'nin tanımlamasını, 1908'de Berlin'deki Alman Psikiyatri Birliği'nin bir toplantısında verdiği konferansta revize etti. Bleuler ruhsal işleyiş bölünmesinin şizofreninin temel özelliği olduğunu vurguladı. Bleuler, şizofreniyi, “duygusal olarak yüklü fikirlerin ya da dürtülerin belirli bir derecede özerklik kazandığı ve böylece kişiliğin parçalara ayrıldığı bir bozukluk” olarak tanımladı. Bu parçaların daha sonra yan yana var olabileceğini ve kişiliğin ana kısmına, kişinin bilinçli kısmına hükmedebileceğini ifade etti. Buna göre Yunancada bölünme anlamına gelen 'schizein' ve 'can, ruh, akıl' anlamına gelen 'phren' kelimelerinden oluşan “şizofreni” terimini önerdi. Bleuler ayrıca şizofreniyi temel “4 A” belirtileri (duygulanımda bozukluk, çağrışımlarda bozukluk, iki değerlilik ve içe kapanma) ile karakterize düşünce ve duygu bozukluğu olarak tanımlamıştır (23).

Alman psikiyatrist Kurt Schneider (1887–1967) tarafından tanımlanan şizofreni birinci sıra belirtileri: tartışan sesler duyma, işitilebilen düşünceler, davranışları üzerinde yorum yapan sesler duyma, sanrısız algılama, düşünce yayılması ve yayınlanması, somatik edilgenlik deneyimleri ve düşünce yoksulluğudur (24). Schneider belirtileri DSM-4 ve ICD-10 tanı ölçütleri arasında ağırlık taşımaktaydı; ancak DSM-5'te bu belirtilere yapılan vurgu kaldırılmıştır (22).

1970'lerin “Neo-Kraepelinian” hareketi, psikiyatrik sendromların ampirik psikometrik doğrulamasını savunarak hem DSM hem de ICD versiyonlarında şizofreninin tanı kriterlerinin temelini oluşturdu (20). Feighner ve arkadaşları, şizofreni tanısı için en az altı ay boyunca, sanrılar, halüsinasyonlar veya düşünce bozuklukları gibi bir dizi semptomun kalıcılığını temel ölçüt olarak önerdi (25).

Patofizyolojiyle ilgili olarak Andreasen şizofreniyi talamus aracılığıyla kortikal bölgeler ve serebellum arasındaki bağlantıları içeren nörogelişimsel “yanlış bağlantı sendromu” olarak tanımladı (26). Şizofrenideki etiyolojik ve fenomenolojik heterojeniteden dolayı Gottesman ve arkadaşları şizofreninin farklı nedenlerini içeren açıklayıcı bir modelle 'Epigenetik Bulmaca' kavramını ortaya koydu (27). Stone ve ark. şizofreni hastalarının yakınlarında negatif semptomlar ve nörobilişsel

eksiklikleri gibi klinik olarak anlamlı semptomlara dayalı olarak ‘eğilim sendromu’ kavramını formüle etti (28).

Son kanıtlar şizofreninin genetik ve çevresel belirleyiciler arasındaki karmaşık etkileşimden kaynaklanan çok faktörlü bir bozukluk olduğunu, oldukça değişken ve heterojen bir klinik sunum sergilediğini göstermektedir (29). Net sınırların olmaması, etiyolojik faktörlerin, patofizyolojik mekanizmaların ve hipotezlerin çokluğu nedeniyle şizofreni DSM-5'te ve yakın zamanda yayınlanan DSM-5- revize edilmiş kitabında bir spektrum kavramına genişletildi (30).

2.1.2. Epidemiyoloji

Şizofreni prevalansı uluslararası olarak yüzde 1 civarındadır. İnsidans 10.000 kişi başına yaklaşık 1.5'tir (31). Dünya Sağlık Örgütüne göre şizofreni sıklığı Avrupa ve Asya’da %0,85’tir (32). Bir meta-analizde, erkeklerde yüksek frekans bildirilmiştir (33). Ülkemizde şizofreni yaygınlığı başka ülkelere göre daha yüksek bulunmuş, yapılan bir meta-analizde şizofreni prevalansı 1000 kişide 8,9 olarak bildirilmiştir (34).

Şizofreni başlangıç yaşı, erkekler için 18 ila 25; kadınlar için 25 ila 35 arasındadır. Kadınlarda menopoz döneminde ikinci bir zirve yaptığı belirtilmiştir. Erkeklerde prognoz daha kötü olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (35). Şizofreni hastalarının ortalama yaşam sürelerinin genel topluma göre %20 azaldığı, intihar dışı erken ölümlerin büyük bölümünün kalp ve damar hastalıkları sebebiyle olduğu belirtilmiştir (36).

2.1.3. Etiyoloji

Yapılan birçok araştırmaya rağmen şizofrenin nedeni tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Çalışmalar şizofrenin çok sayıda faktörün karmaşık etkisi ile oluştuğunu göstermektedir. Etiyoloji için önerilen çeşitli hipotezler mevcuttur.

2.1.3.1 Genetik Hipotez

Şizofreni etiyopatogenezinde genetik ve epigenetik değişiklikler önemli risk faktörleri olarak yer almaktadır (37). Şizofreninin sinapsların ve kortikal mikro devrelerin genetik bozukluğundan kaynaklandığı; nörotransmisyon, nöroplastisite ve

sinaptogenezdeki glutamaterjik, dopaminerjik ve Gama Aminobütirik Asit (GABA)'erjik aktivitelerde genetik ve epigenetik olarak belirlenmiş değişikliklerin olduğu vurgulanır (38–40).

Genetik etkenlerin rolü aile, ikiz ve evlat edinme çalışmalarında değerlendirilmiştir. Ebeveynlerin birinin şizofreni olması halinde çocuklarda hastalık riski %12,5-13,8; her ikisinde hastalık olması durumunda bu risk %35-46 olarak belirtilmiştir. Ebeveynlerde hastalık bulunmazken kardeşlerden biri hasta olması halinde risk %6,7-8,2 arasındadır. Birinci derece akrabalarda şizofreni tanısı olması durumunda risk %8-10; ikinci derece akrabalarda şizofreni olması durumunda risk %2-6 arasındadır (41). Proband ikizlerin ikizinde şizofreni olma riski monozigotiklerde %41-65, dizigotik ikizlerde %0-28 olarak bulunmuştur (42).

Evlat edinme çalışmalarında ise biyolojik ebeveynlerinde şizofreni olan çocukların evlat edinilmesi durumunda risk artarken, öz anne ve babada şizofreni olmadığına evlat edinilen ailede şizofreni hastası bulunması çocukta şizofreni riskini artırmamaktadır (22). Kalıtımın tek ajanı Deoksiribo nükleik asit (DNA) olmaması sebebiyle bu çalışmalarda şizofreniye genetik katkının tahminleri doğru olmayabilir (43). Büyük bir Genom Çapındaki İlişkilendirme Çalışması (GWAS) şizofreni ile ilişkili 108 genetik lokus tanımladı(44). Bu bulgu şizofreninin her biri küçük etkilere sahip ve genom boyunca geniş çapta dağılmış yüzlerce genin kümülatif etkilerini temsil eden poligenik bir bozukluk olduğunu ortaya koymaktadır(45). GWAS'la beraber genetik varyantların dopamin ve glutamat reseptörleri, voltaj kapılı kalsiyum kanalları ve komplemanla ilişkili proteinler gibi bazı şizofreni ile ilişkili proteinlerin glikozilasyonunu değiştirdiğine dair düzensiz glikozilasyon hipotezide formüle edilmiştir (46).

Mitokondriyal DNA mutasyonları, polimorfizmleri ve delesyonları da şizofreni patofizyolojisinde rol oynar. Şizofrenide, sitrik asit döngüsünün, mitokondriyal enerji metabolizmasının ve Reaktif Oksijen Radikali (ROS)'lerin üretiminin düzenlenmesi dahil olmak üzere çeşitli mitokondriyal genlerin ekspresyonunda eksiklikler mevcuttur (47). Ayrıca dolaşımdaki mitokondriyal DNA fragmanlarında artış gözlenmiştir (48).

Epigenetik hipotezlerde, çevresel faktörler ile genetik ve epigenetik olarak belirlenmiş şizofreni duyarlılığı arasındaki etkileşimlerin hastalığın patogenezinin sorumlu olduğu savunulur. Hipotezlerden biri, epigenetik değişikliklerin GABA nöronlarının kortikal transkripsiyonunu bozduğunu, postsinaptik hipofonksiyon düzeyinde glutamaterjik sinyalleri etkilediğini öne sürer. Bu hipotez, GABA ve glutamaterjik nöronların fonksiyon bozukluğunu içerir. Diğer bir hipotezde şizofrenide prefrontal kortekste nörogelişimsel değişikliklerin, reelin genindeki perinatal dönemde stres kaynaklı epigenetik değişikliklerle bağlantılı olabileceği varsayılmaktadır (30,49,50).

Gen ekspresyonunda en iyi karakterize edilen epigenetik modifikasyon, histon asetilasyonu, metilasyonu ve DNA metilasyonudur. Epigenom çapında ilişkilendirme çalışmalarının meta-analizleri, şizofrenide diferansiyel DNA metilasyonunun önemini vurgulamaktadır. Ancak metilasyondaki farklılıkların doğrudan hastalıktan mı yoksa antipsikotiklerin etkileri, stresli yaşam, diyet ve eşlik eden hastalıklar gibi şizofreni ile ilişkili diğer faktörlerden mi kaynaklandığı açık değildir. Bu DNA metilasyon farklılıklarının ilk dönem psikoza olan bireylerde prognostik biyobelirteçler olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (30,51,52).

Kanıtlar, şizofreninin gelişiminde rol oynayan hem yaygın hem de nadir genetik varyantların yanı sıra bu varyantların etiyojisine katkıda bulunabilecek çeşitli çevresel faktörlerin rolü olduğunu desteklemektedir. Gen ekspresyonu hem genetik hem de çevresel faktörlerden etkilenebilir ve gen ekspresyonundaki farklılıklar tanı için bir biyobelirteç olabileceği gibi potansiyel bir terapötik hedef de olabilir (53)

2.1.3.2. Nörogelişimsel ve Displastik Hipotezler

Şizofreniye nörogelişimsel yaklaşım hem genetik hem de çevresel faktörlerin etkisini içerir. Hücre membranlarının bozulmuş yapısı ve işlevi, bozulmuş sinaptik budama, nöral devrelerin gelişiminin bozulması, azalmış nöropil, değişmiş yaşlanma süreci ve çok faktörlü kırılganlık gibi hipotezler bozulmuş nörogelişimin belirli yönlerine, nedenlerine ve sonuçlarına odaklanır. Belirli beyin devrelerinin bozulmuş nöroplastisitesini, algısal, bilişsel ve motor sistemlerde yetersiz metaplastik düzenlemeyi, lokal beyin anormalliklerini ve anormal sinaptik bağlantıları,

nörotrofinlerin artan aktivitesinin sonuçlarını ve prefrontal korteks patolojisini içeren displastik bir yaklaşım da sıklıkla tartışılır (30). Nörogelişimsel şizofreni modeli, klinik, epidemiyolojik, genetik ve beyin görüntüleme çalışmalarında desteklenmekte, hastalığın semptomlardan yıllar önce genetik ve çevresel faktörlerin neden olduğu anormal beyin gelişiminden kaynaklandığı düşünülmektedir (54).

Beynin kortikal gelişimi; doğum öncesi ve doğum sonrası ilk 20 yılda beyin hücresi çoğalmasını, göçünü, miyelinleşmesini ve devre oluşumunu içerir (55). Erken dönemde beyinde olabilecek patolojik süreçler, belirli sinir devrelerinin anormal gelişimine neden olarak bilişsel ve psikososyal işlev bozukluğuna yol açabilmektedir. Bu sebeple patofizyolojik hipoteze farklı tipte nörogelişimsel modeller dahil edilmiştir. “Üç Vuruş” modeli genetik, çevresel faktörler ve gebelikte glutamaterjik nöronal kayıp gibi erken nörogelişimsel değişiklikleri; N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörlerinin hipofonksiyonu, ergenlik döneminde sinapsların aşırı ortadan kaldırılmasıyla ilişkili geç nörogelişimsel değişiklikleri; hastalığın tedavi edilmemiş fazına eşlik eden glutamat eksitotoksitesisi, oksidatif stres gibi olası nörodejeneratif süreçleri bütünleştirir (30).

Sinaptik Budama hipotezi şizofreninin ergenlik ve genç erişkinlik döneminde ortaya çıkışını, bu yaşta aşırı sinaptik budama ve bozulmuş nöroplastisite ile açıklar. Sinapsların aşırı eliminasyonu ve ardından dopaminerjik hiperaktivite, ergenlik döneminde şizofreni başlangıcına yol açabilir; azalmış glutamaterjik nörotransmisyon bu süreçleri önceden belirleyebilir (56). Kompleman sistemi ve ilişkili mikrogliya anormallikleri, şizofreninin başlangıcında aşırı sinaps budamasında yer alabilir (57).

Azalmış nöropil hipotezi, şizofrenide serebral korteksin makroskopik değişikliklerini, artan hücre yoğunluğunu ve sinaptik ve dendritik mimarideki değişiklikleri açıklayabilir (58) .

Şizofreninin doğum öncesi dönem, çocukluk, ergenlik ve yetişkinlik gibi birçok nörogelişimsel pencerede birden fazla savunmasızlık faktörünü içeren süreç olduğu “Çoklu Vuruş” teorisinde çevresel faktörlerle etkileşimlerdeki genetik hassasiyet, şizofreni gelişiminden suçlanmaktadır (59).

Şizofreninin displastik modeline göre, belirli beyin devrelerinin plastisitesindeki bozulma duygusal semptomlara ve nihayetinde psikoza yol açar buda diğer nöral devrelerin plastisitesini bozarak bilişsel ve eksiklik semptomlarını ortaya çıkarabilir (60). Şizofrenideki psikotik semptomların algısal, bilişsel ve motor devrelerdeki yetersiz metaplastik düzenlemenin sonucu olduğunu varsayan bozulmuş plastisiteden bahsedilir. Öğrenme ve çıkarım süreçlerinde uzun ve kısa dönem sinaptik plastisitenin kilit rolleri hipotezi destekler (61).

Bağlantı Kesilmesi hipotezinde, şizofreninin beyin fonksiyonel alanları arasında işlevselliği azalmış yerel beyin anormalliklerinden ve anormal sinaptik bağlantılardan kaynaklandığı önerilir (62). Hipotez öğrenme, hafıza ve duygudan sorumlu beyin sistemlerindeki sinapslarda modülasyon seviyesindeki değişikliklere odaklanır. Şizofreniyi beyin yapısal ve sinaptik plastisitesindeki hasarın sonucu olarak kavrar. Bu hipotezle psikotik semptomların hızlı ve ergenlik dönemindeki başlangıcı sinaptik plastisitesindeki hasara bağlanır (63).

Nörotrofin hipotezinde; tekrarlayan nöronal aktivitenin, sinaptik plastisitenin ve bağlanabilirlik modifikasyonunun nörotrofin ekspresyonu ile ilişkili olduğu öner sürülmektedir (55). Bu hipoteze göre, nörotrofinlerin ifadesindeki değişiklikler bozulmuş nörogelişimde yer alır (64).

Şizofrenide bazı bilişsel işlevlerin bozulmasının, dorsolateral prefrontal kortekste bulunan parvalbumin pozitif GABA nöronlarında azalmış GABA sentezi ile ilişkili olduğu gözlemine dayanarak şizofreni gelişiminde İnhibitör kortikal devrelerin rol oynadığı hipotezi formüle edilmiştir (56). Hem in vivo nörogörüntüleme çalışmaları hem de prefrontal korteks ve diğer kortikal alanlarda GABA nörotransmisyonunun postmortem çalışmaları bu hipoteze kanıt sağlanmaktadır (65).

Şizofrenide prefrontal korteks patolojik mekanizmasına nöroplastisite, nöroinflamasyon ve oksidatif stresteki değişiklikler de dahil edilmiştir (66) . Prefrontal korteks patolojik mekanizması; şizofrenideki prefrontal korteks piramidal hücrelerinin bozulmuş plastisitesi, azalmış dendritik omurga yoğunluğu, BDNF ve nöroregulin 1 gibi nörotrofik faktörler tarafından düzenlenen özellikle glutamat ve GABA nörotransmisyonu ile ilgili bozulmuş sinaptik aktivite ile ilişkilidir. Değişmiş

GABAerjik nörotransmisyon ve sonuç olarak prefrontal kortekste eksitator-inhibitör eşleşme, GABA'nın bozulmuş sentezi, salımı ve geri alımının yanı sıra kalsiyum bağlayıcı protein parvalbumin için pozitif olan GABA internöronlarının kaybına bağlıdır. Ayrıca Oksidatif stresin yol açtığı mikrogliya ve astrosit hiperaktivitesi antioksidan korumanın zayıflamasına neden olur. Burada ECM'deki Perinöronal Ağ (PNN) ve Nükleer faktör eritroid ile ilişkili faktör 2 (NRF2) tarafından antioksidan savunmanın düzenlenmesi önemlidir (30).

2.1.3.3. Dopamin Hipotezi

Şizofreninin nörokimyasal hipotezleri dopamin, glutamat ve serotonin görüşlerini içerir. Bu hipotezler, şizofreninin tek bir nörokimyasal hipotezde birleştirilebilmeleri için hepsinin birbirine bağlanmasını kapsar (67). Şizofreni patofizyolojisinde diğer nörotransmitterlerin rolü halen araştırılmakta ve nörokimyasal şizofreni hipotezlerine dahil edilmektedir.

Dopamin hipotezine göre, şizofrenide prefrontal kortekste azalmış, mezolimbik dopamin nöronlarında artmış dopamin aktivitesi görülür. Farklı nöral devrelerde yüksek ve düşük dopamin aktivitesi, şizofreninin negatif ve pozitif semptomlarının bir arada bulunmasını açıklayabilir (68). Subkortikal/kortikal dengesizlik için dopaminin yanı sıra başka nörotransmitterlerin rolünün de olduğu düşünülmektedir (69).

Şizofreninin negatif semptomları, prefrontal kortekste dopamin aktivitesinin azalmasıyla ilişkilidir. Birleştirici dopamin hipotezi, çeşitli çevresel, genetik ve nörogelişimsel risk faktörlerinden kaynaklanan striatal dopamin düzensizliğinin ve sinirsel sinyallerinin iletiminin değişmesinin psikoza yol açtığını varsayar. Hipotez çevresel, genetik risk faktörlerine ve beyin görüntüleme çalışmalarından elde edilen kanıtlara dayalı olarak formüle edildi. Şizofreni risk faktörleri ile artan presinaptik striatal dopaminergik işlev, semptomların altında yatan diğer beyin işlevlerini birleştirir. Frontotemporal anormalliklerin ve bilişsel bozuklukların nörokimyasal olarak nasıl birleşebileceğini ve psikoza neden olabileceğini açıklar (70).

Entegre sosyo-gelişimsel-bilişsel model genlerin veya nörogelişimsel açıkların ve çocuklukta sıkıntılarının neden olduğu anormal nörogelişimin dopamin sistemini hassaslaştırdığını ve aşırı presinaptik dopamin sentez ve salınımı ile

sonuçlandığını varsayar (71). Daha sonraki akut psikososyal stres, düzensiz dopamin salınımına, uyarıların anormal işlenmesine ve şizofreni semptomlarıyla daha fazla strese neden olur. Dopamin sisteminin akut psikososyal strese duyarlılığının artması striatal dopamin salınımının artmasına ve hastalık semptomlarına neden olur (72).

Şizofrenideki dopamin işlevi üzerinde "ikili vuruş" modeli; dopamin reseptör genleri ve sinaptik bağlantıyla ilgili diğer genlerde oluşan genetik kırılganlığın, çeşitli sinir devrelerinin gelişimsel yörüngelerini etkilediğini ileri sürmektedir. Çevresel faktörler, anormal Dopamin 2 (D2) reseptör aktivitesini, devre gelişimini ve bağlanabilirlikteki bozukluğu artırarak genetik yatkınlığı şiddetlendirebilir (73).

Dopaminerjik topografide ve semptomların başlangıcında dopamin düzensizliğinin etkilerinin altında striatal-kortikal kopukluk olabileceği gösterilmiştir.—Striatumdaki aşırı dopamin sentezi ve salınımının görüntüleme çalışmalarında gösterilmesi ile psikozun, mezolimbik dopamin yolundaki aşırı aktiviteden kaynaklandığı anlaşılmıştır. Nörogörüntüleme teknikleri, dopaminerjik disfonksiyonun nigrostriatal yollarda en fazla olduğunu göstermiştir, bu da şizofreni patofizyolojisinde dorsal striatumun önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. Çalışmalar çoğu kortikal alanda ve diğer ekstrasriatal subkortikal bölgelerde dopamin düzensizliğini göstermektedir (74,75).

Amfetamin, kokain gibi uyarıcı ilaçların beyindeki dopamin seviyelerini arttırması ve psikozda görülenlere benzeyen semptomlara neden olması, şizofreni semptomlarının tedavisinde etkili olan hemen hemen tüm antipsikotiklerin, özellikle D2 reseptörlerini antagonize etmesi, şizofreni hastalarının striatuma dopamin sentezi için artan bir kapasiteye ve strese yanıt olarak artan bir dopamin salınımına sahip olması dopamin hipotezi için destekleyicidir (76).

Antipsikotik uygulamadan dakikalar sonra beyindeki dopamin düzeylerinin değişmesi, ancak semptomların birkaç gün sonrasına kadar düzelmemesi, şizofreni hastalarının önemli bir bölümünün, klozapin dışındaki antipsikotiklere yanıt vermemesi ve ketamin gibi NMDA reseptör blokerlerinin şizofreni benzeri psikoza neden olması dopamin hipotezinin ana eksiklikleri arasında sayılabilir (77).

2.1.3.4. Glutamat Hipotezi

NMDA reseptörlerinin sinaptik plastisite, kortikal olgunlaşma, öğrenme ve hafızadaki rolü sebebiyle, reseptör hipofonksiyonuna dayanan bir glutamat hipotezi önerilmiştir (38). Glutamat hipotezi, NMDA reseptörünün işlevinin bozulduğunu düşündürür. Kortikostriatal projeksiyonlardaki glutamat hipofonksiyonu, talamokortikal döngüde duysal aşırı yüklenmeye, dopamin seviyelerinde değişikliklere ve psikotik semptomlara neden olan etkileri başlatabilir. Ayrıca glutamat hipotezi şizofrenide özellikle serebral kortekste GABA internöronlarında, glutamat sinapslarının nörogelişimsel anormallikleri olduğunu öne sürer. Şizofreni patofizyolojisinde glutamaterjik nörotransmisyonun düzensizliği, yeni genetik ve farmakolojik bulguların yanı sıra ölüm sonrası çalışmalar ve nörogörüntüleme ile desteklenmektedir (78).

NMDA reseptör işlev bozukluğu negatif belirtilere ve bilişsel işlev bozukluğuna ve dopamin sistemi üzerindeki etkisiyle dolaylı olarak pozitif belirtilere katkıda bulunabilir. İlaç tedavisi görmemiş şizofreni hastalarında hipokampusta daha düşük GABA-A reseptörler seviyeleri gözlenmiştir (79). Kortekste GABA internöronları üzerindeki NMDA reseptörlerinin hipofonksiyonu Ventral Tegmental Alan (VTA)'da aşırı glutamat sinyaline bu da mesolimbik yolda ventral striatumda aşırı dopamin sinyaline yol açabilir (67). Kortekste GABA internöronları üzerindeki NMDA reseptörlerinin hipofonksiyonu, glutamaterjik piramidal nöronların inhibisyonunu azaltır ve aşırı glutamat salınımına yol açar. Yani NMDA reseptörleri şizofrenide hipofonksiyonel olabilirken, glutamat salınımı ve diğer glutamat reseptörleri aracılığıyla sinyalleşme aşırı olabilir (80).

Eksitotoksik hipotez, glutamat aktivitesinin disinhibisyonunun kortikal ve hipokampal bölgelerde eksitotoksik nöronal ölüme yol açarak hastalık semptomlarına yol açtığını önerir (81). Şizofreninin ilk ataklarında glutamat eksitotoksitesisi ile ilişkili nöroinflamasyonun, bazı hastalarda anterior singulat kortekte glutamat ve glutatyonda azalmaya ve semptomlara yol açabileceği düşünülmektedir (82).

Risk faktörlerinin, reseptör fonksiyonunun azalmasına yol açan epigenetik değişikliklere neden olduğunu ve bunun da hücre içi kalsiyum homeostazısının,

nöronal aktivitenin ve sinaptik plastisitenin bozulmasına neden olduğunu belirtir. Sonuç, şizofreni semptomlarına yol açan dopaminerjik ve GABAerjik nörotransmisyonun işlev bozukluğudur (83).

NMDA reseptör fonksiyonunu arttırmayı hedefleyen ilaçlar, şizofrenide negatif semptomlarda az ila orta etkili, bilişsel işlev bozukluğunda ise az etkili veya etkisiz olmuştur, bu da dopamin ve diğer nörotransmitterleri glutamat yaklaşımının bir birleşimi olduğunu gösterebilir (84).

Fensiklidin, dizosilpin ve ketamin gibi NMDA reseptör antagonistleri ile şizofreni benzeri semptomların görülmesi, artmış riskle ilişkili genlerin çoğunun NMDA reseptörlerinin veya ilgili sinyal iletim yollarının işlevini etkilemesi, NMDA reseptör ekspresyonu azalmış ratların şizofreni benzeri davranış sergilemesi, şizofreni hastalarının ölüm sonrası dokularında düzensiz NMDA reseptörleri görülmesi, hastalarda beyindeki yüksek glutamat ve glisin seviyeleri, glutamat nöronları, şizofreninin patofizyolojisinde yer alan GABA internöronları ve dopamin nöronları ile etkileşime girmesi NMDA hipotezini destekler (85).

2.1.3.5. Diğer Nörotransmitterlerle ilgili Hipotezler

Serotonin hipotezine göre risk faktörleri özellikle anterior singulat ve dorsolateral frontal kortekste glutamat nöronlarında serotonerjik sistemin hiperfonksiyonuna neden olur (86). Bu, VTA'da glutamat salınımına, dopamin mezolimbik yolunun aktivasyona ve ventral striatumda dopamin artışına yol açar (67). Prefrontal kortekste artan fosfolipaz A2 aktivitesi hipofrontaliteye katkıda bulunabilir ve fosfolipaz A2/siklooksijenaz yolu, şizofrenide serotonerjik sistemdeki ve lipid metabolizmasındaki değişiklikleri inflamatuvar süreçlere bağlar (87). Adenozin hipotezi ise şizofrenide hipoglutamaterjik ve hiperdopaminerjik durumların gelişiminde purinerjik sistemin sorumlu olabileceğini ileri sürer (88).

Bir başka hipotezde şizofreni semptomlarının, beyinde çok sayıda bulunan Kannabinoid Tip 1 Reseptör (CB1)'lerinin aktivasyonu ile ortaya çıkabileceği varsayılmaktadır. Bunlar, genellikle GABA akson terminallerinde presinaptik olarak bulunan inhibitör reseptörlerdir. CB1 reseptörleri Nöronal devrelerde çeşitli nörotransmitterlerin örneğin dopamin, serotonin, glutamat, asetilkolin ve opioid nörotransmisyonunu modüle edebilirler. Şizofreni, özellikle artan kannabinoid

sistemindeki değişikliklerle ilişkilidir.VTA, bazolateral amigdala ve medial prefrontal kortekte GABA internöronlarında bulunan CB1 reseptörlerinin aktivasyonu, beyin belirli bölgelerinde hiperdopaminerjik ve hipoglutamaterjik durumlara ve hastalık semptomlarına yol açar (89). Şizofrenide endokannabinoid sistemin işlev bozukluğunun, nöroinflamasyon ve oksidatif stresten kaynaklandığı düşünülmektedir (90). Ayrıca ergenlik döneminde esrar kullanımının şizofreni için önemli bir bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiş (91).

2.1.3.6. Nöroinflamasyon Hipotezi

Şizofreninin nöropatolojik çalışmalarına dayanarak, nörogelişimsel ve nörodejeneratif modelleri entegre eden beyindeki nörokimyasal, immün ve inflamatuvar değişikliklerin ara bağlantısını içeren yeni karma hipotezler sunulmuştur (92).

Şizofreninin immün modelinde, kronik olarak aktive olan makrofajlar ve lenfositler, sitokinlerdeki değişiklikler önerilmiştir. Belirli sitokinlerin uzun süreli düzensiz salınımının, nörotransmisyon ve nörogelişim bozukluklarına yol açabileceği varsayılır (93). Şizofrenideki nöroprogresif değişikliklerin temelinde, nörotransmitter düzensizlikleri, oksidatif ve nitrozatif stres, immün sistem, triptofan katabolit yolu ve mitokondriyal disfonksiyon gibi çeşitli mekanizmalardan bahsedilir (94).

Şizofreninin patofizyolojisinde çeşitli stres olayları immün-inflamatuvar faktörler aracılığıyla beyindeki mikrogliaları aktive eder. Aktive edilmiş mikroglia, reaktif radikalleri ve proinflamatuvar sitokinleri serbest bırakarak nörodejenerasyonun, beyaz cevher anormalliklerinin ve azalmış nörogenezin yolunu açmış olur (95).

Mikroglial iki vuruş modelinde mikrogliaların perinatal uyarılması, ergenlikteki stres, mikrogliaların patolojik aşırı aktivasyonuna dolayısıyla da bu durumun kortikal sinapsların budanmasına, kortikal kayba ve semptomlara yol açtığı düşünülmektedir. Mikroglia, daha sonraki strese hiperaktif bir yanıt gösterir (96).

Astrosit disfonksiyonunun şizofreninin patogenezi tetikleyebileceği düşünülmektedir. Astrositlerin glutamat, sinaptogenez, sinaptik budama ve miyelinizasyon dahil olmak üzere nörogelişimsel süreçleri etkilediğine dair kanıtlar

post-mortem analizlere, genetik ilişkilendirme çalışmalarına, transkriptomik çalışmalara ve hayvan modellerinde astrosit çalışmalarına dayanmaktadır (18). Entegre glial hücre modelinde, astrosit farklılaşmasının bozulması, glutamaterjik işlev bozukluğuna, potasyum homeostazının bozulmasına ve büyüme faktörlerinin düzensizliğine yol açar. Glial hücre disfonksiyonu, beyinde bağlantı kopukluğuna ve düzensiz sinaptik aktarıma neden olarak şizofreni semptomlarına neden olur. Dopamin, asetilkolin, serotonin ve glutamat dahil olmak üzere nörotransmitterler, immün sistemide düzenleyebilir (97).

Beyindeki stres ve kronik nöroinflamasyon ilişkisine dayanarak kırılabilirlik-stres modeli, kırılabilirlik-stres-inflamasyon modeline genişletildi. Bu modelde stres, nöroinflamasyon ve mikrogial aktivasyonun neden olduğu dopaminerjik, serotonerjik, noradrenerjik ve glutamaterjik nörotransmisyondaki spesifik değişikliklerle, şizofreni semptomlarının gelişebileceği önerilir (98).

Kırılabilirlik-stres-inflamasyon modeline uygun olarak, bir hasta alt grubunda hastalığın başlangıcı veya seyri, beyinde hafif kronik ensefalit şeklinde düşük seviyeli bir enflamatuar süreç ile ilişkilidir. Hipotez çeşitli psikonöroimmünolojik bulgular ve şizofrenide değişen KBB geçirgenliği tarafından desteklenmektedir (99).

İmmün-inflamatuar yanıt sistemi (IRS) ve immün-düzenleyici refleks sistemi teorisi (CIRS), hastalığın akut epizodunda IRS aktivasyonunun eşlik ettiğini, CIRS deki eksikliklerle bu etkinin güçlendirilebileceğini öne sürer (100).

Sinaptik bağlantının bozulması ile bağışıklık faktörlerinin etkileri arasındaki nedensel bağlantılar iyi bilinmemektedir. İnflamasyon ve oksidatif stres arasındaki geri bildirimin önemi açıktır. Bağışıklık sistemi aktivasyonu ile ilişkili nöromodülatör devrelerde ve beyin fonksiyonunda bazı spesifik değişiklikler ortaya konmasına rağmen bunlar çoğunlukla diğer nöropsikiyatrik hastalıklarda da gözlenen değişikliklerdir. Şizofrenide nöroinflamasyon için daha spesifik belirteçlerin belirlenmesine ihtiyaç vardır (101,102).

2.1.3.7. Oksidatif ve Nitrozatif Stres Hipotezi

Şizofreninin patofizyolojisini oksidatif strese, serbest radikallerin etkilerine ve antioksidan sistemin düzensizliğine bağlamak araştırmacıların tartıştığı önemli bir

konudur. Oksidatif ve nitrozatif hasar sonrası nöronların, glial hücrelerin canlılığı ve işlevi bozulur. Nörogelişim, nörotransmisyon, inflamasyon, hücre içi ve hücreler arası sinyalleşme gibi birçok fizyolojik süreç de bu durumdan etkilenir (103,104).

Genetik ve çevresel faktörlerin nöronlarda oksidatif stresi arttırarak kortikal parvalbümin internöronlarının oksidatif hasarına, uyarma-inhibisyon dengesizliğine ve bilişsel eksikliklere yol açtığı öne sürülmektedir. GABAerjik inhibisyonun düzensizliği, ölüm sonrası beyin çalışmalarında reelin ve glutamik asit dekarboksilaz 1 ekspresyonunun azalmasının gözlemlenmesiyle desteklenir (105,106).

Çevresel, genetik ve epigenetik faktörlerin etkileşimi, oligodendrosit öncü hücrelerinde ROS birikmesine neden olur. Geç ergenlik döneminde, yüksek ROS seviyeleri bu hücrelerdeki sinyal iletimi ve prefrontal kortikal miyelinizasyon süreçlerini bozar. ROS kaynaklı hipomiyelinizasyon ve prefrontal kortekste bağlantının bozulması hastalığın başlamasına neden olabilir(107).

Glutasyon eksikliğinin parvalbümin internöronlarının işlev bozukluğuna, piramidal nöronlarda eksitotoksik hasara, dendritik dikenlerin yoğunluğunun ve stabilitesinin azalmasına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (108).

Oksidatif ve nitrozatif stres aynı zamanda kanabinoid reseptörlerinin işlevinde etkileyebilir ve böylece endokannabinoid sistem aracılığıyla redoks yollarının düzenlenmesi bozabilir. Monoamin nörotransmitterlerinin monoamin oksidaz enzimi ile oksidasyonu sonucu ROS'ler oluşur. Hidrojen peroksit, çok reaktif bir serbest radikal olan hidroksil radikalini oluşturmak için demir iyonlarını (Fe^{2+}) oksitleyebilir. Anormal nörotransmitter metabolizması ve demir eksikliği oksidatif stresi tetikleyebilir ve şizofreniye katkıda bulunabilir (109,110).

Oksidatif-nitrozatif stres ve bozulmuş antioksidan savunma, şizofreni gelişiminde ortak bir nihai mekanizma olabilir. İnflamasyon, oligodendrosit anormallikleri, mitokondriyal disfonksiyon, NMDA reseptör hipoaktivitesi ve GABA internöron hasarı gibi birkaç patofizyolojik süreçle yakından ilişkili olan oksidatif stres, şizofreninin patofizyolojisini gün ışına çıkarma çabalarının önemli bir parçası haline gelmiştir (111).

Artan oksidatif stres; membran geçirgenliğinde bozulmaya, hücre içi sinyalleşmede–ve reseptörlerde disfonksiyona, nörotoksisite artışına neden olarak membran disfonksiyonuna başka bir deyişle şizofreninin patofizyolojisine katkıda bulunur. Ayrıca tioredoksin sistemi, glutatyon sistemi ve NRF2 sistemi şizofrenide hem beyinde hem de periferde bozulur. Değişen glutatyon redoks durumu ve şizofrenide artan oksidatif stres hastalığın birincil nedeni olmasada, seyrinin düzenleyicisi olabileceğini gösterir (112,113).

2.1.3.8. Mitokondriyal Disfonksiyon Hipotezi

Şizofreninin mitokondriyal hipotezi, mitokondriyal disfonksiyonun nöronal plastisiteyi bozabileceğini sonrasında beyin devrelerinde bozukluklara ve psikiyatrik semptomlara sebep olabileceği yönündedir (114).

Mitokondriyal disfonksiyon, mitofajinin oligodendrositlerde yükseldiği düşünülen oligodendrosit hipotezi gibi diğer şizofreni hipotezlerine dahil edilebilir(115).

Nöronal ve glial yoğunlukta azalmalara dair bulgular, şizofreninin apoptotik hipotezini oluşturur. Apoptozun şizofrenide beyin hücrelerinin erken ölümüne, sinaptik plastisitenin bozulmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Hücresel stres ve mitokondriyal disfonksiyon tarafından üretilen hücre içi sinyallerle, proapoptotik faktörlerin salınması ve apoptoz tetiklenebilir. Şizofrenide, kortikal bölgelerde apoptoz düzensizliği olduğu bilinmektedir (116).

Prefrontal korteksdeki kardiyolipin metabolizmasının azalması, membran ve mitokondriyal hipotezi birbirine bağlar. Astrositlerde ve oligodendrositlerde, glutamat glutamine dönüştürülür, glutamin nöronlara taşınır ve mitokondride glutamata dönüştürülür. Bu glutamin döngüsü, nöronlarda Krebs döngüsünden α -ketoglutarat kaybını önler; glutamin döngüsünün bozulması, mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif strese neden olur. Bozulmuş enerji metabolizması ile artan oksidatif stres birlikte hücresel fonksiyonların, nöroplastisitenin ve beyin devrelerinin bozulması ile şizofreniye sebebiyet verebilir. Bu durum mitokondri disfonksiyonunun başka birçok süreçle ilişkili olabileceğini gösterir. Mitokondriyal disfonksiyonun beynin farklı bölgelerinde farklı hücre tiplerinde ve farklı şekilde

etkilendiğinin gösterilmesi hastalığın çeşitli semptomlarından sorumlu olabileceğini de destekler (47,117).

2.1.3.9. Nörodejenerasyon Hipotezi

Şizofrenide beyindeki bazı değişiklikler, nörodejenerasyon ile daha iyi açıklanabilir. Beyaz ve gri madde bütünlüğünün hızlı yaşlanması gibi nörodejeneratif süreçlerin yansması, kronik şizofrenide bilişsel işlevlerde bozulma olarak görülür. Prefrontal korteksteki BDNF konsantrasyonunun yaşa bağlı değişimi, bazı şizofreni hastalarında anormal bir beyin yaşlanma sürecini destekler (118).

Şizofreni hastalarının belirli alt gruplarında dejenerasyonun klinik ve görüntüleme kanıtları mevcuttur. Kombine nörogelişimsel ve nörodejeneratif hipotez, şizofreninin nörogelişimsel anormallik ile başladığını ve nörodejeneratif süreç ile devam ettiğini düşündürmektedir (119,120).

2.1.3.10. Bağırsak Mikrobiyomu Hipotezi

Şizofreni patogeneğinde disbiyoz nörogelişim, nöroinflamasyon, triptofan metabolitleri, BDNF aktivitesi ve hipotalamus-hipofiz-adrenal sistem ile ilgili bilinen hipotezlerde gündemdedir (121) .

Mikrobiyom epigenetik mekanizmalar yoluyla beyin gelişimini etkileyebilir. Bağırsak mikrobiyomundan vagus sinirinin doğrudan aktivasyonu; kan beyin bariyerini geçebilen ve beyin fonksiyonlarını düzenleyebilen çeşitli metabolitlerin üretimi ve sitokinlerin nörofizyolojiyi etkilemesi ile beyne sinyal yolağı oluşabilir. Araştırmalar, mikrobiyom bozulmasının nörogelişimsel bozuklukların etiolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bağırsak mikrobiyomu hipotezini doğrulamak için daha fazla araştırmaya ve daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır (122,123).

2.1.4. Tanı

Şizofreni tanısı koyma sürecinde DSM tanı rehberi kullanılır. Şizofreni için DSM-5-TR tanı kriterleri aşağıdaki gibidir (124).

A. Aşağıdaki karakteristik semptomlardan iki veya daha fazlası, bir aylık (veya başarılı bir şekilde tedavi edilmişse daha kısa) bir sürenin önemli bir bölümünde mevcuttur, en az biri ilk üçünden biri olmalıdır:

1. Sanrılar
2. Halüsinasyonlar
3. Düzensiz konuşma (örneğin, sık sık konudan çıkma veya tutarsızlık)
4. Büyük ölçüde düzensiz veya katatonik davranış
5. Negatif belirtiler (yani duygusal küntleşme, aloji veya isteksizlik)

B. Bozukluğun başlangıcından bu yana geçen zamanın önemli bir bölümünde, iş, kişilerarası ilişkiler veya öz bakım gibi bir veya daha fazla ana işlevsellik alanı, başlangıçtan önce ulaşılan düzeyin belirgin şekilde altındadır. Başlangıç çocukluk veya ergenlik döneminde olduğunda: Beklenen kişilerarası, akademik veya mesleki başarı düzeyine ulaşamama.

C. Bozukluğun sürekli belirtileri en az altı aydır devam eder. Altı aylık süre, Kriter A'yı karşılayan (yani, aktif faz semptomları) en az bir aylık (veya başarılı bir şekilde tedavi edilirse daha az) semptomları içermelidir ve prodromal veya kalıntı semptomları içerebilir. Bu prodromal veya rezidüel periyotlar sırasında, bozukluğun belirtileri yalnızca negatif semptomlarla veya A Ölçütü'nde listelenen ve azalmış bir biçimde bulunan iki veya daha fazla semptomla (örneğin, tuhaf inançlar, olağandışı algısal deneyimler) kendini gösterebilir.

D. Psikotik özelliklere sahip şizofren bozukluk ve duygudurum bozukluğu dışlanmıştır çünkü: (1) aktif faz semptomlarıyla eş zamanlı olarak majör depresif, manik veya karma dönemler ortaya çıkmamıştır veya (2) aktif faz semptomları sırasında duygudurum epizodları meydana geldiyse, bunların toplam süresi, aktif ve kalıntı dönemlerin süresine göre kısa olmuştur.

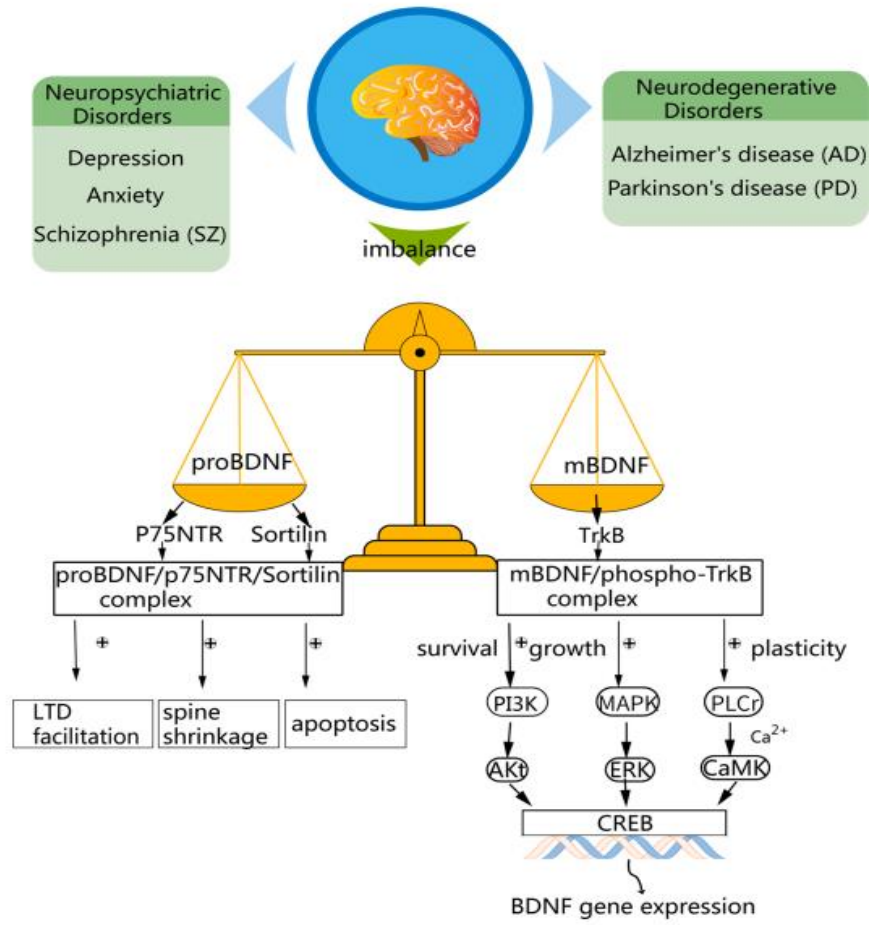
E. Bozukluk, bir maddenin (örneğin, kötüye kullanılan bir ilaç veya ilaç) veya genel bir tıbbi durumun doğrudan fizyolojik etkilerinden kaynaklanmaz.

F. Hastanın otistik bozukluk veya başka bir yaygın gelişimsel bozukluk öyküsü varsa, ek şizofreni tanısı ancak en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edildiyse daha az) belirgin sanrılar veya varsanılar varsa konur.

2.2. Beyin Türevli Nörotrofik Faktör (BDNF)

BDNF proteinlerin nörotrofin ailesine ait, nöronların hayatta kalması, öğrenme , hafıza ve sinaptik plastisite gibi bir çok fizyolojik süreçte önemli rollere sahiptir. BDNF, MSS'de özellikle hipokampus ve kortekste yoğun olarak üretilir. BDNF öncüsü proBDNF, aktiviteye bağlı bir şekilde esas olarak nöronlar ve astrositler tarafından sentezlenir (125–127).

Olgun BDNF (mBDNF/ BDNF), tropomiyosin ile ilişkili reseptör kinaz B (TrkB)'nin dimerizasyonunu ve otofosforilasyonunu başlatır. Bu fosfatidilinositol 3-kinaz/ protein kinaz B (PI3K/Akt), mitojenle aktive olan protein kinaz/hücre dışı düzenlenmiş protein kinaz (MAPK/ERK) ve fosfolipaz C-gama/kalsiyuma bağımlı protein kinaz (PLC γ /CaMK) ile fosfo-TrkB'nin kompleks oluşumuyla sonuçlanır. Sonrasında, nöronal hayatta kalma, büyüme ve plastisiteyle ilgili transkripsiyon faktörü cAMP yanıt elemanı bağlayıcı protein (CREB)'i modüle eder (128,129). (Şekil 3)



Şekil 3. ProBDNF ve BDNF reseptörleri (16)

Otofajinin baskılanması, mBDNF'nin neden olduğu sinaptik plastisite için önemlidir ve nöroprotektif aktivite, fosfatidilinositol 3-kinaz/protein kinaz B / memeli rapamisin hedefi (PI3K/Akt/mTOR) sinyal iletim yolu aracılığıyla düzenlenir. ProBDNF, proBDNF/p75NTR/sortilin kompleksini üzerinden p75 nörotrofik reseptör (p75NTR) ve Sortilin için yüksek bir afinite gösterir, bu da uzun vadeli depresyon (LTD)'nin uyarılması, omurga küçülmesi ve apoptoz ile sonuçlanır (130,131).

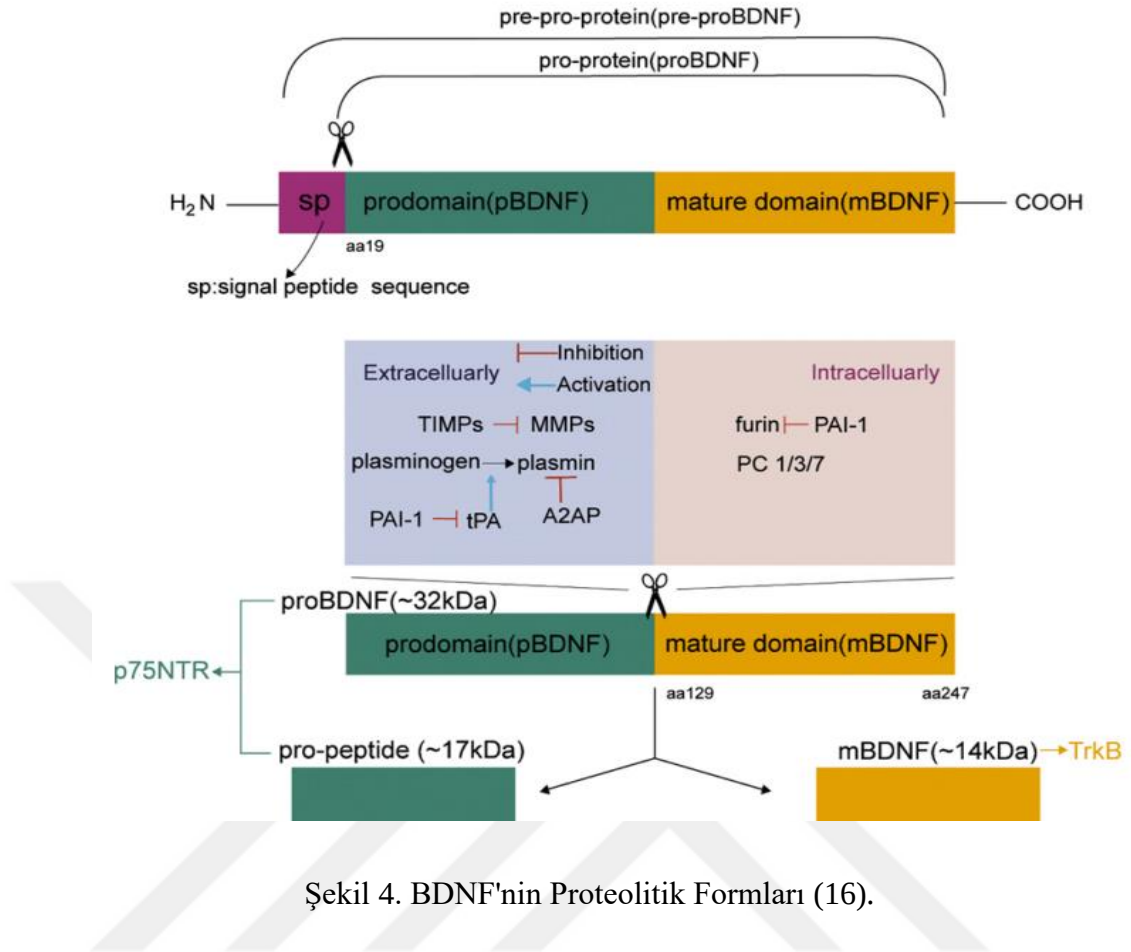
TrkB reseptörü ile p75NTR birlikte ekspresyonu nörotrofinlerin afinitesi artırır, böylece ligand tanınmasını kolaylaştırır. BDNF ve proBDNF arasındaki ilişki, nöronlarda PI3K/Akt sinyal iletim yolunun aktivasyonu için önemlidir. Bu ProBDNF'nin, BDNF'nin belirli yolları aktive etme kabiliyetini artırma üzerindeki

etkisini gösterir. Bu nedenle proBDNF'nin mBDNF işlevinin düzenlenmesine katıldığına inanılmaktadır (132,133).

BDNF ve proBDNF beyinde zıt roller oynamalarına rağmen birbirlerine bağımlıdır. BDNF / proBDNF homeostazının düzensizliği, patolojik koşullar altında nöronal ölüme ve sinaptik plastisitenin azalmasına neden olur. BDNF'nin proBDNF'ye (M/P) oranındaki değişmiş bir denge, nöropsikiyatrik ve nörodejeneratif bozuklukların plazma ve BOS'unda bulunur (134).

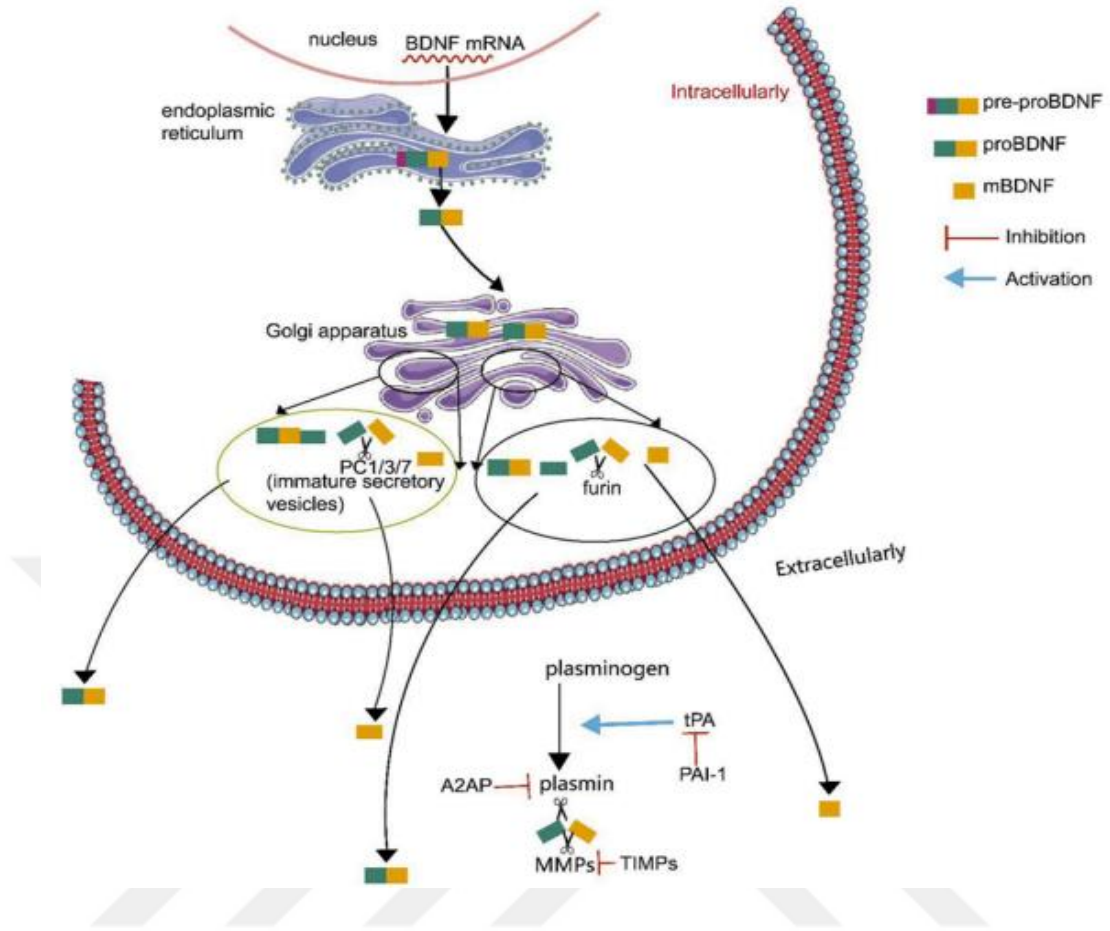
Neuroscience Society tarafından kabul edilen “Nörotrofik faktörlerin etkisindeki ‘Yin ve Yang fenomeni’” hipotezi önerildi. ProBDNF ve BDNF, normal fizyolojik koşullar altında dinamik bir dengede tutulur. Yin ve Yang dengesiz olduğunda fizyolojik süreç bozulabilir. Yin (proBDNF/p75NTR yolu) Yang (BDNF/TrkB yolu) arasındaki dengeyi yeniden kurmak tedavinin anahtarıdır. Anormal enzimatik bölünme ve öncü proteinlerin dönüşümünün proBDNF'nin olumsuz biyolojik etkilerini vurgulayabildiğine ve ardından proBDNF'nin çeşitli nörotoksik etkilerini tetikleyebileceğine inanılmaktadır. Bu konuda proteazlar, Yin ve Yang arasındaki dengeyi doğrudan veya dolaylı olarak belirleyebilen kilit düzenleyici unsurlardır. Buna furin ve proprotein konvertaz (PC)_{1/3/7} gibi hücre içi proteazların, tPA tarafından aktive edilen proteazlar ve MMP'ler; özellikle MMP- 9 gibi hücre dışı proteazların etkisinin aracılık ettiğine inanılmaktadır. Proteazların Yin ve Yang dengesini nasıl etkilediğine ve nöropsikiyatrik veya nörodejeneratif hastalıkların gelişimine ilişkin araştırmalar azdır (135–137).

BDNF, preproBDNF olarak sentezlenir ve Endoplazmik retikulum (ER)'da katlanır. PreproBDNF, bir sinyal peptidi (SP), bir ön alan (pBDNF) ve 118 amino asitli (mBDNF) bir olgun alan içerir. Pre-proBDNF, ER'de sentezlendikten sonra golgi aparatına taşınır ve birkaç post-translasyonel işlemin ardından SP'nin çıkarılmasıyla tam uzunlukta proBDNF'ye (32 kDa) dönüştürülür. ProBDNF, ön alanı BDNF propeptidi, ~17 kDa) ve biyolojik olarak aktif BDNF'yi oluşturmak için bölünür (138,139). (Şekil 4)



Şekil 4. BDNF'nin Proteolitik Formları (16).

Bu süreç, hücre içi ve/veya hücre dışı proteazlar aracılığıyla düzenlenir. ProBDNF'nin mBDNF'ye hücre içi proteolitik bölünmesi, yapısal salım gösteren furin yoluyla trans-Golgi ağında (TGN) veya PC 1/3/7 tarafından düzenlenen dönüştürücüler yoluyla hücre içi olgunlaşmamış salgı veziküllerinde meydana gelir. ProBDNF, plazmin ve MMP'ler gibi hücre dışı proteazlar yoluyla mBDNF'ye bölünmeden önce hücre dışı boşluğa da salgılanabilir. TPA/plazmin sistemi, hücre dışı proBDNF/mBDNF oranı ile ilgili önemli düzenleyici fonksiyonlara sahiptir . MMP-9'da proBDNF'nin mBDNF'ye dönüştürülmesinde önemli bir rol (140,141). (Şekil 5)



Şekil 5. Hücre İçi ve Hücre Dışı Aşamaları İçeren BDNF Üretim Süreçleri (16).

BDNF, depresyon ve anksiyete ile ilgili patofizyolojik süreçlerde önemli bir role sahiptir. ProBDNF/BDNF dengesizliği, çeşitli çalışmalarda ortaya konduğu gibi kaygı veya depresyona neden olabilir (142,143).

Serum tPA, BDNF ve BDNF/proBDNF oranı Major Depresif Bozukluk (MDB) vakalarında kontrollere göre önemli ölçüde azalmıştır. Serumdaki tPA ve BDNF seviyeleri, Esitalopram veya Duloksetin tedavilerinin ardından arttığı gösterilmiştir. MMP-9'un protein ekspresyon seviyeleri, sağlıklı bireylere kıyasla tekrarlayan depresif bozukluğu olan hastaların serumunda azaldığı bildirildi. MMP-9 ekspresyonundaki yerel artışlar yetişkin sıçanların hipokampusünde BDNF ve BDNF/proBDNF oranında artışa, sonrasında anksiyete benzeri davranışların azaltılmasına katkıda bulunur, potansiyel olarak antidepresif aktiviteye neden olabilir (144,145).

Şizofreni hastalarında BDNF, kontrollere göre azaldığı gösterilmiştir. BDNF ifadesinin artırılmasının, şizofreni benzeri davranışın önlenmesine ve tersine çevrilmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. GWAS, rs6265 tek nükleotid polimorfizminin, şizofreni ve anksiyete bozukluklarında BDNF ekspresyonu ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Aynı zamanda BDNF, şizofreni patogeneğinde önemli bir rol oynadığından, şizofreninin patojenik ve terapötik mekanizmaları için çeşitli proteazlar büyük önem taşımaktadır (146,147).

2.3. Doku Plazminojen Aktivatörü (tPA)

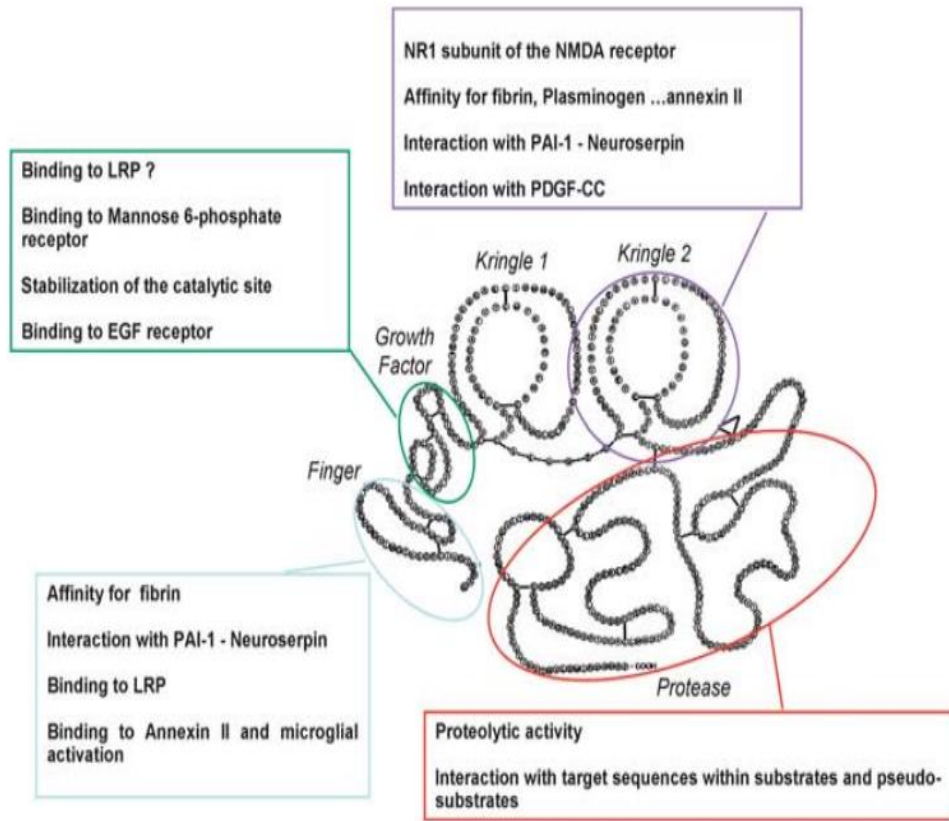
Fizyolojik şartlarda hemostaz için pıhtılaşma ve fibrinolizisin dinamik bir dengede olması gerekir. Fibrinoliz, fibrinojenin trombin tarafından parçalanmasının ardından oluşan fibrinin hidrolizi ile pıhtı çözülmesine yol açan süreçtir. Bu süreç Plazminojen Aktivasyon Sistemi (PAS) tarafından katalize edilir (148).

PAS, geniş spektrumlu bir serin proteaz olan plazmin oluşumunu ve aktivitesini düzenleyen kademeli bir proteolitik reaksiyon sistemidir. Birçok işlevini yerine getirmek için PAS bir dizi aktivatör, inhibitör ve hücre reseptör tarafından düzenlenir. Fibrinolitik kaskadın merkezi bileşeni karaciğer tarafından sentezlenen 2 µM konsantrasyonda zimojen olarak dolaşıma salınan plazminojendir. Dolaşımdaki plazminojenin doğal formunda N-terminalinde glutamik asit bulunur ve buna Glu-plazminojen denir. Plazminojen, N-terminal peptidi (NTP), beş homolog kringle alanını (K1-K5) ve proteaz alanını (PD) içeren tek zincirli bir glikoproteindir. Her kringle alanı, üç disülfid bağıyla bağlanmış yaklaşık 80 aa içerir. NTP'nin Arg561–Val562 spesifik bağının, plazminojen aktivatörleri tarafından, bölünmesiyle, tek zincirli Glu-plazminojen, ağır A zincirinin (60 kDa) ve hafif B zincirinin (25 kDa) iki disülfid bağı ile bağlandığı iki zincirli plazmine dönüştürülür. Ser741, His603 ve Asp646 amino asit üçlüsünü içeren plazminin aktif merkezi, hafif B zincirinde (PD'de) bulunur (149,150).

Plazminojenin bir özelliği, kıvrımlarında lizin bağlama bölgeleri (LBS)'nin varlığıdır. Fibrin, a2-Antiplazmin, hücre reseptörleri ve hücre dışı ligandlara bağlanmasını sağlar, afinitesi kringle alanları arasında farklılık gösterir. Plazminojen reseptörleri monositler, makrofajlar, trombositler, fibroblastlar, endotel hücreleri, tümör hücreleri vb. gibi çeşitli hücre tiplerinin yüzeyinde bulunur. Plazminojen

ayrıca hücre dışı matrisin tetranektinine de bağlanır. Hücre reseptörlerine ve hücre dışı ligandlara bağlanan plazminojen, bağlanmaya eşlik eden konformasyonel değişikliklerden dolayı aktivasyonunu artırır ve bu şekilde oluşan bağlı plazmini plazmin inhibitörleri tarafından inaktivasyondan korur (151).

İnaktif plazminojenin plazmine dönüşüm reaksiyonu tPA ve ürokinaz plazminojen aktivatörü (uPA) olmak üzere iki plazminojen aktivatörü tarafından katalize edilir. Aktivatörler Plazminojenin Arg561–Val562 aktivasyon bağımlı ayırarak plazmin oluşturur (152).



Şekil 6. Doku Tipi Plazminojen Aktivatörü (tPA) (153)

Serin proteinaz tPA, tek zincirli bir formda sentezlenir tek bir polipeptit bağının proteolitik bölünmesiyle iki zincirli bir forma dönüştürülür. İki zincir bir disülfid bağı ile bir arada tutulur. TPA, 527 veya 530 amino asitlik tek bir polipeptit zincirinden oluşan 69 kDa'lık bir glikoproteindir. 34 disülfid bağı tarafından tutulan bir polipeptit zinciri olarak hücre içinde sentezlenir ve tek zincirli bir enzim (scTPA) olarak salınır. Hücre dışı boşlukta plazmin tarafından sınırlı proteoliz, arginin 275 ve

izolösün 276 arasındaki zinciri bölünerek iki zincirli (tctPA) bir forma (zincir A veya ağır zincir ve zincir B veya hafif zincir) dönüştürür. Zincir A, dört farklı alan içerir: Fibronektinin birinci alanına homolog olan 6 ila 43 arasındaki artıklardan oluşan bir parmak (F) alanı; Epidermal büyüme faktör (EGF)'ü ile homolog olan 44 ila 92 arası artıklardan oluşan bir EGF alanı (Bu alan, parmak alanı ile karaciğer temizliğinde yer alır); 93 ila 176 ve 176 ila 275 kalıntılarından oluşan plazminojenin K alanlarına homolog iki kringle (K) alanı. K2 ve F alanları, fibrin için bir etkileşim alanı oluşturur. B zinciri, katalitik proteaz (P) alanını içerir ve son 230 kalıntıdan oluşur. Aktif bölge histidin 322, asparagin 371 ve serin 478'den oluşur (154,155).

Fibrinin kendisi hem plazminojen hem de tPA bağlanması için bir yüzey sağlayarak plazminojen dönüşümünün aktif bir promotörüdür, böylece plazminojenin tPA aracılı plazmine bölünmesini hızlandırır. Fibrin içinde açığa çıkan C-terminal lizin kalıntılarının sunumu, plazminojenin kendisini lizin bağlama bölgeleri aracılığıyla konumlandırmasına ve tPA tarafından daha verimli bir şekilde parçalanmasına olanak tanır. Plazmin aktivitesi, hiperfibrinolitik koşulları önlemek için modüle edilir. Serpin ailesine ait plazminojen aktivatör inhibitörü tip-1 (PAI-1) ve tip-2 (PAI-2) uPA ve tPA'nın inhibisyonuna neden olur (156).

PAS fibrinolize ek olarak, ECM degradasyonu, embriyogenez, hücre göçü, doku onarımı, yara iyileşmesi, anjiyogenez, inflamasyon, neoplazi ve metastaz dahil olmak üzere birçok fizyolojik ve patolojik süreçte önemli bir rol oynar (157).

Birkaç çalışma, akut inflamasyon sırasında plazminin fibrinden bağımsız fonksiyonlarının önemine işaret etmektedir. PAS bileşenlerinin diğer moleküler yollarla temas etme ve birçok patofizyolojik süreci etkileme yeteneği gösterilmiştir. Aslında kallikrein yolu ile kompleman sistemi arasındaki arayüzde bulunan PAS, proinflamatuvar protein parçalarının veya peptitlerin salındığı pozitif bir geri besleme reaksiyonunda yer alır (149).

Kanıtlar, şizofreninin patofizyolojisinde tPA'nın anormal fonksiyonunun önemli olduğunu göstermektedir. On yıllar boyunca, tPA'nın ana rolü, intravasküler trombolizin düzenlenmesi olarak kabul edildi. Bu etkisinin yanı sıra, tPA MSS'de de sinaptik düzenleme, sinaptik plastisite, KBB'nin bütünlüğü, öğrenme, duygular ve hafıza biyolojisinde çok önemli olan nörogenez mekanizmalarına aktif olarak katılır.

MMP, BDNF, VEGF ve NMDA reseptörleri ile ilgili süreçlere tPA'nın kendisi veya plazmin aktivasyonu yoluyla katılır (158,159).

Hayvan çalışmalarında tPA'nın genetik olarak silinmesi dopamin salınımını belirgin şekilde azalttığı ve tPA veya plazminin akumbens çekirdeğine enjeksiyonu sorunu düzelttiği gösterilmiştir. Ayrıca dopamin reseptörlerinin, özellikle D1'in aktivasyonu, postsinaptik nöronlardan hücre dışı boşluğa tPA salınımını teşvik eder. TPA plazminojeni plazmine dönüştürür ve daha sonra plazmin, plazminojen aktivatör reseptörü-1 aracılığıyla presinaptik dopaminerjik nöronlar üzerinde etki ederek nükleus accumbensde aktiviteye bağlı dopamin salınımını güçlendirir (160).

Reelin, GABAerjik nöronlarda sentezlenen ve salgılanan bir hücre dışı matris proteinidir. Bu sinyal proteini, nöronal migrasyona aracılık eder, yetişkin sinapslarında sinaptik işlevi ve plastisiteyi modüle eder. Ayrıca reelin, glutamat reseptör homeostazına aktif olarak katılır. Reelin mRNA ve protein seviyeleri şizofreni hastalarından alınan ölüm sonrası beyinde yaklaşık %50 oranında azalır. Fizyolojik koşullarda, reelinin hücre dışı matrise aktif segmenti tPA tarafından salınır (161).

Yetersiz tPA sentezi ve salınımının veya düşük tPA aktivitesinin şizofreni patofizyolojisinin kritik bir bileşeni olabilir. Anormal tPA aktivitesi, şizofrenide görülen çeşitli biyokimyasal anormalliklerin ortak paydasıdır. Ek olarak, tPA, nörogenez ve anjiyogenez mekanizmalarına aktif olarak katılır, bu da sadece bozulmuş nörogenezi değil, aynı zamanda şizofreni hastaları arasında neoplastik hastalıkların düşük prevalansını da açıklayabilir (158).

TPA mikrodamarları, perisitleri, astrositleri, nöronları, aksonları, mikroglia ve oligodendrositler gibi diğer destekleyici hücreleri içeren fonksiyonel bir varlık olan NVU'nun bütünlüğünü etkileyebilir. Nitekim tPA'nın bu birim üzerinde hem koruyucu hem de zararlı etkileri bildirilmiştir (153). Artan sayıda kanıt, tPA'nın KBB'nin geçirgenliğindeki artışa aracılık ettiğini göstermektedir (162). Tanımlanan yollar çoktur ve NVU'nun birkaç bileşenini içerir. Gerçekte, bir embolik felçli hayvan modelinde, Rekombinan Doku Plazminojen Aktivatörü (rtPA) ile tedavi, Evans mavi boyasının ekstrasvazasyonunu ve KBB geçirgenliğinin iki belirteci olan MMP-3 ve MMP-9'un aşırı aktivasyonunu indükler. Ek olarak, BOS'a rtPA

enjeksiyonu, KBB'nin geçirgenliğinde doza bağlı bir artışa neden olur ve bu etkide, düşük yoğunluklu lipoprotein ile ilişkili protein reseptörü (LRP) rol oynar (163). Nöronlar tarafından salınan tPA, LRP aracılığıyla astrositler tarafından alınır ve daha sonra düzenlenmiş bir şekilde ekzositoza tabi tutulur. Yakın zamanda deneysel modellerde, iskemik hasarın başlangıcından hemen sonra perivasküler astrositlerde LRP ekspresyonunun arttığı ve ektodomainin vasküler bazal membrana hem endojen hem de eksojen tPA ile indüklenen dökülmesi ile etkileşiminin olduğu gösterilmiştir. Toplamda, bu olaylar, astrositik uç ayakların bazal laminadan ayrılması ve ardından artan KBB geçirgenliği ile ilişkilendirildi (164). Endotelial LRP reseptörlerinin tPA ile doğrudan etkileşiminin, inflamasyonu indüklemek için KBB'nin parankim tarafında Nükleer faktör kappa B (NF κ B) aktivasyonunu ve ardından MMP'lerin aşırı ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir (165). TPA, LRP-1'i substrat bağlayıcı ektodomaininde parçalayabilir, NF- κ B'yi aktive ederek, MMP-3 ve MMP-9'un sentezini teşvik ederek, matris protein bozulmasına ve KBB sızıntısına yol açabilir. TPA kortikal astrositlerden Tümör Nekroz Faktör-a (TNF-a) salınımını indüklediği, AQP-4'ün bolluğunu artırdığı ve NVU'de astrositik uç-ayak süreçlerinde yeniden dağılımını sağladığı önerilen mekanizmalar arasında yer alır (166).

Ek olarak, rtPA'nın latent Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF)'nin lokal aktivasyonuna ve ardından serebral iskemi sonrası perisitlerde PDGF reseptörlerinin aktivasyonuna aracılık edebileceği bildirilmiştir. Gerçektende, iskemi yokluğunda rtPA veya aktif PDGF'nin intraventriküler enjeksiyonu, KBB geçirgenliğinde önemli bir artışa yol açmıştır. Buna karşılık, PDGF'ye nötrleştirici antikorların tPA ile birlikte enjeksiyonu, bu artan geçirgenliği bloke etti, bu da PDGF'nin KBB içinde tPA'nın aşağı akış substratı olduğunu gösterir (167).

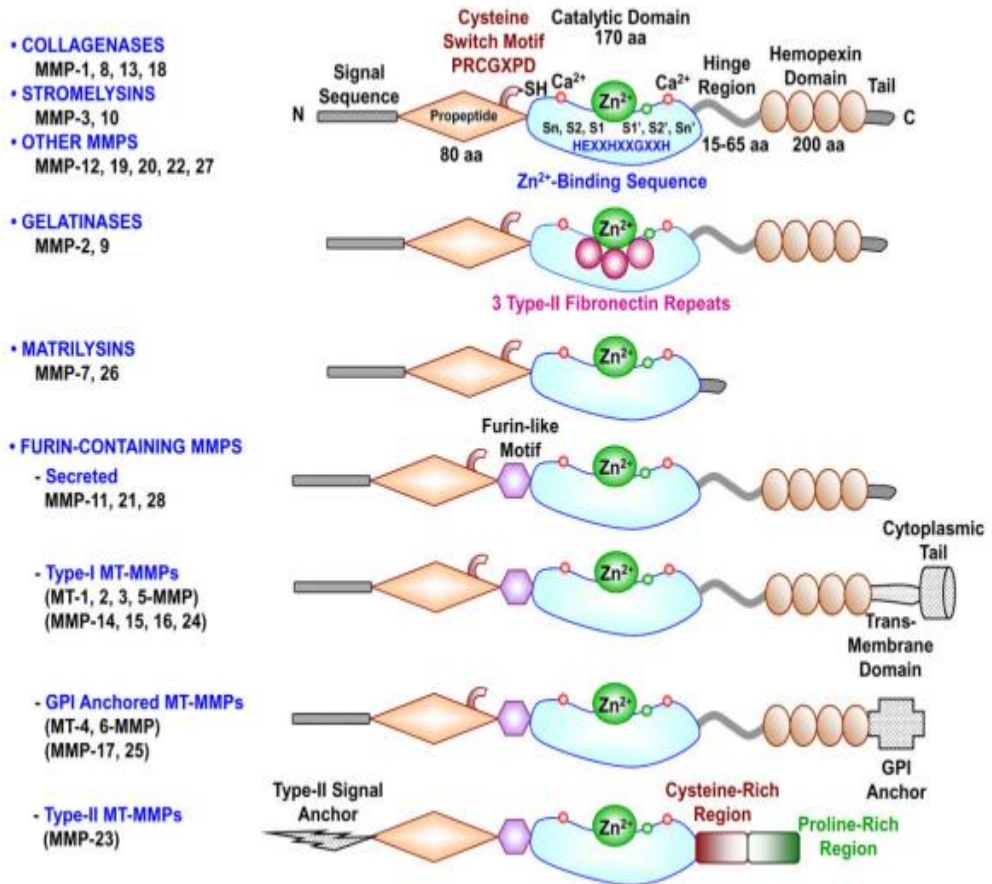
2.4. Matrix Metalloproteinase 9 (MMP-9)

Her bir protein, sinyal peptidinin çıkarılması, propeptidin aktivasyonu, fonksiyonlarının değiştirilmesi ya da bozunmayı başlatmak için bir proteazla karşılaşır. MMP'ler proteazların metzincin süper ailesinden endopeptidazlar grubunda yer alır. MMP'ler ECM'nin bazı proteinlerinin işlenmesinde çoklu rollere sahiptir. MMP'ler hücre apoptozunda, anjiyogeneze, doku onarımında ve bağışıklık tepkisinde rol alır. Ek olarak hücre yüzeyindeki biyoaktif molekülleri,

çeşitli hücrel ve sinyal yollarını modüle edebilir. MMP ekspresyonu ve aktivitesindeki değişiklikler, normal biyolojik ve patolojik süreçlerde yer alır (168,169).

MMP'ler yüksek düzeyde homolog, etki alanında çinko iyonu (Zn^{2+}) içeren enzimlerdir. İstisnaları olsada MMP'ler, yaklaşık 80 amino asitlik bir propeptid, 170 amino asitlik bir katalitik alan, değişken uzunlukta bir bağlayıcı peptid ve 200 amino asitlik bir hemopeksin alanı içerir (170).

MMP'ler bir sistein-anahtar motifi PRCGXPD içerir. Burada sisteinin sülfhidril grubu aktif bölgede Zn^{2+} 'yı kısıpaca alır böylece MMP'leri inaktif pro-MMP formunda tutar. MMP'lerin katalitik alanı, Zn^{2+} bağlama motifi HEXXHXXGXXH, katalitik ve yapısal iki Zn^{2+} iyonu, spesifik S1, S2, ..., Sn ve S1', S2', ..., S'n ceplerini ve stabilizasyon için iki veya üç Ca^{2+} iyonunu içerir (170).



Şekil 7. Başlıca MMP'lerin Alt Tipleri ve Yapıları (169).

MMP'lerin 28 alt tipi vardır, en az 23'ü insan dokularında tanımlanmıştır. MMP'ler genellikle kolajenazlar, jelatinazlar, stromelisinler, matrilisinler, membran tipi (MT)-MMP'ler ve diğer MMP'ler olarak sınıflandırılır. Bazı MMP sınıflarının, prototipik MMP yapısından ayıran yapısal farklılıklar mevcuttur (Şekil 7) (169).

Hücre tipine ve uyarana bağlı olarak MMP transkripsiyonu farklı seviyelerde olacağından üretimi bağımsız olarak düzenlenir. Çoğu MMP, homeostatik koşullar altında üretilmez veya yalnızca düşük miktarlarda üretilir. Bununla birlikte, bir hücre kemokinler, sitokinler veya büyüme faktörleri ile uyarıldığında MMP üretimi artabilir. Hücre çeşidi veya hücre stresi gibi diğer faktörler de MMP transkripsiyonunu düzenleyebilir. Bazı MMP'ler, spesifik transkripsiyon faktörleri aracılığıyla benzersiz bir şekilde düzenlenir. Örneğin, fonksiyonel Aktivatör protein 1 (AP-1) bölgesinin, protein c-FOS (FOS) ile ilişkili antijen Fra1-JunB ve FosB-JunB heterodimerlerinin bağlanması yoluyla kalp hücrelerinde MMP2 transkripsiyonuna aracılık ettiği gösterilmiştir. İskemi, c-FOS, c-Jun, JunB, FosB ve Fra2 dahil olmak üzere çeşitli transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu ve bağlanmasını indüklemiştir. Bu nedenle, MMP'lerin transkripsiyonel düzenlemesi, sıkı bir şekilde düzenlenmiş ve muhtemelen uyarılabilir bir süreç gibi görünmektedir (171).

MMP'lerin aktivasyonu mRNA ekspresyonu, proenzim olarak sentezlenmesi ve endojen Metalopeptidaz doku inhibitör (TIMP)'leri dahil olmak üzere çoklu seviyelerde düzenlenir. MMP'ler, pro-MMP'ler oluşturmak için translasyon sırasında sinyal peptidinin çıkarıldığı pre-proMMP olarak sentezlenir. Pro-MMP'leri aktive etmek için, sistein anahtarı açılır ve prodomain, sıklıkla serin proteazlar, endopeptidaz furin, plazmin veya diğer MMP'ler gibi proteolitik enzimler tarafından aktive edilir (172).

MMP'ler ayrıca ısı, düşük pH, N-etilmaleimid, oksitlenmiş glutatyon ve kaotropik maddeler gibi çeşitli fizikokimyasal maddeler tarafından da aktive

edilebilir. Bu aktivatörlerin çoğu, MMP molekülünün sistein-switch motifindeki sistein-Zn²⁺ koordinasyonunu bozar (173).

ECM'nin üç ana bileşeni vardır: lifler, proteoglikanlar ve polisakkaritler . Lifler, büyük ölçüde, ana ECM proteini olan kolajen ve glikoproteinlerdir. Laminin , epitelin bazal laminasında lokalize bir glikoproteindir. Fibronektin , hücreler tarafından ECM'ye bağlanmak için kullanılan ve hücre iskeletini modüle edebilen bir glikoproteindir. Proteoglikanlar ayrıca büyüme faktörlerinin ECM ortamına bağlanmasını kolaylaştırır. Syndecan-1 , inflamatuvar süreç sırasında kemotaktik sitokinleri bağlayan bir proteoglikan ve integral transmembran proteinidir. Diğer ECM proteinleri, vitronektin agrekan, entaktin , fibrin ve tenascin gibi glikoproteinleri ve hyaluronik asit gibi polisakkaritleri içerir (173).

MMP'ler kollajenler, elastin, jelatin ve diğer matris glikoproteinleri ve proteoglikanlar dahil olmak üzere çeşitli ECM proteinlerini fizyolojik ve patolojik süreçlerde işler. MMP'ler kollajeni , agrekan, entaktin, fibronektin, tenascin, laminin, miyelin bazik protein ve vitronektin gibi diğer ECM proteinleri farklı etkinliklerle parçalayabilir. Hemopeksin alanı, MMP substrat özgüllüğünü oluşturur. Bir substratı tamamen parçalamak için farklı MMP'ler iş birliği yapabilir. Örneğin, kolajenazlar (MMP-1, -13 ve -18) önce üçlü sarmal kolajeni çözer ve fibriller kolajen tip I, II ve III'ün peptit bağlarını 3/4 ve 1/4 parçalara hidrolize eder . Sonrasında tek a-zinciri jelatinler (MMP-2 ve -9) tarafından daha küçük parçalar bölünebilir (172,174).

Ayrıca, birçok hücre tipinde MMP'ler lokalize edilmiştir. Belirli hücrelerde lokalizasyonu, sadece bu hücrelerin ECM'de salınan MMP'lerin kaynağı olabileceğini desteklemekle kalmaz, aynı zamanda MMP'nin hücre sinyalizasyonu ve hücre içi yollarda bir rolü olduğunu düşündürür. MMP ile indüklenen sinyal yollarına ilişkin kanıtlar, kan damarları da dahil olmak üzere birçok dokuda gösterilmiştir (175).

Jelatinazlar, jelatinaz A (MMP-2) ve jelatinaz B (MMP-9) den oluşur. MMP ailesindeki diğer proteinazlara yapısal olarak benzerdir , ancak katalitik alanın N-terminalinde gerekli olan üç fibronektin tip II tekrarından oluşan ayrı bir kollajen

bağlama alanı mevcuttur. Jelatinazlarda hücre proliferasyonu , göçü ve farklılaşması, ECM'nin yeniden şekillenmesi, doku invazyonu ile vaskülarizasyonu dahil olmak üzere birçok biyolojik süreçte yer alır . Bu süreçlere, büyüme faktörlerinin proteolitik bölünmesi, böylece doğrudan fiziksel temasta olmayan hücreler tarafından kullanılabilir hale gelmesi gibi mekanizmalarla katılabilir (176,177).

MMP-2 ve -9, yıllardır ECM'nin proteolitik işlenmesinde ana katkıda bulunanlar olarak kabul edilmiştir. Son yıllarda, çok sayıda jelatinaz substratları tanımlandı, çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlarda proteolitik yürütücüler ve düzenleyiciler olarak ön plana çıktılar. Embriyonik büyüme ve gelişme , anjiyogenez, damar hastalıkları, iltihaplanma, enfeksiyon hastalıkları ve beynin dejeneratif hastalıkları ve tümör yayılımı gibi birçok sürece müdahil oldular (178).

MMP-9 veya jelatinaz B kromozom 20q11.2-q13.1 üzerinde bir gen lokusuna sahip olan tip IV kollajenazdır. MMP-9 epitel hücreleri, fibroblastlar, keratinositler, osteoblastlar, dendritik hücreler, makrofajlar, granülositler ve T hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hücreler tarafından üretilir . IL-1 β doza ve zamana bağlı bir şekilde MMP-9 ekspresyonunu indükler ve deksametazon ve p38 MAPK inhibitörü SB203580, IL-1 β ile indüklenen MMP-9 ekspresyonunu inhibe eder (169).

MMP-9, fizyolojik koşullarda çok düşük seviyelerde olsada, beyinde yaygın olarak eksprese edilir. Nöronlarda, astrositlerde ve mikroglia da bulunur. MMP-9 esas olarak hücre gövdelerinde, dendritlerde ve dendritik dikenler üzerinde bulunan uyarıcı sinapslara lokalize olmuştur. Bu bölgelerde Çeşitli uyarılar sonrasında MMP-9 seviyelerinde ve enzimatik aktivitede dikkat çekici yükselmeler gözlenir. Bu artış hem beyin hücrelerinden salgılanmayla hem de NVU'nin geçirgenliğinden kaynaklanabilir (179–182).

MMP-9'un ekspresyonu, transkripsiyon ve translasyon ile, hücre membranı üzerinde sekestrasyon, pro-peptidin bölünmesi, gecikmeli aktivasyon, TIMP-1 ile birlikte salgılanma ve post-translasyonel seviyede de düzenlenir. MMP-9 propeptidin çıkarılması diğer MMP'ler ve tPA-plazmin sistemi tarafından yürütülür (183,184).

MMP-9 ECM homeostazı, sitokinlerin salınması, büyüme faktörü aktivitesinin düzenlenmesi, apoptoz , anjiyogenez , inflamasyon, doku yeniden şekillenmesi, hücresel farklılaşma , hücre-hücre teması ve hücre göçü, hücre

dışı dahil olmak üzere çok sayıda fizyolojik işlevi modüle eder . MMP-9'un hücre içi etkisi de rapor edilmiştir (185). MMP-9'un beyin fizyolojisi ve patolojisindeki önemli rolleri düşünülürse, substrat proteinlerinin keşfi çok önemlidir ancak zamansal ve mekansal olarak sınırlı faaliyeti nedeniyle bu zorlu bir görevdir. Kollajenler, jelatin , elastin, IL-8 ve IL-1 β başta olmak üzere sitokinler, dekorin, laminin, entaktin, miyelin bazik proteini, kemokinler, Aggrekan, fibronektin, nidojen, proteoglikan bağlantı proteini, versican, plazminojen, Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta (TGF- β), nöroligin-1, hücreler arası yapışma molekülü-5 (ICAM-5), nektin-3, β -dystroglikanın integrin β 1 MMP-9'un substratları arasında sayılabilir (182,186).

MMP-9'un ifadesinin düzenlenmesi, fizyolojik koşulların sürdürülmesi için çok önemlidir. MMP aktivitesini düzenleyen endojen inhibitörler, MMP'lerin doku inhibitörleridir. Dört TIMP izoformu (TIMP-1, -2, -3 ve -4) tanımlanmıştır. TIMP-1, MMP -9'a özel afinite gösteriyor gibi görünmektedir(187).

Kanıtlar, sinaptik budamayı düzenleyerek beyin devresi olgunlaşmasının ince ayarına MMP-9'un dahil olduğunu göstermektedir. Örneğin, MMP-9'un hipokampus, prefrontal korteks ve amigdala dahil olmak üzere çeşitli beyin yapılarında dendritik omurga morfolojisi, Uzun dönem güçlendirme (LTP)'nin düzenlenmesi ve uyarıcı sinapsların plastisitesi açısından fonksiyonel önemi gösterilmiştir. MMP-9'un ekspresyonunun düzensizliği uzamış ve daha ince dendritik dikenlerle sonuçlandığı hem in vitro hem de in vivo olarak gösterilmesi kanıtları artırıyor.MMP-9'un glutamat sinir iletimini modüle etmede önemli bir rol oynar (188–191).

MMP-9'un NMDA reseptörlerine etkisinde, integrin β 1'e bağlı bir yolak aracılık eder. ECM moleküllerinin MMP-9 ile işlenmesiyle oluşan ürünler integrinler için ligandlar olarak hareket edip NMDA reseptörlerinin membrandaki yoğunluğunda artışa yol açabileceği düşünülmektedir (192).

MMP-9'un diğer nörotransmitter sistemleriyle de etkileşimleri mevcuttur. Örneğin, 5 Hidroksitriptamin-7 (5-HT7) reseptörünün uyarılması MMP-9 salınımına ,MMP-9 CD44'ün hücre dışı bölünmesine ve ardından sinaptogenezin ve dendritik dikenlerin yapısal plastisitesinin kontrolünde önemli bir Rho Guanozin 5 trifosfat

(Rho GTPaz) olan Cdc42'nin ekspresyonuna yol açar . Benzer şekilde, MMP-9'un kolinerjik, noradrenerjik ve dopaminerjik sistemler yoluyla sinaptik plastisiteyi modüle edebileceği düşünülmektedir (188).

MMP-9, sinaptik plastisite için hücre dışı bir ortamın şekillendirilmesinde bütünleştirici bir rol oynar. MMP'ler , parvalbumin içeren inhibitör nöronları saran özel ECM yapıları olan PNN'lerin homeostazının düzenlenmesinde rol oynar.MMP-9'daki düzensizliğin agrekan açısından zengin PNN'lerin stabilitesini bozduğunu ve bunun da anormal nörogelişim ve sinirsel uyarılabilirliğe yol açtığı bulmuştur. MMP-9 tarafından ECM proteolizisi, PNN'lerin ve parvalbumin pozitif nöronlarının fonksiyonlarını modüle ederek nöral devrenin dengenin korunmasında önemli bir rol oynadığını göstermektedir (193–195) .

MMP-9, miyelinizasyonun düzenlenmesinde de önemli bir oyuncu gibi görünmektedir.Miyelinizasyon, büyük ölçekli sinir ağının beyin bölgeleri arasında nöral uyarı yayılımının artan hızını ve kesinliğini sağlayan hayati bir nörogelişimsel süreci temsil eder.MMP-9'un, oligodendrositlerin olgunlaşmasını ve bunların görevlerini düzenlediği gösterilmiştir (196).

MMP'ler nöroinflamasyonun modülasyonuna sitokinleri ve kemokinleri aktive ederek dahil olur. İlk olarak, IL-1 ve TNF gibi ilgili nöroinflamatuvar yolakları doğrudan aktive edebilir (197). İkincisi, MMP-9, kendisi bir nöroinflamatuvar sinyal molekülü olarak hareket edebilir. Örneğin, Nöroinflamatuvar yanıtları indükleyen lipopolisakkarit ile nöronların uyarılması MMP-9'un salgılanmasına sonrasında mikrogial aktivasyona ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimine neden olur (198).

MMP-9, immünoglobulin süper ailesinin ileri glikasyon son ürünleri reseptörü (RAGE) tip I membran glikoproteini için reseptörüne etkileri ile nöroinflamasyona katkıda bulunur. Artan kanıtlar (199), kortikal devrenin işlevsel olgunlaşmasına aracılık eden sinapsların deneyime bağlı olarak ortadan kaldırılmasında nöroimmün sistemin farklı bileşenlerini içerir. Bu süreçte, kompleman sistemi ve mikrogia aktivasyonu sinapsların fagositozuna yol açar (200).

Ayrıca, mikroglia'nın aktivasyonu, MMP-9'un salınımını artırabilir, bu da dolaylı olarak PNN'ler üzerindeki proteolitik etki yoluyla aşırı sinaptik plastisiteye yol açabilir. Bu nedenle, nöroinflamasyon altında, MMP-9'un aşırı ekspresyonu, düzensiz sinaptik plastisiteye ve aşırı sinaptik budamaya yol açabilir, kortikal devre dismatürasyonu ve işlev bozukluğu ile sonuçlanabilir (201).

MMP-9, beyin gelişimi sırasında uzamsal olarak spesifik bir şekilde ifade edilir. Deneysel kanıtlarla, sinaptik budama , özel ECM yapısı PNN , glutamat reseptör taşınması ve miyelinizasyonun montajı uzun süredir şizofrenide anormal olduğu varsayılan nörogelişimsel süreçleri temsil eder. Başka bir deyişle, MMP-9, nöral devrelerin gelişimini ve olgunlaşmasını şekillendirmede ve normal beyindeki bütünlüklerini homeostatik olarak korumada önemli bir rol oynar; bu nedenle, MMP-9 düzensizliği, bu nörogelişimsel süreçleri bozarak şizofreni başlangıcına katkıda bulunabilir (183).

MMP-9 ayrıca sitokinlerin ve serbest radikallerin salınmasına katkıda bulunarak ve vasküler bazal laminayı ve/veya nörovasküler ünite içindeki hücreler arasındaki sıkı bağlantıları parçalayarak KBB geçirgenliğini de düzenleyebilir (182).

MMP-9 şizofreni, bipolar bozukluk, majör depresif bozukluk, bağımlılık, ağrı ve migren gibi birçok nöropsikiyatrik hastalıkta çalışılmıştır. Bu çalışmalarda MMP9'un IL-1 β bölünmesini, mikroglial-astrositik aktivasyonu, MMP-9'un aktivasyonunun nöroprotektif etkisi, nöroinflamatuvar süreçleri, proBDNF'nin işlenmesi, nörovasküler ünite üzerindeki tahribat etkisi gibi birçok konu vurgulanmıştır (182).

MMP-9 yakın zamanda şizofreninin patofizyolojisinde potansiyel olarak yer alan aday molekül olarak önerilmiştir. MMP-9, şizofrenideki inflamatuvar yanıtlarda da önemli bir rol oynar. Genetik çalışmalar, şizofreni ve MMP-9 arasında bir korelasyon olduğunu düşündürmektedir. MMP-9 ile şizofreni arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalardan birinde, Rybakowski ve meslektaşları, MMP-9'un fonksiyonel -1562C/T SNP'sini genotiplendirdiler ve C/C genotipi ve C allelinin şizofreni hastalarında önemli ölçüde daha yüksek prevalansını buldular (202–205).

Şizofrenide fenotipe dayalı bir genetik ilişkilendirme çalışmasında MMP-9 rs20544 C/T SNP ile kronik sanrılı semptomların şiddeti arasında bir ilişki

bulundu. Aynı çalışmada, rs20544 SNP'nin mRNA yapısını ve ardından MMP-9'un fonksiyonel stabilitesini ve ayrıca kültürlenmiş nöronlarda sinaptik MMP-9 aktivitesini ve dendritik dikenlerin morfolojisini etkilediği de bulundu . Genetik ilişki çalışmalarının ötesinde, şizofreni hastalarında anormal periferik gen ekspresyonu ve MMP-9'un DNA metilasyonu da gösterilmiştir. İlginç bir şekilde, MMP-9 içindeki varyantlar, antipsikotik yanıtla ilişkilidir; şizofreni hastalarında periferik kan mononükleer hücrelerindeki MMP-9 mRNA seviyelerinin ilaç tedavisi ile güçlü bir şekilde düzenlendiğini buldu (183,203,206).

MMP-9'u şizofreniye bağlayan genetik ve epigenetik kanıtlara ek olarak, Birçok klinik çalışma şizofreni hastalarının serum MMP-9 düzeylerinin arttığını gözlemlenmiştir. MMP-9'u azaltan bir antibiyotik olan minosiklinin şizofreni tedavisinde terapötik etkinliğe sahip olduğunun gösterilmesi bulguları destekler niteliktedir. Şizofreninin patofizyolojisine BDNF ye vurgular mevcut ve proBDNF'nin BDNF ye dönüşümünde MMP-9 de yer alır. Şizofreni hastalarında BDNF ve MMP-9 seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulmuştur, ancak sağlıklı kontrollerde bulunmamıştır. Şizofrenide hipokampal hacimlerdeki azalma yüksek MMP9 plazma seviyeleri ile ilişkili olduğu, MMP un şizofrenide bilişsel bozulma riskini artırdığı gösterilmiştir (183,207,208).

2.5. Aquaporin 4 (AQP-4)

ECM hacimdeki çok küçük değişiklikler bile iyon konsantrasyonlarını ve sinir hücresi uyarılabilirliğini etkilediğinden, ECM'de su homeostazısı sıkı bir şekilde düzenlenir (209).

Astrositler MSS'de hacim olarak hızlı değişikliklere uğrar. Astrositler MSS'nin gri ve beyaz maddesinde geniş yer kaplar. Şekil olarak ve işlev olarak en heterojen glia tipidir. Astrositler, sinaptogenezin düzenlenmesi, sinaptik olgunlaşma, nörotransmitter homeostazisi, mikrosirkülasyon, metabolizma ve NVU'deki kontrolü içeren çok çeşitli işlevlerden sorumlu beynin birincil homeostatik hücreleridir. Bu süreçler, plazma membran kanalları, reseptörler, taşıyıcılar, ekzo ve endositotik süreçlerle moleküllerin değişimi gibi astrositlerin hücrelerle iletişim kurma mekanizmalarına bağlıdır. Ekzo- ve endositotik süreçler, hücre dışı boşlukta sinyal moleküllerinin salındığı vezikülleri, plazma zarına entegre olan aquaporinler gibi zar

kanallarını içerir. Hem ekzositotik hem de endositotik veziküller sitoplazmada hareketlidir ve hareketlilikleri patolojik koşullar altında değişir (210–213).

Aquaporinler (AQP), hücre içi karboksil (C) ve amino (N) terminalleri olan, 30 kDa civarında bir moleküler ağırlığa sahip hücre membranını altı defa geçen alan oluşturan protein ailesidir. AQP'ler, A'dan E'ye döngülerle birbirine bağlanan alanlardan oluşan hidrofobik proteinlerdir. Kum saati modeline göre, B ve E halkaları su gözeneklerini oluşturur. B ve E alanları, membranda bir gözenek oluşturan Asn-Pro-Ala motiflerini içerir. AQP'ler, diğer birçok işlevde yer almasıyla beraber, esas olarak plazma zarı boyunca su taşınmasında görev alır (214).

Aquaporinlerin 13 üyesi, üç alt gruba ayrılabilir: ilki “Saf su kanalı ailesi” olarak kabul edilen Aquaporinler (AQP0, 1, 2, 4, 5, 6,8) öncelikle sadece su geçirgendir. AQP1, 4, 5, 6 ve 8 kemirgenlerde ve primatlarda beyin hücrelerinde tanımlanmıştır. İkinci alt grup olan *Aquagliseroprinler* (AQP3, 7, 9,10), gliserol, üre ve bazı monokarboksilatların yanı sıra su difüzyonunda yer alır. Son olarak, sitoplazmada lokalize olan ve muhtemelen hücre içi su taşınması, organel hacmi ve intra-veziküler homeostazın düzenlenmesinde rol oynayan *Superaquaporinler* dir (AQP11, 12) (215).

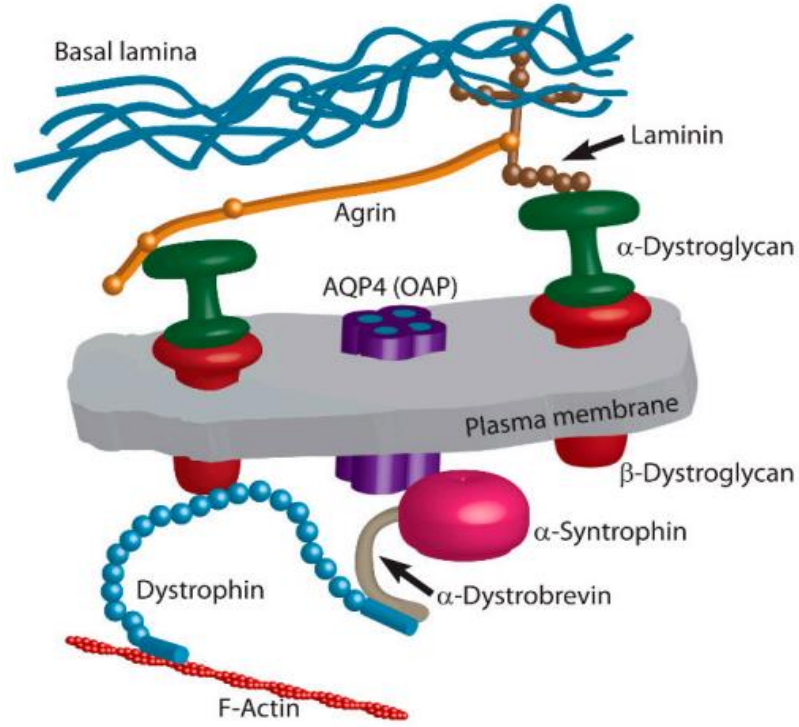
AQP'ler Homo-tetramerler olarak organizasyon gösterirler, Bu homo-tetramerler AQP alt tipine bağlı olarak içinden su, iyon ve/veya gazların geçebileceği merkezi bir gözenek oluşumu sağlar. Merkezi gözeneklerin O₂, CO₂ gazları ve nitrik oksit için geçirgen olduğu gösterildi (216).

AQP4 ağırlıklı olarak beyinde ifade edilir. Beyinde AQP4 ekspresyonunun ana yeri kılcal damarlar ve pia ile temas halinde olan astrositlerde meydana gelir. AQP4 ekspresyonunun nörovasküler üniteye fizyolojik ve patolojik süreçlerde önemli roller oynayabilir. Ek olarak, AQP4, sinapslar etrafındaki astrositik süreçlerde de bulunur. Farklı sinaps tiplerini saran astrositler, farklı miktarlarda AQP4 eksprese eder. Genel olarak, astrositlerde AQP4'ün dağılımı polarizedir, yani ağırlıklı olarak kan damarları, ependimal tabaka ve pia'ya yakın gliaların plazma membranında yoğunlaşmıştır. AQP4, serebral vasküler kompartmanla temas halinde olan tüm beyin yapılarında en çok bulunan su kanalıdır. Serebral kortekste Astrosit uç ayaklarında yüksek konsantrasyonda bulunur. Astrosit AQP4 dağılımı, hipokampus,

korpus kallozum, beyincik, hipotalamus ve beyin sapı gibi beyin yapıları içinde önemli ölçüde farklılık gösterir. Bu fark, AQP4'ün su homeostazına ek olarak birden fazla fizyolojik fonksiyona sahip olduğunu göstermektedir (215,217).

AQP4 ekspresyonu, mikrogliya aktivasyonu ve astrogliosis ile karakterize nöroinflamatuvar dönemin başlangıcı sırasında sıklıkla artar. Birkaç ilginç veri, AQP4 ile mikrogliyal aktivasyon arasında potansiyel bir ilişki olduğunu göstermektedir. Konuyla ilgili çalışmalarda mekanizma belirsiz olsa da merkezi sinir sistemindeki potansiyel olarak zararlı maddelerin temizlenmesi ile ilişkili su hareketlerinde AQP4'ün önemini doğrulamaktadır. AQP4'ün ilginç özelliklerinden biri, yüksek yoğunlukta Ortogonal parçacık dizileri (OAP) oluşturma eğilimidir. OAP'lerin organizasyonu, AQP4'ün iki izoformuna dayanır: uzun (AQP4-m1) ve kısa varyantları (AQP4-m23). AQP4-m23 izoformu OAP yapısını stabilize ettiğinden, AQP4-m1'in AQP4-m23'e oranı bu OAP'lerin boyutunu belirler. AQP4-m1 varyantındaki bir artışın da OAP'lerin yapısını bozduğu gösterilmiştir (218,219).

OAP'lerin tam işlevsel rolü normal koşullarda bilinmemekte, OAP'lerin bozulmasının sonuçları henüz belirlenmemiştir. AQP4 polarizasyonunun (Astrositlerin mikrodamarlara en yakın bölgesinde AQP4 konsantrasyonu polarizasyon ifadesi olarak adlandırılır.) kaybı, AQP4 ekspresyonunun lokalize olmadığı ve kan damarlarını çevreleyen astrosit terminallerinde yoğunlaşmaktan ziyade astrositlerde yaygın olarak dağıldığı gerçeğine atıfta bulunur. AQP4 membranda yoğun yapılar oluşturur. İlk önce, monomerler tetramerler halinde birleşir sonra OAP'ler olarak adlandırılan daha büyük yapılar halinde toplanırlar (218,220).



Şekil 8. AQP4 Tetramerlerinin ve OAP'lerin Astrositlerde Konumlandırılması (221).

OAP'lerin rolü ile ilgili olarak, astrosit plazma zarı boyunca su taşınmasının hızlandırılması, adeziv fonksiyonlar, makromoleküllerin beyin interstisyumundan temizlenmesi ve kan ile beyin arasındaki gaz alışverişinin optimize edilmesi dahil olmak üzere çeşitli hipotezler öne sürülmüştür (214).

Astrositlerde AQP4 tetramerlerinin konumlandırılması, hücre içi ve hücre dışı proteinlerden etkilenir. Bazal laminanın bileşenleri olan agrin ve laminin, plazma zarı boyunca uzanan β -distroglikan ile bir kompleks oluşturan α -distroglikana bağlanır. Sitoplazmada, bir ucta F-aktin'e ve diğer ucta α -distrobrevin'e bağlanan distrofin ile etkileşime girer. α -Dystrobrevin, plazma zarındaki AQP4 kanalına doğrudan bağlı olan α -sintrofin ile etkileşime girer (Şekil 8). AQP4 kanalları kanalın fosforilasyon, AQP4 ekspresyonu ve yoğunluğu, plazma zarına AQP4 yüklü vezikül teslimat hızı ve AQP4'ün OAP'lerde organizasyonu gibi çeşitli yollarla su geçirgenliğinin düzenlenebileceği varsayılmaktadır (221,222).

Önemli kanıtlar, AQP4 su kanalının astrositlerin fizyolojik fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynadığı ve ayrıca çeşitli nöropatolojik koşulların patogenezi için etkileri olduğu önerisini desteklemektedir. Özellikle NVU patolojileri ile birçok

nöropsikiyatrik bozukluk ilişkilidir. Kronik uykusuzluk bozukluğu olan hastaların, düşük uyku kalitesi ve bilişsel işlev bozukluğu ile ilişkili astrosit işlev bozukluğunu gösteren serum AQP4 seviyelerine sahiptir (222).

AQP4 Parkinson hastalığı, hipoksik beyin ödemi ve travmatik beyin hasarı gibi nörolojik hastalıklarda araştırılmıştır. Örneğin, serum AQP4 düzeylerinin inme şiddeti ile korele olduğunu ve inme hastalarında prognostik gösterde önemli olduğunu belirtilmiştir. Astrositik uç-ayak alanlarının şişmesine, AQP4 ekspresyonunun azalması eşlik eder (223).

Serum AQP4 seviyelerinin düşmesi, İntraserebral Kanamalı hastalarda serebral mikro kanama riskini artırır. MMP9 NVU'de bulunan AQP4 kanallarının OAP yapısında ana proteini olan Agrin'i bozar. MMP9'un yukarı regülasyonu, AQP-OAP yapısının bozulmasına NVU nin patolojik işleyişine neden olabilir. Minosiklinin, KBB bütünlüğünü ve astrosit fonksiyonunu AQP4 seviyesini azaltarak düzenleyebileceği önerildi. Ayrıca tPA'nın, TNF- α -aracılı astrositik aktivasyonu indükleyerek ve nörovasküler ünite de astrositik AQP-4 yoğunluğunu artırarak KBB'yi iskemik bir hasara dirençli hale getirdiği bildirildi (166,224–226).

Kronik stres ve inflamasyona sonrası AQP4 ekspresyonunda bir azalmanın Astrosit disfonksiyonuna neden olabileceği bununda nörotransmisyonunda , sinaptik plastisitede, hipokampal nörojenezde ve nörotrofinde bozukluklara neden olacağını belirtildi. 20 yıldan fazla bir süredir araştırmalar, nöronların, astrositlerin ve mikrogliaların nöroinflamasyona neden olan etkileşimlerine odaklanmıştır. Ayrıca, bozulmuş glutamat homeostazı, antipsikotiklere direnç gelişimi bozulmuş nöronal ve sinaptik fonksiyonun birçok yönünün NVU de inflamatuvar moleküllere karşı artan geçirgenlik ile ilişkili olabileceği önerilmekte (220,227,228).

KBB yapısının, geçirgenliğinin ve yapısının korunmasındaki önemi nedeniyle AQP4, şizofrenideki glifatik sistemi etkileyebilir. AQP4 gen polimorfizmleri ile Şizofreni arasındaki ilişki şizofreni için etiyolojik bir referans sağlayabilir. AQP4 genindeki risk varyantları, şizofrenili bireylerde yüksek S100B seviyesi ile ilişkilidir. AQP4 gibi astrosit belirteçlerinin ekspresyonu, anterior singulat girusun derin katmanlarında önemli ölçüde azaldığı tesbit edilmiştir. Ayrıca Şizofreni benzeri davranış modelinden oluşan bir fare modelinde prefrontal korteks ve hipokampusta

bulunanan glial hücrelerde AQP-4 ekspresyonu, nöronal perikaryonda, perinöronal ve perikapiller boşluklarda önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (227,229–231).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulunun 04.03.2022 tarih ve 2011 -KA EK-2 sayılı kararı ile etik kurul onayı ve çalışmaya dahil edilen tüm kişilerden yazılı aydınlatılmış onam alınmıştır.

3.1. Çalışma Evreni

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'ne başvuran, araştırma kriterlerini karşılayan, araştırma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmak için yazılı ve sözel onam vermiş, DSM-5 tanı ölçütlerine göre şizofreni spektrum bozukluğu tanısı almış kadın ve erkek hastalar ile bu hastalarla sosyodemografik olarak benzer sağlıklı kontrollerden oluşmaktadır.

3.1.1. Örneklem Seçimi

Çalışmaya, 30.05.2022 – 30.11.2022 tarihleri arasında Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Kliniği'ne ayaktan takip edilen ardışık 84 hasta başvurusu olmuştur. Dışlama ölçütlerine uyan 9 hasta ve kabul etmeyen 5 hasta, toplam 14 hasta çalışmaya dahil edilememiştir. Dahil edilme kriterlerine uyan,

bilgilendirilmiş onamı alınan ve çalışmayı kabul eden 70 hasta ardışık olarak çalışmaya katılmıştır. Örneklem büyüklüğü G-power 3.1 programı ile α değeri 0.05 ve power: 0,95 olarak hesaplanmıştır. Hasta gruplarına ek olarak bilgilendirilmiş onamı alınan, çalışmayı kabul eden ve bu hastalarla sosyodemografik olarak benzer ardışık 70 sağlıklı gönüllü çalışmaya katılmıştır. Toplam 140 gönüllü ile çalışma tamamlanmıştır. Gönüllülerin yaşam boyu madde kullanımı ile ilgili bilgiler, hastanın ve yakınlarının beyanlarından ve geçmiş hastane kayıtlarından elde edilmiştir.

3.1.2. Şizofreni Hastaları İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

18- 65 yaş aralığında olmak

DSM-5 tanı kriterlerine göre şizofreni tanısı almış olmak

Çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul etmek

3.1.3. Sağlıklı Kontroller İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

18- 65 yaş aralığında olan

DSM-5 tanı kriterlerine göre herhangi psikiyatrik tanı kriterlerini karşılamayan

Çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden

3.1.4. Şizofreni Hastaları İçin Dışlama Kriterleri

18- 65 yaş aralığı dışında olanlar

Mental retardasyonu olanlar (IQ<70)

Aktif enfeksiyonu olanlar

Ciddi obesitesi olanlar

Primer nörolojik bozukluğu olanlar

Kalp hastalığı olanlar

Hipertiroidi, hipotroidi, diyabet ya da endokrinopati tanısı almış olanlar

Hiperkolesterolemi tanısı almış olanlar

Ciddi organ yetmezliği olanlar

Alkol/madde Bağımlılığı olanlar (Sigara içicileri hariç)

Beyin ameliyatı öyküsü olanlar

DSM-5'e göre Şizofreni dışında psikiyatrik tanı almış olanlar

Son 6 ay içerisinde EKT tedavisi almış olanlar

Demans tanısı almış olanlar

Gebe olanlar

Ayrıntılı açıklama ve hasta bilgilendirme formunu okuyarak katılımı kabul etmeyenler.

3.2. Veri Toplama ve Değerlendirme Ölçekleri

Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Çalışmacı tarafından çalışmanın özellikleri dikkate alınarak, çalışmaya katılan bireylerin sosyodemografik ve klinik özellikleri hakkında bilgi edinmek amacıyla oluşturulmuş bir formdur. Formda bireyin yaşı, medeni durumu, eğitimi, mesleği, birinci derece akrabalarında psikiyatrik hastalık öyküsü gibi maddeler bulunmaktadır. Ayrıca hasta grubu için hastalık başlama yaşı, hastalık süresi, geçirilmiş epizod sayısı ve tipi, hastaneye yatış sayısı, EKT tedavisi öyküsü, intihar öyküsü ve ilaç kullanımı gibi maddelere de yer verilmiştir.

Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS):

Hastalara, hastalık derecelerini, remisyon veya dirençli şizofreni kliniğinin tespiti için PANSS ölçeği uygulandı. Kay ve arkadaşları tarafından geliştirilen, 30 maddelik ve yedi puanlı şiddet değerlendirilmesi içeren yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir. 30 psikiyatrik parametreden yedisi pozitif belirtiler ölçeği, yedisi negatif belirtiler ölçeği ve on altı genel psikopatoloji ölçeği olmak üzere 3 temel başlıktan oluşmaktadır. Ölçeğin Türkçe güvenirlik ve geçerlik çalışması Kostakoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.

3.3. İşlem

Araştırmamıza, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Polikliniğine başvuran, çalışma kriterlerine uyan ve bilgilendirilmiş onam formu alınan 70 şizofreni hastası ve 70 sağlıklı gönüllü dahil

edilmiştir. Katılımcılara araştırmanın herhangi bir aşamasında sebep göstermeksizin araştırmadan çekilebilecekleri belirtilmiştir. Araştırmacı tarafından DSM-5 tanı ölçütlerine göre şizofreni spektrum bozukluğu tanısı konan hastalara sosyodemografik ve klinik veri formu ile PANSS ölçeği uygulanmıştır. Sağlıklı gönüllülere ise yapılan psikiyatrik görüşme sonrasında sosyodemografik ve klinik veri formu doldurulmuştur.

Hastanemiz polikliniğinde takipli hastaların kan sayımları (hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, lipid profili gibi) düzenli olarak takip edilmektedir. Kontrol amacıyla son üç ay içerisinde laboratuvar incelemeleri yapılması planlanan hastalar çalışmaya alınmıştır.

Bu hastalardan rutin tetkilerinin kontrolü amaçlı kan alındığı sırada mevcut bakılacak biyokimyasal değerlerine ek olarak katılımcılardan ilk başvuruda sabah saatlerinde 12 saatlik açlığı takiben antekübital venden alınan 10 ml venöz kan örneği biyokimyasal çalışma yapılana kadar santrifüj edilerek biyokimyasal analiz yapılana kadar -20° C de muhafaza edilmiştir. Çalışmaya katılım sayısı tamamlandığında serum örnekleri oda ısısına getirildikten sonra Human MMP-9, Human tPA, HumanproBDNF ve Human BDNF ELİSA kitleri ile üreticinin belirttiği şekilde ölçümler gerçekleştirilmiştir. Absorbans okuması ChemWell 2910 marka elisa okuyucu cihazında yapılmıştır (Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA). Sonuçlar ng/mL cinsinden ifade edildi. Araştırma için gerekli bütçe BAP tarafından karşılanmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 25.0 paket program ile yapılmıştır. Değişkenlerin dağılım özelliklerinin belirlenmesi amacıyla Kolmogorov Smirnov testi yapılmıştır. Kategorik verilerin gruplar arasında yüzde dağılımlarının karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan değişkenler bağımsız t testi ile, normal dağılıma uymayan değişkenler ise Man-Whitney U testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyon Pearson testi ile değerlendirilmiş olup $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmaya 40'ı erkek 30'u kadın 70 şizofren hasta ile 40'ı erkek 30'u kadın 70 sağlıklı denek olmak üzere toplam 140 gönüllü katılmıştır. Şizofreni hastalarının yaş ortalaması $41 \pm 11,8$ kontrol grubunun yaş ortalaması $41 \pm 11,8$ di.

Şizofreni hastalarından 39 (%55,7)'u bekar 31 (%44,3)'i evli; kontrol grubunun 23 (%32,6)'i bekar 47 (%67,1)'si evliydi. Şizofreni hastalarında evlilik oranında istatistiksel olarak anlamlı düşüklük vardı ($P=0.006$).

Eğitim durumuna baktığımızda Şizofreni hastalarının 6 (%8,6)'sı okur yazar, 18 (%25,7)'i 5 yıllık eğitim almış, 20 (%28,6)'si 8 yıllık eğitim almış, 23 (%32,9) 'ü lise mezunu, 3 (%4,3)'ü üniversite mezunuydu. Kontrol grubunda ise 3 (%4,3)'ü okur yazar, 8 (%11,4)' i 5 yıllık eğitim almış, 20 (%28,6)'si 8 yıllık eğitim almış, 26 (%37,1)'sı lise mezunu, 13 (%18,6)'ü Üniversite mezunuydu.

Çalışma durumunda ise Şizofreni hastalarının 4 (%5,7)'ü öğrenci, 7 (%10)'si çalışmakta, 15 (%21,4)'i ev hanımı, 39 (%55,7)'u işsiz, 5 (%7,1)'i emekli; kontrol grubunda ise 2 (%2,9)'si öğrenci, 50 (%71,4)'si çalışan, 9 (%12,9)'u ev hanımı, 8 (%11,4)'i işsiz, 1 (%1,4)'i emekliydi. Şizofreni hastalarında işsizlik oranının yüksekliği istatistiksel olarak anlamlıydı ($P<0.001$).

Şizofreni hastalarının 44 (%62,9)'ü sigara kullanmakta, kontrol grubunun 43 (%61,4)'ü sigara kullanmaktaydı. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ($P=0.863$) Şizofreni hastalarının 7 (%10)'sinde en az bir suicidal öykü vardı, kontrol grubunda ise suicidal öyküye rastlanmadı. Ayrıca Şizofreni hastalarının birinci derece yakınlarında Bipolar bozuluk ve Şizofreni öyküsü, 18 (%25,7), kontrol grubunda sıfırdı. Çalışmaya Katılanların Sosyodemografik verilerinin değerlendirilmesi Tablo 1'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Şizofreni hastalarının ortalama hastalık süresi $16\pm9,7$ yıldı. Şizofreni hastalarının PANSS Pozitif Alt Ölçeği Skoru ortalaması $19\pm6,4$, PANSS negatif Alt Ölçeği Skoru ortalaması $28\pm7,2$ 'ydi. Hasta grubunda VKİ ortalaması $28\pm4,6$, kontrol grubunda $27\pm3,4$ olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.141$).

Tablo 1. Çalışmaya Katılanların Sosyodemografik Verilerinin Değerlendirilmesi

		Şizofreni Grubu (n:70)	Sağlıklı Kontrol (n:70)	P
		N (%n)	N (%n)	
Yaş (ort ±sd)		41±11,8	41±11,8	0,983
Cinsiyet	Erkek	40 (%57,1)	40 (%57,1)	1.00
	Kadın	30 (%42,9)	30 (%42,9)	
Medeni Durum	Bekar	39 (%55,7)	23 (%32,6)	0.006*
	Evli	31 (%44,3)	47 (%67,1)	
Eğitim Durumu	Okur-yazar	6 (%8,6)	3 (%4,3)	0.002*
	5 yıllık eğitim	18 (%25,7)	8 (%11,4)	
	8 yıllık eğitim	20 (%28,6)	20 (%28,6)	
	12 yıllık eğitim	23 (%32,9)	26 (%37,1)	
	Lisans mez.	3 (%4,3)	13 (%18,6)	
Çalışma Durumu	Öğrenci	4 (%5,7)	2 (%2,9)	<0.001**
	Çalışıyor	7 (%10)	50 (%71,4)	
	ev hanımı	15 (%21,4)	9 (%12,9)	
	İşsiz	39 (%55,7)	8 (%11,4)	
	Emekli	5 (%7,1)	1 (%1,4)	
Sigara Kullanımı	Evet	44 (%62,9)	43 (%61,4)	0.863
	Hayır	26 (%37,1)	27 (%38,6)	
İntihar Öyküsü	Hayır	63 (%90)	70 (%100)	0.006*
	Evet	7 (%10)	0 (%0)	
Psikiyatrik Soygeçmiş	Evet	18 (%25,7)	0 (%0)	<0.001**
	Hayır	52 (%74,3)	70 (%100)	

*p<0,05 ; **p<0,001

Tablo 2. Çalışmaya Katılanların Verilerinin Değerlendirilmesi

	Şizofreni Grubu (n:70) (Ort ± sd)	Sağlıklı Kontrol (n:70)	P
Vücut Kitle indeksi	27,8±4,6	26,7±3,4	0.141
Hastalık Süresi/yıl	16±9,7	-	
PANSS Pozitif Alt Ölçeği Skoru	19,1±6,4		
PANSS Negatif Alt Ölçeği Skoru	28,1±7,2		

PANSS=Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği

4.2. Grupların Biyokimyasal Değerlerinin Karşılaştırılması

CRP düzeylerinde şizofreni hastalarında kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik vardı (Şizofreni hastalarında $3,9 \pm 3,6$; kontrol grubunda $1,6 \pm 1,8$ $p < 0,001$).

ProBDNF düzeylerinde Şizofreni hastalarında kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük vardı (Şizofreni hastalarında $373 \pm 215,3$; kontrol grubunda $759,5 \pm 328,0$ $p < 0,001$).

BDNF düzeylerinde de Şizofreni hastalarında kontrollere kıyasla anlamlı bir düşüklük vardı (Şizofreni hastalarında $1,5 \pm 0,9$; kontrol grubunda 4 ± 2 $p < 0,001$).

ProBDNF/ BDNF oranı şizofreni hastalarında kontrollere göre yüksekti. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (Şizofreni hastalarında $257 \pm 83,3$; kontrol grubunda $216 \pm 109,7$ $p = 0,015$).

TPA değerleri ise şizofreni hastalarında kontrollere göre düşüktü. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (Şizofreni hastalarında $6,1 \pm 4,0$; kontrol grubunda $12,1 \pm 5,2$ $p < 0,001$).

Tablo 3. Şizofreni Hasta Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Biyokimyasal Değerleri

		Şizofreni Hastarı	Sağlıklı Kontroller	P
CRP	Mean±sd	3,9 ±3,6	1,6 ±1,8	0,001**
	Med. (Q ₁ -Q ₃)	2,7 (1,3-4,5)	1,1 (0,5-1,6)	
ProBDNF	Mean±sd	373,3 ±215,3	759,5 ±328,0	0,001**
	Med. (Q ₁ -Q ₃)	282,6 (249,4-409,8)	778,5 (484,3-1064,0)	
BDNF	Mean±sd	1,5±0,9	4,0±2,0	<0,001**
	Med. (Q ₁ -Q ₃)	1,1 (0,9-1,8)	3,5 (2,6-5,2)	
ProBDNF/BDNF	Mean±sd	257,2±83,3	216,4±109,7	0,015*
	Med. (Q ₁ -Q ₃)	248,0 (214,0-292,0)	205,0 (147,0-258,0)	
TPA	Mean±sd	6,1±4,0	12,1±5,2	<0,001**
	Med. (Q ₁ -Q ₃)	4,4 (3,9-6,2)	11,6 (8,0-15,9)	
MMP9	Mean±sd	935,8±709,2	1269,0±648,8	0,004*
	Med. (Q ₁ -Q ₃)	677,9 (593,2-781,0)	1121,5 (752,0-1717,0)	
AQP4	Mean±sd	3,3±1,9	6,1±2,5	<0,001**
	Med. (Q ₁ -Q ₃)	2,5 (2,1-3,4)	5,5 (4,3-7,5)	

*p<0,05; **<0,001; VKİ= Vücut Kitle Endeksi; CRP= C-Reaktif Protein; proBDNF= Beyin Türevli Nörotrofik Faktör öncüsü; BDNF= Beyin Türevli Nörotrofik Faktör; tPA= Doku Plazminojen Aktivatörü; MMP-9= Matrix Metalloproteinase 9; AQP-4= Aquaporin 4.

Serum MMP-9 düzeyleri kontrollerde şizofreni hastalarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksekti. (Şizofreni hastalarında 935,8±709,2; kontrol grubunda 1269,0±648,8 p=0,004).

AQP-4 değerleri Şizofreni hastalarında kontrollere göre düşüktü. Bu farklılık da istatistiksel olarak anlamlıydı (Şizofreni hastalarında 3,3±1,9; kontrol grubunda 6,1±2,5 p<0,001). Katılımcıların Biyokimyasal verilerin karşılaştırılması Tablo 3’de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

4.3. Çalışma Grubunun Bekleme Süresi ile Kan Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Şizofreni hastalarının serum örneklerinin laboratuvarında bekleme süresi ile çalışılan parametrelerin seviyelerini kontrol ettiğimizde proBDNF, BDNF, AQP-4, tPA seviyelerinde anlamlı bir değişiklik yoktu. MMP-9 seviyesinde bekleme süresi ile anlamlı korelasyon bir vardı ($r=-,675$, $P 0,01$) (Bkz. Tablo 4).

Tablo 4. Şizofreni Hastalarının Kan Parametrelerinin Bekleme Süresi ile Korelasyonu

Pearson Correlation		MMP9	ProBDNF	BDNF	Tpa	AQP4
Bekleme Süresi	r	-,675	-,193	-,154	,011	-,130
	p	,000**	,110	,203	,929	,282

** $p<0,001$; r = Korelasyon katsayısı; $p<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir; MMP-9= Matrix Metalloproteinase 9; proBDNF= Beyin Türevli Nörotrofik Faktör öncüsü; BDNF= Beyin Türevli Nörotrofik Faktör; tPA= Doku Plazminojen Aktivatörü; AQP-4= Aquaporin 4.

Tablo 5. Sağlıklı Kontrollerde Kan Parametrelerinin Bekleme Süresi ile Korelasyonu

Pearson Correlation		MMP9	proBDNF	BDNF	tPA	AQP4
Bekleme Süresi	r	,066	-,102	-,175	-,186	-,173
	P	,589	,400	,061	,123	,151

r = Korelasyon katsayısı; $p<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir; MMP-9= Matrix Metalloproteinase 9; proBDNF= Beyin Türevli Nörotrofik Faktör öncüsü; BDNF= Beyin Türevli Nörotrofik Faktör; tPA= Doku Plazminojen Aktivatörü;; AQP-4= Aquaporin 4.

Kontrol grubunun serum örneklerinin laboratuvarında bekleme süresi ile çalışılan parametrelerin seviyelerini kontrol ettiğimizde proBDNF, BDNF MMP-9, AQP-4, tPA seviyelerinde anlamlı bir değişiklik yoktu (Bkz. Tablo 5).

Tablo 6 da gösterildiği gibi Covariant bekleme süresi alındığında Bonferoni

Pearson Correlation	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
---------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----

testi ile düzeltilmiş MMP-9 ortalama değerlerinde; MMP-9 düzeyleri şizofreni hastalarında anlamlı derecede yüksekti ($p=0,038$).

Tablo 6. Covariant Bekleme Süresi Alındığında Bonferoni Testi ile Düzeltilmiş MMP-9 Ortalama Değerleri

	Mean	Std. Hata	95% Confidence Interval		P
			Alt sınır	Üst sınır	
Şizofreni grubunda Mmp-9	1257,710 ^a	90,241	1079,264	1436,157	0.038
Kontrol grubunda Mmp-9	947,090 ^a	90,241	768,643	1125,536	

a. Modelde görünen ortak değişkenler aşağıdaki değerlerde değerlendirilir:
Bekleme süresi = 128,26

4.4. Şizofreni Grubunun Korelasyon Analizi

Şizofreni hasta grubuna ait parametreler Pearson korelasyon yöntemiyle değerlendirildi. Tablo 7’de ayrıntılı olarak verilen korelasyon analizinde yaş, Hastalık süresi, tedavi dozu, vücut kitle indeksi, CRP, proBDNF, BDNF, tPA, AQP-4, proBDNF/BDNF oranı, PANSS Pozitif Alt Ölçeği Skoru ve PANSS Negatif Alt Ölçeği Skoru karşılaştırıldı. Şizofreni grubunun bekleme süresine göre düzeltilmiş MMP-9’un diğer parametreler ile korelasyonu Tablo 8’de gösterilmiştir.

Şizofreni hastalarının yaşıyla PANSS Pozitif Alt Ölçeği Skoru arasında anlamlı negatif korelasyon vardı ($r=-,259$ $P<0.05$).

Tablo 7. Şizofreni Hasta Grubunun Parametrelerinin Korelasyon Analizi

1-yaş	1											
2-Hastalık süresi	,799**	1										
3-Tedavi dozu+	,058	,192	1									
4-VKİ	,103	,175	,062	1								
5-CRP	,097	,143	,136	,187	1							
6-proBDNF	-,121	-,060	-,036	,052	-,088	1						
7-BDNF	-,151	-,012	,051	,126	,038	,726**	1					
8-Tpa	-,154	-,082	,090	,073	-,019	,735**	,689**	1				
9-AQP-4	,011	,070	,095	,167	-,059	,720**	,557**	,701**	1			
10-proBDNF/BDNF	,027	-,083	-,043	-,109	-,233	,398**	-,288*	,044	,268*	1		
11-PANSS-p	-,259*	-,145	,243*	-,123	,124	-,091	-,053	-,071	-,022	-,045	1	
12-PANSS-n	-,215	-,009	,403**	-,110	,065	,007	,048	,013	,148	-,027	,654**	1

*. Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır; **. Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır; + Klorpromazin eşdeğeri doz (232); VKİ= Vücut Kitle Endeksi; CRP= C-Reaktif Protein; proBDNF= Beyin Türevli Nörotrofik Faktör öncüsü; BDNF= Beyin Türevli Nörotrofik Faktör; tPA= Doku Plazminojen Aktivatörü; MMP-9= Matrix Metalloproteinase 9; AQP-4= Aquaporin 4; PANSS-P= Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğinin Pozitif semptomlar alt grubu; PANSS-N= Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğinin Negatif semptomlar alt grubu

Hastaların tedavi dozuyla PANSS Pozitif Alt Ölçeği Skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde korelasyon vardı ($r=,243$ $P<0.05$). Hastaların tedavi dozuyla PANSS Negatif Alt Ölçeği Skoru arasında da istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde korelasyon vardı ($r=,403$ $P<0.01$). PANSS Negatif Alt Ölçeği Skorunda bu korelasyon daha yüksekti.

ProBDNF düzeyleri BDNF ($r=,726$ $P<0.01$), tPA ($r=,735$ $P<0.01$) ve AQP-4 ($r=,720$ $P<0.01$) düzeyleri ile istatistiksel olarak anlamlı olarak pozitif yönde koreleydi. BDNF düzeyleri tPA ($r=,689$ $P<0.01$) ve AQP-4 ($r=,557$ $P<0.01$) düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı.

TPA düzeyleri ile AQP-4 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde güçlü korelasyon vardı ($r=,701$ $P<0.01$). TPA düzeyleri ile

proBDNF/BDNF oranı arasında korelasyon yoktu ($r = ,044$ $P > 0.05$). AQP-4 düzeyleri ile proBDNF/BDNF oranı arasında pozitif yönde korelasyon vardı ($r = ,268$ $P < 0.05$). CRP düzeyi ile diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı.

Tablo 8. Şizofreni Hastalarda Düzeltilmiş MMP-9'un Diğer Parametreler ile Korelasyonu

Pearson Correlation	r	P
Yaş	-,064	,603
Hastalık Süresi	-,094	,443
VKİ	,069	,571
CRP	-,073	,550
ProBDNF	-,005	,970
BDNF	,067	,586
tPA	-,011	,928
AQP-4	-,038	,757
PANSS-p	-,056	,649
PANSS-n	,051	,674
ProBDNF/BDNF	-,145	,235

VKİ= Vücut Kitle Endeksi; CRP= C-Reaktif Protein; proBDNF= Beyin Türevli Nörotrofik Faktör öncüsü; BDNF= Beyin Türevli Nörotrofik Faktör; tPA= Doku Plazminojen Aktivatörü; MMP-9= Matrix Metalloproteinase 9; AQP-4= Aquaporin 4; PANSS-P= Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğinin Pozitif semptomlar alt grubu; PANSS-N= Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğinin Negatif semptomlar alt grubu

4.5. Kontrol Grubunun Korelasyon Analizi

Kontrol grubunun korelasyon analizi Pearson korelasyon yöntemiyle yapıldı. Tablo 9'da ayrıntılı olarak verilen korelasyon analizinde yaş, VKİ, CRP, proBDNF, BDNF, tPA, MMP-9, AQP-4 ve proBDNF/BDNF değerleri karşılaştırıldı.

Kontrol grubunda yaş VKİ ile pozitif yönde ($r = ,320$ $P < 0.01$), MMP-9 ($r = -,454$ $P < 0.01$) ve AQP-4 ($r = -,238$ $P < 0.05$) değerleri ile negatif yönde anlamlı şekilde ilişkiliydi.

ProBDNF düzeyi BDNF ($r=,460$ $P<0.01$) ve AQP-4 ($r=,522$ $P<0.01$) düzeyi ile anlamlı şekilde pozitif yönde ilişkiliydi. BDNF düzeyi tPA ($r=,447$ $P<0.01$) ve AQP-4 ($r=,392$ $P<0.01$) düzeyi ile anlamlı olarak pozitif yönde ilişkiliydi.

Ayrıca AQP-4 ve tPA ile pozitif yönde anlamlı şekilde koreleydi ($r=,346$ $P<0.01$). TPA ve proBDNF/BDNF istatistiksel düzeyde anlamlı negatif korelasyon göstermekteydi ($r=-,260$ $P<0.05$).

MMP-9 ile proBDNF/BDNF oranı arasında ise anlamlı düzeyde herhangi korelasyon olmadığı bulundu ($r=,088$ $P>0.01$) (Bkz Tablo 9).

Tablo 9. Kontrol Grubunun Parametrelerinin Korelasyon Analizi

Pearson Correlation	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1-Yaş	1								
2-VKİ	,320**	1							
3-CRP	,207	,089	1						
4-proBDNF	-,048	-,057	,071	1					
5-BDNF	,003	,204	-,008	,460**	1				
6-Tpa	-,100	-,014	-,202	,205	,447**	1			
7-MMP-9	-,454**	-,223	-,227	,056	-,041	,185	1		
8-AQP-4	-,238*	,046	-,058	,522**	,392**	,346**	,102	1	
9-ProBDNF/BDNF	-,031	-,192	-,038	,417**	-,516**	-,260*	,088	,089	1

*. Korelasyon $p<0,05$ düzeyinde anlamlıdır. ** Korelasyon $p<0,01$ düzeyinde anlamlıdır.

VKİ= Vücut Kitle Endeksi; CRP= C-Reaktif Protein; proBDNF= Beyin Türevli Nörotrofik Faktör öncüsü; BDNF= Beyin Türevli Nörotrofik Faktör; tPA= Doku Plazminojen Aktivatörü; MMP-9= Matrix Metalloproteinase 9; AQP-4= Aquaporin 4

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda şizofreni hastaları ile kontrol grubunda NVU'nun önemli bileşenlerinden olan astrositlerin fonksiyon göstergesi olarak kabul edilen ve vasküler sisteme verdikleri uç ayaklarında yoğun olarak bulunan AQP-4'ün serum seviyeleri ile NVU üzerinde ve proBDNF 'nin işlenmesinde etkili olan MMP-9 ve tPA'nın, proBDNF ve BDNF'nin, inflamatuvar gösterge olarak CRP'nin serum seviyelerini test etmeyi amaçlamıştık.

Çalışmamızda şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek CRP seviyeleri gözlemledik. CRP yüksekliği birçok çalışmada şizofreni hastalarında bildirilmiştir (233–236). İginç bir şekilde, Finlandiya'da yapılan bir çalışmada, CRP düzeyleri yüksek annelerden doğan çocuklarda psikoz riski yüksek olduğu gösterilmiştir (237).

Artan CRP, şizofreni hastalarında çalışma belleği ve öğrenme yeteneği dahil olmak üzere çoklu bilişsel alanlarda önemli bir düşüşle ilişkilendirilmiştir (236). Artmış CRP düzeylerinin ve müteakip kognitif disfonksiyonun arkasındaki patofizyoloji tam olarak bilinmemekle birlikte bazı çalışmalar, CRP'nin akut inflamatuvar fazlarda NVU'nun yapısını bozduğunu ayrıca nöroinflamasyona neden olduğunu göstermiştir (238).

Yüksek CRP seviyeleri ortamında artan KBB geçirgenliği ile, CRP ve diğer sitokinlerin MSS'e sızması nöroinflamasyona, astrositlerin ve mikrogliaların aktivasyonunun artmasına yol açar (239). Bu sebeple CRP NVU'nun en önemli hücrelerinden olan astrositlerin etkileşimini test ettiğimizde, CRP ve astrositlerin fonksiyon göstergesi olarak kabul edilen AQP-4 arasında negatif yönde düşük bir korelasyon vardı ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmamızda CRP düzeyleri ile PANSS pozitif ve negatif alt ölçekleri arasında anlamlı bir korelasyon yoktu. Bir meta-analizde şizofreni hastalarında hem psikotik atak döneminde hemde stabil dönemde sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek CRP seviyeleri olduğu gösterilmiştir. Ayrıca psikotik atak dönemindeki hastalarla stabil olan hastalar karşılaştırıldığında da CRP düzeylerinde psikotik atak dönemindeki hastalarda anlamlı bir artışı gösterilmiştir. Bu nedenle CRP, hastalığın bir durum belirteci ve bir özellik belirteci olarak düşünülebileceği önerilmiştir. Meta-analizde sadece antipsikotik ilaç kullanan psikotik atak geçiren ve stabilize hastaların arasında CRP seviyelerinde anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (240). CRP seviyeleri ile hastalık semptom şiddeti arasındaki ilişki

antipsikotik tedaviden etkilenebilir. Ancak çalışmamızda tedavi dozu ile CRP arasında bir ilişki gözlemlenmedi. Çalışmamızdaki örneklem büyüklüğü sebebiyle korelasyon elde edilmemiş olabilir. Klinik uygulamada kullanılan antipsikotiklerin inflamatuvar yanıt üzerindeki rolünün değerlendirilmesi için daha uzun süreli araştırmalara ihtiyaç vardır.

Mevcut çalışmada BDNF'nin serum düzeylerinde şizofreni hastalarında kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir azalma vardı. Şizofreni hastalarında BDNF düzeyindeki azalma önceki çalışmalarla uyumludur (146).

Şizofreni hastalarıyla ilgili boylamsal bir çalışmada semptomların şiddeti ile ilişkili olarak BDNF düzeylerinin azaldığı gözlemlenmiştir (241). Ancak çalışmamızda BDNF düzeyleri ile hastalık süresi ve semptomların şiddeti arasında korelasyon gözlemlenmedi bu çalışmamızın kesitsel olmasından kaynaklanabilir. BDNF düzeyleri hem kontrol grubunda hemde şizofreni grubunda proBDNF düzeyleri ile pozitif yönde koreleydi. Bu korelasyon BDNF düşüklüğünün sentez kapasitesinin azalmasıyla açıklanabilir. Buna ek olarak şizofreni hastalarında bu korelasyonun güçlü olması hastalığın sebep ya da sonuçlarından biri olarak genel ya da bölgesel sentez kapasitesinin azaldığını gösterebilir.

Literatürde şizofreni hastalarında pro-BDNF düzeylerini inceleyen çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bazı araştırmalar, hastaların serum pro-BDNF düzeylerinde kontrollere kıyasla farklılıklar göstermediğini ileri sürerken, diğer çalışmalar şizofreni hastalarında azalmış pro-BDNF serum düzeyleri olduğunu ileri sürmektedir (242). Çalışmamızda şizofreni hastalarında anlamlı bir proBDNF düşüklüğü vardı. Bu sonuç da sentez kapasitesindeki azalmanın bir göstergesi olabilir.

Ayrıca mevcut çalışmada proBDNF/BDNF oranı şizofreni hastalarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştı, bu öncesinde değerlendirilen çalışmalarla uyum göstermektedir (243).

Şizofrenide proBDNF/BDNF oranı artıyor gibi görünmektedir. ProBDNF/BDNF oranının artışı sinaptik plastisitede azalma, nöronal canlılıkta azalma gibi birçok patofizyolojik sonuca sebebiyet verebilir (244).

ProBDNF ve BDNF seviyeleri arasındaki denge, beyin gelişiminin belirli aşamalarında değişiklik gösterdiği belirtilmiştir (131). Doğum sonrası erken dönemde daha yüksek bir proBDNF konsantrasyonu rapor edilirken, yetişkinlikte BDNF'nin düzeyinin arttığı bildirilmiştir (245). Ergenlik döneminde proBDNF

düzeylerinin yükselmesi ardından yetişkinlik döneminde BDNF düzeylerinin artması anormal bağlantıların ortadan kaldırılmasının yanı sıra aşırı sayıda olgunlaşan nöronun azalması, hasarlı veya arızalı hücrelerin ortadan kaldırılması gibi süreçlerle nöronal olgunlaşmada rol oynadığı da gösterilmiştir (131). Bu nedenle proBDNF, özellikle gelişim sırasında beyin fonksiyonunu modüle edebilen önemli bir faktör olarak kabul edilebilir; BDNF nöroproteksiyon ve sinaptik plastisite gibi yetişkinlikte meydana gelen süreçler için daha önemlidir. Bu, enflamatuar hücrelerin apoptozda yer alabilmesi gerçeğiyle desteklenmektedir (246).

Ayrıca proBDNF ve BDNF arasındaki dengede proBDNF'ye doğru bir kayma, aşırı apoptozu tetikleyerek sinaptik budamayı şiddetlendirebilir (243). Çalışmamızdaki proBDNF/ BDNF oranının daha yüksek olması bu hipotezi desteklemektedir. Ancak çalışmamız boylamsal bir çalışmada olmadığı için bu oranın proBDNF'ye doğru kayması hastalığın süreç göstergelerinden biri olabileceğini söylemek daha doğru olur.

Ek olarak şizofreni hastalarının sağlıklı kardeşi ile karşılaştırıldığı bir çalışmada proBDNF/BDNF dengesinin hastalarda ve kardeşlerinde istatistiksel olarak benzer olduğu göz önüne alındığında, proBDNF/mBDNF oranı şizofreni için endofenotipik bir özellik olabileceği de öne sürülmüştür (247).

Pro-BDNF/BDNF oranını etkileyebilecek proBDNF'nin hücre dışı proteolitik bölünmesinde rol alan MMP-9 ve tPA 'nı değerlendirilmesinde, öncelikle tPA seviyesini şizofrenide anlamlı şekilde düşük olarak gözlemledik. Mevcut çalışmanın sonuçları, Şizofreni hastalarında daha düşük tPA seviyeleri bildiren önceki çalışmalarla tutarlılık göstermektedir (158).

Şizofrenide bilişsel işlevler ve hafızanın işlenmesindeki bağlanma mekanizmaları bozulur; bu nedenle şizofreni hastalarında azalmış tPA düzeylerinin, BDNF üretimini etkileyerek bu kusurlara aracılık edebileceği önerilse (243) , çalışmamızdaki pro-BDNF/BDNF oranıyla tPA arasındaki kontrollerde olan istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyonun şizofreni hastalarında olmaması hastalık patogenezinde ya da sürecinde tPA nın farklı müdahale yollarını ve proBDNF/BDNF oranının hastalardaki artışının farklı sebeplerini gündeme getirir.

Çalışmalarda, kan örnekleme süresi değişmektedir. Ayırıcılar, kontroller ve kalibrasyon malzemelerinin aynı partisi baştan sona kullanılabileceğinden, günlük analitik varyasyonu en aza indirmek için tüm analizlerin tek partide yapılması tercih edilir. Numuneler genellikle farklı sürelerde dondurularak saklanır, bu da plazma

protein konsantrasyonu ve aktivitesinde değişiklik riski taşır. Bu nedenle, farklı sürelerde donmuş numuneler karşılaştırılabilir olmayabilir (248). Çalışmamızda bakılan parametrelerin bekleme süresinde değerlendirdik. MMP-9 seviyeleri bekleme süresi ile negatif yönde anlamlı bir korelasyon göstermekteydi diğer numunelerde anlamlı bir korelasyon göremedik. Literatürde bulunan bir çalışmada daha MMP-9 ölçümünde numunenin bekleme süresine bağlı bir düşüş bildirilmiştir. MMP-9'un diğer aktivasyon yollarının yanı sıra propeptidin bölünmesi yoluyla kendini aktive edeceği nedeniyle çok kararlı olmaması, sebep olarak gösterilebilir (248,249).

Çalışmamızda Covariant bekleme süresi alındığında Bonferoni testi ile düzeltilmiş MMP-9 seviyeleri şizofreni hastalarında anlamlı şekilde yüksekti. Literatürde çelişkili sonuçlar olsada şizofreni hastalarında MMP-9 için artış bildirilmiştir. İlginç olarak bu artış bilinçsel fonsiyonlarda düşme ve hipokampus hacminin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (207). Çalışmamızda anlamlı bir şekilde artış tesbit ettik. Ancak MMP-9'un periferik seviyeleri beyin parankim ya da ECM'yi yansıtmıyor olabilir, ayrıca MMP-9 yüksekliğinin şizofreni için farklı klinik gidişlerin bir sonucu da olabilir. Beyindeki düşük MMP-9 seviyeleri, şizofreni için bir risk faktörü olabileceği ve çevresel faktörlerle (örneğin, psikososyal stres) kombinasyon halinde, antipsikotik tedaviye duyarlı şizofreni benzeri semptomlara neden olabileceği bildirilmiştir (250).

Yakın tarihli bir meta-analizin, şizofreni hastalarında MMP-9 gen fonksiyonel polimorfizminin herhangi bir üstünlüğünü bildirmemesi (251), MMP-9 polimorfizmlerine sahip hastalarda serum MMP-9 konsantrasyonları için hiçbir farklılık olmaması (252), ayrıca ilk epizot hastalarda kontrollere oranla düşük MMP-9 oranının bildirilmesi (253), MMP-9 yüksekliğinin hastalığın klinik seyirlerinin bir sonucu olmasını destekler. Ancak çalışmamızda MMP-9 seviyeleri ile hastalık süresi, ilaç dozu, PANSS Pozitif Alt Ölçeği Skoru ve PANSS Negatif Alt Ölçeği Skoru gibi klinik seyirle ilgili parametreler arasında bir korelasyon gözlemlemedik. Çalışma evreni sayısından bu korelasyonların etkilenmiş olması muhtemeldir.

TPA'da olduğu gibi proBDNF/BDNF oranı ile MMP-9 arasında korelasyon yoktu, şizofrenide proBDNF/BDNF oran düşüklüğü için hücre içi proteaz aktivitesi değerlendirilebilir.

Çalışmamızda şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı serum AQP-4 seviyelerinde düşüklük bulduk. Bildiğimiz kadarıyla

araştırmamız şizofreni hatalarında düşük serum AQP-4 düzeyini gösteren ilk çalışmadır. Şizofreni için yapılan birkaç genom tarama çalışması, insan AQP4 geninin bulunduğu 18q kromozomu üzerinde anlamlı bir bağlantı olduğunu ortaya çıkardı (254). Bir başka çalışmada AQP4 gen polimorfizmleri ile şizofreni arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir (227,229). AQP4 genindeki risk varyantları, şizofreni hastalarında yüksek S100B seviyesi ve daha fazla negatif semptom şiddeti ile ilişkilidir (227,229). Ayrıca AQP4 polimorfizminin gerekli antipsikotik ilaç dozunu etkileyebileceği bulunmuştur (255).

AQP4 düzeylerini tanımlayan bir çalışmada serum AQP4 düzeyleri ne kadar düşükse, İntraserebral kanamalı hastalarda serebral mikro kanama sayısının o kadar yüksek olduğu gösterildi (223). Diğer bir çalışmada kronik uykusuzluğu olanlarda serum AQP4, düzeylerinin sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede düşük olduğu bulundu (222). Beyindeki protein seviyesi değişiklikleri kısmen kana yansiyabilir, ancak serum AQP4'lerin kesin kaynağı netleştirilmemiştir. Olası bir açıklama, AQP4'leri içeren beyin kaynaklı veziküllerin varlığıdır. Astrosit fonksiyonu azaldığında, AQP4 içeren daha az beyin kaynaklı vezikül salınır ve bu da daha düşük serum konsantrasyonlarına yol açabilir.

AQP4, astrosit fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. AQP-4 düzensizlikleri astrosit disfonksiyonuna işaret etmektedir (220). AQP4'ü, astrositik disfonksiyon göstergesi olarak düşünürsek şizofreninin patogeneğinde yer alabilir. Birçok çalışmada astrositlerin sadece şizofreni değil; inme, epilepsi ve alzheimer hastalığı gibi diğer nöropsikiyatrik hastalıkların patogenizindeki rolü yer almıştır (256).

Şizofrenide gözlemlenen astroglial değişiklikler, çoğunlukla nörotransmisyonun astrosit aracılı bozulmasına odaklanmıştır. Sinaptik modülasyon ve enerji metabolizmasındaki iyi belgelenmiş rollerinin ötesinde, kılcal damarların yakınındaki astrositler, beyin vaskülarizasyonunu modüle ederek ve önemli bir enflamatuar sitokin kaynağı olarak hizmet ederek KBB önemli bir bileşeni olarak işlev görür (255–257) .

Çalışmamızda hem şizofreni hastalarında hemde sağlıklı kontrollerde AQP-4 ile proBDNF ve BDNF arasında istatistiksel olarak anlamlı güçlü korelasyon tesbit ettik. Astrositlerin sinaptik etkinliğin modülasyonunda özellikle önemli bir rol oynayan proBDNF ve BDNF'yi ürettiği, ECM'de ya da sinaptik aralıktaki

proBDNF'yi alıp geri dönüştürdüğü bildirilmiştir. Ayrıca, astrositik TRK reseptörlerine bağlanan BDNF'nin, astrositik morfolojiyi kontrol eden ve nöronal uyarılabilirliği etkileyen spesifik hücre içi yolları aktive edebileceği de bildirilmiştir (258). Çalışmamızdaki şizofreni hastalarında proBDNF ve BDNF düşüklüğünün altında yatan mekanizma AQP-4 düşüklüğü dolayısıyla astrosit disfonksiyonu olabilir ya da BDNF düşüklüğü astrosit disfonksiyonuna sebep olabilir.

Çalışmamızda ayrıca hem sağlıklı kontrol grubunda hemde şizofreni hastalarında tPA'nın proBDNF, BDNF ve AQP-4 ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı güçlü korelasyonu olduğunu tesbit ettik. Önceki çalışmalarda astrositlerin modülasyonunda tPA'nın rolüne işaret etmektedir. Bunlardan biri sinir sisteminde tPA'nın bozulmuş seviyelerinin, nörit büyümesinin inhibisyonu ile sonuçlanmasıdır (166,259).

TPA'nın nörit büyümesi üzerindeki etkisi, muhtemelen plazminin tPA ile indüklenen proteolitik aktivasyonundan ve ardından ECM'nin plazmin tarafından bozunmasından kaynaklanmaktadır. Gelişmekte olan beyin dokusunda astrositler tPA ile modüle edilebilen yüksek plastisite ile karakterize edilir; bu nedenle, astrositlerde hem fazla hem de azalmış tPA, nöronal gelişimi değiştirdiğinden, muhtemelen nöronların normal gelişimleri için ihtiyaç duyduğu optimal astrositlerden salınan ECM seviyelerini etkileyerek, tPA seviyelerinin sıkı bir şekilde düzenlenmesi gerekir. Ayrıca kortikal astrositlerden tPA kaynaklı TNF-a salınımı, astrositlerin aktivasyonlarını tetikleyebileceği ve NVU'deki AQP-4'ü arttırabileceği bildirilmiştir (166).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada sistemik dolaşımdaki tPA'nın, fare somatosensoriyel korteksinin aktivasyonu ile indüklenen serebral kan akışı artışını güçlendirebildiğini ve bu etkiye, endotelyal bölgede eksprese edilen NMDAR'ın tPA'ya bağlı aktivasyonunun aracılık ettiği gösterilmiştir. Bu artış somatosensoriyel korteksin dinlenme durumunda olmamıştır. Bu veriler dolaşımdaki tPA'nın nörovasküler eşleşmeyi (NVC) etkileyebileceğine dair kanıt sağlar (260).

Şizofrenideki yapısal ve işlevsel bağlantısal değişiklikler ve bunların vasküler bağlantısıyla ilişkisinin bozulması gündemdedir (261). NVC olarak da bilinen fonksiyonel hipereminin kontrolünün, NVU'nin hemen hemen tüm hücrelerini

(nöronlar, astrositler, vasküler düz kas hücreleri, perisitler ve endotel hücreleri) kapsadığı bildirilmiştir(260).

Çalışmamızda tPA ‘nın AQP-4, ProBDNF ve BDNF ile pozitif korelasyonu tPA ‘nın NVC’deki rolüyle açıklanabilir. NVC’nin bozukluğu nöronal canlılığı azaltıp hastalardaki proBDNF ve BDNF’nin düşük olmasının altında yatan mekanizma olabilir. Ayrıca AQP-4 düşüklüğünü astrosit disfonksiyonu olarak kabul edersek şizofreni hastalarında astrosit disfonksiyonu ile NVC kusuru öne çıkabilir. Sonuç olarak şizofreni hastalığında NVC’de bozukluk olduğunu bunun altında yatan mekanizmalarda tPA ‘nında yer aldığını söyleyebiliriz. Ancak mekanizmaların daha belirgin açıklanması için daha ayrıntılı çalışmalara gereksinim olduğu açıktır.

Muhtemelen şizofrenide NVU’de bozukluk söz konusu, AQP-4, tPA düşüklüğü buna kanıt sağlar ancak bunun neden mi sonuç mu olduğunu söyleyemeyiz, bunun ve şizofreni patofizyolojisini açıklamak için NVU üzerindeki çalışmalara odaklanmanın önemini vurguluyoruz, Astrosit disfonksiyonunu ve NVU’yi değerlendirmek için tPA ve AQP-4 önemli bir aday belirteç gibi görünmektedir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı kesitsel olmasıdır. Şizofreni hem genetik hem çevresel faktörlerden etkilenen, tam olarak aydınlığa kavuşmamış, karmaşık bir fizyopatolojiye sahiptir. Bu sebeple hastalığın fizyopatolojik aydınlığa kavuşması için boylamsal çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda kronik şizofreni hastalarının oranı fazlaydı. Erken tanı şizofreni hastaları ve kronik hastalar üzerinde değerlendirme yapamadık. Değerlendirdiğimiz parametreler hastalığın klinik seyrinin bir sonucu olabilir.

Değerlendirdiğimiz MMP-9, proBDNF, BDNF, AQP4 ve tPA parametreleri serum örneklerinde çalışılmıştır. Dolayısıyla beyin parankimini tam yansıtmıyor olabilir. Ayrıca beyin bölgelerinde farklılıklarda gösteriyor olabilir. Yaş ve cinsiyet gibi sosyodemografik özellikleri, VKİ, sigara içimi gibi bu değerleri etkileyebilecek faktörleri benzer sağlıklı kontrol grubunda çalışmış olsakta özellikle MMP-9 ve tPA serum örnekleri birçok faktörden etkilenebilir. MMP-9 serum örnekleri bekletilme süresinden etkilenmişti.

ProBDNF BDNF dönüşümünde MMP-9 ve tPA’yı değerlendirdik. Hücre içi enzimleri gibi bu dönüşümdeki diğer parametreleri değerlendirmedik. Ayrıca inflamasyon göstergesi olarak sadece CRP değerlendirdik. İmmun sistemin parametreler olan etkisini diğer parametreler üzerinden değerlendirmedik.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya katılan şizofreni hastalarının yaş ortalaması 41 yaş, kontrol grubunun yaş ortalaması 41 idi.
2. Şizofreni hastalarının %57,1'i erkek (n=40), %42,9'u kadın (n=30); sağlıklı kontrol grubunun %57,1'i erkek (n=40), %42,9'u kadın (n=30) idi.
3. İntihar öyküsü şizofreni hastalarında daha yüksekti (P=0.006).
4. Şizofreni hastalarında serum CRP değerleri sağlıklı kontrollere göre daha yüksekti (P=0.001).
5. Şizofreni hastalarında serum MMP-9 değerleri sağlıklı kontrollere göre daha yüksekti (P=0.04).
6. Sağlıklı kontrollerde serum proBDNF değerleri şizofreni hastalarına göre daha yüksekti (P=0.001).
7. Sağlıklı kontrollerde serum BDNF değerleri şizofreni hastalarına göre daha yüksekti (P<0.001).
8. Şizofreni hastalarında serum proBDNF/BDNF oranı sağlıklı kontrollere göre daha yüksekti (P=0.015).
9. Sağlıklı kontrollerde serum tPA değerleri şizofreni hastalarına göre daha yüksekti (P<0.001).
10. Sağlıklı kontrollerde serum AQP-4 değerleri şizofreni hastalarına göre daha yüksekti (P<0.001).
11. Şizofreni hastalarında yaşla PANSS pozitif semptom alt öçeği yaşla negatif yönde koreleydi (r= -,259 P<0.05).
12. Şizofreni hastalarında serum proBDNF değeri serum BDNF değeri ile pozitif yönde koreleydi (r= ,726 P<0.01).
13. Şizofreni hastalarında serum proBDNF değeri serum tPA değeri ile pozitif yönde koreleydi (r= ,735 P<0.01).
14. Şizofreni hastalarında serum proBDNF değeri serum AQP-4 değeri ile pozitif yönde koreleydi (r= ,720 P<0.01).
15. Şizofreni hastalarında serum BDNF değeri serum tPA değeri ile pozitif yönde koreleydi (r= ,689 P<0.01).

16. Şizofreni hastalarında serum BDNF değeri serum AQP-4 değeri ile pozitif yönde koreleydi ($r = ,557$ $P < 0.01$).
17. Şizofreni hastalarında serum tPA değeri serum AQP-4 değeri ile pozitif yönde koreleydi ($r = ,701$ $P < 0.01$).
18. Sağlıklı kontrollerde serum VKİ yaşla pozitif yönde koreleydi ($r = ,320$ $P < 0.01$).
19. Sağlıklı kontrollerde serum MMP-9 yaşla negatif yönde koreleydi ($r = -,454$ $P < 0.01$).
20. Sağlıklı kontrollerde serum AQP-4 yaşla negatif yönde koreleydi ($r = -,238$ $P < 0.05$).
21. Sağlıklı kontrollerde serum proBDNF serum BDNF değeri ile pozitif yönde koreleydi ($r = ,460$ $P < 0.01$).
22. Sağlıklı kontrollerde serum proBDNF serum AQP-4 değeri ile pozitif yönde koreleydi ($r = ,522$ $P < 0.01$).
23. Sağlıklı kontrollerde serum BDNF serum tPA değeri ile pozitif yönde koreleydi ($r = ,447$ $P < 0.01$).
24. Sağlıklı kontrollerde serum BDNF serum AQP-4 değeri ile pozitif yönde koreleydi ($r = ,392$ $P < 0.01$).
25. Sağlıklı kontrollerde serum tPA serum AQP-4 değeri ile pozitif yönde koreleydi ($r = ,346$ $P < 0.01$).
26. Sağlıklı kontrollerde serum proBDNF/BDNF serum tPA değeri ile negatif yönde koreleydi ($r = -,360$ $P < 0.05$).

7. ÖNERİLER

1. Şizofreni hem genetik hem çevresel faktörlerden etkilenen tam olarak aydınlığa kavuşmamış, karmaşık bir fizyopatolojiye sahiptir. Bununla beraber sinaptik bağlantı bozukluğunun patolojideki önemi açıktır. Sinaptik iletimdeki patolojiyi andınlatacak boylamsal çalışmalara ihtiyaç vardır.
2. NVU sinaptik iletimde ve nörogelişimde önemli yer tutar. Bu yüzden birçok nöropsikiyatrik patolojide gündeme gelmektedir. Şizofreni fizyopatolojinde sinaptik iletimi anlamamız için NVU'yle ilgili çalışmalarımızı artırmamız gerektiği kanaatindeyiz.
3. NVU en önemli hücrelerinden olan astrositler ilk hedeflerimizden biri olabilir. Astrositlerin bu süreçteki rolünde uç ayaklarında ifade edilen AQP-4'ün önemli olduğu kanaatindeyiz. AQP-4'ün fizyolojisini ve hastalığındaki rolünü anlamak için daha fazla araştırma gerekmektedir.
4. Şizofreni hastalarında proBDNF ve BDNF düzeyleri azalmaktadır, bunun altında yatan mekanizma ya da bunun sonucu NVU patolojisi olabilir. Ayrıca şizofreni hastalarının serum değerlerinde proBDNF/BDNF oranının artması, proBDNF'nin BDNF'ye dönüşümünde de kusur olabileceğini düşündürmektedir. Bunu değerlendirmek için daha ileriki çalışmalara ihtiyacımız var.
5. Değerlendirilen serum parametrelerinin beyin parakimini yansıtır yansıtmadığının açığa kavuşturulmasının, şizofreni çalışmalarındaki hipotezlerin ve hastalık belirteçlerinin araştırılmasına daha fazla katkısı olacağı kanaatindeyiz.
6. MMP-9 ve tPA gibi enzimler NVU'de hem fizyolojik hemde patolojik birçok süreçte yer alabilir. Serumda bakılan değerlerinin beyin parankiminden daha NVU ile ilişkili olacağı kanaatindeyiz.

8. KAYNAKÇA

1. MacDonald AW, Schulz SC. What we know: findings that every theory of schizophrenia should explain. *Schizophr Bull.* 2009 May;35(3):493–508.
2. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, ‘just the facts’ 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res.* 2009 May;110(1–3):1–23.
3. Siever LJ, Davis KL. The Pathophysiology of Schizophrenia Disorders: Perspectives from the Spectrum. *American Journal of Psychiatry.* 2004 Mar 1;161(3):398–413.
4. Keshri N, Nandeesh H. Dysregulation of Synaptic Plasticity Markers in Schizophrenia. *Indian Journal of Clinical Biochemistry.* 2023 Jan 25;38(1):4–12.
5. Chelini G, Pantazopoulos H, Durning P, Berretta S. The tetrapartite synapse: a key concept in the pathophysiology of schizophrenia. *Eur Psychiatry.* 2018 Apr 1;50:60.
6. Dityatev A, Rusakov DA. Molecular signals of plasticity at the tetrapartite synapse. *Curr Opin Neurobiol.* 2011 Apr;21(2):353–9.
7. Araque A, Parpura V, Sanzgiri RP, Haydon PG. Tripartite synapses: Glia, the unacknowledged partner. *Trends Neurosci.* 1999 May 1;22(5):208–15.
8. Dityatev A, Seidenbecher CI, Schachner M. Compartmentalization from the outside: The extracellular matrix and functional microdomains in the brain. *Trends Neurosci.* 2010;33(11):503–12.
9. De Luca C, Colangelo AM, Virtuoso A, Alberghina L, Papa M. Neurons, Glia, Extracellular Matrix and Neurovascular Unit: A Systems Biology Approach to the Complexity of Synaptic Plasticity in Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 24;21(4):1539.
10. Segarra M, Aburto MR, Hefendehl J, Acker-Palmer A. Neurovascular Interactions in the Nervous System. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2019;
11. Liebner S, Dijkhuizen RM, Reiss Y, Plate KH, Agalliu D, Constantin G. Functional morphology of the blood-brain barrier in health and disease. *Acta Neuropathol.* 2018 Mar 1;135(3):311.
12. Puvogel S, Palma V, Sommer IEC. Brain vasculature disturbance in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry.* 2022 May 1;35(3):146–56.
13. Futtrup J, Margolinsky R, Benros ME, Moos T, Røusboe LJ, Rungby J, et al. Blood-brain barrier pathology in patients with severe mental disorders: a systematic review and meta-analysis of biomarkers in case-control studies. *Brain Behav Immun Health.* 2020 Jul 1;6.
14. Fond G, Lançon C, Korchia T, Auquier P, Boyer L. The Role of Inflammation in the Treatment of Schizophrenia. *Front Psychiatry.* 2020 Mar 18;11:160.

15. Kalinowski A, Liliental J, Anker LA, Linkovski O, Culbertson C, Hall JN, et al. Increased activation product of complement 4 protein in plasma of individuals with schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2021 Dec 1;11(1).
16. Wang M, Xie Y, Qin D. Proteolytic cleavage of proBDNF to mBDNF in neuropsychiatric and neurodegenerative diseases. *Brain Res Bull*. 2021 Jan 1;166:172–84.
17. Murphy CE, Kondo Y, Walker AK, Rothmond DA, Matsumoto M, Shannon Weickert C. Regional, cellular and species difference of two key neuroinflammatory genes implicated in schizophrenia. *Brain Behav Immun*. 2020 Aug 1;88:826–39.
18. de Oliveira Figueiredo EC, Calì C, Petrelli F, Bezzi P. Emerging evidence for astrocyte dysfunction in schizophrenia. *Glia*. 2022 Sep 1;70(9):1585–604.
19. Gómez-Benito J, Guilera G, Barrios M, Rojo E, Pino O, Gorostiaga A, et al. Beyond diagnosis: the Core Sets for persons with schizophrenia based on the World Health Organization's International Classification of Functioning, Disability, and Health. <https://doi.org/101080/0963828820171356384>. 2017 Nov 6;40(23):2756–66.
20. Orsolini L, Pompili S, Volpe U. Schizophrenia: A Narrative Review of Etiopathogenetic, Diagnostic and Treatment Aspects. *J Clin Med*. 2022 Sep 1;11(17).
21. Green MF, Lee J, Wynn JK. Experimental approaches to social disconnection in the general community: can we learn from schizophrenia research? *World Psychiatry*. 2020 Jun 1;19(2):177–8.
22. O. Öztürk. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları . . 2018;15. baskı.
23. Kuhn R, Cahn CH. Eugen Bleuler's concepts of psychopathology. *Hist Psychiatry*. 2004 Sep 1;15(59 Pt 3):361–6.
24. Jablensky A. The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues Clin Neurosci*. 2010 Jan 1;12(3):271–87.
25. Feighner JP, Robins E, Guze SB, Woodruff RA, Winokur G, Munoz R. Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry*. 1972;26(1):57–63.
26. Andreasen NC. A unitary model of schizophrenia: Bleuler's 'fragmented phrene' as schizencephaly. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 Sep;56(9):781–7.
27. Roberts DF. Schizophrenia: The Epigenetic Puzzle. By I. I. Gottesman and J. Shields. Cambridge University Press: Cambridge. 1982. *Psychol Med*. 1983 Aug;13(3):690–2.
28. Stone WS, Hsi X, Giuliano AJ, Tan L, Zhu S, Li L, et al. Are neurocognitive, clinical and social dysfunctions in schizotaxia reversible pharmacologically?: Results from the Changsha study. *Asian J Psychiatr*. 2012 Mar 3;5(1):73.

29. Gur RE. Considering alternatives to the schizophrenia construct. *Schizophr Res.* 2022;242:49–51.
30. Fişar Z. Biological hypotheses, risk factors, and biomarkers of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2023 Jan 10;120:110626.
31. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev.* 2008 Nov;30(1):67–76.
32. Kocal Y, Karakuş G, Sert D, Üriversitesi Tıp Fakültesi Ç, Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı R. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi Schizophrenia: Etiology, Clinical Features and Treatment. *Archives Medical Review Journal Arşiv Kaynak Tarama Dergisi Archives Medical Review Journal.* 2017;26(2):251–67.
33. Jongsma HE, Turner C, Kirkbride JB, Jones PB. International incidence of psychotic disorders, 2002-17: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health.* 2019 May 1;4(5):e229–44.
34. Binbay T, Ulaş H, Alptekin K, Elbi H. Psychotic disorders among immigrants from Turkey in Western Europe: An overview of incidences, prevalence estimates, and admission rates. *Türk Psikiyatri Dergisi.* 2012 Mar;23(1):53–62.
35. Grossman LS, Harrow M, Rosen C, Faull R, Strauss GP. Sex differences in schizophrenia and other psychotic disorders: a 20-year longitudinal study of psychosis and recovery. *Compr Psychiatry.* 2008 Nov;49(6):523–9.
36. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease Curriculum in Cardiology. *Am Heart J.* 2005;150:1115–21.
37. Henriksen MG, Nordgaard J, Jansson LB. Genetics of Schizophrenia: Overview of Methods, Findings and Limitations. *Front Hum Neurosci.* 2017 Jun 22;11.
38. Harrison PJ, Weinberger DR. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry.* 2005 Jan;10(1):40–68.
39. Kloiber S, Rosenblatt JD, Husain MI, Ortiz A, Berk M, Quevedo J, et al. Neurodevelopmental pathways in bipolar disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020 May 1;112:213–26.
40. de Sousa TR, Telles Correia D, Novais F. Exploring the Hypothesis of a Schizophrenia and Bipolar Disorder Continuum: Biological, Genetic and Pharmacologic Data. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2021 Sep 3;22(2):161–71.
41. Freedman R, Leonard S, Olincy A, Kaufmann CA, Malaspina D, Robert Cloninger C, et al. Evidence for the multigenic inheritance of schizophrenia. *Am J Med Genet.* 2001 Dec 8;105(8):794–800.

42. Cardno AG, Gottesman II. Twin Studies of Schizophrenia: From Bow-and-Arrow Concordances to Star Wars Mx and Functional Genomics. *J Med Genet (Semin Med Genet)*. 2000;97:12–7.
43. Charney E. Behavior genetics and postgenomics. *Behav Brain Sci*. 2012 Oct;35(5):331–58.
44. Ripke S, Neale BM, Corvin A, Walters JTR, Farh KH, Holmans PA, et al. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014 Jul 24;511(7510):421–7.
45. Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJ. Schizophrenia. *The Lancet*. 2022 Jan 29;399(10323):473–86.
46. Mealer RG, Williams SE, Noel M, Yang B, D’Souza AK, Nakata T, et al. The schizophrenia-associated variant in SLC39A8 alters protein glycosylation in the mouse brain. *Mol Psychiatry*. 2022 Mar 1;27(3):1405–15.
47. Roberts RC. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: With a focus on postmortem studies. *Mitochondrion*. 2021 Jan 1;56:91–101.
48. Suárez-Méndez S, García-de la Cruz DD, Tovilla-Zárate CA, Genis-Mendoza AD, Ramón-Torres RA, González-Castro TB, et al. Diverse roles of mtDNA in schizophrenia: Implications in its pathophysiology and as biomarker for cognitive impairment. *Prog Biophys Mol Biol*. 2020 Sep 1;155:36–41.
49. Grayson DR. Schizophrenia and the epigenetic hypothesis. *Epigenomics*. 2010 Jun;2(3):341–4.
50. Negrón-Oyarzo I, Lara-Vásquez A, Palacios-García I, Fuentealba P, Aboitiz F. Schizophrenia and reelin: a model based on prenatal stress to study epigenetics, brain development and behavior. *Biol Res*. 2016 Jan 6;49(1).
51. Thomas EA. Histone Posttranslational Modifications in Schizophrenia. *Adv Exp Med Biol*. 2017;978:237–54.
52. Hannon E, Dempster EL, Mansell G, Burrage J, Bass N, Bohlken MM, et al. DNA methylation meta-analysis reveals cellular alterations in psychosis and markers of treatment-resistant schizophrenia. *Elife*. 2021 Feb 1;10:1–53.
53. Merikangas AK, Shelly M, Knighton A, Kotler N, Tanenbaum N, Almasy L. What genes are differentially expressed in individuals with schizophrenia? A systematic review. *Mol Psychiatry*. 2022 Mar 1;27(3):1373–83.
54. Owen MJ, O’Donovan MC, Thapar A, Craddock N. Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2011 Mar;198(3):173–5.
55. Reichard J, Zimmer-Bensch G. The Epigenome in Neurodevelopmental Disorders. *Front Neurosci*. 2021 Nov 3;15.
56. Lewis DA. Neuroplasticity of excitatory and inhibitory cortical circuits in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11(3):269–80.

57. Keshavan M, Lizano P, Prasad K. The synaptic pruning hypothesis of schizophrenia: promises and challenges. *World Psychiatry*. 2020 Feb 1;19(1):110–1.
58. Selemon LD, Goldman-Rakic PS. The reduced neuropil hypothesis: A circuit based model of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999 Jan 1;45(1):17–25.
59. Davis J, Eyre H, Jacka FN, Dodd S, Dean O, McEwen S, et al. A review of vulnerability and risks for schizophrenia: Beyond the two hit hypothesis HHS Public Access. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;65:185–94.
60. Keshavan MS, Mehta UM, Padmanabhan JL, Shah JL. Dysplasticity, metaplasticity and schizophrenia: Implications for risk, illness and novel interventions. *Development and Psychopathology* . 2015;27.
61. Guterman Y, Ataria Y, Silverstein SM. The Imbalanced Plasticity Hypothesis of Schizophrenia-Related Psychosis: A Predictive Perspective. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2021 Aug 1;21(4):679–97.
62. Friston KJ. Schizophrenia and the disconnection hypothesis. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1999;395(395):68–79.
63. van den Heuvel MP, Mandl RCW, Scheeuwe T, Kahn W, Kahn RS, Pol HEH. Dysfunctional connectivity in schizophrenia. *World Psychiatry*. 2002 Apr;1(2):66.
64. Durany N, Michel T, Zöchling R, Boissl KW, Cruz-Sánchez FF, Riederer P, et al. Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin 3 in schizophrenic psychoses. *Schizophr Res*. 2001 Oct 1;52(1–2):79–86.
65. Dienel SJ, Lewis DA. Alterations in cortical interneurons and cognitive function in schizophrenia. *Neurobiol Dis*. 2019 Nov 1;131:104208.
66. Tendilla-Beltrán H, Sanchez-Islas N del C, Marina-Ramos M, Leza JC, Flores G. The prefrontal cortex as a target for atypical antipsychotics in schizophrenia, lessons of neurodevelopmental animal models. *Prog Neurobiol*. 2021 Apr 1;199.
67. Stahl SM. Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS Spectr*. 2018 Jun 1;23(3):187–91.
68. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*. 1991;148(11):1474–86.
69. Carlsson A. Network interactions in schizophrenia — therapeutic implications. *Brain Res Rev*. 2000 Mar;31(2–3):342–9.
70. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophr Bull*. 2009 May;35(3):549–62.
71. Howes OD, Murray RM. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet*. 2014;383(9929):1677–87.
72. Howes OD, McCutcheon R, Owen MJ, Murray RM. The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2017 Jan 1;81(1):9–20.

73. Guerrin CGJ, Doorduyn J, Sommer IE, de Vries EFJ. The dual hit hypothesis of schizophrenia: Evidence from animal models. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021 Dec 1;131:1150–68.
74. Howes OD, Kambeitz J, Kim E, Stahl D, Slifstein M, Abi-Dargham A, et al. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 Aug;69(8):776–86.
75. McCutcheon RA, Abi-Dargham A, Howes OD. Schizophrenia, Dopamine and the Striatum: From Biology to Symptoms. *Trends Neurosci*. 2019 Mar 1;42(3):205–20.
76. Grinchii D, Dremencov E. Mechanism of Action of Atypical Antipsychotic Drugs in Mood Disorders. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 2;21(24):1–15.
77. Moncrieff J. A critique of the dopamine hypothesis of schizophrenia and psychosis. *Harv Rev Psychiatry*. 2009;17(3):214–25.
78. Uno Y, Coyle JT. Glutamate hypothesis in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019 May 1;73(5):204–15.
79. Marques TR, Ashok AH, Angelescu I, Borgan F, Myers J, Lingford-Hughes A, et al. GABA-A receptor differences in schizophrenia: a positron emission tomography study using [11C]Ro154513. *Molecular Psychiatry* 2020 26:6. 2020 Apr 15;26(6):2616–25.
80. Egerton A, Grace AA, Stone J, Bossong MG, Sand M, McGuire P. Glutamate in schizophrenia: Neurodevelopmental perspectives and drug development. *Schizophr Res*. 2020 Sep 1;223:59–70.
81. Deutsch SI, Rosse RB, Schwartz BL, Mastropalo J. A revised excitotoxic hypothesis of schizophrenia: therapeutic implications. *Clin Neuropharmacol*. 2001;24(1):43–9.
82. Palaniyappan L, Sabesan P, Li X, Luo Q. Schizophrenia Increases Variability of the Central Antioxidant System: A Meta-Analysis of Variance From MRS Studies of Glutathione. *Front Psychiatry*. 2021 Nov 30;12.
83. Snyder MA, Gao WJ. NMDA receptor hypofunction for schizophrenia revisited: Perspectives from epigenetic mechanisms. *Schizophr Res*. 2020 Mar 1;217:60–70.
84. Wu Q, Huang J, Wu R. Drugs Based on NMDAR Hypofunction Hypothesis in Schizophrenia. *Front Neurosci*. 2021 Apr 12;15.
85. Kim SY, Kaufman MJ, Cohen BM, Coyle JT, Du F, Öngür D. In Vivo Brain Glycine and Glutamate Concentrations in Patients With First-Episode Psychosis Measured by Echo Time-Averaged Proton Magnetic Resonance Spectroscopy at 4T. *Biol Psychiatry*. 2018 Mar 15;83(6):484–91.
86. Eggers AE. A serotonin hypothesis of schizophrenia. *Med Hypotheses*. 2013 Jun;80(6):791–4.

87. Yang X, Li M, Jiang J, Hu X, Qing Y, Sun L, et al. Dysregulation of phospholipase and cyclooxygenase expression is involved in Schizophrenia. *EBioMedicine*. 2021 Feb 1;64.
88. Boison D, Singer P, Shen HY, Feldon J, Yee BK. Adenosine hypothesis of schizophrenia--opportunities for pharmacotherapy. *Neuropharmacology*. 2012 Mar;62(3):1527–43.
89. Garani R, Watts JJ, Mizrahi R. Endocannabinoid system in psychotic and mood disorders, a review of human studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021 Mar 2;106.
90. Morris G, Sominsky L, Walder KR, Berk M, Marx W, Carvalho AF, et al. Inflammation and Nitro-oxidative Stress as Drivers of Endocannabinoid System Aberrations in Mood Disorders and Schizophrenia. *Mol Neurobiol*. 2022 Jun 26;59(6):3485–503.
91. Belbasis L, Köhler CA, Stefanis N, Stubbs B, van Os J, Vieta E, et al. Risk factors and peripheral biomarkers for schizophrenia spectrum disorders: an umbrella review of meta-analyses. *Acta Psychiatr Scand*. 2018 Feb 1;137(2):88–97.
92. Altamura AC, Pozzoli S, Fiorentini A, Dell’Osso B. Neurodevelopment and inflammatory patterns in schizophrenia in relation to pathophysiology. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013 Apr 5;42:63–70.
93. Smith RS, Maes M. The macrophage-T-lymphocyte theory of schizophrenia: additional evidence. *Med Hypotheses*. 1995;45(2):135–41.
94. Anderson G, Maes M. Schizophrenia: linking prenatal infection to cytokines, the tryptophan catabolite (TRYCAT) pathway, NMDA receptor hypofunction, neurodevelopment and neuroprogression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013 Apr 5;42:5–19.
95. Bloomfield PS, Selvaraj S, Veronese M, Rizzo G, Bertoldo A, Owen DR, et al. Microglial activity in people at ultra high risk of psychosis and in schizophrenia: An [11C]PBR28 PET brain imaging study. *American Journal of Psychiatry*. 2016 Jan 1;173(1):44–52.
96. Howes O, McCutcheon R, Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. *J Psychopharmacol*. 2015;29(2):97–115.
97. Dietz AG, Goldman SA, Nedergaard M. Glial cells in schizophrenia: a unified hypothesis. *Lancet Psychiatry* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2022 Oct 24];7(3):272–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31704113/>
98. Müller N. Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations. *Schizophr Bull*. 2018 Aug 20;44(5):973–82.
99. Bechter K. The Challenge of Assessing Mild Neuroinflammation in Severe Mental Disorders. *Front Psychiatry*. 2020 Aug 20;11.
100. Roomruangwong C, Noto C, Kanchanatawan B, Anderson G, Kubera M, Carvalho AF, et al. The Role of Aberrations in the Immune-Inflammatory Response System (IRS) and the Compensatory Immune-Regulatory Reflex System (CIRS) in Different Phenotypes of

Schizophrenia: the IRS-CIRS Theory of Schizophrenia. *Mol Neurobiol.* 2020 Feb 1;57(2):778–97.

101. Comer AL, Carrier M, Tremblay MÈ, Cruz-Martín A. The Inflamed Brain in Schizophrenia: The Convergence of Genetic and Environmental Risk Factors That Lead to Uncontrolled Neuroinflammation. *Front Cell Neurosci.* 2020 Aug 27;14.
102. Harrell CR, Volarevic A, Djonov V, Volarevic V. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes as New Remedy for the Treatment of Neurocognitive Disorders. *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 1;22(3):1–13.
103. Murray AJ, Rogers JC, Katshu MZUH, Liddle PF, Uptegrove R. Oxidative Stress and the Pathophysiology and Symptom Profile of Schizophrenia Spectrum Disorders. *Front Psychiatry.* 2021 Jul 22;12.
104. Vallée A. Neuroinflammation in Schizophrenia: The Key Role of the WNT/ β -Catenin Pathway. *Int J Mol Sci.* 2022 Mar 1;23(5).
105. Sullivan EM, O'Donnell P. Inhibitory interneurons, oxidative stress, and schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2012 May;38(3):373–6.
106. Guidotti A, Auta J, Davis JM, Gerevini VD, Dwivedi Y, Grayson DR, et al. Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder: a postmortem brain study. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57(11):1061–9.
107. Maas DA, Vallès A, Martens GJM. Oxidative stress, prefrontal cortex hypomyelination and cognitive symptoms in schizophrenia. *Transl Psychiatry.* 2017;7(7).
108. Palaniyappan L, Park MTM, Jeon P, Limongi R, Yang K, Sawa A, et al. Is There a Glutathione Centered Redox Dysregulation Subtype of Schizophrenia? *Antioxidants (Basel).* 2021 Nov 1;10(11).
109. Morris G, Walder K, Berk M, Carvalho AF, Marx W, Bortolasci CC, et al. Intertwined associations between oxidative and nitrosative stress and endocannabinoid system pathways: Relevance for neuropsychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2022 Mar 2;114.
110. Insel BJ, Schaefer CA, McKeague IW, Susser ES, Brown AS. Maternal iron deficiency and the risk of schizophrenia in offspring. *Arch Gen Psychiatry.* 2008 Oct;65(10):1136–44.
111. Fraguas D, Díaz-Caneja CM, Ayora M, Hernández-Álvarez F, Rodríguez-Quiroga A, Recio S, et al. Oxidative Stress and Inflammation in First-Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2019 Jun 18;45(4):742–51.
112. Guler EM, Kurtulmus A, Gul AZ, Kocyigit A, Kirpinar I. Oxidative stress and schizophrenia: A comparative cross-sectional study of multiple oxidative markers in patients and their first-degree relatives. *Int J Clin Pract.* 2021 Nov 1;75(11).
113. Cecerska-Heryć E, Polikowska A, Serwin N, Roszak M, Grygorcewicz B, Heryć R, et al. Importance of oxidative stress in the pathogenesis, diagnosis, and monitoring of patients with neuropsychiatric disorders, a review. *Neurochem Int.* 2022 Feb 1;153.

114. Ben-Shachar D. The bimodal mechanism of interaction between dopamine and mitochondria as reflected in Parkinson's disease and in schizophrenia. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020 Feb 1;127(2):159–68.
115. Bernstein HG, Keilhoff G, Dobrowolny H, Steiner J. Enhanced mitochondrial autophagy (mitophagy) in oligodendrocytes might play a role in white matter pathology in schizophrenia. *Med Hypotheses*. 2020 Jan 1;134.
116. Glantz LA, Gilmore JH, Lieberman JA, Jarskog LF. Apoptotic mechanisms and the synaptic pathology of schizophrenia. *Schizophr Res*. 2006 Jan 1;81(1):47–63.
117. van Rensburg DJ, Lindeque Z, Harvey BH, Steyn SF. Reviewing the mitochondrial dysfunction paradigm in rodent models as platforms for neuropsychiatric disease research. *Mitochondrion*. 2022 May 1;64:82–102.
118. Stone WS, Phillips MR, Yang LH, Kegeles LS, Susser ES, Lieberman JA. Neurodegenerative model of schizophrenia: Growing evidence to support a revisit. *Schizophr Res*. 2022 May 1;243:154–62.
119. Aberizk K, Collins MA, Addington J, Bearden CE, Cadenhead KS, Cornblatt BA, et al. Life Event Stress and Reduced Cortical Thickness in Youth at Clinical High Risk for Psychosis and Healthy Control Subjects. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2022 Feb 1;7(2):171–9.
120. Kochunov P, Hong LE. Neurodevelopmental and neurodegenerative models of schizophrenia: white matter at the center stage. *Schizophr Bull*. 2014;40(4):721–8.
121. Szeligowski T, Yun AL, Lennox BR, Burnet PWJ. The Gut Microbiome and Schizophrenia: The Current State of the Field and Clinical Applications. *Front Psychiatry*. 2020 Mar 12;11.
122. Zeng CR, Yang P, Cao T, Gu YX, Li NN, Zhang BK, et al. Gut microbiota: An intermediary between metabolic syndrome and cognitive deficits in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021 Mar 2;106.
123. Manosso LM, Lin J, Carlessi AS, Recco KCC, Quevedo J, Gonçalves CL, et al. Sex-related patterns of the gut-microbiota-brain axis in the neuropsychiatric conditions. *Brain Res Bull*. 2021 Jun 1;171:196–208.
124. DSM-5-TR Update: Supplement to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision. 2022;
125. Arancio O, Chao M V. Neurotrophins, synaptic plasticity and dementia. *Curr Opin Neurobiol*. 2007 Jun 1;17(3):325–30.
126. Leal G, Bramham CR, Duarte CB. BDNF and Hippocampal Synaptic Plasticity. *Vitam Horm*. 2017 Jan 1;104:153–95.
127. Thomas AX, Cruz Del Angel Y, Gonzalez MI, Carrel AJ, Carlsen J, Lam PM, et al. Rapid Increases in proBDNF after Pilocarpine-Induced Status Epilepticus in Mice Are Associated with Reduced proBDNF Cleavage Machinery. *eNeuro*. 2016;3(1):2667–77.

128. Martins CC, Rosa SG, Recchi AMS, Nogueira CW, Zeni G. m-Trifluoromethyl-diphenyl diselenide (m-CF₃-PhSe)₂ modulates the hippocampal neurotoxic adaptations and abolishes a depressive-like phenotype in a short-term morphine withdrawal in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020 Mar 2;98:109803.
129. Du Q, Zhu X, Si J. Angelica polysaccharide ameliorates memory impairment in Alzheimer's disease rat through activating BDNF/TrkB/CREB pathway. *Exp Biol Med*. 2020 Jan 1;245(1):1.
130. Nikolettou V, Sidiropoulou K, Kallergi E, Dalezios Y, Tavernarakis N. Modulation of Autophagy by BDNF Underlies Synaptic Plasticity. *Cell Metab*. 2017 Jul 5;26(1):230-242.e5.
131. Kowiański P, Lietzau G, Czuba E, Waśkow M, Steliga A, Moryś J. BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity. *Cell Mol Neurobiol*. 2018 Apr 1;38(3):579–93.
132. Bibel M, Hoppe E, Barde YA. Biochemical and functional interactions between the neurotrophin receptors trk and p75NTR. *EMBO J*. 1999 Feb 1;18(3):616–22.
133. Zanin JP, Montroull LE, Volosin M, Friedman WJ. The p75 Neurotrophin Receptor Facilitates TrkB Signaling and Function in Rat Hippocampal Neurons. *Front Cell Neurosci*. 2019 Oct 29;13.
134. Fleitas C, Piñol-Ripoll G, Marfull P, Rocandio D, Ferrer I, Rampon C, et al. proBDNF is modified by advanced glycation end products in Alzheimer's disease and causes neuronal apoptosis by inducing p75 neurotrophin receptor processing. *Mol Brain*. 2018 Nov 14;11(1).
135. Lee HJ, Son Y, Lee M, Moon C, Kim SH, Shin IS, et al. Sodium butyrate prevents radiation-induced cognitive impairment by restoring pCREB/BDNF expression. *Neural Regen Res*. 2019 Sep 1;14(9):1530–5.
136. Frangkouli A, Tsilibary EC, Tzinia AK. Neuroprotective role of MMP-9 overexpression in the brain of Alzheimer's 5xFAD mice. *Neurobiol Dis*. 2014 Oct 1;70:179–89.
137. Tang M, Jiang P, Li H, Cai H, Liu Y, Gong H, et al. Antidepressant-like effect of n-3 PUFAs in CUMS rats: role of tPA/PAI-1 system. *Physiol Behav*. 2015 Feb 1;139:210–5.
138. Mizui T, Tanimura Y, Komatsu H, Kumanogoh H, Kojima M. The Biological Actions and Mechanisms of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Healthy and Disordered Brains. *Neurosci Med*. 2014 Sep 1;2014(04):183–95.
139. Mizui T, Ishikawa Y, Kumanogoh H, Lume M, Matsumoto T, Hara T, et al. BDNF pro-peptide actions facilitate hippocampal LTD and are altered by the common BDNF polymorphism Val66Met. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Jun 9;112(23):E3067–74.
140. Zhang XY, Liu F, Chen Y, Guo WC, Zhang ZH. Proprotein convertase 1/3-mediated down-regulation of brain-derived neurotrophic factor in cortical neurons induced by oxygen-glucose deprivation. *Neural Regen Res*. 2020 Jun 1;15(6):1066–70.

141. Niculescu D, Michaelson-Preusse K, Güner Ü, van Dorland R, Wierenga CJ, Lohmann C. A BDNF-Mediated Push-Pull Plasticity Mechanism for Synaptic Clustering. *Cell Rep.* 2018 Aug 21;24(8):2063–74.
142. Duman RS, Deyama S, Fogaça MV. Role of BDNF in the pathophysiology and treatment of depression: Activity-dependent effects distinguish rapid-acting antidepressants. *Eur J Neurosci.* 2021 Jan 1;53(1):126–39.
143. Lin LY, Luo SY, Al-Hawwas M, Herselman MF, Zhou XF, Bobrovskaya L. The Long-Term Effects of Ethanol and Corticosterone on the Mood-Related Behaviours and the Balance Between Mature BDNF and proBDNF in Mice. *J Mol Neurosci.* 2019 Sep 15;69(1):60–8.
144. Jiang N, Lv J wei, Wang H xia, Lu C, Wang Q, Xia T ji, et al. Dammarane sapogenins alleviates depression-like behaviours induced by chronic social defeat stress in mice through the promotion of the BDNF signalling pathway and neurogenesis in the hippocampus. *Brain Res Bull.* 2019 Nov 1;153:239–49.
145. Bobińska K, Szemraj J, Gałęcki P, Talarowska M. The role of MMP genes in recurrent depressive disorders and cognitive functions. *Acta Neuropsychiatr.* 2016 Aug 1;28(4):221–31.
146. Yang Y, Liu Y, Wang G, Hei G, Wang X, Li R, et al. Brain-derived neurotrophic factor is associated with cognitive impairments in first-episode and chronic schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2019 Mar 1;273:528–36.
147. Li M, Chang H, Xiao X. BDNF Val66Met polymorphism and bipolar disorder in European populations: A risk association in case-control, family-based and GWAS studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016 Sep 1;68:218–33.
148. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev.* 2015 Jan 1;29(1):17–24.
149. Napolitano F, Montuori N. The Role of the Plasminogen Activation System in Angioedema: Novel Insights on the Pathogenesis. *J Clin Med.* 2021 Feb 1;10(3):1–14.
150. Donate LE, Srinivasan N, Sowdhamini R, Gherardi E, Blundell TL, Aparicio S. Molecular evolution and domain structure of plasminogen-related growth factors (HGF/SF and HGF1/MSP). *Protein Science.* 1994;3(12):2378–94.
151. Aisina RB, Mukhametova LI. Structure and function of plasminogen/plasmin system. *Russ J Bioorg Chem.* 2014;6(40):590–605.
152. Napolitano F, Montuori N. Role of Plasminogen Activation System in Platelet Pathophysiology: Emerging Concepts for Translational Applications. *Int J Mol Sci.* 2022 Jun 1;23(11).
153. Vivien D, Gauberti M, Montagne A, Defer G, Touzé E. Impact of tissue plasminogen activator on the neurovascular unit: from clinical data

- to experimental evidence. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011 Nov;31(11):2119–34.
154. Mahmood N, Mihalcioiu C, Rabbani SA. Multifaceted Role of the Urokinase-Type Plasminogen Activator (uPA) and Its Receptor (uPAR): Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Applications. *Front Oncol.* 2018 Feb 12;8(FEB).
 155. Tanswell P, Seifried E, Su PCAF, Feuerer W, Rijken DC. Pharmacokinetics and systemic effects of tissue-type plasminogen activator in normal subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 1989;46(2):155–62.
 156. Medcalf RL. What drives ‘fibrinolysis’? *Hamostaseologie.* 2015;35(4):303–10.
 157. Baker SK, Strickland S. A critical role for plasminogen in inflammation. *J Exp Med.* 2020 Apr 6;217(4).
 158. Hoirisch-Clapauch S, Nardi A. Multiple roles of tissue plasminogen activator in schizophrenia pathophysiology. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39(8):950–4.
 159. Benarroch EE. Tissue plasminogen activator: beyond thrombolysis. *Neurology.* 2007;69(8):799–802.
 160. Ito M, Nagai T, Mizoguchi H, Sato K, Hayase M, Otsuka N, et al. Activation of post-synaptic dopamine D₁ receptors promotes the release of tissue plasminogen activator in the nucleus accumbens via PKA signaling. *J Neurochem.* 2007 Oct 17;103(6):071017004600003-???
 161. Campo GC, Sinagra M, Verrier D, Manzoni OJ, Chavis P. Reelin secreted by GABAergic neurons regulates glutamate receptor homeostasis. *PLoS One.* 2009 May 11;4(5).
 162. Lo EH, Wang X, Louise Cuzner M. Extracellular proteolysis in brain injury and inflammation: role for plasminogen activators and matrix metalloproteinases. *J Neurosci Res.* 2002 Jul 1;69(1):1–9.
 163. Yepes M, Sandkvist M, Moore EG, Bugge TH, Strickland DK, Lawrence DA. Tissue-type plasminogen activator induces opening of the blood-brain barrier via the LDL receptor-related protein. *J Clin Invest.* 2003 Nov 15;112(10):1533–40.
 164. Polavarapu R, Gongora MC, Yi H, Ranganathan S, Lawrence DA, Strickland D, et al. Tissue-type plasminogen activator-mediated shedding of astrocytic low-density lipoprotein receptor-related protein increases the permeability of the neurovascular unit. *Blood.* 2007 Apr 15;109(8):3270–8.
 165. Zhang C, An J, Haile WB, Echeverry R, Strickland DK, Yepes M. Microglial low-density lipoprotein receptor-related protein 1 mediates the effect of tissue-type plasminogen activator on matrix metalloproteinase-9 activity in the ischemic brain. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009 Dec;29(12):1946–54.
 166. Diaz A, Woo Y, Martin-Jimenez C, Merino P, Torre E, Yepes M. Tissue-type plasminogen activator induces TNF- α -mediated

- preconditioning of the blood-brain barrier. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2022 Apr 1;42(4):667–82.
167. MacRez R, Obiang P, Gauberti M, Roussel B, Baron A, Parcq J, et al. Antibodies preventing the interaction of tissue-type plasminogen activator with N-methyl-D-aspartate receptors reduce stroke damages and extend the therapeutic window of thrombolysis. *Stroke.* 2011 Aug;42(8):2315–22.
 168. Kappelhoff R, Puente XS, Wilson CH, Seth A, López-Otín C, Overall CM. Overview of transcriptomic analysis of all human proteases, non-proteolytic homologs and inhibitors: Organ, tissue and ovarian cancer cell line expression profiling of the human protease degradome by the CLIP-CHIPTM DNA microarray. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research.* 2017 Nov 1;1864(11):2210–9.
 169. Cui N, Hu M, Khalil RA. Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2017;147:1–73.
 170. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res.* 2003 May 2;92(8):827–39.
 171. de Almeida LGN, Thode H, Eslambolchi Y, Chopra S, Young D, Gill S, et al. Matrix Metalloproteinases: From Molecular Mechanisms to Physiology, Pathophysiology, and Pharmacology. *Pharmacol Rev.* 2022 Jul 1;74(3):712–68.
 172. Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res.* 2006 Feb 15;69(3):562–73.
 173. Kucukguven A, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases as Potential Targets in the Venous Dilation Associated with Varicose Veins. *Curr Drug Targets.* 2013 Mar 3;14(3):287.
 174. Suenaga N, Mori H, Itoh Y, Seiki M. CD44 binding through the hemopexin-like domain is critical for its shedding by membrane-type 1 matrix metalloproteinase. *Oncogene.* 2005 Jan 27;24(5):859–68.
 175. Lim CS, Qiao X, Reslan OM, Xia Y, Raffetto JD, Paleolog E, et al. Prolonged mechanical stretch is associated with upregulation of hypoxia-inducible factors and reduced contraction in rat inferior vena cava. *J Vasc Surg.* 2011 Mar;53(3):764–73.
 176. Shipley JM, Doyle GAR, Fliszar CJ, Ye QZ, Johnson LL, Shapiro SD, et al. The structural basis for the elastolytic activity of the 92-kDa and 72-kDa gelatinases. Role of the fibronectin type II-like repeats. *J Biol Chem.* 1996 Feb 23;271(8):4335–41.
 177. Zhang H, Chalothorn D, Jackson LF, Lee DC, Faber JE. Transactivation of epidermal growth factor receptor mediates catecholamine-induced growth of vascular smooth muscle. *Circ Res.* 2004 Nov 12;95(10):989–97.
 178. Björklund M, Koivunen E. Gelatinase-mediated migration and invasion of cancer cells. *Biochim Biophys Acta.* 2005 May 25;1755(1):37–69.

179. Kinoshita M, Nasu-Tada K, Fujishita K, Sato K, Koizumi S. Secretion of matrix metalloproteinase-9 from astrocytes by inhibition of tonic P2Y₁₄-receptor-mediated signal(s). *Cell Mol Neurobiol.* 2013 Jan;33(1):47–58.
180. Gawlak M, Górkiewicz T, Gorlewicz A, Konopacki FA, Kaczmarek L, Wilczynski GM. High resolution in situ zymography reveals matrix metalloproteinase activity at glutamatergic synapses. *Neuroscience.* 2009 Jan 12;158(1):167–76.
181. Wilczynski GM, Konopacki FA, Wilczek E, Lasiecka Z, Gorlewicz A, Michaluk P, et al. Important role of matrix metalloproteinase 9 in epileptogenesis. *J Cell Biol.* 2008 Mar 10;180(5):1021–35.
182. Vafadari B, Salamian A, Kaczmarek L. MMP-9 in translation: from molecule to brain physiology, pathology, and therapy. *J Neurochem.* 2016 Oct 1;139 Suppl 2:91–114.
183. Bitanihirwe BKY, Woo TUW. A conceptualized model linking matrix metalloproteinase-9 to schizophrenia pathogenesis. *Schizophr Res.* 2020 Apr 1;218:28–35.
184. Stawarski M, Stefaniuk M, Włodarczyk J. Matrix metalloproteinase-9 involvement in the structural plasticity of dendritic spines. *Front Neuroanat.* 2014 Jul 10;8.
185. Wiera G, Wójtowicz T, Lebida K, Piotrowska A, Drulis-Fajdasz D, Gomułkiewicz A, et al. Long term potentiation affects intracellular metalloproteinases activity in the mossy fiber-CA3 pathway. *Mol Cell Neurosci.* 2012 Jun;50(2):147–59.
186. Laronha H, Caldeira J. Structure and Function of Human Matrix Metalloproteinases. *Cells.* 2020 Apr 26;9(5).
187. Kaczmarek L. Mmp-9 inhibitors in the brain: can old bullets shoot new targets? *Curr Pharm Des.* 2013 Feb 19;19(6):1085–9.
188. Bijata M, Labus J, Guseva D, Stawarski M, Butzlaff M, Dzwonek J, et al. Synaptic Remodeling Depends on Signaling between Serotonin Receptors and the Extracellular Matrix. *Cell Rep.* 2017 May 30;19(9):1767–82.
189. Gorkiewicz T, Balcerzyk M, Kaczmarek L, Knapska E. Matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) is indispensable for long term potentiation in the central and basal but not in the lateral nucleus of the amygdala. *Front Cell Neurosci.* 2015 Mar 11;9.
190. Michaluk P, Wawrzyniak M, Alot P, Szczot M, Wyrembek P, Mercik K, et al. Influence of matrix metalloproteinase MMP-9 on dendritic spine morphology. *J Cell Sci.* 2011 Oct 1;124(Pt 19):3369–80.
191. Lepeta K, Kaczmarek L. Matrix Metalloproteinase-9 as a Novel Player in Synaptic Plasticity and Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2015 Sep 1;41(5):1003–9.
192. Michaluk P, Mikasova L, Groc L, Frischknecht R, Choquet D, Kaczmarek L. Matrix metalloproteinase-9 controls NMDA receptor

- surface diffusion through integrin beta1 signaling. *J Neurosci*. 2009 May 6;29(18):6007–12.
193. Favuzzi E, Marques-Smith A, Deogracias R, Winterflood CM, Sánchez-Aguilera A, Mantoan L, et al. Activity-Dependent Gating of Parvalbumin Interneuron Function by the Perineuronal Net Protein Brevican. *Neuron*. 2017 Aug 2;95(3):639–655.e10.
 194. Wen TH, Afroz S, Reinhard SM, Palacios AR, Tapia K, Binder DK, et al. Genetic Reduction of Matrix Metalloproteinase-9 Promotes Formation of Perineuronal Nets Around Parvalbumin-Expressing Interneurons and Normalizes Auditory Cortex Responses in Developing *Fmr1* Knock-Out Mice. *Cereb Cortex*. 2018 Nov 1;28(11):3951–64.
 195. Testa D, Prochiantz A, Di Nardo AA. Perineuronal nets in brain physiology and disease. *Semin Cell Dev Biol*. 2019 May 1;89:125–35.
 196. Larsen PH, Yong VW. The expression of matrix metalloproteinase-12 by oligodendrocytes regulates their maturation and morphological differentiation. *J Neurosci*. 2004 Sep 1;24(35):7597–603.
 197. Brown AS, Meyer U. Maternal immune activation and neuropsychiatric illness: A translational research perspective. *Am J Psychiatry*. 2018;175.
 198. Woo CH, Lim JH, Kim JH. Lipopolysaccharide induces matrix metalloproteinase-9 expression via a mitochondrial reactive oxygen species-p38 kinase-activator protein-1 pathway in Raw 264.7 cells. *J Immunol*. 2004 Dec 1;173(11):6973–80.
 199. Dwir D, Giangreco B, Xin L, Tenenbaum L, Cabungcal JH, Steullet P, et al. MMP9/RAGE pathway overactivation mediates redox dysregulation and neuroinflammation, leading to inhibitory/excitatory imbalance: a reverse translation study in schizophrenia patients. *Molecular Psychiatry* 2019 25:11. 2019 Mar 25;25(11):2889–904.
 200. Tanabe S, Yamashita T. The role of immune cells in brain development and neurodevelopmental diseases. *Int Immunol*. 2018 Sep 25;30(10):437–44.
 201. Könnicke H, Bechmann I. The role of microglia and matrix metalloproteinases involvement in neuroinflammation and gliomas. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013.
 202. Rybakowski JK, Skibinska M, Kapelski P, Kaczmarek L, Hauser J. Functional polymorphism of the matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) gene in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2009 Apr;109(1–3):90–3.
 203. Lepeta K, Purzycka KJ, Pachulska-Wieczorek K, Mitjans M, Begemann M, Vafadari B, et al. A normal genetic variation modulates synaptic MMP-9 protein levels and the severity of schizophrenia symptoms. *EMBO Mol Med*. 2017 Aug;9(8):1100–16.
 204. Rybakowski JK, Borkowska A, Skibinska M, Kaczmarek L, Hauser J. The –1562 C/T polymorphism of the matrix metalloproteinase-9 gene is not associated with cognitive performance in healthy participants. *Psychiatr Genet*. 2009;19(5):277–8.

205. Leza JC, Bueno B, Bioque M, Arango C, Parellada M, Do K, et al. Inflammation in schizophrenia: A question of balance. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015 Aug 1;55:612–26.
206. McGregor N, Thompson N, O’Connell KS, Emsley R, van der Merwe L, Warnich L. Modification of the association between antipsychotic treatment response and childhood adversity by MMP9 gene variants in a first-episode schizophrenia cohort. *Psychiatry Res*. 2018 Apr 1;262:141–8.
207. Seitz-Holland J, Seethaler M, Makris N, Rushmore J, Cho KIK, Rizzoni E, et al. The association of matrix metalloproteinase 9 (MMP9) with hippocampal volume in schizophrenia: a preliminary MRI study. *Neuropsychopharmacology*. 2022 Jan 1;47(2):524–30.
208. Keshri N, Nandeesha H, Rajappa M, Menon V. Matrix metalloproteinase-9 increases the risk of cognitive impairment in schizophrenia. *Nord J Psychiatry*. 2021;75(2):130–4.
209. Amiry-Moghaddam M, Ottersen OP. The molecular basis of water transport in the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4(12):991–1001.
210. Pekny M, Pekna M. Astrocyte reactivity and reactive astrogliosis: costs and benefits. *Physiol Rev*. 2014 Oct 1;94(4):1077–98.
211. Verkhratsky A, Nedergaard M. Astroglial cradle in the life of the synapse. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2014 Oct 19;369(1654).
212. Zorec R, Araque A, Carmignoto G, Haydon PG, Verkhratsky A, Parpura V. Astroglial excitability and gliotransmission: an appraisal of Ca²⁺ as a signalling route. *ASN Neuro*. 2012;4(2):103–19.
213. Potokar M, Kreft M, Li L, Andersson JD, Pangršič T, Chowdhury HH, et al. Cytoskeleton and vesicle mobility in astrocytes. *Traffic*. 2007 Jan;8(1):12–20.
214. Gonen T, Walz T. The structure of aquaporins. *Q Rev Biophys*. 2006 Nov;39(4):361–96.
215. Badaut J, Nehlig A, Verbavatz JM, Stoeckel ME, Freund-Mercier MJ, Lasbennes F. Hypervascularization in the magnocellular nuclei of the rat hypothalamus: relationship with the distribution of aquaporin-4 and markers of energy metabolism. *J Neuroendocrinol*. 2000;12(10):960–9.
216. Herrera M, Garvin JL. Aquaporins as gas channels. *Pflugers Arch*. 2011 Oct;462(4):623–30.
217. Nielsen S, Nagelhus EA, Amiry-Moghaddam M, Bourque C, Agre P, Ottersen OR. Specialized membrane domains for water transport in glial cells: high-resolution immunogold cytochemistry of aquaporin-4 in rat brain. *J Neurosci*. 1997;17(1):171–80.
218. Badaut J, Fukuda AM, Jullienne A, Petry KG. Aquaporin and brain diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1840(5):1554.
219. Rash JE, Davidson KGV, Yasumura T, Furman CS. Freeze-fracture and immunogold analysis of aquaporin-4 (AQP4) square arrays, with models of AQP4 lattice assembly. *Neuroscience*. 2004;129(4):915–34.

220. Rana T, Behl T, Shamsuzzaman M, Singh S, Sharma N, Sehgal A, et al. Exploring the role of astrocytic dysfunction and AQP4 in depression. *Cell Signal*. 2022 Aug 1;96.
221. Jorgačevski J, Zorec R, Potokar M. Insights into Cell Surface Expression, Supramolecular Organization, and Functions of Aquaporin 4 Isoforms in Astrocytes. *Cells*. 2020 Dec 7;9(12).
222. Yang S, Kong XY, Hu T, Ge YJ, Li XY, Chen JT, et al. Aquaporin-4, Connexin-30, and Connexin-43 as Biomarkers for Decreased Objective Sleep Quality and/or Cognition Dysfunction in Patients With Chronic Insomnia Disorder. *Front Psychiatry*. 2022 Mar 25;13.
223. Ramiro L, Simats A, Penalba A, Garcia-Tornel A, Rovira A, Mancha F, et al. Circulating Aquaporin-4 as A biomarker of early neurological improvement in stroke patients: A pilot study. *Neurosci Lett*. 2020 Jan 1;714.
224. Marazuela P, Bonaterra-Pastra A, Faura J, Penalba A, Pizarro J, Pancorbo O, et al. Circulating AQP4 Levels in Patients with Cerebral Amyloid Angiopathy-Associated Intracerebral Hemorrhage. *J Clin Med*. 2021 Mar 1;10(5):1–15.
225. Datta A, Sarmah D, Kaur H, Chaudhary A, Mounica KL, Kalia K, et al. Post-stroke Impairment of the Blood-Brain Barrier and Perifocal Vasogenic Edema Is Alleviated by Endovascular Mesenchymal Stem Cell Administration: Modulation of the PKC δ /MMP9/AQP4-Mediated Pathway. *Mol Neurobiol*. 2022 May 1;59(5):2758–75.
226. Lu Q, Xiong J, Yuan Y, Ruan Z, Zhang Y, Chai B, et al. Minocycline improves the functional recovery after traumatic brain injury via inhibition of aquaporin-4. *Int J Biol Sci*. 2022;18(1):441–58.
227. Wu YF, Sytwu HK, Lung FW. Human Aquaporin 4 Gene Polymorphisms and Haplotypes Are Associated With Serum S100B Level and Negative Symptoms of Schizophrenia in a Southern Chinese Han Population. *Front Psychiatry*. 2018 Dec 11;9.
228. Szu JI, Binder DK. The Role of Astrocytic Aquaporin-4 in Synaptic Plasticity and Learning and Memory. *Front Integr Neurosci*. 2016 Feb 24;10(FEB2016).
229. Wu YF, Sytwu HK, Lung FW. Polymorphisms in the Human Aquaporin 4 Gene Are Associated With Schizophrenia in the Southern Chinese Han Population: A Case-Control Study. *Front Psychiatry*. 2020 Jun 26;11.
230. Katsel P, Byne W, Roussos P, Tan W, Siever L, Haroutunian V. Astrocyte and glutamate markers in the superficial, deep, and white matter layers of the anterior cingulate gyrus in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2011 May;36(6):1171–7.
231. Ericek OB, Akillioglu K, Saker D, Cevik I, Donmez Kutlu M, Kara S, et al. Distribution of Aquaporin-4 channels in hippocampus and prefrontal cortex in mk-801-treated balb/c mice. *Ultrastruct Pathol*. 2022;46(1):63–79.

232. Inada T, Inagaki A. Psychotropic dose equivalence in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015 Aug 1;69(8):440–7.
233. Murphy CE, Walker AK, O'Donnell M, Galletly C, Lloyd AR, Liu D, et al. Peripheral NF- κ B dysregulation in people with schizophrenia drives inflammation: putative anti-inflammatory functions of NF- κ B kinases. *Transl Psychiatry*. 2022 Dec 1;12(1).
234. Lestra V, Romeo B, Martelli C, Benyamina A, Hamdani N. Could CRP be a differential biomarker of illness stages in schizophrenia? A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2022 Aug 1;246:175–86.
235. Misiak B, Stańczykiewicz B, Kotowicz K, Rybakowski JK, Samochowiec J, Frydecka D. Cytokines and C-reactive protein alterations with respect to cognitive impairment in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review. *Schizophr Res*. 2018 Feb 1;192:16–29.
236. Park S, Miller BJ. Meta-analysis of cytokine and C-reactive protein levels in high-risk psychosis. *Schizophr Res*. 2020 Dec 1;226:5–12.
237. Canetta S, Sourander A, Surcel HM, Hinkka-Yli-Salomäki S, Leiviskä J, Kellendonk C, et al. Elevated maternal C-reactive protein and increased risk of schizophrenia in a national birth cohort. *Am J Psychiatry*. 2014 Sep 1;171(9):960–8.
238. Hsueh H, Kastin AJ, Mishra PK, Pan W. C-reactive protein increases BBB permeability: implications for obesity and neuroinflammation. *Cell Physiol Biochem*. 2012;30(5):1109–19.
239. Owe-Young R, Webster NL, Mukhtar M, Pomerantz RJ, Smythe G, Walker D, et al. Kynurenine pathway metabolism in human blood-brain-barrier cells: implications for immune tolerance and neurotoxicity. *J Neurochem*. 2008 May;105(4):1346–57.
240. Lestra V, Romeo B, Martelli C, Benyamina A, Hamdani N. Could CRP be a differential biomarker of illness stages in schizophrenia? A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jul 16];246:175–86.
241. Isayeva U, Manchia M, Collu R, Primavera D, Deriu L, Caboni E, et al. Exploring the association between brain-derived neurotrophic factor levels and longitudinal psychopathological and cognitive changes in Sardinian psychotic patients. *Eur Psychiatry*. 2022;65(1).
242. Chen S, Jiang H, Liu Y, Hou Z, Yue Y, Zhang Y, et al. Combined serum levels of multiple proteins in tPA-BDNF pathway may aid the diagnosis of five mental disorders. *Scientific Reports* 2017 7:1. 2017 Jul 31;7(1):1–9.
243. Yesilkaya UH, Gica S, Guney Tasdemir B, Ozkara Menekseoglu P, Cirakli Z, Karamustafalioglu N. A novel commentary: Investigation of the role of a balance between neurotrophic and apoptotic proteins in the pathogenesis of psychosis via the tPA-BDNF pathway. *J Psychiatr Res*. 2021 Oct 1;142:160–6.

244. Bamji SX, Majdan M, Pozniak CD, Belliveau DJ, Aloyz R, Kohn J, et al. The p75 neurotrophin receptor mediates neuronal apoptosis and is essential for naturally occurring sympathetic neuron death. *J Cell Biol.* 1998 Feb 23;140(4):911–23.
245. Yang J, Harte-Hargrove LC, Siao CJ, Marinic T, Clarke R, Ma Q, et al. proBDNF negatively regulates neuronal remodeling, synaptic transmission, and synaptic plasticity in hippocampus. *Cell Rep.* 2014;7(3):796–806.
246. Sellgren CM, Gracias J, Watmuff B, Biag JD, Thanos JM, Whittredge PB, et al. Increased synapse elimination by microglia in schizophrenia patient-derived models of synaptic pruning. *Nat Neurosci.* 2019 Mar 1;22(3):374–85.
247. Yesilkaya UH, Gica S, Menekseoglu PO, Tasdemir BG, Cirakli Z, Karamustafalioglu N. Can the Imbalance between Neurotrophic and Apoptotic Proteins Be the ‘Beware the Ides of March’ for Unaffected Relatives of Schizophrenia Patients? *Mol Neurobiol.* 2022 Dec 1;59(12):7413–22.
248. Rouy D, Ernens I, Jeanty C, Wagner DR. Plasma storage at -80 degrees C does not protect matrix metalloproteinase-9 from degradation. *Anal Biochem.* 2005 Mar 15;338(2):294–8.
249. Sang QX, Birkedal-Hansen H, Van Wart HE. Proteolytic and non-proteolytic activation of human neutrophil progelatinase B. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure and Molecular Enzymology.* 1995 Sep 6;1251(2):99–108.
250. Vafadari B, Mitra S, Stefaniuk M, Kaczmarek L. Psychosocial Stress Induces Schizophrenia-Like Behavior in Mice With Reduced MMP-9 Activity. *Front Behav Neurosci.* 2019 Aug 29;13.
251. Xia QR, Zhang C, Liang J, Xu YY. The association of functional polymorphism of matrix metalloproteinase-9 gene (rs3918242) with schizophrenia: a meta-analysis. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2019 Jul 3;23(3):207–14.
252. Ali FT, Abd El-Azeem EM, Hamed MA, Ali MAM, Abd Al-Kader NM, Hassan EA. Redox dysregulation, immuno-inflammatory alterations and genetic variants of BDNF and MMP-9 in schizophrenia: Pathophysiological and phenotypic implications. *Schizophr Res.* 2017 Oct 1;188:98–109.
253. He Y, Yuan L, Li Z, Zhou Y, Ma X, Ouyang L, et al. Plasma protein levels of brain-derived neurotrophic factor pathways and their association with cognitive performance in patients with clinical high risk for psychosis and first episode psychosis. *Schizophr Res.* 2019 Apr 1;206:460–1.
254. Muratake T, Fukui N, Kaneko N, Amagane H, Someya T. Linkage disequilibrium in aquaporin 4 gene and association study with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2005 Oct;59(5):595–8.

255. Chung TS, Lung FW. Different impacts of aquaporin 4 and MAOA allele variation among olanzapine, risperidone, and paliperidone in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2012 Jun;32(3):394–7.
256. Zhang X, Wolfinger A, Wu X, Alnafisah R, Imami A, Hamoud AR, et al. Gene Enrichment Analysis of Astrocyte Subtypes in Psychiatric Disorders and Psychotropic Medication Datasets. *Cells*. 2022 Oct 1;11(20).
257. Koskuvi M, Lehtonen Š, Trontti K, Keuters M, Wu YC, Koivisto H, et al. Contribution of astrocytes to familial risk and clinical manifestation of schizophrenia. *Glia*. 2022 Apr 1;70(4):650–60.
258. Albini M, Krawczun-Rygmaczewska A, Research FCN, 2023 undefined. Astrocytes and Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). Elsevier.
259. Goeke CM, Zhang X, Hashimoto JG, Guizzetti M. Astrocyte tissue plasminogen activator expression during brain development and its role in pyramidal neuron neurite outgrowth. *Neurosci Lett*. 2022 Jan 19;769.
260. Anfray A, Drieu A, Hingot V, Hommet Y, Yetim M, Rubio M, et al. Circulating tPA contributes to neurovascular coupling by a mechanism involving the endothelial NMDA receptors. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2020 Oct 30;40(10):2038–54.
261. Carrier M, Dolhan K, Bobotis BC, Desjardins M, Tremblay MÈ. The implication of a diversity of non-neuronal cells in disorders affecting brain networks. *Front Cell Neurosci*. 2022 Nov 11;16.



EK 1. SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Ad-Soyad:

Dosya No:

Yaş /Cinsiyet:

Adres / Tel:

Medeni Durumu: 1. Bekar 2.Evli 3.Boşanmış 4.Dul 5. Ayrı Yaşıyor

Eğitim Durumu: 1. Okur- Yazar 2.5 yıllık eğitim almış 3.8 yıllık eğitim almış 4.Lise mezunu
5.Üniversite/Yüksek Lisans mezunu

Çalışma Durumu: 1.Öğrenci 2. Çalışıyor 3.Ev Hanımı 4.İşsiz 5.Çalışmıyor 6.Emekli

Halen Devam Eden Madde Kullanımı (Yıl/Adet): 1. Sigara 2. Alkol 3.Madde

Suicide Öyküsü: 1. Hayır 2. İlaç Alarak 3. Kesici Aletle 4.Yüksekten Atlama
5. Ası ile 6.Diğer....

Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü: 1. Hayır 2.Depresyon 3. Anksiyete Bozukluğu
4. Obsesif Kompulsif Bozukluk 5. Bipolar Bozukluk 6.Şizofreni 7. Diğer....

Çalışma Grubu : 1.şizofreni 2. kontrol

Hastalık başlama yaşı.

Hastalık Süresi:

Halen Kullanmaya Devam Ettiği Medikal Tedavi ve süresi:

Daha Öncesinde Kullanılan Psikiyatrik İlaçlar ve süresi:

Yatarak Tedavi Alma Öyküsü: 1.Yok

2.Var:... ise; ne zaman ne süre ile?

Ek hastalık Öyküsü:

Halen Kullanmaya Devam Ettiği Psikiyatri Dışı Medikal Tedavi:

KİLO:

BOY:

BMI:

EK 2. BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: Şizofreni Hastalarında Serum MatriksMetalloproteinaz 9 (MMP9), Tissue Polypeptide Antigen (tPA), Pro-Brain Derived Neurotrophic Factor (proBDNF), Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF), Aquaporin 4(AQP-4) Düzeyleri.

Sorumlu Araştırmacının Adı: Doç. Dr. Betül Kurttes Gürsoy
Diğer Araştırmacıların Adı: Arş. Grv. Dr. Adem Donukara
Prof. Dr. Yüksel Kıvrak
Doç Dr. Ayhan Vurmaz

“Şizofreni Hastalarında Serum Matriks Metalloproteinaz9 (MMP9), Tissue Polypeptide Antigen (tPA), Pro-Brain Derived Neurotrophic Factor (proBDNF), Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF), Aquaporin 4(AQP-4) Düzeyleri.” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, **araştırma** amaçlı olarak yapılmaktadır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini, olası yararlarını, risklerini ve rahatsızlıklarını bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırın ve bu bilgileri ailenizle ve/veya doktorunuzla tartışın. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

- Araştırmanın amacı sizin de hastalığınız şizofreni hastalığının neden geliştiğine dair daha fazla bilgi edinmek ve yeni tedavi modellerinin gelişebilmesine katkıda bulunmaktır.
- Araştırma konusu ile ilgili yapılan başka çalışmalar vardır.
- Çalışma tek bir merkezde yürütülecektir ve 70 şizofreni hastası 70 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 140 kişinin çalışmaya alınması planlanmaktadır.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirsiniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalasanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir; bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni neler bekliyor?

- Araştırmaya gönüllü olarak katılmanız halinde doktorunuzun muayenesiz esnasında sizden edindiği bilgiler ile bir ölçek dolduracaktır. Bu normal muayene sürenizi ortalama 5-10 dk daha arttıracaktır.
- Doktorunuz tarafından size verilen tarih ve saatte sizden kan vermeye gelmeniz beklenmektedir. Kan alma işlemi görevli hemşire tarafından ön kolunuzdan 10 ml alınacaktır. Bu işlemin süresi 1-2 dk olması beklenmektedir.
- Beklenen sayıda kişinin katılımı için çalışma süresi 6 ay olarak öngörülmüştür.

Ne yapmam gerekiyor, sorumluluklarım nelerdir?

- Çalışma doktorunuzun size söylemiş olduğu tarih ve saatte kan verme işlemi için psikiyatri polikliniğine, MR görüntüleme tetkiki için belirlenen randevu tarihinde radyoloji bölümüne başvurmanız beklenmektedir.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları nelerdir, göreceğim olası bir zarar durumunda ne yapılacak?

- Kan alma işlemi sırasında nadiren şişlik, kızarıklık, morarma gibi basit tıbbi müdahale ile giderilebilecek istenmeyen durumlar haricinde başka bir yan etki beklenmemektedir. Araştırmadan dolayı katılımcının göreceği olası bir zararda bunun sorumluluğunun ve giderilmesi için gerekli her türlü tıbbi müdahale yapılacak olup; bu konudaki tüm harcamalar tarafımızca üstlenilecektir.
- Muhtemel zarar durumunda gönüllü veya yakını bilgi için Arş. Grv. Dr. Adem Donukara ile ilişki kurabilecektir.

Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?

Araştırmaya katılmanızın size doğrudan yararı bulunmasa da toplum yararı açısından bundan sonra şizofreni tanısı alacak kişilerin tanı sürecinin hızlanması ve yapılması beklenen diğer çalışmalarla yeni tedavi modellerinin geliştirilmesi beklenmektedir.

Çalışma hakkında yeni bilgiler elde edilirse ne olacak?

Araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek, araştırma konusuyla ilgili yeni bilgiler elde edildiğinde siz veya yasal temsilciniz zamanında bilgilendirilecektir.

Araştırmadan kendi isteğim dışında çıkmam gerekebilir mi?

Tahlil ve tetkik sonuçlarınız yetersiz/anlamsız bulunması halinde çalışmadan çıkarılmanız gerekebilecektir.

Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır. Çalışmanın sonunda, bu bilgiler hakkında bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Sağlık Bakanlığı ve diğer ilgili sağlık otoriteleri orijinal tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişebilir. Bu yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalayarak yalnızca adı geçen kişi ve kurumlara erişim izni vermiş olacaksınız. Ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanamayacak; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.

Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?

Çalışma yöntemi ile ilgili bir sorunuz olduğunda ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Adem Donukara
GÖREVİ : Ars. Grv. Dr.
TELEFON

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

AFSU Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında, Arş. Grv. Dr. Adem Donukaratarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Arş. Grv. Dr. Adem Donukara'ya den ve AFSU Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD' den arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı Vasisi

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

AYDINLATMA ve KATILIMCININ BEYANI KESİNLİKLE BİRBİRLERİNİN DEVAMI ŞEKLİNDE OLACAKTIR. AYRI AYRI SAYFALARDA YER ALMAYACAKTIR.



EK 3. PANNS ÖLÇEĞİ

Skorlama → Yok:1, Çok Hafif:2, Hafif:3, Orta Düzeyde:4, Orta Derecede Ağır:5, Ağır:6, Çok Ağır:7

		 /	 /	 /	 /	 /	 /	 /	 /	 /	 /	 /
		20...	20...	20...	20...	20...	20...	20...	20...	20...	20...	20...
Dosya NO:	Tarih:											
	Uygulayan Dr.											
	Ölçek Uygulama Nedeni (Rutin, alevlenme, yeni tedavi, yeni belirti/ek hastalık, yan etki)											
POZİTİF BELİRTİLER	P1 Sancılar											
	P2 Düşünce Dağınıklığı											
	P3 Varsanılar											
	P4 Taşkınlık											
	P5 Büyüklük Duyguları											
	P6 Şüphelilik Kötücülük											
	P7 Düşmanca Tutum											
	POZİTİF TOPLAM											
NEGATİF BELİRTİLER	N1 Duygulanımda Küntleşme											
	N2 Duygusal İçe Çekilme											
	N3 İlişki Kurmada Güçlük											
	N4 Pasif Biçimde Kendini Toplumdan Çekme											
	N5 Soyut Düşünme Güçlüğü											
	N6 Konuşmanın kendiliğinden ve akıcılığının kaybı											
	N7 Steriotipik Düşünme											
	NEGATİF TOPLAM											
GENEL PSİKOPATOLOJİ	G1 Bedensel Kaygı											
	G2 Anksiyete											
	G3 Suçluluk Duyguları											
	G4 Gerginlik											
	G5 Manyerizm											
	G6 Depresyon											
	G7 Motor Yavaşlama											
	G8 İşbirliği Kuramama											
	G9 Olağandışı düşünce											
	G10 Yönelim Bozukluğu											
	G11 Dikkat Azalması											
	G12 Yargılama ve İlgörü											
	G13 İrade Bozukluğu											
	G14 Dürtü Kontrolsüzlüğü											
	G15 Zihinsel Aşırı Uğraş											
	G16 Aktif Biçimde Sosyal Kaçınma											
GENEL TOPLAM												
Σ	ÖLÇEK TOPLAM (P+N+G)											

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

95

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Tarihi	04.11.2022	Toplantı Numarası	2022/14	Toplantı Saati	09:00	Etik Kurul Kodu
2011-KAEK-2						
566-Arş. Dr. Öğr. Üyesi Betül KURTSES GÜRSOY'un 11.10.2022 tarihli dilekçesi incelendi. Dr. Öğr. Üyesi Betül KURTSES GÜRSOY'un proje yöneticiliğini üstlendiği 04.03.2022 tarih ve 2022/145 sayılı kararı ile etik kurul onayı alınmış "Şizofreni Hastalarında Serum Matriks Metalloproteinaz 9 (MMP9), Tissue Polypeptide Antigen (tPA), Pro-Brain Derived Neurotrophic Factor (proBDNF), Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF), Aquaporin 4(AQP-4) Düzeyleri ile Beyin MR Görüntüleme" başlıklı girişimsel olmayan klinik araştırmanın dilekçede belirtilen nedenlerden dolayı sorumlu araştırmacının isteği üzerine "Şizofreni Hastalarında Serum Matriks Metalloproteinaz 9 (MMP9), Tissue Polypeptide Antigen (tPA), Pro-Brain Derived Neurotrophic Factor (proBDNF), Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF), Aquaporin 4(AQP-4) Düzeyleri" şeklinde değiştirilmesine, Beyin MR Görüntüleme kısmının materyal ve metoddan çıkartılmasında araştırma protokolüne uyularak, Sağlık Bakanlığı'nın 13.04.2013 tarih 28617 sayılı Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmeliği ve yayımlanan kılavuzlarında belirtilen hususlar dikkate alınarak, sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere etik sakınca olmadığına toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile karar verildi.						