



T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI
NÖROBİLİM YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ŞİZOFRENİ HASTALIĞININ BİYOBELİRTEÇLERİ

Cansu SEVİNÇLİ BAYRAM

Doç. Dr. Türker Tekin ERGÜZEL

İSTANBUL-2023

T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI
NÖROBİLİM YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ŞİZOFRENİ HASTALIĞININ BİYOBELİRTEÇLERİ

Cansu SEVİNÇLİ BAYRAM

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Türker Tekin ERGÜZEL

İSTANBUL-2023

ÖZET

ŞİZOFRENİ HASTALIĞININ BİYOBELİRTEÇLERİ

Şizofreni pozitif ve negatif semptomlar, bilişsel eksikliklerle karakterize olmuş poligenetik ve multifaktoriyel nörodejeneratif bir hastalıktır. Kronopatolojisi göz önüne alındığında ilk psikozun yetişkinlikte ortaya çıkması nedeniyle prodromal dönemde teşhis edilememektedir. Genetik yatkınlık, epigenetik etkiler, enflamasyon, nörotrofik faktörler, oksidatif stres, nörokimyasal ve nörogelişimsel hipotezler ile mevcut biyobelirteçler arasındaki ilişkiselliği bütüncül perspektiften değerlendirme hedeflenmektedir.

Bu çalışma da nörogörüntüleme yöntemleri, kan ve omurilik sıvısı değerleri, hayvan deneyleri, genomik bulgular ve fenotip ile şekillenen epigenetik araştırmalar analiz edilmektedir. Kalıtsal faktörler, intrauterin gelişim anormallikleri, konjenital malformasyonlar, doğum öncesi ve doğum sonrası stresör etkenlere ya da enfeksiyona maruz kalınması, nörogelişimsel süreçte oluşan aksaklıkların beyin plastisitesi ve hastalığın oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir. Sitokin düzensizlikleri, nörotrofik faktörlerin dengesizlikleri; mitokondriyal disfonksiyon, aşırı sinaptik budama ve oligodendrosit, mikroglia, astrositlerde disregülasyona neden olabileceği ifade edilmektedir. Oksidatif stres faktörleri ve nöroenflamasyon, nörokimyasal transmisyonu etkilediğine yer verilmektedir. Histolojik bulgulara göre premorbid dönemde meydana gelen anormallikler, beyinde işlevsel ve yapısal değişimler oluşturmaktadır.

Hastalığın patofizyolojisine dair nedensel mekanizmaların belirlenmesi, aday belirteçlerin epifenomen olmasından ziyade süreci yansıtabilmesi için önem taşımaktadır. Prodromal, tanısal, tedaviye yönelik belirteçlerin gelişmesi ve hastalığın patolojisinin aydınlatılması boylamsal çalışmalara yer açmaktadır. Bu dönemlere ilişkin biyobelirteçlerin netlik kazanması ve metabolitlerdeki değişimlerin hastalığın nedeni mi ya da sonucu mu olduğu anlamak için yeterli örneklem büyüklüğüne sahip klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, Biyobelirteç, Nörokimyasal, Nöroenflamasyon, Patofizyoloji

ABSTRACT

BIOMARKERS OF SCHIZOPHRENIA

Schizophrenia is a polygenetic and multifactorial neurodegenerative regulation characterized by positive and negative assumptions, lack of review. Since the first psychosis whose chronopathology is seen occurs in adulthood, it cannot be diagnosed in the prodromal period. It is aimed to evaluate the correlation between genetic predisposition, epigenetic changes, inflammation, neurotrophic factors, oxidative stress, neurochemical and neurodevelopmental hypotheses and existing biomarkers from a holistic perspective.

In this study, epigenetic studies shaped by neuroimaging methods, blood and spinal fluid values, animal experiments, genomic effect and phenotype are analyzed. Hereditary factors, intrauterine developmental abnormalities, congenital malformations, exposure to prenatal and postnatal stressful experience, disease, and neurodevelopmental processes terminate brain plasticity and development. Cytokine functions, neurotrophic parameters imbalances; It causes mitochondrial dysfunction, excessive synaptic pruning and dysregulation in oligodendrocytes, microglia, astrocytes. Oxidative stress factors and neuroinflammation affect neurochemical transmission. According to histologically determined, abnormalities occurring in the premorbid period constitute functional and changing changes in the brain.

Determining the causal parameters related to the pathophysiology to be expanded is important to reflect the process after the epiphenomenon of candidate markers. Longitudinal directions make room for the development of prodromal, recognition, placement-oriented markers and the elucidation of the pathology of the disease. Clinical distributions with sufficient sample sizes are needed to clarify the biomarkers for these periods and to understand whether the extent of the changes in metabolites is the cause or the result.

Keywords: Schizophrenia, Biomarker, Neurochemical, Neuroinflammation, Pathophysiology

TEŞEKKÜR

Tez sürecimin planlanması, yürütülmesi ve hazırlanmasına, lisansüstü eğitimime bilgi ve deneyimleriyle katkıda bulunan sayın hocam Doç.Dr. Türker Tekin Ergüzel'e,

Sosyal Bilimler Enstitü Uzmanı Ahmet Topoğlu, Sağlık Bilimleri Enstitü Sekreteri Esen Aktaş ve Enstitü Asistanı Ayşe Satır'a,

Tanıştığımız günden itibaren bilgi, birikim ve tecrübeleriyle yolumu aydınlatan Bitlis Eren Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dekan Yardımcısı Dr. Öğretim Üyesi Başak Düzel ve Sosyoloji Bölümü Dr. Öğretim Üyesi Meryem Memiş Doğan'a,

Yaklaşımlarıyla ufkumu genişleten, yollarımız kesiştiği için onur ve mutluluk duyduğum Öğretim Görevlisi Hakan Tuzcu ve Çiğdem Tuzcu'ya,

Hayatım boyunca sevgi, fedakârlık ve desteklerini esirgemeyen, her zaman yanımda hissettiğim, üzerimde büyük emekleri olan başarılarımın asıl mimarları annem Elvan Sevinçli, babam Ercan Sevinçli, abim Caner Sevinçli, yengem Gülzade Sevinçli, canım yeğenlerim Ceren ve Cemre'ye,

Varlığıyla güç bulduğum, her daim yanımda olan hayat arkadaşı, değerli eşim Recep'e,

Yaşamı birlikte deneyimlerken nice anılar biriktirdiğimiz kıymetli EMEL Mertekçi'ye,

Dostlukları ve yoldaşlıklarıyla hayatımı renklendiren Birsen, Betül, Merve, Emine, Kübra, Beyza, Gülhan, Recep ve Hicran'a,

Ortaokulda öğrettikleriyle, paylaştıklarıyla, birlikte yapmış olduğumuz Beyin ve Beynin işleyişiyle ilgili TUBİTAK projemizle hayatıma dokunan fen bilgisi öğretmenim Nimet Başçıftıçlı'ya,

Tez hazırlama sürecimde bilgi ve çalışmalarından yararlandığım değerli bilim insanlarına,

Sevgi, saygı ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

BEYAN FORMU

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, tarafımdan üretildiğini ve Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim

06.01.2023

Cansu SEVİNÇLİ BAYRAM

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-------------|
| ÖZET | i |
| ABSTRACT | ii |
| TEŞEKKÜR | iii |
| BEYAN FORMU | iv |
| İÇİNDEKİLER | v |
| TABLolar DİZİNİ | vii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | viii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | ix |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1. Şizofreninin Tanımı ve Sınıflandırılması | 2 |
| 2.2. Şizofreninin Tarihçesi..... | 3 |
| 2.3. Epidemiyoloji..... | 4 |
| 2.4. Etiyoloji | 4 |
| 2.4.1. Genetik..... | 6 |
| 2.4.2. Epigenetik | 6 |
| 2.4.3. Nöroenflamatuar hipotez | 7 |
| 2.4.4. Nörotrofik faktörler..... | 13 |
| 2.4.5. Nörokimyasal hipotez | 14 |
| 2.4.5.1. Dopamin (DA) hipotezi | 14 |
| 2.4.5.2. Glutamat hipotezi..... | 17 |
| 2.4.5.3. Gama Amino Bütirik Asit (GABA) hipotezi | 20 |
| 2.4.5.4. Serotonin (5-HT) hipotezi..... | 22 |
| 2.4.5.5. Asetilkolin (Ach) hipotezi | 24 |
| 2.4.5.6. Norepinefrin (NE) hipotezi | 25 |

| | |
|---|-----------|
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM..... | 27 |
| 3.1. Araştırmanın Amacı..... | 27 |
| 3.2. Taramada Kullanılan Kaynaklar ve Veri Tabanları..... | 27 |
| 3.3. Taramada Kullanılan “Anahtar Kelimeler” | 27 |
| 4. BULGULAR..... | 28 |
| 4.1. Genetik Etkenler ve Şizofreni..... | 28 |
| 4.2. Nöroinflamasyon ve Şizofreni | 29 |
| 4.3. Oksidatif Stres ve Şizofreni | 30 |
| 4.4. Nörotrofik Faktörler ve Şizofreni | 31 |
| 4.5. Nörokimyasallar ve Şizofreni | 32 |
| 5.TARTIŞMA..... | 34 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER..... | 43 |
| KAYNAKLAR | 51 |
| EKLER | 92 |
| Ek 1. Özgeçmiş..... | 92 |

TABLÖLAR DİZİNİ

| | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| Tablo 1: Şizofreni Etiyolojisi İle İlgili Etkenler..... | 5 |
| Tablo 2: Şizofrenide Genetik Etkenler..... | 28 |
| Tablo 3: ŞizofrenideNöroenflamatuar Sitokinler | 29 |
| Tablo 4: Şizofrenide Oksidatif Stres..... | 30 |
| Tablo 5: Şizofrenide Nörotrofik Faktörler..... | 31 |
| Tablo 6: Şizofrenide Nörotransmitterler ve Reseptörler..... | 32 |



ŞEKİLLER DİZİNİ

| | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| Şekil 1:Şizofreninin Mikroglia Hipotezi..... | 8 |
| Şekil 2:Şizofreninin Savunmasızlık-Stres-Enflamasyon Modeline Genel Bakış..... | 11 |
| Şekil 3:Şizofreni Etiyolojisi..... | 43 |
| Şekil 4:Şizofreni Patomekanizması..... | 47 |
| Şekil 5:Şizofreni Hastalığının Biyomarkerları..... | 48 |



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

DSM-5 : DSM-5 Tanı Ölçütleri El Kitabı

APA : Amerikan Birliği Derneği

DNA : Deoksiribo Nükleik Asit

RNA : Ribonükleik Asit

GABA : Gama Amino Bütirik Asit

S100B : Calcium-Binding Protein B

CRP : C-Reaktif Protein

BOS : Beyin Omurilik Sıvısı

NMDA : N-Metil-D-Aspartat

IL : Interleukin

ROS : Reaktif Oksijen Türleri

RCO : Reaktif Karbonil Bileşikler

Trx1 : Plazma Tiodoksin-1

MG : Metilglioksalaz

GLO-1 : Glioksalaz 1

GLO-2 : Glioksalaz 2

TNF-a : Tümör Nekroz Faktörü Alfa

EPA: Eikosapentaenoik Asit

DHA: Dokosaheksaenoik Asit

Kyn : Kinüerin

BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor

NGF : Sinir Büyüme Faktörü

VEGF : Vasküler Büyüme Faktörü

Ndel-1 : Nukleer Distribution Element Like – 1

PFC : Prefrontal Korteks

mPFC : Medial Prefrontal Korteks

vmPFC : Ventro-medial Prefrontal Korteks

DLPFC : Dorso-lateral Prefrontal Korteks

KBB : Kan-Beyin Bariyeri

VTA : Ventral Tegmental Alan

WHO:Dünya Sağlık Örgütü

5-HT : Serotonin

NRG-1 : Neuregulin-1

HVA : Homovanilik Asit

5-HIAA : 5-Hidroksiindolasetik Asit

DOPAC : Dihidroksifenilasetik

DAT : Dopamin Taşıyıcı

VMAT : Veziküler Monoamin Taşıyıcı

MAOA : Monoamin Oksidaz A

PET : Pozitron Emisyon Tomografisi

FMRI : Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

EEG : Elektroensefalografi

DA : Dopamin

NE : Norepinefrin

GAD : Glutamik Asit Dekarboksilaz

EAAT : Uyarıcı Amino-asit Taşıyıcılar

ErbB-4 : ERB-B2 receptor tyrosine kinase -4

SST : Somatostatin

LSD : Liserjik Asit Dietilamidin

TAAR1 : İz Amin İlişkili Reseptör

MAO : Monoamin Oksidaz

COMT : Catecol O-Metil Transferaz

MHGP : 3-Metoksi 4-Hidroksifenilglükol

PV : Parvalbumin

DAAO : D-amino asit oksidaz

HPA Aksı : Hipotalamik-Hipofiz-Adrenal Aksı

1. GİRİŞ

Şizofreni sanrı, varsanı, davranış bozuklukları gibi pozitif semptomlar, anhedoni, aloji, avolisyon, sosyal ve duygusal içe çekilme ve düşünce içeriğinde fakirleşme, öz bakımda azalma negatif semptomlar, dikkat, bellek ve yürütücü işlevlerde bozulma ile bilişsel semptomlar seyreden kişinin tüm yaşamını etkileyen farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilen nörodejeneratif bozukluktur (Owen, Sawa, & Mortensen, 2016). Toplumun %1'inde görülen genellikle gençliğin ilk yıllarında başlayan, kişiler arası ve mesleki işlevselliği bozan ve yeti kaybına yol açan, süregelen ilerleyen psikiyatri hastalığıdır(Summakoğlu & Ertuğrul, 2018).

Şizofreni, genetik yatkınlığın hayatın farklı dönemlerinde karşılaşılan çevresel risk faktörlerin etkileşimiyle meydana gelmektedir (Khavari & Cairns, 2020). Genetik etkenlerin oksidatif stres hassasiyetini arttırabileceği, nöroenflamasyon ve redoks dengesizliğine, mitokondriyal disfonksiyon ve metabolik anormalliklere yol açabileceği düşünülmektedir (Ermakov & diğerleri, 2021). Yaşamın erken dönemindeki enfeksiyon, bağışıklık sisteminin aktivasyonu ve sitokin artışı, nörokimyasalların transmisyonu etkilemektedir(Müller, 2018). Şizofreni patolojisini açıklamak için nörodejeneratif ve nörogelişimsel hipotezler öne sürülmektedir (Fisar, 2022).

Şizofreni hastalığının tanı, tedavi, remisyon ve prognoz süreçlerine yönelik belirteç çalışmaları öngörücü, kesin verilere ulaşamamıştır. Multifaktoriyel ve poligenetik bir hastalık olması sebebiyle tek bir biyomarker ya da hipotez hastalığın karmaşık patogenezi ifade edememektedir (Blokhin & diğerleri, 2020).Mevcut fenomenolojik sınıflandırma yöntemleri hastalığın etiyojisi ve mekanizmasını tam olarak açıklayamamaktadır (Fischer & diğerleri, 2017). Şizofreniyi tanımlayan özgül patofizyolojik bulguya rastlanmaması hipotez ve biyobelirteçlerin nasıl etkileşime geçtiğini anlama gereksinimi oluşturmaktadır.

Kavramsal ve metodolojik verilerin değerlendirilmesi, nörogelişim ve yapısal değişimin; prodromal, tanısal ve proksimal evrelere yönelik belirteçlerin diyalektik açıdan incelenmesi planlanmaktadır. Kümülatif bulguları, geliştirilen hipotezleri ilişkiyel ve bütüncül değerlendirmeamaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Şizofreninin Tanımı ve Sınıflandırılması

Şizofreni sanrı, varsanı, davranış bozuklukları gibi pozitif semptomlar, anhedoni (keyif alamama), aloji (konuşma miktarında azalma), avolasyon (motivasyon eksikliği), sosyal ve duygusal içe çekilme ve düşünce içeriğinde fakirleşme, özbakımda azalma negatif semptomlar, dikkat, bellek ve yürütücü işlevlerde bozulma ile bilişsel semptomlar seyredenkişinin tüm yaşamını etkileyen farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilen nöropsikiyatrik hastalıktır (Owen, Sawa, & Mortensen, 2016). Toplumun %1'inde görülen genellikle gençliğin ilk yıllarında başlayan, kişiler arası ve mesleki işlevselliği bozan ve yeti kaybına yol açan, süregelen ilerleyen hastalıktır. (Summakoglu & Ertugrul, 2018)

Şizofreni teşhisinde laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme yöntemleri kullanılmamaktadır. Hastanın klinik gözlemi ve öyküsü ile teşhis edilmektedir. Amerikan Birliği Derneği'nin (American Psychiatric Association) DSM-5 Tanı Ölçütleri El Kitabı (Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-V) tanı koymak ve standardizasyon sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. APA'nın 2013 yılında yayınlamış olduğu DSM-5'te yer alan şizofreni tanı ölçütleri aşağıda yer almaktadır.

Şizofreni Tanı Kriterleri DSM- V' e göre;

A. Aşağıdaki belirtilerden ikisi (ya da daha çoğu), bir aylık (ya da başarı ile tedavi edilmişse daha kısa) bir sürenin önemli bir kesiminde bulunur.

- 1.Sanrılar (Hezeyanlar)
- 2.Varsanılar (Halüsinasyonlar)
- 3.Dağınık konuşma
- 4.İleri derecede dezorganize ya da katatonik davranışı
- 5.Negatif belirtiler

B. Mesleki, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi, bir ya da birden çok alanda işlevsellik düzeyi bozulmalıdır.

C. Bu bozukluğun belirtileri en az 6 ay sürer. A tanı kriterlerini en az 1 aylık süre kapsamalıdır.

D. Şizoaffektif bozukluk ya da psikoz özellikleri gösteren duygudurum bozuklukları dışlanmalıdır.

E. Madde kullanımı ya da başka bir sağlık durumunun etkilerine bağlanmamalıdır.

F. Otizm kapsamında bir bozukluk ya da çocuklukta bir iletişim bozukluğu öyküsü varsa şizofreni tanısı konulabilmesi için gerekli diğer belirtilerin yanı sıra, belirgin sanrılar ya da varsanılar en az bir aylık bir süreyle varsa, ayrıca şizofreni tanısı da konur (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-5, 2013).

2.2. Şizofreninin Tarihçesi

Şizofreni belirtileri milattan önceki tarihlere dayanan yazılı belgelerde görülmektedir. Eski Çin yazılarında, Yunan mitolojilerinde, M.Ö. 1400'lü yıllara ait Hint Veda'sında şizofreninin klinik bulgularına ve belirti kümelerine rastlanmıştır. Bu metinlerde öz bakımı azalmış, etrafta çıplak dolaşan, kendini aşkın bir varlık olarak gören, zehirleneceğini söyleyen kişilerden bahsedilmiştir(Kocal, Karakuş, & Sert, 2017). Ortaçağdan itibaren hezeyan ve halüsinasyon belirtileri gösteren insanlar, şeytani canlılar olarak görülerek korkan ve kendileriyle alay eden toplumdaki dışlanmış, işkence ve idam cezaları uygulanmıştır. Bu süreçte İslam dünyası 8. Yüzyıldan itibaren şizofreni klinik tablosundaki semptomları olan hastalar için hastaneler kurulmuştur. İbn-i Sina (1025), "El-Kanun Fi't Tıb" kitabında ruh hastalıklarını tanımlamıştır. Selçuklu ve Osmanlı dönemlerinde hastalara bakım ve tedavi uygulanmıştır. Aydınlanma dönemiyle beraber bilimsel açıdan incelenmeye başlanmıştır(Soygür & Erkoç, 2007). 1856 yılında Morel, "Démence precoce" terimini ilk defa kullanarak hastasının bilişsel yıkımını ayrıntılı bir şekilde ele almıştır(Göker, 2021). Philippe Pinel hastalarını gözlemleyerek bulgulara göre ayırmış ve modern psikiyatride hastalık sınıflandırmalarına katkı sağlamıştır. Emil Kraepelin (1899), şizofreni için ayrıcı tanı oluşturarak kapsamlı bir şekilde açıklamıştır(Öztürk & Uluşahin, 2008). Eugen Bleuler, zihin bölünmesi anlamına gelen schizen ve pheren kelimelerinin birleşimi olan "şizofreni" terimini literatüre katmıştır. Alman hekim Kurt Schneider 20. Yüzyılda şizofrenide en sık görülen belirtileri birinci ve öncelikli gruba almış tanı ve teşhis sürecinde bu gruptan yararlanmıştır(Polat , 2010).

2.3. Epidemiyoloji

Şizofreni hastalığının dünya çapında görülme sıklığının yaklaşık olarak %1 olduğu düşünülmektedir (Ayano, 2016). Her iki ebeveynin de tanı aldığı çocuklarda hastalığın görülme sıklığı %35 iken, ebeveynlerden birinin hasta olması durumunda %13 oranında görülmektedir (Kocal, Karakuş, & Sert, 2017). Monozigot ikizlerde yapılan çalışmalarda konkordans oranının %48, dizigot ikizlerde %12-14 olması hastalığın kalıtsal geçişi hakkında bilgi vermektedir (Fatani & diğerleri, 2017).

Şizofreni erkeklerde kadınlara 1,4/1 oranla daha sık görülmektedir (McGrath & diğerleri, 2008). Erkeklerde 15-25, kadınlarda ise 25-35 yaş aralığında ortaya çıkmaktadır (Summakoğlu & Ertuğrul, 2018).

Türkiye’de hastalığın yaşam boyu yaygınlığı 1000’de 8.9’dur (Binbay & diğerleri, 2011). Genel popülasyonda şizofreninin yaşam boyu yaygınlığı % 0.75 bulunmuştur (Moreno-Küstner & diğerleri, 2018).

Toplumların yerleşim yerleri ve yaşam pratikleri şizofreninin yaygınlığı ve sıklığı ile ilgili farklılıklar içermektedir. Kentsel bölgelerde yaşayanlarda ve göçmenlerde şizofreni görülme sıklığının daha yüksek olduğu bilinmektedir (McGrath & diğerleri, 2004).

Geoffrey ve arkadaşlarının yaptığı araştırma (2003), kış ve ilkbahar aylarında doğan kişilerde şizofreninin görülme sıklığı anlamlı ölçüde daha fazla olduğu bildirmektedir.

2.4. Etiyoloji

Şizofreninin patogenezi bilinmemekte ve etiyojisinde genetik faktörlerin yanı sıra epigenetik, gelişimin erken dönemindeki anomalilerin, nörogelişimsel ve nörodejeneratif mekanizmaların, inflamasyon ve immün sistemin, nörotransmitterlerin rol aldığı düşünülmektedir. Genetik ve çevresel risk faktörlerinin etkileşimi, doğum öncesi ve doğum sırasındaki komplikasyonlar, nöromaturasyon, stresör etkenlerin yol açtığı şizofreni, geç ergenlik ve genç erişkinlik dönemlerinde ortaya çıkmaktadır. (Walker, Kestler, & Bollini, 2004).

2.4.1. Genetik

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar genetiğin şizofrenide önemli bir etken olduğunu göstermiştir. Birçok genin sorumlu olduğu ve bu gen bölgelerinin epigenetik, çevresel şartlardan etkilendiği poligenomik bir hastalıktır (Smeland, Frei, Dale, & Andreassen, 2020). Şizofreni oluşumunda beyin yapısının ve işlevselliğinde oluşan anormalliklerden kaynaklandığı kabul edilmektedir. Negatif, pozitif ve bilişsel semptomlarla karakterize olan hastalığın beyinde frontal, parietal, temporal lobların ve limbik sistemin disfonksiyonu sonucu olduğu düşünülmektedir (McCutcheon, Marques, & Howes, 2020).

Çalışmalar, hastalık sürecinde görülen hipfrontalite, mezolimbik ve mezokortikal yolların hiperaktivitesine odaklanarak dopaminerjik, serotonerjik, glutamaterjik ve noradrenerjik reseptörleri kodlayan genlere odaklanmaktadır (Khan & Powell, 2017).

2.4.2. Epigenetik

Epigenetik, DNA diziliminde değişikliğe sebep olmadan gen ifadesini etkileyen süreçleri tanımlamaktadır (Delcuve, Rastegar, & Davie, 2009). Dinamik yapıda olan epigenetik değişiklikler sonraki nesillere aktarılabilir (Eren Koçak & Ertuğrul, 2012). Epigenetik araştırmalar fenotip sonuçlarına bakılarak yapılabilmektedir (Kaminsky & diğerleri, 2009). DNA metilasyonu, epigenetik çalışmalarda nöropsikiyatrik hastalıklarla ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (Srivastava & diğerleri, 2021). Lewis ve arkadaşları (2005), dorsolateral prefrontal korteksteki işlevsel bozulmanın GABAerjik sistemle ilişkili olduğunu öne sürmüştür. GABA sentezinde rol alan proteinler, azalan nöronal aktivite ve bilişsel bozukluklar ile işaret edilmiştir.

Epigenomik geçişlerde yapı ve işlev açısından farklı olup kodlayıcı olmayan RNA'ların molekül fonksiyonunu ve nöral yapıları etkilediği, şizofreni ve diğer psikiyatri hastalıklarına zemin hazırladığı düşünülmektedir (Khavari & Cairns, 2020).

Melbourne ve meslektaşları (2018), proinflamatuvar sitokin ile mRNA ekspresyonu arasında korelasyon olduğunu ve RNA ekspresyonunun arttığını bildirmişlerdir. Sinaptik plastisite, nöral ağlar ve beyin işlevlerinin düzenlenmesinde rol alan mRNA'ların merkezi sinir sistemindeki gen ekspresyonuna odaklanmanın

nöropsikiyatrik hastalıkların tanı ve tedavisine katkı sağlayabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır (Kagızman & Avsar, 2022).

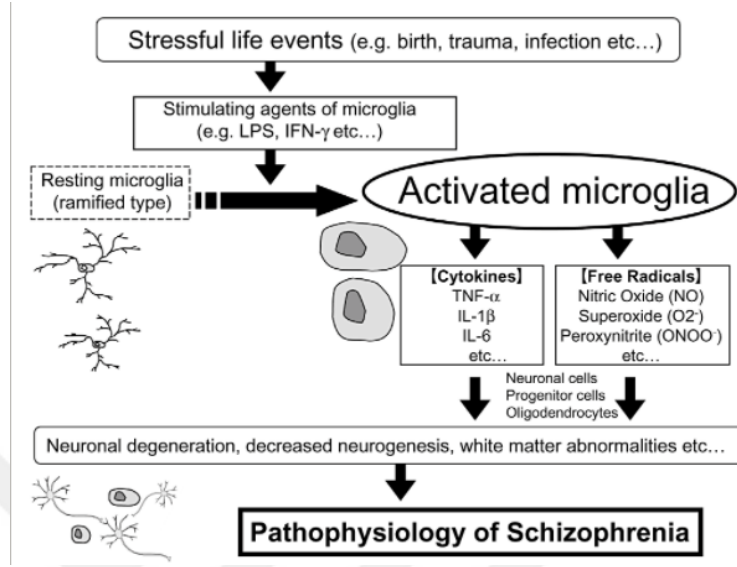
2.4.3. Nöroenflamatuar hipotez

Fudenberg ve arkadaşları (1983), şizofreni patogeneğinde nöroinflamasyon ve immun sistem değişiklikleri olduğunu bildirmiştir. Beyindeki nöroinflamasyonun varlığına işaret eden bulgular saptanmıştır. Sağlıklı insanların enflamasyon veya stres uyarılarına maruz kalması pro-inflamatuar sitokinler ve bağışıklık sistemi aktivitesi ile devam etmektedir. Yaşamın erken dönemindeki enfeksiyon, bağışıklık sisteminin aktivitesi ve sitokin artışıyla nörokimyasalların disfonksiyonuna sebep olabileceği hipotezi vurgulanmaktadır (Müller, 2018). Perinatal ve prenatal dönemlerde enfeksiyon maruziyetinin şizofreni riski oluşturduğu bilinmektedir (Brown & diğerleri 2004).

Glutamaterjik sinyallerdeki azalmanın NMDA (N-Metil-D-Aspartat) reseptörlerinin antagonisti olan metabolitin artışı (Steiner & diğerleri, 2013), sitokinlerin etkilediği oksidatif stresi artırarak nörodejenerasyona sebep olabileceği, doğum öncesi enflamasyonda nöral gelişimi etkilediği ve monoamin nörotansmitterlerin salımını etkileyebileceği gösterilmiştir (Momtazmanesh, Zare-Shahabadi, & Rezaei, 2019). Doğum öncesinde maruz kalınan enfeksiyon hamilelik sürecinde artan inflamatuvar sitokinler, beyinde oluşan işlevsel ve yapısal anormallikler ilişkilendirilmiştir (Khandaker & diğerleri, 2013). Şizofreni ve inflamasyon ilişkisi yapılan çalışmalarla kabul görmekte ve nörogelişimsel süreçte etkilenen bireylerde riskin artabileceği düşünülmektedir (Müller, Weidinger, Leitner, & Schwarz, 2015).

Bu bağlamda, merkezi sinir sisteminde modülatör ve immun savunma görevi sebebiyle, mikroglialar incelenmektedir. Mikroglial fonksiyonun artışıyla pro-sitokinlerin artışı doğru orantıda olmaktadır (Takahashi & Sakurai, 2013). Pro-inflamatuar sitokinlerin ve serbest radikallerin varlığıyla mikroglialar aktif olarak rol almaktadır (Monji & diğerleri, 2013). Astrositlerin, mikrogliaların işlevleri ve plastisiteyi düzenleme, sinaps oluşumu gibi görevleri vardır (Namlı, Karabulut, & Ayyıldız, 2021) ve sitokinleri, nöroinflamatuardan sorumlu reaktif oksijeni üretebilirler (Erkmen, Şahin, & Arıcıoğlu, 2015). Mikroglialar aktive olduklarında sitokinleri ve serbest radikalleri bırakarak nörodejenerasyon, beyaz madde anomalisi, azalmış nörogeneze neden olduğu ve şizofreninin patofizyolojisinde önemli faktörlerden biri olabileceği düşünülmektedir (Monji, Kato, & Kanba, 2009).

Oksidatif stres hipotezi antioksidan mekanizmasının ürettiği serbest radikallerin artışının membran disfonksiyonuna neden olarak şizofreni patofizyolojisinde yer aldığı kabul edilmektedir (Mahadik & diğerleri, 2006).



Şekil 1: Şizofreninin mikroglia hipotezi(Monji, Kato& Kanba, 2009)

Çalışmalar astrositlerin işlevlerindeki bozulmaların nöroinflamatuvar süreçte rol oynadığını göstermiştir. MSS’de en fazla bulunan glial hücre olan astrositlerin nörotransmitterler üzerinde özellikle glutamatın düzenlenmesi (Aronica & diğerleri,2003) ve depolanmasında önemlidir. Glutamat metabolizması ve nöroimmun düzenleyiciler üzerinde rolü olduğu bilinmektedir (Müller & Bechter, 2013).S100B, kalsiyum bağlayıcı proteindir (Arrais & diğerleri, 2022). Hücre içi ve dışındaki faaliyetleri düzenlemektedir. (Chukaew & diğerleri, 2022). Nöronal dejenerasyon, apoptoz ile ilgili olduğu düşünülen S100B proteini, glial hücreler tarafından üretilmektedir (Michetti & diğerleri, 2018). Mikroglialara işlevsel etkide bulunan S100B proteininin (Langeh & Singh, 2021), şizofreni hastalarının serum, serebrospinal sıvı değerlerinde artmış olduğu bilinmektedir(Rothermundt, Ahn, & Jörg, 2009). Yükselmiş S100B seviyeleriastrositik enflamasyon, nörodejenerasyon, KBB (Kan-Beyin Bariyeri)’deki anormalliklere işaret etmektedir (Steiner & diğerleri, 2007). S100B, astrositlerde kalsiyum homeostazını düzenleme görevi dışında çinkoya bağlanabilir ve glutamaterjik nöronların aşırı uyarımı ile enflamatuar faktörlerle birlikte çinko seviyelerinde değişikliğe neden olmaktadır (Hagmeyer & diğerleri, 2018). Sağlıklı kişilere kıyasla şizofreni hastalarında plazma S100B düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (Deng & diğerleri, 2018).

Bilişsel performansı etkileyerek S100B'nin şizofreninin patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (Chen & diğerleri, 2017).

Enflamatuar biyobelirteçler şizofren hastalarının kanı ve BOS (Beyin Omurilik Sıvısı)'unda yıllardır araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalar neticesinde kan ve BOS incelemelerinde sitokin benzeri pro-inflamatuar maddelerin olduğu kabul görmüştür (Müller & Schwarz, 2006). Hastalık süreci ve ölüm sonrası yapılan BOS tetkiklerinde inflamatuvar maddelerde bozunmalar bulunmuştur (Körschenhausen, Hampel, Ackenheil, Penning, & Müller, 1996). Wildenauer ve meslektaşları (1991), yaptığı çalışma şizofreni hastalarının yaklaşık %50'sinin BOS'unda enflamatuar maddelerin bozunmasını göstermiştir. Şizofreni hastalığında semptomların şiddetiyle ilişkili sitokin artışı bulunmuştur (Dahan, & diğerleri, 2018). BOS'daki pro-inflamatuar sitokinlerin daha yüksek ve anti-inflamatuar sitokinlerin daha düşük seviyelerde olduğu kanıtlanmıştır (Wang & Miller, 2018).

Hastalık süresince sitokin disregülasyonu önemli bir faktör kabul edilmiştir. (Mahendran, Mahendran, & Chan, 2004). Proinflamatuvar sitokinlerinin plazma değerlerinin şizofrenide artışı gösterilmiştir (Goldsmith, Rapaport, Müller, 2016). Periferik sitokin düzeyleri ile bilişsel bozulmasının ilişkili olduğu öne sürülmüştür (Misiak & diğerleri, 2018). IL-2 (Interleukin-2) bağışıklık sistemine etki eden sitokindir ve antipsikotik ilaç tedavisiyle serum seviyesinin düşmesine takiben klinik ve bilişsel semptomlarda iyileşmeyi yansıtan biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir (Drexhage & diğerleri, 2010). Şizofrenide görülen negatif semptomlar ve bilişsel performansın periferik IL-2 seviyesiyle pozitif korelasyon olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (Asevedo & diğerleri, 2014).

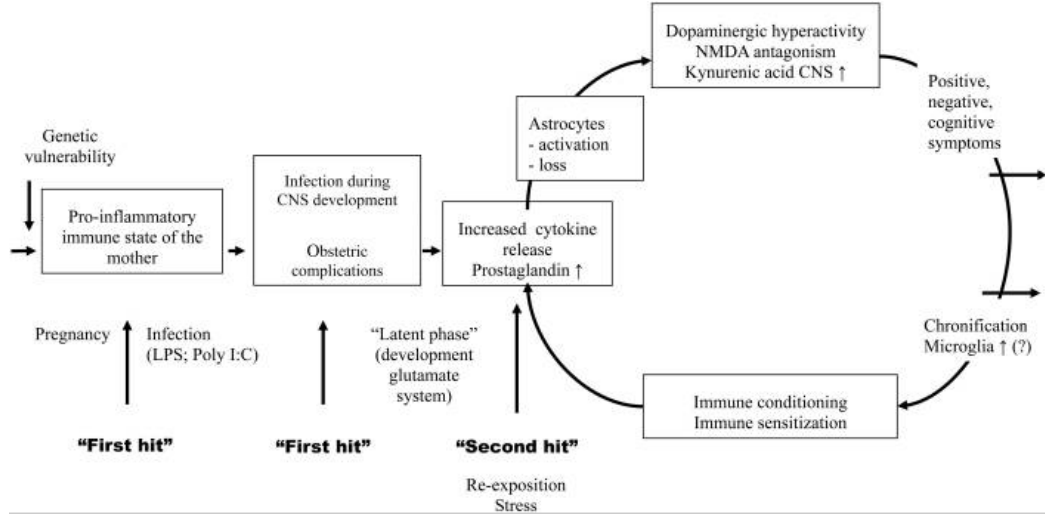
Enflamatuar sitokinlerindeki değişiklikler beyin hacmini, nöronal toksisiteye, nörotransmisyona, bilişsel yetilere etki etmektedir (Müller, 2018). Proinflamatuvar sitokin TNF-a (Tümör nekroz faktörü alfa) (Chukaew & diğerleri, 2022), nöroinflamasyona etkileri araştırılmıştır (Goldsmith, Rapaport & Miller, 2016). Zhu ve arkadaşları (2018) şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek TNF-a, IL-1 (Interleukin 1) ve IL-6 (Interleukin 6) seviyeleri, ilk epizod hastalarında daha düşük konsantrasyon seviyelerini belirtmişlerdir (Goldsmith & Rapaport, 2020). Negatif semptomlar ile TNF-a ve IL-6 sitokinleri ilişkilendirilmiştir (Goldsmith &

diğerleri,2018). Antipsikotik tedavilerle TNF-a ve IL-6 seviyelerinin düştüğü bildirilmiştir (Na & Kim, 2007).

Yapılan bir başka çalışmada IL-2, IL-6 ve IL-8 şizofreni hastalarında kontrol grubuna kıyasla daha yüksek, TNF-a ve BDNF'nin daha düşük olduğu bulunmuştur (Zhang & diğerleri, 2016). İkinci nesil antipsikotik ilaçların nöroinflamasyonu ve nöroplastisiteyi iyileştirdiği nöroinflamatuvar, antioksidan ve nörotrofik özelliklere sahip olduğu vurgulanmaktadır (Tendilla-Beltran & Flores, 2021).

İnflamasyonun şizofreni patogenezindeki rolünde (Buckley, 2019) Kyn (Kynurenic) yolu ile ilişkili olduğu öne sürölmektedir (Pedraz-Petrozzi, Elyamany, Rummel & Mulert, 2020). Kyn yolunun bağışıklık sistemi, proinflamatuvar sitokinler ve nörotrofik faktörlerle etkileşimi bulunduğu düşünölmektedir (Qin& diğerleri, 2017). Proinflamatuvar sitokinler şizofrenide görölen semptomları, nörotrofik faktörleri ve Kyn yolunu etkilemektedir (Chiappelli & diğerleri, 2018). Kyn, NMDA ve alfa 7 nikotinik reseptörlerinin antagonisti olduğu (Erhardt, Schwieler, Imbeault, Engberg, 2017) glutamat reseptörlerini bloke ederek glutamaterjik ve dopaminerjik yolları etkilediği bu noktada şizofrenide görölen pozitif ve bilişsel semptomlarla ilişkili görönmektedir (Okamoto & diğerleri, 2021). Kyn yoluyla proinflamatuvar sitokinlerin dikkati sürdürme ve yönlerdirmede işlevi olan dorsolateral prefrontal kortekste hacim azalması ve dikkat bozulmasına yol açtığı raporlanmıştır (Kindler & diğerleri, 2020). Antipsikotik tedavi sonrası şizofreni hastalarının daha yüksek Kyn seviyeleri tespit edilmiştir (Cao & diğerleri, 2021).

Zubin ve Spring (1977), stresin psikotik durumu tetikleyebileceğini öne sürerek savunmasız-stres modelini önermişlerdir. Stres ve enflamasyonun birlikte ortaya çıkmasına yönelik yapılan alışmalar (Sparkman & Johnson, 2008)stresin proinflamatuvar sitokinlerle ilişkili olduğunu göstermektedir(Möller & Bechter, 2013).Enflamasyonun şizofrenide rolü olduğu bilinmekte ve stresör faktörlerin bunu etkileyebileceği göz önünde bulundurarak enflamasyon belirteçleri ve nörotransmisyon üzerine etkileri şematize edilmiştir (şekil 2)(Möller, 2018).



Şekil 2:Şizofreninin savunmasızlık-stres-enflamasyon modeline genel bakış. LPS: lipopolisakaritler; poli I:C: poliinosinik-polisitidilik asit.

Oksidatif stres, yükselen seviyelerde reaktif oksijen türleri ve/veya işlevsiz antioksidan durumu olarak tanımlanmaktadır (Ruiz-Litago & diğerleri, 2012). Oksidatif stres, ROS (Reaktif oksijen türleri) ve RNS (Reaktif nitrojen türleri) olarak ikiye ayrılmaktadır (Mironczuk & diğerleri, 2018). Şizofrenide azalan antioksidan ile artan reaktif oksijen üretimi bildirilmiş (Micó & diğerleri, 2011) ve antioksidan enzimlerinde azalma, anormal aktivitenin şizofreni patofizyolojisinde oksidatif stresin olduğu öne sürülmüştür (Zhang & diğerleri, 2006). Devam eden oksidatif stres durumu hücre bileşenlerine zarar verebilir ve bu durum periferik sıvılarda gözlemlenebilir (Owe-Larsson & diğerleri, 2011). Oksidatif stres belirteci olan Trx1 (Plazma tioredoksin-1) seviyelerinin şizofreninin ilk epizodundaki artışı, hastalığın patogenezinde ve semptomolojisinde rol alabileceğini düşündürmektedir (Zhang & diğerleri, 2009).

Oksidatif stres, hipoglisemi, anormal glikoz metabolizması altında MG (Metilglioksal) oluşmaktadır. Artan MG seviyesi oksidatif stresin daha fazla artışına sebep olarak mitokondriyal bozulma ve reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi vuku bulmaktadır (Hipkiss, 2017). GLO1 (Glioksalaz 1) ve GLO2 (Glioksalaz 2) enzimleri MG'nin toksitesine karşı devreye giren glioksalaz sistemidir. Şizofreni hastalarında sağlıklı kişilere kıyasla daha düşük GLO1 enzim aktivitesi ve periferik kanında B6 vitamini daha düşük bulunmuştur (Arai & diğerleri, 2010). GLO1 disfonksiyonu ve B6 vitamin düşüklüğü oluşturulan rat deneylerinde PFC (Prefrontal Korteks)'de mitokondri fonksiyonunda anormal gen ekspresyonu ve artmış oksidatif stresten söz edilmektedir (Toriumi & diğerleri, 2021).

Oksidatif stres şizofreni başlangıcında glikoz ve lipitler RCO (Reaktif karbonil Bileşikler) 'lara dönüşmektedir (Gunes & diğerleri, 2017). Bu birikime karbonil stres denmektedir (Jaisson & Gillery, 2010). Genetik faktörlerin etkisiyle GLO1 enziminin azalması RCO'larda artışa B6 vitamininde düşüşe sebep olabileceği bu noktada kronik dönemde belirgin karbonil stresi olan kişilerin tedaviye dirençli olacağı öngörülmektedir (Katsuta & diğerleri, 2014). Oksidatif stresin şizofreni nedeninden ziyade klinik seyri kötü etkilediği düşünülmektedir (Khan & diğerleri, 2002).

C-Reaktif Protein (CRP), laboratuvar ortamında incelenmekte ve inflamasyonun en sık kullanılan evrensel durum belirteçidir (Fond & diğerleri, 2018). Son yıllarda yapılan çalışmalar da, CRP artışı şizofrenideki bilişsel belirtilerle ilişkilendirilmiş (Misiak & diğerleri, 2018) olup anti-inflamatuar tedavi stratejilerini gündeme getirilmiştir (Wang,& diğerleri, 2017).

Tütün kullanımı şizofreni hastalarının yarısından fazlasında görülmektedir (Rey & diğerleri, 2017). Tütün bağımlılığı, bilişsel bozukluklar(Featherstone & Siegel, 2015)ve CRP değerlerinin yüksek olması arasında nedensel ilişki araştırılmış (Bulzacka & diğerleri, 2016) fakat henüz bir netlik kazanmamıştır (Fond, Lançon, Auquier, & Boyer, 2018).

Şizofreni tanısı almış bireylerde CRP artışı, kardiyovasküler hastalıkların riski ile ilişkilendirilmektedir (Dieset & diğerleri, 2012). Şizofreni hastalarında kardiyovasküler hastalıkların belirteci olarak CRP kabul edilmiştir (Sicras-Mainar, Rejas-Gutiérrez, Navarro-Artieda, & Blanca-Tamayo, 2013). Sağlıklı bireylere göre şizofreni hastalarında düşük D vitamini düzeyleri görülmektedir (Lally & diğerleri, 2016). D vitamini seviyesinin artışı ile enflamasyon ve kardiyovasküler hastalıklar arasında ters ilişki olduğu yapılan çalışmalarla kabul edilmektedir (Zhu & diğerleri 2015). Artan CRP ile pozitif ve bilişsel semptomlar, D vitamini düşüklüğü, mikrobiyota bozuklukları, kardiyovasküler hastalıklar, tütün kullanımı ilişkilendirilmekte ve farmakolojik tedaviye eklenecek anti-inflamatuar ilaçların kullanımı için bireysel tedavi önerilmiştir (Fond, & diğerleri, 2017).

Şizofreni ve D vitamini kullanımı arasındaki ilişki araştırıldığında, yaşamın erken dönemlerinde D vitamini takviyesi şizofreni riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir (McGrath & diğerleri, 2004).

Şizofreni ve glüten duyarlılığı arasındaki ilişki uzun süredir çalışılmaktadır (Jackson & diğerleri, 2014). Dohan (1988), şizofreni ve çölyak hastalığının benzer genler içerdiğini glütenin şizofreni için etken faktör olabileceğini savunmuştur. Anti-gliadin antikolların düzeylerinin her iki hastalıkta da artması immünolojik anormalliklerin ortak paydası olduğu gösterilmiştir (Ergün, Urhan, & Ayer, 2018). Glüten duyarlılığı ve artmış anti-gliadin antikolları ile ilişkilidir. Bu çalışmalar neticesinde şizofreni hastalarında sağlıklı kişilere kıyasla anti-gliadin antikolları yüksek düzeyde bulunmuştur (Cihakova, & diğerleri, 2018). Beyin-bağırsak-mikrobiyota ekseninde disfonksiyon, immün sistemin şizofreni gelişiminde rolü olduğu (Cryan & diğerleri, 2019) ve glüten duyarlılığına işaret edilmiştir (Dzikowski & diğerleri, 2020). Glüten duyarlılığı diyeti ile Anti-gliadin IgG plazma seviyesi ve psikiyatrik semptomların azaldığı raporlanmıştır (Levinta, Mukovozov, & Tsoutsoulas, 2018). Glüten hassasiyetinin kronik enflamasyona, şizofreni bulgularını kötüleştirebileceği tedaviye yanıtı ve ilaç emilimini azaltabileceği düşünülerek glüten diyeti önerilmiştir (Motoyama, Yamada, Maebayash, Yoshimura, & Matsunaga, 2022).

2.4.4. Nörotrofik faktörler

BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) , sinaptogenez, nöroplastisite, nöronların olgunlaşması, sinir ağlarının fonksiyonlarında önemli role sahip nörotrofik faktördür (Mohammadi, Rashidi, & Amooeian, 2018). BDNF geninde oluşan epigenetik değişikliklerin şizofreni patofizyolojisinde klinik tablo ve cinsiyet ile ilişkisi değerlendirilmiş, DNA metilasyonunun erkeklerde daha belirgin olduğu bulunmuştur (Zaifah & diğerleri, 2022).

Şizofreni patolojisini açıklamak için nörodejeneratif ve nörogelişimsel hipotezler öne sürülmektedir (Fisar, 2022). Hücre sağkalımı, nöral göç, sinaptogenez, plastisite süreçlerinde meydana gelen anormalliklerin gelişimsel süreçte olduğu bilinmektedir. Gelişimsel süreçler nörotrofik faktörler, glial hücreler ve glial türevli sitokinler ile modüle edilmektedir (Nurjono, Lee & Chong, 2012). Şizofreni hastalarında BDNF (Heitz & diğerleri, 2018), NGF (Sinir büyüme faktörü) ve VEGF (Vasküler büyüme faktörü) nörotrofinlerin azalmış periferik seviyeleri kaydedilmiştir (Pawelczyk & diğerleri, 2019). BDNF serum düzeyinde azalma, hipokampüste hacim kaybı, bilişsel işlevler ve hafızanın bozulması pozitif korelasyon göstermektedir (Utami, Effendy & Amin, 2019).

Son yıllarda yapılmış çalışmalar şizofrenide bilişsel bozukluğun azalmış BDNF ve artan CRP seviyeleri ilişkili olabileceğini göstermektedir (Bora, 2019). Şizofreni patofizyolojisindeki temellerden birinin BDNF seviyelerindeki değişimlerin olabileceği düşünülmektedir (Singh & diğerleri, 2020). Sağlıklı kişilere kıyasla şizofreni hastalarının serum BDNF düzeyinin düşük olduğu belirtilmiştir (Yang & diğerleri, 2019). Prefrontal korteks ve hipokampüsteki enflamasyon ve apoptoz sürecinde BDNF nin iyileştirici bir faktör olabileceği vurgulanmıştır (Shi & diğerleri, 2022). BDNF'nin bilişsel semptomlarda biyolojik belirteci (Mohammadi, Rashidi, & Amooeian, 2018), bilişsel performansın iyileşmesinde parametre olabileceği varsayılmaktadır (Zhang & diğerleri, 2018). Şizofreni ve BDNF arasındaki ilişki olduğu, BDNF sinyalinin modüle eden stratejilerin etkinliği gösterilmiştir (Di Carlo, Punzi, Ursini, 2019).

Şizofrenide nörotrofik yolların modülasyonu ile çoklu yağ asitlerinin ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Fang & diğerleri, 2017). Çoklu yağ asitlerinin BDNF düzeyine etkilerinin araştırıldığı çalışmada EPA (Eikosapentaenoik) ve DHA (Dokosaheksaenoik asit) kullanımının BDNF seviyelerinde artışla ilişkili olabileceği bulunmuştur (Pawelczyk & diğerleri, 2019).

Ndel1 (Nükleer distribution element like-1) nörogenez, nöral göç, nöromodülasyonda çeşitli görevleri olan nöropeptitleri parçalayan sitozolik enzimin (Rodriguez & diğerleri, 2020) hücre iskeletinde kompleksler oluşturduğu öne sürülmektedir (Bradshaw & Hayashi, 2017). Şizofreni çalışmalarında periferik belirteçlerde Ndel1 aktivitesinin azaldığını dopaminerjik aktivite ve nöral gelişimde anormallik bildirilmiştir (Nani & diğerleri, 2020). Yapılan çalışma antipsikotik tedavi ve Ndel-1 aktivitesi arasında lineer bir ilişki sunmaktadır (Dal Mas & diğerleri, 2019).

2.4.5. Nörokimyasal hipotez

2.4.5.1. Dopamin (DA) hipotezi

Dopaminerjik nörotransmisyonu arttıran ilaçların şizofreni hastalarında semptomları arttırabileceği ve sağlıklı bireylerde de psikotik semptomların oluşmasına sebep olabileceği bulunmuştur (Bell, 1973). Ventral Tegmental Alan (VTA) ve Substantia Nigra' da başlayan dopaminerjik yollar limbik sistem, striatum ve korteks bölgesine dağılmaktadır (Haber, 2014).

Postsinaptik ve presinaptik dopamin reseptörlerinin etkilenmesiyle psikotik semptomların iyileştiği görülmektedir (Creese, Burt & Snyder, 1976). Mezolimbik dopamin yolağının hiperaktivasyonun şizofreninin pozitif semptomları, mezokortikal yolaktaki dopaminerjik nöronların hipoaktivasyonun negatif ve bilişsel semptomlara neden olduğu bilinmektedir (Schwartz, Sachdeva & Stahl, 2012).

Antipsikotik ilaçlar katekolamin sistemine etki etmektedir. Bu sebeple katekolamin metabolitleri özellikle dopamin sistemi üzerine çalışmalar yapılmaktadır (Amin, Davidson & Davis, 1992). Plazma HVA (Homovanilik Asit) dopamin metaboliti olup dopaminerjik aktivasyonu yansıtmakta ve antipsikotik tedavi sürecinde azalmaktadır. (Yoshimura & diğerleri, 2010). Şizofreni hastalığında serum BDNF seviyeleri ile sözel bellek ve dikkat dağınıklığı arasında negatif korelasyon, HVA seviyeleri ile motor fonksiyonları arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (Hori & diğerleri, 2017). HVA'nın psikotik durum ile ilişkili olduğu desteklenmektedir (Maas & diğerleri, 1997).

Bagdy ve arkadaşları (1985), dopamin metabolitleri olan DOPAC (Dihidroksifenilasetik) ve HVA düzeylerinin farmakolojik tedavi sonrası BOS ölçümlerinde azaldığını ileri sürmektedir. Antipsikotik ilaçların kesilmesinden sonra DOPAC ve HVA seviyeleri azalmaktadır (Frecska, Perenyi, Bagdy & Revai, 1985). Şizofreni hastalarında ASC (Anterior singulat cortex)'de azalmış DOPAC seviyeleri bulunmaktadır (Wyatt, Karoum & Casanova, 1995). Şizofreni hastalarının BT (Bilgisayarlı Tomografi) ölçümlerinde kontrol grubuna kıyasla üçüncü ve lateral ventriküllerin daha geniş olduğu, HVA ve 5-HIAA (5-Hidroksiindolasetik asit)'nin BOS değerleriyle anlamlı negatif ilişki gösterilmektedir (Nyback & diğerleri, 1983).

VTA bölgesinde başlayıp DLPFC (Dorsolateral Prefrontal Kortex) ve VMPFC (Ventromedial Prefrontal Kortex) bölgelerine uzanan devrelerin dopamin, serotonin, glutamat ve GABA nöronlarının aktivitesinden etkilendiği ileri sürülmektedir. Duygusal ve yönetici işlevler, odaklanma, uyanıklık ile ilgili bu devrelerde oluşan disfonksiyon negatif belirtilerin gelişmesine sebep olabilmektedir (Schwartz, Sachdeva & Stahl, 2012).

Owen ve arkadaşları (1984), yapmış oldukları post-mortem çalışma da şizofreni vakalarında Substantia Nigra'da D2 reseptörlerinin artmış olduğunu göstermektedir. D2

reseptörünün nörotransmisyonunda işlev bozuklukları görülmekte ve bu durumun pozitif semptomlara aracılık ettiği düşünülmektedir (Kessler & diğerleri, 2009).

Dopamin reseptörü olan D2 reseptörünün blokajı ile semptomların iyileştirilmesine yönelik tedaviler uygulanmaktadır (Huhn & diğerleri, 2019). Ölüm sonrası yapılan bir başka çalışma DAT (Dopamin Taşıyıcı) ve VMAT (Veziküler Monoamin Taşıyıcı) gen ekspresyonunda azalma ve MAOA (Monoamin Oksidaz A) ekspresyonunda artış tespit etmektedir (Purves-Tyson & diğerleri, 2017).

Striatum DAT mevcudiyetindeki artış ile presinaptik DA artışının korele olduğu, striatal ve limbik bölgelerdeki yüksek DAT seviyesinin şizofrenideki pozitif semptomlarla ilişkili olduğu bulunmaktadır (Artiges & diğerleri, 2017). PET (Pozitron Emisyon Tomografisi) beyin sapında VMAT yoğunluğunda artış olduğu gösterilmektedir (Taylor & diğerleri, 2000). Zucker ve arkadaşları'nın (2002) çalışması, VMAT yoğunluğunun dopaminerjik hiperaktivite ve farmakolojik tedavi etkisinde yanıt oluşturduğunu düşündürmektedir.

Kortikal dopamin hipoaktivasyonu (Rao & diğerleri, 2019) ve dorsal striatum da dopamin hiperaktivasyonu belgelenmiştir (McCutcheon, Abi-Dargham & Howes, 2019). Kortikostriatal bağlantılardaki değişikliklerin kronik strese maruz kalma ile tetiklendiği bulunmuştur (McCutcheon & diğerleri, 2019). Antipsikotik tedaviler striatum disfonksiyonuyla ilişkili dopamin blokajına dayanmaktadır (Li & diğerleri, 2020).

Dopamin disfonksiyonu ve striatal dopamin hiperaktivitesi halüsinasyon (Powers, Mathys & Corlett, 2017) ve algısal süreçlerle ilgili bulunmaktadır (Cassidy & diğerleri, 2018). Bazal ganglionlar ve nigrostriatal dopamin yolağına projekte olan substantia nigradaki GABAerjik nöronların dopaminerjik nörotransmisyonu etkilediği düşünülmektedir (Purves-Tyson & diğerleri, 2021). Sol amigdala'daki dopamin artışının GABAerjik internöronların eksikliği ve işlev bozukluğuyla ters korelasyon göstermektedir (Reynolds, 2022).

Şizofrenide görülen pozitif, negatif ve bilişsel semptomların dopamin disregülasyonu ile ilgili olduğu düşünülmekte ve dopamin seviyelerinin modülasyonu üzerine çalışmalar yapılmaktadır (McCutcheon, Krystal & Howes, 2020). Dopamin sisteminin işlevsel bozukluğunun genetik ve çevresel etkenlerle birlikte şizofreni

patogenezinde yer aldığı kabul edilmektedir (Howes & Kapur, 2009). Ancak dopaminin modüle edilmesi işlev bozukluklarını açıklamada ve semptomların kontrol altına alınmasında yeterli olmamaktadır bu durum diğer nörotransmitterlerin çalışılmasına yol açmaktadır (Potkin & diğerleri, 2020).

2.4.5.2. Glutamat hipotezi

Glutamat beyinde en yaygın bulunan ana uyarıcı nörotransmitterdir. Glutamat, VTA ve substania nigrada dopaminerjik sistemi, locus seruleusta noradrenerjik sistemi, raphe çekirdeklerinde serotonin sisteminde regülasyonu kortikal piramidal yollar üzerinden sağlamaktadır (Kraguljac & diğerleri, 2021).

Glutamatın iyonotropik ve metabotropik (mGlu1- mGlu2- mGlu3) olmak üzere iki reseptör grubu bulunmaktadır. Kalsiyum (Ca^{+2}) bağımlı iyon kanalları aracılığıyla çalışan NMDA, AMPA(α -amino-3-hidroksi5-metilizoksazol4-propiyonik asit), kainat (kainik asit) iyonotropik reseptörlerinden oluşmaktadır (Reiner & Levitz, 2018). NMDA reseptörleri; sinaptik plastisite, nörotoksisite, nörodejenerasyon, apoptoz süreçleri ve oksidatif stres yollarını etkileyen kalsiyum dengesinde görev almaktadır (Arya, Sindhwani & Kadian, 2018) . Kortikal alanlarda glutamaterjik etkinlikte yükselme ve NMDA reseptörlerinin hipofonksiyonu, NMDA kanalları aracılığıyla hücre içerisine giren kalsiyum, serbest radikalleri aktive ederek oksidatif strese neden olmaktadır.

Glutamat nörotransmitter görevinin yanında protein sentezi, nitrojen metabolizması ve GABA üzerinde de etkili olmaktadır (Roberts & Frankel, 1950).Glutamik Asit Dekarboksilaz (GAD) enzimi ile glutamattan sentezlenmektedir (Bak, Schousboe & Waagepetersen, 2006). GAD65 ve GAD67, molekül ağırlıklarına göre tanımlanan GAD enziminin iki alt tipi bulunmaktadır (Fish, Sweet & Lewis, 2011). GAD67 kortikal GABA sentezinde görev yapmaktadır (Asara & diğerleri, 1997).Bu argumana göre glutamat GABA'nın öncüsüdür.

Ventral hipokampuste artan glutamat nörotransmisyonu ile subkortikal yapılarda yükselmiş dopamin seviyelerinin ilişkili olduğu bildirilmektedir (Grace, 2016). GABAerjik internöronlara lokalize olmuş NMDA reseptörlerinin disfonksiyonu glutamat seviyelerinde artış ve hipokampal hiperaktiviteye yol açabileceği öne sürülmektedir (Grace, 2017). Glutamaterjik piramidal nöronlarda disinhibisyon ve

kortikal GABA disfonksiyonu hipokampal aktivite artışına neden olmaktadır (Modinos & diğeri, 2018).

NMDA antagonistleri, şizofreni bulgularına benzer davranışsal ve nörobiyolojik belirtiler göstermektedir (Domino & Luby, 2012). Fenisiklin, ketamin gibi NMDA antagonistlerinin, şizofrenide görülen semptomlara neden olabileceği düşünülmektedir (Hu & diğeri, 2015). NMDA reseptör hipofonksiyonu glutamaterjik ve GABAerjik nörotransmiyonda işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmektedir (Schoonover & diğeri, 2020).

Glutamat hipotezine göre GABAerjik aranöronlar üzerindeki NMDA reseptörlerinin disinhibisyonu bazal ganglionlardaki glutamaterjik nöronların disinhibisyonuna yol açtığı bilinmektedir (Escamilla & diğeri, 2017). NMDA reseptörlerinin blokajıyla glutamat nöronlarındaki hiperaktivasyon striatumdaki dopaminerjik aktivitenin artmasına neden olduğu ileri sürülmektedir (Lodge & diğeri, 2009). GABAerjik ara nöronların anormal çalışması kortikal piramidal glutamat nöronlarında aktivite artışına, subkortikal hiperdopaminerjiye ve lokal dendrit dikenlerin aşırı budamasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (Bartolomesis & diğeri, 2022). Glutamat yoğunluğundaki yükselmenin mikrogial aktivasyonu arttıracığı dendritik apoptoz süreci ve bağışıklık sistemini etkilemesiyle şizofreni belirtileri görüleceği ileri sürülmektedir (Parellada & Gasso, 2021).

Glutamat uyarıcı nörotransmitter olması ve nörotoksisite potansiyeli nedeniyle astrositler ve enzimler tarafından kontrol edilmektedir (Erecinska & Silver, 1990). EAAT (Uyarıcı Amino Asit Taşıyıcıları) glutamatın sinaptik yarıktan uzaklaştırılmasını sağlamaktadır. Glutamin sentetaz tarafından glutamat glutamine dönüştülür ve nöronlara iletildiğinde glutaminaz, glutamini glutamata dönüştürmektedir. Glutamat alımından sorumlu olan EAAT2'nin mRNA ve protein düzeylerinin şizofreni hastalarında frontal ve temporal lobda azaldığı, glutaminaz ifadesi ve sinaptik glutamat seviyelerinin arttığı gösterilmektedir (Hu & diğeri, 2015). Anterior singulat kortekste glutamin ve glutaminaz düzeylerinin azalması sol superior temporal girus seviyelerinin artışında nöronal hiperaktiviteden kaynaklı işitsel halüsinasyonlar oluşabileceği belirtilmiştir (Hjelmervik & diğeri, 2020).

Glutamat, Glutamin ve GABA dengesindeki bozuklukların bağırsak mikrobiyota sisteminden etkilenebileceğine yer verilmiştir (Stan & diğeri, 2015). Hayvan

çalışmaları bağırsak mikrobiyotasının nöral gelişim, bağışıklık ve endokrin sistemini etkilediği bahsedilmektedir (Clark & diğerleri, 2013). Beyin-bağırsak döngüsünün amino asit ve lipid metabolizması üzerinden şizofreni patolojisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (Zheng & diğerleri, 2019).

Tedaviye dirençli şizofreni hastalarında MRI görüntüleme yöntemi uygulanarak anterior singulat kortekste glutamat seviyelerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (Mouchlianitis & diğerleri, 2016). DLPFC ve putamende glutamat ve glutamin seviyeleri tedaviye dirençli şizofreni hastalarında daha yüksek bulunmuştur (Goldstein & diğerleri, 2015).

Kinürenik asit NMDA reseptör glisin bölgesi antagonistidir (Stone, 1993). DLPFC'de kinürenik asit protein düzeylerindeki yükselmenin NMDA reseptörlerini aşağı doğru regüle edebileceği düşünülmektedir (Schwarcz & diğerleri, 2001). Yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarının BOS değerlerinde kinürenik asidin arttığı bulunmuştur (Plitman & diğerleri, 2017).

Glutamat hipotezi NMDA reseptör hipoaktivitesine vurgu yapmaktadır (Stahl, 2007). NMDA reseptörlerinde hipofonksiyonun dopamin aktivitesini etkilediği bildirilmiştir (Howes, McCutcheon & Stone, 2015). VTA' dan nucleus accumbens ve frontal loba giden mezolimbik ve mezokortikal dopaminerjik yolların glutamaterjik devrelerle ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (Robison, Thakkar & Diwadkar, 2020). NMDA reseptörlerindeki hipoaktivite PFC'de bulunan nöronların anormal gelişiminden kaynaklanmaktadır (Little & Dmello, 2022).

NMDA reseptörlerinin aktivasyonu için glutamatın endojen beyin aminoasitlerinden (Glisin, D-serin, D-sikloserin) birine de bağlanması gerekmektedir (Kleckner & Dingedine, 1988). Glisin, NMDA kanallarını açarak hipoglutamaterjik etkiyi değiştirebilir. Antipsikotik tedaviye glisin eklendiği çalışmada hastaların pozitif semptomlarında anlamlı düzeyde iyileşme görülmüştür (Potkin & diğerleri, 1999). Plasebo etkisi ile karşılaştırıldığında pozitif ve negatif belirtilerde anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (Bugarski-Kirola & diğerleri, 2017).

D-serin glutamaterjik NMDA reseptör agonisti ve sinaptik plastisite, nörotransmisyon ve nörotoksisite de modülatör görevi yapmaktadır (Kantrowitz & diğerleri, 2016). Şizofrenide glutamat NMDA reseptörlerinin hipofonksiyonu ile

astrositler ve nöronlarda bulunan D-serin etkinliği araştırmıştır (Papouin & diğerleri, 2017). Glisin ve D-serin koagonistlerin seviyelerindeki down regülasyonunun bilişsel bozukluklara yol açabileceği bildirilmektedir (MacKay & diğerleri, 2019).

NMDA reseptörleri ve glutamat düzeylerindeki disfonksiyonun ilişkili olduğu diğer mekanizmalarla şizofreni patofizyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmekte bu sebeple NMDA reseptörlerinin etkilediği GABAerjik internöronlar araştırılmaktadır (Abashkin & diğerleri, 2021). GABAerjik nöronlardaki NMDA reseptörlerinin varlığı glutamat ve GABA aktivasyonlarının birbirlerini etkileyebileceği ve regüle edebilecekleri yer almaktadırlar (Reynolds, 2022).

2.4.5.3. Gama Amino Bütirik Asit (GABA) hipotezi

Beyindeki en yaygın inhibitör etkiye sahip nörotransmitterdir. GABAa ve GABAb iki alt reseptör tipi bulunan lokal engelleyici internöronlardır (Nutt & Malizia, 2001). GABAerjik ara nöronlara lokalize olmuş NMDA reseptörlerindeki aktivasyon glutamat ve GABA transmisyonunu etkilemektedir (Cohen & diğerleri, 2015). Reddy-Thootkur ve arkadaşlarının (2022), yaptığı çalışma NMDA reseptörlerinin hipofonksiyonu GABA düzeylerinde azalma ve glutamat düzeylerinde ise artışa neden olmakta bu durum bize uyarıcı ve inhibisyon dengesindeki anormallikleri göstermektedir. Hipokamuste GABAa reseptörlerinin azalması ve GABAerjik nöronların hipofonksiyonu şizofreni patolojisinde yer alabileceğini desteklemektedir (Marques & diğerleri, 2021). Ölüm sonrası yapılan çalışmalar şizofrenide nöral salınım, sinaptik uyarım ve inhibisyon için gerekli olan GABA nörotransmitter eksikliğine işaret etmektedir (Xu & Wong, 2018).

GABA ara nöronları kortikal ve limbik bölgelerdeki piramidal nöronlar üzerinde inhibe edici ve projeksiyon nöron yollarını modüle edici etki sağlamaktadır (Meldrum, 1982). GABA internöronları subkortikal yapılarda dopamin işlevlerini düzenlemektedir (Wassef, Baker & Kochan, 2003). Striatal GABAerjik orta dikenli nöronlar, prefrontal korteks ve talamustan gelen dopamin ve glutamat projeksiyonları alıcıları olarak bilinmektedir (Yapo & diğerleri, 2017). NMDA reseptör disfonksiyonu glutamat, dopamin ve GABA yollarını etkilemektedir (Swanton, 2019). GABA seviyesinde azalma dopamin artışına neden olmaktadır (Singh, Khanna & Kalra, 2020).

VTA'dan ventral striatuma uzanan mezolimbik yolaktaki dopamin hiperaktivasyonu, prefrontal kortekste GABAerjik ara nöronlar üzerindeki NMDA

hipoaktivasyonu (Nakao & diğeri, 2019), serebellar korteksteki glutamat nöronlarında bulunan serotonin reseptörü 5-HT_{2A}'nın serotonin hiperaktivitesi bir bağlantısallık olduğu düşündürmektedir (Meltzer, Massey & Horiguchi, 2012).

Şizofreni hastalarının DLPFC'sinde parvalbumin yoğunluğunun ve immünreaktivite seviyelerinin azaldığı bulunmuştur (Beasley & Reynolds, 1997). Parvalbumin aktivitesi NRG-1 (Neuregulin-1) ve ErbB-4 (ERB-B2 receptor tyrosine kinase 4) tarafından düzenlenmekte ve sinyallerdeki azalma parvalbumin ekspresyonunu etkilemektedir (Mei & Nave, 2014). NRG-1 VE ErbB reseptörünün PFC'de glutamaterjik nörotransmisyonu modüle ettiği bu sebeple NMDA reseptör hipofonksiyonu ile ilişkisini önermektedir (Buonanno, 2010). Medial PFC'de işlev bozukluğu ile hipokampal parvalbumin internöronları etkileyebileceği gösterilmektedir (Gomes & Grace, 2017). Şizofrenide görülen bilişsel bulgular da DLPFC disfonksiyonu ve parvalbumin içeren GABAerjik ara nöronlar, mRNA ve protein düzeylerinde azalan aktivasyon olduğu rapor edilmektedir (Chung & diğeri, 2018).

PFC ve hipokampusu içeren kortikolimbik sistemdeki GAD67 disfonksiyonu (Kinney & diğeri, 2006) ve parvalbumin eksprese eden ara nöronlar ilişkilendirilmektedir (Weidenauer & diğeri, 2020). Postmortem çalışma da fronto-kortikal yapıda azalmış parvalbumin immünoreaktif hücreler (Reynolds & Beasley, 2001) ve GABA nöronlarıyla kalsiyum bağlayıcı immünoreaktif nöronların protein ekspresyonlarında pozitif korelasyon rapor edilmektedir (Cotter & diğeri, 2002). Nucleus accumbens ve orbitofrontal korteks alanlarında GAD67 mRNA seviyelerinde azalma görülmektedir (De Jonge & diğeri, 2017).

Somatostatin (SST) inhibitör ve modülatör görevi yapan nöropeptit GABA ile lokalize çalışmaktadır (Yavorska & Wehr, 2016). GABAerjik internöronlardaki SST ifade eden hücrelerin sayıları ve yoğunlukları, mRNA ekspresyonu, şizofreni hastalarının korteksinde azalmaktadır (Alhertz, Alhertz & Almusawi, 2017). Yapılan bir başka çalışma şizofreni hastalarının DLPFC, anterior singulat korteks, birincil motor korteks ve birincil görsel korteks alanlarında SST transkripsiyonunda azalma olduğunu göstermektedir (Hashimoto & diğeri, 2008). SST'nin nöroprotektif özellikleri 5 reseptör (SSTR1-5) alt tiplerinden kaynaklanmaktadır (Rajput & diğeri, 2011) . Şizofrenide GABAerjik nöronlardaki NMDAR ve SSTR2'nin hipoaktivasyonu pozitif korelasyon göstermektedir (Beneyto & diğeri, 2012). SST ekspresyonu BDNF ile

ilişkilendirilmektedir (Guilloux & diğerleri, 2012). NMDAR aktivasyonunun bloke edilmesi nörotrofik gen ekspresyonlarında azalmaya neden olmaktadır (Hansen & diğerleri, 2004).

Şizofrenide görülen çalışma belleğindeki bozukluk fMR₁ görüntülemelerinde hastaların DLPFC'lerinde disfonksiyon görülmektedir. PET (Pozitron Emisyon Tomografisi) çalışması şizofreni hastalarının frontal korteksinde GABA sentezinin düştüğünü göstermektedir (Frankle & diğerleri, 2015). MRS (Manyetik Rezonans Spektroskopisi) yöntemiyle hastaların frontal kortekslerinde azalmış GABA ve glutamat seviyeleri tespit edilmiştir (Thakkar & diğerleri, 2017). Sağlıklı kontrollere kıyasla şizofreni hastalarının frontal kortekslerinde azalmış GABA seviyeleri kaydedilmiştir (Kumar, Rajawat & Rao, 2021).

PFC'nin 3. katmanında GABAerjik parvalbumin hücreler ve glutamaterjik piramidal hücreler bilişsel performans için gereken gama etkinliğinde rol oynamaktadır (Uhlhaas & Singer, 2010). DLPFC 3. katmanında yer alan uyarıcı ve engelleyici dengenin bozulması, değişmiş GABA ve glutamat seviyeleri, gama salınımının azalması bilişsel performansı etkilediği düşünülmektedir (Deinel & diğerleri, 2020). Şizofreni hastaları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında çalışma belleği performansı, DLPFC'de GABA düzeyi ve gama bandı salınımında amplitüdüleri daha düşük bulunmuştur (Chen & diğerleri, 2014).

2.4.5.4. Serotonin (5-HT) hipotezi

Serotonin (5-Hidroksitriptamin), akson terminallerinde triptofan hidroksilaz enzimi ile triptofandan sentezlenen monoamin nörotransmitteridir (McCorvy & Roth, 2015). Raphe nukleusunda üretilir ve korteks, limbik bölge ve striatuma ulaşmaktadır (Aghajanian & Marek, 1999). Serotonin reseptörleri biyokimyasal yapı ve farmakolojik etkilerine göre ayrılmaktadır. Serotonin 7 farklı reseptör ailesi bulunmaktadır (Pytliak & diğerleri, 2011). Naughton ve arkadaşları (2000), 5-HT_{3R}'nin ligand kapılı iyon kanalı, diğer reseptörlerin G- protein bağlı olduğunu göstermektedir. Nöronal gelişim, sinaptogenez, plastisite 5-HT₆ ve 7 reseptörleri tarafından modüle edilmektedir. 5-HT₆ ve 7 reseptör antagonistlerinin PFC'de DA, glutamat ve asetilkolin salınımını artırarak GABA seviyelerini düşürerek şizofreni benzeri etki oluşturduğu gösterilmektedir (Tsegay & diğerleri, 2020). Post mortem çalışma şizofreni vakalarında PFC'de 5-HT_{7R}

azalmasının 5-HT7 reseptör geninin şizofreni patofizyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Nikiforuk, 2016).

LSD (Liserjik Asit Dietilamidin) 5-HT aktivasyonunu arttırarak amfetamin benzeri sanrılar ve görsel halüsinojenik etki oluşturduğu keşfedilmiştir (Stahl, 2018). LSD mezolimbik dopamin yolağı aktivasyonu, 5-HT, D2, mGlu2R, TAAR1 (İz Amin İlişkili Reseptör)'i modüle etmektedir (De Gregorio & diğerleri, 2016). Şizofreni patofizyolojisinde anterior singulat korteks, DLPFC, sinaptik atrofi ve gri cevher kaybında serotonin seviyelerinin artması ilişkilendirilmiştir (Garcia-bea & diğerleri, 2019). Serotonerjik aktivasyonu bloke eden antipsikotik tedavinin bilişsel ve negatif semptomları iyileştirdiği yönünde bulgular kaydedilmiştir (Ceskova, 2022).

Şizofreni ile ilişkili olduğu bulunan 5-HT2 reseptörleri; PFC, striatum ve nucleus accumbens, 5-HT3 reseptörleri amigdala, hipokampus, limbik devreler ve korteks de bulunmaktadır (Pazos, Probst & Palacios, 1987). 5-HT2A reseptörlerinin mRNA ekspresyonunda azalma ve CpG bölgelerinde (Cg5, Cg7, Cg10) DNA hipermetilasyon sonucu şizofreni hastalığına katkı yapabileceği genetik çalışmalarla gösterilmektedir (Cheah & diğerleri, 2017). 5-HT3 reseptörleri antagonistleri ile yapılan çalışma negatif bulguların iyileştiğini belirtmektedir (Zheng & diğerleri, 2019). Serotonerjik sistem beyin sapında sentezlenip kortikal ve limbik bölgelere dağılan dopamin yollarını inhibisyon yoluyla düzenlemektedir (Patel & diğerleri, 2014). Raphe çekirdeğinde salınan serotonin düzeyindeki yükselme ile gelişen kortikal dopamin hipoaktivasyon negatif ve bilişsel semptomlara neden olmaktadır (Eggers, 2013). Klozapin ve risperidon, dopamin ve serotonin etkinliğini bloke eden antipsikotik ajanlardır (Aringhieri & diğerleri, 2018).

İlk epizod psikozda görülen hipokampal atrofisinin serotonin reseptörlerinin etkilemesiyle glutamat reseptörlerinin neden olduğu ifade edilmektedir (Park & diğerleri, 2021). 5-HTR frontal lob ve hipokampus de glutamat ve GABA işlevini etkilemektedir (Ciranna, 2006). 5-HT2A reseptörleri; piramidal glutamat nöronların dendritlerinde, korteksde GABAerjik ara nöronlarda bulunmaktadır (Meltzer, Massey & Horiguchi, 2012). 5-HT6 reseptörleri glutamat transmisyonunu inhibe etmektedir (Xie & diğerleri, 2016). Glutamaterjik ve serotonerjik devreler birbirleriyle ilişki kurmaktadır (Shah & González-Maeso, 2019). 5-HT2A serotonin reseptörleri glutamaterjik ve dopaminerjik aktivasyonu ve iletimi düzenlemektedir (Kantrowitz, 2020). Kortikal

piramidal nöronlarda 5-HT_{2A} reseptörleri mGlu_{2R} ile yerleşmektedir (Hideshima & diğerleri, 2019).5-HT_{2A} ve mGlu₂ reseptörlerinin fonksiyonel olarak etkileşime geçmeleri ve birbirlerini modüle etmeleri, sinaptik ve epigenetik mekanizmalar yoluyla açıklanmaktadır (Ibi, 2022).

Quednow ve arkadaşlarının (2020), yayınladığı çalışma görüntüleme yöntemleri, ölüm sonrası çalışmalar, reseptörler üzerine yapılan araştırmalar, BOS ve kan değerleri, halüsinojenik etkilerin fenomenolojisi, glutamat sistemiyle ilişkisi şizofreni patogenezinde serotonin rolü olduğu kanıtlamaktadır. Serotonin hipotezine göre serebral korteks, anterior singulat korteks ve DLPFC’de bulunan glutamat nöronlarındaki 5-HT_{2A} reseptörlerinin upregülasyonu ve serotonerjik hiperfonksiyon şizofreni belirtilerine yol açmaktadır (L’uptak & diğerleri, 2021).

2.4.5.5. Asetilkolin (Ach) hipotezi

Asetilkolinnörotransmitterikolin ve asetil KoA, kolin asetil transferans enziminin etkileşmesiyle sentezlenmekte ve sinaptik aralıkta asetil kolin esteraz enzimi ile yıkılmaktadır. Kolinergik reseptörler iyonotropik olan nikotinik ve metabotropik muskarinik olmak üzere iki reseptör ailesi bulunmaktadır.

Şizofreni hastalarının frontal ve singulat korteks, hipokampüsün dentat gyrus ve CA3 alanlarında alfa7 nikotinik reseptörlerinin bağlanması azalma görülmektedir (Jin & diğerleri, 2017). Alfa7 reseptörleri ve kognitif fonksiyon arasında ilişki olduğu düşünülmektedir (Brody & diğerleri, 2004). Nikotinik kolinergik reseptörlerin şizofreni ve bilişsel işlev arasında ilişki bulunmaktadır (Naranjo & diğerleri, 2019). Şizofreni hastalarında alfa7 ekspresyonunda azalma tespit edilmiştir (Court & diğerleri, 1999).Nikotinik reseptör hipofonksiyonu şizofreni etkenlerinden kabul edilmektedir (Mago, Faden & Pinninti, 2005). Alfa7, 5-HT_{3R} antagonistidir (Tregellas & Wylie, 2019).NMDA ve alfa7 reseptörlerinde azalan aktivasyonda negatif korelasyon bulunmuştur (Sawa, 2019). Piramidal glutamat nöronlarında depolarizasyon, NMDA kanallarını açan alfa7R ile gerçekleşmektedir (Acharya & Kim, 2021). NMDAR ve alfa7R anormalliklerinin şizofreniyle ilişkilendirilmektedir. Alfa7R’nin glutamat nörotoksitesisi ve NMDAR fonksiyonunda yer aldığı kanıtlanmaktadır (Koola, 2021). Alfa7R agonistleri dopamin hiperaktivitesini regüle etmektedir (Neves & Grace, 2018).

NAChR agonisti olan nikotin, mezolimbik yolakta D2R artışı (Novak, Seeman & Foll, 2010) ve ventral striatumda dopaminerjik hiperaktivite oluşturmaktadır (Scott & diğerleri, 2018). Nikotin bağımlılığı tedavisinde D3R antagonistlerinin nAChR' ye etkilerinden ve D3R ile nAChR arasındaki bağlantıdan bahsetmektedir (Acharya & Kim, 2019). Nikotin GABA, glutamat ve dopamin aktivitesini etkilemektedir (Mansvelder, Keath & McGehee, 2002).

Adolesan dönemde nikotin alımı PFC de nöronal hiperaktivasyona, depresif duygulanıma, bilişsel işlevlere etki etmektedir (Jobson & diğerleri, 2019). Şizofreni hastalarının sağlıklı bireylere göre daha fazla sigara içmesinin bilişsel işlevlerini düzeltme amaçlı olabileceğine değinilmektedir (Terry Jr & Callahan, 2020).

Şizofreni hastalarında muskarinik kolinerjik reseptörlerin hipofonksiyonu bilinmektedir (Dean & Scarr, 2020). Dopaminerjik hiperaktivitenin muskarinik reseptörlerde oluşan down regülasyondan kaynaklanabileceği belirtilmiştir (Readler & diğerleri, 2003). Muskarinik reseptörlerin bilişsel düzeyle ilişkisi olduğu bilinmekte bu durum şizofreni de kognitif belirtiler oluşturabileceğini düşündürmektedir (Carruthers, Gurvich & Russell, 2015).MGlu5 ve mACh reseptörlerinin koaktivasyonu PFC'de işlevsel ve bilişsel etki oluşturmaktadır (Ghoshal & diğerleri, 2017). PET görüntüleme yöntemi DLPFC'de M1 reseptörünün bağlanma potansiyelinde azalmanın şizofrenide negatif semptomlara yol açtığını göstermektedir (Bakker & diğerleri, 2018).

Muskarinik reseptörlerin şizofreni patofizyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (Moehle & diğerleri, 2020).Çalışmalar mAChR 'nin beyin fizyolojisi ve nörotransmitterler modülasyonunda görev aldığını belirtmektedir (Foster, Bryant & Conn, 2021). Muskarinik reseptörlerdeki azalmanın ve şizofreni semptomlarının muskarinik agonistlerle tedavi edilebileceği gösterilmektedir (Paul & diğerleri, 2022).

2.4.5.6. Norepinefrin (NE) hipotezi

Dopaminden DOPA aracılığıyla sentezlenen norepinefrin, ATP ve trimogranin proteiniyle birlikte veziküllerde depolanmaktadır. MAO (Monoamin Oksidaz) ve COMT (Catecol O-Metil Transferaz) enzimleriyle yıkılmaktadır (Smith & diğerleri, 1985). NE reseptörleri α ve β olmak üzere iki sınıfa ayrılmaktadır (Coull, 1994). Otoresptör olarak görev yapan α_2 , serotonerjik, dopaminerjik ve glutamaterjik nöronların presinaptik akson terminallerinde yer almaktadır (Jimenez-Rivera & diğerleri,

2012). Postsinaptik $\alpha 2$ reseptörlerinin PFC'nin piramidal nöronlarında ve hipokampal alanda bulunması çalışan bellek üzerinde etkilerini güçlendirmektedir (Zhang & diğerleri, 2013)

Dopaminerjik nöronlar $\alpha 1$ - $\alpha 2$ adenoreseptörlerine sahip olmakla beraber locus seruleusta D2 reseptörleri bulunmaktadır (Yokoyama & diğerleri, 1994). DA antagonistlerinin NE reseptörlerine etki etmesi, NE ve DA etkileşimini gündeme getirmiştir (Borodovitsyna & diğerleri, 2017).

PFC'de NE dopaminerjik aktivitenin modülasyonunu sağlamaktadır (Devoto & diğerleri, 2019). Stresör faktörlerin etkisiyle NE ve DA düzeylerinde artış olmaktadır. Locus seruleus'da başlayan NE biliş, motivasyon ve dikkat üzerine olan etkileri şizofrenide görülen bilişsel bozuklukla ilişkilendirilmiştir (Unsworth & Robison, 2017). Locus seruleusta başlayan noradrenerjik yollar korteks, amigdala, hipokampuse projekte olmakta ve dopaminerjik, serotonerjik, kolinerjik sistemlerine nöromodülatör görevi görmektedir (Maki-Marttunen & diğerleri, 2020). Kortikal aktivasyonun, beyin süreçlerinin ve işlevsel mekanizmanın locus seruleus salınımıyla ilgili olduğu düşünülmektedir (Chandler & diğerleri, 2019).

Nikotik ACh nöronların glutamaterjik transmisyonu bloke ederek locus seruleusta NE salınımını tetiklediği bilinmektedir (Dos Santos Coura & Granon, 2012). Bazal ganglionlara uzanan locus seruleus terminallerinde NE sentezi $\alpha 1$ ve $\beta 1$ reseptörleri aracılığıyla kolinerjik aktivasyonu arttırmakta ve $\alpha 2$ reseptörleri yoluyla GABAerjik nöronları inhibe etmektedir (Schwarz & Luo, 2015).

Locus seruleus ve NE sistemi şizofreni hastalığında araştırılmış hastaların BOS ve serum seviyeleri yüksek bulunmuştur (Bondy & diğerleri, 1984). Şizofreni hastalarının kan ölçümlerinde NE metaboliti MHPG (3-Metoksi 4-Hidroksifenilglükol)'nin arttığı bildirilmiştir (Nagaoka & diğerleri, 1997). Bilişsel semptomlar, $\alpha 2$ reseptör hipoaktivasyonu ve NE hiperfonksiyonuyla ilişkilendirilmiştir (Maletic & diğerleri, 2017). Periferik ve idrar NE seviyelerinde görülen yükselme bilişsel bozukluk ve çalışma belleğindeki eksiklikler pozitif korelasyon göstermektedir (Savransky & diğerleri, 2021).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Amacı

Genetik, çevresel, psikososyal faktörlerin etkileşimi olan şizofreni, multifaktöriyel, kapsamlı, kalıtsal ve komplike bir hastalıktır. Bu çalışma şizofreni hastalığında altında yatan dinamiklere odaklanmaktadır

Yapılan literatür taramasında çalışmaların sınırlı sayıda, spesifik alanlarda olduğu tespit edilmiştir. Bu bağlamda literatürde anlam bütünlüğü oluşturmak, ilişkisellik çerçevesinde epifenomenler dışında süreci de yansıtan belirteçlerin belirlenmesi ve patolojisinin anlaşılması amaçlanmaktadır.

3.2. Taramada Kullanılan Kaynaklar ve Veri Tabanları

Yapılan literatür taraması sonucunda konu ile ilgili olan anahtar kelimeler belirlenerek derlemeye dahil edilecek olan çalışmalar seçildi.

Taramalar başlangıçta belirlenen anahtar kelimeler doğrultusunda Pubmed, Google Akademik, Dergi Park, Science Direct, Web of Science veri tabanları kullanılmıştır. Veri tabanlarında anahtar kelimelere uygun son 5 yıldaki (Ocak 2017- Aralık 2022) çalışmalar belirlenerek yöntemi, konusu ve sınıflandırma tabanına göre ayrılarak inceleme yapılmıştır.

3.3. Taramada Kullanılan “Anahtar Kelimeler”

İngilizce anahtar kelimeler için MeSH (Medical Subjects Headings) ve İngilizce anahtar kelimelerin Türkçe karşılığını oluşturmak için Türkiye Bilim Terimleri (TBT) içeriğinden yararlanıldı. Bu kapsamda “Schizophrenia”, “Biomarkers”, “Neuroinflammation”, “Neurotrophic Factors”, “Neurochemicals”, “Şizofreni”, “Biyobelirteçler”, “Nöroinflamasyon”, “Oksidatif Stres”, “Nörotrofik faktörler”, “Nörokimyasal” anahtar kelimeleri kullanılarak veri tabanlarında tarama yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. Genetik Etkenler ve Şizofreni

Tablo 2: Şizofrenide genetik etkenler

| Etkenler | Kaynak |
|--|--|
| ERBB4 poliformizmleri | Erben & diğeri, 2022 |
| DRD4, COMT, HTR2B, HTR1B, TPH1, TPH2, SLC6A4, MAOA | Cupaioli & diğeri, 2021 |
| 22q11.2 delesyonu ve CA2 hipokampal PV+ internöronlarında azalma | Jiang & diğeri, 2021 |
| MAOA/B, GAD67, NRG1, DRD2, DAOA | Werner & diğeri, 2021 |
| GRIN2A, CACNA1G, TRIO, STAG1, FAM120A, SP4 | Kaplanis & diğeri, 2020 |
| DTNBP1 | Hidalgo & diğeri, 2020 ve Scheggia & diğeri, 2018 |
| CD19, CD20 | Zamanpoor, 2020 |
| 22q11.2 delesyonu | Qin & diğeri, 2020 |
| DISC1 overekspresyon | Uzuneser & diğeri, 2019 |
| DISC1 anormallikleri | Liu & diğeri, 2019 |
| LTA +252A/G (rs909253), TNFA -857C/T (rs1799724), TNFA -238G/A (rs361525) | Chang & diğeri, 2018 |
| ERBB4, GABRA2, GABRB2, GRIN2B, NMDAR | Inoubli & diğeri, 2018 |
| DISC1, DTNBP1, NRG1, COMT | Henriksen & diğeri, 2017 |
| NRXN1, APBA2, NRG1, CNTNAP2 | Marshall & diğeri, 2017 |
| Azalmış GAD67 ekspresyonu DISC1 gen mutasyonu, BDNF disfonksiyonu | Segal-Gavish & diğeri, 2017 |
| SLC7A11 ve SLC3A2 RNA ekspresyonlarında azalma | Mahmoudi & Cairns, 2017 |

4.2. Nöroinflamasyon ve Şizofreni

Tablo 3: Şizofrenide nöroinflamatuvar sitokinler

| Sitokinler | Kaynak |
|---|--------------------------------|
| IL-1 β dopaminerjik fenotipe uyarılması. IL-6 yoluyla serotonerjik nöro-apoptoz | Wang & diğerleri, 2020 |
| Proinflamatuvar sitokinler IL-1 β , IL-6 ve TGF- β 'nin artan serum seviyeleri. | Momtazmanesh & diğerleri, 2019 |
| L-2 ve IL-6'nın artan plazma seviyeleri | Dziurkowska & diğerleri,2021 |
| Mikroglia'nın aktivitesindeki değişiklikler ve proinflamatuvar sitokinlerin artan üretimi | Woodburn & diğerleri, 2021 |
| Proinflamatuvar sitokinlerin artan üretimi ve salınımı. | Frank & diğerleri, 2018 |
| Çocukluk çağında artan CRP ve proinflamatuvar sitokin seviyeleri | Müller & diğerleri, 2021 |
| IL-10 anti-inflamatuar düzeyinde yükselme | Leboyer & diğerleri, 2021 |
| IL-12 plazma seviyesinde artış | Ta & diğerleri, 2019 |
| IL-18 artan düzeyleri | Syed & diğerleri, 2021 |
| IL-8 ile negatif semptomlar pozitif korelasyon | Enache & diğerleri,2021 |
| CRP ve proinflamatuvar artışları | Lestra & diğerleri, 2022 |
| Prenatal dönemde yükselen IL-8 ve IL-6 serum seviyeleri | Müller, 2018 |
| Çocuklukta artan sitokin ve CRP | Metcalf & diğerleri, 2017 |
| Yüksek seviyelerde pro-inflamatuar sitokinler ve düşük seviyelerde anti-inflamatuar | Wang & Miller, 2018 |
| Hipokampus IL-1 ve IL-6 protein seviyelerinde yükselme | Xiao & diğerleri, 2019 |
| IL1 β , IL-6 ve TGF β artışı | Zhu & diğerleri,2021 |
| Mikroglial yoğunluk ve aktivasyon artışı | Van Kesteren & diğerleri, 2017 |

4.3. Oksidatif Stres ve Şizofreni

Tablo 4: Şizofrenide oksidatif stres

| Tür | Özellik Alanı | Kaynak |
|---|----------------------|-------------------------------|
| TRN'de Ca ²⁺ kanal hipofonksiyonu | | El Khoueiry & diğerleri, 2022 |
| Kinürenik Asit konsantrasyon yoğunluğu | NMDAR antagonisti | Cao & diğerleri, 2021 |
| Oksidatif stres artışı ve antioksidan aktivitesinin azalması | | Buosi & diğerleri, 2021 |
| Redoks dengesizliği | | Ermakov & diğerleri, 2021 |
| MMP9 ve RAGE hiperaktivasyonu | | Dwir & diğerleri, 2020 |
| Artan Kinürenik asit, proinflatuar ve triptofan metabolizması | DLPFC hacim azalması | Kindler & diğerleri, 2020 |
| Periferde artmış ROS türleri | | Bhatt & diğerleri, 2020 |
| TNF-a artışı | | Zhu & diğerleri, 2020 |
| MDA, PC, GSH-Px, AOPP artışı | | Guidara & diğerleri, 2020 |
| Trombosit LPO, SOD, NO değerlerinde artış | | Chien & diğerleri, 2020 |
| GSH, SOD ve BDNF düzeylerinde azalma | | Wei & diğerleri, 2020 |
| MCP1 VE IL-8 serum yoğunluğunda artış | | Ma & diğerleri, 2020 |
| Negatif belirtilerde azalmış glutatyon ve artan glutamin konsantrasyonu | | Kumar & diğerleri, 2020 |
| PUFA, E ve C vitamin değerlerinde düşme | | Bentsen & diğerleri, 2018 |
| Periferik G72 konsantrasyonunda artış | | Akyol & diğerleri, 2017 |
| ROS ve RNS üretiminin artması, azalmış antioksidan mekanizması | | Patel & diğerleri, 2017 |
| Kinürenin yolu metabolitlerinde artış | | Schwarcz & Stone, 2017 |
| ROS seviyelerinde yükselme ve hipomiyelinizasyon | | Maas & diğerleri, 2017 |

4.4. Nörotrofik Faktörler ve Şizofreni

Tablo 5: Şizofrenide nörotrofik faktörler

| Nörotrofik Faktörler | Kaynak |
|--|-----------------------------------|
| Proinflamatuvar seviyelerinin yükselmesi ve azalmış BDNF gen ekspresyonu | Janicijevic & diğerleri, 2020 |
| Yükselen CRP ve azalan BDNF | Bora, 2019 |
| Serum NT3 ve NGF düzeylerinde düşme | Jena & diğerleri, 2019 |
| İlk atak şizofreni hastalarında BDNF protein seviyelerinin azalması | Chiou & diğerleri, 2017 |
| Azalmış BDNF ve şizofeni riskinin artışı | Belbasis & diğerleri, 2018 |
| Frontal ve hipokampal bölgede azalmış NGF | Li & diğerleri, 2018 |
| İlk atak ve kronik şizofreni hastalarında azalan serum BDNF | Yang & diğerleri, 2019 |
| Erkek şizofreni hastalarının kadın hastalara kıyasla daha yüksek plazma BDNF | Weickert & diğerleri, 2019 |
| Kadınlarda erkeklere kıyasla düşük BDNF | Yang & diğerleri, 2019 |
| Şizofreni hastalarında düşük periferik BDNF | Lin & Huang, 2020 |
| RSLT kalınlığı ve CNTF yoğunluğu azalma | Liu & diğerleri, 2020 |
| Azalmış BDNF, artmış testosteron ve IL-23 | Allimuthu & diğerleri, 2021 |
| NRG1 ve ERBB4 mutasyonları | Navarro-Gonzalez & diğerleri 2021 |
| BDNF, GDNF, NGF, Klotho azalması | Türkmen & diğerleri, 2021 |
| BDNF serum seviyelerinde azalma | Dombi & diğerleri, 2022 |
| Şizofreni ve şizoaffektif bozukluk BDNF serum değerlerinde azalma | Manchia & diğerleri, 2022 |
| BDNF ekspresyon seviyelerinin azalması | Shi & diğerleri, 2022 |
| EKT ile yükselen BDNF | Shahin & diğerleri, 2022 |

4.5. Nörokimyasallar ve Şizofreni

Tablo 6: Şizofrenide nörotransmitterler ve reseptörler

| Nörotransmitter | Görüntüleme Yöntemi | Bağlandığı/ Etkilediği Reseptör/Yer | Kaynak |
|---|---------------------|-------------------------------------|-----------------------------|
| Presinaptik Da sentezi | PET | Striatal | Eisenberg & diğerleri,2022 |
| NMDA hipofonksiyonu ve BDNF seviyelerinde azalma | H. deneyi | PFC Hipokampus | Tanquero & diğerleri, 2021 |
| GABAaR azalması | PET/MR | Locus Seruleus, Biliş | Marques&diğerleri,2021 |
| NE artışı | Kan/İdrar | Nucleus Accumbens | Savransky & diğerleri, 2021 |
| Kolinerjik disregülasyon ve dopaminerjik disfonksiyon | H. deneyleri | PFC | Yavas & Young, 2020 |
| MGlur5ve NMDAR hipoaktivasyonu | PET | Kortikal | Joo &diğerleri,2020 |
| U/İ dengesizliği, NMDA disfonksiyonu | EEG | Sol hipokampus | Molina & diğerleri, 2020 |
| NMDAR hipoaktivasyonu | PET | Striatum | Cai & diğerleri,2020 |
| Da sentezi artışı | PET | Striatal | Cai & diğerleri,2020 |
| Yükselmiş D2/3 reseptörleri | fMRI | Kortikal disinhibisyon | Hattagen & diğerleri, 2020 |
| Glutamat hipofonksiyonu | İn vivo | Korteks ve striatum | Brugger & diğerleri, 2020 |
| NE hiperkativasyonu, NMDA hipofonksiyonu | PET | Ventromedial PFC | Limogni & diğerler, 2020 |
| İlk epizod GABA+ yükselme | PET | Nucleus Accumbens | Bialon & diğerleri, 2020 |
| GABA+ düzeyinde artış | İn vivo | Striatal | Cen & diğerleri, 2020 |
| MGlur2 ve Da etkileşimi | PET | Nucleus Accumbens | Haddar & diğerleri, 2019 |
| D-Serin eksikliği, NMDA hipofonksiyonu | İn vivo | Nucleus Accumbens | Avram & diğerleri, 2019 |
| | | | Puhl & diğerleri, 2019 |

Tablo 6: Şizofrenide nörotransmitterler ve reseptörler (devamı)

| Nörotransmitter | Görüntüleme Yöntemi | Bağlandığı / Etkilediği Reseptör / Yer | Kaynak |
|--|------------------------|---|---|
| DA disfonksiyonu | H.deneyi | Dorsal striatum | Petty & diğerleri, 2019 |
| Kolin metabolitleri artışı | MRS | DLPFC ve oksipital korteks | Smucny & diğerleri, 2021 |
| Dopaminerjik hiperaktivite | H.deneyi | Mezolimik yolaklar | McCutcheon & diğerleri, 2019 |
| Glutamat ve glutamin artışı | MRS | Piramidal nöronlar | Duarte & Xin, 2019 |
| NMDAR hipofonksiyonu ve hiperglutamaterji | FMRI ve MRS | Hipokampal bölge ve piramidal nöronlar | Kraguljac & diğerleri, 2019 |
| VTA glutamat hiperaktivitesi | | Mezolimik dopaminerjik hiperaktivasyon ve ventral striatum dopamin artışı | Stahl, 2018 |
| D1 reseptör hiperaktivitesi ve 5HT2A bağlanma artışı | PET | Frontal korteks | Cumming & diğerleri, 2021 |
| GABAerjik ara nöronlarda NMDAR disfonksiyonu | PET | Hipokampal hiperaktivite Frontal korteks ve hipokampus | Lieberman & diğerleri, 2018 |
| GABAerjik, Daerjik transmisyon ve 22q11.2 bozulmaları | H. deneyi | | Sun & diğerleri, 2018 |
| Alfa 7 ACh reseptör bağlanmasında azalma | PET | Hipokampus bölgesinde | Ayon Nandi & diğerleri, 2018 |
| M1 mAChR düşük bağlanma | SPECT | DLPFC | Bakker & diğerleri, 2018 |
| DAT ve VMAT gen ekspresyon azalması, artan MAOA, Presinaptik disregülasyon | Post-mortem İn-vivo | Substantia nigra, orta beyin Korteks Hipokampus | Purves-Tyson & diğerleri, 2017 Vingerhoets & diğerleri, 2017 |
| M1 mAChR bağlanma azalması | H. deneyi | Glutamaterjik nöronlar, korteks | Grace, 2017 |
| Da disfonksiyonu ve PV GABAerjik nöronların kaybı | EEG | | Nagai & diğerleri, 2017 |
| NMDAR hipofonksiyonu, P300 ve MMN amplitüd azalması | | | |

5.TARTIŞMA

Şizofrenigenetik yatkınlık, epigenetik değişimler, enflamasyon, nörotrofik faktörler, oksidatif stres, nörokimyasal ve nörogelişimsel hipotezler ile mevcutbiyobelirteçler arasındaki ilişkiselliği bütüncül bir perspektiften değerlendirme hedeflenmektedir. Bu çalışma da teknolojik gelişmeler ışığında oluşturulmuş son 5 yılı kapsayanörogörüntüleme yöntemleri, kan ve omurilik sıvısı değerleri, hayvan deneyleri, genomik bulgular ve fenotip ile şekillenen epigenetik çalışmaların verileri sentezlenmektedir. Çalışma yorumlanırken analizin sınırlılıkları göz önünde bulundurulması önerilmektedir.

Şizofreni kalıtsal, epigenetik, çevresel risk faktörleri, beyindeki yapısal ve işlevsel anormallikleri içeren nöropsikiyatrik hastalıktır (Fusar-Poli & diğerleri, 2017).Negatif, bilişsel ve pozitif semptomların görüldüğü hastalığın tedavisi tanıya yönelik yapılmaktadır (Fusar-Poli & diğerleri, 2020). Hastalığın patofizyolojisine dair nedensel mekanizmaların tanımlanması biyobelirteçleri ve tedavi yöntemlerini geliştirebileceği öngörülmektedir (Stepnicki & diğerleri, 2018).Genetik, epigenetik, çevresel ve nörogelişimsel risk faktörleri hastalığın seyri, premorbid, prodrom ve prognoz dönemleriyleilişkilendirilmektedir (Millan & diğerleri, 2016).

Genetik çalışmalar çok sayıda genin hastalığın patolojisinde rol oynadığını göstermektedir (Richetto & Meyer, 2021). Monozigot ve dizigot ikizlerde yapılan çalışmalar genetik geçişin %79-81 arasında olduğunu bildirmektedir (Hilker & diğerleri, 2018). Şizofreninin nedenlerine katkıda bulunan aday genler incelenmektedir (Brum & diğerleri, 2020). COMT, DISC1, DTNBP1, NRG1, D2,D3, DAOA, MAOA, Alfa 7 nAChR gibi risk genleri belirlenmiş olup nörotransmisyon, sinaptik plastisite, bağışıklık mekanizmaları üzerine etkileri araştırılmıştır (Kim & diğerleri, 2017). TNFA, AKAP11, GRIN2A, CACNA11 ve LTA risk genlerinin şizofreniye yatkınlık oluşturabileceği düşünölmektedir. Çoklu gen varyantları hastalığın patofizyolojisinde rol oynayan frontal korteksi işaret etmektedir (Smigielsky & diğerleri, 2020).

Histolojik bulgulara göre SNAP25 protein ekspresyonu, PFC ve limbik bağlantısının plastisitesinde yer almaktadır (Houenou & diğerleri, 2017). Şizofreni hastalarının medial frontal korteks gri madde hacminin azaldığı görölmektedir (Reniers & diğerleri, 2017). Ek olarak şizofreni hastalarında kortiko-frontal- limbik ve kortiko-serebellar yollarda beyaz madde hacminde azalma görölmüşür (Nath & diğerleri,

2021). MR çalışmaları hastalığın ilerlemesiyle beyindeki beyaz ve gri cevher azalması arasında korelasyon ortaya koymaktadır (Birur & diğerleri, 2017).

22q11.2 delesyonları şizofreni için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Qin & diğerleri, 2020). Hipokampal parvalbumin ara nöronlarının azalması (Jiang & diğerleri, 2021) ve hem dopaminerjik hem de GABAerjik disfonksiyonla ilişkilendirilmektedir (Sun & diğerleri 2018). 22q11.2 kromozomunda yer alan COMT aktivasyon artışı ve PFC'de hipodopaminerjik durum arasında ilişki kurulmaktadır (Nikiforuk, 2018).

Glutamaterjik nöronların aday genlerle ilişkili olduğu bilinmektedir (Bustillo & diğerleri, 2017). Glutamaterjik nöronlarda eksprese edilen genler prodromal dönemde glutamat ve NMDA'nın rolünü vurgulamaktadır (Skene & diğerleri, 2018). DAOA risk geni NMDA reseptörleriyle glutamat sistemini etkilemektedir (Madeira & diğerleri, 2018). DAOA'nın periferik aktivatörü olan G72 konsantrasyonu şizofreni hastalarında daha yüksek bulunmuştur (Akyol & diğerleri, 2017). D-amino asit oksidazların (DAAO) kanda yüksek olmasının bilişsel yetinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (Lin & diğerleri, 2017). NMDA reseptör sinyallerinin ve parametrelerinin şizofreni prodromunda yatkınlığı saptamak için önerilmektedir (Gunduz-Bruce & diğerleri, 2017).

NRG-1, glutamat, GABA ve kolinerjik sistemi modüle etmektedir (Guerra & diğerleri, 2021). Diğer taraftan bu araştırma NRG-1 ve NMDAR arasında ilişkinin tartışmalı olduğunu ileri sürmektedir (Lee & Zhou, 2019). DTNBP1 ve NRG1 genleri glutamaterjik nörotransmisyon üzerinde etkiye sahiptir (Konopaske & diğerleri, 2018). DTNBP1 ekspresyonunun aşağı regülasyonu bilişsel kusurlar ve PFC'de gri cevherin anormalliklerine işaret etmektedir (Schoonover & diğerleri, 2018). NMDAR ve glutamaterjik transmisyonu düzenleyen mGlu reseptörlerinin modüle edilmesi alternatif tedavi olarak önerilmektedir (Maksymetz & diğerleri, 2017). Fakat klozapine dirençli şizofreni hastaların adjuvan tedavilerinin olumlu yanıtları henüz kanıtlanmamıştır (Harrison, 2018). Bir başka çalışma DAAO engelleyicisi sodyum benzoatın dirençli hastaların semptomlarını iyileştirdiğini bildirmektedir (Lin & diğerleri, 2018). Preklinik araştırmalar nucleus accumbens bölgesinde mGlu reseptörlerinin dopamin aktivitesini düzenlediği göstermektedir (Haddar & diğerleri, 2019). NMDAR hipoaktivitesi mGlu ve GABA yollarını inhibe etmekte ve dopamin hiperaktivasyonuna neden olmaktadır (Swanton, 2019).

Piramidal hücrelerde 5-HT_{2A}R upregülasyonu ve ara nöronlarda NMDAR hipoaktivitesinin psikoza zemin hazırladığı düşünülmektedir (Nakao & diğerleri, 2022).

DRD2 aday geniglutamaterjik sistem ve sinaptogenez de rol oynamaktadır. DRD2 geni glutamat ve dopamin salınımını etkilemesi şizofreni de görülen bilişsel ve pozitif semptomlar arasındaki ilişkiyi ima etmektedir (Tsutsui & diğerleri, 2017). Dopamin disfonksiyon ve kolinerjik disregülasyon arasında bağlantı olduğu düşünülmektedir. (Vingerhoets & diğerleri, 2017). Şizofreni tedavisinde mAChR etkili ilaçların kullanılması önerilmektedir (Ceskova, 2022). Alfa₇R agonistleri dopamin hiperaktivitesini regüle etmektedir (Neves & Grace, 2018). Şizofreni hastalarında muskarinik kolinerjik reseptörlerin hipofonksiyonu bilinmektedir (Dean & Scarr, 2020). MGlu₅ ve mACh reseptörlerinin koaktivasyonu PFC’de işlevsel ve bilişsel etki oluşturmaktadır (Ghoshal & diğerleri, 2017). PET görüntüleme yöntemi DLPFC’de M1 reseptörünün bağlanma potansiyelinde azalmanın şizofrenide negatif semptomlara yol açtığını göstermektedir (Bakker & diğerleri, 2018).

Dopaminerjik aktiviteyi ketleyen ilaçların şizofreni hastalarının semptomlarına etkileri dopamin hipotezini desteklemektedir (Rampino & diğerleri, 2019). D₂ reseptör antagonizmi ve 5-HT_{1A} agonizmi dengeleyen ilaçların yan etkileri azalttığı belirtilmektedir (Mombereau & diğerleri, 2017).

Mezolimik yolda hiperdopaminerjik aktivite pozitif bulgularla, mezokortikal yolak üzerinde dopamin hipoaktivasyonu negatif ve bilişsel bulgularla ilişkili bulunmuş aynı zamanda PFC’de D₁ hipoaktivasyonu caudat nucleus hipoaktivitesinin sonucu olduğu belirtilmiştir (Patel & diğerleri, 2014). İlk epizod psikoz hastalarının PET görüntülemeleri DLPFC’de D₁ reseptörler azalmasına işaret etmektedir (Stenkrona & diğerleri, 2019). Striatal dopamin disfonksiyonun bilişsel eksikliklere katkıda bulunduğunu düşündürmüştür (Avram & diğerleri, 2019). Striatal dopamin disfonksiyonunun bilişsel belirtilere etkisi görülmektedir. Striatal dopamin sentez artışı pozitif semptomlarla ilişkili bulunmuştur (Katthagen & diğerleri, 2020). Antipsikotik kullanımından sonra FDOPA azalmasını gösteren çalışma bu verileri destekler niteliktedir (Gründer & Cumming, 2019). Öte yandan ilk epizod hastalarda antipsikotik tedavi sonrasında FDOPA düzeyinde anlamlı bir etki bulunamamıştır (Jauhar & diğerleri, 2019).

Ayrıca bir başka çalışma PFC glutamat seviyesi ile dorsal striatum glutamat arasında pozitif, ventral striatum FDOPA arasında negatif ilişkiye işaret etmekte kortikal glutamat ile subkortikal dopamin düzeylerinin ters korelasyonunu vurgulamaktadır (Jauhar & diğerleri, 2018).

Şizofreni hastalarında GAD67, parvalbumin ve hipokampus dopamin, glutamat metabolizmasını kodlayan genlerin aşağı regülasyonu söz konusudur (Gaskin & diğerleri, 2016). GAD67 risk geni GABAerjik disfonksiyon ile ilişkilendirilmektedir (Kim & diğerleri, 2017). Kortikolimbik sistemdeki GAD67 disregülasyonu parvalbumin içeren internöronlara atfedilmektedir (Weidenauer & diğerleri, 2020). Öte yandan hipokampus GAD67 protein seviyeleri glutamaterjik işlevi yansıtmaktadır (Wada & diğerleri, 2022). GAD65, SYNPR, DBI, GAT3, SN1 ve CPT1A proteinleri GABA sentezi, salınımı ve geri alımında görevlidir. Postmortem çalışma nucleus accumbens ve orbitofrontal korteks bölgelerinde GAD67'nin mRNA ekspresyonunda azalma olduğunu ifade etmektedir (De Jonge & diğerleri, 2017).

Sistemik derleme şizofrenide kortikal internöronlar ve astrositler arasındaki ilişki de astrositlere özgü genlerin up-regülasyon, nöronlara özgü genlerin down-regülasyon göstermektedir (Petralia & diğerleri, 2020). Bu çalışma bozulmuş GABA sisteminin astrosit ve GABAerjik internöronlar arasındaki etkisini bildirmektedir (Wang & diğerleri, 2021). DISC1 down regülasyonu GABAerjik nöronları postsinaptik ve presinaptik seviyede etkilemekte PV protein seviyesi ve belirteçleri azaltmaktadır (Trantham & Davidson, 2019). Şizofreni hastalarının hipokampus bölgesinde parvalbumin nöronlarının azaldığı rat deneylerinde gösterilmektedir (Steullet & diğerleri, 2017). PUFA değerlerinin azalması dopaminerjik ve GABAerjik iletimi etkilemektedir (Reddy & diğerleri, 2016). Postmortem çalışma şizofreni hastalarının frontal korteksinde azalmış PUFA seviyeleriyle doğrulamaktadır (Hamazaki & diğerleri, 2016).

BDNF geninde oluşan DNA metilasyonları şizofreni patofizyolojisine katıldığını düşündürmüştür (Nojima & diğerleri, 2021). BDNF nörotransmisyon ve plastisite modülasyonunda görev yapmaktadır (Salas-Magana & diğerleri 2017). Şizofreni hastalarında BDNF gen alleli ve genotipini (Mamtani & diğerleri, 2022), suicid davranışı için serum BDNF'yi biyobelirteç olarak önermiştir (Kim & diğerleri,

2018).Periferik BDNF kan-beyin bariyerini geçmesi sebebiyle güvenilir olduğu belirtilmiştir (Fusar-Poli & diğerleri, 2021).

Bilişsel semptomlarla BDNF seviyeleri ilişkilendirilmiştir (Nieto & diğerleri, 2021).Son klinik veriler BDNF, NGF, NT3 serum düzeylerini prognostik belirteç olarak önermektedir (Jena & diğerleri, 2019). Güvenilir bir metod olan meta-analiz çalışması şizofrenide azalmış B6 ve NGFi artmış IL-2 değerlerine değinmektedir (Carvalho & diğerleri, 2020). İlk epizod psikoz hastaları için serum BDNF düzeyleri belirteç olarak kullanılabilceği fikri kanıtlanmamıştır (Yee & diğerleri, 2019). Yakın zamanda yayımlanan bir çalışma periferik BDNF'nin tanısal veya tedaviye yanıt belirteci rolünü desteklememiştir (Singh & diğerleri, 2022). Şizofreni patolojisinde sitokinler ve nörotrofik faktörlerin etkileşiminin olabileceği düşünülmektedir (Xiu & diğerleri, 2019).

BDNF, sitokinler ve hormonların araştırıldığı bir çalışma şizofreni hastalarında azalan BDNF, artan testosteron ve IL-23 düzeyleri olduğunu bildirmişlerdir (Allimuthu & diğerleri, 2021). Testosteronun nöron ve sinaptik gelişim için önemli bir hormon olması ve şizofreninin erkeklerde daha sık görülmesi ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Yapılan çalışmalar serum testosteron düzeylerinin bilişsel yetilerle bağlantılı olduğunu tespit etmiş olsa da şizofreni hastalarının testosteron düzeylerinde anlamlı bir fark tespit edilememiştir (Moore & diğerleri, 2013). Kadınlarda östrojen seviyelerinin antidopaminerjik etki oluşturduğu premenstrasyon döneminde psikotik atakların artışı ve gebelik döneminde düzelme çalışmalarıyla gösterilmiştir (Summakoğlu & Ertuğrul, 2018). Kesebir ve Parıldar (2003),östrojen düzeyindeki düşüklüğün risk etkeni oluşturabileceğine yer vermektedir. Bir başka çalışma östrojenin psikotik koruyucu etkisi sayesinde antipsikotik tedaviye eklenebileceği önermektedir (Güvenç & diğerleri, 2004).

CD19 ve CD20 genleri bağışıklık sistemiyle ilişkilendirilmiştir (Chang & diğerleri, 2018). Genetik etkilerin bağışıklık sistemini şekillendirdiği ve enflamatuvar sitokinleri arttırdığı bilinmektedir (Hughes & Ashwood, 2019).Khoury ve ark. (2018) sitokin düzeylerinin prodromal dönemde arttığını söylemektedir. PET ve SPECT teknikleri mikrogliya, mitokondrial zar ve makrofajlarda yüksek enflamasyon belirteçleri göstermektedir (Cumming& diğerleri, 2018). PET çalışması TSPO'nun akut dönem ile ilişkili belirteç olabileceğini öne sürmektedir (De Picker & diğerleri, 2019).Şizofreni

hastalığında periferik TNF-a düzeyleri bulguların şiddeti ve bilişsel performansla ilişkili bulunmuştur (Hoseth & diğerleri, 2017). Sitokinlerin gen ekspresyonlarının değerlendirildiği bir çalışma IL-6, IL-8 ve TNF-a' da yükselme, IL-2 mRNA'da azalma tespit etmektedir (Boerrigter & diğerleri, 2017). Pro-inflamatuar sitokinler olan IL-6, IL-8 ve IL-1b şizofreni hastalarının BOS seviyelerinde artış saptanmıştır (Wang & Miller, 2018). İlk psikoz epizodunda IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8 ve TNF-a periferik seviyelerinin artışı görülmektedir (Trovao & diğerleri, 2019). Nöroinflamasyon belirteçlerinden TNF-a, IL-6, INF-y seviyelerinin şizofreni hastalarında arttığı bulunmuştur (Goldsmith & Papaport, 2020). Çocukluk döneminde yüksek CRP değerlerinin şizofreni riski oluşturduğu düşünülmektedir (Metcalf & diğerleri, 2017). CRP teranostik belirteç olup IL-1b, IL-6 ve TNF-a' ya cevap olarak karaciğerden sentezlenmektedir (Wang & diğerleri, 2017)

Kanıtlar proinflamatuvar sitokinlerin NMDAR endojen antagonisti olan kinürenik asit konsantrasyonunu arttırabileceği (Müller, 2018) ve glutamaterjik disfonksiyona neden olabileceği ve şizofrenide rol oynayabileceğini desteklemektedir (Pedraz-Petrozzi & diğerleri, 2020). İmmun sistemi, triptofan/ kinürenin metabolizması enzimi olanIDO'yu aktive ederek kinürenik asit benzeri metabolitler yoluyla serotonin ve glutamat salınımını değiştirebilir (Egerton & diğerleri, 2017). Kinürenik asit, triptofan/kinürenin yolu metaboliti olması ve şizofreni vakalarında PFC konsantrasyonu yüksek bulunması nedeniyle çalışılmış ve NMDAR disfonksiyonuyla ilişkili olduğu desteklenmiştir (Fujigaki & diğerleri, 2019). TDO2, çevresel risk faktörlerinin etkisiyle kinürenin yolu ve kortizol aktivasyonuna katılan enzim incelenmiştir (Gandal & diğerleri, 2018).

Otoimmün sistemin immünolojik değişikliklerle şizofreni oluşumunda yer aldığı düşünülmektedir (Kroken & diğerleri, 2019). Sitokin üretimi ve oksidatif strese etkilerinden dolayı D vitamini rolü araştırılmıştır. Cui ve arkadaşları (2021), çalışmalarında yaşamın erken dönemlerindeki D vitamini eksikliği şizofreni riskini tetikleyebileceğine yer vermişlerdir. Yapılan çalışmaya göre; D vitamini dopamin mekanizmasıyla, E vitamini serotonin ve glutamat sistemiyle etkileşime girmektedir (Bansal & diğerleri, 2022). N-3 PUFA düzeyleri ile BDNF etkinliği arasında ilişki söz edilmektedir (Pawelczyk & diğerleri, 2019). Bir çalışmaya göre tedaviye PUFA eklenmesi psikotik bozukluğun ilerlemesini önlemektedir (Amminger & diğerleri, 2020). Yazıcı ve arkadaşlarının (2019), yaptıkları çalışma şizofreni hastalarında kontrollere kıyasla daha yüksek B12 ve folik asit düzeyleri göstermektedir. Bunun

aksine bir başka çalışma şizofreni hastalarının folat ve PUFA değerlerinin düştüğü sonucuna ulaşmaktadır (Tomioka & diğerleri, 2018). Plasebo etkisiyle kıyaslandığında omega-3 PUFA alımının semptomları azalmadığına dair karışık sonuçlar mevcuttur (Mcgorry & diğerleri, 2017). Takviye kullanımında hastalığın evrelerinden kaynaklı etkilerin değişebileceği öne sürülmektedir (Mitra & diğerleri, 2017).

Şizofreni hastalarında antiinflamatuvar, antioksidan ve antimutajenik özelliklerinin psikotik semptomları iyileştirmesi yönüyle zerdeçal kullanımını desteklemektedir (Badmaev & diğerleri, 2017). Antipsikotik ilaçların yan etkileri ve dislipidemiye azaltmasına dair kanıtlar zerdeçal kullanımı umut verici bir tedavi olmaktadır (Liu & diğerleri, 2017). Oksidatif stresi azaltması ve mitokondriyal disfonksiyonu önleyebileceği düşünülmekte zerdeçal adjuvan tedavi olarak önerilmektedir (Naserzadeh & diğerleri, 2018). Şizofreni hastalarının diyetine yönelik bir diğer çalışma glutein kullanılmamasının negatif bulguları azalttığı bulunmuştur (Kelly & diğerleri, 2019).

Reaktif oksijen radikalleri ve antioksidan sistem arasındaki dengenin bozulması oksidatif stres hipotezini oluşturmaktadır (Pizzino & diğerleri, 2017). SOD, GPx, CAT aktivitesinin düşmesi antioksidan savunmalarını azaltmaktadır (Leisegang & diğerleri, 2018). Şizofreni hastalarında sağlıklı bireylere göre serum glutatyon ve total antioksidan seviyelerinde azalma bulunmuştur (Sedlak & diğerleri, 2018). NMDAR işlevleri ve glutatyon seviyeleri arasında ilişki olduğu reseptörlerdeki hipoaktivasyonun serbest radikalleri arttırabileceği gösterilmiştir (Hardingham & diğerleri, 2016). Glutatyon eksikliği, NMDAR hipofonksiyonu, sinaptik glutamat düzeyi, redoks dengesi ve astrositik anormallikler birbirleriyle ilişkili görülmektedir (Line & Lane, 2019).

Redoks dengesinin hastalık dönemlerinden etkilendiği gösterilmektedir (Solberg & diğerleri, 2019). Redoks sistemlerinin dinamik oluşu stabil ve yangı dönemlerinde değişikliklere yol açmaktadır (Dwir & diğerleri, 2020). Oksidatif stres ve nöroinflamasyon parvalbumin eksprese eden ara nöronları etkilemektedir (Steullet & diğerleri, 2017). Redoks düzensizliği ve MMP9/RAGE hiperaktivitesi parvalbumin nöronlarının maturasyonunu olumsuz yönde değiştirmektedir (O'Donnell & diğerleri, 2017). Oksidatif stres, mikroglyal aktivasyonun parvalbumin nöronlarının işlevselliğini etkilediği belgelenmiştir (Abbas & diğerleri, 2018).

PUFA, E ve C vitamini düzeylerinin azalması (Bentsen & diğerleri, 2018) ve redoks sisteminin disfonksiyonu arasında bağlantı kurulmuştur (Solberg & diğerleri, 2019).Kümülatif bulgular mitokondriyal işlev bozukluğu, oksidatif fosforilasyon, redoks dengenin bozulması ve inflamasyonun şizofreni patogenezinde rol aldığını göstermektedir (Ben-Shachar & diğerleri, 2020).Şizofreni hastalarında yapılan MRS çalışmaları redoks dengesinin, mitokondriyal sistemin ve glutamaterjik yapının bozulduğunu tespit etmişlerdir (Duarte & Xin, 2019).

Nöroprotektif olan sülforafanın (Klomprens & Ding, 2019), şizofreni riski azaltabileceğine dair bulgular mevcuttur (Hashimoto, 2019) Antienflamasyon, antioksidan özellikleri açısından destekleyici olması için sülforafan ve PUFA takviyesi önerilmektedir (Cuenod & diğerleri, 2022). Şizofrenide sülforafan kullanımı glutatyon düzeyini arttırmakta (Sedlak & diğerleri, 2018) ve antioksidan savunmalarını güçlendirmektedir (Vomund & diğerleri, 2017). Antioksidanların anneden gelen bağışıklığın bireyde psikoz başlangıcını önleyebileceğine yer verilmiştir (Matsuura & diğerleri, 2018). ROS artışı nöron yapısı ve bilişsel işlevlerin bozulmasıyla ilişkilendirilmiştir (Salim, 2017). Şizofreni hastalarında oksidatif stres, negatif ve bilişsel semptomlarla korelebulunmuştur (Bai & diğerleri, 2018). Oksidatif stresin klinik seyir ve tedaviye yanıtta potansiyel biyobelirteç olabileceği öne sürülmektedir (Conus & diğerleri, 2018). Şizofreni ve oksidatif stres arasında ilişkisellik kabul edilse de spesifik semptomlarla nasıl bağlantı kurulacağı henüz netleşmemiştir (Chien & diğerleri, 2020).

Şizofreni yatkınlık geni olarak aday gösterilen CACNA1, duygudurum bozuklukları, mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres risk faktörlerinden biri olarak tanımlanmaktadır (Michels & diğerleri, 2018). Stresör faktörlerin serotonerjik transmisyonu etkilemesi şizofreni patofizyolojisinde yer almıştır (Radaic & diğerleri, 2020). Frontal kortekste azalmış 5-HT_{2A} reseptörlerine dair tutarsız sonuçlar mevcut olması kortekste glutamat disfonksiyonu ve subkortikal dopamin hiperaktivasyonu etkisini gündeme getirmektedir (Stahl, 2018). İlk epizod psikozda görülen hipokampal atrofının serotonin reseptörlerinin etkilemesiyle glutamat reseptörlerinin neden olduğu ifade edilmektedir (Park & diğerleri, 2021). Aringhieri ve arkadaşları (2018), antipsikotiklerin serotonin ve dopamin aktivasyonunu ketlediği ve glutamaterjik salınımı etkilediğini göstermişlerdir.

Gama bandı salınımları bilişsel işlevlerle ilişkilendirilmiştir (Parciauscaite & diğerleri, 2019). Uyarıcı-inhibe edici denge, gama bandı salınımı arasında etkileşim bulunmuştur (Gowes & diğerleri, 2020). DLPFC 3. Katmanında glutamat ve GABA transmisyon, uyarıcı-inhibe edici denge ve gama frekansları kognitif süreçler hakkında bilgi verdiği ima edilmektedir (Deinel & diğerleri, 2020). EEG çalışmasında MMN ve P300 azalmasının NMDAR hipofonksiyonunu yansıtabileceği düşünülmektedir (Nagai & diğerleri, 2017). NMDAR işlevleri MMN ağını oluşturmasından dolayı MMN modelinin NMDA tedavisinin etkinliğini göstereceği önerilmiştir (Kantrowitz & diğerleri, 2018).

Bilişsel semptomlar, $\alpha 2$ reseptör hipoaktivasyonu ve NE hiperfonksiyonuyla ilişkilendirilmiştir (Maletic & diğerleri, 2017). EEG, fMRI çalışmaları locus seruleus nöronlarının aktivitesinin yavaş salınımlarda olduğunu göstermektedir (Totah & diğerleri, 2018). Periferik ve idrar NE seviyelerinde görülen yükselme bilişsel bozukluk ve çalışma belleğindeki eksiklikler pozitif korelasyon göstermektedir (Savransky & diğerleri, 2021).

Yukarıda tartışılan kanıtlar şizofreni patofizyolojisinde geçerli hipotezleri ve biyobelirteçleri göstermektedir. Bahsedilen mekanizmaların nasıl etkileşime geçtiğini anlama gereksinimi doğmaktadır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Şizofreni hastalığı genetik eğilim, epigenetik etkenler, nörotrofik faktörler, oksidatif stres ajanları, nöroenflamasyon ve nörokimyasal mekanizmaların grift ilişkisiyle oluşmaktadır. Halüsinasyon, hezeyan, sosyal içe çekilme, motivasyon eksikliği, bilişsel bozulmalarla karakterize olmuş, poligenetik ve multifaktoriyel nörodejeneratif bir bozukluktur (Ortiz-Orendain, 2017). İlk görülme genellikle negatif ve bilişsel belirtilerin eşlik ettiği adolesan dönemde ortaya çıkmaktadır (Liddle, 2019). Kronopatolojisi göz önüne alındığında ilk psikozun yetişkinlikte ortaya çıkması nedeniyle tanı ve tedaviye geç başlanmaktadır.

Kalıtımsal faktörler, intrauterin gelişim anormallikleri, konjenital malformasyonlar, doğum öncesi ve doğum sonrası stresör etkenlere, enfeksiyona maruz kalınması, nörogelişimsel süreçte oluşan aksaklıklar beyin plastisitesini ve hastalığın oluşumunu belirlemektedir (Davies & diğerleri, 2020). Şizofreni, genetik yatkınlığın hayatın farklı dönemlerinde karşılaşılan çevresel risk faktörlerin etkileşimiyle meydana gelmektedir (Khavari & Cairns, 2020). Mevcut fenomenolojik sınıflandırma yöntemleri etiyolojisi ve mekanizmasını tam olarak açıklayamamaktadır (Fischer & diğerleri, 2017). Görüntüleme çalışmaları, hayvan deneyleri, prediktif belirteçler, nörokimyasal, genetik faktörlerin incelenmesi hastalığın patolojisine yönelik farklı hipotezlerin gelişmesine yol açmaktadır. Multifaktoriyel ve poligenetik bir hastalık olması sebebiyle tek bir biyomarker ya da hipotez hastalığın karmaşık patogenezi ifade etmemektedir (Blokhin & diğerleri, 2020).

Yapılan literatür taraması sonucunda elde edilen bilgiler genetik yatkınlığın, maternal ve postnatal dönemde olası stres faktörlerinin, enflamasyon etkenlerin hastalığın başlangıcında yer alabileceğini göstermektedir. Prodromal, tanısal, tedaviye yönelik belirteçlerin gelişmesi ve hastalığın nöropatolojisinin anlaşılması içinilişkisel ve bütüncül değerlendirme önerilmektedir.

| | Prenatal Dönem | Postnatal Dönem | Adolesan Dönem | Yetişkinlik |
|---------------------------------------|-----------------------|--------------------------------|--|--|
| Genetik Faktörler + Çevresel Etkenler | Gebelikte enflamasyon | İmmün sistem dengesizlikleri | Negatif ve bilişsel belirtiler | Psikotik semptomlar |
| | Komplikasyonlar | Oksidatif stres | Sitokin düzensizlikleri | Morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler |
| | Vitamin eksiklikleri | Stresör etkenler | Nörotransmisyon bozuklukları | Nörotransmitter salınım ve geri alım disfonksiyonu |
| | Yetersiz beslenme | Vitamin eksiklikleri | Hormonel değişiklikler | |
| | Stresör faktörler | Nörotrofik faktör bozuklukları | Serbest oksijen radikal düzeylerinde anormallikler | |
| | | Nörodejenerasyon | Prodromal Dönem | İlk Epizod |

Şekil 3: Şizofreni etiolojisi

Genetik çalışmalar, şizofreniye yakınlık genlerinin tespit edilmesi, aralarında bağlantı ve ilişkilendirmeye yönelik bilgiler güncellenmektedir (Dietz & diğerleri, 2020). Bu veriler şizofreni ilişkili genlerin hastalık riskini arttırdığını vurgulamaktadır. Yapılan tarama sonucu genetik yakınlık ve çevresel etkenlerin hastalığın ekspresivite bulmasında rol oynadığını göstermektedir. Genotipin ekspresivite bulması biyolojik ve çevresel faktörlerle ilişkili görülmektedir. Bu bağlam şizofreni hastalığının genler yoluyla oluştuğunu ve genetik yakınlığın çevresel etkenlere karşı hassasiyet meydana getirdiğini düşündürmektedir.

Perinatal ve prenatal süreçlerde annenin enfeksiyon geçirmesi, obstetrik komplikasyonlar, ilaç kullanımı ve vitamin eksiklikleri fetüsün bağışıklığını etkilemektedir (Maki & diğerleri, 2019).

Doğum sonrasında gerçekleşen yetersiz beslenme, stresör faktörlere maruz kalma, enflamasyon beyin fizyolojisini değiştirmekte hastalığın ortaya çıkışını belirlemektedir (Gomes & diğerleri, 2020). Bu olası durumlar beyinde enflamasyona bağlı oluşabilmektedir (Aguilar-Valles & diğerleri, 2020).

Sitokin düzensizlikleri, nörotrofik faktörlerin dengesizlikleri; mitokondriyal disfonksiyon, aşırı sinaptik budama ve oligodendrosit, mikroglia, astrositlerde disregülasyona yol açmaktadır (Sellgren & diğerleri, 2019).

Dietz ve arkadaşları (2020), astrositlerdeki disfonksiyonun glutamat ve sinaptik bozukluklara, oligodendrositlerdeki işlev bozukluğun hipomiyelinizasyon ve beyaz cevher bütünlüğünün etkilenmesine yol açtığını öne sürmektedir.

Reseptör disfonksiyonu ile semptom öncesi sürecin PFC odaklı bir aktivasyon bozukluğuyla ilerlediği sonrasında nörotransmitterlerin anormal salınımı ve geri alınımıyla beyin fizyolojisi ve anatomisine etki ettiği düşünülmektedir (Arion & diğerleri, 2017).

DNA metilasyonları, kodlayıcı olmayan mRNA epigenetik modifikasyonlar, DNA dizisini değiştirmeden gen aktivitesini ve ekspresyonunu etkilemesi epigenetik çalışmalara yönelmeyi sağlamıştır (Miller, 2022). Doğum öncesi ve sonrası gelişim dönemlerinde oluşan işlevsel bozuklukların genetik varyasyonları ve nörotransmitter sistemlerini etkileyerek hastalığın ortaya çıkmasında rol oynayacağı öngörülmektedir (Shakeel & diğerleri 2019).

Genetik etkenlerin oksidatif stres hassasiyetini arttırabileceği, nöroenflamasyon ve redoks dengesizliği mitokondriyal disfonksiyon ve metabolik anormalliklere yol açabileceği düşünülmektedir (Ermakov & diğerleri, 2021). Belirtildiği gibi oksidatif stres ve immun sistem arasında bağ olduğu bilinmektedir. Nörogenez ve miyelinizasyondaki anormal gelişmeler nörotransmitter ve PV+ internöronlarının işlev bozukluğuna neden olabilmektedir (Soares & diğerleri, 2020). Hipomiyelinizasyon, oligodendrosit anormalliklerinin PFC’de disfonksiyona neden olabilir (Maas & diğerleri, 2017). Mikroglial hiperaktivasyon, miyelin hasarları, ROS üretimi enflamasyon gelişimine katkıda bulunmaktadır (Kumar & diğerleri, 2018). Psikososyal stres ve oksidatif stres ilişkiselliği artan ROS üretimiyle ifade edilmektedir (Eick & diğerleri, 2018).

Şizofrenide antipsikotik tedaviye ek olarak anti-enflamatuvar ajanlar önerilmektedir (Jeppesen & diğerleri, 2020). Oksidatif stres şizofreni hastalığının birincil nedeni olmasa da süreci ve prognozu olumsuz etkilediği düşünülmektedir. Farmakot tedaviye eklenmesi hastalığın klinik seyrinde ve prognozunda etkin bir yöntem olabileceği önerilmektedir. Enflamasyonun genetik ve çevresel risk faktörlerinin ortak paydasını oluşturabileceği sinaptogenez ve plastisiteyi etkileyebileceği göz önünde bulundurulmaktadır.

Antipsikotik tedaviye eklenebilecek takviyelerin hastalığın seyri açısından önemli olduğu sonucuna ulaşılmaktadır. E, B ve D vitaminleri, omega-3 PUFA, fosforilasyon, zerdeçal; antioksidan ve antienflamasyon özelliklerinden dolayı yapılan çalışmalar şizofreni hastalarına verilmesini desteklemektedir. Bu etkileri doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Nöron ve glial hücrelerle etkileşime giren BDNF'nin, şizofreni patofizyolojisinde rol oynadığı ve konsantrasyonunun düzenlenmesinin tedavi sürecine katkısı olabileceği varsayılmaktadır (Liu & Huang, 2020).

Kinürenik asit NMDAR ve AChR antagonistidir (Plitman & diğerleri,2017). Glutamaterjik, kolinerjik ve dopaminerjik nörotransmisyonu regüle etmektedir. Bu bağlamda kinürenik asit artışı şizofreni patogenezinde yer almaktadır (Cao & diğerleri, 2021).

PFC'de NMDA reseptörlerinin hipofonksiyonu glutamat artışına ve GABA iletiminin azalmasına neden olmaktadır (Nakazawa & diğerleri, 2020). Parvalbumin + nöronlarında azalma sonucu uyarıcı-inhibe edici sistem disregülasyonu oluşmaktadır (Gross & diğerleri, 2018).GABAerjik ara nöronlar üzerindeki NMDA reseptörlerinin disinhibisyonu bazal ganglionlardaki glutamaterjik nöronların disinhibisyonuna yol açtığı bilinmektedir (Escamilla & diğerleri, 2017). NMDAR hipoaktivitesi piramidal glutamat nöronlarının artışına etki etmektedir (Lin & diğerleri, 2018). GABAerjik ara nöronların anormal çalışması kortikal piramidal glutamat nöronlarında aktivite artışına, subkortikal hiperdopaminerjiye ve lokal dendrit dikenlerin aşırı budamasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (Bartolomesis & diğerleri, 2022).PFC'de dopamin mekanizmasının endojen duyarlılaşma olabileceği düşünülmektedir (Glausier & Lewis, 2017).

Kortikal parvalbumin internöronların fenotipik kaybının glutamaterjik aktivitenin sonucu mu yoksa hastalığın ikinci bir yönü mü olduğu gizemini korumaktadır (Weidenauer & diğerleri, 2020).

Kortikal piramidal glutamaterjik nöronlar raphe nuclues, VTA, substantia nigra ve locus seruleus bölgelerine projekte olmaktadır (Dixon & diğerleri, 2022). Kortikal glutamat nöronlarının VTA'da glutamaterjik hiperaktiviteyi sağlayabileceği ve mezolimbik yolağın disregülasyonuyla ventral striatum da dopamin salınımını

arttırabileceği varsayılmaktadır (Stahl, 2018). Glutamat, serotonerjik, dopaminerjik, noradrenerjik sistemlerle ilişkilidir (Yang & Tsai, 2017).

Glutamat sinyali dopamin transmisyonunu modüle etmektedir (Tsutsui & diğerleri, 2017). Glutamat ve dopamin arasındaki ilişkinin çift yönlü olması kortikal glutamat düzeyinin dopamin sistemine etkisinin karşılıklı olduğunu düşündürmektedir. Daerjik nöronların disinhibisyonu frontal kortekste dopamin aktivitesinin azalmasına yol açmaktadır. Substantia nigraya projekte olan mezokortikal dopamin yolağında hipodopaminerjik aktivite meydana gelmektedir. PFC’de norepinefrin, dopamin aktivitesinin regülasyonunu sağlamaktadır (Devoto & diğerleri, 2019).

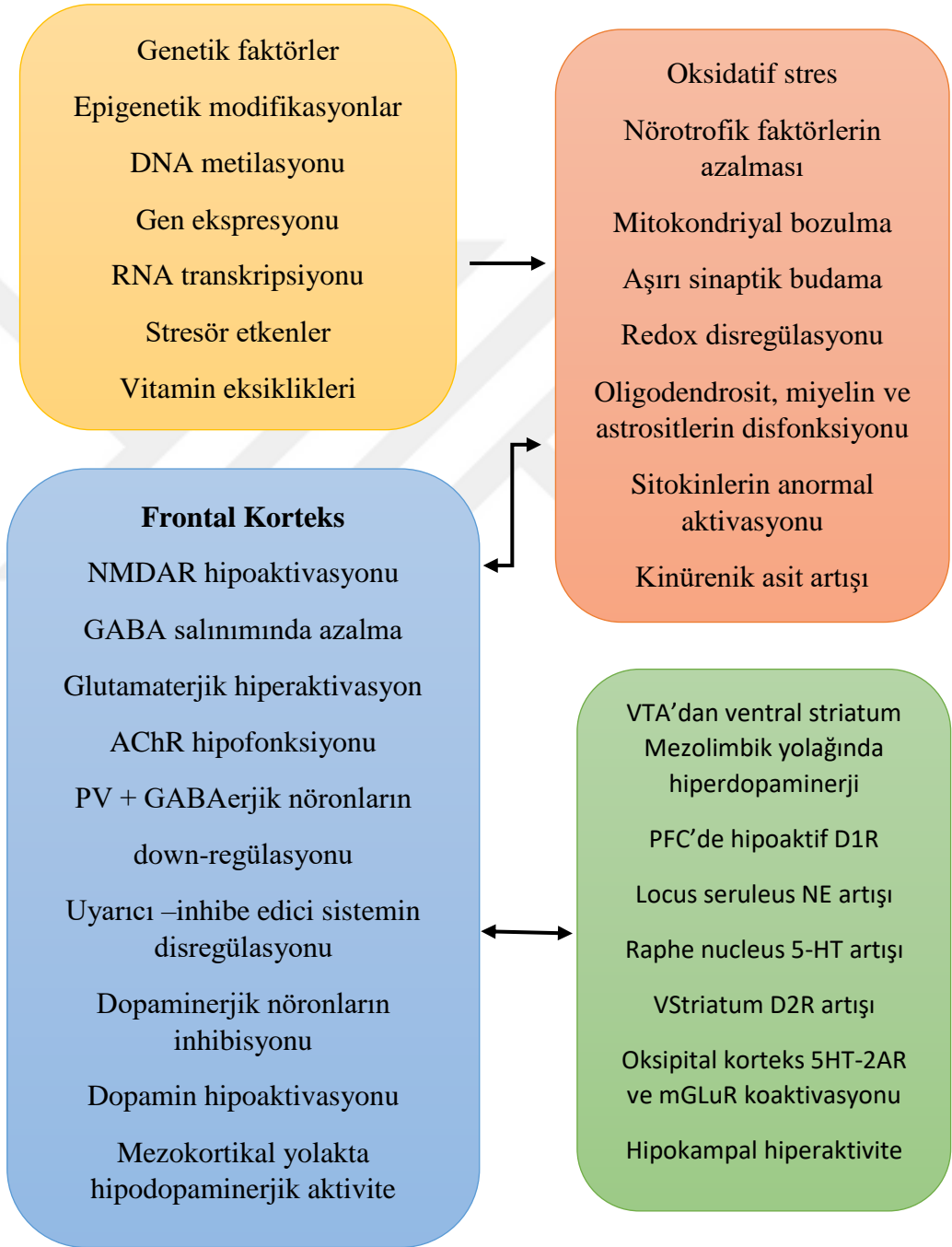
Beyinde bu süreçlerden etkilenen geri besleme mekanizması VTA, locus seruleus ve substantia nigraya projekte olmaktadır. DLPFC ve VMPFC’nin VTA’ya uzanan karşılıklı besleme mekanizması biliş durumlarıyla alakalı bulunmuştur. Kortikal aktivasyonun, beyin süreçlerinin ve işlevsel mekanizmanın locus seruleus salınımıyla ilgili olduğu düşünülmektedir (Chandler & diğerleri, 2019). Locus seruleusta başlayan noradrenerjik yollar korteks, amigdala, hipokampuse projekte olmakta ve dopaminerjik, serotonerjik, kolinerjik iletimin regülasyonunda görev almaktadır (Maki-Marttunen & diğerleri, 2020).

Glutamaterjik hiperaktivitenin mezolimbik yolağı aşırı uyarması nucleus accumbens dopamin salınımını arttırmaktadır. VTA’da başlayıp ventral striatuma uzanan mezolimbik yolağın hiperdopaminerjik aktivitesi pozitif semptomlarla ilişkilendirilmektedir (Rampino & diğerleri, 2019). Glutamat hiperaktivitesinin hipokampal hiperaktiviteye ve dopamin disfonksiyonuna neden olduğu fikri desteklenmektedir. Dopaminerjik aktivasyonun şizofreninin primer nedenlerinden ziyade kortikal disfonksiyon sonucu sekonder etkiler olabileceği düşünülmektedir.

Kortikal glutamat disfonksiyonun, dopamin ve serotonin disregülasyonun negatif semptomlara eşlik ettiği kabul edilmektedir (Little & Dmello, 2022). Görsel halüsinasyonlar, oksipital kortekste bulunan glutamaterjik nöronların mGlu ve 5HT-2A reseptörlerinin hiperaktivasyonu ile açıklanmaktadır. NMDA reseptörlerinden etkilenen glutamaterjik nöronlar 5-HT2A reseptörleri aracılığıyla serotonerjik transmisyonu etkileyebilir (Teng & diğerleri, 2019). Sonuç olarak kortikal D1 reseptörlerinde artış, nikotinik reseptör seviyelerinde azalma, muskarinik ve glutamat ligand bağlanmalarında azalma, frontal NA düzeylerinde yükselme, NMDAR disinhibisyonu ve adrenerjik

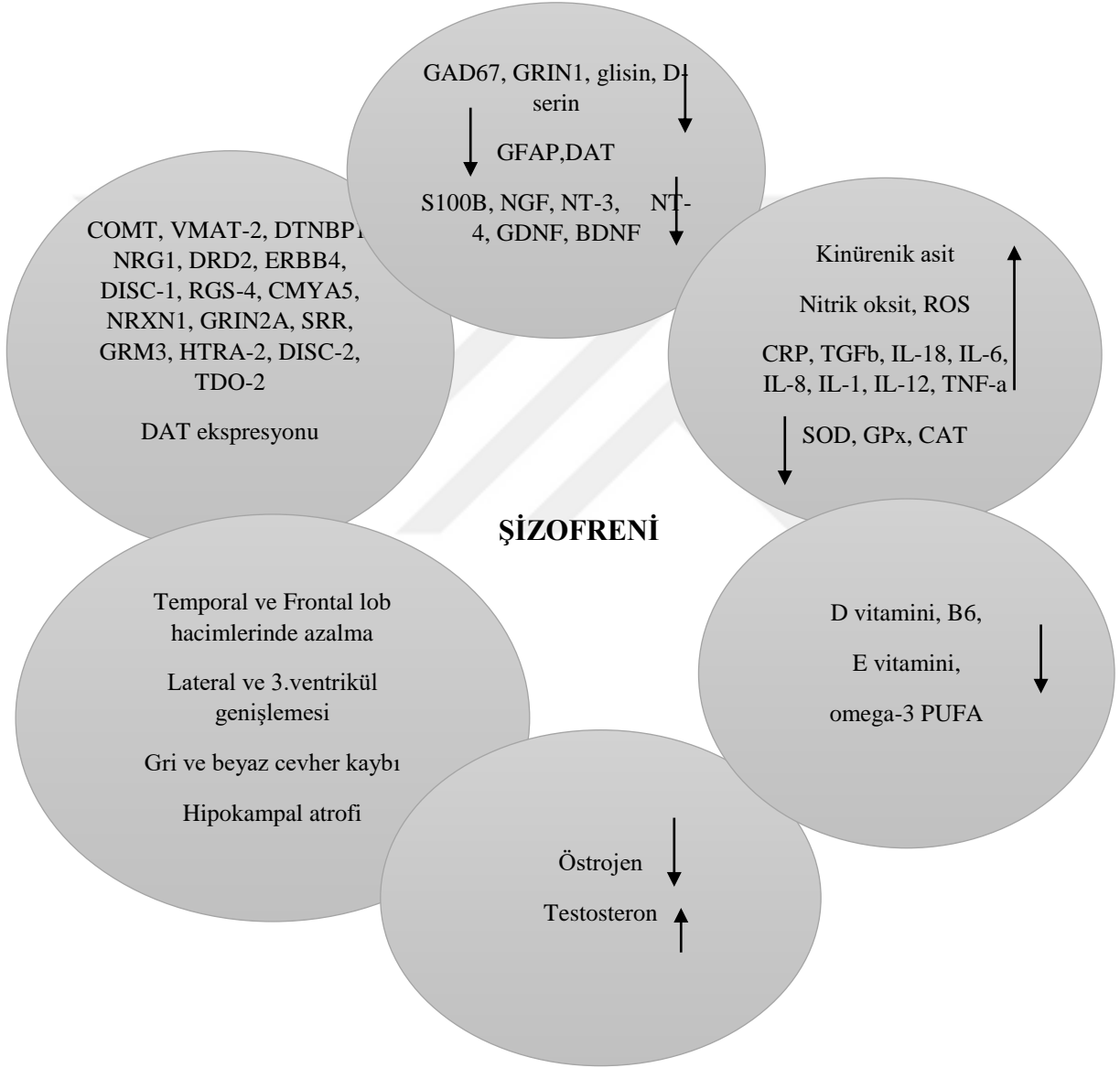
reseptör aktivasyonu ile glutamat salınımının modülasyonuna dair kanıtlar bulunmaktadır.

Bu çalışma şizofreni hastalığında, negatif semptomları takip eden bilişsel bozukluğun ardından genç yetişkinlikle ortaya çıkan pozitif bulguların altında yatan dinamiklere odaklanmaktadır. Elde edilen veriler Şekil 4 örneğinde şematize edilmeye çalışılmıştır.



Şekil 4: Şizofreni patomekanizması

Tez çalışması süresince edinilen bulgular, genetik ve çevresel risk faktörleri arasındaki etkileşimin ürünü olmaktadır. Hastalığın patofizyolojisine dair nedensel mekanizmaların belirlenmesi, aday belirteçlerin epifenomen olmasından ziyade süreci yansıtabilmesi için önem taşımaktadır. Belirteç çalışmalarında multimodal tekniklerin yöntemlerinin kullanılması hastalığı betimlemede yardımcı olabilir.



Şekil 5: Şizofreni hastalığının biyomarkerları

Şizofreni hastalığının etiyolojisi bilinmemektedir. Biyobelirteç çalışmalarının hedefi hastalığın tanı, tedavi ve prognoz süreçlerinde önleyici, duyarlı, tanısız ve güvenilir veri oluşturmaktır. Kavramsal ve metodolojik konuların değerlendirilmesinde nörogelişim ve yapısal değişimin; prodromal, tanısız ve proksimal evrelerle ilişkisine odaklanılmıştır. Literatürde bahsedilmiş belirteçler diyalektik açıdan tanımlanmış ve tartışılmıştır.

Genetik yatkınlık ve çevresel risk faktörlerinin etkisiyle nörogelişimsel bozuklukların, enflamasyonu arttırabileceği ve bağışıklık sistemini etkileyebileceği, beyinde yapısal ve işlevsel anormalliklerin, kimyasal bozulmaların oluşabileceği görüşünü desteklemektedir (Ljungberg & diğerleri, 2020). Risk altındaki bireylerin boylamsal çalışmalara katılmaları hastalık öncesi klinik görünüm ve hastalığın dışı etkilerle ifade bulması hakkında bilgi verebileceğini düşündürmektedir. Ek olarak bağırsak ve beyin ilişkisi, bağırsak mikrobiyotasının etkisi, HPA (Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal) aksı ve poliaminler değinilmeyen noktalar. Gelecekte yapılacak çalışmalarda bahsedilen konuların şizofreni ile ilişkisinin yer vermeleri önerilmektedir. Bu bağlamda ilişkiselliğin belirlendiği çerçevenin tanı ve tedavi yöntemlerine katkı sağlayabileceği amaçlanmaktadır. Şizofreniyi açıklayabilecek özgül patofizyolojik bulguya ulaşılammıştır. Mevcut tedavi yöntemleri psikotik belirtileri iyileştirme konusunda başarılı olsa da negatif ve bilişsel belirtilerin tedavisi için yeterli değildir (Jones & diğerleri, 2020). Hastalığın teşhisi, etkin tedaviler, premorbid, prodrom, prognoz, remisyon dönemleri ve klinik seyri açısından biyobelirteçler önemli olmaktadır. Öte yandan ortaya atılan hipotezler ve enformasyonel veri setleri arasında bağlantısallığı bütünsellik perspektifinden değerlendirmenin katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Bu süreçlere ilişkin biyobelirteçlerin netlik kazanması ve metabolitlerdeki değişimlerin hastalığın nedeni mi ya da sonucu mu olduğunu anlamak için yeterli örneklem büyüklüğüne sahip daha fazla boylamsal ve klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- Abashkin DA, Kurishev AO, Karpov DS, Golimbet VE. Cellular Models in Schizophrenia Research. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 7;22(16):8518.
- Abbas AI, Sundiang MJM, Henoch B, Morton MP, Bolkan SS, Park AJ, et al. Somatostatin interneurons facilitate hippocampal-prefrontal synchrony and prefrontal spatial encoding. *Neuron.* 2018;100:926–939.e3.
- Acharya, S., & Kim, K. M. (2019). $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor downregulates D3 dopamine receptor expression through protein kinase C activation. *Biochemical and biophysical research communications*, 514(3), 665-671.
- Acharya, S., & Kim, K. M. (2021). Roles of the functional interaction between brain cholinergic and dopaminergic systems in the pathogenesis and treatment of schizophrenia and Parkinson's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4299.
- Aghajanian, G. K., & Marek, G. J. (1999). Serotonin and hallucinogens. *Neuropsychopharmacology*, 21(2), 16S-23S.
- Akyol ES, Albayrak Y, Aksoy N, Sahin B, Beyazyuz M, Kuloglu M, et al. Increased serum G72 protein levels in patients with schizophrenia: a potential candidate biomarker. *Acta Neuropsychiatr.* (2017) 29:80–6.
- Alherz, F., Alherz, M., & Almusawi, H. (2017). NMDAR hypofunction and somatostatin-expressing GABAergic interneurons and receptors: A newly identified correlation and its effects in schizophrenia. *Schizophrenia research: cognition*, 8, 1-6.
- Allimuthu, P., Nandeesh, H., Chinniyappan, R., Bhardwaz, B., & Blessed raj, J. (2021). Relationship of brain-derived neurotrophic factor with Interleukin-23, testosterone and disease severity in schizophrenia. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 36, 365-369
- Amin, F., Davidson, M., & Davis, K. L. (1992). Homovanillic acid measurement in clinical research: a review of methodology. *Schizophrenia bulletin*, 18(1), 123-148.
- Amminger, G. P., Nelson, B., Markulev, C., Yuen, H. P., Schäfer, M. R., Berger, M., ... & McGorry, P. D. (2020). The NEURAPRO biomarker analysis: long-chain omega-3 fatty acids improve 6-month and 12-month outcomes in youths at ultra-high risk for psychosis. *Biological psychiatry*, 87(3), 243-252.
- Arai, M., Yuzawa, H., Nohara, I., Ohnishi, T., Obata, N., Iwayama, Y., ... & Itokawa, M. (2010). Enhanced carbonyl stress in a subpopulation of schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 67(6), 589-597.

- Aringhieri, S., Carli, M., Kolachalam, S., Verdesca, V., Cini, E., Rossi, M., et al. (2018). Molecular targets of atypical antipsychotics: From mechanism of action to clinical differences. *Pharmacol. Ther.* 192, 20–41.
- Arion D, Huo Z, Enwright JF, Corradi JP, Tseng G, Lewis DA. Transcriptome alterations in prefrontal pyramidal cells distinguish schizophrenia from bipolar and major depressive disorders. *Biol Psychiatry*. 2017;82:594–600.
- Aronica, E., Gorter, J. A., Ijst-Keizers, H., Rozemuller, A. J., Yankaya, B., Leenstra, S., & Troost, D. (2003). Expression and functional role of mGluR3 and mGluR5 in human astrocytes and glioma cells: opposite regulation of glutamate transporter proteins. *European Journal of Neuroscience*, 17(10), 2106-2118.
- Arrais, A. C., Melo, L. H. M., Norrara, B., Almeida, M. A. B., Freire, K. F., Melo, A. M. M., ... & Cavalcanti, J. R. L. (2022). S100B protein: general characteristics and pathophysiological implications in the Central Nervous System. *International Journal of Neuroscience*, 132(3), 313-321.
- Artiges, E., Leroy, C., Dubol, M., Prat, M., Pepin, A., Mabondo, A., ... & Trichard, C. (2017). Striatal and extrastriatal dopamine transporter availability in schizophrenia and its clinical correlates: a voxel-based and high-resolution PET study. *Schizophrenia bulletin*, 43(5), 1134-1142.
- Arya A, Sindhwani G, Kadian R (2018) Neurotransmitter and brain parts involved in schizophrenia. *Asian J Pharm Clin Res* 11(6):4–11
- Asada, H., Kawamura, Y., Maruyama, K., Kume, H., Ding, R. G., Kanbara, N., ... & Obata, K. (1997). Cleft palate and decreased brain γ -aminobutyric acid in mice lacking the 67-kDa isoform of glutamic acid decarboxylase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(12), 6496-6499.
- Asevedo, E., Rizzo, L. B., Gadelha, A., Mansur, R. B., Ota, V. K., Berberian, A. A., ... & Brietzke, E. (2014). Peripheral interleukin-2 level is associated with negative symptoms and cognitive performance in schizophrenia. *Physiology & behavior*, 129, 194-198.
- Avram, M., Brandl, F., Cabello, J., Leucht, C., Scherr, M., Mustafa, M., ... & Sorg, C. (2019). Reduced striatal dopamine synthesis capacity in patients with schizophrenia during remission of positive symptoms. *Brain*, 142(6), 1813-1826.
- Ayano, G. (2016). Schizophrenia: A Concise Overview of Etiology, Epidemiology, Diagnosis and Management: Review of Literatures. *Journal of Schizophrenia*(1026), 2-3.
- Ayon Nandi, M. S., Nicola Casella, M. D., James Brasic, M. D., BA, J. A. P., Lorena Gapasin, M. S., & Akira Sawa, M. D. PET Brain imaging of α 7-nAChR with [18F] ASEM.
- Badawy, A. A. (2017). Kynurenine pathway of tryptophan metabolism: regulatory and functional aspects. *International Journal of Tryptophan Research*, 10, 1178646917691938.

- Badmaev V, Cernovsky Z, Bureau Y, Jirui J, Raheb H (2017) Targeting epigenetics signaling with curcumin: a transformative drug lead in treatment of schizophrenia? *J Clin Epigenet* 3:32
- Bagdy, G., Perenyi, A., Frecska, E., Revai, K., Papp, Z., Fekete, M. I. K., & Arato, M. (1985). Decrease in dopamine, its metabolites and noradrenaline in cerebrospinal fluid of schizophrenic patients after withdrawal of long-term neuroleptic treatment. *Psychopharmacology*, 85(1), 62-64.
- Bai Z-L, Li X-S, Chen G-Y, Chen X. Serum oxidative stress marker levels in unmedicated and medicated patients with schizophrenia. *J Mol Neurosci*. (2018) 66:428–36.
- Bak, L. K., Schousboe, A., & Waagepetersen, H. S. (2006). The glutamate/GABA-glutamine cycle: aspects of transport, neurotransmitter homeostasis and ammonia transfer. *Journal of neurochemistry*, 98(3), 641-653.
- Bakker, G. et al. Relationship between muscarinic M1 receptor binding and cognition in medication-free subjects with psychosis. *NeuroImage Clin*. **18**, 713–719 (2018).
- Bansal, V., & Chatterjee, I. (2022). Association of vitamins and neurotransmitters: understanding the effect on schizophrenia. *Neurochemical Journal*, 16(1), 39-45
- Beasley, C. L., & Reynolds, G. P. (1997). Parvalbumin-immunoreactive neurons are reduced in the prefrontal cortex of schizophrenics. *Schizophrenia research*, 24(3), 349-355.
- Belbasis, L., Köhler, C. A., Stefanis, N., Stubbs, B., Van Os, J., Vieta, E., ... & Evangelou, E. (2018). Risk factors and peripheral biomarkers for schizophrenia spectrum disorders: an umbrella review of meta-analyses. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 137(2), 88-97.
- Bell, D. S. (1973). The experimental reproduction of amphetamine psychosis. *Archives of general psychiatry*, 29(1), 35-40.
- Beneyto, M., Morris, H. M., Rovinsky, K. C., & Lewis, D. A. (2012). Lamina-and cell-specific alterations in cortical somatostatin receptor 2 mRNA expression in schizophrenia. *Neuropharmacology*, 62(3), 1598-1605.
- Ben-Shachar, D. (2020). The bimodal mechanism of interaction between dopamine and mitochondria as reflected in Parkinson's disease and in schizophrenia. *Journal of Neural Transmission*, 127, 159-168.
- Bentsen, H., & Landrø, N. I. (2018). Neurocognitive effects of an omega-3 fatty acid and vitamins E+ C in schizophrenia: a randomised controlled trial. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 136, 57-66.
- Bhatt, S., Nagappa, A. N., & Patil, C. R. (2020). Role of oxidative stress in depression. *Drug discovery today*, 25(7), 1270-1276.

- Białoń, M., Żarnowska, M., Antkiewicz-Michaluk, L., & Waśnik, A. (2020). Pro-cognitive effect of 1MeTIQ on recognition memory in the ketamine model of schizophrenia in rats: the behavioural and neurochemical effects. *Psychopharmacology*, *237*, 1577-1593.
- Binbay, T., Ulaş, H., Elbi, H., & Alptekin, K. (2011). Türkiye'de Psikoz Epidemiyolojisi: Yaygınlık Tahminleri ve Başvuru Oranları Üzerine Sistemik Bir Gözden Geçirme. *Türkiye Psikiyatri Dergisi*, 40-52.
- Birur B, Kraguljac NV, Shelton RC, Lahti AC. Brain structure, function, and neurochemistry in schizophrenia and bipolar disorder—A systematic review of the magnetic resonance neuroimaging literature. *NPJ Schizophr.* (2017) 3:1–5.
- Blokhin, I. O., Khorkova, O., Saveanu, R. V., & Wahlestedt, C. (2020). Molecular mechanisms of psychiatric diseases. *Neurobiology of disease*, *146*, 105136.
- Boerrigter, D., Weickert, T. W., Lenroot, R., O'Donnell, M., Galletly, C., Liu, D., ... & Weickert, C. S. (2017). Using blood cytokine measures to define high inflammatory biotype of schizophrenia and schizoaffective disorder. *Journal of neuroinflammation*, *14*, 1-15.
- Bondy, B., Ackenheil, M., Birzle, W., Elbers, R., & Fröhler, M. (1984). Catecholamines and their receptors in blood: evidence for alterations in schizophrenia. *Biological psychiatry*.
- Bora, E. (2019). Peripheral inflammatory and neurotrophic biomarkers of cognitive impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychological medicine*, *49*(12), 1971-1979.
- Borodovitsyna, O., Flamini, M., & Chandler, D. (2017). Noradrenergic modulation of cognition in health and disease. *Neural Plasticity*.
- Bradshaw, N. J., & Hayashi, M. A. (2017). NDE1 and NDEL1 from genes to (mal) functions: parallel but distinct roles impacting on neurodevelopmental disorders and psychiatric illness. *Cellular and molecular life sciences*, *74*(7), 1191-1210.
- Brody AL, Olmstead RE, London ED, et al.. Smoking-induced ventral striatum dopamine release. *Am J Psychiatry* 2004;161:1211–8.
- Brown, A. S., Hooton, J., Schaefer, C. A., Zhang, H., Petkova, E., Babulas, V., ... & Susser, E. S. (2004). Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring. *American Journal of Psychiatry*, *161*(5), 889-895.
- Brugger, S. P., Angelescu, I., Abi-Dargham, A., Mizrahi, R., Shahrezaei, V., & Howes, O. D. (2020). Heterogeneity of striatal dopamine function in schizophrenia: meta-analysis of variance. *Biological psychiatry*, *87*(3), 215-224.
- Brum, C. B., Paixao-Cortes, V. R., Carvalho, A. M., Martins-Silva, T., Carpena, M. X., Ulguim, K. F., ... & Tovo-Rodrigues, L. (2021). Genetic variants in miRNAs differentially expressed during brain development and their relevance to psychiatric disorders susceptibility. *The World Journal of Biological Psychiatry*, *22*(6), 456-467.

- Buckley, P. F. (2019). Neuroinflammation and schizophrenia. *Current Psychiatry Reports*, 21(8), 1-3.
- Bugarski-Kirola, D., Blaettler, T., Arango, C., Fleischhacker, W. W., Garibaldi, G., Wang, A., ... & Marder, S. R. (2017). Bitopertin in negative symptoms of schizophrenia—results from the phase III FlashLyte and DayLyte studies. *Biological psychiatry*, 82(1), 8-16.
- Bulzacka, E., Boyer, L., Schürhoff, F., Godin, O., Berna, F., Brunel, L., ... & FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) Group. (2016). Chronic peripheral inflammation is associated with cognitive impairment in schizophrenia: results from the multicentric FACE-SZ dataset. *Schizophrenia bulletin*, 42(5), 1290-1302.
- Buonanno, A. (2010). The neuregulin signaling pathway and schizophrenia: from genes to synapses and neural circuits. *Brain research bulletin*, 83(3-4), 122-131.
- Buosi, P., Borghi, F. A., Lopes, A. M., Facincani, I. D. S., Fernandes-Ferreira, R., Oliveira-Brancati, C. I. F., ... & de Araújo Filho, G. M. (2021). Oxidative stress biomarkers in treatment-responsive and treatment-resistant schizophrenia patients. *Trends in psychiatry and psychotherapy*, 43, 278-285.
- Bustillo, J. R., Patel, V., Jones, T., Jung, R., Payaknait, N., Qualls, C., ... & Gasparovic, C. (2017). Risk-conferring glutamatergic genes and brain glutamate plus glutamine in schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, 8, 79.
- Cai, L., Liow, J. S., Morse, C. L., Telu, S., Davies, R., Frankland, M. P., ... & Pike, V. W. (2020). Evaluation of ¹¹C-NR2B-SMe and its enantiomers as PET radioligands for imaging the NR2B subunit within the NMDA receptor complex in rats. *Journal of Nuclear Medicine*, 61(8), 1212-1220.
- Cao, B., Chen, Y., Ren, Z., Pan, Z., McIntyre, R. S., & Wang, D. (2021). Dysregulation of kynurenine pathway and potential dynamic changes of kynurenine in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 123, 203-214.
- Carruthers S.P., Gurchich C.T., Rossell S.L. The muscarinic system, cognition and schizophrenia. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015;55:393–402.
- Carvalho, A. F., Solmi, M., Sanches, M., Machado, M. O., Stubbs, B., Ajnakina, O., ... & Herrmann, N. (2020). Evidence-based umbrella review of 162 peripheral biomarkers for major mental disorders. *Translational psychiatry*, 10(1), 152.
- Cassidy, C. M., Balsam, P. D., Weinstein, J. J., Rosengard, R. J., Slifstein, M., Daw, N. D., ... & Horga, G. (2018). A perceptual inference mechanism for hallucinations linked to striatal dopamine. *Current Biology*, 28(4), 503-514.
- Cen, H., Xu, J., Yang, Z., Mei, L., Chen, T., Zhuo, K., ... & Liu, D. (2020). Neurochemical and brain functional changes in the ventromedial prefrontal cortex of first-episode psychosis patients: A combined functional magnetic resonance imaging—proton magnetic resonance spectroscopy study. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 54(5), 519-527.

- Ceskova, E. (2022). Has the utilization of serotonin receptor antagonism made an impact on schizophrenia treatment?. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 23(17), 1865-1868.
- Chandler, D. J., Jensen, P., McCall, J. G., Pickering, A. E., Schwarz, L. A., & Totah, N. K. (2019). Redefining noradrenergic neuromodulation of behavior: impacts of a modular locus coeruleus architecture. *Journal of Neuroscience*, 39(42), 8239-8249.
- Chang X, Lima LA, Liu Y, Li J, Li Q, Sleiman PMA, Hakonarson H. Common and rare genetic risk factors converge in protein interaction networks underlying schizophrenia. *Front Genet*. 2018; 9:434
- Cheah, S. Y., Lawford, B. R., Young, R. M., Morris, C. P., & Voisey, J. (2017). mRNA expression and DNA methylation analysis of serotonin receptor 2A (HTR2A) in the human schizophrenic brain. *Genes*, 8(1), 14.
- Chen, C. M. A., Stanford, A. D., Mao, X., Abi-Dargham, A., Shungu, D. C., Lisanby, S. H., ... & Kegeles, L. S. (2014). GABA level, gamma oscillation, and working memory performance in schizophrenia. *NeuroImage: Clinical*, 4, 531-539.
- Chen, S., Tian, L., Chen, N., Xiu, M., Wang, Z., Yang, G., ... & Tan, Y. (2017). Cognitive dysfunction correlates with elevated serum S100B concentration in drug-free acutely relapsed patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 247, 6-11.
- Chiappelli, J., Notarangelo, F. M., Pocivavsek, A., Thomas, M. A., Rowland, L. M., Schwarcz, R., & Hong, L. E. (2018). Influence of plasma cytokines on kynurenine and kynurenic acid in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 43(8), 1675-1680.
- Chien Y-L, Hwu H-G, Hwang T-J, Hsieh MH, Lin-Shiau S-Y, Liu C-M. Clinical implications of oxidative stress in schizophrenia: acute relapse and chronic stable phase. *Progress Neuro-Psychopharm Biol Psychiatry*. (2020) 99:109868.
- Chiou, Y. J., & Huang, T. L. (2017). Serum brain-derived neurotrophic factors in Taiwanese patients with drug-naïve first-episode schizophrenia: Effects of antipsychotics. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 18(5), 382-391.
- Chukaew, P., Bunmak, N., Auampradit, N., Siripaiboonkij, A., Saengsawang, W., & Ratta-apha, W. (2022). Correlation of BDNF, VEGF, TNF- α , and S100B with cognitive impairments in chronic, medicated schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology Reports*, 42(3), 281-287.
- Chung, D. W., Chung, Y., Bazmi, H. H., & Lewis, D. A. (2018). Altered ErbB4 splicing and cortical parvalbumin interneuron dysfunction in schizophrenia and mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 43(12), 2478-2486.
- Čiháková, D., Eaton, W. W., Talor, M. V., Harkus, U. H., Demyanovich, H. K., Rodriguez, K., ... & Kelly, D. L. (2018). Gliadin-related antibodies in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 195, 585-586.

- Ciranna L. Serotonin as a modulator of glutamate- and GABA-mediated neurotransmission: implications in physiological functions and in pathology. *Curr Neuropharmacol.* 2006;4(2):101–114.
- Cohen, SM, Tsien, RW, Goff, DC ve Halassa, MM (2015). Şizofreni patofizyolojisinde NMDA reseptör hipofonksiyonunun GABAerjik nöronlar üzerindeki etkisi. *Şizofreni araştırması* , 167 (1-3), 98-107.
- Conus P, Seidman LJ, Fournier M, Xin L, Cleusix M, Baumann PS, et al. N-acetylcysteine in a double-blind randomized placebo-controlled trial: toward biomarker-guided treatment in early psychosis. *Schizophr Bull.* (2018) 44:317–27. doi: 10.1093/schbul/sbx093
- Cotter D, Landau S, Beasley C, et al. The density and spatial distribution of GABAergic neurons, labelled using calcium binding proteins, in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2002; 51: 377–386.
- Coughlin, J. M., Yang, K., Marsman, A., Pradhan, S., Wang, M., Ward, R. E., ... & Sawa, A. (2021). A multimodal approach to studying the relationship between peripheral glutathione, brain glutamate, and cognition in health and in schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 26(7), 3502-3511.
- Coull, J. T. (1994). Pharmacological manipulations of the α 2-noradrenergic system: effects on cognition. *Drugs & aging*, 5, 116-126.
- Court, J., Spurdin, D., Lloyd, S., McKeith, I., Ballard, C., Cairns, N., ... & Perry, E. (1999). Neuronal Nicotinic Receptors in Dementia with Lewy Bodies and Schizophrenia: α -Bungarotoxin and Nicotine Binding in the Thalamus. *Journal of neurochemistry*, 73(4), 1590-1597.
- Creese, I., Burt, D. R., & Snyder, S. H. (1976). Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science*, 192(4238), 481-483.
- Cryan, J. F., O'Riordan, K. J., Cowan, C. S., Sandhu, K. V., Bastiaanssen, T. F., Boehme, M., ... & Dinan, T. G. (2019). The microbiota-gut-brain axis. *Physiological reviews*.
- Cuenod M, Steullet P, Cabungcal JH, Dwir D, Khadimallah I, Klauser P, Conus P, Do KQ. Caught in vicious circles: a perspective on dynamic feed-forward loops driving oxidative stress in schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2022 Apr;27(4):1886-1897.
- Cui, X., McGrath, J. J., Burne, T. H., & Eyles, D. W. (2021). Vitamin D and schizophrenia: 20 years on. *Molecular Psychiatry*, 26(7), 2708-2720.
- Cumming, P., Abi-Dargham, A., & Gründer, G. (2021). Molecular imaging of schizophrenia: Neurochemical findings in a heterogeneous and evolving disorder. *Behavioural brain research*, 398, 113004.
- Cumming, P., Burgher, B., Patkar, O., Breakspear, M., Vasdev, N., Thomas, P., ... & Banati, R. (2018). Sifting through the surfeit of neuroinflammation tracers. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 38(2), 204-224.

- Cupaioli, F. A., Zucca, F. A., Caporale, C., Lesch, K. P., Passamonti, L., & Zecca, L. (2021). The neurobiology of human aggressive behavior: neuroimaging, genetic, and neurochemical aspects. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, *106*, 110059.
- Dahan S, Bragazzi NL, Yogev A, Bar-Gad M, Barak V, Amital H, et al. Şizofreni hastalarında serum sitokin düzeyleri ile psikoz derecesi arasındaki ilişki. *Psikiyatri Arş.* 2018;268:467–72.
- Dal Mas, C., Nani, J. V., Noto, C., Yonamine, C. M., da Cunha, G. R., Mansur, R. B., ... & Hayashi, M. A. (2019). Ndel1 oligopeptidase activity as a potential biomarker of early stages of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *208*, 202-208.
- Davies, C., Segre, G., Estradé, A., Radua, J., De Micheli, A., Provenzani, U., ... & Fusar-Poli, P. (2020). Prenatal and perinatal risk and protective factors for psychosis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, *7*(5), 399-410.
- Davies, G., Welham, J., Chant, D., Torrey, E. F., & McGrath, J. (2003). A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*(29), 587-593.
- De Gregorio, D., Posa, L., Ochoa-Sanchez, R., McLaughlin, R., Maione, S., Comai, S., & Gobbi, G. (2016). The hallucinogen d-lysergic diethylamide (LSD) decreases dopamine firing activity through 5-HT1A, D2 and TAAR1 receptors. *Pharmacological Research*, *113*, 81-91.
- De Jonge JC, Vinkers CH, Hulshoff Pol HE, Marsman A (2017) GABAergic mechanisms in schizophrenia: linking postmortem and in vivo studies. *Front. Psychiatry* 8:118
- De Picker, L., Ottoy, J., Verhaeghe, J., Deleye, S., Fransen, E., Kosten, L., ... & Morrens, M. (2019). State-associated changes in longitudinal [18F]-PBR111 TSPO PET imaging of psychosis patients: Evidence for the accelerated ageing hypothesis?. *Brain, Behavior, and Immunity*, *77*, 46-54.
- Dean, B., & Scarr, E. (2020). Muscarinic M1 and M4 receptors: Hypothesis driven drug development for schizophrenia. *Psychiatry research*, *288*, 112989.
- Delcuve, G. P., Rastegar, M., & Davie, J. R. (2009). Epigenetic control. *Journal of Cellular Physiology*(219), 243-50.
- Deng, H., Kahlon, R. S., Mohite, S., Amin, P. A., Zunta-Soares, G., Colpo, G. D., ... & Okusaga, O. O. (2018). Elevated plasma S100B, psychotic symptoms, and cognition in schizophrenia. *Psychiatric Quarterly*, *89*(1), 53-60.
- Devoto, P., Flore, G., Saba, P., Scheggi, S., Mulas, G., Gambarana, C., ... & Gessa, G. L. (2019). Noradrenergic terminals are the primary source of $\alpha 2$ -adrenoceptor mediated dopamine release in the medial prefrontal cortex. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *90*, 97-103.
- Di Carlo P, Punzi G, Ursini G. Brain-derived neurotrophic factor and schizophrenia. *Psychiatr Genet.* 2019 Oct;29(5):200-210

- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-5. (2013). American Psychiatric Association.
- Dienel, S. J., Enwright III, J. F., Hoftman, G. D., & Lewis, D. A. (2020). Markers of glutamate and GABA neurotransmission in the prefrontal cortex of schizophrenia subjects: Disease effects differ across anatomical levels of resolution. *Schizophrenia research*, 217, 86-94.
- Dieset, I., Hope, S., Ueland, T., Bjella, T., Agartz, I., Melle, I., ... & Andreassen, OA (2012). İkinci kuşak antipsikotik tedavi sırasında kardiyovasküler risk faktörleri artmış C-reaktif protein ile ilişkilidir. *Şizofreni araştırması* , 140 (1-3), 169-174.
- Dietz, A. G., Goldman, S. A., & Nedergaard, M. (2020). Glial cells in schizophrenia: a unified hypothesis. *The Lancet Psychiatry*, 7(3), 272-281.
- Dixon, B. J., Kumar, J., & Danielmeier, C. (2022). Frontal neural metabolite changes in schizophrenia and their association with cognitive control: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 132, 224-247.
- Dohan FC. Genetic hypothesis of idiopathic schizophrenia: its exorphin connection. *Schizophr Bull*. 1988;14(4):489-94.
- Domino, E. F., & Luby, E. D. (2012). Phencyclidine/schizophrenia: one view toward the past, the other to the future. *Schizophrenia bulletin*, 38(5), 914-919.
- dos Santos Coura, R., & Granon, S. (2012). Prefrontal neuromodulation by nicotinic receptors for cognitive processes. *Psychopharmacology*, 221, 1-18.
- Drexhage, R. C., Knijff, E. M., Padmos, R. C., Heul-Nieuwenhuijzen, L. V. D., Beumer, W., Versnel, M. A., & Drexhage, H. A. (2010). The mononuclear phagocyte system and its cytokine inflammatory networks in schizophrenia and bipolar disorder. *Expert review of neurotherapeutics*, 10(1), 59-76.
- Duarte, J. M., & Xin, L. (2019). Magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia: evidence for glutamatergic dysfunction and impaired energy metabolism. *Neurochemical research*, 44, 102-116.
- Dwir, D., Giangreco, B., Xin, L., Tenenbaum, L., Cabungcal, J. H., Steullet, P., ... & Do, K. Q. (2020). MMP9/RAGE pathway overactivation mediates redox dysregulation and neuroinflammation, leading to inhibitory/excitatory imbalance: a reverse translation study in schizophrenia patients. *Molecular psychiatry*, 25(11), 2889-2904.
- Dzikowski, M., Juchnowicz, D., Dzikowska, I., Rog, J., Próchnicki, M., Koziół, M., & Karakula-Juchnowicz, H. (2020). The differences between gluten sensitivity, intestinal biomarkers and immune biomarkers in patients with first-episode and chronic schizophrenia. *Journal of clinical medicine*, 9(11), 3707.

- Egerton, A., Modinos, G., Ferrera, D., & McGuire, P. (2017). Neuroimaging studies of GABA in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis. *Translational psychiatry*, 7(6), e1147-e1147.
- Eggers AE (2013) A serotonin hypothesis of schizophrenia. *Med Hypotheses* 80(6):791–794
- Eick, S. M., Barrett, E. S., van 't Erve, T. J., Nguyen, R. H., Bush, N. R., Milne, G., ... & Ferguson, K. K. (2018). Association between prenatal psychological stress and oxidative stress during pregnancy. *Paediatric and perinatal epidemiology*, 32(4), 318-326.
- Eisenberg, D. P., Kohn, P. D., Hegarty, C. E., Smith, N. R., Grogans, S. E., Czarapata, J. B., ... & Berman, K. F. (2022). Clinical correlation but no elevation of striatal dopamine synthesis capacity in two independent cohorts of medication-free individuals with schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 27(2), 1241-1247.
- El Khoueiry, C., Cabungcal, J. H., Rovó, Z., Fournier, M., Do, K. Q., & Steullet, P. (2022). Developmental oxidative stress leads to T-type Ca²⁺ channel hypofunction in thalamic reticular nucleus of mouse models pertinent to schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 27(4), 2042-2051.
- Enache, D.; Nikkheslat, N.; Fathalla, D.; Morgan, B.P.; Lewis, S.; Drake, R.; Deakin, B.; Walters, J.; Lawrie, S.M.; Egerton, A.; et al. Peripheral immune markers and antipsychotic non-response in psychosis. *Schizophr. Res.* **2021**, 230, 1–8.
- Erben, L., Welday, J. P., Cronin, M. E., Murphy, R., Skirzewski, M., Vullhorst, D., ... & Buonanno, A. (2022). Developmental, neurochemical, and behavioral analyses of ErbB4 Cyt-1 knockout mice. *Journal of Neurochemistry*, 161(5), 435-452.
- Erecinska, M., & Silver, I. A. (1990). Metabolism and role of glutamate in mammalian brain. *Neurobiol.* 35, 245, 296(764), 5.
- Eren Koçak, E., & Ertuğrul, A. (2012). Psikiyatrik Bozukluklar ve Epigenetik. *Türk Psikiyatri Dergisi*(23), 130-40.
- Ergün, C., Urhan, M., & Ayer, A. (2018). A review on the relationship between gluten and schizophrenia: Is gluten the cause? *Nutritional Neuroscience*, 21(7), 455-466.
- Erkmen, T., Şahin, C., & Arıcıoğlu, F. (2015). Şizofreni'de İnflamatuvar Mekanizmaların Yeri. *Clinical and Experimental Health Sciences*, 5(2), 134-139.
- Ermakov, E. A., Dmitrieva, E. M., Parshukova, D. A., Kazantseva, D. V., Vasilieva, A. R., & Smirnova, L. P. (2021). Oxidative stress-related mechanisms in schizophrenia pathogenesis and new treatment perspectives. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021.
- Escamilla, CO; Filonova, Í.; Yürüteç, AK; Xuan, ZX; Holehonnur, R.; Espinosa, F.; Liu, S.; Kekik, SB; López-García, IA; Mendoza, DB; et al. Kctd13 Silme, Artan RhoA Yoluyula Sinaptik İletimi Azaltır. *Doğa* **2017** , 551 , 227–231.

- Fang, M. S., Li, X., Qian, H., Zeng, K., Ye, M., Zhou, Y. J., ... & Li, Y. (2017). ω -3PUFAs prevent MK-801-induced cognitive impairment in schizophrenic rats via the CREB/BDNF/TrkB pathway. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]*, 37(4), 491-495.
- Fatani, B. Z., Aldawod, R., Alhawaj, F. A., Alsadah, S., Slais, F. R., Alyaseen, E. N., . . . Qassaim, Y. A. (2017). Schizophrenia: Etiology, Pathophysiology and Management - A Review. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*(46), 2640-2646.
- Featherstone, R. E., & Siegel, S. J. (2015). The role of nicotine in schizophrenia. *International review of neurobiology*, 124, 23-78.
- Fišar, Z. (2022). Biological hypotheses, risk factors, and biomarkers of schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 110626.
- Fish, K. N., Sweet, R. A., & Lewis, D. A. (2011). Differential distribution of proteins regulating GABA synthesis and reuptake in axon boutons of subpopulations of cortical interneurons. *Cerebral cortex*, 21(11), 2450-2460.
- Fond G, Resseguier N, Schürhoff F, Godin O, Andrianarisoa M, Brunel L, Bulzacka E, Aouizerate B, Berna F, Capdevielle D, Chereau I, D'Amato T, Dubertret C, Dubreucq J, Faget C, Gabayet F, Lançon C,
- Fond, G., Lançon, C., Auquier, P., & Boyer, L. (2018). C-reactive protein as a peripheral biomarker in schizophrenia. An updated systematic review. *Frontiers in psychiatry*, 9, 392.
- Fond, G., Lançon, C., Auquier, P., & Boyer, L. (2018). C-Reactive Protein as a Peripheral Biomarker in Schizophrenia. An Updated Systematic Review. *Front Psychiatry*, 9(392).
- Foster, D. J., Bryant, Z. K., & Conn, P. J. (2021). Targeting muscarinic receptors to treat schizophrenia. *Behavioural brain research*, 405, 113201.
- Frankle, W. G., Cho, R. Y., Prasad, K. M., Mason, N. S., Paris, J., Himes, M. L., ... & Narendran, R. (2015). In vivo measurement of GABA transmission in healthy subjects and schizophrenia patients. *American Journal of Psychiatry*, 172(11), 1148-1159.
- Frecska, E., Perényi, A., Bagdy, G., & Révai, K. (1985). CSF dopamine turnover and positive schizophrenic symptoms after withdrawal of long-term neuroleptic treatment. *Psychiatry research*, 16(3), 221-226.
- Fudenberg HH, Whitten HD, Merler E, Farmati O. Is schizophrenia an immunologic receptor disorder? *Med Hypotheses*. 1983 Sep;12(1):85-93. doi: 10.1016/0306-9877(83)90037-3. PMID: 6316119.
- Fujigaki H, Mouri A, Yamamoto Y, Nabeshima T, Saito K. Linking phencyclidine intoxication to the tryptophan-kynurenine pathway: Therapeutic implications for schizophrenia. *Neurochem Int*. 2019 May;125:1-6.

- Fusar-Poli, P., de Pablo, G. S., Correll, C. U., Meyer-Lindenberg, A., Millan, M. J., Borgwardt, S., ... & Arango, C. (2020). Prevention of psychosis: advances in detection, prognosis, and intervention. *JAMA psychiatry*, *77*(7), 755-765.
- Fusar-Poli, P., Tantardini, M., De Simone, S., Ramella-Cravaro, V., Oliver, D., Kingdon, J., ... & McGuire, P. (2017). Deconstructing vulnerability for psychosis: meta-analysis of environmental risk factors for psychosis in subjects at ultra high-risk. *European Psychiatry*, *40*, 65-75.
- Gandal, M. J., Zhang, P., Hadjimichael, E., Walker, R. L., Chen, C., Liu, S., ... & Geschwind, D. H. (2018). Transcriptome-wide isoform-level dysregulation in ASD, schizophrenia, and bipolar disorder. *Science*, *362*(6420), eaat8127.
- García-Bea, A., Miranda-Azpiazu, P., Muguruza, C., Marmolejo-Martinez-Artesero, S., Diez-Alarcia, R., Gabilondo, A. M., ... & Meana, J. J. (2019). Serotonin 5-HT_{2A} receptor expression and functionality in postmortem frontal cortex of subjects with schizophrenia: Selective biased agonism via G α i1-proteins. *European Neuropsychopharmacology*, *29*(12), 1453-1463.
- Gaskin, P. L., Toledo-Rodriguez, M., Alexander, S. P., & Fone, K. C. (2016). Down-regulation of hippocampal genes regulating dopaminergic, GABAergic, and glutamatergic function following combined neonatal phencyclidine and post-weaning social isolation of rats as a neurodevelopmental model for schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *19*(11).
- Ghoshal, A., Moran, S. P., Dickerson, J. W., Joffe, M. E., Grueter, B. A., Xiang, Z., ... & Conn, P. J. (2017). Role of mGlu5 receptors and inhibitory neurotransmission in M1 dependent muscarinic LTD in the prefrontal cortex: implications in schizophrenia. *ACS chemical neuroscience*, *8*(10), 2254-2265.
- Goldsmith, D. R., & Rapaport, M. H. (2020). Inflammation and negative symptoms of schizophrenia: implications for reward processing and motivational deficits. *Frontiers in psychiatry*, *11*, 46.
- Goldsmith, D. R., Haroon, E., Miller, A. H., Strauss, G. P., Buckley, P. F., & Miller, B. J. (2018). TNF- α and IL-6 are associated with the deficit syndrome and negative symptoms in patients with chronic schizophrenia. *Schizophrenia research*, *199*, 281-284.
- Goldsmith, D. R., Rapaport, M. H., & Miller, B. J. (2016). A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Molecular psychiatry*, *21*(12), 1696-1709.
- Goldstein, M. E., Anderson, V. M., Pillai, A., Kydd, R. R., & Russell, B. R. (2015). Glutamatergic neurometabolites in clozapine-responsive and-resistant schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *18*(6).
- Gomes FV, Grace AA. Prefrontal korteks disfonksiyonu, ergen stresine maruz kalmanın neden olduğu şizofreni benzeri değişikliklere duyarlılığı artırır. *Şizofreni Boğa* . 2017; **43** :592–600.

- Gomes, F. V., Zhu, X., & Grace, A. A. (2020). The pathophysiological impact of stress on the dopamine system is dependent on the state of the critical period of vulnerability. *Molecular psychiatry*, 25(12), 3278-3291.
- Göker, M. (2021). TEDAVİYE DİRENÇLİ ŞİZOFRENİ HASTALARI REMİSYONDA ŞİZOFRENİ HASTALARI VE SAĞLIKLI KONTROLLERİN KAN C3, C4 DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI (Uzmanlık Tezi). İstanbul: T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Mashar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Kliniği.
- Grace AA. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. *Nat Rev Neurosci*. 2016 Aug;17(8):524-32.
- Grace, A. A. (2017). Dopamine system dysregulation and the pathophysiology of schizophrenia: insights from the methylazoxymethanol acetate model. *Biological psychiatry*, 81(1), 5-8.
- Gross, J., Goense, J., Wibrals, M., Gajwani, R., Gumley, A. I., Lawrie, S. M., ... & Uhlhaas, P. J. Author response: Resting-state gamma-band power alterations in schizophrenia reveal E/I-balance abnormalities across illness-stages. *eLife*. 2018;7:e37799.
- Gründer, G., & Cumming, P. (2019). The downside of downregulation. *Brain*, 142(6), 1500-1502.
- Guerra, S., Chesworth, R., Weickert, C. S., & Karl, T. (2021). Effects of handling on the behavioural phenotype of the neuregulin 1 type III transgenic mouse model for schizophrenia. *Behavioural Brain Research*, 405, 113166.
- Guidara, W., Messedi, M., Naifar, M., Maalej, M., Grayaa, S., Omri, S., ... & Ayadi, F. (2020). Predictive value of oxidative stress biomarkers in drug-free patients with schizophrenia and schizo-affective disorder. *Psychiatry Research*, 293, 113467.
- Guilloux, J. P., Douillard-Guilloux, G., Kota, R., Wang, X., Gardier, A. M., Martinowich, K., ... & Sibille, E. (2012). Molecular evidence for BDNF-and GABA-related dysfunctions in the amygdala of female subjects with major depression. *Molecular psychiatry*, 17(11), 1130-1142.
- Gunduz-Bruce H, Kenney J, Changlani S, Peixoto A, Gueorguieva R, Leone C, et al. A translational approach for NMDA receptor profiling as a vulnerability biomarker for depression and schizophrenia. *Exp Physiol*. (2017) 102:587–97.
- Gunes M, Altindag A, Bulut M, Demir S, Ibiloglu AO, Kaya MC, et al. Oxidative metabolism may be associated with negative symptoms in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*. (2017) 27:54–61.
- Güvenç, C., İlnem, C., Ceylan, M. E., & Vardar, M. (2004). Şizofreni ve östrojen. *Düşünen Adam* 2004; 17: 99, 104.

- Haber, S. N. (2014). The place of dopamine in the cortico-basal ganglia circuit. *Neuroscience*, 282, 248-257.
- Haddar, M., Uno, K., Hamatani, K., Muramatsu, S. I., & Nitta, A. (2019). Regulatory system of mGluR group II in the nucleus accumbens for methamphetamine-induced dopamine increase by the medial prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology Reports*, 39(3), 209-216.
- Hagmeyer, S., Cristóvão, J. S., Mulvihill, J. J., Boeckers, T. M., Gomes, C. M., & Grabrucker, A. M. (2018). Zinc binding to S100B affords regulation of trace metal homeostasis and excitotoxicity in the brain. *Frontiers in molecular neuroscience*, 456.
- Hamazaki, K., Maekawa, M., Toyota, T., Iwayama, Y., Dean, B., Hamazaki, T., & Yoshikawa, T. (2016). Fatty acid composition and fatty acid binding protein expression in the postmortem frontal cortex of patients with schizophrenia: A case–control study. *Schizophrenia research*, 171(1-3), 225-232.
- Hansen, H. H., Briem, T., Dzierko, M., Sifringer, M., Voss, A., Rzeski, W., ... & Ikonomidou, C. (2004). Mechanisms leading to disseminated apoptosis following NMDA receptor blockade in the developing rat brain. *Neurobiology of disease*, 16(2), 440-453.
- Hardingham GE, Do KQ. Linking early-life nMDAR hypofunction and oxidative stress in schizophrenia pathogenesis. *Nat Rev Neurosci*. (2016)
- Harrison PJ. D-amino acid oxidase inhibition: a new glutamate twist for clozapine augmentation in schizophrenia? *Biol Psychiatry*. (2018) 84:396–8.
- Hashimoto K. Recent advances in the early intervention in schizophrenia: future direction from preclinical findings. *Curr Psychiatry Rep*. (2019) 21:75.
- Hashimoto, T., Bazmi, H. H., Mirnics, K., Wu, Q., Sampson, A. R., & Lewis, D. A. (2008). Conserved regional patterns of GABA-related transcript expression in the neocortex of subjects with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 165(4), 479-489.
- Heitz u, Pappmeyer M, Studerus E, Egloff L, Ittig S, Andreou C, Vogel T, Borgwardt S, Graf M, Eckert A, Riecher-Rössler A (2018) Plasma and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels and their association with neurocognition in at-risk mental state, first episode psychosis and chronic schizophrenia patients. *World J Biol Psychiatry*:1–10.
- Henriksen MG, Nordgaard J, Jansson LB. Genetics of Schizophrenia: Overview of Methods, Findings and Limitations. *Front Hum Neurosci*. 2017 Jun 22;11:322.
- Hidalgo, S., Castro, C., Zárate, R. V., Valderrama, B. P., Hodge, J. J., & Campusano, J. M. (2020). The behavioral and neurochemical characterization of a *Drosophila* dysbindin mutant supports the contribution of serotonin to schizophrenia negative symptoms. *Neurochemistry International*, 138, 104753.

- Hideshima KS, Hojati A, Saunders JM, On DM, de la Fuente Revenga M, Shin JM, et al. Role of mGlu2 in the 5-HT_{2A} receptor-dependent antipsychotic activity of clozapine in mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235(11):3149–65.
- Hilker R, Helenius D, Fagerlund B, Skytthe A, Christensen K, Werge TM, Nordentoft M, Glenthøj B. Heritability of Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Based on the Nationwide Danish Twin Register. *Biol Psychiatry*. 2018 Mar 15;83(6):492-498.
- Hipkiss, A. R. (2017). On the relationship between energy metabolism, proteostasis, aging and Parkinson's disease: possible causative role of methylglyoxal and alleviative potential of carnosine. *Aging and disease*, 8(3), 334.
- Hjelmervik, H., Craven, A. R., Sinceviciute, I., Johnsen, E., Kompus, K., Bless, J. J., ... & Hugdahl, K. (2020). Intra-regional Glu-GABA vs inter-regional glu-glu imbalance: a 1H-MRS study of the neurochemistry of auditory verbal hallucinations in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 46(3), 633-642.
- Hori, H., Yoshimura, R., Katsuki, A., Atake, K., Igata, R., Konishi, Y., & Nakamura, J. (2017). Relationships between serum brain-derived neurotrophic factor, plasma catecholamine metabolites, cytokines, cognitive function and clinical symptoms in Japanese patients with chronic schizophrenia treated with atypical antipsychotic monotherapy. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 18(5), 401-408.
- Hoseth, E. Z., Ueland, T., Dieset, I., Birnbaum, R., Shin, J. H., Kleinman, J. E., ... & Andreassen, O. A. (2017). A study of TNF pathway activation in schizophrenia and bipolar disorder in plasma and brain tissue. *Schizophrenia bulletin*, 43(4), 881-890.
- Houenou, J., Boisgontier, J., Henrion, A., d'Albis, M. A., Dumaine, A., Linke, J., ... & Jamain, S. (2017). A multilevel functional study of a SNAP25 at-risk variant for bipolar disorder and schizophrenia. *Journal of Neuroscience*, 37(43), 10389-10397.
- Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophr Bull*. 2009 May;35(3):549-62.
- Howes, O., McCutcheon, R., & Stone, J. (2015). Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. *Journal of psychopharmacology*, 29(2), 97-115.
- Hu, W., MacDonald, M. L., Elswick, D. E., & Sweet, R. A. (2015). The glutamate hypothesis of schizophrenia: evidence from human brain tissue studies. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1338(1), 38-57.
- Hughes HK, Ashwood P. Overlapping evidence of innate immune dysfunction in psychotic and affective disorders. *Brain Behav Immun Health*. (2020) 2:100038.
- Huhn, M., Nikolakopoulou, A., Schneider-Thoma, J., Krause, M., Samara, M., Peter, N., ... & Leucht, S. (2019). Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of

- adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*, 394(10202), 939-951.
- Ibi D. Role of interaction of mGlu2 and 5-HT_{2A} receptors in antipsychotic effects. *Pharmacol Biochem Behav.* 2022 Nov;221:173474.
- Inoubli O, Jemli A, Ben Fredj S, Mechri A, Gaha L, Bel Hadj Jrad B. Haplotypes of TNF α / β Genes Associated with Sex-Specific Paranoid Schizophrenic Risk in Tunisian Population. *Dis Markers.* 2018 Dec 5;2018:3502564.
- Jaisson, S., & Gillery, P. (2010). Evaluation of nonenzymatic posttranslational modification-derived products as biomarkers of molecular aging of proteins. *Clinical chemistry*, 56(9), 1401-1412.
- Jauhar, S., McCutcheon, R., Borgan, F., Veronese, M., Nour, M., Pepper, F., ... & Howes, O. D. (2018). The relationship between cortical glutamate and striatal dopamine in first-episode psychosis: a cross-sectional multimodal PET and magnetic resonance spectroscopy imaging study. *The Lancet Psychiatry*, 5(10), 816-823.
- Jauhar, S., Veronese, M., Nour, M. M., Rogdaki, M., Hathway, P., Natesan, S., ... & Howes, O. D. (2019). The effects of antipsychotic treatment on presynaptic dopamine synthesis capacity in first-episode psychosis: a positron emission tomography study. *Biological psychiatry*, 85(1), 79-87.
- Jena, M., Ranjan, R., Mishra, B. R., Mishra, A., Nath, S., Sahu, P., ... & Maiti, R. (2019). Effect of lurasidone vs olanzapine on neurotrophic biomarkers in unmedicated schizophrenia: A randomized controlled trial. *Journal of Psychiatric Research*, 112, 1-6.
- Jeppesen, R., Christensen, R. H., Pedersen, E. M., Nordentoft, M., Hjorthøj, C., Köhler-Forsberg, O., & Benros, M. E. (2020). Efficacy and safety of anti-inflammatory agents in treatment of psychotic disorders—A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Brain, behavior, and immunity*, 90, 364-380.
- Jiang, Y., Patton, M. H., & Zakharenko, S. S. (2021). A case for thalamic mechanisms of schizophrenia: perspective from modeling 22q11. 2 deletion syndrome. *Frontiers in Neural Circuits*, 140.
- Jiménez-Rivera, C. A., Figueroa, J., Vázquez-Torres, R., Vélez-Hernandez, M. E., Schwarz, D., Velásquez-Martinez, M. C., & Arencibia-Albite, F. (2012). Presynaptic inhibition of glutamate transmission by α 2 receptors in the VTA. *European Journal of Neuroscience*, 35(9), 1406-1415.
- Jin, Y., Wang, Q., Wang, Y., Liu, M., Sun, A., Geng, Z., ... & Li, X. (2017). Alpha7 nAChR agonists for cognitive deficit and negative symptoms in schizophrenia: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *Shanghai Archives of Psychiatry*, 29(4), 191.
- Jobson, C. L., Renard, J., Szkudlarek, H., Rosen, L. G., Pereira, B., Wright, D. J., ... & Laviolette, S. R. (2019). Adolescent nicotine exposure induces dysregulation of mesocorticolimbic activity states

- and depressive and anxiety-like prefrontal cortical molecular phenotypes persisting into adulthood. *Cerebral Cortex*, 29(7), 3140-3153.
- Jones, M. T., Strassnig, M. T., & Harvey, P. D. (2020). Emerging 5-HT receptor antagonists for the treatment of Schizophrenia. *Expert opinion on emerging drugs*, 25(2), 189-200.
- Joo, Y. H., Kim, Y. K., Choi, I. G., Kim, H. J., Son, Y. D., Kim, H. K., ... & Kim, J. H. (2020). In vivo glucose metabolism and glutamate levels in mGluR5 knockout mice: a multimodal neuroimaging study using [18F] FDG microPET and MRS. *EJNMMI research*, 10(1), 1-10.
- Kagızman, E. B., & Avsar, O. (2022). The Role of MicroRNAs in Diagnosis and Treatment of Schizophrenia. *Cyprus Turkish Journal of Psychiatry & Psychology*, 4(3).
- Kaminsky ZA, Tang T, Wang SC ve ark. (2009) DNA methylation profiles in monozygotic and dizygotic twins. *Nat Genet*, 41:240-5
- Kantrowitz JT, Epstein ML, Lee M, Lehrfeld N, Nolan KA, Shope C, et al. Improvement in mismatch negativity generation during d-serine treatment in schizophrenia: correlation with symptoms. *Schizophr Res*. (2018) 191:70–9.
- Kantrowitz, J. T. (2020). Targeting serotonin 5-HT_{2A} receptors to better treat schizophrenia: rationale and current approaches. *CNS drugs*, 34(9), 947-959.
- Kantrowitz, J. T., Epstein, M. L., Beggel, O., Rohrig, S., Lehrfeld, J. M., Revheim, N., ... & Javitt, D. C. (2016). Neurophysiological mechanisms of cortical plasticity impairments in schizophrenia and modulation by the NMDA receptor agonist D-serine. *Brain*, 139(12), 3281-3295.
- Kaplanis, J., Samocha, K. E., Wiel, L., Zhang, Z., Arvai, K. J., Eberhardt, R. Y., ... & Retterer, K. (2020). Evidence for 28 genetic disorders discovered by combining healthcare and research data. *Nature*, 586(7831), 757-762.
- Katthagen, T., Kaminski, J., Heinz, A., Buchert, R., & Schlagenhauf, F. (2020). Striatal dopamine and reward prediction error signaling in unmedicated schizophrenia patients. *Schizophrenia Bulletin*, 46(6), 1535-1546.
- Kelly DL, Demyanovich HK, Rodriguez KM, Ciháková D, Talor MV, McMahon RP, et al. Randomized controlled trial of a gluten-free diet in patients with schizophrenia positive for antigliadin antibodies (AGA IgG): a pilot feasibility study. *J Psychiatry Neurosci*. (2019) 44:269–76.
- Kesebir, S., & PARILDAR, Ş. Şizofreni: Östrojen ve Beyin. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 6(1), 51-55.
- Kessler RM, Woodward ND, Riccardi P, Li R, Ansari MS, Anderson S, Dawant B, Zald D, Meltzer HY. Dopamine D2 receptor levels in striatum, thalamus, substantia nigra, limbic regions, and cortex in schizophrenic subjects. *Biol Psychiatry*. 2009 Jun 15;65(12):1024-31.

- Khan MM, Evans DR, Gunna V, Scheffer RE, Parikh VV, Mahadik SP. Reduced erythrocyte membrane essential fatty acids and increased lipid peroxides in schizophrenia at the never-medicated first-episode of psychosis and after years of treatment with antipsychotics. *Schizophr Res.* (2002) 58:1–10.
- Khan, A., & Powell, S. B. (2017). Sensorimotor Gating Deficits in “Two-Hit” Models of Schizophrenia Risk Factors. *Schizophr. Res.*(198), 68-83.
- Khandaker GM, Zimbron J, Lewis G, Jones PB. Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia: a systematic review of population-based studies. *Psychol Med.* 2013 Feb;43(2):239-57.
- Khavari, B., & Cairns, M. J. (2020). Epigenomic Dysregulation in Schizophrenia: In Search of Disease Etiology and Biomarkers. *Cells*(9), 1837.
- Khoury R, Nasrallah HA. Inflammatory biomarkers in individuals at clinical high risk for psychosis (CHR-P): state or trait? *Schizophr Res.* (2018) 199:31–8.
- Kim, E. J., & Kim, Y. K. (2018). 196G/A of the brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms predicts suicidal behavior in schizophrenia patients. *Psychiatry Investigation*, 15(7), 733.
- Kindler, J., Lim, C. K., Weickert, C. S., Boerigter, D., Galletly, C., Liu, D., ... & Weickert, T. W. (2020). Dysregulation of kynurenine metabolism is related to proinflammatory cytokines, attention, and prefrontal cortex volume in schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 25(11), 2860-2872.
- Kinney, J. W., Davis, C. N., Tabarean, I., Conti, B., Bartfai, T., & Behrens, M. M. (2006). A specific role for NR2A-containing NMDA receptors in the maintenance of parvalbumin and GAD67 immunoreactivity in cultured interneurons. *Journal of Neuroscience*, 26(5), 1604-1615.
- Kleckner, N. W. & Dingledine, R. 1988. Requirement for glycine in activation of NMDA-receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Science*, 241, 835-837.
- Klomprens EA, Ding Y. The neuroprotective mechanisms and effects of sulforaphane. *Brain Circul.* (2019) 5:74–83.
- Kocal, Y., Karakuş, G., & Sert, D. (2017). Şizofreni: Etyoloji, Klinik Özellikler ve Tedavi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 251-267.
- Konopaske, G. T., Balu, D. T., Presti, K. T., Chan, G., Benes, F. M., & Coyle, J. T. (2018). Dysbindin-1 contributes to prefrontal cortical dendritic arbor pathology in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 201, 270-277.
- Koola, M. M. (2021). Alpha7 nicotinic-N-methyl-D-aspartate hypothesis in the treatment of schizophrenia and beyond. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 36(1), 1-16.

- Körschenhausen, D. A., Hampel, H. J., Ackenheil, M., Penning, R., & Müller, N. (1996). Fibrin degradation products in post mortem brain tissue of schizophrenics: a possible marker for underlying inflammatory processes. *Schizophrenia Research*, 19(2-3), 103-109.
- Kraguljac, N. V., Frölich, M. A., Tran, S., White, D. M., Nichols, N., Barton-McArdle, A., ... & Lahti, A. C. (2017). Ketamine modulates hippocampal neurochemistry and functional connectivity: a combined magnetic resonance spectroscopy and resting-state fMRI study in healthy volunteers. *Molecular psychiatry*, 22(4), 562-569.
- Kraguljac, N. V., McDonald, W. M., Widge, A. S., Rodriguez, C. I., Tohen, M., & Nemeroff, C. B. (2021). Neuroimaging biomarkers in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 178(6), 509-521.
- Kroken, R. A., Sommer, I. E., Steen, V. M., Dieset, I., & Johnsen, E. (2019). Constructing the immune signature of schizophrenia for clinical use and research; an integrative review translating descriptives into diagnostics. *Frontiers in psychiatry*, 9, 753.
- Kumar, A., Yegla, B., & Foster, T. C. (2018). Redox signaling in neurotransmission and cognition during aging. *Antioxidants & redox signaling*, 28(18), 1724-1745.
- Kumar, J., Liddle, E. B., Fernandes, C. C., Palaniyappan, L., Hall, E. L., Robson, S. E., ... & Liddle, P. F. (2020). Glutathione and glutamate in schizophrenia: a 7T MRS study. *Molecular psychiatry*, 25(4), 873-882.
- Kumar, V., Vajawat, B., & Rao, N. P. (2021). Frontal GABA in schizophrenia: A meta-analysis of 1H-MRS studies. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 22(1), 1-13.
- Lally, J., Gardner-Sood, P., Firdosi, M., Iyegbe, C., Stubbs, B., Greenwood, K., ... & Gaughran, F. (2016). Yerleşik psikoza D vitamini eksikliğinin klinik bağlantıları. *BMC psikiyatri*, 16 (1), 1-9.
- Langeh, U., & Singh, S. (2021). Targeting S100B protein as a surrogate biomarker and its role in various neurological disorders. *Current Neuropharmacology*, 19(2), 265-277.
- Leboyer, M.; Godin, O.; Terro, E.; Boukouaci, W.; Lu, C.L.; Andre, M.; Aouizerate, B.; Berna, F.; Barau, C.; Capdevielle, D.; et al. Immune signatures of treatment-resistant schizophrenia: A FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia (FACE-SZ) Study. *Schizophr. Bull. Open* 2021, 2
- Leisegang, M. S., Schröder, K., & Brandes, R. P. (2018). Redox regulation and noncoding RNAs. *Antioxidants & Redox Signaling*, 29(9), 793-812.
- Levinta, A., Mukovozov, I., & Tsoutsoulas, C. (2018). Use of a Gluten-Free Diet in Schizophrenia: A Systematic Review. *Advances in Nutrition*, 9(6), 824-832.

- Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*. 2005 Apr;6(4):312-24. doi: 10.1038/nrn1648. PMID: 15803162.
- Li, A., Zalesky, A., Yue, W., Howes, O., Yan, H., Liu, Y., ... & Liu, B. (2020). A neuroimaging biomarker for striatal dysfunction in schizophrenia. *Nature Medicine*, 26(4), 558-565.
- Li, Y. X., Ye, Z. H., Chen, T., Jia, X. F., & He, L. (2018). The effects of donepezil on phencyclidine-induced cognitive deficits in a mouse model of schizophrenia. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 175, 69-76.
- Liddle PF. The core deficit of classical schizophrenia: implications for predicting the functional outcome of psychotic illness and developing effective treatments. *Can J Psychiatry*. (2019) 64:680–5.
- Limongi, R., Jeon, P., Mackinley, M., Das, T., Dempster, K., Théberge, J., ... & Palaniyappan, L. (2020). Glutamate and dysconnection in the salience network: neurochemical, effective connectivity, and computational evidence in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 88(3), 273-281.
- Lin, C. H., & Lane, H. Y. (2019). Early identification and intervention of schizophrenia: insight from hypotheses of glutamate dysfunction and oxidative stress. *Frontiers in psychiatry*, 10, 93.
- Lin CH, Chang YC, Huang YJ, Chen PW, Yang HT, Lane HY. Sodium benzoate, a D-amino acid oxidase inhibitor, added to clozapine for the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry*. (2018) 84:422–32
- Lin CH, Yang HT, Chiu CC, Lane HY. Blood levels of D-amino acid oxidase vs. D-amino acids in reflecting cognitive aging. *Sci Reports*. (2017) 7:14849.
- Lin, C. C., & Huang, T. L. (2020). Brain-derived neurotrophic factor and mental disorders. *biomedical journal*, 43(2), 134-142.
- Little R, Dmello D (2022) A cannabinoid hypothesis of schizophrenia: pathways to psychosis—innovations in clinical neuroscience. *Innov Clin Neurosci* 19:38
- Liu Z, Cui C, Xu P, Dang R, Cai H, Liao D, Yang M, Feng Q, Yan X, Jiang P (2017) Curcumin activates AMPK pathway and regulates lipid metabolism in rats following prolonged clozapine exposure. *Front Neurosci* 11:558.
- Liu, C. M., Liu, Y. L., Hwu, H. G., Fann, C. S. J., Yang, U. C., Hsu, P. C., ... & Tsuang, M. T. (2019). Genetic associations and expression of extra-short isoforms of disrupted-in-schizophrenia 1 in a neurocognitive subgroup of schizophrenia. *Journal of human genetics*, 64(7), 653-663.
- Lodge, D. J., Behrens, M. M., & Grace, A. A. (2009). A loss of parvalbumin-containing interneurons is associated with diminished oscillatory activity in an animal model of schizophrenia. *Journal of Neuroscience*, 29(8), 2344-2354.

- Lundberg, M., Curbo, S., Bohman, H., Agartz, I., Ögren, S. O., Patrone, C., & Mansouri, S. (2020). Clozapine protects adult neural stem cells from ketamine-induced cell death in correlation with decreased apoptosis and autophagy. *Bioscience reports*, 40(1).
- Lupták, M., Michaličková, D., Fišar, Z., Kitzlerová, E., & Hroudová, J. (2021). Novel approaches in schizophrenia-from risk factors and hypotheses to novel drug targets. *World journal of psychiatry*, 11(7), 277.
- Ma, J., Yan, L., Guo, T., Yang, S., Ni, D., Liu, Y., & Wang, J. (2020). A pilot study of biomarkers of oxidative stress in serum and schizophrenia. *Psychiatry Research*, 284, 112757.
- Maas, D. A., Vallès, A., & Martens, G. J. (2017). Oxidative stress, prefrontal cortex hypomyelination and cognitive symptoms in schizophrenia. *Translational psychiatry*, 7(7), e1171-e1171.
- Maas, J. W., Bowden, C. L., Miller, A. L., Javors, M. A., Funderburg, L. G., Berman, N., & Weintraub, S. T. (1997). Schizophrenia, psychosis, and cerebral spinal fluid homovanillic acid concentrations. *Schizophrenia Bulletin*, 23(1), 147-154.
- MacKay, M. A. B., Kravtsenyuk, M., Thomas, R., Mitchell, N. D., Dursun, S. M., & Baker, G. B. (2019). D-Serine: potential therapeutic agent and/or biomarker in schizophrenia and depression?. *Frontiers in psychiatry*, 10, 25.
- Madeira, C., Alheira, F. V., Calcia, M. A., Silva, T. C., Tannos, F. M., Vargas-Lopes, C., ... & Panizzutti, R. (2018). Blood levels of glutamate and glutamine in recent onset and chronic schizophrenia. *Frontiers in psychiatry*, 9, 713.
- Mago R, Faden J, Pinninti N. Coffee, cigarettes and meds: what are the metabolic effects? *Psychiatr Times* 2005;22:20.
- Mah, W., & Won, H. (2020). The three-dimensional landscape of the genome in human brain tissue unveils regulatory mechanisms leading to schizophrenia risk. *Schizophrenia research*, 217, 17-25.
- Mahadik SP, Pillai A, Joshi S, Foster A. Prevention of oxidative stress-mediated neuropathology and improved clinical outcome by adjunctive use of a combination of antioxidants and omega-3 fatty acids in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry*. (2006) 18:119–131.
- Mahendran, R., Mahendran, R., & Chan, Y. H. (2004). Interleukin-2 levels in chronic schizophrenia patients. *Ann Acad Med Singap*, 33(3), 320-3.
- Mahmoudi, E., & Cairns, M. J. (2017). MiR-137: an important player in neural development and neoplastic transformation. *Molecular psychiatry*, 22(1), 44-55.
- Maki Y, Nygard K, Hammond RR, Regnault TRH, Richardson BS. Maternal undernourishment in guinea pigs leads to fetal growth restriction with increased hypoxic cells and oxidative stress in the brain. *Dev Neurosci*. 2019;41:290–9.

- Mäki-Marttunen, V., Andreassen, O. A., & Espeseth, T. (2020). The role of norepinephrine in the pathophysiology of schizophrenia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *118*, 298-314.
- Maksymetz J, Moran SP, Conn PJ. Targeting metabotropic glutamate receptors for novel treatments of schizophrenia. *Mol Brain*. (2017) 10:15.
- Maletic V, Eramo A, Gwin K, Offord SJ, Duffy RA. The Role of Norepinephrine and Its α -Adrenergic Receptors in the Pathophysiology and Treatment of Major Depressive Disorder and Schizophrenia: A Systematic Review. *Front Psychiatry*. 2017 Mar 17;8:42.
- Mamtani, H., Pathak, H., Sakhardande, K. A., Gowda, G. S., Muliya, K. P., Moirangthem, S., ... & Varambally, S. (2022). Can peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) be a potential biomarker of suicide risk in schizophrenia?. *Schizophrenia Research*, *243*, 203-205.
- Manchia, M., Isayeva, U., Collu, R., Primavera, D., Deriu, L., Caboni, E., ... & Carpiniello, B. (2022). Converging Evidence Points to BDNF as Biomarker of Depressive Symptoms in Schizophrenia-Spectrum Disorders. *Brain Sciences*, *12*(12), 1666.
- Mansvelder, H. D., Keath, J. R., & McGehee, D. S. (2002). Synaptic mechanisms underlie nicotine-induced excitability of brain reward areas. *Neuron*, *33*(6), 905-919.
- Marques, T. R., Ashok, A. H., Angelescu, I., Borgan, F., Myers, J., Lingford-Hughes, A., ... & Howes, O. D. (2021). GABA-A receptor differences in schizophrenia: a positron emission tomography study using [11C] Ro154513. *Molecular psychiatry*, *26*(6), 2616-2625.
- Marshall CR, Howrigan DP, Merico D, Thiruvahindrapuram B, Wu W, Greer DS, Antaki D, Shetty A, Holmans PA, Pinto D, Gujral M, Brandler WM, Malhotra D, Wang Z, Fajardo KVF, Maile MS, Ripke S, Agartz I, Albus M, Alexander M, Amin F, Atkins J, Bacanu SA, Belliveau RA Jr, Bergen SE, Bertalan M, Bevilacqua E, Bigdeli TB, Black DW, Bruggeman R, Buccola NG, Buckner RL, Bulik-Sullivan B, Byerley W, Cahn W, Cai G, Cairns MJ, Champion D, Cantor RM, Carr VJ, Carrera N, Catts SV, Chambert KD, Cheng W, Cloninger CR, Cohen D, Cormican P, Craddock N, Crespo-Facorro B, Crowley JJ, Curtis D, Davidson M, Davis KL, Degenhardt F, Del Favero J, DeLisi LE, Dikeos D, Dinan T, Djurovic S, Donohoe G, Drapeau E, Duan J, Dudbridge F, Eichhammer P, Eriksson J, Escott-Price V, Essioux L, Fanous AH, Farh KH, Farrell MS, Frank J, Franke L, Freedman R, Freimer NB, Friedman JI, Forstner AJ, Fromer M, Genovese G, Georgieva L, Gershon ES, Giegling I, Giusti-Rodríguez P, Godard S, Goldstein JI, Gratten J, de Haan L, Hamshere ML, Hansen M, Hansen T, Haroutunian V, Hartmann AM, Henskens FA, Herms S, Hirschhorn JN, Hoffmann P, Hofman A, Huang H, Ikeda M, Joa I, Kähler AK, Kahn RS, Kalaydjieva L, Karjalainen J, Kavanagh D, Keller MC, Kelly BJ, Kennedy JL, Kim Y, Knowles JA, Konte B, Laurent C, Lee P, Lee SH, Legge SE, Lerer B, Levy DL, Liang KY, Lieberman J, Lönqvist J, Loughland CM, Magnusson PKE, Maher BS, Maier W, Mallet J, Mattheisen M, Mattingsdal M, McCarley RW, McDonald C, McIntosh AM, Meier S, Meijer CJ, Melle I, Mesholam-Gately RI, Metspalu A, Michie PT, Milani L, Milanova V, Mokrab Y, Morris DW, Müller-Myhsok B, Murphy KC, Murray RM, Myin-Germeys I, Nenadic I, Nertney DA, Nestadt

G, Nicodemus KK, Nisenbaum L, Nordin A, O'Callaghan E, O'Dushlaine C, Oh SY, Olincy A, Olsen L, O'Neill FA, Van Os J, Pantelis C, Papadimitriou GN, Parkhomenko E, Pato MT, Paunio T; Psychosis Endophenotypes International Consortium; Perkins DO, Pers TH, Pietiläinen O, Pimm J, Pocklington AJ, Powell J, Price A, Pulver AE, Purcell SM, Quested D, Rasmussen HB, Reichenberg A, Reimers MA, Richards AL, Roffman JL, Roussos P, Ruderfer DM, Salomaa V, Sanders AR, Savitz A, Schall U, Schulze TG, Schwab SG, Scolnick EM, Scott RJ, Seidman LJ, Shi J, Silverman JM, Smoller JW, Söderman E, Spencer CCA, Stahl EA, Strengman E, Strohmaier J, Stroup TS, Suvisaari J, Svrakic DM, Szatkiewicz JP, Thirumalai S, Tooney PA, Vejjola J, Visscher PM, Waddington J, Walsh D, Webb BT, Weiser M, Wildenauer DB, Williams NM, Williams S, Witt SH, Wolen AR, Wormley BK, Wray NR, Wu JQ, Zai CC, Adolfsson R, Andreassen OA, Blackwood DHR, Bramon E, Buxbaum JD, Cichon S, Collier DA, Corvin A, Daly MJ, Darvasi A, Domenici E, Esko T, Gejman PV, Gill M, Gurling H, Hultman CM, Iwata N, Jablensky AV, Jönsson EG, Kendler KS, Kirov G, Knight J, Levinson DF, Li QS, McCarroll SA, McQuillin A, Moran JL, Mowry BJ, Nöthen MM, Ophoff RA, Owen MJ, Palotie A, Pato CN, Petryshen TL, Posthuma D, Rietschel M, Riley BP, Rujescu D, Sklar P, St Clair D, Walters JTR, Werge T, Sullivan PF, O'Donovan MC, Scherer SW, Neale BM, Sebat J; CNV and Schizophrenia Working Groups of the Psychiatric Genomics Consortium. Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects. *Nat Genet.* 2017 Jan;49(1):27-35.

Matsuura A, Ishima T, Fujita Y, Iwayama Y, Hasegawa S, Kawahara-Miki R, et al. Dietary glucoraphanin prevents the onset of psychosis in the adult offspring after maternal immune activation. *Sci Rep.* (2018) 8:2158

McCorvy JD, Roth BL. Structure and function of serotonin G protein-coupled receptors. *Pharmacol Ther.* 2015;150:129–142.

McCutcheon, R. A., Abi-Dargham, A., & Howes, O. D. (2019). Schizophrenia, dopamine and the striatum: from biology to symptoms. *Trends in neurosciences*, 42(3), 205-220.

McCutcheon, R. A., Bloomfield, M. A., Dahoun, T., Mehta, M., & Howes, O. D. (2019). Chronic psychosocial stressors are associated with alterations in salience processing and corticostriatal connectivity. *Schizophrenia research*, 213, 56-64.

McCutcheon, R. A., Marques, T. R., & Howes, O. D. (2020). Schizophrenia-An Overview. *JAMA psychiatry*, 77, 201-210.

McGorry PD, Nelson B, Markulev C, Yuen HP, Schäfer MR, Mossaheb N, et al. Effect of ω -3 polyunsaturated fatty acids in young people at ultrahigh risk for psychotic disorders: the nEURAPRO randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* (2017)

McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev.* 2008;30:67-76.

- McGrath, J., Saari, K., Hakko, H., Jokelainen, J., Jones, P., Järvelin, M. R., . . . Isohanni, M. (2004). Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study. *Schizophrenia Research*, *67*, 237-245.
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J. (2008). Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Oxford Academic*, 67-76.
- McGrath, J., Saha, S., Welham, J., Saadi, O. E., MacCauley, C., & Chant, D. (2004). A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Medicine*, *2*(13).
- Mei, L., & Nave, K. A. (2014). Neuregulin-ERBB signaling in the nervous system and neuropsychiatric diseases. *Neuron*, *83*(1), 27-49.
- Melbourne JK, Chase KA, Feiner B, Rosen C, Sharma RP. Uzun kodlamayan ve endojen retroviral RNA seviyeleri, periferik kan hücrelerinde proinflamatuvar sitokin mRNA ekspresyonu ile ilişkilidir: şizofreni için çıkarımlar. *Psikiyatri Arş*. 2018;262:465–8.
- Meldrum B. Pharmacology of GABA. *Clin Neuropharmacol*. 1982;5(3):293-316.
- Meltzer HY, Massey BW, Horiguchi M. Serotonin receptors as targets for drugs useful to treat psychosis and cognitive impairment in schizophrenia. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012;13(8):1572–86.
- Metcalf SA, Jones PB, Nordstrom T et al.. Serum C-reactive protein in adolescence and risk of schizophrenia in adulthood: a prospective birth cohort study. *Brain Behav Immun*. 2017;59:253–259.
- Michels S, Wöhr M, Schwarting RK, Culmsee C. Psychiatric risk gene cacna1c determines mitochondrial resilience against oxidative stress in neurons. *Cell Death Dis*. (2018)
- Michetti, F., D'Ambrosi, N., Toesca, A., Puglisi, M. A., Serrano, A., Marchese, E., ... & Geloso, M. C. (2019). The S100B story: from biomarker to active factor in neural injury. *Journal of Neurochemistry*, *148*(2), 168-187.
- Micó, J. A., Rojas-Corrales, M. O., Gibert-Rahola, J., Parellada, M., Moreno, D., Fraguas, D., ... & González-Pinto, A. (2011). Reduced antioxidant defense in early onset first-episode psychosis: a case-control study. *BMC psychiatry*, *11*(1), 1-8.
- Miller CL. The Epigenetics of Psychosis: A Structured Review with Representative Loci. *Biomedicines*. 2022 Feb 28;10(3):561.
- Mirończuk-Chodakowska I, Witkowska AM, Zujko ME. Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body. *Adv Med Sci*. (2018) 63:68–78.
- Misiak, B., Stańczykiewicz, B., Kotowicz, K., Rybakowski, J. K., Samochowiec, J., & Frydecka, D. (2018). Cytokines and C-reactive protein alterations with respect to cognitive impairment in schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review. *Schizophrenia research*, *192*, 16-29.

- Mitra S, Natarajan R, Ziedonis D, Fan X. Antioxidant and anti-inflammatory nutrient status, supplementation, and mechanisms in patients with schizophrenia. *Progress Neuro-Psychopharm Biol Psychiatry*. (2017)
- Modinos, G., Şimşek, F., Azis, M., Bossong, M., Bonoldi, I., Samson, C., ... & McGuire, P. (2018). Prefrontal GABA levels, hippocampal resting perfusion and the risk of psychosis. *Neuropsychopharmacology*, 43(13), 2652-2659.
- Moehle, M. S., Yohn, S. E., & Conn, P. J. (2020). Muscarinic acetylcholine receptors in the etiology and treatment of schizophrenia. *Psychotic Disorders: Comprehensive Conceptualization and Treatments*, 314.
- Mohammadi, A., Rashidi, E., & Amooeian, V. G. (2018). Brain, blood, cerebrospinal fluid, and serum biomarkers in schizophrenia. *Psychiatry Res.*(265), 25-38.
- Molina, J. L., Voytek, B., Thomas, M. L., Joshi, Y. B., Bhakta, S. G., Talledo, J. A., ... & Light, G. A. (2020). Memantine effects on electroencephalographic measures of putative excitatory/inhibitory balance in schizophrenia. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 5(6), 562-568.
- Mombereau, C., Arnt, J., & Mørk, A. (2017). Involvement of presynaptic 5-HT1A receptors in the low propensity of brexpiprazole to induce extrapyramidal side effects in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 153, 141-146.
- Montazmanesh, S., Zare-Shahabadi, A., & Rezaei, N. (2019). Cytokine Alterations in Schizophrenia: An Updated Review. *Frontiers in Psychiatry*(10), 892.
- Monji A, Kato TA, Mizoguchi Y, Horikawa H, Seki Y, Kasai M, Yamauchi Y, Yamada S, Kanba S. Neuroinflammation in schizophrenia especially focused on the role of microglia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013 Apr 5;42:115-21.
- Monji, A., Kato, T., & Kanba, S. (2009). Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 63(3), 257-265.
- Moore, L., Kyaw, M., Vercammen, A., Lenroot, R., Kulkarni, J., Curtis, J., ... & Weickert, T. W. (2013). Serum testosterone levels are related to cognitive function in men with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, 38(9), 1717-1728.
- Moreno-Küstner, B., Martin, C., & Pastor, L. (2018). Prevalence of psychotic disorders and its association with methodological issues. A systematic review and meta-analyses. *PloS one*, 13(4), e0195687.
- Motoyama, M., Yamada, H., Maebayash, K., Yoshimura, C., & Matsunaga, H. (2022). Efficacy of a gluten-restricted diet in treatment-resistant schizophrenia patients with immunological gluten sensitivity: A case report. *Schizophrenia Research*(241), 68-69.

- Mouchlianitis, E., Bloomfield, M. A., Law, V., Beck, K., Selvaraj, S., Rasquinha, N., ... & Howes, O. D. (2016). Treatment-resistant schizophrenia patients show elevated anterior cingulate cortex glutamate compared to treatment-responsive. *Schizophrenia bulletin*, 42(3), 744-752.
- Müller, N. (2018). Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations. *Schizophrenia Bulletin*, 44(5), 973-982.
- Müller, N., & Bechter, K. (2013). The mild encephalitis concept for psychiatric disorders revisited in the light of current psychoneuroimmunological findings. *Neurology, Psychiatry and Brain Research*, 19(3), 87-101.
- Müller, N., & Schwarz, M. J. (2006). Neuroimmune–endocrine crosstalk in schizophrenia and mood disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 6(7), 1017-1038.
- Müller, N., Weidinger, E., Leitner, B., & Schwarz, M. J. (2015). The role of inflammation in schizophrenia. *Front Neurosc*(9), 372.
- Na, Kyeong-Sae, and Yong-Ku Kim. "Monocytic, Th1 and th2 cytokine alterations in the pathophysiology of schizophrenia." *Neuropsychobiology* 56, no. 2-3 (2007): 55-63.
- Nagai, T., Kirihara, K., Tada, M., Koshiyama, D., Koike, S., Suga, M., ... & Kasai, K. (2017). Reduced mismatch negativity is associated with increased plasma level of glutamate in first-episode psychosis. *Scientific reports*, 7(1), 2258.
- Nagaoka, S., Iwamoto, N., & Arai, H. (1997). First-episode neuroleptic-free schizophrenics: concentrations of monoamines and their metabolites in plasma and their correlations with clinical responses to haloperidol treatment. *Biological psychiatry*, 41(8), 857-864.
- Nakao, K., Jeevakumar, V., Jiang, S. Z., Fujita, Y., Diaz, N. B., Pretell Annan, C. A., ... & Nakazawa, K. (2019). Schizophrenia-like dopamine release abnormalities in a mouse model of NMDA receptor hypofunction. *Schizophrenia bulletin*, 45(1), 138-147.
- Nakao, K., Singh, M., Sapkota, K., Fitzgerald, A., Hablitz, J. J., & Nakazawa, K. (2022). 5-HT2A receptor dysregulation in a schizophrenia relevant mouse model of NMDA receptor hypofunction. *Translational Psychiatry*, 12(1), 168.
- Nakazawa, K., & Sapkota, K. (2020). The origin of NMDA receptor hypofunction in schizophrenia. *Pharmacology & therapeutics*, 205, 107426.
- Nakazawa, K., Jeevakumar, V., & Nakao, K. (2017). Spatial and temporal boundaries of NMDA receptor hypofunction leading to schizophrenia. *NPJ schizophrenia*, 3(1), 7.
- Namlı, M. N., Karabulut, N., & Ayyıldız, H. (2021). Evaluation of S100B Protein in Patients with Schizophrenia with Seropositive and Seronegative Toxoplasma. *Medical Journal of Bakirkoy*, 17(4).

- Naranjo, C. J., Osborne, A. L., & Weston-Green, K. (2019). Effect of cannabidiol on muscarinic neurotransmission in the pre-frontal cortex and hippocampus of the poly I: C rat model of schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *94*, 109640.
- Naserzadeh P, Hafez AA, Abdorahim M, Abdollahifar MA, Shabani R, Peirovi H, Simchi A, Ashtari K (2018) Curcumin loading potentiates the neuroprotective efficacy of Fe₃O₄ magnetic nanoparticles in cerebellum cells of schizophrenic rats. *Biomed Pharmacother* 108:1244–1252
- Nath M, Wong TP, Srivastava LK. Neurodevelopmental insights into circuit dysconnectivity in schizophrenia. *Progress Neuro-Psychopharm Biol Psychiatry*. (2021) 104:110047.
- Naughton M, Mulrooney JB, Leonard BE. A review of the role of serotonin receptors in psychiatric disorders. *Hum Psychopharmacol*. 2000;15(6):397–415.
- Navarro-Gonzalez, C., Carceller, H., Vicente, M. B., Serra, I., Navarrete, M., Domínguez-Canterla, Y., ... & Fazzari, P. (2021). Nrg1 haploinsufficiency alters inhibitory cortical circuits. *Neurobiology of Disease*, *157*, 105442.
- Neves, G., & Grace, A. (2018). S232. ALPHA7 NICOTINIC RECEPTOR AGONISTS REVERSE THE HYPERDOPAMINERGIC STATE IN THE MAM MODEL OF SCHIZOPHRENIA. *Schizophrenia Bulletin*, *44*(Suppl 1), S416.
- Nieto, R. R., Carrasco, A., Corral, S., Castillo, R., Gaspar, P. A., Bustamante, M. L., & Silva, H. (2021). BDNF as a biomarker of cognition in schizophrenia/psychosis: an Updated review. *Frontiers in Psychiatry*, *12*, 662407
- Nikiforuk A. Serotonergic and cholinergic strategies as potential targets for the treatment of schizophrenia. *Curr Pharm Des*. 2016;22(14):2093–2116.
- Nikiforuk, A. (2018). Assessment of cognitive functions in animal models of schizophrenia. *Pharmacological Reports*, *70*(4), 639-649.
- Nojima, S., Fuchikami, M., Kataoka, T., Araki, M., Omura, J., Miyagi, T., ... & Morinobu, S. (2021). Alterations in DNA methylation rates of brain-derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia. *The European Journal of Psychiatry*, *35*(2), 67-74.
- Novak, G., Seeman, P., & Foll, B. L. (2010). Exposure to nicotine produces an increase in dopamine D₂high receptors: a possible mechanism for dopamine hypersensitivity. *International Journal of Neuroscience*, *120*(11), 691-697.
- Nurjono, M., Lee, J., & Chong, S. A. (2012). A review of brain-derived neurotrophic factor as a candidate biomarker in schizophrenia. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*.

- Nutt, D. J., & Malizia, A. L. (2001). New insights into the role of the GABAA–benzodiazepine receptor in psychiatric disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 179(5), 390-396.
- Nybäck, H., Berggren, B. M., Hindmarsh, T., Sedvall, G., & Wiesel, F. A. (1983). Cerebroventricular size and cerebrospinal fluid monoamine metabolites in schizophrenic patients and healthy volunteers. *Psychiatry Research*, 9(4), 301-308.
- O'Donnell KJ, Meaney MJ. Fetal origins of mental health: the developmental origins of health and disease hypothesis. *Am J Psychiatry*. 2017;174:319–28.
- Okamoto, N., Natsuyama, T., Igata, R., Konishi, Y., Tesen, H., Ikenouchi, A., & Yoshimura, R. (2021). Associations between the kynurenine pathway, proinflammatory cytokines, and brain-derived neurotrophic factor in hospitalized patients with chronic schizophrenia: a preliminary study. *Frontiers in Psychiatry*, 12.
- Ortiz-Orendain, J. (2017). Castiello-de Obeso S., Colunga-Lozano LE et al. Antipsychotic combinations for schizophrenia.
- Owe-Larsson, B., Ekdahl, K., Edbom, T., Ösby, U., Karlsson, H., Lundberg, C., & Lundberg, M. (2011). Increased plasma levels of thioredoxin-1 in patients with first episode psychosis and long-term schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(4), 1117-1121.
- Owen, M. J., Sawa, A., & Mortensen, P. (2016). Schizophrenia. *The Lancet*, 86-97.
- Owen, R., Owen, F., Poulter, M., & Crow, T. J. (1984). Dopamine D2 receptors in substantia nigra in schizophrenia. *Brain research*, 299(1), 152-154.
- Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Ankara, Nobel Yayın Dağıtım 2008;11:242-316
- Öztürk, M., & Uluşahin, N. (2008). Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım.
- Papouin T, Henneberger C, Rusakov DA, Oliet SHR. Astroglial versus neuronal D-serine: fact checking. *Trends Neurosci*. (2017) 40:517–20.
- Parciauskaite V, Voicikas A, Jurkuvenas V, Tarailis P, Kraulaidis M, Pipinis E, et al. 40-Hz auditory steady-state responses and the complex information processing: an exploratory study in healthy young males. *PLoS ONE*. 2019;14:e0223127.
- Parellada, E., & Gassó, P. (2021). Glutamate and microglia activation as a driver of dendritic apoptosis: a core pathophysiological mechanism to understand schizophrenia. *Translational psychiatry*, 11(1), 271.

- Park, M. T. M., Jeon, P., Khan, A. R., Dempster, K., Chakravarty, M. M., Lerch, J. P., ... & Palaniyappan, L. (2021). Hippocampal neuroanatomy in first episode psychosis: A putative role for glutamate and serotonin receptors. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *110*, 110297.
- Patel KR, Cherian J, Gohil K, Atkinson D (2014) Schizophrenia: overview and treatment options. *P T* *39*(9):638–645
- Patel, S., Sharma, D., Kalia, K., & Tiwari, V. (2017). Crosstalk between endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in schizophrenia: The dawn of new therapeutic approaches. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *83*, 589-603.
- Paul, S. M., Yohn, S. E., Popiolek, M., Miller, A. C., & Felder, C. C. (2022). Muscarinic acetylcholine receptor agonists as novel treatments for schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *179*(9), 611-627.
- Pawelczyk, T., Grancow-Grabka, M., Trafalska, E., Szemraj, J., Żurner, N., & Pawelczyk, A. (2019). An increase in plasma brain derived neurotrophic factor levels is related to n-3 polyunsaturated fatty acid efficacy in first episode schizophrenia: secondary outcome analysis of the OFFER randomized clinical trial. *Psychopharmacology*, *236*(9), 2811-2822.
- Pazos, A., Probst, A., & Palacios, J. M. (1987). Serotonin receptors in the human brain—IV. Autoradiographic mapping of serotonin-2 receptors. *Neuroscience*, *21*(1), 123-139.
- Pedraz-Petrozzi, B., Elyamany, O., Rummel, C., & Mulert, C. (2020). Effects of inflammation on the kynurenine pathway in schizophrenia—A systematic review. *Journal of Neuroinflammation*, *17*(1), 1-17.
- Petralia, M. C., Ciurleo, R., Saraceno, A., Pennisi, M., Basile, M. S., Fagone, P., ... & Cavalli, E. (2020). Meta-analysis of transcriptomic data of dorsolateral prefrontal cortex and of peripheral blood mononuclear cells identifies altered pathways in schizophrenia. *Genes*, *11*(4), 390.
- Petty, A., Cui, X., Tesiram, Y., Kirik, D., Howes, O., & Eyles, D. (2019). Enhanced Dopamine in Prodromal Schizophrenia (EDiPS): A new animal model of relevance to schizophrenia. *npj Schizophrenia*, *5*(1), 6.
- Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, et al. Oxidative stress: harms and benefits for human health. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:1–13.
- Plitman, E., Iwata, Y., Caravaggio, F., Nakajima, S., Chung, J. K., Gerretsen, P., ... & Graff-Guerrero, A. (2017). Kynurenic acid in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia bulletin*, *43*(4), 764-777.

- Polat , S. (2010). Şizofreni hastaları ve kardeşlerinde düşünce bozukluğu ve aile işlevleri ile ilişkileri (Uzmanlık Tezi). İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi.
- Potkin, S. G., Jin, Y., Bunney, B. G., Costa, J., & Gulasekaram, B. (1999). Effect of clozapine and adjunctive high-dose glycine in treatment-resistant schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 156(1), 145-147.
- Potkin, S. G., Kane, J. M., Correll, C. U., Lindenmayer, J. P., Agid, O., Marder, S. R., ... & Howes, O. D. (2020). The neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: paths to antipsychotic resistance and a roadmap for future research. *NPJ schizophrenia*, 6(1), 1-10.
- Powers, A. R., Mathys, C., & Corlett, P. R. (2017). Pavlovian conditioning–induced hallucinations result from overweighting of perceptual priors. *Science*, 357(6351), 596-600.
- Puhl, M. D., Desai, R. I., Takagi, S., Presti, K. T., Doyle, M. R., Donahue, R. J., ... & Coyle, J. T. (2019). N-Methyl-d-aspartate receptor co-agonist availability affects behavioral and neurochemical responses to cocaine: insights into comorbid schizophrenia and substance abuse. *Addiction biology*, 24(1), 40-50.
- Purves-Tyson, T. D., Owens, S. J., Rothmond, D. A., Halliday, G. M., Double, K. L., Stevens, J., ... & Shannon Weickert, C. (2017). Putative presynaptic dopamine dysregulation in schizophrenia is supported by molecular evidence from post-mortem human midbrain. *Translational psychiatry*, 7(1), e1003-e1003.
- Purves-Tyson, T.D., Brown, A.M., Weissleder, C. et al. Reductions in midbrain GABAergic and dopamine neuron markers are linked in schizophrenia. *Mol Brain* 14, 96 (2021).
- Pytliak M, Vargova V, Mechirova V, Felsoci M. Serotonin receptors - from molecular biology to clinical applications. *Pharmacol Res.* 2011;60(1):15–25.
- Qin, X. Y., Wu, H. T., Cao, C., Loh, Y. P., & Cheng, Y. (2017). A meta-analysis of peripheral blood nerve growth factor levels in patients with schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 22(9), 1306-1312.
- Qin, X., Chen, J., & Zhou, T. (2020). 22q11. 2 deletion syndrome and schizophrenia. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 52(11), 1181-1190.
- Quednow, B. B., Geyer, M. A., & Halberstadt, A. L. (2020). Serotonin and schizophrenia. In *Handbook of Behavioral Neuroscience* (Vol. 31, pp. 711-743). Elsevier.
- Radaic, A., & Martins-de-Souza, D. (2020). The state of the art of nanopsychiatry for schizophrenia diagnostics and treatment. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 28, 102222.
- RAEDLER, T. J., KNABLE, M. B., JONES, D. W., URBINA, R. A., GOREY, J. G., LEE, K. S., EGAN, M. F., COPPOLA, R. & WEINBERGER, D. R. 2003. In vivo determination of muscarinic

- acetylcholine receptor availability in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160, 118-127.
- Rajput, P. S., Kharmate, G., Norman, M., Liu, S. H., Sastry, B. R., Brunicardi, C. F., & Kumar, U. (2011). Somatostatin receptor 1 and 5 double knockout mice mimic neurochemical changes of Huntington's disease transgenic mice. *PLoS one*, 6(9), e24467.
- Rampino A, Marakhovskaia A, Soares-Silva T, Torretta S, Veneziani F, Beaulieu JM. Antipsychotic drug responsiveness and dopamine receptor signaling; old players and new prospects. *Front Psychiatry*. (2019) 9:702.
- Rao, N., Northoff, G., Tagore, A., Rusjan, P., Kenk, M., Wilson, A., ... & Mizrahi, R. (2019). Impaired prefrontal cortical dopamine release in schizophrenia during a cognitive task: a [11C] FLB 457 positron emission tomography study. *Schizophrenia Bulletin*, 45(3), 670-679.
- Reddy, I. A., Pino, J. A., Weikop, P., Osses, N., Sørensen, G., Bering, T., ... & Galli, A. (2016). Glucagon-like peptide 1 receptor activation regulates cocaine actions and dopamine homeostasis in the lateral septum by decreasing arachidonic acid levels. *Translational psychiatry*, 6(5), e809-e809.
- Reddy-Thootkur, M., Kraguljac, N. V., & Lahti, A. C. (2022). The role of glutamate and GABA in cognitive dysfunction in schizophrenia and mood disorders—A systematic review of magnetic resonance spectroscopy studies. *Schizophrenia research*, 249, 74-84.
- Reiner, A., & Levitz, J. (2018). Glutamatergic signaling in the central nervous system: ionotropic and metabotropic receptors in concert. *Neuron*, 98(6), 1080-1098.
- Reniers RLEP, Lin A, Yung AR, Koutsouleris N, Nelson B, Cropley VL, et al. Neuroanatomical predictors of functional outcome in individuals at ultra-high risk for psychosis. *Schizophr Bull*. (2017) 43:449–58.
- Rey, R., D'amato, T., Boyer, L., Brunel, L., Aouizerate, B., Berna, F., ... & Fond, G. (2017). Nicotine dependence is associated with depression and childhood trauma in smokers with schizophrenia: results from the FACE-SZ dataset. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 267(6), 567-577.
- Reynolds GP, Beasley CL. GABAergic neuronal subtypes in the human frontal cortex—development and deficits in schizophrenia. *J Chem Neuroanat*. 2001; 22: 95–100.
- Reynolds, G.P. The neurochemical pathology of schizophrenia: post-mortem studies from dopamine to parvalbumin. *J Neural Transm* 129, 643–647 (2022).

- Richetto, J., & Meyer, U. (2021). Epigenetic modifications in schizophrenia and related disorders: molecular scars of environmental exposures and source of phenotypic variability. *Biological psychiatry*, 89(3), 215-226.
- Roberts E, Frankel S. Gamma-aminobutyric acid in brain: its formation from glutamic acid. *J Biol Chem.* 1950; 187: 55–63.
- Robison, A. J., Thakkar, K. N., & Diwadkar, V. A. (2020). Cognition and reward circuits in schizophrenia: synergistic, not separate. *Biological psychiatry*, 87(3), 204-214.
- Rodríguez, B., Nani, J. V., Almeida, P. G., Brietzke, E., Lee, R. S., & Hayashi, M. A. (2020). Neuropeptides and oligopeptidases in schizophrenia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 108, 679-693.
- Rothermundt, M., Ahn, J. N., & Jörg, S. (2009). S100B in schizophrenia: an update. *Gen Physiol Biophys*(28), 76-81.
- Ruiz-Litago, F., Seco, J., Echevarría, E., Martínez-Cengotitabengoa, M., Gil, J., Irazusta, J., & González-Pinto, A. M. (2012). Adaptive response in the antioxidant defence system in the course and outcome in first-episode schizophrenia patients: a 12-months follow-up study. *Psychiatry research*, 200(2-3), 218-222.
- Salim S. Oxidative stress and the central nervous system. *J Pharmacol Exp Ther.* (2017) 360:201–5.
- Savransky, A., Chiappelli, J., Du, X., Carino, K., Kvarata, M., Bruce, H., ... & Hong, L. E. (2021). Association of working memory and elevated overnight urinary norepinephrine in patients with schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 137, 89-95.
- Sawa, A. (2019). 23. PROBING THE ROLE OF THE ALPHA7 NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTOR IN PSYCHOSIS. *Schizophrenia Bulletin*, 45(Supplement_2), S125-S125.
- Scheggia, D., Mastrogiacomo, R., Mereu, M., Sannino, S., Straub, R. E., Armando, M., ... & Papaleo, F. (2018). Variations in Dysbindin-1 are associated with cognitive response to antipsychotic drug treatment. *Nature communications*, 9(1), 2265.
- Schoonover KE, Diemel SJ, Lewis DA. Prefrontal cortical alterations of glutamate and GABA neurotransmission in schizophrenia: Insights for rational biomarker development. *Biomark Neuropsychiatry*. 2020 Dec;3:100015.

- Schoonover, K. E., Queern, S. L., Lapi, S. E., & Roberts, R. C. (2020). Impaired copper transport in schizophrenia results in a copper-deficient brain state: a new side to the dysbindin story. *The World Journal of Biological Psychiatry*, *21*(1), 13-28.
- Schwarcz, R., & Stone, T. W. (2017). The kynurenine pathway and the brain: Challenges, controversies and promises. *Neuropharmacology*, *112*, 237-247.
- Schwarcz, R., Rassoulpour, A., Wu, H. Q., Medoff, D., Tamminga, C. A., & Roberts, R. C. (2001). Increased cortical kynurenate content in schizophrenia. *Biological psychiatry*, *50*(7), 521-530.
- Schwartz, T. L., Sachdeva, S., & Stahl, S. M. (2012). Glutamate neurocircuitry: theoretical underpinnings in schizophrenia. *Frontiers in pharmacology*, *3*, 195.
- Schwarz, L. A., & Luo, L. (2015). Organization of the locus coeruleus-norepinephrine system. *Current Biology*, *25*(21), R1051-R1056.
- Scott, J. G., Matuschka, L., Niemelä, S., Miettunen, J., Emmerson, B., & Mustonen, A. (2018). Evidence of a causal relationship between smoking tobacco and schizophrenia spectrum disorders. *Frontiers in psychiatry*, *9*, 607.
- Sedlak TW, Nucifora LG, Koga M, Shaffer LS, Higgs C, Tanaka T, et al. Sulforaphane augments glutathione and influences brain metabolites in human subjects: a clinical pilot study. *Mol Neuropsychiatry*. 2018;3:214–22.
- Segal-Gavish, H., Gazit, N., Barhum, Y., Ben-Zur, T., Taler, M., Hornfeld, S. H., ... & Barzilay, R. (2017). BDNF overexpression prevents cognitive deficit elicited by adolescent cannabis exposure and host susceptibility interaction. *Human molecular genetics*, *26*(13), 2462-2471.
- 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;22:374–85.
- Shah UH, González-Maeso J. Serotonin and Glutamate Interactions in Preclinical Schizophrenia Models. *ACS Chem Neurosci*. 2019 Jul 17;10(7):3068-3077.
- Shahin, O., Gohar, S. M., Ibrahim, W., El-Makawi, S. M., Fakher, W., Taher, D. B., ... & Saleh, A. A. (2022). Brain-Derived neurotrophic factor (BDNF) plasma level increases in patients with resistant schizophrenia treated with electroconvulsive therapy (ECT). *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, *26*(4), 370-375.
- Shakeel, M. K., Lu, L., Cannon, T. D., Cadenhead, K. S., Cornblatt, B. A., McGlashan, T. H., ... & Addington, J. (2019). Longitudinal changes in social cognition in individuals at clinical high risk for psychosis: An outcome based analysis. *Schizophrenia research*, *204*, 334-336.

- Shi, X. J., Du, Y., Li, X. S., Yao, C. Q., & Cheng, Y. (2022). Effects of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) on the Schizophrenia model of animals. *Journal of Psychiatric Research*, *156*, 538-546.
- Sicras-Mainar, A., Rejas-Gutiérrez, J., Navarro-Artieda, R., & Blanca-Tamayo, M. (2013). C-reactive protein as a marker of cardiovascular disease in patients with a schizophrenia spectrum disorder treated in routine medical practice. *Eur Psychiatry*, *28*(3), 161-7.
- Singh S, Khanna D, Kalra S (2020) Role of neurochemicals in schizophrenia. *Curr Psychopharmacol* *9*(2):144–161
- Singh, J., Verma, R., Raghav, R., Sarkar, S., Sood, M., & Jain, R. (2020). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in first-episode schizophrenia and healthy controls: a comparative study. *Asian Journal of Psychiatry*, *54*, 102370.
- Singh, S., Roy, D., Marzouk, T., & Zhang, J. P. (2022). Peripheral Blood Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Patients with First Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Sciences*, *12*(4), 414.
- Smeland, O. B., Frei, O., Dale, A. M., & Andreassen, O. A. (2020). The polygenic architecture of schizophrenia - rethinking pathogenesis and nosology. *Nature Reviews Neurology*(16), 366-379.
- Smigielski, L., Jagannath, V., Rössler, W., Walitza, S., & Grünblatt, E. (2020). Epigenetic mechanisms in schizophrenia and other psychotic disorders: a systematic review of empirical human findings. *Molecular Psychiatry*, *25*(8), 1718-1748.
- Smith, C. C., Curtis, L. D., Delamothe, A. P., Prichard, B. N., & Betteridge, D. J. (1985). The distribution of catecholamines between platelets and plasma in normal human subjects. *Clinical Science (London, England: 1979)*, *69*(1), 1-6.
- Smucny, J., Carter, C. S., & Maddock, R. J. (2022). Magnetic resonance spectroscopic evidence of increased choline in the dorsolateral prefrontal and visual cortices in recent onset schizophrenia. *Neuroscience letters*, *770*, 136410.
- Soares, A. R., Gildawie, K. R., Honeycutt, J. A., & Brenhouse, H. C. (2020). Region-specific effects of maternal separation on oxidative stress accumulation in parvalbumin neurons of male and female rats. *Behavioural brain research*, *388*, 112658.
- Solberg DK, Refsum H, Andreassen OA, Bentsen H. A five-year follow-up study of antioxidants, oxidative stress and polyunsaturated fatty acids in schizophrenia. *Acta Neuropsych.* (2019) *31*:202–12
- Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu CE, Herken H. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. Ankara, Türkiye Psikiyatri Derneği, (2007).

- Soygür, H., & Erkoç, Ş. (2007). Şizofreni Kavramına Tarihsel Bir Bakış. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. içinde Türkiye Psikiyatri Derneği.
- Sparkman, N. L., & Johnson, R. W. (2008). Neuroinflammation associated with aging sensitizes the brain to the effects of infection or stress. *Neuroimmunomodulation*, 15(4-6), 323-330.
- Srivastava, A., Dada, O., Qian, J., Al-Chalabi, N., Fatemi, A. B., Gerretsen, P., . . . De Luca, V. (2021). Epigenetics of Schizophrenia. *Psychiatry research*(305).
- 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.
- Stahl SM. Beyond the dopamine hypothesis to the NMDA glutamate receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. *CNS Spectr*. 2007 Apr;12(4):265-8.
- Stan, A. D., Ghose, S., Zhao, C., Hulsey, K., Mihalakos, P., Yanagi, M., ... & Tamminga, C. A. (2015). Magnetic resonance spectroscopy and tissue protein concentrations together suggest lower glutamate signaling in dentate gyrus in schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 20(4), 433-439.
- Steiner, J., Bernstein, H. G., Biellau, H., Berndt, A., Brisch, R., Mawrin, C., ... & Bogerts, B. (2007). Evidence for a wide extra-astrocytic distribution of S100B in human brain. *BMC neuroscience*, 8(1), 1-10.
- Steiner, J., Walter, M., Glanz, W., Sarnyai, Z., Bernstein, H. G., Vielhaber, S., ... & Stoecker, W. (2013). Increased prevalence of diverse N-methyl-D-aspartate glutamate receptor antibodies in patients with an initial diagnosis of schizophrenia: specific relevance of IgG NR1a antibodies for distinction from N-methyl-D-aspartate glutamate receptor encephalitis. *JAMA psychiatry*, 70(3), 271-278.
- Stenkrona, P., Matheson, G. J., Halldin, C., Cervenka, S., & Farde, L. (2019). D1-dopamine receptor availability in first-episode neuroleptic naive psychosis patients. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 22(7), 415-425.
- Stepnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. *Molecules*. 2018 Aug 20;23(8):2087.
- Steullet, P., Cabungcal, J. H., Coyle, J., Didriksen, M., Gill, K., Grace, A. A., ... & Do, K. (2017). Oxidative stress-driven parvalbumin interneuron impairment as a common mechanism in models of schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 22(7), 936-943.
- Stone, T. W. (1993). Neuropharmacology of quinolinic and kynurenic acids. *Pharmacological reviews*, 45(3), 309-379.
- Summakoğlu, D., & Ertuğrul, B. (2018). Şizofreni ve Tedavisi. *Lectico Scientific Journal of Health and Natural Sciences*, 43-61.

- Sun, Z., Williams, D. J., Xu, B., & Gogos, J. A. (2018). Altered function and maturation of primary cortical neurons from a 22q11. 2 deletion mouse model of schizophrenia. *Translational Psychiatry*, 8(1), 85.
- Swanton T (2019) The dopamine, glutamate, and GABA hypotheses of schizophrenia: glutamate may be the key. *ANU Undergrad Res J* 10(1):88–96
- Syed, A.A.S.; He, L.; Shi, Y.; Mahmood, S. Elevated levels of IL-18 associated with schizophrenia and first episode psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Early Interv. Psychiatry* **2021**, 15, 896–905
- Ta, T.T.; Dikmen, H.O.; Schilling, S.; Chausse, B.; Lewen, A.; Hollnagel, J.O.; Kann, O. Priming of microglia with IFN- γ slows neuronal gamma oscillations in situ. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2019**, 116, 4637–4642.
- Takahashi, N., & Sakurai, T. (2013). Roles of glial cells in schizophrenia: possible targets for therapeutic approaches. *Neurobiol Dis.*(53), 49-60.
- Tanqueiro, S. R., Mouro, F. M., Ferreira, C. B., Freitas, C. F., Fonseca-Gomes, J., Simões do Couto, F., ... & Diógenes, M. J. (2021). Sustained NMDA receptor hypofunction impairs brain-derived neurotrophic factor signalling in the PFC, but not in the hippocampus, and disturbs PFC-dependent cognition in mice. *Journal of Psychopharmacology*, 35(6), 730-743.
- Taylor, S. F., Koeppe, R. A., Tandon, R., Zubieta, J. K., & Frey, K. A. (2000). In vivo measurement of the vesicular monoamine transporter in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 23(6), 667-675.
- Tendilla-Beltrán, H., & Flores, G. (2021). Due to their anti-inflammatory, antioxidant and neurotrophic properties, second-generation antipsychotics are suitable in patients with schizophrenia and COVID-19. *General Hospital Psychiatry*, 71, 137.
- Teng L-L, Lu G-L, Chiou L-C, Cheng Y-Y, Hsueh T-E. Serotonin receptor hTR6-mediated mTORC1 signaling regulates dietary restriction-induced memory enhancement. *PLoS Biology*. (2019) 17:e2007097.
- Terry Jr, A. V., & Callahan, P. M. (2020). $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors as therapeutic targets in schizophrenia: Update on animal and clinical studies and strategies for the future. *Neuropharmacology*, 170, 108053.
- Thakkar, K. N., Rösler, L., Wijnen, J. P., Boer, V. O., Klomp, D. W., Cahn, W., ... & Neggers, S. F. (2017). 7T proton magnetic resonance spectroscopy of gamma-aminobutyric acid, glutamate, and glutamine reveals altered concentrations in patients with schizophrenia and healthy sibs. *Biological psychiatry*, 81(6), 525-535.

- Tomioka, Y., Numata, S., Kinoshita, M., Umehara, H., Watanabe, S. Y., Nakataki, M., ... & Ohmori, T. (2018). Decreased serum pyridoxal levels in schizophrenia: meta-analysis and Mendelian randomization analysis. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *43*(3), 194-200.
- Toriumi, K., Berto, S., Koike, S., Usui, N., Dan, T., Suzuki, K., ... & Arai, M. (2021). Combined glyoxalase 1 dysfunction and vitamin B6 deficiency in a schizophrenia model system causes mitochondrial dysfunction in the prefrontal cortex. *Redox biology*, *45*, 102057.
- Total, N. K., Neves, R. M., Panzeri, S., Logothetis, N. K., & Eschenko, O. (2018). The locus coeruleus is a complex and differentiated neuromodulatory system. *Neuron*, *99*(5), 1055-1068.
- Trantham-Davidson, H., & Lavin, A. (2019). Loss of dysbindin-1 affects GABAergic transmission in the PFC. *Psychopharmacology*, *236*(11), 3291-3300.
- Tregellas, J. R., & Wylie, K. P. (2019). Alpha7 nicotinic receptors as therapeutic targets in schizophrenia. *Nicotine and Tobacco Research*, *21*(3), 349-356.
- Trovão, N., Prata, J., VonDoellinger, O., Santos, S., Barbosa, M., & Coelho, R. (2019). Peripheral biomarkers for first-episode psychosis—opportunities from the neuroinflammatory hypothesis of schizophrenia. *Psychiatry investigation*, *16*(3), 177.
- Tsegay, E. W., Demise, D. G., Hailu, N. A., & Gufue, Z. H. (2020). Serotonin type 6 and 7 receptors as a novel therapeutic target for the treatment of schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2499-2509.
- Tsutsui K, Kanbayashi T, Takaki M, Omori Y, Imai Y, Nishino S, et al. N-Methyl-D-aspartate receptor antibody could be a cause of catatonic symptoms in psychiatric patients: case reports and methods for detection. *Neuropsych Dis Treat*. (2017) 13:339
- Uhlhaas PJ, Singer W. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nature reviews Neuroscience*. 2010;11(2):100–113.
- Unsworth, N., & Robison, M. K. (2017). The importance of arousal for variation in working memory capacity and attention control: A latent variable pupillometry study. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *43*(12), 1962.
- Utami, N., Effendy, E., & Amin, M. (2019). The relation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) serum level to sub-domain cognitive functions of Indonesian schizophrenia patients measured by MoCA-Ina. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, *7*(23), 4053.

- Uzuneser, T. C., Speidel, J., Kogias, G., Wang, A. L., de Souza Silva, M. A., Huston, J. P., ... & Müller, C. P. (2019). Disrupted-in-schizophrenia 1 (DISC1) overexpression and juvenile immune activation cause sex-specific schizophrenia-related psychopathology in rats. *Frontiers in Psychiatry, 10*, 222.
- Van Kesteren, C. F. M. G., Gremmels, H., De Witte, L. D., Hol, E. M., Van Gool, A. R., Falkai, P. G., ... & Sommer, I. E. C. (2017). Immune involvement in the pathogenesis of schizophrenia: a meta-analysis on postmortem brain studies. *Translational psychiatry, 7*(3), e1075-e1075.
- Vingerhoets, C., Bakker, G., van Dijk, J., Bloemen, O. J., Wang, Y., Chan, R. C., ... & van Amelsvoort, T. A. (2017). The effect of the muscarinic M1 receptor antagonist biperiden on cognition in medication free subjects with psychosis. *European Neuropsychopharmacology, 27*(9), 854-864.
- Vomund S, Schäfer A, Parnham MJ, Brüne B, von Knethen A. Nrf2, the master regulator of anti-oxidative responses. *Int J Mol Sci.* 2017;18:2772.
- Wada M, Noda Y, Iwata Y, Tsugawa S, Yoshida K, Tani H, et al. Dopaminergic dysfunction and excitatory/inhibitory imbalance in treatment-resistant schizophrenia and novel neuromodulatory treatment. *Mol Psychiatry.* 2022;27:2950–67.
- Walker, E., Kestler, L., & Bollini, A. (2004). Schizophrenia: etiology and course. *Annual Reviews, 55*(401-430).
- Wang, A. K., & Miller, B. J. (2018). Meta-analysis of Cerebrospinal Fluid Cytokine and Tryptophan Catabolite Alterations in Psychiatric Patients: Comparisons Between Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Depression. *Schizophrenia Bulletin, 44*(1), 75-83.
- Wang, X., Hu, Y., Liu, W., Ma, Y., Chen, X., Xue, T., & Cui, D. (2021). Molecular basis of gaba hypofunction in adolescent schizophrenia-like animals. *Neural plasticity, 2021*, 1-15.
- Wang, Z., Li, P., Chi, D., Wu, T., Mei, Z., & Cui, G. (2017). Association between C-reactive protein and risk of schizophrenia: An updated meta-analysis. *Oncotarget, 8*(43), 75445.
- Wassef, A., Baker, J., & Kochan, L. D. (2003). GABA and schizophrenia: a review of basic science and clinical studies. *Journal of clinical psychopharmacology, 23*(6), 601-640.
- Wei, C., Sun, Y., Chen, N., Chen, S., Xiu, M., & Zhang, X. (2020). Interaction of oxidative stress and BDNF on executive dysfunction in patients with chronic schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology, 111*, 104473.
- Weickert CS, Lee CH, Lenroot RK, Bruggemann J, Galletly C, Liu D, Balzan R, Pillai A, Buckley P, Weickert TW. Increased plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) levels in females with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2019 Jul;209:212-217.
- Weidenauer A, Bauer M, Sauerzopf U, Bartova L, Nics L, Pfaff S, Philippe C, Berroterán-Infante N, Pichler V, Meyer BM, Rabl U, Sezen P, Cumming P, Stimpfl T, Sitte HH, Lanzenberger R,

- Mossaheb N, Zimprich A, Rusjan P, Dorffner G, Mitterhauser M, Hacker M, Pezawas L, Kasper S, Wadsak W, Praschak-Rieder N, Willeit M. On the relationship of first-episode psychosis to the amphetamine-sensitized state: a dopamine D_{2/3} receptor agonist radioligand study. *Transl Psychiatry*. 2020 Jan 8;10(1):2.
- Werner, F. M., & Coveñas, R. (2021). Risk genes in schizophrenia and their importance in choosing the appropriate antipsychotic treatment. *Current pharmaceutical design*, 27(30), 3281-3292.
- Wildenauer, DB, Körschenhausen, D., Hoechtlen, W., Ackenheil, M., Kehl, M., & Lottspeich, F. (1991). Psikiyatrik ve nörolojik bozuklukları olan hastalardan alınan beyin omurilik sıvısının iki boyutlu elektroforez ile analizi: Hastalıkla ilişkili polipeptitlerin fibrin fragmanları olarak tanımlanması. *Elektroforez*, 12 (7-8), 487-492.
- Wyatt RJ, Karoum F, Casanova MF. Decreased DOPAC in the anterior cingulate cortex of individuals with schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1995 Jul 1;38(1):4-12.
- Xiao X, Xu X, Li F, Xie G, Zhang T. Anti-inflammatory treatment with β -asarone improves impairments in social interaction and cognition in MK-801 treated mice. *Brain Res Bull*. 2019 Aug;150:150-159.
- Xie G, Zuo W, Wu L, et al. Serotonin modulates glutamatergic transmission to neurons in the lateral habenula. *Sci Rep*. 2016;6.
- Xiu, M. H., Wang, D. M., Du, X. D., Chen, N., Tan, S. P., Tan, Y. L., ... & Zhang, X. Y. (2019). Interaction of BDNF and cytokines in executive dysfunction in patients with chronic schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, 108, 110-117.
- Xu, M. Y., & Wong, A. H. (2018). GABAergic inhibitory neurons as therapeutic targets for cognitive impairment in schizophrenia. *Acta Pharmacologica Sinica*, 39(5), 733-753.
- Yang, A. C., & Tsai, S. J. (2017). New targets for schizophrenia treatment beyond the dopamine hypothesis. *International journal of molecular sciences*, 18(8), 1689.
- Yang, F., Wang, K., Du, X., Deng, H., Wu, H. E., Yin, G., ... & Zhang, X. Y. (2019). Sex difference in the association of body mass index and BDNF levels in Chinese patients with chronic schizophrenia. *Psychopharmacology*, 236, 753-762.
- Yang, Y., Liu, Y., Wang, G., Hei, G., Wang, X., Li, R., ... & Zhao, J. (2019). Brain-derived neurotrophic factor is associated with cognitive impairments in first-episode and chronic schizophrenia. *Psychiatry Research*, 273, 528-536.
- Yapo, C., Nair, A. G., Clement, L., Castro, L. R., Hellgren Kotaleski, J., & Vincent, P. (2017). Detection of phasic dopamine by D1 and D2 striatal medium spiny neurons. *The Journal of physiology*, 595(24), 7451-7475.

- Yazici E, Mutu Pek T, Guzel D, Yazici AB, Akcay Ciner O, Erol A. Klotho, vitamin D and homocysteine levels during acute episode and remission periods in schizophrenia patients. *Nord J Psychiatry*. 2019 Apr;73(3):178-184.
- Yee, J. Y., Lee, T. S., & Lee, J. (2019). A longitudinal study of serum brain-derived neurotrophic factor levels in first-episode schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 39(6), 639-643.
- Yoshimura, R., Ueda, N., Hori, H., Ikenouchi-Sugita, A., Umene-Nakano, W., & Nakamura, J. (2010). Different patterns of longitudinal changes in plasma levels of catecholamine metabolites and brain-derived neurotrophic factor after administration of atypical antipsychotics in first episode untreated schizophrenic patients. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 11(2-2), 256-261.
- Zaifah, N. K., Tokhi, E., Abd Rahim, N. E. H., Talib, N. A., & Noor, H. M. (2022). Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Gene in Peripheral Blood Cells of Stable Schizophrenia. *IJUM Medical Journal Malaysia*, 21(1).
- Zamanpoor, M. (2020). Schizophrenia in a genomic era: a review from the pathogenesis, genetic and environmental etiology to diagnosis and treatment insights. *Psychiatric genetics*, 30(1), 1-9.
- Zhang Y, Fang X, Fan W, Tang W, Cai J, Song L, Zhang C. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for cognitive recovery in acute schizophrenia: 12-week results from a prospective longitudinal study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018 Apr;235(4):1191-1198.
- Zhang, X. Y., Tan, Y. L., Chen, D. C., Tan, S. P., Yang, F. D., Wu, H. E., ... & Soares, J. C. (2016). Interaction of BDNF with cytokines in chronic schizophrenia. *Brain, behavior, and immunity*, 51, 169-175.
- Zhang, X. Y., Xiu, M. H., Wang, F., Qi, L. Y., Sun, H. Q., Chen, S., ... & Kosten, T. R. (2009). The novel oxidative stress marker thioredoxin is increased in first-episode schizophrenic patients. *Schizophrenia research*, 113(2-3), 151-157.
- Zhang, Z., Cordeiro Matos, S., Jago, S., Adamantidis, A., & Séguéla, P. (2013). Norepinephrine drives persistent activity in prefrontal cortex via synergistic $\alpha 1$ and $\alpha 2$ adrenoceptors. *PloS one*, 8(6), e66122.
- Zheng, P., Zeng, B., Liu, M., Chen, J., Pan, J., Han, Y., ... & Xie, P. (2019). The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the glutamate-glutamine-GABA cycle and schizophrenia-relevant behaviors in mice. *Science advances*, 5(2), eaau8317.
- Zheng, W., Cai, D. B., Zhang, Q. E., He, J., Zhong, L. Y., Sim, K., ... & Xiang, Y. T. (2019). Adjunctive ondansetron for schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Psychiatric Research*, 113, 27-33.
- Zhu, DM, Liu, Y., Zhang, AG, Chu, ZX, Wu, Q., Li, H., ... & Zhu, P. (2015). Yüksek C-reaktif protein ile şizofreni riskinin azalmasıyla ilişkili olarak yüksek D vitamini seviyeleri. *Psikiyatri araştırması* , 228 (3), 565-570.

- Zhu, F., Zhang, L., Liu, F., Wu, R., Guo, W., Ou, J., ... & Zhao, J. (2018). Altered serum tumor necrosis factor and interleukin-1 β in first-episode drug-naive and chronic schizophrenia. *Frontiers in neuroscience*, *12*, 296.
- Zhu, H., Yang, Y., Zhu, M., Shi, X., Ye, L., Zhang, S., ... & Yu, W. (2021). Alteration in the expression of inflammatory cytokines in primary hippocampal astrocytes in response to MK-801 through ERK1/2 and PI3K signals. *Cytokine*, *138*, 155366.
- Zhu, S., Zhao, L., Fan, Y., Lv, Q., Wu, K., Lang, X., ... & Geng, D. (2020). Interaction between TNF- α and oxidative stress status in first-episode drug-naïve schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, *114*, 104595.
- Zhuo C, Hou W, Li G, Mao F, Li S, Lin X, et al. The genomics of schizophrenia: Shortcomings and solutions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019 Jul 13;93:71–6.
- Zubin, J., & Spring, B. (1977). Vulnerability: a new view of schizophrenia. *Journal of abnormal psychology*, *86*(2), 103.
- Zucker, M., Valevski, A., Weizman, A., & Rehavi, M. (2002). Increased platelet vesicular monoamine transporter density in adult schizophrenia patients. *European neuropsychopharmacology*, *12*(4), 343-347.