



T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA LİNGO-1, NOGO-A VE
NÖROGRANİN PROTEİNLERİNİN SERUM SEVİYELERİNİN
BELİRLENMESİ**

SEYYİD MEHMET BULUT

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

PROF. DR. GÜNGÖR KANBAK

2. DANIŞMAN

DOÇ. DR. SERPİL ERŞAN

Eskişehir, 2023



T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA LİNGO-1, NOGO-A VE
NÖROGRANİN PROTEİNLERİNİN SERUM SEVİYELERİNİN
BELİRLENMESİ**

SEYYİD MEHMET BULUT

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

PROF. DR. GÜNGÖR KANBAK

2. DANIŞMAN

DOÇ. DR. SERPİL ERŞAN

Eskişehir, 2023

ÖZET

Başlık: Şizofreni hastalarında Lingo-1, Nogo-A ve Nörogranin Proteinlerinin Serum Seviyelerinin Belirlenmesi

Amaç: Çalışmamızda, Şizofreni hastalarında Lingo-1, Nogo-A, Nörogranin ve Miyelin Bazık Protein proteinlerinin serum düzeyleri belirlemek, bu biyomoleküllerdeki değişikliklerin hastalığın patogenezi ve prognozu yönünden incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Şizofreni hastaları ve sağlıklı gönüllü bireyler arasında Lingo-1, Miyelin Bazık Protein, Nörogranin ve Nogo A proteinlerinin serum seviyeleri ELİSA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemiyle belirlendi ve verilerin birbirleri ile ilişkisi değerlendirildi. Parametrik (t testi) ve parametrik olmayan (Mann-Whitney U) testler kullanılarak veriler karşılaştırıldı. Ayrıca, parametreler arasındaki ilişkiyi göstermek için Pearson ve Spearman korelasyon testleri yapıldı.

Bulgular: Lingo 1, Nogo A ve Nörogranin proteinleri açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı düzeyde farklılıklar tespit edildi (sırasıyla $P=0.008$, $P=0.006$, $P=0.003$). Bu proteinlerin serum düzeyleri, hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla belirgin derecede daha yüksek bulundu. Hasta grubunda, bu proteinler arasında pozitif yönde bir korelasyon gözlemlendi.

Sonuç: Sonuç olarak Şizofreni hastalarında genel olarak Lingo 1, Nogo A ve Nörogranin proteinlerinin serum düzeyleri artmıştır. Ayrıca, bu proteinlerin birbiriyle pozitif korelasyon göstermesi, farklı yollar ve mekanizmalar aracılığıyla birbirleriyle ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Şizofreni hastalığı, Nogo A, Lingo-1, Nörogranin, Miyelin Bazık Protein, nöropsikiyatri, remiyelinizasyon

ABSTRACT

Title: Determination of Serum Levels of Lingo-1, Nogo-A, and Neurogranin Proteins in Schizophrenia Patients

Objective: In our study, the aim was to determine the serum levels of Lingo-1, Nogo-A, Neurogranin, and Myelin Basic Protein proteins in patients with schizophrenia and to investigate the alterations in these biomolecules in terms of the pathogenesis and prognosis of the disease.

Methods: The serum levels of Lingo-1, MBP, Neurogranin, and Nogo-A proteins were determined using the ELISA method in both schizophrenia patients and healthy volunteer individuals. The relationship between the data was evaluated. Parametric (t-test) and non-parametric (Mann-Whitney U) tests were used to compare the data. Additionally, Pearson and Spearman correlation tests were conducted to demonstrate the relationships between the parameters.

Results: Significant differences were found between the patient group and the control group in terms of Lingo-1, Nogo-A, and Neurogranin proteins ($P=0.008$, $P=0.006$, $P=0.003$, respectively). The serum levels of these proteins were significantly higher in the patient group compared to the control group. A positive correlation was observed among these proteins in the patient group.

Conclusion: As a result, the serum levels of Lingo-1, Nogo-A, and Neurogranin proteins were found to be increased in schizophrenia patients overall. Furthermore, the positive correlation observed among these proteins suggests that they may be interconnected through different pathways and mechanisms.

Key words: Schizophrenia, Nogo-A, Lingo-1, Neurogranin, Myelin Basic Protein, neuropsychiatry, remyelination

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	
ETİK BEYAN.....	
TEŞEKKÜR	
ÖZET	i
ABSTRACT.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanım	3
2.2. Tarihçe.....	3
2.3. Epidemiyoloji	4
2.4. Etiyoloji.....	5
2.4.1 Genetik.....	5
2.4.2. Çevresel etmenler.....	5
2.4.3. Stres yatkınlık modeli	6
2.4.4. Nörogelişimsel hipotez	6
2.4.5. Sosyal faktörler	7
2.4.6. Biyokimyasal teoriler.....	7
2.4.7. Nöroanatomik değişiklikler.....	10
2.4.8. İşlevsel beyin görüntüleme çalışmaları.....	11
2.4.9. Psikoanalitik kuram.....	11
2.4.10. Prodromal psikotik belirtiler ve hastalık öncesi kişilik özellikler.....	11
2.5. Patofizyoloji	12
2.6. Oligodentrositler ve Miyelinizasyon	13
2.7. Şizofrenide Oligodentrositler ve Miyelinizasyon.....	13
2.8. Lingo-1	15
2.9. Nogo A	17
2.10. Nörogranin	18
2.11. MBP	20
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	21
3.1. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler.....	21

3.2. Kimyasal Maddeler ve Kitler	21
3.3. Hasta ve Kontrol Grubu	22
3.3.1. Hasta grubu	22
3.3.2. Kontrol grubu.....	22
3.4. Araştırmanın Etik Yönü	26
3.5. İstatiksel Analiz.....	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	32
5.1. Lingo-1	32
5.2. Nogo-A.....	34
5.3. Nörogranin	35
5.4. MBP	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	40
7. KAYNAKLAR DİZİNİ	41
8. EKLER DİZİNİ	65
EK-1 Etik Kurul Kararı	
EK-2 Klinik Global İzlenim Ölçeği	
EK-3 Hasta Bilgi Formu	
EK-4 Hasta Grubu İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	
EK-5 Kontrol Grubu İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	
EK-6 İntihal Raporu	
9. ÖZGEÇMİŞ.....	75
10. YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI.....	78

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Lingo-1 inhibisyonunda kullanılan bazı yöntemler ve sonuçları.....	16
Tablo 2.2. Nogo-A inhibisyonunda kullanılan bazı yöntemler ve sonuçları.....	18
Tablo 4.1. Lingo-1, Ng, Nogo A, MBP Proteinleri için hasta ve kontrol grupları arası protein seviyelerinin karşılaştırılması (ng/ml).....	29
Tablo 4.2. Hasta grubundaki bireyler için sigara kullananlar ile kullanmayanlar arasındaki protein seviyelerinin karşılaştırılması (ng/ml).....	29
Tablo 4.3. Lingo-1, MBP, Nogo-A, Ng proteinlerinin ilişkili parametreler ile korelasyonları.....	31

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1. ELISA yöntemi için standart oluşturma aşamasındaki seri seyreltmeyi ifade eden şekil.....	23
Şekil 3.2. Lingo-1 için ticari kitte istenilen excel grafiği	24
Şekil 3.3. MBP için ticari kitte istenilen excel grafiği	25
Şekil 3.4. Nogo-A için ticari kitte istenilen excel grafiği	25
Şekil 3.5. Ng için ticari kitte istenilen excel grafiği	26
Şekil 4.1. Hasta grubundaki bireylerin diğer hastalıklarına ait pasta grafiği.....	27
Şekil 4.2. Hasta grubundaki bireylerin sistematik hastalıklarına ait pasta grafiği.....	28
Şekil 4.3. Hasta grubundaki bireylere ait APP, PPP, TPP sayıların ısı dağılımı grafiği	28

SİMGİ VE KISALTMALAR DİZİNİ

Apo-CaM	: Ca ²⁺ İçermeyen Kalmodulin
APP	: Antipsikotik Polifarmasi
AMG	: Alfa-Mangostin
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CRP	: C Reaktif Protein
COMT	: Katekol-O-Metiltransferaz
CPZ	: Demiyelinizasyon Cuprizone İndükleyici Fare Modeli
Cu	: Bakır
DISC1	: Disrupted in Schizophrenia 1
DLPFK	: Dorsolateral Prefrontal Korteks
DSM	: The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EAE	: Experimental Autoimmune Encephalomyelitis
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
Erk1/2	: Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2
EtBr	: Etidyum Bromür
FEP	: Antipsikotik-Naif İlk Atak Psikotik
GAD	: Glutamik Asit Dekarboksilaz
GSH	: Glutatyon
GABA	: Γ -Aminobütirik Asit
Lingo-1	: Lösin Açısından Zengin Tekrar ve İmmünoglobulin Alanı İçeren Protein
LİPUS	: Düşük Yoğunluklu Darbeli Ultrason
LPC	: Lysolecithin
MBP	: Miyelin Bazik Protein
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi

ŞİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ (Devam ediyor)

MVEH	: Mikrovasküler Endotel Hücre
MR	: Manyetik Rezonans
NMDA	: N Metil D Aspartat
Ng	: Nörogranin
NGR	: Nogo Receptor
Nf200	: Nörofilament 200
NO	: Nitrik Oksit
OL	: Oligodentrosit
OPC	: Oligodentrosit Progenitör Hücre
PANSS	: Positive And Negative Syndrome Scale
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PFC	: Prefrontal Korteks
PKC	: Protein Kinaz C
PPP	: Psikotrop Polifarmasi
PP2B	: Protein Fosfataz 2b
RhoA	: Ras Homolog Gen Ailesinin Üyesi A
RTN4	: Reticulon 4
SCI	: Spinal Cord Injury
SOD	: Süperoksit Dismutaz"
SZASD	: Shi-Zhen-An-Shen Kaynatması
TPP	: Toplam Polifarmasi
TROY	: Tümör Nekroz Faktörü Reseptörü Yetim Y
ÜFE	: Ön Uyarı İnhibisyonu
Zn	: Çinko

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni, ciddi bir nöropsikiyatrik bozukluktur ve yaşamın ilk üç dekadında anormal beyin gelişiminden kaynaklandığı düşünülmektedir. Etiyolojisi belirsiz olan bu rahatsızlık, aksonal miyelinasyon disfonksiyonu, gen ekspresyonu, histopatoloji ve görüntüleme çalışmaları ile desteklenen şizofreni patofizyolojisinin önde gelen bir hipotezi olmuştur. Lössin açısından zengin tekrar ve immünoglobulin alanı içeren protein (Lingo-1), aksonal miyelinasyon ve nörit uzantısının güçlü bir negatif düzenleyicisidir (Fernandez-Enright, Andrews, vd., t.y.-a). Lingo-1 antikorunun sistemik uygulaması, remiyelinizasyon artışı yoluyla hayvan aktivitelerini iyileştirmiştir (Moradbeygi vd., t.y.). Nogo-A, yetişkin ve gelişmekte olan merkezi sinir sisteminde (MSS) önemli bir aksonal büyüme inhibitörüdür ve yapılan in vitro çalışmalarda nöronal ve nöronal olmayan hücre tiplerinin göçünü ve hücre yayılmasını engellediği gösterilmiştir (Wälchli vd., 2013). Nörogranin (Ng) eksikliği olan farelerde anormal davranışların keşfiyle Ng üzerine yapılan çalışmalar artmıştır (Pohlan vd., 2020) ve Ng proteininin şizofreni ve Alzheimer hastalığı da dahil olmak üzere bir dizi nörolojik ve psikiyatrik hastalıkla ilişkili olduğu bulunmuştur (Baudier vd., 1991).

Şizofreni hastalarında yapılan otopsi çalışmalarında, miyelinasyon eksiklikleri, miyelin gen ekspresyonundaki anormallikler ve değişen oligodendrosit sayısı tespit edilmiştir. Miyelin, beyindeki önemli bir bileşen olan miyelin bazık proteini (MBP) tarafından oluşturulur ve korunur. Araştırmalar, şizofreni hastalarının beyinlerinde MBP ekspresyonunda azalmalar olduğunu göstermektedir. Bu durum, şizofreni patogenezinde miyelin disfonksiyonunun potansiyel bir rolü olduğunu düşündürmektedir (Raabe vd., 2018).

Bu bilgilere dayanarak, şizofreni ve kontrol grubunda Lingo-1, Nogo-A, Ng ve MBP proteinlerinin düzeylerini karşılaştırmayı ve bu biyomoleküllerin birbirleri ile değişimlerini inceleyerek hastalığın patogenezindeki etkisinin belirlenmesi amaçlandı. Lingo-1, Nogo-A, MBP ve Ng proteinleri, nöropsikiyatrik bozukluklarla ilgili olan ve sınırlı sayıdaki doku ve kültür çalışmalarını içeren moleküllerdir. Bu çalışma, serum protein düzeylerinin belirleneceği ve dört molekülün birlikte incelendiği ilk çalışmadır. Şizofrenide rol oynayan ya da oynayabilecek biyomoleküller ve bu biyomoleküllere ait mekanizmalar, hastalığın erken tanısından başlayarak mevcut tedavilerdeki iyileştirmelere kadar katkı sağlayabilir. Bu nedenle,

incelenen biyomoleküller ve şizofreni hastalığı arasında bir ilişki olup olmadığının incelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca, bu biyomoleküllerin düzeylerinin, uzun süre şizofreni tedavisi alan hastalara ait birçok parametre yönünden değerlendirilmesi hastalığın patogeneze ait bilgilere ve literatüre katkı sağlayarak yeni özgün çalışmaları ortaya çıkaracaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Şizofreni, toplumun yapısını derinden etkileyen önemli bir psikiyatrik rahatsızlıktır. Şizofreni tanısı almış hastaların %50'sinden fazlasının uzun süreli ve ciddi psikiyatrik rahatsızlıkları vardır. Bu hastaların yaklaşık %20'si kalıcı semptomlara ve yeti kaybına tutulur. Hastalık; duygulanım, biliş, nesne, kimlik, algı ve ego'nun gerçekliğe yönelik ve savunma işlevlerindeki bozukluklar ile kendini göstermektedir. Psikiyatrik belirtilerden halüsinasyonlara kadar geniş bir belirti spektrumu gösteren fonksiyonel kayıplara sebep olan bir ruhsal rahatsızlıktır ve beyin fonksiyonlarındaki bozulmalar olarak tanımlanır (Söylemezoğlu & Cansever, 1999). Şizofreni hastalarında obezite gibi kronik rahatsızlıklar topluma kıyasla daha fazla görülür (Casey vd., t.y.; Hennekens vd., 2005). Şizofreni hastalarında ortak olarak görülen bir takım pozitif ve negatif belirtiler vardır. Pozitif belirtiler; algısal bozukluklar, anlaşılması mümkün olmayan çağrışımlar, konuşmada kronikleşen tekrarlar ve düzensiz cümleler, duygulanım bozuklukları, düşüncede hayali sanrılar, düşünce okunması, sokulması, yankıları, garip hareketler, regresiflik ve taşkın davranışlardır. Negatif belirtiler ise duygulanım azalması, hareketsizlik, içe kapanma ve toplumdan uzaklaşma, konuşma ve düşünce fakirleşmesi, isteksizlik ve irade bozulmasıdır (Kay vd., 1987).

2.2. Tarihçe

Şizofreni ile ilgili terim belirleme çalışmaları uzun zamandır yapılmaktadır. Tarih öncesinde, Hint kaynaklarında şizofreni için tanımlama kriterleri geçtiği bilinmektedir (Akdeniz F vd., 2018; Erden, 1992). 1911 yılında Eugen Bleuler bu bozukluk için "şizofreni" terimini önermiş, duygu, düşünce ve davranışlar arasında bir kopukluk olduğunu ve bu duruma heterojen bir hastalık grubunun sebep olduğunu söylemiştir. Bleuler şizofreni için 4 temel belirti açıklamış ve buna "Dört A" belirtisi adını vermiştir. Dört A'ya göre; bunlar autism (otizm), assosiasyon bozukluğu (düşünce akış bozukluğu), affekt (duygulanımsal bozukluk), ambivalanstır (Çetin M & Ceylan ME, 2009). 1930'lu yıllara gelindiğinde, Kurt Schneider şizofreni için ilk görülen belirtileri bildirmiştir. Bunlar; düşünce çekilmesi, düşünce yayılması, düşünce okunması; yorumlamacı, tartışmacı, emirci işitsel varsanılar, somatik varsanılar, sanrılı algılama, duygu ve düşüncelerin diğer kişiler tarafından kontrol

altına alındığı sanrılardır (Öztürk MO, 2004). 1974 yılında Strauss ve arkadaşları pozitif belirtileri yansıtan sanrı, varsanı gibi tanımlamalar yapmışlardır (Öztürk MO, 2004). 1958’de DSM-I (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-I), 1968’de DSM-II, 1980 yılında yayınlanan DSM-III ile tanısal açıdan birçok gelişme olmuştur (Işık E, 2006). 1994’te DSM-III’e eklemeler yapılarak DSM-IV geliştirilmiştir (Çetin M & Ceylan ME, 2009)

2.3. Epidemiyoloji

Epidemiyolojik çalışmalar 19. yüzyılda başlamış ve ilk olarak 1895 yılında Jenny Koller tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada psikiyatrik 285 hasta ve 370 sağlıklı birey saldırganlık açısından değerlendirilmiş, bu çalışma psikoz için genetik epidemiyoloji çalışmalarına öncü olmuştur (Jablensky, 1997). Yapılan çalışmalarda hastalığın yaygınlık gösterdiği coğrafi konumlar ve hastalık şiddetinin toplumsal farklılıklar gösterdiği bildirilmiştir (J. J. McGrath & Richards, 2009; Saha vd., 2005a).

Şizofreni için yapılan taramalarda cinsiyet açısından bir farklılık görülmüştür. Erkeklerde 15-25 yaşları arasında daha yaygın iken kadınlarda 25-35 yaş aralığı daha yaygındır. Kadın hastaların yalnızca üçte biri 25 yaşından önce kliniğe yatırılırken, erkekler için bu durum yarısından fazlasını kapsamaktadır (Kaplan & Saddock, 1998; Köroğlu, 1996). Öte yandan araştırmalarda görünen odur ki, hastalığın başlangıç yaşı için dağılım eğrileri kadınlar ve erkekler için izomorfik değildir. Kadınlar için menarş sonrası ve 40 yaşından itibaren hastalığın görülme sıklığının pik yaptığı gözlemlenmiştir (Castle vd., t.y.; Ochoa vd., t.y.). 40 yaşından sonra görülme sıklığının pik yapması menopoz sonrası östrojen azalmasına bağlı olarak yorumlanmıştır (Riecher-Rössler vd., 2016). 10 yaşından önce ve 60 yaşından sonra hastalık oluşması pek nadirdir (J. McGrath vd., 2004; Schuckit MA, 2007).

Hastalığın görülme sıklığı sosyoekonomik düzeyden etkilenmektedir. Düşük gelire sahip olanlarda, yüksek gelire sahip olanlara göre 5 kat daha fazla bir oran vardır (Bird & Harrison, 2004). Yapılan başka bir çalışmada evlilerde hastalığın görülme sıklığı %1, dul olanlarda %0,7, bekarlarda %2,9 bulunmuştur (Jablensky, 2000).

2.4. Etiyoloji

Şizofreni etiyolojisi ile ilgili henüz tam bir sonuca ulaşılamamıştır. Birçok hastalık faktörünün olması buna engel olmuştur. Heterojen bir hastalık olması sebebiyle temelinde farklı mekanizmaların olduğu açıktır (Karamustafalıoğlu & Kahraman, 2012). Şizofreni, çok genli karışık bir etkilenme ile ortaya çıkar ve basit gen kalıtımına uymaz. Aileden alınan şizofreni etmenleri, en büyük risk faktörüdür. Birey için şizofreni riski yaşam boyunca %1 oranındayken, şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarında bu oran %10, iki ebeveyninde şizofreni olanlarda ise %48 olarak görülür (Can vd., 2018). Günümüzde kabul edilen görüş, nörodejenaratif ve nörogelişimsel süreçlerin etkili olduğudur. Buna göre, hastalığın erken evrelerinde (ikinci trimester) bazı çevresel ve genetik etmenlerle beyin gelişimi bozulur ve bu durum hastalığa duyarlılığa sebep olur (Kokaçya, 2010, s. 5). Etiyoloji için bazı önemli etmenler şunlardır:

2.4.1. Genetik

Şizofreninin toplumda görülme sıklığı %1 iken, kardeşi şizofreni hastası olanlarda %8, bir ebeveyni hasta olanlarda ve çift yumurta ikizi hasta olanlarda %12, her iki ebeveyni hasta olanlarda %40, tek yumurta ikizi hasta olanlarda hastalığın görülme riski %47'dir (Taneli & Taneli, 2007).

Şizofreni için gen çeşitliliği (poligenetik) ile çevresel, epigenetik ilişkili bir mekanizmanın varlığı kabul edilmiştir (Walters vd., 2011).

2.4.2. Çevresel etmenler

Bu çevresel faktörler altında prenatal influenza, kış aylarında doğum, gebelik ve doğum komplikasyonları, Rhesus faktörü değerlendirilebilir. Doğruluğu kesin olarak belirlenmemiş olsa bile açlık ve kötü beslenme, D vitamini eksikliği, stres gibi faktörler de şizofreni oluşumunda bir sebep olabilmektedir (Öztürk MO, 2004; P. F. Sullivan, 2005).

Fetal hipoksi durumunun hastaların kortekslerinde iki taraflı olarak gri madde azalmasını, Beyin omurilik sıvısı (BOS) miktarının artmasını ve beyinde yapısal bozukluklara sebep olduğunu göstermiştir (Cannon vd., t.y.).

Gelişmiş ülkelerde, gelişmekte olanlara kıyasla hastalığın seyri daha kötüdür (Jablensky vd., 1987). Buna ek olarak, başka bir ülkeye göç edenlerde şizofreni görülme sıklığının daha fazla olduğu kaydedilmiştir (Kültür vd., 2007; Saha vd., 2005b; Soygür vd., t.y.).

2.4.3. Stres yatkinlık modeli

Bu modele göre, şizofreni hastası için stresli bir durumla karşılaşıldığında altta yatan nedenler hastalığın ortaya çıkmasını tetiklemektedir. Bu altta yatan nedenler biyolojik ve çevresel olarak değerlendirilmekte ve her ikisi de etkileşimde bulunabilmektedir (Schuckit MA, 2007).

2.4.4. Nörogelişimsel hipotez

Bu modele göre, şizofreni hastası için stresli bir durumla karşılaşıldığında altta yatan nedenler hastalığın ortaya çıkmasını tetiklemektedir. Bu altta yatan nedenler biyolojik ve çevresel olarak değerlendirilmekte ve her ikisi de etkileşimde bulunabilmektedir (Schuckit MA, 2007).

Nörogelişimsel hipoteze göre, anormal beyin gelişimi varlığı beynin temporal, frontal, parietal ve limbik korteksleri arasında gerçekleşen anormal bağlantılardan kaynaklıdır (Freedman, 2003; Işık, 2006; Maier vd., t.y.; Öztürk MO, 2004). Burada Prefrontal korteksin (PFC) oluşumu sırasında nöral göçte bir yetersizlik sonucu nöronların komşu nöronlarla gerekli bağlantıları kuramadıkları düşünülür. Şizofreni hastalarında ektopik gri cevher oluşumunun daha fazla olması bu düşüncüyü kanıtlar niteliktedir (Işık, 2006; Öztürk MO, 2004).

Şizofreni hastalarının çocukluk dönemlerinde anormal nörolojik bulguları ve anormal davranışsal hareketleri vardır. Nörogelişimsel hipoteze göre yetişkin hastada görülen anormal süreçler prenatal ve perinatal dönemde gerçekleşen beyin hasarlarından kaynaklanmaktadır (Çetin M & Ceylan ME, 2009). Dolayısıyla, bu hipotez hastalığın beyin gelişim sürecinde oluştuğunu hedef gösterir. Genetik ve epigenetik olaylar bu durumdan sorumlu tutulmaktadır. MSS'de oluşan sinyal iletim bozuklukları veya nöron bağlantılarında oluşan problemler sonraki dönemde şizofreni rahatsızlığının oluşmasında bir etki oluşturabileceği belirtilmiştir (Weinberger vd., t.y.). Yapılan hayvan çalışmaları ile beyin gelişimi esnasında ortaya çıkan farklılıkların ileri dönemde psikozla ilişkili rahatsızlıklara sebep olduğu ortaya çıkmıştır (Allin vd., t.y.). Beyin yapıları genel olarak lateralize bir konum

göstermekte, hemisferde bir diğerine göre alan veya hacimsel bir farklılık bulunmaktadır. Şizofreni hastalarında bu asimetrik farklılık bulunmamakta ya da tersine dönmektedir. Bu asimetrik farklılık gelişimsel bir anormalliğe işaret etmektedir (Gur vd., t.y.). Öte yandan aralarında kesin bir ilişki saptanmamışsa da şizofreninin olası etiyolojik temellerinden bir tanesi olarak da enfeksiyöz etkenler gösterilmektedir (Ceylan & Çetin, 2009; Kültür vd., 1997). Şizofreni hastalarında genel olarak bildirilen anatomik bozukluklar (el, ayak, yüz) nörogelişimsel bozukluklar ile ilişkilendirilir (Işık vd., 2008).

2.4.5. Sosyal faktörler

Şizofreni genellikle ekonomik düzeyi düşük olan kişilerde daha sık görülmektedir (Bruce vd., t.y.). Fakirlik, yeterli beslenememe, bakımsızlık gibi faktörler şizofreni görülme sıklığı ve riskini artıran etmenlerdir. Bir başka açıdan, ruhsal problemler kişinin toplumdan soyutlanmasına ve etrafıyla iyi bir iletişim kuramamasına ve sonucunda bireyin alt sosyal sınıflara kaymasına sebep olmaktadır. Kişinin medeni durumu şizofreni hastalığı görülme sıklığını etkilemektedir. Buna göre, bekar erkeklerde 12-50 kat, kadınlarda 3-15 kat daha fazla risk durumu görülmüştür (Riecher-Rössler vd., 1992; Tien vd., t.y.).

Şizofreni şehirlerde kırsal kesimlere kıyasla daha sık görülmektedir. Şizofreni gelişme riski özellikle etnik gruplarda ve göç edenlerde daha fazladır (Kültür vd., 1997; Saha vd., 2005b; Soygür vd., t.y.). Gelişmekte olan ülkelerde hastalığın seyri daha olumlu görülmektedir (Jablensky vd., 1987).

2.4.6. Biyokimyasal teoriler

2.4.6.1. Dopamin

Şizofreni tedavisinde antipsikotikler dopamin hipotezini destekler niteliktedir (Stone vd., 2007). Bu hipotez, dopaminerjik sistemde olağandan fazla bir aktivite olduğunu öne sürmektedir (Psikiyatri & 2008, t.y.). Genel olarak, bütün antipsikotikler dopamin reseptörüne antagonist çalışır (Öztürk MO, 2004; Saha vd., 2005b). Psikostimülanlar MSS'de dopamin aktivasyonu ile psikotik belirtiler oluşturmaktadır. Ayrıca, amfetamin klinik tabloyu ağırlaştırarak, nöroleptikler tedavi edici etki göstermekte, dopamin hiperaktivite belirteci olan homovanilik asit ve dopamin metabolitleri kan, BOS, idrar örneklerinde görülmektedir. Tedavi öncesi homovanilik asit yoğunluğu ile pozitif belirtiler birbiriyle orantılı bulunmuş ve

tedaviden sonra homovanilik asit düzeyini gösteren grafikte belirgin bir azalma görülmüştür. Bu örnekler dopamin hipotezini desteklemektedir (Çetin M & Ceylan ME, 2009). Dopaminerjik anatomi 3 kısımda incelenir: mezolimbik-mezokortikal sistem, nigrostriatal sistem ve tuberoinfundibuler sistem. Mezolimbik sistemde görülen dopamin artışı hastalığın pozitif belirtilerine, mezokortikal sistemdeki dopamin yetersizliği ise negatif belirtiler ve bilişsel kayıplara işaret eder (Davis vd., 1991). D2, D3, D4 reseptörlerinde duyarlılık artışıyla pozitif belirtiler oluşmakta, D1 ve D5 reseptörlerinde duyarlılık azalmasıyla negatif belirtiler oluşmaktadır (Ebert vd., 2003). Günümüzde kullanılan antipsikotikler D2 reseptörlerini bloke etmektedir (Friedman & Seeman, 2003). Bu örnekler yine de hipotezi açıklamada yeterli olmamaktadır, çünkü dopamin reseptör blokajı saatler içinde oluşmasına rağmen antipsikotikler etkilerini günler hatta haftalar içinde göstermektedir. Bu durum 'Depolarizasyon İnaktivasyonu' ile açıklanmaktadır (Kültür vd., 1997; Öztürk MO, 2004). Nöroleptiklerin pozitif belirtileri hafifletmesi, negatif belirtileri kimi zaman etkilemeyip kimi zaman şiddetlendirmesi dopamin hipotezinin yeniden kurgulanmasını gerekli kılmaktadır.

2.4.6.2. Serotonin

Dopaminerjik sistem üzerinde inhibisyon etkisi gösteren serotonin, şizofrenide önemli bir yere sahiptir (Arıcıoğlu, 2010) Antipsikotiklerin, serotonin reseptörlerine ilgisi ve halüsinasyon etkileri ile bilinen liserjik asit dietilamidin serotonin ile olan benzerliği, serotoninini önemli kılmaktadır (Işık vd., 2008) Serotonin 5-hidroksitriptamin 1A reseptörleri (5-HT1A) için fonksiyon düzenleme kabiliyetine sahiptir. Şizofrenide miktarı azalan Gαi proteinleri sebebiyle 5-HT1A upregüle olarak bu durumu kompanse etmeye çalışır (Arıcıoğlu, 2010). Bu görüşe göre, 5-HT1A antagonistleri şizofreni belirtilerini azaltmaktadır (Işık vd., 2008). Frontal kortekste, hastalarda serotonin reseptör yoğunluğunun azalması kontrollere göre aşikâr bir durumdur (Yüksel, 2001). Bununla birlikte kortekste, 5-HT2A azalmakta, 5-HT1A seviyeleri artmaktadır (Wong vd., t.y.). Klozapin, diğer klasik antipsikotiklere göre D2 reseptörlerine daha zor bağlanırken serotonin reseptörlerine daha kolay bağlanır (Kırtaş, 2007). Dopamin reseptörleriyle birlikte serotonin reseptörlerine de etki eden antipsikotiklerin, yan etkilerinin daha tolere edilebilir şekilde olması ve daha etkili tedavi sunması, şizofrenide serotonin ve dopamin sistemleri arasında bir bozukluk olduğu düşüncesini ortaya çıkarmıştır (Köroğlu &

Güleç, 2007). Genel olarak, psikotik belirtilerin iyileştirilmesinde ve D2 reseptörü ile ilişkili bozuklukların önlenmesinde 5-HT₂ reseptörünün antagonize edilmesinin önemi üzerinde durulmaktadır (Işık E, 2006; Köroğlu, 2004). Serotonin ile ilgili tedavi hipotezleri dopaminden bağımsız değil, tamamlayıcı bir rol üstlenir (Ceylan & Çetin, 2009).

2.4.6.3. Glutamat

Glutamat, öğrenme, hafıza, bilişsel işlev gibi birçok süreçte rol alan önemli bir nörotransmitterdir. Beyin gelişiminin erken dönemlerinde glutamat yollarında bir bozukluk oluşması, şizofrenide oluşması pek olasıdır. Glutamaterjik nöronların son uçlarında yerleşmiş dopamin reseptörleri bulunurken, dopaminerjik nöronların son uçlarında ise dopamin reseptörleri bulunmaktadır. Bu iki reseptörden biri uyarıldığında diğerinin iletimi azalmaktadır. Bir hipoteze göre, glutamaterjik nöronlar normal bir şekilde çalıştığında talamik filtre kapanır. Glutamat sisteminden kaynaklanan bir bozuklukta buradaki filtre kapanmamakta ve korteks aşırı uyarana maruz kalarak psikotik belirtilerin oluşmasına sebep olmaktadır (Özalp Balım, t.y.).

Glutamat için antagonist olan fensiklidinin alınması [glutamat reseptörü olan N-metil-D-aspartat (NMDA) bloke edilmesi] şizofreni benzeri bir durum oluşmasına sebep olmakta ve glutamatın şizofreni etiyolojisinde yeri olduğunu düşündürmektedir (Black & Andreasen, 1996; Buchanan & Carpenter, 2000; Kaplan & Saddock, 1998).

Genetik çalışmalarda, şizofreniyle ilişkisi olduğu kanıtlanan Nörogulin 1 (NRG1), disbindin, Disrupted in schizophrenia 1 (DISC1) gibi genlerin glutamaterjik iletim ve NMDA reseptör fonksiyonlarında rol oynaması, glutamaterjik fonksiyonlarda bir bozukluk olduğu fikrini desteklemektedir (Işık vd., 2008).

2.4.6.4. Gaba

Sinapsların olgunlaşmasında rol oynayan γ -aminobütirik asit (GABA), nöronlar için önemli bir moleküldür (Fiş vd., t.y.). Glutamattan glutamik asit dekarboksilaz (GAD) yoluyla üretilmektedir. Ölüm sonrası çalışmalarda, GAD67 mRNA veya protein miktarının şizofreni hastalarında azaldığı görülmüştür (Lewis vd., t.y.). Glutamaterjik sinapslar prenatal dönemde henüz olgunlaşmış durumda değildir, bu dönemde GABA'nın inhibitör etkisi vardır (Fiş vd., t.y.). GABA ilintili nöronlarda oluşan bir kayıp, dopaminerjik nöronlar için hiperaktivite durumuna

sebeptir (Kaplan & Sadock, 2004). Şizofreni hastaları için prefrontal ve singulat korteks kısımlarda GABA ilintili nöronlarda kayıp gözlemlenmiştir (Yüksel, 2001). Bu hastaların PFC'sinde GABA ilintili reseptörlerde bir artış gözlenir, bu durum nöronlardaki azalmayı dengelemek için oluşmaktadır (Işık vd., 2008). GAD1 geninde görülen alel varyantlarının şizofreni hastalığına yakalanma riskini artırdığı görülmüştür (Işık vd., 2008). Yapılan araştırmalar, GABA molekülünde oluşan bir fonksiyon bozukluğunun nörokimyasal süreçlerin anlaşılmasında önemli bir yeri olduğunu açığa çıkarmıştır (Stone vd., 2007).

2.4.6.5. Noradrenalin

Şizofreni hastalarında görülen önemli bir farklılık noradrenalinde bir hiperaktivite durumu ve bu durumun sebep olduğu tahmin edilen α_2 reseptör hassasiyetinin azalmasıdır. Ayrıca cAMP-adenilat siklaz kompleksinde bir hata görülmüştür (Balcıoğlu & Kökre, 1997). Buna ek olarak BOS ve beyinde noradrenalin artışı dopaminerjik aktiviteyi artırmaktadır. Paranoid belirtileri fazla olan hastaların BOS noradrenalin seviyelerinde artış görülmektedir (Kültür vd., 1997; Öztürk MO, 2004). Fakat bu anormallik şizofreniye has bir durum değildir, nitekim duygudurum bozukluklarında da bu durum görülmektedir (Kültür vd., 1997).

2.4.6.7. Asetilkolin

Birçok farklı santral sinir sistemi fonksiyonunda kolinerjik nörotransmisyonunun önemli görevleri vardır. Ölüm sonrası yapılan çalışmalarda şizofrenili bireylerin beyinlerinde temel olarak M1 alt tipinde muskarinik reseptörlerde azalma görülmektedir (Raedler vd., t.y.).

2.4.7. Nöroanatomik değişiklikler

Manyetik rezonans (MR) çalışmaları ile şizofreni hastalarının beyin yapıları incelenmiştir. Gri ve beyaz cevher miktarında azalma, ventrikül miktarında ise artma görülmüştür (Wright vd., 2000). Hipokampus, amigdala gibi farklı beyin bölgelerinde de bu durum gözlemlenir (Keshavan vd., 2008). Beyinde görülen bu yapısal değişiklik sadece hastalığın başlangıcında değil kronik dönemlerinde de görülür. Beyin hacmindeki azalma genişleyerek devam eder (Ellison-Wright vd., 2008). Bunlara ek olarak şizofreni hastalarının akrabalarında da hem tüm beyin hem de bölgesel bazı bölgelerde bu durumun görüldüğü bildirilmiştir (Pantelis vd., t.y.).

2.4.8. İşlevsel beyin görüntüleme çalışmaları

Şizofreni hastalarında frontal bölgede hipoaktivite görülmesi "hipofrontalite" en çok görülen işlevsel farklılıktır. Pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmalarında ilaç başlamamış kronik, ilk epizod hastalarında bu durumun görüldüğü ve negatif belirtilerin ilişkili olduğu görülmüştür (Işık vd., 2008). Ayrıca işlem belleği gibi bilişsel fonksiyonları tarayan testlerde sağlıklı bireylere kıyasla dorsolateral prefrontal kortekste (DLPFK) etkinliğin azaldığı bildirilmiştir (Glahn vd., 2005). Bazı çalışmalarda beynin bu kısmında hastalarda etkinliğin arttığı, bunun telafi edici bir mekanizma varlığıyla gerçekleştirildiği öne sürülmüştür (Keshavan vd., 2008).

2.4.9. Psikoanalitik kuram

Bu kurama göre, ego organizasyonunda bir sorun vardır. Normal gelişim evresindeki çocuklarda libido, çocuğun kendisinde, vücudunda tutulmaktadır. Bu durum birincil narsisizm olarak adlandırılır. Zamanla libido etrafındaki nesnelere dağıtılır ve bu şekilde etrafındakilerle ilişkileri gelişir. Yine de bir miktarı kişinin kendisinde kalır, yani kendisini de sever. Şizofrenide bu libido, kişinin bedenine, bünyesine geri çekilir ve dışarıyla ilişkisi kaybolmaya başlar (ikincil narsisizm). Bu durum, şizofrenili hastaların kendi bünyeleriyle fazlaca uğraşmalarına sebep olur (hipokondriyazis)(Öztürk MO, 2004). Libidonun kendine geri dönmesiyle hasta, dış dünyayı anlamsızlaştırır ve tekrardan ona bir anlam yükleme gayreti içine kapılır (Freud, 1999, 2000). Psikanalistler, şizofreni hastalarında hastalığa yakalanmada bir yatkınlık olduğunu, büyük ve küçük incitici olayların bu duruma katkı sağladığını savunurlar (Öztürk MO, 2004).

2.4.10. Prodromal psikotik belirtiler ve hastalık öncesi kişilik özellikleri

Prodromal terimi, hastalığın başladığı zamanı değil, risk dönemini ifade etmektedir. Bu dönemde pozitif belirtiler görülebileceği gibi, sosyal içe çekilme ve işlevsellikte düşüş gibi belirtiler de ortaya çıkabilir. Yapılan bir çalışmada, prodromal evreden 1 yıl sonra %40'tan fazla olgunun psikotik olduğu görülmüştür. Hastalık öncesi kişisel özellikler incelendiğinde, şizoid, paranoid ve borderline kişilik özelliklerinin varlığı saptanmıştır. Bunlar içinde en yüksek olasılıkla şizoid özelliklerin görüldüğü belirtilmektedir (Lencz vd., t.y.; Lewine vd., t.y.).

2.5. Patofizyoloji

Şizofreni patofizyolojisinde serbest radikallerin etkisinin olup olmadığı değerlendirilmiş, bu duruma göre katekolamin metabolizması sırasında oluşturulan serbest radikallerin dejeneratif olaylara sebep olduğu fikri ortaya atılmıştır (Cadet vd., t.y.).

Şizofreni hastalarının beyinlerinde dopamin dengesinin değiştiği bilinmektedir. Bu durum hem akut belirtileri açıklamakta hem de dopamin metabolizmasının son ürünlerine işaret etmekte ve nöropatolojik değişiklikleri açıklamaktadır (Cadet vd., t.y.). Dopamin metabolizması sırasında ortaya çıkan reaktif oksijenlerin varlığını baskılamak için birlikte çalışan süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon (GSH) düzeylerindeki azalma ile patofizyolojide oksidatif hasarın etkisi olduğu kanıtlanmaya çalışılmıştır (Madeira vd., 2018).

Yine bu durumla bağlantılı olarak nitrik oksidin (NO) patofizyolojide rol aldığına dair kanıtlar artmaktadır. NO dopaminerjik ve serotonerjik yolları kullanan NMDA reseptör aktivasyonunda rol oynamaktadır. Bu yolda görülen anormallikler ile NO'nun patofizyolojide etkisinin var olduğu düşünülmektedir (Bitanirwe vd., t.y.). Yapılan bir çalışmada glutamat indüklü toksisiteye karşı nörotrofin-4/5 sekresyonunun arttığı ve nörotrofin-4'ün patofizyolojide yer alabileceği düşünülmektedir (Taylor vd., t.y.). Katekol-O-metiltransferaz (COMT)'a indirekt etkileri sebebiyle şizofreni patofizyolojisine yüksek homosistein seviyeleri de ilgi çekmiştir (Applebaum vd., t.y.).

Yapılan nöroendokrinolojik çalışmalar hipotalamus-hipofiz-adrenal ve/ veya hipotalamus-hipofiz-gonadotropin ekseninde oluşan işlev bozukluklarının şizofreni patofizyolojisine etkisi olabileceğini işaret etmiştir (Ko vd., t.y.). Yine yapılan birçok insan ve hayvan araştırmalarıyla cinsiyet steroidlerinin nöroişlevsellğe etki edebileceğini ve duygudurum bozukluğu oluşturabileceğini göstermiştir (Kaneda, 2003; Ozcan vd., 2003).

Dopamin etkinliğini artırıcı yönde etki gösteren psikostimulan ajanlar (örn: amfetamin), sağlıklı bireylerde şizofreni benzeri bir tabloya sebep olur. Bu sebeple dopamin varsayımını destekleyici bir patofizyolojik hedef de dopamindir (Stahl, 2015). Bazı nörolojik hastalıklarda eser element düzeyleri incelenmiş ve düzeylerin artıp azalmasına göre hastalık patofizyolojine katkı sunabileceği gösterilmiştir

(Naylor vd., t.y.; Szemle & 2019, t.y.). Şizofreni hastalarında çinko (Zn) yüksekliği ve bakır (Cu) düşüklüğü ile Zn/Cu dengesinin bozulması sonucu tiyol-disülfid dengesi kaybının patofizyolojide etkili olabileceği düşünülmektedir (Kaneda, 2003). Birçok araştırma, şizofreni patofizyolojisinde glutamin-glutamat döngüsünde bozukluğa işaret etmektedir (Madeira vd., 2018).

2.6. Oligodentrositler ve Miyelinizasyon

Oligodendroglial hücreler, oligodendrosit (OL) progenitör hücrelerinden (OPC'ler) miyelinli hücrelere, OL'lerin miyelinli hücreler haline geldiği noktaya kadar bir dizi koordineli ve yüksek düzeyde düzenlenmiş göç, çoğalma ve farklılaşma programları yoluyla aşamalı olarak olgunlaşan hücreler olarak karakterize edilir (A. L. Gard & Pfeiffer, 1990).

Başlangıçta, OPC'ler göç eden ve pre-OL'lere yol açan proliferatif hücrelerdir. Bu hücreler çok kutuplu süreçleri yansıtır ve OPC belirteçlerini ifade etmeye başlar (A. Gard vd., t.y.; Nishiyama vd., 1996). Buna karşılık, pre-OL'ler olgunlaşmamış OL'lere, uzun dallanmış dallar sunan post-mitotik hücrelere farklılaşır (A. Gard vd., t.y.). Farklılaşma boyunca OL'ler göç etme ve çoğalma yeteneklerini kaybederek daha karmaşık bir morfoloji kazanırlar (Stangel & Hartung, 2002). Olgun OL'ler, akson-sarma zarlarını uzatır ve aralarında MBP gibi miyelinle ilişkili proteinleri ifade ederler (Dubois-Dalcq vd., 1986; Scolding vd., 1989).

Yapısal olarak, miyelin kılıfı seçilen sinir aksonlarının etrafına sarılmış, çok katmanlı, sıkı bir şekilde paketlenmiş bir zardır. Esas olarak lipidlerden (%70-%80 kuru ağırlık, kolesterol ve etanolamin plazmalojen en baskın olanlardır) ve proteinlerden (%20-%30 içerik) oluşur (Norton & Poduslo, 1973). Miyelin kılıfı, elektriksel direnç ve azaltılmış kapasitans gibi, saltatuar sinir impulslarının iletilmesi için gerekli koşulları sağlar (Domingues vd., 2018).

2.7. Şizofrenide Oligodentrositler ve Miyelinizasyon

Miyelinasyon, yeterli beyin fonksiyonu için gereklidir ve nöronal gelişimle birlikte gerçekleşmelidir ve yalnızca yaşamın üçüncü on yılında tamamlanır. Bu süreçteki aksamalar şizofreni gelişimiyle ilişkilendirilmiştir (Bernstein vd., 2015). Şizofreni hastalarında yapılan elektron mikroskobu çalışmaları ve ölüm sonrası genetik transkriptom çalışmaları hem gri cevherinde hem de beyaz cevherinde

oligodendroglia dejenerasyonu ile ilişkili miyelin kılıfı ince yapısındaki anormallikleri göstermişti (Hoptman vd., 2008; Martins-de-Souza, 2010; Miyakawa vd., 1972; Uranova, Vikhрева, vd., t.y.; Vikhрева vd., t.y.). Beynin çeşitli anatomik bölgelerinde MBP, miyelin OL glikoprotein ve transferrin gibi OL işlevi ve miyelin biyosentezleriyle ilgili anahtar proteinleri kodlayan bir dizi genin aşağı regülasyonu tanımlanmıştır (Hakak vd., 2001; Tkachev vd., t.y.). Anterior hipokampus, duyguların düzenlenmesinde önemli bir rol oynar ve bu alandaki eksiklikler şizofreni ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmalar, hipokampusta OL sayısının azaldığını ve hipokampus ile hipotalamus arasındaki nörodevrede bir rahatsızlığa yol açarak şizofreni hastalarında bilişsel eksikliklere yol açtığını göstermiştir (Falkai vd., 2016, 2020).

Histolojik araştırmalar, MBP immün boyama ve luxol-fast-blue boyama'ya göre kortekste miyelin yoğunluğunun azaldığını ve ayrıca hipokampus kortikal gri cevher ve subkortikal beyaz cevherinde azalmış miktarda OL bildirdi (Falkai vd., t.y.; Hof vd., t.y.; Lake vd., 2017; Mauney vd., 2015; Parlapani vd., t.y.; Schmitt vd., 2009; Uranova, Vostrikov, vd., t.y.).

Ayrıca, yine şizofreni hastalarında OL öncü hücrelerinden miyelinleştirici OL'lerin bozulmuş üretiminde tespit edilmiştir (Gouvêa-Junqueira vd., 2020). Hastalıkta gözlenen miyelinasyon eksiklikleri ve disfonksiyonel sinapslar, nöronal ve glial fonksiyon disfonksiyonu ile ilişkilendirilebilir (Takahashi vd., t.y.; Tkachev vd., 2003).

Şizofreni patolojisi ve bunun OL anormallikleri ile bağlantısı hakkında daha fazla içgörü, enerji metabolizması, oksidatif stres ve OL ile ilişkili işlevler dahil olmak üzere biyokimyasal yollardaki farklı şekilde ifade edilen proteinleri ve bozuklukları ortaya çıkaran karşılaştırmalı proteomik analizlerden gelmiştir (Martins-de-Souza vd., t.y.; Martins-De-Souza vd., 2009).

Şizofreni patofizyolojisi genetik faktörleri de içermektedir. Bu nedenle, birçok OL ve miyelinle ilgili gen postmortem, in vivo ve in vitro olarak araştırılmaktadır (Takahashi vd., t.y.).

OL gelişimi ve miyelinizasyonun ince ayarlı düzenleyici süreçlerindeki aksamalar, şizofreni de dahil olmak üzere çeşitli akıl hastalıklarının etiolojisine bağlı beyaz cevher rahatsızlıklarına neden olabilir. Bu yollar aynı zamanda bu

bozukluğun tedavisi ile de ilişkilidir ve umut verici bulguları yeni terapötik stratejiler için potansiyel hedefler olarak tutar (Gouvêa-Junqueira vd., 2020).

2.8. Lingo-1

Şizofreni patofizyolojisinde öne sürülen hipotezlerden bir tanesi aksonal miyelinizasyon disfonksiyonudur. Bu disfonksiyonun ve nörit uzantısının bir negatif düzenleyicisi de Lingo-1'dir (Fernandez-Enright, Andrews, vd., t.y.-b). Lingo-1 nöronal canlılığın sürdürülebilmesi, aksonal bütünlük, OL farklılaşması ve miyelinizasyon gibi bazı süreçlerin bir düzenleyici olarak bilinmektedir; OL'ler ve nöronlarda ifade edilmektedir (Fernandez-Enright, Regeneration, vd., t.y.). Bu negatif düzenleyici rolüyle OL'lerin gelişimini engellemektedir (Moradbeygi vd., t.y.). Lingo-1'in aksonal büyümeyi önleme ve miyelinizasyonu durdurma mekanizması şu şekilde çalışır: p75 nörotrofin ya da tümör nekroz faktör reseptörü yetim Y (TROY) ile bağlanan Lingo-1, içerdiği Nogo reseptör (NgR) ile üçlü bir reseptör kompleksi oluşturur. Bu kompleks Lingo-1/NgR/p75 veya Lingo-1/NgR/TROY şeklinde oluşur. Kompleks, Ras homolog gen ailesinin üyesi A'yı (RhoA) aktive eder ve bu aktivasyon, bir dizi hücre içi olayı başlatarak aksonal büyümeyi ve miyelinasyonu engeller (Fernandez-Enright, Andrews, vd., t.y.-b). Araştırmalar, NgR genindeki polimorfizmleri şizofreni ile ilişkilendirmiş ve in vitro kültürde bu ligandlar veya koreseptörlerin etkileştiğini bildirmiştir (Budél vd., 2008; Sinibaldi vd., 2004). NgR kaybının şizofreni ile ilişkili olmasından kaynaklı, NgR nakavt fareleri, model olarak çalışmalarda kullanılmaktadır (Budél vd., 2008). Ancak, patofizyolojik olarak NgR ve şizofreni ilişkisi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Demiyelinizasyon cuprizone indükleyici fare modellerinde (CPZ), Lingo-1 antikor kullanımı farelerde remiyelinizasyona ve davranış değişikliğine olumlu yönde etki etmiştir. Ayrıca, MSS'de bir protein bileşeni olan oligodendrogliaların miyelin oluşturma aktivitesiyle ilişkili olan MBP, nörofilament 200 (NF200) ve beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF) molekülleri 3 haftalık bir Lingo-1 antikor tedavisinden sonra korpus kallozumda seviye artışları göstermişlerdir (Chen vd., t.y.; Fernandez-Enright, Andrews, vd., t.y.-a). Oligodentrositler ve gelişim sürecindeki nöronlarda ekprese edilen Lingo-1, nöral gelişim ve şizofreni arasındaki ilişkiden kaynaklı olarak tedavide yeni bir yol olabilir (Fernandez-Enright, Andrews, vd., t.y.-b). Lingo-1 inhibisyonunun tedavi için yeni

bir yol olabileceği düşünülmektedir. İnhibisyonda kullanılan bazı yöntemler ve sonuçları Tablo 2.1.'de gösterilmiştir (Kalafatakis vd., 2023).

Tablo 2.1. Lingo-1 inhibisyonunda kullanılan bazı yöntemler ve sonuçları

Modeller	Lingo-1 Engelleme Yöntemi	Etkileri
CPZ	Anti-LİNGO-1 antikorları	Geliştirilmiş remiyelinizasyon Artan MBP, BDNF ve NF200 seviyeleri Motor bozukluklarını iyileştirin
EAE (experimental autoimmune encephalomyelitis)	LİNGO-1 antagonisti	Geliştirilmiş öğrenme ve hafıza PHC'de kısmen geri yüklenen MBP
EAE	RNAi	Daha yüksek miyelinasyon seviyeleri Daha iyi lokomotor aktivite
LPC (Lysolecithin)	Anti-LİNGO-1 antikorları	Geliştirilmiş aksonal iletim Miyelin kılıflarının artan kalınlığı
EtBr (etidyum bromür)	LİNGO-1-yönlendirilmiş siRNA-kitosan nanoparçacıkları	Geliştirilmiş remiyelinizasyon Daha iyi motor performansı MBP mRNA ve proteininin daha yüksek ifadesi ve Daha düşük kaspaz-3 aktivitesi seviyeleri

2.9. Nogo A

Nogo-A retikülön 4 geninin kodladığı bir protein olarak bilinmektedir (GrandPré vd., t.y.; Oertle vd., 2003; Wälchli vd., 2013). Bu proteinin üretiminin miyelinasyondan dendritik dallanmaya kadar sayısız nöronal süreçte rol aldığı bilinmektedir. Bu sebeple MSS rahatsızlıklarıyla ve şizofreni ile ilişkilendirilmektedir. Nogo-A aksonal büyüme için inhibitör olarak rol oynamakta, yapılan çalışmalarla görüldüğü üzere hücre göçünü ve yayılmasını önlemektedir. Nogo-A antikor kullanımı veya genetik olarak delesyonu, in vivo damar yoğunluğunda artış oluşmasını sağlamış, mikrovasküler endotel hücrelerin (MVEH) yayılmasını, çoğalmasını engellemiştir. Anti-Nogo-A kullanımı bu inhibitör etkiyi ortadan kaldırmaktadır (Wälchli vd., 2013).

NGR, aksonal büyümeyi ve plastisiteyi kısıtlayarak, onarım süreçleri yoluyla MSS'de önemli bir rol oynar (GrandPré vd., 2000; Thallmair vd., 1998). Bu protein, bu hücrelerin farklılaşmasında rol oynayan OL'lerde geniş ölçüde eksprese edilir (Pernet vd., 2008; Wang vd., 2002). İn vivo olarak bir çalışmada Nogo-A içermeyen mutant fareler, bozulmuş miyelin sentezi ve gecikmiş farklılaşma sergilemişlerdir (Pernet vd., 2008). Ayrıca, Nogo-A nakavt fareler, ön uyarı inhibisyonu (ÜFE) ve gizli inhibisyonunda eksikliklerin yanı sıra, şizofreni hastalarında gözlemlenen değişikliklere benzeyen hiperaktivite ve diğer davranışsal özellikler göstermiştir (Willi vd., 2010). Yetişkin farelerde Nogo-A disfonksiyonunun uyarılması, mutant farelerde gözlenen değişiklikleri yeniden oluşturmada başarısız olmuştur (Bernstein vd., 2015). Bu nedenle, nörogelişim sırasındaki Nogo-A disfonksiyonu, nöronal ve glial farklılaşmayı etkileyebilir (Mingorance-Le Meur vd., 2007; Pernet vd., 2008).

Nogo-A'yı kodlayan RTN4 (Reticulon 4) geninin değişmiş ekspresyonu ve polimorfizmleri, şizofreni gibi psikiyatrik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (Novak vd., 2002). Bu nedenle, Nogo-A, NgR ve diğer ilişkili yolları içeren değişiklikler, anormal nöronal organizasyon ve bağlantı gibi bozuklukta gözlemlenen bazı anormalliklere katkıda bulunabilir (Novak vd., 2002). Nogo-A inhibisyonunun tedavi için yeni bir yol olabileceği düşünülmektedir. İnhibisyonunda kullanılan bazı yöntemler ve sonuçları Tablo 2.2.'de gösterilmiştir (Kalafatakis vd., 2023).

Tablo 2.2. Nogo-A inhibisyonunda kullanılan bazı yöntemler ve sonuçları

Modeller	Nogo-A Engelleme Yöntemi	Etkileri
EAE	Anti-Nogo-A antikorları	EAE'nin daha düşük klinik skoru Azaltılmış inflamasyon Azaltılmış demiyelinizasyon Azaltılmış aksonal dejenerasyon
EAE	Nogo-A'ya karşı siRNA	Geliştirilmiş akson onarımı
LPC	Nogo-A fareleri	Geliştirilmiş aksonal plastisite ve lif büyümesi
SCI (spinal cord injury)	Birçok bastırma yöntemi	Gelişmiş plastisite Lif büyütme Hareket kabiliyetinde iyileşme Aksonal filizlenme Fonksiyonel kurtarma

2.10. Nörogranin

Ng, nöronal uyarıyla birlikte intraselüler kalsiyum miktarının artışı karşılığında kalmodulin seviyelerinin düzenlenmesinde görev alan postsinaptik proteinlerden birisidir (Kvartsberg vd., 2015). Dentrik dikenlerde yoğunlaşmış olan Ng, 78 aminoasitten oluşur. Ng, nöronal uyarıyla birlikte intraselüler kalsiyum miktarının artışına göre kalmodulin seviyelerinin düzenlenmesinde görev alan postsinaptik proteinlerden birisidir (Kvartsberg vd., 2015).

Bilindiği gibi ana fonksiyonu Ca^{+2} içermeyen kalmodulini (Apo-CaM) bağlamaktır (Kaleka vd., t.y.; Martzen & Slemmon, 1995). Bu bağlanmanın yolağına dair 2 görüş bulunur. Bir görüşe göre, Ng, kalmodulinin (CaM) fonksiyonunu inhibe ederek sonraki aşamadaki hedefleri aktifleştirmesini engeller (Gerendasy, 1999;

Krucker vd., 2002). Diğer görüşe göre Ng, CaM yoğunluğunu artırma yoluyla veya hedeflenmesini kolaylaştırma ile Ca^{+2}/CaM sinyalleşmesini artırır (Prichard vd., t.y.; Zhabotinsky vd., 2006; Zhong & Gerges, 2012).

İkinci görüşe uyan bir çalışmada, Ng aşırı ekspresyonunun CaM bağlı protein kinaz II aktivasyonunu ve sinaptik gücü artırdığı görülmüştür (Xiang vd., 2020). Buna bağlı olarak, Ng'nin sinaptik yenilenme, plastisite ve Ca^{+2}/CaM sinyalleşmesine aracı olarak etki ettiği kanıtlanmıştır (Cheriyen vd., t.y.). Kalsiyum yokluğunda kalmoduline bağlanır ve protein kinaz c (PKC) ile fosforilasyonu sonucunda bağlanma yeteneği azalır (Arrieta vd., t.y.-a).

Nöronal plastisite ve bilişsel fonksiyonlar üzerinde görev yapar (Arrieta vd., t.y.-b).

Yapısının küçük olması, kan beyin bariyerini (KBB) kolayca geçebilmesine olanak tanır. Beyin dokusunda oluşan bir hasarda serum ve BOS Ng seviyeleri artmaktadır (Blennow vd., 2019). NMDA reseptör aktivitesi sonucu gibi kalsiyum seviyelerinin artışına yol açan durumlarda PKC aktive olur ve Ng fosforillenir. Bunun sonucunda kalmodulin bağının arasına girilir. Serbestleşen kalmodulin enzimatik hedefe bağlanır. Daha sonra AMPA reseptör girişi artar ve uzun süreli potansiyasyonu (LTP) artırır. Yüksek Ng konsantrasyonu daha fazla kalmodulin ayrışmasını tetikler ve öğrenmeyi sağlayan bazal nöron aktivite eşiğini azaltır. Kısaca, bilişsel performans artar (Remnestål vd., 2016).

Yapılan insan gen çalışmaları, Ng genetik varyantlarının (rs12807809) veya mRNA ekspresyon azalmasının şizofreni riskini artırdığını bildirmiştir (Santillo vd., t.y.). Nöropatolojik örneklerde Ng'nin azaldığı gösterilmiştir (Rose vd., t.y.). Sinaptik bütünlük ile işlevsellik çeşitli nörolojik ve psikiyatrik hastalıkta büyük önem taşımaktadır. Son yıllarda Ngve bu hastalıklar arasındaki ilişkilerin belirtildiği birçok araştırma yayınlanmıştır (Cheriyen vd., t.y.). Bir çalışmada şizofrenili bireylerin beynindeki Ng immunoaktivitesinin düştüğü gözlemlenmiştir (Broadbelt vd., t.y.). Ayrıca, yaşla birlikte görülen değişiklikte Ca^{2+}/CaM yollarında değişiklikler, plastisitede bölgesel bozukluklar ve bilişsel gerilemelere katkı sağlayabilecek durumlar öne sürülmüştür (Broadbelt vd., t.y.).

ZFP804A, bir şizofreni risk geni olan ZNF804A'nın homologudur. Bu gen farelerde normal progenitör proliferasyonu ve nöronal göç için gereklidir. Nörogranin ZFP804A'nın hedeflerinden biridir. ZFP804A'nın downregülasyonu Ng ekspresyonunu azaltır ve Ng'nin aşırı ekspresyonu, ZFP804A aracılı göç kusurunu iyileştirebilir. Bu nedenle, nörogranin ve şizofreni arasında bir ilişki olduğunu söylemek mümkündür (Y. Zhou vd., 2018).

2.11. MBP

Sinir aksonlarını çevreleyen miyelin kılıfı benzersiz bir çok katmanlı yapıya sahiptir. Bu sıkıştırılmış çok katmanlı yapının bütünlüğü, akson boyunca aksiyon potansiyellerinin iletim hızını belirler. MBP, bu katmanlı yapıda önemli bir yere sahiptir (Raine, 1977). MBP'nin OL'lerin göçünde veya farklılaşmasında rol alabileceği düşünülmektedir (Hudson, 2004). Miyelin içeriğinde bulunan protein seviyesinin yaklaşık %30'u MBP'den oluşmaktadır ve miyelin ağırlığının %10 kadarını karşılamaktadır. MSS'de miyelin sentezi için elzem olan bir protein olan MBP, "miyelinin yürütücü proteini"dir (Moscarello, 1997).

Çift tabakalı bir lipid yapısında olan MBP, temel fonksiyonu miyelin yapısındaki sitoplazmik yapıları birbirine bağlamaktır. Sitoplazmik yapıların negatif yüklerini sahip olduğu pozitif yük vasıtasıyla nötrleme gücüne sahiptir. Bu işlem ile MBP'nin akışkan ve membrana dağılmış durumdaki varlığı sertleşmiş ve yoğunlaşmış bir şekilde son bulur. Böylece sertleşmiş ve birbirine bağlanmış bu yapı seçici geçirgen bir yapı oluşturur (Aggarwal vd., 2013; Roach vd., t.y.).

Miyelin yapısının bozulmasıyla ilişkilendirilen MBP'nin posttranslasyonel modifikasyonu, miyelin ilişkili hastalıklar için bir hedef olarak gösterilmiştir. Dolayısıyla MBP'de görülen bir işlevsel bozukluk, miyelin kaybıyla ilişkilendirilmiştir (Weil vd., t.y.). MBP'nin diğer bir fonksiyonu, tübülün polimerizasyonudur. Polimerizasyon yoluyla mikrotübül demetleri oluşur. Mikrotübüller OL'lerin depolimerize olmasını stabilize etmektedir (Boggs vd., t.y.).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler

- ELISA okuyucusu (Epoch 2, BioTek)
- Etüv (Thermo Scientific Heratherm Incubator)
- Sabit başlıklı masa üstü santrifüj (Beckman Coulter, Allegra X-30R)
- Mikro santrifüj (Isolab, I.603.01.001)
- Manyetik Karıştırıcı (Isotex, Magnetic Stirrer SH-3)
- PH metre (VWR, Ph1100H)
- Hassas terazi (A&D Company, HR-250AZ)
- Derin dondurucu (BEKO, 7218NFD)
- Buzdolabı (Arçelik, 2487 CEIY A++)
- Vorteks (VELP SCIENTIFICA, ZX3 Advanced Vortex Mixer)
- Otomatik pipetler (Eppendorf Research Plus)
- Çeşitli ebatlarda erlen, beher, balon joje, cam pipet ve mezürler (ISOLAB)
- Otomatik pipet uçları (ISOLAB)
- Ependorf tüpler (ISOLAB)
- Parafilm (ISOLAB)
- Eldiven (Perfectouch)
- Laboratuvar önlüğü
- Steril jelli biyokimya tüpleri (BD Vacutainer)

3.2. Kimyasal Maddeler ve Kitler

- Human Lingo-1 ELISA Assay Kit (BTLAB- Katalog No: E5563Hu)
- Human myelin basic protein ELISA Assay Kit (BTLAB- Katalog No: E5709Hu)
- Human Neurogranin ELISA Assay Kit (BTLAB- Katalog No: E3883Hu)
- Human Rtn4 Nogo A ELISA Assay Kit (BTLAB- Katalog No: E7460Hu)

3.3. Hasta ve Kontrol Grubu

3.3.1. Hasta grubu

Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri polikliniği ve ek hizmet binası psikiyatri polikliniği ile hastaneye bağlı Toplum Ruh Sağlığı Merkezi'nde takip ve tedavisi yapılan, son 6 ayda atak geçirmemiş, 25-64 yaş aralığındaki kadın ve erkek şizofreni hastaları çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan hastalar rastgele seçilmiştir.

3.3.2. Kontrol grubu

Kontrol grubu, T.C.S.B. Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri polikliniğine başvuran ve DSM-V tanı kriterleri ve klinik muayene sonucunda herhangi bir psikiyatrik hastalığı bulunmayan, çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden sağlıklı bireylerden oluşmuştur. Bu bireyler, hastalar ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiştir.

Araştırmada kullanılan veri toplama araçları arasında, hastaların ve kontrol grubuna dahil edilen sağlıklı bireylerin ayrıntılı psikiyatrik muayenesi, Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) ve klinik global izlenim ölçeği ve sosyodemografik ve klinik veri formunun doldurulması yer almaktadır. Bu işlemler, Uzm. Dr. Aydın Kurt tarafından hastanede ve mahremiyeti sağlanmış bir ortamda gerçekleştirilmiştir.

Sosyodemografik ve klinik bilgi formu ise, çalışmanın yürütücüleri tarafından geliştirilmiştir. Bu form, hasta ve kontrol gruplarında bulunan sosyodemografik veriler (yaş, cinsiyet, medeni durum, çalışma durumu vb.) ve hastalık verilerini (hastalığın süresi, son ataktan sonra geçen süre, kullandığı ilaçlar ve klorpromazin eşdeğer dozları gibi) toplamayı amaçlayan bir araçtır.

Örneklerinin toplanması

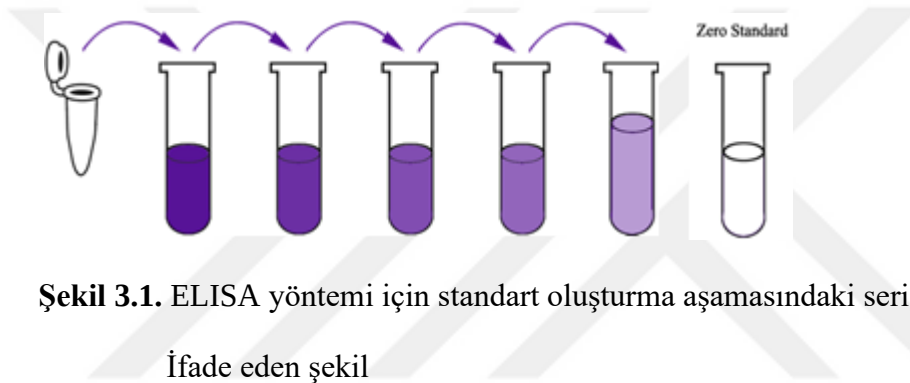
Çalışmaya katılan şizofreni hastaları ve kontrol grubu için 1 adet biyokimya tüpüne 5 ml kan örneği alındı. Kan örnekleri sabah aç karnına, saat 08.30-10.00 aralığında alındı ve soğuk zincir ilkelerine uygun bir şekilde laboratuvara ulaştırıldı. Alınan kan örnekleri, +4°C'de 2000 x g hızında 15 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri elde edildi. Ölçülecek olan parametreler için ependorflara porsiyonlandırılan serum örnekleri, çalışılacağı güne kadar -80°C'de muhafaza edildi.

Lingo-1, MBP, Nogo A, Ng düzeyleri ölçümleri

Dört ayrı protein ölçümü için aynı markanın ticari ELISA kitleri kullanılmıştır.

Standartların hazırlanması

Standart stok solüsyonu hazırlamak için, ticari kitin içerisinde bulunan standart seyreltme solüsyonu kullanıldı. Standart seyreltme işlemi öncesi, standardın hafifçe çalkalanarak 15 dakika bekletilmesine izin verildi. %100, %50, %25, %12,5 ve %6,25 derişikliklerindeki solüsyonları elde etmek için, standart stok solüsyonu 1:2 oranında standart seyreltici kullanılarak seri olarak seyreltildi ve standart noktaları hazırlandı. Testin doğruluğunu artırmak için iki ayrı standart hazırlandı ve standart seyreltici sıfır standart [(0 ng/ml, kör)] olarak kullanıldı.



Şekil 3.1. ELISA yöntemi için standart oluşturma aşamasındaki seri seyreltmeyi

İfade eden şekil

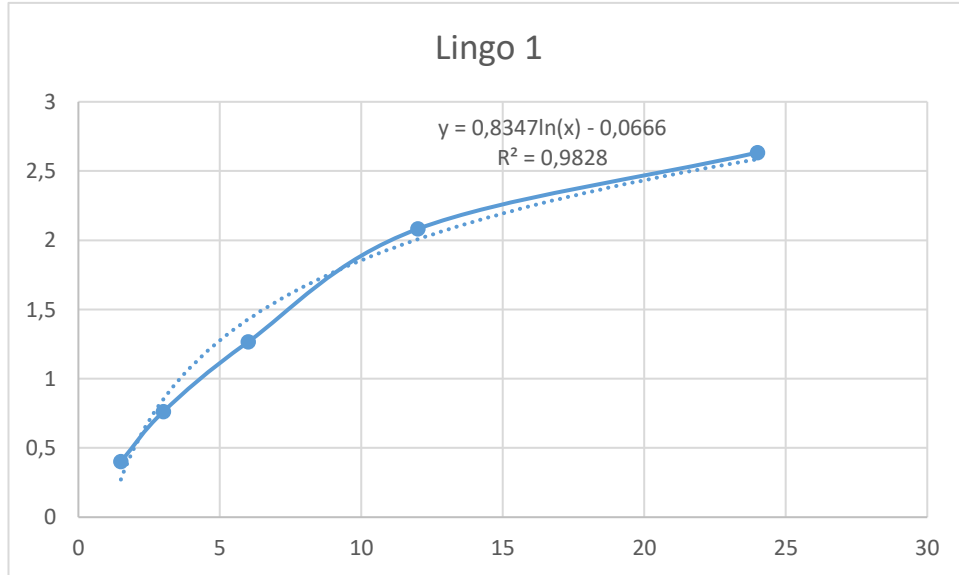
Kit prosedürünün uygulanması

1. Deney öncesinde tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi ve deney de oda sıcaklığında gerçekleştirildi.
2. Test için gerekli kuyucuk sayısı belirlendi ve kuyucukları içeren stripler çerçevelere yerleştirildi.
3. Standart kuyucuklarına 50 µl standart eklenerek hazırlandı.
4. Numune kuyucuklarına 40 µl numune ve 10 µl anti-Lingo-1, MBP, Ng, Nogo-A antikoru ilave edildi. Daha sonra numune ve standart kuyucuklarına 50 µl streptavidin-hrp eklenerek iyice karıştırıldı. Burada kör için seçilen kuyucuğa ek bir işlem yapılmadı. Hazırlanan plaka 37 °C'de 60 dakika boyunca inkübe edildi.

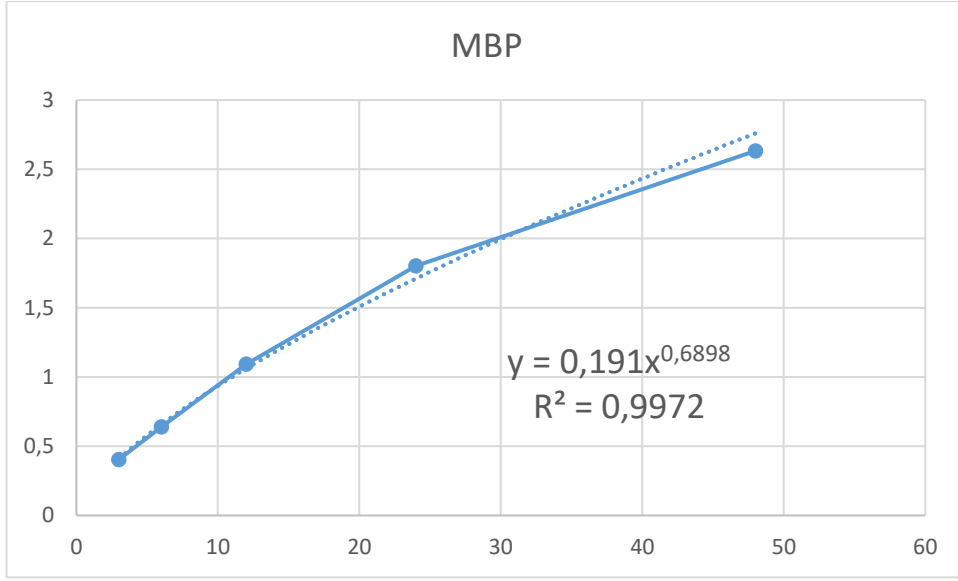
5. Sealer çıkarıldıktan sonra plaka 5 kez yıkama tamponu ile yıkandı. Kuyular her yıkama için 0,35 ml yıkama tamponu ile 30 saniye ile 1 dakika arasında muamele edildi. Plaka her set sonrasında kurutma kâğıdı ile durulandı.
6. Her kuyucuğa 50 µl substrat solüsyonu a ve b eklendi. Plaka karanlıkta 37°C'de 10 dakika boyunca yeni bir sealer ile kaplanarak inkübe edildi.
7. Her kuyuya 50 µl durdurma solüsyonu eklendi ve mavi rengin sarıya dönüştüğü gözlemlendi.
8. Durdurma solüsyonu eklenir eklenmez (5 dk içinde), 450 nm'ye ayarlanmış bir mikropilaka okuyucu ile her kuyucuğun optik yoğunluğu belirlendi.

Lingo-1, MBP, Nogo A, Ng düzeylerinin hesaplanması

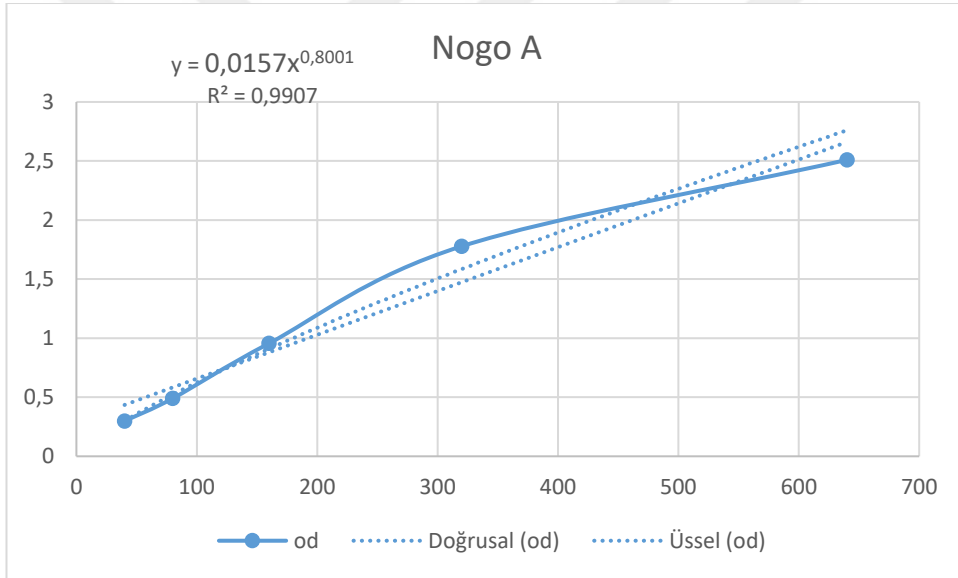
Hazırlanmış olan 2 ayrı 5 farklı derişimdeki standartların 450 nm dalga boyundaki absorbans değerleri ölçüldü ve her iki set için de ortalama değerler alındı. Daha sonra standart ve numunelere ait gözlemlenen absorbans değerlerinden kör absorbans değeri çıkarıldı. Elde edilen veriler excel programında grafik olarak gösterildi. Ticari kitin önerdiği en uygun eğilim çizgisi belirlendi ve R² değeri hesaplandı. Grafik denklemi kullanılarak her birey için veriler ng/ml birimine dönüştürüldü ve her bireyin protein miktarı göreceli olarak tespit edildi.



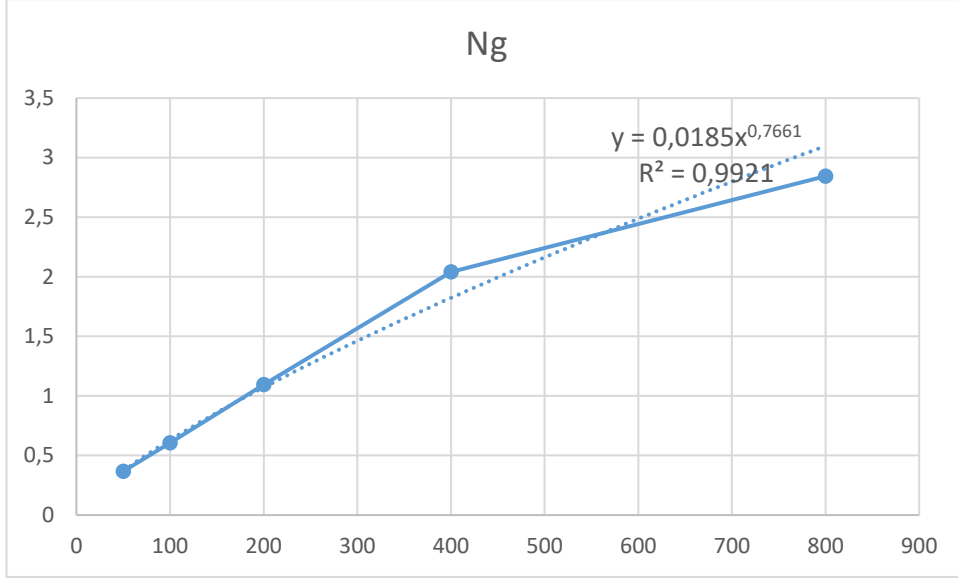
Şekil 3.2. Lingo-1 için ticari kitte istenilen excel grafiği



Şekil 3.3. MBP için ticari kitle istenilen excel grafiği



Şekil 3.4. Nogo-A için ticari kitle istenilen excel grafiği



Şekil 3.5. Ng için ticari kitle istenilen excel grafiği

3.4. Araştırmanın Etik Yönü

Araştırmaya başlamadan önce, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 27.12.2021 tarihli 2021/104 protokol numaralı etik onayı alınmıştır ve çalışmaların tamamı etik kurallara uygun olarak yürütülmüştür. Çalışmaya dahil olan bireylerden bilgilendirilmiş onam formları alınmıştır.

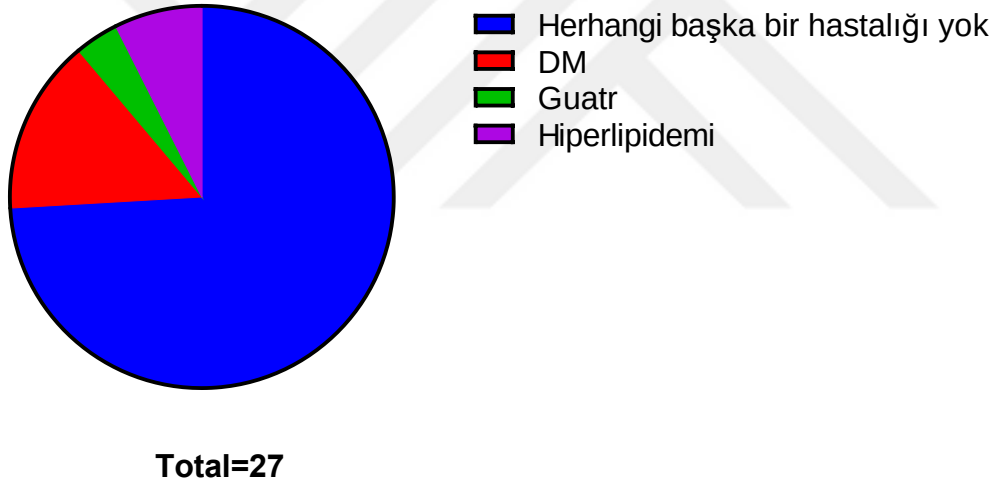
3.5. İstatiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygun olanları ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılıma uymayanları ise medyan (25-75%) olarak verilmiştir. Normal dağılıma uygun olan verilerin bağımsız iki grubunun karşılaştırılmasında Student-t testi, normal dağılıma uygun olmayan verilerin iki grubunun karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney-U testi kullanılmıştır. Tüm gruplarda sürekli veriler arasındaki korelasyon analizleri için Pearson ve Spearman korelasyon testleri kullanılmıştır. Tüm veriler uygun istatistik paket programında değerlendirilmiştir ve $P < 0,05$ değeri minimum istatistiksel anlam için kabul edilmiştir.

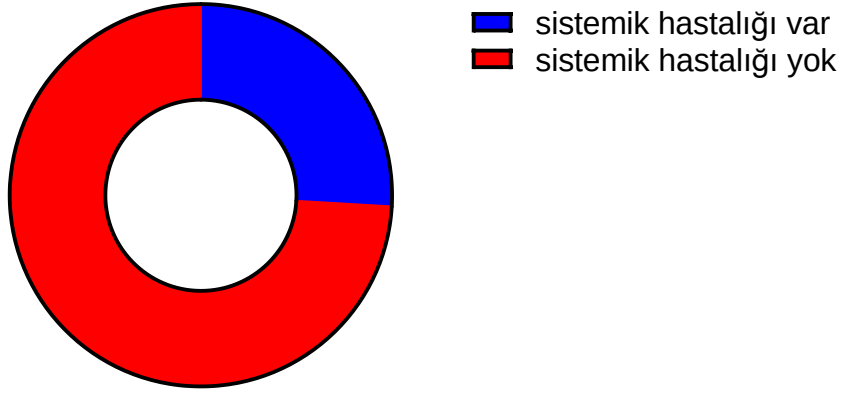
4. BULGULAR

Hasta grubundaki bireylerin yaş ortalaması 45 (37-51) iken kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması 44 (42-47) ve Yaş bakımından gruplar arasındaki fark anlamsız bulundu (Mann-Whitney U testi, $p=0,946$). Hasta grubundaki bireylerin %48,14'ü kadın, %51,86'sı erkek; kontrol grubundaki bireylerin ise %53,57'si kadın, %46,42'si erkek idi.

Hasta grubundaki bireylerin, şizofreni hastalığı dışında sahip oldukları diğer hastalıklara ilişkin bilgileri sunan pasta grafiği Şekil 4.1.'de gösterilmiştir. Şekil 4.2.'ye göre, hastaların büyük çoğunluğunda sistemik bir hastalık tespit edilmemiştir. Ayrıca, her bir hastanın kullandığı antipsikotik polifarmasi (APP), psikotrop polifarmasi (PPP) ve toplam polifarmasi (TPP) ilaç sayıları Şekil 4.3.'te gösterilmiştir.

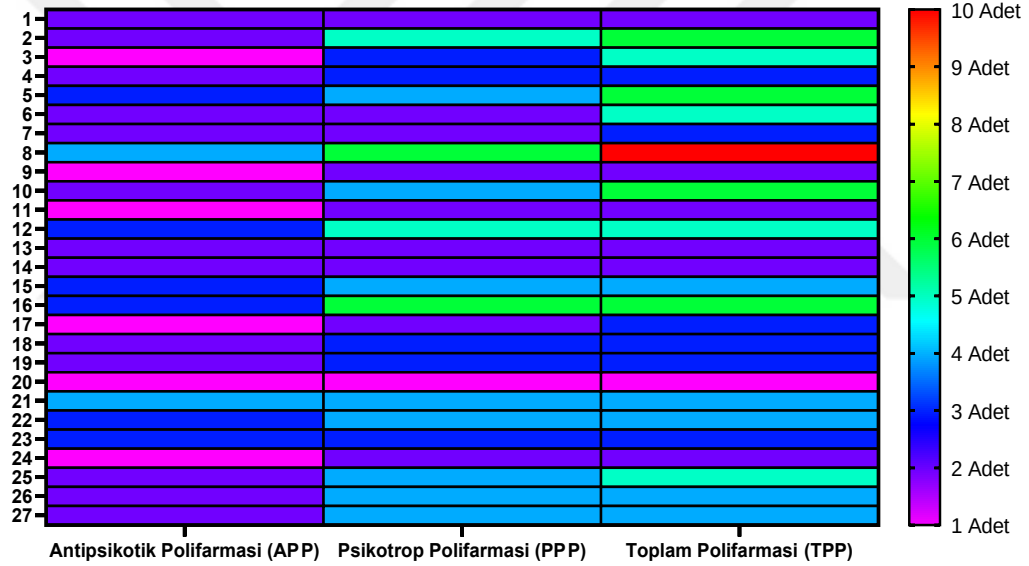


Şekil 4.1. Hasta grubundaki bireylerin diğer hastalıklarına ait pasta grafiği



Total=27

Şekil 4.2. Hasta grubundaki bireylerin sistematik hastalıklarına ait pasta grafiği



Şekil 4.3. Hasta grubundaki bireylere ait APP, PPP, TPP sayılarının ısı dağılımı grafiği

Protein analizleri için hasta ve kontrol grupları arasındaki sonuçlar Tablo 1'de verilmiştir. Lingo-1, Ng ve Nogo A proteinleri arasında gruplar arasında anlamlı farklılıklar mevcuttur (sırasıyla $P=0.008$, $P=0.003$, $P=0.006$).

Hasta grubunda Lingo-1, Ng, Nogo-A ve MBP proteinlerinin serum düzeyleri sigara kullananlar ile kullanmayanlar arasında karşılaştırıldı. Dört farklı protein içinde anlamlı farklılıkların olmadığı gözlemlendi (sırasıyla $P=0.088$, $P=0.283$, $P=0.961$, $P=0.283$).

Tablo 4.1. Lingo-1, Ng, Nogo A, MBP Proteinleri için hasta ve kontrol grupları arası protein seviyelerinin karşılaştırılması (ng/ml)

	Hasta Grubu (n=27)	Kontrol Grubu (n=28)	p- değeri
Lingo-1	6.84 (5.78-8.99)	5.16(4.45-7.23)	0.008*
Ng	354 (299-404)	281(217-347)	0.003*
Nogo A	259 (218-286)	217(179-251)	0.006*
MBP	17.13±3.88	15.26±5.13	0.132

*Mann-Whitney U ortanca (%25-%75), T testi ortalama ± SD

Tablo 4.2. Hasta grubundaki bireyler için sigara kullananlar ile kullanmayanlar arasındaki protein seviyelerinin karşılaştırılması (ng/ml)

	Kullanıyor (n=15)	Kullanmıyor (n=12)	p- değeri
Lingo-1	10.16 (8.37-10.85)	11.08 (9.57-13.23)	0,088
Ng	320.43 (277.48-388.50)	297.55 (354.33-297.55)	0,283
Nogo A	236.48 (206.49-261.06)	232.87 (265.68-198.32)	0,961
MBP	14.73 (11.83-17.2)	15.54 (13.88-18.37)	0,283

*Mann-Whitney U ortanca (%25-%75), T testi ortalama ± SD

Hasta grubu üzerinde yapılan araştırmada, MBP ile Lingo-1 ($r=0,699$), Ng ($r=0,661$), Nogo A ($r=0,556$) arasında pozitif yönlü bir ilişki tespit edilmiştir. Bu ilişkilerin katsayıları, istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Yani MBP arttıkça, Lingo-1, Ng ve Nogo A da artmaktadır.

Aynı şekilde, hasta grubunda Lingo-1 ile MBP ($r=0,699$), Ng ($r=0,580$), Nogo A ($r=0,688$) arasında da benzer bir ilişki tespit edilmiştir. Bu ilişkilerin katsayıları, istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Yani Lingo-1 arttıkça, MBP, Ng ve Nogo A da artmaktadır.

Hasta grubunda Nogo A ile Lingo-1 ($r=0,688$), Ng ($r=0,584$), MBP ($r=0,556$) arasında da benzer bir ilişki saptanmıştır. Bu ilişkilerin katsayıları, istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Yani Nogo A arttıkça, Lingo-1, Ng ve MBP de artmaktadır.

Ayrıca hasta grubunda Ng ile Lingo-1 ($r=0,580$), MBP ($r=0,661$), Nogo A ($r=0,584$) arasında da benzer bir ilişki tespit edilmiştir. Bu ilişkilerin katsayıları, istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Yani Ng arttıkça, Lingo-1, MBP ve Nogo A da artmaktadır.

Hasta grubunda yapılan diğer bir analizde, C reaktif protein (CRP), yaş ve hastalık süresi ile Lingo-1, Ng, Nogo A ve MBP arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Ayrıca hasta grubunda hastalık süresi ile yaş ($r= 0,528$) arasında pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur. Bu ilişkinin katsayısı istatistiksel olarak anlamlıdır. (p<0,05)

Tablo 4.3. Lingo-1, MBP, Nogo-A, Ng proteinlerinin ilişkili parametreler ile korelasyonları

		Lingo-1	MBP	NOGO A	NG	CRP	Yaş	Hastalık Süresi
Lingo-1	r		0,699**	0,688**	0,580**	0,035	0,115	0,343
	p		0,000	0,000	0,002	0,861	0,567	0,079
MBP	r			0,556**	0,661**	0,080	0,092	0,247
	p			0,003	0,000	0,692	0,649	0,213
NOGO A	r				0,584**	0,016	-0,146	0,097
	p				0,001	0,939	0,466	0,631
NG	r					0,038	0,024	0,215
	p					0,852	0,904	0,281
CRP	r						0,196	0,308
	p						0,328	0,177
Yaş	r							0,528**
	p							0,005
Hastalık Süresi	r							
	p							

**Korelasyon P<0,01, *Korelasyon P< 0,05 düzeyinde önemlidir

5. TARTIŞMA

Mevcut çalışmada şizofreni hastalarında ve sağlıklı kontrol grubunda, Lingo-1, MBP, Nogo A, Ng proteinlerinin serum düzeylerini inceledik. Dikkat çeken bulgularımız Lingo-1, MBP, Ng ve Nogo A proteinlerinin serum seviyelerinin hasta grubunda daha yüksek olmasıydı. Bununla beraber MBP için bu yükseklik iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı değilken, Lingo-1, Ng ve Nogo A için istatistiksel olarak anlamlıydı. Bildiğimiz kadarıyla mevcut çalışmamız; şizofreni hastalarında serum Lingo-1, MBP, Nogo A, Ng protein düzeylerinin birlikte değerlendirildiği ilk çalışma olma niteliğini taşımaktadır.

Yapılan çalışmalar Lingo-1 ve Nogo-A proteinlerinin miyelinasyonda ve nörit uzantısının düzenlenmesinde etkili moleküller olduğunu bildirmektedir (Fernandez-Enright, Andrews, vd., t.y.-a; Moradbeygi vd., t.y.). MBP miyelin stabilizasyonunu sağladığı için bu proteinin işlevinde meydana gelen bozuklukların miyelin kaybıyla ilişkili olduğu görülmüştür (Aggarwal vd., 2013; Roach vd., t.y.; Weil vd., t.y.) ve bu durumun miyelinasyon patolojisine yol açan sebeplerden birisi olduğu düşünülmektedir (Bernstein vd., 2015). Son yıllarda Ng ile nörolojik ve psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişkilerin değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur (Broadbelt vd., 2006a; Cherian vd., t.y.; Hall vd., 2020; Hellwig vd., 2015; Kranaster vd., 2017; Santillo vd., t.y.).

5.1. Lingo-1

Lingo-1 proteini ve şizofrenide sinyal ortaklarının ekspresyon profillerinin incelendiği bir çalışmada Lingo-1 protein düzeyleri, post-mortem DLPFC ve hipokampus içerisinde incelenmiştir. Bu bölgelerde şizofreni ve kontrol grupları arasında Lingo-1’de anlamlı bir farklılık olduğu gözlemlenmiştir (Fernandez-Enright vd., 2014). Bu durum şizofreni hastalarında Lingo-1 düzeylerinin azaldığı bulgusuyla uyumlu olup, Lingo-1 düzeylerindeki değişikliklerin beyin bölgeleri arasında farklılık gösterebileceğini göstermektedir. Bir çalışmada ise Nogo benzeri sinyalizasyon yapan Lingo-1, yerinde hibridizasyon kullanarak incelenmiştir. Lingo-1 kodlayan mRNA miktarı, altı farklı yaşta 18 farklı beyin bölgesinde (P0, 1, 2, 4, 14 ve 104 hafta) tespit edilmiş ve ölçülmüştür. Yazarlar, beyin bölgeleri arasında hipokampal ve subkortikal bölgelerde derin farklılıklar olduğunu bildirmiştir. Ayrıca, gen ekspresyon seviyelerinin yaşamın ilk haftalarında oldukça dinamik olduğu ve

daha sonra yetişkin seviyelerinde stabilize olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca Lingo-1, şizofreni hastalarının prefrontal kortekslerinde yükselmiş olarak bulunmuştur (Smedfors vd., 2018a). Bu, çalışmamızdaki sonuçlarla doğrudan zıt görünmektedir. Ancak, bu farklılıkların Şizofreni hastalarında beyin bölgeleri arasında ve hatta bireyler arasında değişebilecek dinamik bir düzenleme olduğunu gösterdiği düşünülebilir. Lingo-1 düzeylerinin Şizofreni patofizyolojisi üzerindeki etkilerini anlamak için, farklı beyin bölgelerindeki spesifik düzenlemelerin rolünü daha iyi anlamak gerekmektedir. Model olarak PCP enjekte edilen erkek Sprague-Dawley sıçanlarının kullanıldığı bir çalışma bildirilmiştir. Lingo-1 sinyal proteinlerinin göreceli ekspresyon seviyeleri, tedavi edilen sıçanların hipokampusunda PN12, 5 hafta ve 14 hafta sonra incelenmiştir. Çalışma, PN12'de PCP ile tedavi edilen sıçanlarda p75 ve Myt1'in azaldığını bulmuş, PCP ile tedavi edilen sıçanlarda 14 hafta sonra p75, TROY ve Myt1'in düşük seviyelerde olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, Lingo-1 sinyal yolunun bileşenlerinin, sıçanlarda PCP'nin perinatal uygulamasının neden olduğu akut nörotoksositeye dahil olabileceğini ve şizofrenide gözlenen hipokampal eksiklikler için etkileri olabileceğini bildirmiştir (Andrews vd., 2015). Benzer bir çalışmada da Andrews ve arkadaşları, doğum sonrası PCP uygulamasının sıçanların prefrontal korteksindeki Lingo-1 sinyal yolu proteinlerinin ekspresyonunu değiştirdiğini göstermektedir. 14. Haftada PN12'de Lingo-1 ekspresyonunda artış gözlemlenmiştir (Andrews vd., 2018). Bu sonuçlar, insan Şizofreni hastalarında Lingo-1 düzeylerinin azaldığını gösteren çalışmamızın sonuçlarıyla uyumlu olabilir ve Lingo-1 sinyal yolunun Şizofreni patofizyolojisi üzerinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürülebilir.

Sonuç olarak, literatürdeki diğer çalışmalarla yapılan karşılaştırmalar, Lingo-1 proteininin Şizofreni patofizyolojisinde karmaşık bir rol oynadığını ve farklı beyin bölgelerinde farklı ekspresyon profillerine sahip olabileceğini göstermektedir. Gelecekteki araştırmalar, Lingo-1 sinyal yolunun Şizofreni patofizyolojisi ve tedavisi üzerindeki tam etkilerini anlamak için bu alanda daha fazla çalışma yapmalıdır. Ayrıca, Lingo-1 düzeylerindeki değişikliklerin Şizofreni hastalarının kan serumlarında da yansması, periferik biyobelirteçlerin hastalığın tanısında veya izlenmesinde potansiyel bir rolü olabileceğini düşündürülebilir.

5.2. Nogo-A

Literatürde Nogo-A molekülünün serum düzeylerinin ölçüldüğü bir çalışma bulunmaktadır. Demirel ve arkadaşları tarafından yapılan bir ELİSA çalışması, 44 şizofreni hastası ve 40 sağlıklı bireyde serum Nogo-A düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu bildirmiştir (Demirel vd., 2017). Ancak, bizim çalışmamızda 27 hasta ve 28 sağlıklı bireyin katılımıyla elde ettiğimiz sonuçlar, Demirel ve arkadaşlarının çalışmasındaki sonuçlarla aynı değildi. Bu farklılığın, çalışmada kullanılan hasta ve kontrol grubu sayısındaki farklılıktan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Daha geniş katılımlı çalışmaların yapılması, Nogo-A proteininin şizofreni hastalığında gerçekten önemli bir belirteç olup olmadığının daha kesin olarak belirlenmesine yardımcı olabilir. Beyindeki Nogo-A ekspresyonu ve mRNA düzeylerinin incelendiği diğer çalışmalar da mevcuttur. Örneğin, Novak ve arkadaşları ölüm sonrası frontal serebral kortekste Nogo-A geninde artmış mRNA seviyeleri bildirmiştir (Novak vd., 2002). Ayrıca, Novak ve Tallerico'nun yaptığı bir başka çalışmada, şizofreni hastalarıyla sağlıklı kontrol grubu arasında farklılık bulunmamıştır (Novak & Tallerico, 2006). Bu farklı sonuçlar, Nogo-A molekülünün şizofreni hastalığının patolojisi üzerinde karmaşık bir rol oynadığını düşündürmektedir. Bunlara ek olarak, Nogo-A'nın hipokampal ve subkortikal bölgelerdeki ekspresyonunun yaşla birlikte değişebileceğini gösteren bir çalışma da bildirilmiştir. Smedfors ve arkadaşları farelerde yaptığı çalışmada, kortikal alanlarda Nogo-A düzeyleri yaşla birlikte azalırken, hipokampal alanlarda Nogo-A yaşla birlikte azalmıştır (Smedfors vd., 2018b). Şizofrenide davranışsal anormallikler görüldüğünden, Nogo-A nakavt farelerinde de benzer durumlar gözlemlenmiştir (Enkel vd., 2014). Nakavt farelerde yapılan bir çalışmada hipokampus ve serebellum beyin bölgelerinde Nogo-A mRNA seviyelerinin azaldığı ve protein düzeylerinin de azaldığı bildirilmiştir (Petrasek vd., 2014). Nogo-A transgenik farelerin üretilmesiyle oluşturulan çalışmalar da vardır. Protein ekspresyonunun gen nakavtıyla durdurulması, Nogo-A ile fonksiyonel olarak ilişkili moleküllerin telafi etmeye yönelik işlevlerini ortaya çıkarmaktadır. Nogo-A ekspresyonunu azaltmak, insanlarda görülen şizofreni hastalığının patolojik durumlarının oluşmasına neden olur. Willi ve Schwab (2013) yapmış olduğu bu çalışmada transgenik fareler şizofreni belirtileri sergilemiş ve bu farelerde azalmış ÜFE görülmüştür. Nogo proteini ile ilgili özel polimorfizm ve mutasyonların,

şizofreni hastalığının patolojisinde rol oynayabileceği belirtilmiştir (Willi & Schwab, 2013). Tüm bu literatür bilgileri göz önüne alındığında, Nogo-A'nın şizofreni hastalığının patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabileceği ancak bu rolün karmaşık ve bölgesel farklılıklar içerebileceği sonucuna varabiliriz. Bu çalışma, Nogo-A proteininin şizofreni hastalarında serum düzeylerini araştıran az sayıdaki çalışmalardan biri olup, daha fazla katılımcının dahil edildiği ve bölgesel beyin ekspresyonlarıyla ilgili daha detaylı incelemelerin yapıldığı çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadır. Ayrıca, şizofreni hastalığıyla ilişkili olan Nogo-A ile ilgili özel polimorfizm ve mutasyonların araştırılması, hastalığın patofizyolojisi ve potansiyel tedavi yaklaşımları hakkında daha kapsamlı bilgiler sağlayabilir.

5.3. Nörogranin

PFC, şizofreni hastalığıyla ilişkilendirilir ve hayal kurma merkezi olarak bilinir. Bir araştırma, ölüm sonrası beyin dokuları üzerinde yapılmış ve şizofreni hastalarının PFC'sinin hem 9. hem de 32. bölgelerinde, kontrol grubuna kıyasla Ng immün boyamasında önemli bir düşüş sergilediği bildirilmiştir (Broadbelt vd., 2006b). Bu sonuç, hastalığın nörobiyolojik temellerine dair önemli bir bulgu olarak kabul edilebilir. Farklı bir çalışmada ise, şizofreni belirtisi olarak bilinen ÜFE'nin düzenlenmesinde Ng ekspresyonun etkili olduğu gösterilmiştir (J. M. Sullivan vd., 2019). Bir meta-analiz, genel popülasyonda şizofreni ve rs12807809 polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (olasılık oranı = 1.10, %95 güven aralığı 1.04–1.17). Ancak, alt grup analizi, benzer bir ilişkinin yalnızca Kafkasyalılarda olduğunu, Asyalılarda olmadığını göstermiştir (Jin vd., 2019). Değiştirilmiş Ng seviyeleri, nöronal proteinlerin fosforilasyonunu etkiler. Protein Fosfataz 2B (PP2B) aktivitesi, azalan Ng düzeylerinin neden olduğu sinaptik plastisitedeki açığa aracılık etmek için gereklidir ve bu da bir şizofreni risk geni olan Ng'nin bilişsel eksikliklere yeni bir bağlantısını ortaya çıkarır (Hwang vd., 2021). İlk bulgular, rs12807809 ile anormal Papez devre fonksiyonu (Hipokampusu birbirine bağlayan bir sinir devresidir.) arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Bu çalışma aynı zamanda şizofreni patofizyolojisinde Ng varyasyonunu ve anormal Papez devre fonksiyonunu da ima etmektedir (Y. Zhang vd., 2019). Neurogranin transgenik farelerinin kullanıldığı bir çalışmada, PFC'de artan Ng'nin LTP'yi kolaylaştırdığı ortaya konmuştur (Zhong vd., 2015). Bu çalışmaların bir arada ele alınması, şizofreni hastalarında Ng düzeylerinin azalmasının ve Ng ile ilişkili genetik

varyasyonların hastalığın nörobiyolojik temelleri üzerinde önemli bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Elde edilen sonuçlar ve literatürdeki bulgular birlikte değerlendirildiğinde, Ng'nin şizofreni patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı ve gelecekteki araştırmalarda bu proteinin potansiyel bir terapötik hedef olarak düşünülebileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmanın sınırlamaları da göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin, çalışmada kullanılan örneklem büyüklüğü sınırlı olabilir ve bu da sonuçların genellenmesini kısıtlayabilir. Ayrıca, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimini incelemek için daha kapsamlı analizler yapmak da gelecekteki çalışmalar için önemlidir.

5.4. MBP

Literatürde şizofreni hastalarının dahil edildiği serum çalışmaları kısıtlıdır. Xiong ve diğerleri tarafından yapılan çalışma, şizofreni hastalarında serum MBP düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu göstermiştir (Xiong vd., 2014). Bu sonuç, şizofreni hastalarında miyelin yapılarındaki bozulmaya işaret edebilir. Ancak, çalışmanızda böyle bir düşük MBP seviyesi tespit edilmemiştir. Serum düzeyleri ile antikor ilişkisinin araştırıldığı birkaç çalışma mevcuttur. Morozova ve diğerleri (2021) tarafından yapılan bir çalışmada şizofreni hastalarının MBP'ye karşı antikor seviyelerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. (Morozova vd., 2021). Parshukova ve diğerleri (2020) şizofreni hastalarının serumlarında izole edilen IgG antikorlarının MBP'yi hidrolize ettiğini ve bu hidroliz seviyelerinin sağlıklı bireylerden daha yüksek olduğunu bildirmiştir (Parshukova vd., 2020). Başka bir çalışmada ise, tip II şizofreni hastalarında serum IL-1 β , IL-6 ve MBP düzeyleri ile PANSS skorları (negatif semptomlar) arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir. Bu sonuç, tip II şizofreni ile serum MBP düzeyleri arasında bir ilişki olduğunu ve belirli nöroimmün mekanizmaların negatif semptomlarla ilişkili olabileceğini göstermektedir (J. Zhou vd., 2022). Burada birkaç farklı ekspresyon çalışmasının MBP ile ilişkisini ve çeşitli durumlar altında MBP düzeylerinin nasıl etkilendiğinin araştırıldığını görebiliriz. Bu çalışmalar, şizofreni, alkol maruziyeti, cuprizone kullanımı, arekolin alkaloidi, G proteinine bağlı reseptör 17 (Gpr17) kaybı, Shi-Zhen-An-Shen kaynatması (SZASD) ve SRY-Box Transcription Factor 10 (Sox10) ekspresyonunun etkileri gibi farklı konuları ele almaktadır. Sonuçlar çeşitlilik göstermektedir. Bazı çalışmalarda MBP

düzeylerinde azalma görülürken, diğerlerinde ise artış veya düzenleme etkisi tespit edilmiştir. Bu farklı sonuçlar, çalışmaların farklı deney hayvanları, yöntemler ve analizler kullanması veya incelenen durumların farklılıklarından kaynaklanabilir. Bu bulgular, MBP'nin beyindeki demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon süreçlerinde önemli bir rol oynadığını ve çeşitli nörolojik durumlarla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bir çalışma, cuprizone ve MK-801 (dizosilpin isimli NMDA antagonisti) kombinasyonunun neden olduğu yeni bir fare modeli üzerinde şizofreni araştırmasını ele almaktadır. Sun ve diğerleri (2021) tarafından yapılan çalışmada, farelerde korpus kallozum bölgesinde MBP ekspresyon seviyelerinde azalma tespit edilmiştir (Sun vd., 2021). Kronik alkol maruziyeti olan fareler üzerinde atipik antipsikotik ilaç olan ketiapinin etkilerini araştıran bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Han ve diğerleri (2020) tarafından yapılan çalışmada, ketiapin ile tedavi edilen tüm gruplarda beyin beyaz cevher belirteci olan MBP düzeylerinin alkol grubuna göre anlamlı bir şekilde arttığı bulunmuştur. Bu sonuçlar, ketiapinin MBP azalmalarını tersine çevirmede potansiyel bir etkisi olduğunu göstermektedir (Han vd., 2020). MK-801 ile tedavi edilen fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, Q. Ma ve diğerleri (2022) MBP ekspresyon düzeylerinin belirgin şekilde azaldığını bulmuşlardır.(Q. Ma vd., 2022). CPZ modeli kullanılarak yapılan bir çalışma, Acer truncatum yağı takviyesinin davranışsal anormallikleri iyileştirdiğini, OL olgunlaşmasını ve remiyelinizasyon sırasında iyileşmeyi artırdığını bulmuştur. Ayrıca, Acer truncatum yağı takviyesinin demiyelinizan bölgelerde MBP ekspresyonunu artırdığı tespit edilmiştir (Xue et al., 2022). Areca catechu fındığında bulunan arekolin alkaloidinin, CPZ modelinde hafıza bozukluğu ve serebral demiyelinizasyon üzerindeki etkileri Xu ve diğerleri (2019) tarafından incelenmiştir. Çalışmada, cuprizone'nin MBP ekspresyonunda azalmaya neden olduğu, ancak arekolinin bu etkileri hafiflettiği belirtilmiştir.(Xu vd., 2019). Yetişkin farelerde omurilik beyaz maddesine lokalize LPC enjeksiyonu yapılarak fokal demiyelinli lezyonlar oluşturulan bir çalışmada, demiyelinizasyonun OL farklılaşmasında Gpr17'nin rolü araştırılmıştır. Çalışma, Gpr17 kaybının demiyelinizasyon sonrası remiyelinasyonu teşvik ettiğini ve bu durumun lezyon bölgelerinde MBP ekspresyonunda artışa ve yeni üretilen miyelin kılıflarının kalınlığında artışa neden olduğunu göstermiştir (Lu vd., 2018). Şizofreni benzeri davranışlar sergileyen demiyelinli farelerde, C. Ma ve diğerleri (2021) tarafından yapılan bir çalışmada, Çin bitkisel ilacı olan SZASD kaynatmasının miyelin üzerindeki etkisi incelenmiştir. Araştırmanın sonucunda, corpus callosum,

hipokampus ve serebral kortekste MBP ekspresyonunda anlamlı bir azalma tespit edilmiştir.(C. Ma vd., 2021). Antipsikotik-naif ilk atak psikotik (FEP) hastalarının kanındaki şizofreni ile ilişkili 12 gen ile sağlıklı kontroller arasındaki bir çalışmada, FEP hastalarında MBP düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde arttığı bulunmuştur. Ayrıca, kesik DISC1 geninin aşırı ekspresyonunun MBP seviyelerinde bir artışa neden olduğu ve fonksiyonel DISC1 ve MBP ekspresyon seviyeleri arasında ters bir korelasyon olduğu doğrulanmıştır (Ota vd., 2015). Kuprizon kaynaklı demiyelinizasyon modelinde Sox10'un hipokampusun remiyelinasyonu üzerindeki etkisini inceleyen Shao ve diğerleri (2020) tarafından yapılan bir makalede, Sox10'un aşırı ekspresyonunun akut demiyelinizasyondan sonra hipokampal remiyelinasyonu teşvik ettiği bulunmuştur. Ayrıca, kuprizon farelerinde MBP protein ekspresyonunun önemli ölçüde azaldığı gözlenmiştir.(Shao vd., 2020). MBP proteini bir çalışmada BOS örneklerinde araştırılmıştır. MeHG+ kaynaklı nörotoksositeye sahip deneysel sıçanlarda *Garcinia mangostana* Linn ağacından elde edilen alfa-mangostin (AMG) adlı aktif bir bileşiğin terapötik potansiyelini araştıran çalışma, MeHG+ ile tedavi edilen sıçan beyinlerindeki davranışsal, hücresel, moleküler ve diğer patolojik değişiklikleri iyileştiren AMG'nin etkisini bulmuştur. AMG, BOS örneklerinde MBP seviyelerini artırmıştır. (Sahu vd., 2022). Farelerin beyinlerinde düşük yoğunluklu darbeli ultrasonun (LIPUS) nörokimyasal etkilerini keşfetmeyi amaçlayan bir çalışma, LIPUS'un CPZ ile tedavi edilen farelerde korteks ve korpus kallozumda MBP düzeylerini artırdığını bulmuştur. (Guo vd., 2021). MBP ile şizofreni hastalığı arasındaki ilişkiyi araştıran bir nörogelişimsel şizofreni modeli incelenmiştir. Araştırmanın sonuçları, fensiklidin enjekte edilen farelerin frontal korteksinde MBP ekspresyonunun postnatal günler 16, 22 ve 32'de azaldığını göstermiştir. Bu bulgu, fensiklidin ile indüklenen şizofreni hayvan modelinde miyelinasyon bozukluğunu işaret etmektedir (R. Zhang vd., 2012).

Farklı miyelin proteinleri veya miyelinle ilişkili diğer moleküllerin incelenmesi, hastalığın alt tipleri veya semptomatolojik varyasyonlarla ilişkili olabilir ve daha ayrıntılı sonuçlar elde etmeye yardımcı olabilir.

Çalışmamız, şizofreni hastalarının kan serumlarında MBP düzeylerinin kontrol grubundan anlamlı bir şekilde farklı olmadığını göstermektedir. Bu sonuç, literatürdeki diğer çalışmaların sonuçlarıyla çelişkili gibi görünse de hastalığın karmaşıklığı ve miyelin ile ilgili farklı mekanizmaların etkisi dikkate alındığında bu tür farklılıkların doğal olduğu düşünülebilir. Gelecekteki araştırmalarda daha büyük örneklem grupları, farklı şizofreni alt tipleri ve semptomları ile ilgili daha ayrıntılı incelemeler yapılması, bu alanda elde edilen bulguların netleştirilmesine katkı sağlayabilir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Lingo-1, Nörogranin, Nogo A, MBP proteinlerinin şizofreni hastalarında serum seviyelerinin arttığını keşfettik. Bu proteinlerin yükselen seviyeleri şizofreni patolojisi ile ilgili olabilir ancak düşük örneklem boyutu, BOS ve doku analizleri ile serum düzeylerinin doğrulanamaması çalışmamızın sınırlılıkları arasındadır. Bu nedenle bulgularımızın gelecekteki benzer çalışmalarla doğrulanması gereklidir. Bu protein seviyelerini düşürmek için tedavi yöntemleri geliştirilmesi, hastalığın semptomlarının azaltılmasına yardımcı olabilir. Bununla birlikte, bu proteinlerin serum mRNA ekspresyon düzeyleri ve doku ekspresyon düzeyleri ile ilgili hayvan deneylerinin yapılmasının bulgularımızın daha doğru yorumlanabilmesini sağlayacağını düşünüyoruz. Ayrıca, daha fazla katılımcının yer aldığı çalışmaların, daha anlamlı sonuçlar sağlayabileceği kanısındayız.

7. KAYNAKLAR DİZİNİ

- Aggarwal, S., Snaidero, N., Pähler, G., Frey, S., Sánchez, P., Zweckstetter, M., Janshoff, A., Schneider, A., Weil, M. T., Schaap, I. A. T., Görlich, D., & Simons, M. (2013). Myelin Membrane Assembly Is Driven by a Phase Transition of Myelin Basic Proteins Into a Cohesive Protein Meshwork. *PLoS Biology*, 11(6). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PBIO.1001577>
- Akdeniz F, Savaş H, & Aksoy İ. (2018). Bipolar bozukluk, Bipolar bozuklukta etiyoloji;çevresel risk, genetik, nörobiyoloji ve biyomarkerler. İçinde Karamustafalıoğlu KO (Ed.), *Temel ve Klinik Psikiyatri* (ss. 283-294). Güneş Tıp Kitabevleri .
- Allin, M., Psychiatry, R. M.-C. O. in, & 2002, undefined. (t.y.). Schizophrenia: a neurodevelopmental or neurodegenerative disorder? *journals.lww.com*. Geliş tarihi 07 Aralık 2022, gönderen https://journals.lww.com/co-psychiatry/Fulltext/2002/01000/Schizophrenia_a_neurodevelopmental_or.3.aspx?casa_token=yXRxVO2EK4AAAAA:DFmAAAs_4NTwgD-oDliuZHRP-0qhhXICYC2vLBGEomCePi3oldoGcGdy6NqYwCzcz7XRBPTdYpBv6U_v78jtm
- Andrews, J. L., Newell, K. A., Matosin, N., Huang, X. F., & Fernandez-Enright, F. (2015). Alterations of p75 neurotrophin receptor and Myelin transcription factor 1 in the hippocampus of perinatal phencyclidine treated rats. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 63, 91-97. <https://doi.org/10.1016/J.PNPBP.2015.06.003>
- Andrews, J. L., Newell, K. A., Matosin, N., Huang, X.-F., & Fernandez, F. (2018). Perinatal administration of phencyclidine alters expression of Lingo-1 signaling pathway proteins in the prefrontal cortex of juvenile and adult rats. *Neuronal Signaling*, 2(3), 20180059. <https://doi.org/10.1042/NS20180059>
- Applebaum, J., Shimon, H., Sela, B., ... R. B.-J. of psychiatric, & 2004, undefined. (t.y.). Homocysteine levels in newly admitted schizophrenic patients. *Elsevier*. Geliş tarihi 08 Aralık 2022, gönderen <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022395604000056>
- Arıcioğlu, F. (2010). Şizofreni Nörobiyolojisinde Gelişmeler. *Türkiye Klinikleri Psychiatry - Special Topics*, 3(2), 1-11. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-sizofreni-norobiyolojisinde-gelismeler-58004.html>

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

- Arrieta, C. de, Morte, B., Coloma, A., Endocrinology, J. B., & 1999, undefined. (t.y.-a). The Human RC3 Gene Homolog, NRG1 Contains a Thyroid Hormone-Responsive Element Located in the First Intron. *academic.oup.com*. Geliş tarihi 08 Aralık 2022, gönderen <https://academic.oup.com/endo/article-abstract/140/1/335/2990684>
- Arrieta, C. de, Morte, B., Coloma, A., Endocrinology, J. B., & 1999, undefined. (t.y.-b). The Human RC3 Gene Homolog, NRG1 Contains a Thyroid Hormone-Responsive Element Located in the First Intron. *academic.oup.com*. Geliş tarihi 08 Aralık 2022, gönderen <https://academic.oup.com/endo/article-abstract/140/1/335/2990684>
- Balcıoğlu, İ., & Kökrek, Z. (1997). *Endokrinoloji, immünoloji ve Şizofreni* (ss. 42-48). Düşünen Adam.
- Baudier, J., Deloulme, J. C., Van Dorsselaer, A., Black, D., & Matthes, H. W. D. (1991). Purification and characterization of a brain-specific protein kinase C substrate, neurogranin (p17). Identification of a consensus amino acid sequence between neurogranin and neuromodulin (GAP43) that corresponds to the protein kinase C phosphorylation site and the calmodulin-binding domain. *Journal of Biological Chemistry*, 266(1), 229-237. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)52425-X](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)52425-X)
- Bernstein, H. G., Steiner, J., Guest, P. C., Dobrowolny, H., & Bogerts, B. (2015). Glial cells as key players in schizophrenia pathology: Recent insights and concepts of therapy. *Schizophrenia Research*, 161(1), 4-18. <https://doi.org/10.1016/J.SCHRES.2014.03.035>
- Bird, J., & Harrison, G. (2004). sex, urbanicity, migrant status and methodology. İçinde *Examination Notes in Psychiatry* (2. bs, ss. 2-13).
- Bitanirwe, B., Reviews, T. W.-N. & B., & 2011, undefined. (t.y.). Oxidative stress in schizophrenia: an integrated approach. *Elsevier*. Geliş tarihi 08 Aralık 2022, gönderen <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763410001727>
- Black, D., & Andreasen, N. (1996). Schizophrenia, Schizophreniform disorder and delusional disorder. İçinde R. Halc & S. Yudofelcy (Ed.), *Synopsis of Psychiatry* (ss. 393-437). American Psychiatric Pres.

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

- Blennow, K., Diaz-Lucena, D., ... H. Z.-J. of N., & 2019, undefined. (2019). CSF neurogranin as a neuronal damage marker in CJD: a comparative study with AD. *jnp.bmj.com*, 90(8), 846-853. <https://doi.org/10.1136/jnp-2018-320155>
- Boggs, J., Rangaraj, G., Heng, Y., ... Y. L.-B. et B., & 2011, undefined. (t.y.). Myelin basic protein binds microtubules to a membrane surface and to actin filaments in vitro: effect of phosphorylation and deimination. *Elsevier*. Geliş tarihi 08 Aralık 2022, gönderen <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0005273610004517>
- Broadbelt, K., Ramprasad, A., & Jones, L. B. (2006a). Evidence of altered neurogranin immunoreactivity in areas 9 and 32 of schizophrenic prefrontal cortex. *Schizophrenia research*, 87(1-3), 6-14. <https://doi.org/10.1016/J.SCHRES.2006.04.028>
- Broadbelt, K., Ramprasad, A., & Jones, L. B. (2006b). Evidence of altered neurogranin immunoreactivity in areas 9 and 32 of schizophrenic prefrontal cortex. *Schizophrenia research*, 87(1-3), 6-14. <https://doi.org/10.1016/J.SCHRES.2006.04.028>
- Broadbelt, K., Ramprasad, A., research, L. J.-S., & 2006, undefined. (t.y.). Evidence of altered neurogranin immunoreactivity in areas 9 and 32 of schizophrenic prefrontal cortex. *Elsevier*. Geliş tarihi 08 Aralık 2022, gönderen https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920996406002064?casa_token=LD2p-arQbMgAAAAA:YhhGXIOZ0gymgPqLNwal1jqtKeipiKytpna5aDzvm3GQN_aIQqZ4OxfcAgwfGdp3z-NptY0TH6M
- Bruce, M., Takeuchi, D., psychiatry, P. L.-A. of general, & 1991, undefined. (t.y.). Poverty and psychiatric status: longitudinal evidence from the New Haven Epidemiologic Catchment Area Study. *jamanetwork.com*. Geliş tarihi 07 Aralık 2022, gönderen <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/article-abstract/495358>
- Buchanan, R., & Carpenter, W. (2000). Schizophrenia: Introduction and overview. İçinde B. Sadock & V. Sadock (Ed.), *Compherensive Textbook of Psychiatry* (7. bs, C. 1, ss. 1096-1110). Lippincott Williams and Wilkins.

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

- Budel, S., Padukkavidana, T., Liu, B. P., Feng, Z., Hu, F., Johnson, S., Lauren, J., Park, J. H., McGee, A. W., Liao, J., Stillman, A., Kim, J.-E., Yang, B.-Z., Sodi, S., Gelernter, J., Zhao, H., Hisama, F., Arnsten, A. F. T., & Strittmatter, S. M. (2008). Genetic variants of Nogo-66 receptor with possible association to schizophrenia block myelin inhibition of axon growth. *Soc Neuroscience*. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3828-08.2008>
- Cadet, J., Psychiatry, J. L.-I., & 1987, undefined. (t.y.). Free radicals and the developmental pathobiology of schizophrenic burnout. *psycnet.apa.org*. Geliş tarihi 08 Aralık 2022, gönderen <https://psycnet.apa.org/record/1988-16988-001>
- Can, G., Mısır, E., Küçükçoban, O., Binbay, T., & Alptekin, K. (2018). Şizofreni etiyoloji. İçinde K. Karamustafalıoğlu (Ed.), *Temel ve Klinik Psikiyatri* (s. 217).
- Cannon, T., Erp, T. van, ... I. R.-A. of general, & 2002, undefined. (t.y.). Fetal hypoxia and structural brain abnormalities in schizophrenic patients, their siblings, and controls. *jamanetwork.com*. Geliş tarihi 07 Aralık 2022, gönderen <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/article-abstract/205928>
- Casey, D., Haupt, D., ... J. N.-J. C., & 2004, undefined. (t.y.). Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *psychiatrist.com*. Geliş tarihi 07 Aralık 2022, gönderen https://www.psychiatrist.com/wp-content/uploads/2021/02/18418_treatment-recommendations-psychiatrists.pdf
- Castle, D., Wessely, S., Psychiatry, R. M.-T. B. J. of, & 1993, undefined. (t.y.). Sex and schizophrenia: effects of diagnostic stringency, and associations with premorbid variables. *cambridge.org*. <https://doi.org/10.1192/bjp.162.5.658>
- Ceylan, M., & Çetin, M. (2009). Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri . İçinde *Şizofreni* (4. bs, C. 1, ss. 75-831).
- Chen, M., Huber, A., Haar, M. van der, Nature, M. F.-, & 2000, undefined. (t.y.). Nogo-A is a myelin-associated neurite outgrowth inhibitor and an antigen for monoclonal antibody IN-1. *nature.com*. Geliş tarihi 08 Aralık 2022, gönderen <https://www.nature.com/articles/35000219?free=2>
- Cheriyen, V., Alfaidi, M., Jorgensen, A., biology, M. A.-R., & 2020, undefined. (t.y.). Neurogranin regulates eNOS function and endothelial activation. *Elsevier*. Geliş tarihi 08 Aralık 2022, gönderen <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213231720301919>

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

- Çetin M, & Ceylan ME. (2009). Şizofrenin tarihçesi. İçinde Ceylan E & Çetin M (Ed.), *Şizofreni-I* (C. 4, ss. 83-86). Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri.
- Davis, K. L., Kahn, R. S., Ko, G., & Davidson, M. (1991). Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *The American journal of psychiatry*, 148(11), 1474-1486. <https://doi.org/10.1176/AJP.148.11.1474>
- Domingues, H. S., Cruz, A., Chan, J. R., Ao, J. ~, Relvas, B., Rubinstein, B., Es, I. ^, & Pinto, M. (2018). Mechanical plasticity during oligodendrocyte differentiation and myelination. *Wiley Online Library*, 66(1), 5-14. <https://doi.org/10.1002/glia.23206>
- Dubois-Dalcq, M., Behar, T., Hudson, L., & Lazzarini, R. A. (1986). Emergence of three myelin proteins in oligodendrocytes cultured without neurons. *Journal of Cell Biology*, 102(2), 384-392. <https://doi.org/10.1083/JCB.102.2.384>
- Ebert, M., Loosen, P., & Nurcombe, B. (2003). Psikiyatri Tanı ve Tedavi Kitabı. İçinde *Psikiyatri Tanı ve Tedavi Kitabı* (ss. 260-277).
- Ellison-Wright, I., Glahn, D. C., Laird, A. R., Thelen, S. M., & Bullmore, E. (2008). The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: An anatomical likelihood estimation meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 165(8), 1015-1023. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2008.07101562>
- Enkel, T., Berger, S. M., Schöning, K., Tews, B., & Bartsch, D. (2014). Reduced expression of nogo-a leads to motivational deficits in rats. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 8(JAN). <https://doi.org/10.3389/FNBEH.2014.00010>
- Erden, M. (1992). Serbest radikaller. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 12(3), 201-207.
- Falkai, P., Malchow, B., ... K. W.-S., & 2016, undefined. (t.y.). Decreased oligodendrocyte and neuron number in anterior hippocampal areas and the entire hippocampus in schizophrenia: a stereological postmortem study. *academic.oup.com*. Geliş tarihi 08 Aralık 2022, gönderen https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article-abstract/42/suppl_1/S4/2413802

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

- Falkai, P., Raabe, F., Bogerts, B., Schneider-Axmann, T., Malchow, B., Tatsch, L., Huber, V., Slapakova, L., Dobrowolny, H., Schmitz, C., Cantuti-Castelvetri, L., Simons, M., Steiner, J., & Schmitt, A. (2020). Association between altered hippocampal oligodendrocyte number and neuronal circuit structures in schizophrenia: a postmortem analysis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 270(4), 413-424. <https://doi.org/10.1007/S00406-019-01067-0>
- Falkai, P., Steiner, J., Malchow, B., Shariati, J., Knaus, A., Bernstein, H. G., Schneider-Axmann, T., Kraus, T., Hasan, A., Bogerts, B., & Schmitt, A. (2016). Oligodendrocyte and interneuron density in hippocampal subfields in schizophrenia and association of oligodendrocyte number with cognitive deficits. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 10(MAR2016). <https://doi.org/10.3389/FNCEL.2016.00078/FULL>
- Fernandez-Enright, F., Andrews, J., ... K. N.-T., & 2014, undefined. (t.y.-a). Novel implications of Lingo-1 and its signaling partners in schizophrenia. *nature.com*. Geliş tarihi 08 Aralık 2022, gönderen <https://www.nature.com/articles/tp2013121>
- Fernandez-Enright, F., Andrews, J., ... K. N.-T., & 2014, undefined. (t.y.-b). Novel implications of Lingo-1 and its signaling partners in schizophrenia. *nature.com*. Geliş tarihi 08 Aralık 2022, gönderen <https://www.nature.com/articles/tp2013121>
- Fernandez-Enright, F., Andrews, J. L., Newell, K. A., Pantelis, C., & Huang, X. F. (2014). Novel implications of Lingo-1 and its signaling partners in schizophrenia. *Translational psychiatry*, 4(1). <https://doi.org/10.1038/TP.2013.121>
- Fernandez-Enright, F., Regeneration, J. A.-N., & 2016, undefined. (t.y.). Lingo-1: a novel target in therapy for Alzheimer's disease? *ncbi.nlm.nih.gov*. Geliş tarihi 08 Aralık 2022, gönderen <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4774240/>
- Fiş, N. P., Bulteni, M. B.-K. P., & 2009, undefined. (t.y.). Development of neurotransmitter systems and their reflections on psychopathology. *avesis.marmara.edu.tr*. Geliş tarihi 08 Aralık 2022, gönderen <https://avesis.marmara.edu.tr/yayin/b1c6b7f1-3a27-454e-acf2-52517c99f2c9/development-of-neurotransmitter-systems-and-their-reflections-on-psychopathology>

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

- Freedman, R. (2003). Schizophrenia. *The New England journal of medicine*, 349(18), 1738-1749. <https://doi.org/10.1056/NEJMRA035458>
- Freud, S. (1999). Pskikopatoloji. İçinde H. Atalay (Ed.), *Pskikopatoloji* (ss. 193-211). Payel Yayınları.
- Freud, S. (2000). Metapsikoloji. İçinde A. Yardımlı (Ed.), *Metapsikoloji* (ss. 43-70). İdea Yayınları.
- Friedman, J. H., & Seeman, P. (2003). Re: Atypical antipsychotics mechanisms of action [1] (multiple letters). *Canadian Journal of Psychiatry*, 48(1), 62-64. <https://doi.org/10.1177/070674370304800112>
- Gard, A., Development, S. P., & 1989, undefined. (t.y.). Oligodendrocyte progenitors isolated directly from developing telencephalon at a specific phenotypic stage: myelinogenic potential in a defined environment. *journals.biologists.com*. Geliş tarihi 08 Aralık 2022, gönderen <https://journals.biologists.com/dev/article-abstract/106/1/119/36433>
- Gard, A. L., & Pfeiffer, S. E. (1990). Two proliferative stages of the oligodendrocyte lineage (A2B5+O4- and O4+GalC-) under different mitogenic control. *Neuron*, 5(5), 615-625. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(90\)90216-3](https://doi.org/10.1016/0896-6273(90)90216-3)
- Gerendasy, D. (1999). Homeostatic tuning of Ca²⁺ signal transduction by members of the calpacitin protein family. *Journal of Neuroscience Research*. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4547\(19991001\)58:1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4547(19991001)58:1)
- Glahn, D. C., Ragland, J. D., Abramoff, A., Barrett, J., Laird, A. R., Bearden, C. E., & Velligan, D. I. (2005). Beyond hypofrontality: A quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Wiley Online Library*, 25(1), 60-69. <https://doi.org/10.1002/hbm.20138>
- Gouvêa-Junqueira, D., Falvella, A. C. B., Antunes, A. S. L. M., Seabra, G., Brandão-Teles, C., Martins-de-Souza, D., & Crunfli, F. (2020). Novel Treatment Strategies Targeting Myelin and Oligodendrocyte Dysfunction in Schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, 11. <https://doi.org/10.3389/FPSYT.2020.00379/FULL>

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

- GrandPré, T., Nakamura, F., Vartanian, T., Nature, S. S.-, & 2000, undefined. (t.y.). Identification of the Nogo inhibitor of axon regeneration as a Reticulon protein. *nature.com*. Geliş tarihi 08 Aralık 2022, gönderen <https://www.nature.com/articles/35000226>
- GrandPré, T., Nakamura, F., Vartanlan, T., & Strittmatter, S. M. (2000). Identification of the Nogo inhibitor of axon regeneration as a Reticulon protein. *Nature*, 403(6768), 439-444. <https://doi.org/10.1038/35000226>
- Guo, H., Baker, G., Hartle, K., Fujiwara, E., Wang, J., Zhang, Y., Xing, J., Lyu, H., Li, X. M., & Chen, J. (2021). Exploratory study on neurochemical effects of low-intensity pulsed ultrasound in brains of mice. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 59(5), 1099-1110. <https://doi.org/10.1007/S11517-021-02351-9/FIGURES/6>
- Gur, R., Bulletin, S. C.-S., & 1999, undefined. (t.y.). Laterality in functional brain imaging studies of schizophrenia. *academic.oup.com*. Geliş tarihi 07 Aralık 2022, gönderen <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article-abstract/25/1/141/1926554>
- Hakak, Y., Walker, J. R., Li, C., Wong, W. H., Davis, K. L., Buxbaum, J. D., Haroutunian, V., & Fienberg, A. A. (2001). Genome-wide expression analysis reveals dysregulation of myelination-related genes in chronic schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(8), 4746-4751. <https://doi.org/10.1073/PNAS.081071198>
- Hall, S., Janelidze, S., Zetterberg, H., Brix, B., Mattsson, N., Surova, Y., Blennow, K., & Hansson, O. (2020). Cerebrospinal fluid levels of neurogranin in Parkinsonian disorders. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 35(3), 513-518. <https://doi.org/10.1002/MDS.27950>
- Han, J., Wang, G., Liu, M., Chai, R., Guo, J., Zhang, F., Lu, C., Zhang, Y., Wang, H., & Zhang, R. (2020). Effects of quetiapine on behavioral changes and expression of myelin proteins in a chronic alcohol dependence rat model. *Behavioural Brain Research*, 385, 112561. <https://doi.org/10.1016/J.BBR.2020.112561>
- Hellwig, K., Kvartsberg, H., Portelius, E., Andreasson, U., Oberstein, T. J., Lewczuk, P., Blennow, K., Kornhuber, J., Maler, J. M., Zetterberg, H., & Spitzer, P. (2015). Neurogranin and YKL-40: independent markers of synaptic degeneration and neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/S13195-015-0161-Y>

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

- Hennekens, C. H., Hennekens, A. R., Hollar, D., & Casey, D. E. (2005). Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *American Heart Journal*, 150(6), 1115-1121. <https://doi.org/10.1016/J.AHJ.2005.02.007>
- Hof, P., Haroutunian, V., Jr, V. F., ... W. B.-B., & 2003, undefined. (t.y.). Loss and altered spatial distribution of oligodendrocytes in the superior frontal gyrus in schizophrenia. *Elsevier*. Geliş tarihi 08 Aralık 2022, gönderen <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322303002373>
- Hoptman, M. J., Nierenberg, J., Bertisch, H. C., Catalano, D., Ardekani, B. A., Branch, C. A., & DeLisi, L. E. (2008). A DTI study of white matter microstructure in individuals at high genetic risk for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 106(2-3), 115-124. <https://doi.org/10.1016/J.SCHRES.2008.07.023>
- Hudson, L. D. (2004). Proteolipid Protein Gene. *Myelin Biology and Disorders*, 1, 401-420. <https://doi.org/10.1016/B978-012439510-7/50069-3>
- Hwang, H., Szucs, M. J., Ding, L. J., Allen, A., Ren, X., Haensgen, H., Gao, F., Rhim, H., Andrade, A., Pan, J. Q., Carr, S. A., Ahmad, R., & Xu, W. (2021). Neurogranin, encoded by the schizophrenia risk gene NRG1, bidirectionally modulates synaptic plasticity via calmodulin-dependent regulation of the neuronal phosphoproteome. *Biological psychiatry*, 89(3), 256. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2020.07.014>
- Işık E. (2006). Güncel Şizofreni. İçinde *Güncel Şizofreni* (C. 1, ss. 63-94). Asimetrik Paralel.
- Işık, E. (2006). Güncel Şizofreni. İçinde *Güncel Şizofreni* (ss. 1-170). Format Matbaacılık.
- Işık, E., Taner, E., & Işık, U. (2008). Güncel Klinik Psikiyatri. İçinde 81-115 (ss. 81-115).
- Jablensky, A. (1997). The 100-year epidemiology of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 28(2-3), 111-125. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(97\)85354-6](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(97)85354-6)
- Jablensky, A. (2000). Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 250(6), 274-285. <https://doi.org/10.1007/S004060070002>

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

- Jablensky, A., Sartorius, N., ... G. E.-P., & 1992, undefined. (1987). Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures A World Health Organization Ten-Country Study. *cambridge.org*, 151. <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine-monograph-supplement/article/schizophrenia-manifestations-incidence-and-course-in-different-cultures-a-world-health-organization-tencountry-study/4C45DDB6CAB367EB9A2DD91E4FEF13C9>
- Jin, L., An, Z., Xu, B., Mu, D., Fu, S., Hu, H., Shi, Y., Luo, X., & Yi, Q. (2019). The association between rs12807809 polymorphism in neurogranin gene and risk of schizophrenia: A meta-analysis. *Medicine*, 98(51). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018518>
- Kalafatakis, I., Papagianni, F., Theodorakis, K., & Karagogeos, D. (2023). Nogo-A and LINGO-1: Two Important Targets for Remyelination and Regeneration. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(5). <https://doi.org/10.3390/IJMS24054479>
- Kaleka, K., Petersen, A., ... M. F.-J. (Journal of, & 2012, undefined. (t.y.). Pull-down of calmodulin-binding proteins. *jove.com*. Geliş tarihi 08 Aralık 2022, gönderen <https://www.jove.com/t/3502/pull-down-of-calmodulin-binding-proteins?amp;&?amp;&>
- Kaneda, Y. (2003). Possible relationship between testosterone and comorbid major depressive episode in male patients with schizophrenia treated with typical antipsychotic medications. *Clinical neuropharmacology*, 26(6), 291-293. <https://doi.org/10.1097/00002826-200311000-00005>
- Kaplan, H., & Saddock, B. (1998). Synopsis of Psychiatry. İçinde *Synopsis of Psychiatry* (18. bs, ss. 456-492). Williams&Wilkins.
- Kaplan, H., & Sadock, B. (2004). Şizofreni. İçinde E. Abay (Ed.), *Kaplan & Sadock Klinik Psikiyatri* (ss. 121-138). Nobel Tıp Kitabevleri.
- Karamustafalıoğlu, K., & Kahraman, N. (2012). *Şizofreni Spektrumu Kişilik Bozukluklar*.
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2), 261-276. <https://doi.org/10.1093/SCHBUL/13.2.261>

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

- Keshavan, M. S., Tandon, R., Boutros, N. N., & Nasrallah, H. A. (2008). Schizophrenia, “just the facts”: What we know in 2008: Part 3: Neurobiology. *Schizophrenia Research*, 106(2-3), 89-107. <https://doi.org/10.1016/J.SCHRES.2008.07.020>
- Kırtaş, Ö. (2007). *Şizofreni Alttiplerinde Serum Nitrik Oksid Düzeyleri ve Klinik Değişkenlerle İlişkisi* [Uzmanlık Tezi]. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi.
- Ko, Y., Jung, S., Joe, S., Lee, C., ... H. J.-, & 2007, undefined. (t.y.). Association between serum testosterone levels and the severity of negative symptoms in male patients with chronic schizophrenia. *Elsevier*. Geliş tarihi 08 Aralık 2022, gönderen <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306453007000340>
- Kokaçya, M. (2010). *Semptomatik remisyonda olan ve olmayan şizofreni hastalarının yaşam kalitelerinin karşılaştırılması* [Tıpta uzmanlık tezi]. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi.
- Köroğlu, E. (1996). Şizofreni. *İçinde Psikiyatri* 7 (ss. 239-272).
- Köroğlu, E. (2004). Psikozoloji Tanımlayıcı Klinik Psikiyatri. *İçinde Psikozoloji Tanımlayıcı Klinik Psikiyatri*. Hekimler Yayın Birliği.
- Köroğlu, E., & Güleç, C. (2007). Psikiyatri Temel Kitabı . *İçinde Psikiyatri Temel Kitabı* (2. bs, ss. 184-204). Hekimler Yayın Birliği.
- Kranaster, L., Blennow, K., Zetterberg, H., & Sartorius, A. (2017). Electroconvulsive therapy does not alter the synaptic protein neurogranin in the cerebrospinal fluid of patients with major depression. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria :1996)*, 124(12), 1641-1645 <https://doi.org/10.1007/S00702-017-1802-Z>
- Krucker, T., Siggins, G. R., Mcnamara, R. K., Lindsley, K. A., Dao, A., Allison, D. W., De Lecea, L., Lovenberg, T. W., Sutcliffe, J. G., & Gerendasy, D. D. (2002). Targeted disruption of RC3 reveals a calmodulin-based mechanism for regulating metaplasticity in the hippocampus. *Soc Neuroscience*. <https://www.jneurosci.org/content/22/13/5525.short>
- Kültür, S., Mete, L., & Erol, A. (2007). Şizofreni. *İçinde E. Köroğlu & C. Güleç (Ed.), Psikiyatri Temel Kitabı* (2. bs, ss. 184-204). HYB Basım Yayın.

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

Kültür, S., Mete, L., Köroğlu, E., & Güleç, C. (1997). Psikiyatri Temel Kitabı. İçinde *Psikiyatri Temel Kitabı* (ss. 321-353). Hekimler Yayın Birliği.

Kvartsberg, H., Duits, F. H., Ingelsson, M., Andreasen, N., Ohrfelt, A. €, Andersson, K., Brinkmalm, G., Lannfelt, L., Minthon, L., Hansson, O., Andreasson, U., Teunissen, C. E., Scheltens, P., van der Flier, W. M., Zetterberg, H., Portelius, E., & Blennow, K. (2015). Cerebrospinal fluid levels of the synaptic protein neurogranin correlates with cognitive decline in prodromal Alzheimer's disease. *Elsevier*, 11(10), 1180-1190. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.10.009>

Lake, E. M. R., Steffler, E. A., Rowley, C. D., Sehmbi, M., Minuzzi, L., Frey, B. N., & Bock, N. A. (2017). Altered intracortical myelin staining in the dorsolateral prefrontal cortex in severe mental illness. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 267(5), 369-376. <https://doi.org/10.1007/S00406-016-0730-5>

Lencz, T., Smith, C., Auther, A., Research, B. C.-S., & 2003, undefined. (t.y.). Severity of baseline positive symptoms predicts psychosis in adolescents prodromal for schizophrenia. *infona.pl*. Geliş tarihi 08 Aralık 2022, gönderen <https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.elsevier-354852ed-3573-3f7a-b45e-f3d5a2406fe4>

Lewine, R., Burbach, D., Psychiatry, H. M.-A. journal of, & 1984, undefined. (t.y.). Effect of Diagnostic Criteria on the Ratio of. *academia.edu*. Geliş tarihi 08 Aralık 2022, gönderen <https://www.academia.edu/download/87072778/ajp.141.1.8420220606-1-uo9jud.pdf>

Lewis, D., Hashimoto, T., Neuroscience, D. V.-N. R., & 2005, undefined. (t.y.). Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *nature.com*. Geliş tarihi 08 Aralık 2022, gönderen <https://www.nature.com/articles/nrn1648>

Lu, C., Dong, L., Zhou, H., Li, Q., Huang, G., Bai, S. J., & Liao, L. (2018). G-Protein-Coupled Receptor Gpr17 Regulates Oligodendrocyte Differentiation in Response to Lysolecithin-Induced Demyelination. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/S41598-018-22452-0>

Ma, C., Wu, Y., Liu, X., He, Y., Jia, Y., Chen, P., Yin, D., Ning, Y., Xing, G., Sun, Z., & Jia, H. (2021). Shi-Zhen-An-Shen Decoction, a Herbal Medicine That Reverses Cuprizone-Induced Demyelination and Behavioral Deficits in Mice Independent of the Neuregulin-1 Pathway. *Neural Plasticity*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/8812362>

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

- Ma, Q., Wang, D., Li, Y., Yang, H., Li, Y., Wang, J., Li, J., Sun, J., & Liu, J. (2022). Activation of A2B adenosine receptor protects against demyelination in a mouse model of schizophrenia. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 23(6). <https://doi.org/10.3892/ETM.2022.11323>
- Madeira, C., Alheira, F. v., Calcia, M. A., Silva, T. C. S., Tannos, F. M., Vargas-Lopes, C., Fisher, M., Goldenstein, N., Brasil, M. A., Vinogradov, S., Ferreira, S. T., & Panizzutti, R. (2018). Blood Levels of Glutamate and Glutamine in Recent Onset and Chronic Schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, 9. <https://doi.org/10.3389/FPSYT.2018.00713/FULL>
- Maier, W., Zobel, A., Psychiatry, M. W.-C. O. in, & 2006, undefined. (t.y.). Schizophrenia and bipolar disorder: differences and overlaps. *journals.lww.com*. Geliş tarihi 07 Aralık 2022, gönderen https://journals.lww.com/co-psychiatry/Fulltext/2006/03000/Schizophrenia_and_bipolar_disorder_differen
[ces.9.aspx?casa_token=J-co3EE5iW8AAAAA:sLqW9QIV29lIXZEik7CjqXetVh4mGG--](https://journals.lww.com/co-psychiatry/Fulltext/2006/03000/Schizophrenia_and_bipolar_disorder_differen)
[puMESnjMjxb5Iq1Fiw-1u2AT1J9w16Sk8tQWFPOalcce3h4grVK](https://journals.lww.com/co-psychiatry/Fulltext/2006/03000/Schizophrenia_and_bipolar_disorder_differen)
- Martins-de-Souza, D. (2010). Proteome and transcriptome analysis suggests oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia. *Journal of psychiatric research*, 44(3), 149-156. <https://doi.org/10.1016/J.JPSYCHIRES.2009.07.007>
- Martins-de-Souza, D., Gattaz, W., ... A. S.-J. of psychiatric, & 2009, undefined. (t.y.). Proteomic analysis of dorsolateral prefrontal cortex indicates the involvement of cytoskeleton, oligodendrocyte, energy metabolism and new potential markers. *Elsevier*. Geliş tarihi 08 Aralık 2022, gönderen <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022395608002501>
- Martins-De-Souza, D., Gattaz, W. F., Schmitt, A., Rewerts, C., Marangoni, S., Novello, J. C., MacCarrone, G., Turck, C. W., & Dias-Neto, E. (2009). Alterations in oligodendrocyte proteins, calcium homeostasis and new potential markers in schizophrenia anterior temporal lobe are revealed by shotgun proteome analysis. *Journal of Neural Transmission*, 116(3), 275-289. <https://doi.org/10.1007/S00702-008-0156-Y>
- Martzen, M. R., & Slemmon, J. R. (1995). The Dendritic Peptide Neurogranin Can Regulate a Calmodulin-Dependent Target. *Journal of Neurochemistry*, 64(1), 92-100. <https://doi.org/10.1046/J.1471-4159.1995.64010092.X>

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

- Mauney, S. A., Pietersen, C. Y., Sonntag, K. C., & Woo, T. U. W. (2015). Differentiation of oligodendrocyte precursors is impaired in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 169(1-3), 374-380. <https://doi.org/10.1016/J.SCHRES.2015.10.042>
- McGrath, J. J., & Richards, L. J. (2009). Why Schizophrenia Epidemiology Needs Neurobiology—and Vice Versa. *Schizophrenia Bulletin*, 35(3), 577-581. <https://doi.org/10.1093/SCHBUL/SBP004>
- McGrath, J., Saha, S., Welham, J., El Saadi, O., 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(1), 1-22. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-2-13/COMMENTS>
- Mingorance-Le Meur, A., Zheng, B., Soriano, E., & Del Río, J. A. (2007). Involvement of the myelin-associated inhibitor Nogo-A in early cortical development and neuronal maturation. *Cerebral Cortex*, 17(10), 2375-2386. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHL146>
- Miyakawa, T., Sumiyoshi, S., Deshimaru, M., Suzuki, T., Tomonari, H., Yasuoka, F., & Tatetsu, S. (1972). Electron microscopic study on schizophrenia - Mechanism of pathological changes. *Acta Neuropathologica*, 20(1), 67-77. <https://doi.org/10.1007/BF00687903>
- Moradbeygi, K., Parviz, M., ... H. R.-I. J. of, & 2021, undefined. (t.y.). Anti-LINGO-1 improved remyelination and neurobehavioral deficit in cuprizone-induced demyelination. *ncbi.nlm.nih.gov*. Geliş tarihi 08 Aralık 2022, gönderen <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8528247/>
- Morozova, A., Zorkina, Y., Pavlov, K., Pavlova, O., Abramova, O., Ushakova, V., Mudrak, A. V., Zozulya, S., Otman, I., Sarmanova, Z., Klyushnik, T., Reznik, A., Kostyuk, G., & Chekhonin, V. (2021). Associations of Genetic Polymorphisms and Neuroimmune Markers With Some Parameters of Frontal Lobe Dysfunction in Schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 655178. <https://doi.org/10.3389/FPSYT.2021.655178/FULL>
- Moscarello, M. A. (1997). Myelin Basic Protein, the “Executive” Molecule of the Myelin Membrane. *Cell Biology and Pathology of Myelin*, 13-25. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-5949-8_2

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

- Naylor, G., Smith, A., disorders, D. B.-S.-... of affective, & 1985, undefined. (t.y.). Trace elements in manic depressive psychosis. *Elsevier*. Geliş tarihi 08 Aralık 2022, gönderen <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0165032785900357>
- Nishiyama, A., Lin, X.-H., Giese, N., Heldin, C.-H., & Stallcup, W. B. (1996). Co-localization of NG2 proteoglycan and PDGF α -receptor on O2A progenitor cells in the developing rat brain. *Wiley Online Library*, 43, 315-330. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4547\(19960201\)43:3<299::AID-JNR5>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4547(19960201)43:3<299::AID-JNR5>3.0.CO;2-E)
- Norton, W. T., & Poduslo, S. E. (1973). MYELINATION IN RAT BRAIN: CHANGES IN MYELIN COMPOSITION DURING BRAIN MATURATION. *Journal of Neurochemistry*, 21(4), 759-773. <https://doi.org/10.1111/J.1471-4159.1973.TB07520.X>
- Novak, G., Kim, D., Seeman, P., & Talerico, T. (2002). Schizophrenia and Nogo: Elevated mRNA in cortex, and high prevalence of a homozygous CAA insert. *Molecular Brain Research*, 107(2), 183-189. [https://doi.org/10.1016/S0169-328X\(02\)00492-8](https://doi.org/10.1016/S0169-328X(02)00492-8)
- Novak, G., & Talerico, T. (2006). Nogo A, B and C expression in schizophrenia, depression and bipolar frontal cortex, and correlation of Nogo expression with CAA/TATC polymorphism in 3'-UTR. *Brain Research*, 1120(1), 161-171. <https://doi.org/10.1016/J.BRAINRES.2006.08.071>
- Ochoa, S., Usall, J., Villalta-Gil, V., ... M. V.-T. E. journal, & 2006, undefined. (t.y.). Influence of age at onset on social functioning in outpatients with schizophrenia. *SciELO Espana*. Geliş tarihi 07 Aralık 2022, gönderen https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0213-61632006000300003&script=sci_arttext&tlng=pt
- Oertle, T., Van Der Haar, M. E., Bandtlow, C. E., Robeva, A., Burfeind, P., Buss, A., Huber, A. B., Simonen, M., Schnell, L., Brösamle, C., Kaupmann, K., Vallon, R., & Schwab, M. E. (2003). Nogo-A inhibits neurite outgrowth and cell spreading with three discrete regions. *Soc Neuroscience*. <https://www.jneurosci.org/content/23/13/5393.short>

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

- Ota, V. K., Noto, C., Santoro, M. L., Spindola, L. M., Gouvea, E. S., Carvalho, C. M., Santos, C. M., Xavier, G., Higuchi, C. H., Yonamine, C., Moretti, P. N., Abílio, V. C., Hayashi, M. A. F., Brietzke, E., Gadelha, A., Cordeiro, Q., Bressan, R. A., & Belangero, S. I. (2015). Increased expression of NDEL1 and MBP genes in the peripheral blood of antipsychotic-naïve patients with first-episode psychosis. *European Neuropsychopharmacology*, 25(12), 2416-2425. <https://doi.org/10.1016/J.EURONEURO.2015.09.013>
- Ozcan, D., Erkan, M., neuroscience, R. B. psychiatry and clinical, & 2003, undefined. (2003). Gonadal hormones in schizophrenia and mood disorders. *Springer*, 253(4), 193-196. <https://doi.org/10.1007/s00406-003-0424-7>
- Özalp Balım, E. (t.y.). Early Onset Schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 4(1), 60-70.
- Öztürk MO. (2004). *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları* (C. 10, ss. 217-279). Nobel Tıp Kitapevleri.
- Pantelis, C., Velakoulis, D., McGorry, P., Lancet, S. W.-T., & 2003, undefined. (t.y.). Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Elsevier*. Geliş tarihi 08 Aralık 2022, gönderen <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673603123239>
- Parlapani, E., Schmitt, A., Erdmann, A., research, H. B.-B., & 2009, undefined. (t.y.). Association between myelin basic protein expression and left entorhinal cortex pre-alpha cell layer disorganization in schizophrenia. *Elsevier*. Geliş tarihi 08 Aralık 2022, gönderen <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006899309018812>
- Parshukova, D. A., Smirnova, L. P., Kornetova, E. G., Semke, A. V., Buneva, V. N., Ivanova, S. A., & Reschke, C. R. (2020). IgG-Dependent Hydrolysis of Myelin Basic Protein of Patients with Different Courses of Schizophrenia. *Journal of immunology research*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/8986521>
- Pernet, V., Joly, S., Christ, F., Dimou, L., & Schwab, M. E. (2008). Nogo-A and myelin-associated glycoprotein differently regulate oligodendrocyte maturation and myelin formation. *Soc Neuroscience*, 28(29), 7435-7444. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0727-08.2008>

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

- Petrasek, T., Prokopova, I., Sladek, M., Weissova, K., Vojtechova, I., Bahník, S., Zemanova, A., Schöning, K., Berger, S., Tews, B., Bartsch, D., Schwab, M. E., Sumova, A., & Stuchlik, A. (2014). Nogo-A-deficient Transgenic Rats Show Deficits in Higher Cognitive Functions, Decreased Anxiety, and Altered Circadian Activity Patterns. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8(MAR). <https://doi.org/10.3389/FNBEH.2014.00090>
- Pohlan, J., Leidel, B. A., & Lindner, T. (2020). Neurogranin. *Biomarkers for Traumatic Brain Injury*, 211-219. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816346-7.00015-4>
- Prichard, L., Deloulme, J., Chemistry, D. S.-J. of B., & 1999, undefined. (t.y.). Interactions between neurogranin and calmodulin in vivo. *ASBMB*. Geliş tarihi 08 Aralık 2022, gönderen [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(19\)87460-4/abstract](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(19)87460-4/abstract)
- Psikiyatri, A. Ü.-K., & 2008, undefined. (t.y.). Şizofreninin erken döneminde klinik özellikler ve tedavi ilkeleri. *evreninsirlari.net*. Geliş tarihi 08 Aralık 2022, gönderen http://evreninsirlari.net/dosyalar/150_s03_03.pdf
- Raabe, F. J., Galinski, S., Papiol, S., Falkai, P. G., Schmitt, A., & Rossner, M. J. (2018). Studying and modulating schizophrenia-associated dysfunctions of oligodendrocytes with patient-specific cell systems. *npj Schizophrenia* 2018 4:1, 4(1), 1-11. <https://doi.org/10.1038/s41537-018-0066-4>
- Raedler, T., Bymaster, F., Tandon, R., psychiatry, D. C.-..., & 2007, undefined. (t.y.). Towards a muscarinic hypothesis of schizophrenia. *nature.com*. Geliş tarihi 08 Aralık 2022, gönderen <https://www.nature.com/articles/4001924>
- Raine, C. S. (1977). Morphological Aspects of Myelin and Myelination. *Myelin*, 1-49. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-7514-6_1
- Remnestål, J., Remnestål, R., Just, D., Mitsios, N., Fredolini, C., Mulder, J., Schwenk, J. M., Uhí En, M., Kultima, K., Ingelsson, M., Kilander, L., Lannfelt, L., Nellgård, B., Nellgård, N., Zetterberg, H., Blennow, K., Nilsson, P., & " Aggmark-M ° Anberg, A. H. (2016). CSF profiling of the human brain enriched proteome reveals associations of neuromodulin and neurogranin to Alzheimer's disease. *Wiley Online Library*, 10(12), 1242-1253. <https://doi.org/10.1002/prca.201500150>

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

- Riecher-Rössler, A., Fätkenheuer, B., Löffler, W., Maurer, K., & Häfner, H. (1992). Is age of onset in schizophrenia influenced by marital status? - Some remarks on the difficulties and pitfalls in the systematic testing of a “simple” question. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 27(3), 122-128. <https://doi.org/10.1007/BF00788757>
- Riecher-Rössler, A., Häfner, H., ... M. S.-S., & 1994, undefined. (2016). Can estradiol modulate schizophrenic symptomatology? *academic.oup.com*. <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article-abstract/20/1/203/1941902>
- Roach, A., Boylan, K., Horvath, S., Prusiner, S., Cell, L. H., & 1983, undefined. (t.y.). Characterization of cloned cDNA representing rat myelin basic protein: absence of expression in brain of shiverer mutant mice. *Elsevier*. Geliş tarihi 08 Aralık 2022, gönderen <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0092867483905366>
- Rose, E. J., Morris, D. W., Fahey, C., Robertson, I. H., Greene, C., O'doherty, J., Newell, F. N., Garavan, H., Mcgrath, J., Bokde, A., Tropea, D., Gill, M., Corvin, A. P., & Donohoe, G. (t.y.). The effect of the neurogranin schizophrenia risk variant rs12807809 on brain structure and function. *cambridge.org*, 15, 2012. <https://doi.org/10.1017/thg.2012.7>
- Saha, S., Chant, D., Welham, J., & McGrath, J. (2005a). A Systematic Review of the Prevalence of Schizophrenia. *PLOS Medicine*, 2(5), e141. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.0020141>
- Saha, S., Chant, D., Welham, J., & McGrath, J. (2005b). A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Medicine*, 2(5), 0413-0433. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.0020141>
- Sahu, R., Mehan, S., Kumar, S., Prajapati, A., Alshammari, A., Alharbi, M., Assiri, M. A., & Narula, A. S. (2022). Effect of alpha-mangostin in the prevention of behavioural and neurochemical defects in methylmercury-induced neurotoxicity in experimental rats. *Toxicology Reports*, 9, 977. <https://doi.org/10.1016/J.TOXREP.2022.04.023>
- Santillo, affiliations A., Fatouros-Bergman, H., Schizophrenia Project Consortium, K., Jönsson, E. G., & Engberg, G. (t.y.). Neurogranin as a potential synaptic marker in the cerebrospinal fluid of patients with a first episode psychosis. *discovery.ucl.ac.uk*. Geliş tarihi 08 Aralık 2022, gönderen <https://discovery.ucl.ac.uk/id/eprint/10073494/3/Zetterberg%20Santillo.pdf>

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

- Schmitt, A., Steyskal, C., Bernstein, H. G., Schneider-Axmann, T., Parlapani, E., Schaeffer, E. L., Gattaz, W. F., Bogerts, B., Schmitz, C., & Falkai, P. (2009). Stereologic investigation of the posterior part of the hippocampus in schizophrenia. *Acta neuropathologica*, 117(4), 395-407. <https://doi.org/10.1007/S00401-008-0430-Y>
- Schuckit MA. (2007). Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar. İçinde Sadock BJ & Sadock VA (Ed.), *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry* (8. bs, ss. 1329-1512). Güneş kitabevi.
- Scolding, N. J., Frith, S., Linington, C., Morgan, B. P., Campbell, A. K., & Compston, D. A. S. (1989). Myelin-oligodendrocyte glycoprotein (MOG) is a surface marker of oligodendrocyte maturation. *Journal of Neuroimmunology*, 22(3), 169-176. [https://doi.org/10.1016/0165-5728\(89\)90014-3](https://doi.org/10.1016/0165-5728(89)90014-3)
- Shao, Y., Ding, J., He, Q. xiong, Ma, Q. rui, Liu, Q., Zhang, C., Lv, H. wen, & Liu, J. (2020). Effect of Sox10 on remyelination of the hippocampus in cuprizone-induced demyelinated mice. *Brain and Behavior*, 10(6). <https://doi.org/10.1002/BRB3.1623>
- Sinibaldi, L., De Luca, A., Bellacchio, E., Conti, E., Pasini, A., Paloscia, C., Spalletta, G., Caltagirone, C., Pizzuti, A., & Dallapiccola, B. (2004). Mutations of the Nogo-66 receptor (RTN4R) gene in schizophrenia. *Wiley Online Library*, 24(6), 534-535. <https://doi.org/10.1002/humu.9292>
- Smedfors, G., Olson, L., & Karlsson, T. E. (2018a). A Nogo-Like Signaling Perspective from Birth to Adulthood and in Old Age: Brain Expression Patterns of Ligands, Receptors and Modulators. *Frontiers in molecular neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/FNMOL.2018.00042>
- Smedfors, G., Olson, L., & Karlsson, T. E. (2018b). A Nogo-Like Signaling Perspective from Birth to Adulthood and in Old Age: Brain Expression Patterns of Ligands, Receptors and Modulators. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/FNMOL.2018.00042>
- Soygür, H., Alptekin, K., ... E. A.-Baskı. T. P., & 2007, undefined. (t.y.). Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar. 1. *psikiyatri.org.tr*. Geliş tarihi 07 Aralık 2022, gönderen https://psikiyatri.org.tr/uploadFiles/publicationsFile/file/2852013134227-15_sizofrenivepsikozlar.pdf

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

- Söylemezoğlu, Ü., & Cansever, A. (1999). Şizofreni tedavisinde psikososyal yaklaşımlar. *Psikiyatri Dünyası*, 96-103.
- Stahl, M. (2015). Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi . İçinde T. Alkın (Ed.), *Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi* . İstanbul Tıp Kitabevi.
- Stangel, M., & Hartung, H. P. (2002). Remyelinating strategies for the treatment of multiple sclerosis. *Progress in Neurobiology*, 68(5), 361-376. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(02\)00105-3](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(02)00105-3)
- Stone, J., ... P. M.-J. of, & 2007, undefined. (2007). Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia—a synthesis and selective review. *journals.sagepub.com*, 21(4), 440-452. <https://doi.org/10.1177/0269881106073126>
- Sullivan, J. M., Grant, C. A., Reker, A. N., Nahar, L., Goeders, N. E., & Nam, H. W. (2019). Neurogranin regulates sensorimotor gating through cortico-striatal circuitry. *Neuropharmacology*, 150, 91-99. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPHARM.2019.03.021>
- Sullivan, P. F. (2005). The Genetics of Schizophrenia. *PLoS Medicine*, 2(7), 0614-0618. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.0020212>
- Sun, Z. yu, Gu, L. H., Ma, D. lei, Wang, M. yang, Yang, C. cui, Zhang, L., Li, X. min, Zhang, J. wen, & Li, L. (2021). Behavioral and neurobiological changes in a novel mouse model of schizophrenia induced by the combination of cuprizone and MK-801. *Brain Research Bulletin*, 174, 141-152. <https://doi.org/10.1016/J.BRAINRESBULL.2021.06.007>
- Szemle, Z. J.-I., & 2019, undefined. (t.y.). Tracing trace elements in mental functions. *europemc.org*. Geliş tarihi 08 Aralık 2022, gönderen <https://europemc.org/article/med/31834680>
- Takahashi, N., Sakurai, T., Davis, K., neurobiology, J. B.-P. in, & 2011, undefined. (t.y.). Linking oligodendrocyte and myelin dysfunction to neurocircuitry abnormalities in schizophrenia. *Elsevier*. Geliş tarihi 08 Aralık 2022, gönderen <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301008210001693>

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

- Taneli, S., & Taneli, Y. (2007). Çocuk ve Ergenlerde Şizofreni. İçinde A. Aysev & I. Taner (Ed.), *Çocuk Ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kitabı* (C. 1, ss. 349-357). Asimetrik Paralel.
- Taylor, S., Srinivasan, B., ... R. W.-M. brain, & 2003, undefined. (t.y.). Glutamate stimulates neurotrophin expression in cultured Müller cells. *Elsevier*. Geliş tarihi 08 Aralık 2022, gönderen <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169328X03000305>
- Thallmair, M., Metz, G. A. S., Z'Graggen, W. J., Raineteau, O., Kartje, G. L., & Schwab, M. E. (1998). Neurite growth inhibitors restrict plasticity and functional recovery following corticospinal tract lesions. *Nature Neuroscience*, 1(2), 124-131. <https://doi.org/10.1038/373>
- Tien, A., Psychiatry, W. E.-A. of G., & 1992, undefined. (t.y.). Psychopathologic precursors and sociodemographic risk factors for the schizophrenia syndrome. *jamanetwork.com*. Geliş tarihi 08 Aralık 2022, gönderen <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/article-abstract/495618>
- Tkachev, D., Mimmack, M. L., Ryan, M. M., Wayland, M., Freeman, T., Jones, P. B., Starkey, M., Webster, M. J., Yolken, R. H., & Bahn, S. (2003). Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. *Lancet*, 362(9386), 798-805. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14289-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14289-4)
- Tkachev, D., Mimmack, M., Ryan, M., Lancet, M. W.-T., & 2003, undefined. (t.y.). Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. *Elsevier*. Geliş tarihi 08 Aralık 2022, gönderen <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673603142894>
- Uranova, N., Vikhreva, O., ... V. R.-S., & 2011, undefined. (t.y.). Ultrastructural alterations of myelinated fibers and oligodendrocytes in the prefrontal cortex in schizophrenia: a postmortem morphometric study. *hindawi.com*. Geliş tarihi 08 Aralık 2022, gönderen <https://www.hindawi.com/journals/schizort/2011/325789/>
- Uranova, N., Vostrikov, V., ... D. O.-S., & 2004, undefined. (t.y.). Oligodendroglial density in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders: a study from the Stanley Neuropathology Consortium. *Elsevier*. Geliş tarihi 08 Aralık 2022, gönderen <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920996403001816>

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

- Vikhreva, O., Rakhmanova, V., ... D. O.-S., & 2016, undefined. (t.y.). Ultrastructural alterations of oligodendrocytes in prefrontal white matter in schizophrenia: a post-mortem morphometric study. *Elsevier*. Geliş tarihi 08 Aralık 2022, gönderen <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920996416301736>
- Wälchli, T., Pernet, V., Weinmann, O., Shiu, J. Y., Guzik-Kornacka, A., Decrey, G., Yüksel, D., Schneider, H., Vogel, J., Ingber, D. E., Vogel, V., Frei, K., & Schwab, M. E. (2013). Nogo-A is a negative regulator of CNS angiogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(21). <https://doi.org/10.1073/PNAS.1216203110>
- Walters, J., O'Donovan, M., & Owen, M. (2011). The genetics of schizophrenia. İçinde W. Gaebel (Ed.), *Schizophrenia Current Science and Clinical Practice* (ss. 109-134). John Wiley & Sons Ltd.
- Wang, X., Chun, S. J., Treloar, H., Vartanian, T., Greer, C. A., & Strittmatter, S. M. (2002). Localization of Nogo-A and Nogo-66 receptor proteins at sites of axon-myelin and synaptic contact. *Journal of Neuroscience*, 22(13), 5505-5515. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-13-05505.2002>
- Weil, M., Möbius, W., Winkler, A., Ruhwedel, T., reports, C. W.-C., & 2016, undefined. (t.y.). Loss of myelin basic protein function triggers myelin breakdown in models of demyelinating diseases. *Elsevier*. Geliş tarihi 08 Aralık 2022, gönderen <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124716307276>
- Weinberger, D., Egan, M., Bertolino, A., psychiatry, J. C.-..., & 2001, undefined. (t.y.). Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Elsevier*. Geliş tarihi 07 Aralık 2022, gönderen https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322301012525?casa_token=RnP1gug0FQIAAAAAA:7gWFsjyDwrtqFHxb0taswNPV_QjZX---C_wT2S88I2LKfzV_yE3PW77wkrVF4sGxb55cngS2Zw
- Willi, R., & Schwab, M. E. (2013). Nogo and Nogo receptor: Relevance to schizophrenia? *Neurobiology of Disease*, 54, 150-157. <https://doi.org/10.1016/J.NBD.2013.01.011>

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

- Willi, R., Weinmann, O., Winter, C., Klein, J., Sohr, R., Schnell, L., Yee, B. K., Feldon, J., & Schwab, M. E. (2010). Constitutive genetic deletion of the growth regulator nogo-A induces schizophrenia-related endophenotypes. *Journal of Neuroscience*, 30(2), 556-567. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4393-09.2010>
- Wong, A., Reviews, H. V. T.-N. & B., & 2003, undefined. (t.y.). Schizophrenia: from phenomenology to neurobiology. *Elsevier*. Geliş tarihi 08 Aralık 2022, gönderen <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763403000356>
- Wright, I. C., Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P. W. R., David, A. S., Murray, R. M., & Bullmore, E. T. (2000). Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157(1), 16-25. <https://doi.org/10.1176/AJP.157.1.16>
- Xiang, Y., Xin, J., Le, W., & Yang, Y. (2020). Neurogranin: A Potential Biomarker of Neurological and Mental Diseases. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/FNAGI.2020.584743/FULL>
- Xiong, P., Zeng, Y., Wu, Q., Huang, D. X. H., Zainal, H., Xu, X., Wan, J., Xu, F., & Lu, J. (2014). Combining serum protein concentrations to diagnose schizophrenia: a preliminary exploration. *The Journal of clinical psychiatry*, 75(8), e794-e801. <https://doi.org/10.4088/JCP.13M08772>
- Xu, Z., Adilijiang, A., Wang, W., You, P., Lin, D., Li, X., & He, J. (2019). Arecoline attenuates memory impairment and demyelination in a cuprizone-induced mouse model of schizophrenia. *Neuroreport*, 30(2), 134. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001172>
- Yüksel, N. (2001). Ruhsal Hastalıklar. İçinde *Ruhsal Hastalıklar* (ss. 256-303). Çizgi Tıp Yayınevi.
- Zhabotinsky, A. M., Camp, R. N., Epstein, I. R., & Lisman, J. E. (2006). Role of the neurogranin concentrated in spines in the induction of long-term potentiation. *Soc Neuroscience*. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0729-06.2006>
- Zhang, R., He, J., Zhu, S., Zhang, H., Wang, H., Adilijiang, A., Kong, L., Wang, J., Kong, J., Tan, Q., & Li, X. M. (2012). Myelination deficit in a phencyclidine-induced neurodevelopmental model of schizophrenia. *Brain Research*, 1469, 136-143. <https://doi.org/10.1016/J.BRAINRES.2012.06.003>

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

- Zhang, Y., Gong, X., Yin, Z., Cui, L., Yang, J., Wang, P., Zhou, Y., Jiang, X., Wei, S., Wang, F., & Tang, Y. (2019). Association between NRG1 gene polymorphism and resting-state hippocampal functional connectivity in schizophrenia. *BMC psychiatry*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/S12888-019-2088-5>
- Zhong, L., Brown, J., Kramer, A., Kaleka, K., Petersen, A., Krueger, J. N., Florence, M., Muelbl, M. J., Battle, M., Murphy, G. G., Olsen, C. M., & Gerges, N. Z. (2015). Increased Prefrontal Cortex Neurogranin Enhances Plasticity and Extinction Learning. *The Journal of Neuroscience*, 35(19), 7503. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0274-15.2015>
- Zhong, L., & Gerges, N. Z. (2012). Neurogranin targets calmodulin and lowers the threshold for the induction of long-term potentiation. *PLoS ONE*, 7(7). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0041275>
- Zhou, J., Zhou, D., Yan, T., Chen, W., Xie, H., & Xiong, Y. (2022). Association between CpG island DNA methylation in the promoter region of RELN and positive and negative types of schizophrenia. *The Journal of International Medical Research*, 50(5), 1-10. <https://doi.org/10.1177/03000605221100345>
- Zhou, Y., Dong, F., Lanz, T. A., Reinhart, V., Li, M., Liu, L., Zou, J., Xi, H. S., & Mao, Y. (2018). Interactome analysis reveals ZNF804A, a schizophrenia risk gene, as a novel component of protein translational machinery critical for embryonic neurodevelopment. *Molecular Psychiatry*, 23(4), 952. <https://doi.org/10.1038/MP.2017.166>