





DERLEME/REVIEW

Şizofreni Patogenezinde Nörokimyasal, Nöroenflamatuar ve Nörofizyolojik Dinamikler

Neurochemical, Neuroinflammatory and Neurophysiological Dynamics in The Pathogenesis of Schizophrenia

Cansu Sevinçli Bayram¹ , Türker Ergüzel¹ 

¹Üsküdar Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsünde Psikoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

ABSTRACT

Schizophrenia is a polygenetic and multifactorial neurodegenerative disease characterized by positive and negative symptoms and cognitive disorders. Considering its chronopathology, it is usually not diagnosed in the prodromal period due to the first psychosis occurring in adulthood. It is aimed to evaluate the relationship between genetic predisposition, epigenetic effects, inflammation, neurotrophic factors, oxidative stress, neurochemical and neurodevelopmental hypotheses and existing biomarkers from a holistic perspective. In this study, neuroimaging methods, blood and CSF values, animal experiments, genomic findings and epigenetic studies shaped by phenotype were analyzed. Hereditary factors, intrauterine developmental anomalies, congenital malformations, prenatal and postnatal stressor factors or exposure to infection are thought to play a role in the formation of the disease by affecting neurodevelopmental processes and brain plasticity. It is stated that cytokine irregularities and imbalances of neurotrophic factors, mitochondrial dysfunction, excessive synaptic pruning may cause dysregulation in oligodendrocytes, microglia and astrocytes. It is stated that oxidative stress factors and neuroinflammation affect neurochemical transmission. According to histological findings, abnormalities occurring in the premorbid period cause functional and structural changes in the brain. It is stated that it is important for candidate markers to reflect the pathological process rather than being epiphenomenal in determining the causal mechanisms related to the pathophysiology of the disease.

Keywords: Schizophrenia, pathophysiology, neurochemistry, neuroinflammation, biomarker,

ÖZET

Şizofreni, pozitif ve negatif semptomlar ile bilişsel bozukluklarla karakterize olmuş poligenetik ve multifaktöriyel bir nörodejeneratif hastalıktır. Kronopatolojisi göz önüne alındığında genellikle ilk psikozun yetişkinlikte ortaya çıkması nedeniyle prodromal dönemde teşhis edilememektedir. Genetik yatkınlık, epigenetik etkiler, enflamasyon, nörotrofik faktörler, oksidatif stres, nörokimyasal ve nörogelişimsel hipotezler ile mevcut biyobelirteçler arasındaki ilişkililiği holistik perspektiften değerlendirme hedeflenmektedir. Bu çalışmada nörogörüntüleme yöntemleri, kan ve BOS değerleri, hayvan deneyleri, genomik bulgular ve fenotip ile şekillenen epigenetik araştırmalar analiz edilmiştir. Kalıtsal faktörler, intrauterin gelişim anomalileri, konjenital malformasyonlar, doğum öncesi ve sonrası stresör etkenler ya da enfeksiyona maruziyetin nörogelişimsel süreçleri, beyin plastisitesini etkileyerek hastalığın oluşumunda yer aldığı düşünülmektedir. Sitokin düzensizlikleri ve nörotrofik faktörlerin dengesizlikleri, mitokondriyal disfonksiyon, aşırı sinaptik budamanın oligodendrosit, mikroglia ve astrositlerde disregülasyona neden olabileceği belirtilmektedir. Oksidatif stres faktörleri ve nöroenflamasyonun, nörokimyasal transmisyonu etkilediğine yer verilmektedir. Histolojik bulgulara göre premorbid dönemde meydana gelen anormallikler, beyinde işlevsel ve yapısal değişimler oluşturmaktadır. Hastalığın patofizyolojisine ilişkin nedensel mekanizmaların belirlenmesinde aday belirteçlerin epifenomen olmasının ötesinde patolojik süreci yansıttığının önemli olduğu ifade edilmektedir. Prodromal, tanısal, tedaviye yönelik belirteçlerin gelişmesi ve hastalığın patofizyolojisinin aydınlatılması için boylamsal çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu bağlamda, literatürdeki bulguların ve hipotezlerin bütüncül ve ilişkişel bir şekilde değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Anahtar kelimeler: Şizofreni, patofizyoloji, nörokimyasal, nöroenflamasyon, biyobelirteç



Giriş

Şizofreni sanrı, varsanı, davranış bozuklukları gibi pozitif semptomlar, anhedoni (keyif alamama), aloji (konuşma miktarında azalma), avölüsyon (motivasyon eksikliği), sosyal ve duygusal içe çekilme, düşünce içeriğinde fakirleşme, öz bakımda azalma vb. negatif semptomlar, dikkat, bellek ve yürütücü işlevlerde bozulma ile bilişsel semptomlarla seyreden kişinin tüm yaşamını etkileyen farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilen nöropsikiyatrik hastalıktır¹. Genellikle gençliğin ilk yıllarında başlayan, kişiler arası ilişkileri ve mesleki işlevselliği bozan, yeti kaybına yol açan süregelen ilerleyen hastalıktır². Şizofreni hastalığı, genetik yatkınlık ve hayatın farklı dönemlerinde karşılaşılan çevresel risk faktörlerinin etkileşimiyle meydana gelmektedir³. Toplumun %1'inde görülmektedir⁴. Her iki ebeveynin de tanı aldığı çocuklarda hastalığın görülme sıklığı %35, ebeveynlerden birinin hasta olması durumunda %13 oranında görülmektedir⁵. Monozigot ikizlerde yapılan çalışmalarda konkordans oranının %48, dizigot ikizlerde %12-14 olması hastalığın kalıtsal geçişi hakkında bilgi vermektedir⁶. Şizofreni erkeklerde kadınlara oranla 1,4/1 daha sık görülmektedir⁷. Erkeklerde 15-25, kadınlarda ise 25-35 yaş aralığında ortaya çıkmaktadır.² Alan yazında genetik, biyolojik, nörogelişimsel ve psikososyal faktörlerin ilişkili olduğu görülmüştür. Sosyoekonomik durum, kentleşme, travmalar, strese maruz kalma, çevre koşulları gibi dışsal etkenler hastalığın ortaya çıkışını tetiklemektedir⁸. Şizofreni etiolojisinde genetik faktörlerin dışında epigenetiğin, gelişimin erken dönemdeki anomalilerin, nörogelişimsel ve nörodejeneratif mekanizmaların, enflamasyon ve immün sistemin, nörotransmitterlerin rol aldığı düşünülmektedir. Genetik ve çevresel risk faktörlerinin etkileşimi, doğum öncesi ve doğum sırasındaki komplikasyonların, nöromaturasyon ve stresör etkenlerin ilişkili olduğu görülmektedir⁹. Genetik etkenlerin oksidatif stres hassasiyetini arttırabileceği, nöroenflamasyon, redoks dengesizliği, mitokondriyal disfonksiyon ve metabolik anormalliklere yol açabileceği düşünülmektedir¹⁰. Yaşamın erken dönemlerindeki enfeksiyon, bağışıklık sisteminin aktivasyonu, sitokin artışı ve nörokimyasalların transmisyonunu etkilemektedir¹¹. Şizofreni patolojisini açıklamak için nörodejeneratif ve nörogelişimsel hipotezler öne sürülmektedir¹².

Şizofreni hastalığının tanı, tedavi, remisyon ve prognoz süreçlerine yönelik belirteç çalışmalarında öngörücü, kesin verilere ulaşılamamıştır. Multifaktoriyel ve poligenetik bir hastalık olması sebebiyle tek bir biyomarker ya da hipotez hastalığın karmaşık patogenezi ifade edememektedir¹³. Şizofreniyi tanımlayan özgül patofizyolojik bulguya rastlanmaması hipotez ve biyobelirteçlerin nasıl etkileşime geçtiğini anlama gereksinimi oluşturmaktadır. Mevcut çalışma şizofreni hastalığının prodromal ve tanısız evrelere ilişkin kavramsal ve metodolojik verilerin değerlendirilmesini hedeflemektedir.

Nöroenflamatuvar Hipotez

Şizofreni patogenezi nöroenflamasyon ve immün sistemin ilişkili olduğu bilinmektedir. Beyindeki nöroenflamasyonun varlığına işaret eden bulgulara Tablo 1'de yer verilmiştir.

Şizofreni patogenezi nöroenflamasyona işaret eden bulgular gösterilmiştir. Yaşamın erken dönemindeki enfeksiyonun sitokin artışıyla nörokimyasalların disfonksiyonuna sebep olabileceği hipotezi üzerine durulmaktadır¹¹. Perinatal ve prenatal dönemlerde enfeksiyon maruziyetinin şizofreni riski oluşturduğu düşünülmektedir. Doğum öncesinde maruz kalınan enfeksiyon, hamilelik sürecinde artan inflamatuvar sitokinler, beyinde oluşan işlevsel ve yapısal anormallikler ilişkilendirilmiştir¹⁴. Glutamaterjik sinyallerdeki azalmanın NMDA (N-Metil-D-Aspartat) reseptörlerinin antagonisti olan metabolit artışı ve sitokinlerin oksidatif strese neden olarak nörodejenerasyona oluşturabileceği, doğum öncesi enflamasyonun nöral gelişimi etkilediği ve monoamin nörotransmitterlerinin salınımını etkileyebileceği gösterilmiştir¹⁵.

Şizofreni ve enflamasyon ilişkisi alan yazında kabul görmektedir. Bu bağlamda mikrogliaların merkezi sinir sistemindeki modülatör ve immün savunma fonksiyonları araştırılmaktadır. Mikroglial fonksiyon ve proinflamatuvar sitokinlerin artışı doğru orantılı olduğu bilinmektedir. Proinflamatuvar sitokinlerin ve serbest radikallerin varlığıyla mikroglialar aktif olarak rol almaktadır¹⁶. Astrositlerin mikroglial işlevler, plastisite ve sinaptik oluşumu düzenleme görevleri vardır¹⁷. Astrositler nöroenflamasyondan sorumlu reaktif oksijen üretebilirler¹⁸. Çalışmalar astrositlerin işlevlerindeki bozulmanın nöroenflamasyon sürecini etkilediğini göstermektedir. Merkezi sinir sisteminde en fazla bulunan glial hücre astrositlerdir. Nörotransmitterlerin

özellikle glutamatın düzenlenmesi ve depolanmasında astrositlerin görevleri vardır. Glutamat metabolizması ve nöroimmün düzenleyiciler üzerinde rolü olduğu bilinmektedir.

Tablo 1. Şizofrenide Nöroenflamasyon

IL-1 β dopaminerjik fenotipe uyarılması. IL-6 yoluyla serotonerjik nöro-apoptoz
– Mikroglia'nın aktivitesindeki değişiklikler ve proinflamatuvar sitokinlerin artan üretimi
– Çocukluk çağında artan CRP ve proinflamatuvar sitokin seviyeleri
– IL-8, IL-10, IL-18 artan düzeyleri
– IL-8 ile negatif semptomlar pozitif korelasyon
– CRP ve proinflamatuvar artışları
– IL1 β , IL-6 ve TGF β artışı
– TNF-a, IL-1 ve IL-6 artışı
– Kinürenik Asit konsantrasyon yoğunluğu
– Oksidatif stres artışı ve antioksidan aktivitesinin azalması
– Redoks dengesizliği
– MMP9 ve RAGE hiperaktivasyonu
– Artan Kinürenik asit, proinflamatuvar ve triptofan metabolizması
– Periferde artmış ROS türleri
– TNF-a artışı
– Negatif belirtilerde azalmış glutatyon ve artan glutamin konsantrasyonu
– S100B seviyelerinde artış

S100B, kalsiyum bağlayıcı protein olup hücre içi ve dışındaki faaliyetleri düzenlemektedir¹⁹. Nöronal dejenerasyon, apoptoz ile ilişkili olan S100B proteini, glial hücreler tarafından üretilmektedir. Mikroglialara işlevsel etkide bulunan S100B proteininin artan seviyeleri astrositik enflamasyon, nörodejenerasyon, KBB (Kan-Beyin Bariyeri)'deki anormalliklere işaret etmektedir²⁰. S100B, astrositlerde kalsiyum homeostazını düzenleme görevi dışında çinkoya bağlanabilir ya da glutamaterjik nöronların aşırı uyarımı ile enflamatuvar faktörlerle birlikte çinko seviyelerinde değişikliğe neden olabileceği düşünülmektedir²¹. Sağlıklı kişilere kıyasla plazma S100B seviyeleri şizofreni hastalarında daha yüksek bulunmuştur²². Enflamatuvar sitokinlerin disregülasyonu beyin hacmine, nöronal toksisiteye, nörotransmisyonu, bilişsel yetilere etki etmektedir¹¹. Proinflamatuvar sitokin TNF-a (Tümör nekroz faktörü alfa), nöroenflamasyon etkileri araştırılmıştır. Şizofrenide TNF-a, IL-1, IL-6 konsantrasyon seviyelerinde yükselme negatif semptomlarla ilişkilendirilmiştir²³.

Kyn (Kynurenic) yolu ile bağışıklık sistemi, proinflamatuvar sitokinler ve nörotrofik faktörler arasındaki etkileşim değerlendirilmektedir. Proinflamatuvar sitokinler, şizofrenide görülen semptomları, nörotrofik faktörleri ve Kyn yolunu etkilemektedir. Kyn, NMDA ve alfa 7 nikotinik reseptörlerinin antagonistidir. Glutamat, kolinerjik ve dopaminerjik yollar şizofrenide görülen pozitif ve bilişsel semptomlarla ilişkili görülmektedir²⁴. Kyn yolunda dikkati sürdürme ve yönlendirme işlevi olan proinflamatuvar sitokinlerin, dorsolateral prefrontal kortekste hacim azalması ve dikkat sorunlarına yol açtığı belirtilmiştir²⁵. Şizofreni hastalarında yüksek kinürenik asit tespit edilmiştir²⁶. Bulgular proinflamatuvar sitokinlerin, NMDAR endojen antagonisti olan kinürenik asit konsantrasyonunu arttırabileceği ve glutamaterjik disfonksiyona neden olabileceğini desteklemektedir^{11,26}. İmmün sistemi, triptofan/ kinürenin metabolizması enzimi olan IDO'yu aktive ederek kinürenik asit benzeri metabolitler yoluyla serotonin ve glutamat salınımını değiştirebilmektedir.²⁵ Kinürenik asit, triptofan/kinürenin yolu metaboliti olması ve şizofreni vakalarında

PFC’de konsantrasyonu yüksek bulunması nedeniyle çalışılmış ve NMDAR disfonksiyonuyla ilişkili olduğu desteklenmiştir²⁴.

Oksidatif stres, ROS (Reaktif oksijen türleri) ve RNS (Reaktif nitrojen türleri) olarak ikiye ayrılmaktadır. ROS ve antioksidan sistemi arasındaki dengenin bozulması oksidatif stres hipotezini oluşturmaktadır²⁷. ROS artışı ve antioksidan enzimlerinde azalmaya ilişkin şizofreni patofizyolojisinde oksidatif stresin rolü olduğu öne sürülmüştür. Şizofreni hastalarında sağlıklı bireylere göre serum glutatyon ve total antioksidan seviyelerinde azalma bulunmuştur²⁸. NMDAR işlevleri ve glutatyon seviyeleri arasında karşılıklı etkileşim öne sürülmüştür. Reseptörlerdeki hipoaktivasyonun serbest radikalleri arttırabileceği gösterilmiştir²⁹. Glutatyon eksikliği, NMDAR hipofonksiyonu, sinaptik glutamat düzeyi, redoks dengesi ve astrositik anormallikler birbirleriyle ilişkili görülmektedir³⁰. Oksidatif stres, nöroenflamasyon ve mikroglial aktivasyon, parvalbumin eksprese eden ara nöronları etkilemektedir³¹. Redoks düzensizliği ve MMP9/RAGE hiperaktivitesi parvalbumin nöronlarının maturasyonunu olumsuz yönde değiştirdiği belirtilmiştir³². Yapılan bir çalışma oksidatif stresin mikroglial aktivasyonu ve parvalbumin nöronlarının işlevselliğini etkilediğini desteklemiştir³³.

Genetik etkilerin bağışıklık sistemini şekillendirdiği ve enflamatuar sitokinlerin düzeylerinin prodromal dönemde arttığı araştırmalarda dikkat çeken bir bulgudur. Sitokinlerin gen ekspresyonlarının değerlendirildiği bir çalışma IL-6, IL-8 ve TNF-a ’da yükselme, IL-2 mRNA’da azalma tespit etmektedir²³. Proinflamatuar sitokinler olan IL-6, IL-8 ve IL-1b şizofreni hastalarının BOS seviyelerinde artış gözlenmiştir. CRP teranostik belirteç olup IL-1b, IL-6 ve TNF-a ’ya cevap olarak karaciğerden sentezlenmektedir²³. C-Reaktif Protein (CRP), laboratuvar ortamında incelenen enflamasyonun en sık kullanılan evrensel durum belirteçidir. Son yıllarda yapılan bir çalışma, CRP artışı şizofrenideki bilişsel belirtilerle ilişkilendirilmiş olup antiinflamatuar tedavi stratejilerini gündeme getirmektedir³⁴.

Nörotrofik Faktörler

Şizofreni patolojisini açıklamak için nörodejeneratif ve nörogelişimsel hipotezler öne sürülmektedir¹². Hücre sağ kalımı, nöral göç, sinaptogenez ve plastisite süreçlerinde meydana gelen anormalliklerin gelişimsel süreçte oluştuğu düşünülmektedir. Gelişimsel süreçler nörotrofik faktörler, glial hücreler ve glial türevli sitokinler ile modüle edilmektedir. Şizofreni hastalığında nörotrofik faktörlere ilişkin veriler Tablo 2’de gösterilmektedir.

Tablo 2. Şizofrenide Nörotrofik Faktörler

Nörotrofik Faktör
– Proinflamatuar seviyelerinin yükselmesi ve azalmış BDNF gen ekspresyonu
– Şizofreni hastalarında düşük periferik BDNF
– Azalmış BDNF, artmış testosteron ve IL-23
– BDNF serum seviyelerinde azalma ve CRP artışı
– Şizofreni ve şizoaffektif bozukluk BDNF serum değerlerinde azalma
– BDNF ekspresyon seviyelerinin azalması
– D vitamini eksikliği
– E ve C vitamin düzeylerinin azalması
– PUFA ve BDNF seviyelerinde azalma

Şizofreni hastalarında BDNF, NGF (Sinir büyüme faktörü) ve VEGF (Vasküler büyüme faktörü) nörotrofinlerin azalmış periferik seviyeleri kaydedilmiştir³⁵. BDNF serum düzeyinde azalma ve hipokampüste hacim kaybı, bilişsel işlevler, hafıza bozukluğunda pozitif korelasyon göstermektedir³⁶. BDNF, sinaptogenez, nöroplastisite, nöronların olgunlaşması, sinir ağlarının fonksiyonlarında önemli role sahip nörotrofik faktördür. BDNF geninde oluşan epigenetik değişikliklerin şizofreni patofizyolojisinde klinik tablo ve cinsiyet ile ilişkisi değerlendirilmiş, DNA metilasyonunun erkeklerde daha belirgin olduğu

bulunmuştur³⁷. BDNF geninde oluşan DNA metilasyonların şizofreni patofizyolojisine katıldığı düşünülmüştür³⁸. BDNF, nörotransmisyon ve plastisite modülasyonunda görev yapmaktadır. BDNF, sitokin ve hormon ilişkisinin araştırıldığı bir çalışma, şizofreni hastalarında azalan BDNF, artan testosteron ve IL-23 düzeyleri olduğunu bildirmiştir³⁷. Testosteronun nöron ve sinaptik gelişim için önemli bir hormon olması ve şizofreninin erkeklerde daha sık görülmesi ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Son yıllarda yapılmış çalışmalar şizofrenide bilişsel bozukluğun azalmış BDNF ve artan CRP seviyeleri ilişkili olabileceğini göstermektedir³⁹. Sağlıklı kişilere kıyasla şizofreni hastalarının serum BDNF düzeyinin düşük olduğu belirtilmiştir. Prefrontal korteks ve hipokampüsteki enflamasyon ve apoptoz sürecinde BDNF'nin iyileştirici bir faktör olabileceği vurgulanmıştır⁴⁰. BDNF'nin bilişsel semptomların biyolojik belirteci ve bilişsel performansın iyileşmesinde parametre olabileceği düşünülmektedir. Şizofrenide nörotrofik yolların modülasyonu ile çoklu yağ asitlerinin ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Çoklu yağ asitlerinin BDNF düzeyine etkilerinin araştırıldığı çalışmada EPA (Eikosapentaenoik) ve DHA (Dokosaheksaenoik asit) kullanımının BDNF seviyelerinde artışla ilişkili olabileceği bulunmuştur³⁵. Sitokin üretimi ve oksidatif strese etkilerinden dolayı D vitamininin rolü araştırılmıştır. Cui ve arkadaşları, çalışmalarında yaşamın erken dönemlerindeki D vitamini eksikliği şizofreni riskini tetikleyebileceğine yer vermişlerdir⁴¹. Yapılan bir başka çalışmaya göre; D vitamini dopamin mekanizmasıyla, E vitamini serotonin ve glutamat sistemiyle etkileşime girmektedir⁴². N-3 PUFA düzeyleri ile BDNF etkinliği arasında ilişki söz edilmektedir.²⁶ Tedaviye PUFA ekleyen bir araştırma psikotik bozukluğun ilerlemesinin önlenilebileceğini ileri sürmektedir⁴³. PUFA, E ve C vitamini düzeylerinin azalması ve redoks sisteminin disfonksiyonu arasında bağlantı kurulmuştur. Elde edilen bulgular mitokondriyal işlev bozukluğu, oksidatif fosforilasyon, redoks dengesinin bozulması ve enflamasyonun şizofreni patogenezinde rol aldığını desteklemektedir⁴⁴. Antiinflamasyon ve antioksidan özellikleri yönüyle tedavide destekleyici olması için sülfurafan ve PUFA takviyesi önerilmektedir⁴⁵. Şizofreni ve oksidatif stres arasında ilişki kabul edilse de spesifik semptomlarla nasıl bağlantı kurulacağı henüz netleşmemiştir.

Nörokimyasal Hipotezler

Şizofreni hastalarının tedavisi nörokimyasalların regüle edilmesi yoluyla yapılmaktadır. Nörotransmitter ve reseptörlerin agonist ve/veya antagonist etkileri farmakolojik tedavide önemli yer tutmaktadır. Tablo 3, nörokimyasal bulguları içermektedir.

Tablo 3. Şizofrenide Nörotransmitterler ve Reseptörler

Nörotransmitter	Görüntüleme Yöntemi	Bağlandığı Yer /Etkilediği Reseptör
- İlk epizod GABA+ yükselme	- PET	- Ventromedial
- NE hiperkativasyonu, NMDA hipofonksiyonu	- İn vivo	- Korteks, Striatum
- NMDAR hipoaktivasyonu	- PET	- Sol Hipokampus
- Da sentezi artışı	- PET	- Striatum
- Yükselmiş D2/3 reseptörleri	- PET	- Striatum
- Glutamat hipofonksiyonu	- Fmri	- fMRI
- Kolinerjik disregülasyon ve dopaminerjik	- H. Deneyi	- Nucleus Accumbens
- MGluR5 ve NMDAR hipoaktivasyonu	- PET	- PFC
- GABA düzeyinde azalma	- MRS	- Frontal
- DLPFC disfonksiyonu	- fMRI	- Kortikal
- U/İ dengesizliği, NMDA disfonksiyonu	- EEG	- Kortikal

- NMDA hipofonksiyonu ve BDNF seviyelerinde azalma	- H. Deneyi	- PFC
- GABA _A R azalması	- PET/MR	- Hipokampus
- NE artışı	- Kan/İdrar	- Locus Seruleus
- Kolin metabolitleri artışı	- MRS	- DLPFC, OC
- D1 reseptör hiperaktivitesi ve 5HT _{2A} bağlanma artışı	- PET	- Frontal korteks
- GAMA osilasyonunda azalma	- EEG	- DLPFC 3. Katmanı

DLPFC: Dorso-Lateral Prefrontal Cortex, OC: Oksipital Cortex, EEG: Elektroensefalografi, PET: Pozitron Emisyon Tomografisi, MR: Manyetik Rezonans, MRS: Manyetik Rezonans Spektroskopisi, fMRI: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme, NE: Norepinefrin

Dopamin Hipotezi

Dopaminerjik nörotransmisyonun düzenlenmesi şizofreni hastalarının farmakolojik tedavisinde yer almaktadır. Ventral Tegmental Alan (VTA) ve Substantia Nigra 'da başlayan dopaminerjik yollar limbik sistem, striatum ve korteks bölgesine dağılmaktadır⁴⁶. VTA bölgesinde başlayıp DLPFC (Dorsolateral Prefrontal Korteks) ve VMPFC (Ventromedial Prefrontal Korteks) bölgelerine uzanan devrelerin dopamin, serotonin, glutamat ve GABA nöronlarının aktivitesinden etkilendiği ileri sürülmektedir. Duygusal ve yönetici işlevler, odaklanma, uyanıklık ile ilgili bu devrelerde oluşan disfonksiyonun negatif belirtilerin gelişmesine sebep olabileceği düşünülmektedir. Kortikal dopamin hipoaktivasyonu ve dorsal striatum da dopamin hiperaktivasyonu belgelenmiştir⁴⁷. Dopamin disfonksiyonu ve striatal dopamin hiperaktivitesi halüsinasyon ve algısal süreçlerle ilgili bulunmaktadır⁴⁸. Kronik strese maruz kalmanın kortikostriatal bağlantıları etkilediği belirtilmiştir⁴⁷.

Bazal ganglionlar ve nigrostriatal dopamin yolağına projekte olan substantia nigradaki GABAerjik nöronların dopaminerjik nörotransmisyonu etkilediği düşünülmektedir⁴⁹. Sol amigdaladaki dopamin artışının GABAerjik internöronların eksikliği ve işlev bozukluğuyla ters korelasyon göstermektedir⁵⁰.

Şizofrenide görülen pozitif, negatif ve bilişsel semptomların dopamin disregülasyonu ile ilgili olduğu düşünülmekte ve dopamin seviyelerinin modülasyonu üzerine çalışmalar yapılmaktadır⁸. Dopamin sistemindeki işlevsel bozukluğun genetik ve çevresel etkenlerle birlikte şizofreni patogeneğinde yer aldığı kabul edilmektedir. Ancak dopaminin modüle edilmesi işlev bozukluklarını açıklama ve semptomların kontrol altına alınmasında yeterli olmamaktadır. Bu durum diğer nörotransmitterlerin çalışmasına yol açmaktadır.

Glutamat Hipotezi

Glutamat beyinde en yaygın bulunan ana uyarıcı nörotransmitterdir. Glutamat, VTA ve substantia nigrada dopaminerjik sistemi, locus seruleusta noradrenerjik sistemi, raphe çekirdeklerinde serotonin sistemine kortikal piramidal yollar üzerinden regülasyon sağlamaktadır⁵¹. NMDA reseptörleri; sinaptik plastisite, nörotoksisite, nörodejenerasyon, apoptoz süreçleri ve oksidatif stres yollarını etkileyen kalsiyum dengesinde görev almaktadır⁵². Kortikal alanlarda glutamaterjik etkinlikte yükselme ve NMDAR hipofonksiyonu, NMDA kanalları aracılığıyla hücre içerisine giren kalsiyum, serbest radikalleri aktive ederek oksidatif strese neden olmaktadır. Glutamat nörotransmitter görevinin yanında protein sentezi, nitrojen metabolizması ve GABA üzerinde de etkili olmaktadır. Glutamik Asit Dekarboksilaz (GAD) enzimi ile glutamattan sentezlenmektedir. GAD65 ve GAD67, molekül ağırlıklarına göre tanımlanan GAD enziminin iki alt tipi bulunmaktadır. GAD67 kortikal GABA sentezinde görev yapmaktadır. Bu argumana göre glutamat GABA'nın öncüsüdür. Şizofreni hastalarında GAD67, parvalbumin ve hipokampusta dopamin ve glutamat metabolizmasını kodlayan genlerin aşağı regülasyonu söz konusudur. Öte yandan hipokampus GAD67 protein seviyeleri glutamaterjik işlevi yansıtmaktadır. GAD67 risk geni GABAerjik disfonksiyon ile ilişkilendirilmekte ve kortikolimbik sistemdeki GAD67 disregülasyonu parvalbumin içeren internöronlara atfedilmektedir⁵³.

Ventral hipokampüste artan glutamat nörotransmisyonu ile subkortikal yapılarda yükselmiş dopamin seviyelerinin ilişkili olduğuna değinilmiştir⁵⁴. GABAerjik internöronlara lokalize olmuş NMDAR disfonksiyonun glutamat seviyelerinde artış ve hipokampal hiperaktiviteye yol açabileceği öne sürülmektedir⁵⁵. Glutamaterjik piramidal nöronlarda disinhibisyon ve kortikal GABA disfonksiyonu hipokampal aktivite artışına neden olabileceğini desteklemektedir⁵⁶.

Glutamat hipotezine göre GABAerjik ara nöronlar üzerindeki NMDAR disinhibisyonu bazal ganglionlardaki glutamaterjik nöronların disinhibisyonuna yol açtığı vurgulanmaktadır⁵⁷. NMDA reseptörlerinin blokajıyla glutamat nöronlarındaki hiperaktivasyonun striatumdaki dopaminerjik aktivitenin artmasına neden olduğu ileri sürülmektedir⁵⁸. GABAerjik ara nöronların disfonksiyonu kortikal piramidal glutamat nöronlarında aktivite artışına, subkortikal hiperdopaminerjiye ve lokal dendrit dikenlerinin aşırı budamasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir⁵⁹. Glutamat yoğunluğundaki yükselmenin mikroglial aktivasyonu arttıracığı dendritik apoptoz süreci ve bağışıklık sistemini etkilemesiyle şizofreni belirtileri görüleceği ileri sürülmektedir⁶⁰. Glutamat hipotezi NMDAR hipoaktivitesine vurgu yapmaktadır. NMDAR hipofonksiyonun dopamin aktivitesini etkilediği bildirilmiştir⁶¹. VTA 'dan nucleus accumbens ve frontal loba giden mezolimbik ve mezokortikal dopaminerjik yolların glutamaterjik devrelerle ilişkili olduğu vurgulanmaktadır.⁶² Bir çalışmaya göre NMDAR hipoaktivasyonu, GABA internöronlarının PFC'de bulunan DAerjik nöronların ketlenmesiyle negatif ve bilişsel semptomlara katkıda bulunabileceği düşünülmektedir⁶³. NMDAR ve glutamat düzeylerindeki disfonksiyonun ilişkili olduğu diğer mekanizmalarla şizofreni patofizyolojisinde rol oynayabileceği değerlendirilmekte bu sebeple NMDA reseptörlerinin etkilediği GABAerjik internöronlar araştırılmaktadır. NMDA reseptörlerinin GABAerjik nöronlardaki varlığı, glutamat ve GABA aktivasyonlarının birbirlerini karşılıklı olarak regüle edebileceği hipotezini desteklemektedir⁵⁰.

Gama Amino Bütirik Asit (GABA) Hipotezi

Beyindeki en yaygın inhibitör etkiye sahip nörotransmitterdir. GABAa ve GABAb iki alt reseptör tipi bulunan lokal engelleyici internöronlardır. GABAerjik ara nöronlara lokalize olmuş NMDAR aktivasyonu glutamat ve GABA transmisyonunu etkilemektedir⁶⁴. Güncel bir çalışmaya göre NMDAR hipofonksiyonu GABA düzeylerinde azalma ve glutamat düzeylerinde ise artışa neden olmakta bu durum uyarıcı ve inhibisyon dengesindeki anormallikleri göstermektedir⁶⁵. Hipokampüste GABAa reseptörlerinin azalması ve GABAerjik nöronların hipofonksiyonu şizofreni patolojisinde yer alabileceğini desteklemektedir⁶⁶. GABA ara nöronları kortikal ve limbik bölgelerdeki piramidal nöronlar üzerine inhibe edici ve projeksiyon nöron yollarını modüle edici etki sağlamakta, subkortikal yapılarda dopamin işlevlerini düzenlemektedir. Striatal GABAerjik orta dikenli nöronlar, prefrontal korteks ve talamustan gelen dopamin ve glutamat projeksiyonları alıcıları olarak bilinmektedir. Bu bağlamda GABA seviyesinde azalma dopamin artışına neden olabileceği bulgularla uyumludur⁶⁷. Bir çalışma şizofrenide kortikal inernöronlar ve astrositler arasındaki ilişki de astrositlere özgü genlerin up-regülasyon, nöronlara özgü genlerin down-regülasyon göstermektedir⁶⁸. Ek olarak bir başka çalışma hipoaktif GABA sisteminin astrosit ve GABAerjik internöronlar üzerindeki etkisini bildirmektedir⁶⁹.

Şizofrenide görülen çalışma belleğindeki bozukluklar fMRI görüntülemelerinde hastaların DLPFC'lerinde disfonksiyon şeklinde görülmektedir. MRS (Manyetik Rezonans Spektroskopisi) yönteminde kontrol grubuna kıyasla şizofreni hastalarının frontal kortekslerinde azalmış GABA seviyeleri kaydedilmiştir⁷⁰. Preklinik araştırmalar nucleus accumbens bölgesinde mGlu reseptörlerinin dopamin aktivitesini düzenlediği göstermektedir. NMDAR hipoaktivitesi mGlu ve GABA yollarını inhibe etmekte ve dopamin hiperaktivasyonuna neden olmaktadır⁷¹. Hipokampal parvalbumin ara nöronlarının azalması hem dopaminerjik hem de GABAerjik disfonksiyonla ilişkilendirilmektedir⁷².

Gama bandı salınımları bilişsel işlevlerle ilişkilendirilmiştir.⁷³ Uyarıcı-inhibe edici (U/I) denge ve gama bandı salınımı arasında etkileşim bulunmuştur. PFC'nin 3. katmanında GABAerjik parvalbumin hücreler ve glutamaterjik piramidal hücreleri bilişsel performans için gereken gama etkinliğinde rol oynamaktadır⁷⁴. DLPFC 3. katmanında yer alan U/I dengenin bozulması, değişmiş GABA ve glutamat seviyeleri, gama salınımının azalması bilişsel performansı etkilediği düşünülmektedir⁷⁵. Şizofreni hastaları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında çalışma belleği performansı, DLPFC'de GABA düzeyi ve gama bandı salınımlarında

amplitüdüleri daha düşük bulunmuştur. Frontal U/I dengesizliğinin glutamaterjik transmisyon ve sinaptik budama etkisiyle bilişsel ve negatif belirtilerin mekanizmasında rol aldığı belirtilmektedir. U/I dengesizliğinin kortikale projekte olan dopaminerjik yolları disregüle edebileceği ve pozitif semptomların oluşumunda etkili olabileceği düşünülmektedir⁷⁶.

Serotonin (5-HT) Hipotezi

Serotonin (5-Hidroksitriptamin), raphe nukleusunda üretilmektedir. Korteks, limbik bölge ve striatuma ulaşmaktadır. Serotonin biyokimyasal yapı ve farmakolojik etkilerine göre ayrılan 7 farklı reseptör ailesi bulunmaktadır. 5-HT_{6R} glutamat transmisyonunu inhibe etmektedir. 5-HT₆ ve 7 reseptör antagonistlerinin PFC'de dopamin, glutamat ve asetilkolin salınımını arttırdığı GABA seviyelerini düşürdüğü, şizofreni benzeri etki oluşturduğu gösterilmektedir⁷⁷.

İlk epizod psikoza görülen hipokampal atrofi ve serotonin reseptörlerinin etkilemesinde glutamaterjik nöronların rol alabileceği ifade edilmektedir⁷⁸. 5-HT_{1R}, frontal lob ve hipokampusta glutamat ve GABA işlevlerini etkilemektedir. 5-HT_{2AR}; piramidal glutamat nöronların dendritlerinde, kortekste, GABAerjik ara nöronlarda bulunmaktadır. Piramidal hücrelerde 5-HT_{2AR} upregülasyonu ve internöronlarda NMDAR hipoaktivitesinin psikoza zemin hazırladığı düşünülmektedir⁷⁹. Glutamaterjik ve serotonerjik devrelerin birbirleriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. 5HT_{2AR}, glutamaterjik ve dopaminerjik aktivasyonu ve iletimi düzenlemektedir⁸⁰. Kortikal piramidal nöronlarda 5-HT_{2A} reseptörleri mGlu_{2R} ile birlikte yerleşmektedir. 5-HT_{2A} ve mGlu₂ reseptörlerinin fonksiyonel olarak etkileşime geçmeleri ve birbirlerini modüle etmeleri, sinaptik ve epigenetik mekanizmalar yoluyla açıklanmaktadır⁸¹.

Quednow ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmaya göre, görüntüleme yöntemleri, ölüm sonrası çalışmalar, reseptörler üzerine yapılan araştırmalar; BOS ve kan değerleri, halüsinojenik etkilerin fenomenolojisi, glutamat sistemiyle ilişkisi şizofreni patogenezinde serotonin rolü olduğunu göstermektedir⁸².

Serotonin hipotezine göre serebral korteks, anterior singulat korteks ve DLPFC'de bulunan glutamat nöronlarının içindeki 5-HT_{2A} reseptörlerinde upregülasyon ve serotonerjik hiperfonksiyon şizofreni belirtilerine yol açmaktadır⁸³. Şizofreni yatkınlık geni olarak aday gösterilen CACNA1, duygudurum bozuklukları, mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres risk faktörleri olarak tanımlanmaktadır. Stresör faktörlerinin serotonerjik transmisyonu etkilemesi şizofreni patofizyolojisine işaret etmektedir⁸⁴. Frontal kortekste 5-HT_{2AR} azalması, glutamat disfonksiyonu ve subkortikal dopamin hiperaktivasyonu ilişkisini gündeme getirmektedir.

Asetilkolin (ACh) Hipotezi

Şizofreni hastalarının frontal ve singulat korteks, hipokampüsün dentat gyrus ve CA3 alanlarında alfa₇ nikotinik reseptörlerinin bağlanması azalma görülmektedir⁸⁵. Şizofreni hastalarında alfa₇ ekspresyonunda azalma tespit edilmiş nikotinik reseptör hipofonksiyonu ve bilişsel işlev arasında ilişki bulunmuştur. Alfa_{7R}'nin glutamat nörotoksitesisi ve NMDAR fonksiyonunda yer aldığı desteklenmektedir⁸⁶. Alfa₇, 5-HT_{3R} antagonistidir. NMDAR ve alfa_{7R} aktivasyonunda negatif korelasyon bulunmuştur. Piramidal glutamat nöronlarında depolarizasyon, NMDA kanallarını açan alfa_{7R} ile gerçekleşmektedir⁸⁷. NMDAR ve alfa_{7R} anormallikleri şizofreniyle ilişkilendirilmektedir⁸⁶. Alfa_{7R} agonistleri dopamin hiperaktivitesini regüle etmektedir. NACHR agonisti olan nikotin, mezolimbik yolda D_{2R} artışı ve ventral striatuma dopaminerjik hiperaktivite oluşturmaktadır⁸⁸. Nikotin GABA, glutamat ve dopamin aktivitesini etkilemektedir. Bir araştırmada elde edilen bulgulara göre şizofreni hastalarının sağlıklı bireylere göre daha fazla sigara içmesinin bilişsel işlevlerini düzeltme amaçlı olabileceğine değinilmektedir⁸⁹.

Yapılan bir çalışma mAChR'nin beyin fizyolojisi ve nörotransmitter modülasyonunda görev aldığını belirtmektedir⁹⁰. Şizofreni hastalarında muskarinik ve kolinerjik reseptörlerin hipofonksiyonu bilinmektedir. Dopaminerjik hiperaktivitenin muskarinik reseptörlerde oluşan down regülasyondan kaynaklanabileceği değerlendirilmiştir⁹¹. MGlu₅ ve mACh reseptörlerinin koaktivasyonu PFC'de işlevsel ve bilişsel etki oluşturmaktadır. Muskarinik reseptörlerin bilişsel ve negatif belirtilerin patomekanizmasında rol oynayabileceği düşünülmektedir⁹⁰. Yukarıda tartışılan bulgular şizofreni patofizyolojisinde geçerli hipotezleri

ve biyobelirteçleri göstermektedir. Bahsedilen mekanizmaların nasıl etkileşime geçtiğini anlama gereksinimi doğmaktadır.

Tartışma

Şizofreni hastalığı halüsinasyon, hezeyan, sosyal içe çekilme, motivasyon eksikliği, bilişsel bozulmalarla karakterize olmuş, poligenetik ve multifaktöriyel bir nörodejeneratif bozukluktur. Şizofreni hastalığı genetik eğilim, epigenetik etkenler, nörotrofik faktörler, oksidatif stres ajanları, nöroenflamasyon ve nörokimyasal mekanizmaların grift ilişkisiyle oluştuğu bilinmektedir. Mevcut çalışma, teknolojik gelişmeler ışığında oluşturulmuş nörögörüntüleme yöntemleri, kan ve omurilik sıvısı değerleri, hayvan deneyleri, genomik bulgular ve fenotip ile şekillenen epigenetik çalışmaların verilerini sunmaktadır. Ek olarak bağırsak ve beyin ilişkisi, bağırsak mikrobiyotasının etkisi, HPA (Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal) aksı ve poliaminler değinilmeyen noktalardır. Ek olarak şizofreninin nörofizyolojisiyle ilişkili görülen uyku EEG verileri ve uyku içcikleri (sleep spindle) anormalliklerine yer verilmemiştir. Çalışma yorumlanırken analizin sınırlılıkları göz önünde bulundurulması önerilmektedir.

İlk görülme genellikle negatif ve bilişsel belirtilerin eşlik ettiği adolesan dönemde ortaya çıkmaktadır. Kronopatolojisi göz önüne alındığında ilk psikozun genellikle yetişkinlikte ortaya çıkmasıyla tanı ve tedaviye başlanmaktadır. Kalıtsal faktörler, intrauterin gelişim anormallikleri, konjenital malformasyonlar, doğum öncesi ve sonrası stresör etkenlere, enfeksiyona maruz kalma, nörogelişimsel süreçte oluşan aksaklıklar beyin plastisitesi ve hastalığın oluşumunu etkilemektedir. Mevcut fenomenolojik sınıflandırma yöntemleri etiyojisi ve mekanizmasını tam olarak açıklayamamaktadır. Görüntüleme çalışmaları, hayvan deneyleri, prediktif belirteçler, nörokimyasal ve genetik faktörlerin incelenmesi hastalığın patolojisine yönelik farklı hipotezlerin gelişmesine yol açmaktadır.

Yapılan literatür taraması sonucunda elde edilen bilgiler genetik yatkınlığın, maternal ve postnatal dönemde olası stres faktörlerinin, enflamasyonun hastalığın başlangıcında yer alabileceğini göstermektedir. Tablo 5'te şizofreni oluşumunda rol oynayan mekanizmalar belirtilmiştir.

Tablo 5. Şizofreni etiyojisi

Yaşam Dönemi	Risk Faktörleri ve Etiyolojik Etkenler
Genetik Faktörler ve Çevresel Etkenler	Genetik yatkınlık ve çevre etkileşimi
Prenatal Dönem	Gebelikte enflamasyon Komplikasyonlar Vitamin eksiklikleri Yetersiz beslenme Stresör faktörler
Postnatal Dönem	İmmun sistem dengesizlikleri Oksidatif stres Stresör etkenler Vitamin eksiklikleri Nörotrofik faktör bozuklukları Nörodejenerasyon
Adolesan Dönem	Negatif ve bilişsel belirtiler Sitokin düzensizlikleri Nörotransmisyon bozuklukları Hormonel değişiklikler
	Serbest radikal düzeylerinde anormallikler
Yetişkinlik	Pozitif semptomlar Morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler Nörotransmitter salınım ve geri alım disfonksiyonu
İlk Epizod	Genetik, biyolojik ve çevresel faktörlerin etkileşiminden kaynaklanan klinik tablo

Genetik çalışmalar şizofreniye yatkınlık genlerinin tespit edilmesinde önemli veriler sunmaktadır. Bu veriler şizofreniyle ilişkili aday genlerin hastalık riskini arttırdığını vurgulamaktadır⁹². Yapılan tarama genetik yatkınlık ve çevresel etkenlerin hastalığın ekspresivite bulmasında rol oynadığını göstermektedir. Genotipin ekspresivite bulması biyolojik ve çevresel faktörlerle ilişkili görülmektedir. Bu çerçevede şizofreni hastalığının genler yoluyla oluştuğunu ve genetik yatkınlığın çevresel etkenlere karşı hassasiyet meydana getirdiğini düşündürmektedir.

Perinatal ve prenatal süreçlerde annenin enfeksiyon geçirmesi, obstetrik komplikasyonlar, ilaç kullanımı ve vitamin eksiklikleri fetüsün bağışıklığını etkilediği kabul edilmektedir⁹³. Doğum sonrasında gerçekleşen yetersiz beslenme, stresör faktörlere maruz kalma, enflamasyon beyin fizyolojisini değiştirmekte hastalığın ortaya çıkışını belirlemektedir⁹⁴. Doğum öncesi ve sonrası gelişim dönemlerinde oluşan işlevsel bozuklukların genetik varyasyonları ve nörotransmitter sistemlerini etkileyerek hastalığın ortaya çıkmasında rol oynayacağı öngörülmektedir.

Sitokin düzensizlikleri, nörotrofik faktörlerdeki dengesizlikler, mitokondriyal disfonksiyon, aşırı sinaptik budama; oligodendrosit, mikroglia, astrositlerde disregülasyona yol açmaktadır. Astrositlerdeki disfonksiyonun glutamat ve sinaptik bozukluklara, oligodendrositlerdeki işlev bozukluğunun hipomiyelinizasyon ve beyaz cevher bütünlüğünü etkilediği düşünülmektedir⁹⁵.

Belirtildiği gibi oksidatif stres ve immün sistem arasında bağ olduğu bilinmektedir. Nörogenез ve miyelinizasyondaki anormal gelişmeler nörotransmitter ve PV+ internöronlarının işlev bozukluğuna neden olduğu düşünülmektedir⁹⁶. Mikroglial hiperaktivasyon, miyelin hasarları, ROS üretimi enflamasyon gelişimine rol oynadığı öne sürülmektedir. Psikososyal stres ve oksidatif stres ilişkiseliliği artan ROS üretimiyle ifade edilmektedir. Oksidatif stresin şizofreni hastalığının birincil nedeni olmasa da süreci ve prognozu olumsuz etkilediği varsayılmaktadır. Farmakoterdaviye eklenmesi hastalığın klinik seyrinde ve prognozunda etkin bir yöntem olabileceği düşünülmektedir. Enflamasyonun genetik ve çevresel risk faktörlerinin ortak paydasını oluşturabileceği, sinaptogenez ve nöroplastisiteyi etkileyebileceği değerlendirilmektedir. Bu verileri ışığında antipsikotik tedaviye eklenebilecek takviyelerin hastalığın seyri açısından önemli olduğu sonucuna ulaşılmaktadır. E, B ve D vitaminleri, omega-3 PUFA, fosforilasyon, sülfürofan zerdeçal; antioksidan ve antiinflamasyon özelliklerinden dolayı yapılan çalışmalar şizofreni hastalarına verilmesini desteklemektedir^{28,45,97}. Bu etkileri doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Semptom öncesi sürecin reseptör disfonksiyonu ve DLPFC'de aktivasyon bozukluğuyla ilerlediği sonrasında nörotransmitterlerin anormal salınımı ve geri alınımıyla nörofizyolojide değişikliğe neden olduğu düşünülmektedir⁹⁸. PFC'de NMDAR hipofonksiyonu glutamat artışına ve GABA iletiminin azalmasına neden olduğu düşünülmektedir⁹⁹. PV+ nöronlarında azalma sonucu uyarıcı-inhibe edici sistem disregülasyonu oluşmaktadır. GABAerjik ara nöronlar üzerindeki NMDAR disinhibisyonunun bazal ganglionlardaki glutamaterjik nöronların disinhibisyonuna yol açtığı bilinmektedir⁵⁷. NMDAR hipoaktivitesi piramidal glutamat nöronların artışına etki etmektedir. GABAerjik internöronların anormal çalışması kortikal piramidal glutamat nöronlarında aktivite artışına, subkortikal hiperdopaminerjiye ve lokal dendrit dikenlerin aşırı budamasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir⁵⁹. Kortikal parvalbumin internöronların fenotipik kaybının glutamaterjik aktivitenin sonucu mu yoksa hastalığın ikinci bir yönü mü olduğu gizemini korumaktadır.

Kortikal piramidal glutamaterjik nöronlar raphe nucleus, VTA, substantia nigra ve locus seruleus bölgelerine projekte olmaktadır. Glutamat; serotonerjik, dopaminerjik ve noradrenerjik sistemlerle ilişkilidir¹⁰⁰. Kortikal glutamat nöronlarının VTA'da glutamaterjik hiperaktivite oluşturabileceği ve mezolimbik yolağın disregülasyonu ventral striatum da dopamin salınımını arttırabileceği düşünülmektedir¹⁰¹.

Glutamat sinyali dopamin transmisyonunu modüle etmektedir. Glutamat ve dopamin arasındaki ilişkinin çift yönlü olması kortikal glutamat düzeyinin dopamin sistemine etkisinin olduğunu düşündürmektedir. Daerjik nöronların disinhibisyonunun frontal kortekste dopamin aktivitesinin azalmasına yol açtığı bilinmektedir. Substantia nigraya projekte olan mezokortikal dopamin yolağında hipodopaminerjik aktivite meydana gelmektedir. PFC'de norepinefrin, dopamin aktivitesinin regülasyonunu sağlamaktadır.

Beyinde bu süreçlerden etkilenen geri besleme mekanizması VTA, locus seruleus ve substantia nigraya projekte olmaktadır. DLPFC ve VMPFC'nin VTA'ya uzanan karşılıklı besleme mekanizması biliş durumlarıyla ilişkili bulunmuştur. Kortikal aktivasyonun, beyin süreçleri ve işlevsel mekanizmanın locus seruleus salınımlarıyla ilgili olduğu düşünülmektedir¹⁰². Locus seruleusta başlayan noradrenerjik yollar korteks, amigdala, hipokampus projekte olmakta ve dopaminerjik, serotonerjik, kolinerjik iletimin regülasyonunda görev almaktadır¹⁰³.

Glutamaterjik hiperaktivitenin mezolimbik yolağı aşırı uyarması nucleus accumbens dopamin salınımını arttırmaktadır. VTA'da başlayıp ventral striatuma uzanan mezolimbik yolağın hiperdopaminerjik aktivitesi pozitif semptomlarla ilişkilendirilmektedir¹⁰⁴. Glutamat hiperaktivitesinin hipokampal hiperaktivite ve dopamin disfonksiyonuna neden olabileceği fikrini desteklemektedir. PFC'de dopamin mekanizmasının endojen duyarlılaşma olabileceği dopaminerjik aktivasyonun şizofreninin primer nedenlerinden ziyade kortikal disfonksiyon sonucu sekonder etkiler olabileceği düşünülmektedir.

Kortikal glutamat disfonksiyonun, dopamin ve serotonin disregülasyonu ile birlikte negatif semptomların ortaya çıkışına eşlik edebileceği değerlendirilmektedir. Görsel halüsinasyonlar, oksipital kortekste bulunan glutamaterjik nöronların mGLu ve 5HT-2A reseptörlerinin hiperaktivasyonu ile açıklanmaktadır. NMDA reseptörlerinden etkilenen glutamaterjik nöronların 5-HT2A reseptörleri aracılığıyla serotonerjik transmisyonu etkilediği düşünülmektedir¹⁰⁵. Sonuç olarak kortikal D1 reseptörlerinde artış, nikotinik reseptör seviyelerinde azalma, muskarinik ve glutamat ligand bağlanmalarında azalma, frontal NA düzeylerinde yükselme, NMDAR disinhibisyonu ve adrenerjik reseptör aktivasyonu ile glutamat salınımının modülasyonuna dair bulgular bulunmaktadır.

Sonuç

Mevcut çalışma şizofreni hastalığında, negatif semptomları takip eden bilişsel bozukluğun ardından genç yetişkinlikte ortaya çıkan pozitif bulguların altında yatan dinamiklere odaklanmaktadır. Şizofrenide genetik yatkınlık, epigenetik değişimler, enflamasyon, nörotrofik faktörler, oksidatif stres, nörokimyasal ve nörogelişimsel hipotezler ile mevcut biyobelirteçler arasındaki ilişkiselliği bütüncül bir değerlendirme hedeflenmiştir. Alanyazından elde edilen bulgular, genetik ve çevresel risk faktörleri arasındaki etkileşimin şizofreninin patogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Biyobelirteç çalışmaları hastalığın tanı, tedavi ve prognoz süreçlerinde önleyici, duyarlı ve güvenilir veri oluşturma potansiyeli taşıdığı ileri sürülmektedir. Mevcut bulgular; genetik yatkınlık ve çevresel risk faktörlerin etkisiyle gelişen nörogelişimsel bozuklukların enflamasyonu arttırabileceği ve bağışıklık sistemini üzerinden beyinde yapısal ve işlevsel anormalliklerin, kimyasal bozulmaların oluşabileceği görüşü desteklemektedir. Klinik ve pratik uygulamalarda; hastalığın daha erken süreçlerinde tanı koymaya, etkili müdahale stratejileri geliştirmeye olanak tanıyacak belirteçlere işaret edilmektedir. Genetik yatkınlık, nöroenflamasyon, nörokimyasal ve nörogelişimsel süreçlerin etkileşiminde bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının temelini oluşturmaya olanak sağlayabilecek unsurlara değinilmiştir. Bu kapsamda erken tanı ve tedavi yaklaşımları, klinik seyir ve prognozun iyileşmesine yönelik umut verici yaklaşımların gelişme potansiyeli bulunmaktadır.

Ayrıca, risk altındaki bireylerin boylamsal çalışmalara katılmaları hastalık öncesi klinik görünüm ve hastalığın dışsal etkilerle ifade bulması hakkında bilgi verebileceğini düşündürmektedir.

Hastalığın teşhisi, etkin tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi, premorbid, prodrom, prognoz, remisyon dönemleri ve klinik seyri açısından biyobelirteçlerin tanımlanması kritik öneme sahiptir. Prodromal döneme, tanı ve tedavi süreçlerine yönelik belirteçlerin geliştirilmesi ve hastalığın nöropatolojisinin aydınlatılması için kapsamlı ve holistik değerlendirme önerilmektedir. Ek olarak ortaya atılan hipotezler ve enformasyonel veri setleri arasındaki bağlantısallığı bütünsellik perspektifinden değerlendirmenin patomekanizmanın anlaşılmasına katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Bu süreçlere ilişkin biyobelirteçlerin netlik kazanması ve metabolitlerdeki değişimlerin hastalığın nedeni mi ya da sonucu mu olduğunu anlamak için daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip daha fazla boylamsal ve klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Owen, M. J, Sawa, A., & Mortensen, P. B. Schizophrenia. *Lancet Lond. Engl.* 2016;388:86–97.
2. Summakoglu, D., & Ertugrul, B. Schizophrenia and its treatment. *Lectio Scientific Journal of Health and Natural Sciences.* 2018;1:43-61.
3. Khavari, B., & Cairns, M. J. Epigenomic dysregulation in schizophrenia: In search of disease etiology and biomarkers. *Cells.* 2020;9:1837.
4. Ayano, G. Schizophrenia: a concise overview of etiology, epidemiology diagnosis and management: review of literatures. *J Schizophrenia Res.* 2016;3:2-7.
5. Karakuş, G., Kocal, Y., & Sert, D. Schizophrenia: etiology, clinical features and treatment. *Arch. Med. Rev. J.* 2017;26:251-67.
6. Fatani, B. Z., Aldawod, R., Alhawaj, A., Alsadah, S., Slais, F. R., Alyaseen, E. N., & Qassaim, Y. A. Schizophrenia: etiology, pathophysiology and management-a review. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine.* 2017;69:2640-46.
7. McGrath, J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J. (2008). Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiologic reviews.* 2008;30:67-76.
8. McCutcheon, R. A., Krystal, J. H., & Howes, O. D. (2020). Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment. *World Psychiatry.* 2020;19:15-33.
9. Khan, A., & Powell, S. B. (2018). Sensorimotor gating deficits in “two-hit” models of schizophrenia risk factors. *Schizophrenia research.* 2018;198:68-83.
10. Ermakov, E. A., Dmitrieva, E. M., Parshukova, D. A., Kazantseva, D. V., Vasilieva, A. R., & Smirnova, L. P. (2021). Oxidative stress-related mechanisms in schizophrenia pathogenesis and new treatment perspectives. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.*
11. Müller, N. (2018). Inflammation in schizophrenia: pathogenetic aspects and therapeutic considerations. *Schizophrenia bulletin.* 2018;44:973-82.
12. Fişar, Z. (2022). Biological hypotheses, risk factors, and biomarkers of schizophrenia. *Progress in NeuroPsychopharmacology and Biological Psychiatry.* 110626.
13. Blokhin, I. O., Khorkova, O., Saveanu, R. V., & Wahlestedt, C. (2020). Molecular mechanisms of psychiatric diseases. *Neurobiology of disease.* 2020;146:105136.
14. Khandaker GM, Zimbron J, Lewis G, Jones PB. Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia: a systematic review of population-based studies. *Psychol Med.* 2013; 43:239-57.
15. Momtazmanesh, S., Zare-Shahabadi, A., & Rezaei, N. Cytokine alterations in schizophrenia: an updated review. *Frontiers in psychiatry.* 2019;10:892.
16. Monji A, Kato TA, Mizoguchi Y, Horikawa H, Seki Y, Kasai M, Yamauchi Y, Yamada S, Kanba S. Neuroinflammation in schizophrenia especially focused on the role of microglia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013;42:115-21. doi: 10.1016/j.pnpbp.2011.12.002. Epub 2011 Dec 13. PMID: 22192886.
17. Namlı MN, Karabulut N, Ayyıldız H. Evaluation of S100B Protein in Patients with Schizophrenia with Seropositive and Seronegative Toxoplasma. *Med J Bakirkoy.* 2021;17:420-24.
18. Erkmén, T., Şahin, C., & Arıcıoğlu, F. Şizofreni’de İnflamatuvar Mekanizmaların Yeri. *Clinical and Experimental Health Sciences,* 2015;5:134-39.
19. Chukaew P, Bunmak N, Auampradit N, Siripaiboonkij A, Saengsawang W, Ratta-Apha W. Correlation of BDNF, VEGF, TNF- α , and S100B with cognitive impairments in chronic, medicated schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2022;42:281-87.
20. Langhe U, Singh S. Targeting S100B Protein as a Surrogate Biomarker and its Role in Various Neurological Disorders. *Curr Neuropharmacol.* 2021;19:265-77.
21. Hagemeyer S, Cristóvão JS, Mulvihill JJE, Boeckers TM, Gomes CM, Grabrucker AM. Zinc Binding to S100B Affords Regulation of Trace Metal Homeostasis and Excitotoxicity in the Brain. *Front Mol Neurosci.* 2018;10:456.
22. Deng H, Kahlon RS, Mohite S, Amin PA, Zunta-Soares G, Colpo GD, Stertz L, Fries GR, Walss-Bass C, Soares JC, Okusaga OO. Elevated Plasma S100B, Psychotic Symptoms, and Cognition in Schizophrenia. *Psychiatr Q.* 2018;89:53-60.
23. Goldsmith, D. R., & Rapaport, M. H. (2020). Inflammation and negative symptoms of schizophrenia: implications for reward processing and motivational deficits. *Frontiers in psychiatry.* 2020;11:46.
24. Fujigaki H, Mouri A, Yamamoto Y, Nabeshima T, Saito K. Linking phencyclidine intoxication to the tryptophan-kynurenine pathway: Therapeutic implications for schizophrenia. *Neurochem Int.* 2019;125:1-6.
25. Kindler, J., Lim, C. K., Weickert, C. S., Boerigter, D., Galletly, C., Liu, D., & Weickert, T. W. Dysregulation of kynurenine metabolism is related to proinflammatory cytokines, attention, and prefrontal cortex volume in schizophrenia. *Molecular psychiatry.* 2020;25:2860-72.
26. Cao, B., Chen, Y., Ren, Z., Pan, Z., McIntyre, R. S., & Wang, D. Dysregulation of kynurenine pathway and potential dynamic changes of kynurenine in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2021;123:203-14.
27. Micó JA, Rojas-Corrales MO, Gibert-Rahola J, Parellada M, Moreno D, Fraguas D, Graell M, Gil J, Irazusta J, Castro-Fornieles J, Soutullo C, Arango C, Otero S, Navarro A, Baeza I, Martínez-Cengotitabengoa M, González-Pinto A. Reduced antioxidant defense in early onset first-episode psychosis: a case-control study. *BMC Psychiatry.* 2011;11:26.
28. Sedlak TW, Nucifora LG, Koga M, Shaffer LS, Higgs C, Tanaka T, Wang AM, Coughlin JM, Barker PB, Fahey JW, Sawa A. Sulforaphane Augments Glutathione and Influences Brain Metabolites in Human Subjects: A Clinical Pilot Study. *Mol Neuropsychiatry.* 2018;3:214-22.

29. Kumar, J., Liddle, E. B., Fernandes, C. C., Palaniyappan, L., Hall, E. L., Robson, S. E., & Liddle, P. F. Glutathione and glutamate in schizophrenia: a 7T MRS study *Molecular psychiatry*. 2020;25:873-82.
30. Lin, Chieh-Hsin; Lane, Hsien-Yuan. Early identification and intervention of schizophrenia: insight from hypotheses of glutamate dysfunction and oxidative stress. *Frontiers in psychiatry*. 2019;10:93.
31. Steullet P, Cabungcal JH, Coyle J, Didriksen M, Gill K, Grace AA, Hensch TK, LaMantia AS, Lindemann L, Maynard TM, Meyer U, Morishita H, O'Donnell P, Puhl M, Cuenod M, Do KQ. Oxidative stress-driven parvalbumin interneuron impairment as a common mechanism in models of schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2017;22:936-43.
32. O'Donnell KJ, Meaney MJ. Fetal origins of mental health: the developmental origins of health and disease hypothesis. *Am J Psychiatry*. 2017;174:319-28.
33. Abbas AI, Sundiang MJM, Henoch B, Morton MP, Bolkan SS, Park AJ, Harris AZ, Kellendonk C, Gordon JA. Somatostatin Interneurons Facilitate Hippocampal-Prefrontal Synchrony and Prefrontal Spatial Encoding. *Neuron*. 2018;100:926-39.e3.
34. Lestra, V., Romeo, B., Martelli, C., Benyamina, A., & Hamdani, N. Could CRP be a differential biomarker of illness stages in schizophrenia? A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*. 2022;246:175-186.
35. Pawelczyk, T., Grancow-Grabka, M., Trafalska, E., Szemraj, J., Żurner, N., & Pawelczyk, A. (2019). An increase in plasma brain derived neurotrophic factor levels is related to n-3 polyunsaturated fatty acid efficacy in first episode schizophrenia: secondary outcome analysis of the OFFER randomized clinical trial. *Psychopharmacology*. 2019;236:2811-22.
36. Utami N, Effendy E, Amin M. The Relation of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Serum Level to Sub-Domain Cognitive Functions of Indonesian Schizophrenia Patients Measured by MoCA-Ina. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7:4053-58.
37. Allimuthu, P., Nandeesh, H., Chinniyappan, R., Bhardwaz, B., & Blessed raj, J. (2021). Relationship of brain-derived neurotrophic factor with Interleukin-23, testosterone and disease severity in schizophrenia. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2021;36:365-69.
38. Nojima, S., Fuchikami, M., Kataoka, T., Araki, M., Omura, J., Miyagi, T., ... & Morinobu, S. (2021). Alterations in DNA methylation rates of brain-derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia. *The European Journal of Psychiatry*. 2021;35:67-74.
39. Bora, E. Peripheral inflammatory and neurotrophic biomarkers of cognitive impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychological medicine*. 2019;49:1971-79.
40. Shi, X. J., Du, Y., Li, X. S., Yao, C. Q., & Cheng, Y. Effects of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) on the Schizophrenia model of animals. *Journal of Psychiatric Research*. 2022;156:538-46.
41. Cui, X., McGrath, J. J., Burne, T. H., & Eyles, D. W. Vitamin D and schizophrenia: 20 years on. *Molecular Psychiatry*. 2021;26:2708-20.
42. Bansal, V., & Chatterjee, I. Association of vitamins and neurotransmitters: understanding the effect on schizophrenia. *Neurochemical Journal*. 2022;16:39-45.
43. Amminger GP, Nelson B, Markulev C, Yuen HP, Schäfer MR, Berger M, Mossaheb N, Schölgerhofer M, Smesny S, Hickie IB, Berger GE, Chen EYH, de Haan L, Nieman DH, Nordentoft M, Riecher-Rössler A, Verma S, Thompson A, Yung AR, McGorry PD. The NEURAPRO Biomarker Analysis: Long-Chain Omega-3 Fatty Acids Improve 6-Month and 12-Month Outcomes in Youths at Ultra-High Risk for Psychosis. *Biol Psychiatry*. 2020;87:243-52.
44. Ben-Shachar D. The bimodal mechanism of interaction between dopamine and mitochondria as reflected in Parkinson's disease and in schizophrenia. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020;127:159-68.
45. Cuenod M, Steullet P, Cabungcal JH, Dwir D, Khadimallah I, Klausner P, Conus P, Do KQ. Caught in vicious circles: a perspective on dynamic feed-forward loops driving oxidative stress in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2022;27:1886-97.
46. Haber SN. The place of dopamine in the cortico-basal ganglia circuit. *Neuroscience*. 2014 Dec 12; 282:248-57.
47. McCutcheon, R. A., Abi-Dargham, A., & Howes, O. D. Schizophrenia, dopamine and the striatum: from biology to symptoms. *Trends in neurosciences*. 2019;42:205-20.
48. Cassidy CM, Balsam PD, Weinstein JJ, Rosengard RJ, Slifstein M, Daw ND, Abi-Dargham A, Horga G. A Perceptual Inference Mechanism for Hallucinations Linked to Striatal Dopamine. *Curr Biol*. 2018;28:503-514.e4.
49. Purves-Tyson TD, Brown AM, Weissleder C, Rothmond DA, Shannon Weickert C. Reductions in midbrain GABAergic and dopamine neuron markers are linked in schizophrenia. *Mol Brain*. 2021;14:96.
50. Reynolds GP. The neurochemical pathology of schizophrenia: post-mortem studies from dopamine to parvalbumin. *J Neural Transm (Vienna)*. 2022;129:643-47.
51. Kraguljac NV, McDonald WM, Widge AS, Rodriguez CI, Tohen M, Nemeroff CB. Neuroimaging Biomarkers in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2021;178:509-21.
52. Arya, A., G. Sindhvani, and Kadian R. Neurotransmitter and brain parts involved in schizophrenia. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2018;11:4-11
53. Weidenauer A, Bauer M, Sauerzopf U, Bartova L, Nics L, Pfaff S, Philippe C, Berroterán-Infante N, Pichler V, Meyer BM, Rabl U, Sezen P, Cumming P, Stimpfl T, Sitte HH, Lanzenberger R, Mossaheb N, Zimprich A, Rusjan P, Dorffner G, Mitterhauser M, Hacker M, Pezawas L, Kasper S, Wadsak W, Praschak-Rieder N, Willeit M. On the relationship of first-episode psychosis to the amphetamine-sensitized state: a dopamine D_{2/3} receptor agonist radioligand study. *Transl Psychiatry*. 2020;10:2.
54. Grace AA. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17:524-32.
55. Grace AA. Dopamine System Dysregulation and the Pathophysiology of Schizophrenia: Insights From the Methylazoxymethanol Acetate Model. *Biol Psychiatry*. 2017;81:5-8.

56. Modinos G, Şimşek F, Azis M, Bossong M, Bonoldi I, Samson C, Quinn B, Perez J, Broome MR, Zelaya F, Lythgoe DJ, Howes OD, Stone JM, Grace AA, Allen P, McGuire P. Prefrontal GABA levels, hippocampal resting perfusion and the risk of psychosis. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43:2652-59.
57. Escamilla CO, Filonova I, Walker AK, Xuan ZX, Holehonnur R, Espinosa F, Liu S, Thyme SB, López-García IA, Mendoza DB, Usui N, Ellegood J, Eisch AJ, Konopka G, Lerch JP, Schier AF, Speed HE, Powell CM. Kctd13 deletion reduces synaptic transmission via increased RhoA. *Nature*. 2017;551:227-31.
58. Lodge DJ, Behrens MM, Grace AA. A loss of parvalbumin-containing interneurons is associated with diminished oscillatory activity in an animal model of schizophrenia. *J Neurosci*. 2009;29:2344-54.
59. de Bartolomeis A, Ciccarelli M, Vellucci L, Fornaro M, Iasevoli F, Barone A. Update on novel antipsychotics and pharmacological strategies for treatment-resistant schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother*. 2022;23:2035-52.
60. Parellada E, Gassó P. Glutamate and microglia activation as a driver of dendritic apoptosis: a core pathophysiological mechanism to understand schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2021;11:271.
61. Howes O, McCutcheon R, Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. *J Psychopharmacol*. 2015;29:97-115.
62. Robison AJ, Thakkar KN, Diwadkar VA. Cognition and Reward Circuits in Schizophrenia: Synergistic, Not Separate. *Biol Psychiatry*. 2020;87:204-14.
63. Ellaithy A, Younkin J, González-Maeso J, Logothetis DE. Positive allosteric modulators of metabotropic glutamate 2 receptors in schizophrenia treatment. *Trends Neurosci*. 2015;38:506-16.
64. Cohen SM, Tsien RW, Goff DC, Halassa MM. The impact of NMDA receptor hypofunction on GABAergic neurons in the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Res*. 2015;167:98-107.
65. Reddy-Thootkur M, Kraguljac NV, Lahti AC. The role of glutamate and GABA in cognitive dysfunction in schizophrenia and mood disorders - A systematic review of magnetic resonance spectroscopy studies. *Schizophr Res*. 2022;249:74-84.
66. Marques TR, Ashok AH, Angelescu I, Borgan F, Myers J, Lingford-Hughes A, Nutt DJ, Veronese M, Turkheimer FE, Howes OD. GABA-A receptor differences in schizophrenia: a positron emission tomography study using [¹¹C]Ro154513. *Mol Psychiatry*. 2021;26:2616-25.
67. Singh, S., Khanna, D., & Kalra, S. Role of neurochemicals in schizophrenia. *Current Psychopharmacology*. 2020;2:144-61.
68. Petralia, M. C., Ciurleo, R., Saraceno, A., Pennisi, M., Basile, M. S., Fagone, P., & Cavalli, E. Meta-analysis of transcriptomic data of dorsolateral prefrontal cortex and of peripheral blood mononuclear cells identifies altered pathways in schizophrenia. *Genes*. 2020;11:390.
69. Wang, X., Hu, Y., Liu, W., Ma, Y., Chen, X., Xue, T., & Cui, D. Molecular basis of gaba hypofunction in adolescent schizophrenia-like animals. *Neural plasticity*. 2021;1-15.
70. Kumar, V., Vajawat, B., & Rao, N. P. Frontal GABA in schizophrenia: A meta-analysis of 1H-MRS studies. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2021;22:1-13.
71. Swanton T. The dopamine, glutamate, and GABA hypotheses of schizophrenia: glutamate may be the key. *ANU Undergrad Res J*. 2019;10:88–96.
72. Jiang Y, Patton MH, Zakharenko SS. A Case for Thalamic Mechanisms of Schizophrenia: Perspective From Modeling 22q11.2 Deletion Syndrome. *Front Neural Circuits*. 2021;15:769969.
73. Calvin OL, Redish AD. Global disruption in excitation-inhibition balance can cause localized network dysfunction and Schizophrenia-like context-integration deficits. *PLoS Comput Biol*. 2021;17:e1008985.
74. Uhlhaas PJ, Singer W. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*. 2010;11:100-13.
75. Dienel SJ, Enwright JF 3rd, Hoftman GD, Lewis DA. Markers of glutamate and GABA neurotransmission in the prefrontal cortex of schizophrenia subjects: Disease effects differ across anatomical levels of resolution. *Schizophr Res*. 2020;217:86-94.
76. Howes OD, Shatalina E. Integrating the Neurodevelopmental and Dopamine Hypotheses of Schizophrenia and the Role of Cortical Excitation-Inhibition Balance. *Biol Psychiatry*. 2022;92:501-13.
77. Tsegay, E. W., Demise, D. G., Hailu, N. A., & Gufue, Z. H. Serotonin type 6 and 7 receptors as a novel therapeutic target for the treatment of schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2020;2499-2509.
78. Park MTM, Jeon P, Khan AR, Dempster K, Chakravarty MM, Lerch JP, MacKinley M, Théberge J, Palaniyappan L. Hippocampal neuroanatomy in first episode psychosis: A putative role for glutamate and serotonin receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;110:110297.
79. Nakao, K., Singh, M., Sapkota, K., Fitzgerald, A., Hablitz, J. J., & Nakazawa, K. 5-HT_{2A} receptor dysregulation in a schizophrenia relevant mouse model of NMDA receptor hypofunction. *Translational Psychiatry*. 2022;12:168.
80. Kantrowitz, J. T. Targeting serotonin 5-HT_{2A} receptors to better treat schizophrenia: rationale and current approaches. *CNS drugs*, 2020;34:947-59.
81. Ibi D. Role of interaction of mGlu2 and 5-HT_{2A} receptors in antipsychotic effects. *Pharmacol Biochem Behav*. 2022;221:173474.
82. Quednow, B. B., Geyer, M. A., & Halberstadt, A. L. Serotonin and schizophrenia. In *Handbook of Behavioral Neuroscience* 2020;31:711-743. Elsevier.
83. Eupták, M., Michaličková, D., Fišar, Z., Kitzlerová, E., & Hroudová, J. Novel approaches in schizophrenia-from risk factors and hypotheses to novel drug targets. *World journal of psychiatry*. 2021;11:277.
84. Radaic A, Martins-de-Souza D. The state of the art of nanopsychiatry for schizophrenia diagnostics and treatment. *Nanomedicine*. 2020;28:102222.
85. Jin, Y., Wang, Q., Wang, Y., Liu, M., Sun, A., Geng, Z., & Li, X. Alpha7 nAChR agonists for cognitive deficit and negative symptoms in schizophrenia: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *Shanghai Archives of Psychiatry*. 2017;29:191.

86. Koola, M. M. Alpha7 nicotinic-N-methyl-D-aspartate hypothesis in the treatment of schizophrenia and beyond. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2021;36:1-16.
87. Acharya, S., & Kim, K. M. Roles of the functional interaction between brain cholinergic and dopaminergic systems in the pathogenesis and treatment of schizophrenia and Parkinson's disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22:4299.
88. Scott JG, Matuschka L, Niemelä S, Miettunen J, Emmerson B, Mustonen A. Evidence of a Causal Relationship Between Smoking Tobacco and Schizophrenia Spectrum Disorders. *Front Psychiatry*. 2018;9:607.
89. Terry AV Jr, Callahan PM. $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors as therapeutic targets in schizophrenia: Update on animal and clinical studies and strategies for the future. *Neuropharmacology*. 2020;170:108053.
90. Foster DJ, Bryant ZK, Conn PJ. Targeting muscarinic receptors to treat schizophrenia. *Behav Brain Res*. 2021;405:113201.
91. Dean B, Scarr E. Muscarinic M1 and M4 receptors: Hypothesis driven drug development for schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2020;288:112989.
92. Brum CB, Paixão-Côrtes VR, Carvalho AM, Martins-Silva T, Carpena MX, Ulguim KF, Luquez KYS, Salatino-Oliveira A, Tovo-Rodrigues L. Genetic variants in miRNAs differentially expressed during brain development and their relevance to psychiatric disorders susceptibility. *World J Biol Psychiatry*. 2021;22:456-67.
93. Maki Y, Nygard K, Hammond RR, Regnault TRH, Richardson BS. Maternal Undernourishment in Guinea Pigs Leads to Fetal Growth Restriction with Increased Hypoxic Cells and Oxidative Stress in the Brain. *Dev Neurosci*. 2019;41:290-99.
94. Gomes FV, Zhu X, Grace AA. The pathophysiological impact of stress on the dopamine system is dependent on the state of the critical period of vulnerability. *Mol Psychiatry*. 2020;25:3278-91.
95. Dietz AG, Goldman SA, Nedergaard M. Glial cells in schizophrenia: a unified hypothesis. *Lancet Psychiatry*. 2020;7:272-81.
96. Soares AR, Gildawie KR, Honeycutt JA, Brenhouse HC. Region-specific effects of maternal separation on oxidative stress accumulation in parvalbumin neurons of male and female rats. *Behav Brain Res*. 2020;388:112658.
97. Bentsen H, Landrø NI. Neurocognitive effects of an omega-3 fatty acid and vitamins E+C in schizophrenia: A randomised controlled trial. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2018;136:57-66.
98. Arion D, Huo Z, Enwright JF, Corradi JP, Tseng G, Lewis DA. Transcriptome Alterations in Prefrontal Pyramidal Cells Distinguish Schizophrenia From Bipolar and Major Depressive Disorders. *Biol Psychiatry*. 2017;82:594-600.
99. Nakazawa K, Sapkota K. The origin of NMDA receptor hypofunction in schizophrenia. *Pharmacol Ther*. 2020;205:107426.
100. Dixon BJ, Kumar J, Danielmeier C. Frontal neural metabolite changes in schizophrenia and their association with cognitive control: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;132:224-47.
101. Stahl SM. Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS Spectr*. 2018;23:187-91.
102. Chandler DJ, Jensen P, McCall JG, Pickering AE, Schwarz LA, Totah NK. Redefining Noradrenergic Neuromodulation of Behavior: Impacts of a Modular Locus Coeruleus Architecture. *J Neurosci*. 2019;39:8239-49.
103. Mäki-Marttunen V, Andreassen OA, Espeseth T. The role of norepinephrine in the pathophysiology of schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;118:298-314.
104. Khlgatyan J, Quintana C, Parent M, Beaulieu JM. High Sensitivity Mapping of Cortical Dopamine D2 Receptor Expressing Neurons. *Cereb Cortex*. 2019;29:3813-27.
105. Teng L-L, Lu G-L, Chiou L-C, Cheng Y-Y, Hsueh T-E. Serotonin receptor hTR6-mediated mTORC1 signaling regulates dietary restriction-induced memory enhancement. *PLoS Biology*. 2019;17:e2007097.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Cansu Sevinçli Bayram
Üsküdar Üniversitesi
Sosyal Bilimler Enstitüsü
Psikoloji Bölümü,
İstanbul, Türkiye
e- mail: cansu.sevinclibayram@gmail.com

Geliş tarihi/ Received: 07.01.2025**Kabul tarihi/Accepted:** 11.06.2025