T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM KLİNİĞİ

PSİKOZUN ERKEN DÖNEMİNDEKİ ŞİZOFRENİ HASTALARININ TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI SERUM NOGO-A VE BDNF DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Besim Burcu DUDAKLI

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2025

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM KLİNİĞİ

PSİKOZUN ERKEN DÖNEMİNDEKİ ŞİZOFRENİ HASTALARININ TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI SERUM NOGO-A VE BDNF DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Besim Burcu DUDAKLI

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2025

TEŞEKKÜR

Sağladığı çalışma ortamı için Hastanemiz Başhekimliği'ne,

Uzmanlık eğitimim süresince asistanı olarak çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, bilgisi ve deneyimini içtenlikle aktaran, desteğini her zaman hissettiğim, ihtiyaç duyduğum her an arkamda olduğunu bildiğim özverisi, hastalarına olan fedakâr ve özenli yaklaşımı ile mesleğime başladığım ilk günden itibaren bana iyi bir hekim olmayı öğreten, çok kıymetli klinik şefim ve tez danışmanım Prof. Dr. Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU'na,

Tez sürecimde desteğini her an hissettiğim, her adımımda yanımda olan uzmanım Uzm. Dr. Helin KAN UZEL'e,

İçtenliğini hep hissettiğim ve birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım uzmanım Uzm. Dr. Berkay Arda Cebeci'ye,

Birlikte çalışma şansını yakaladığım uzmanım Uzm. Dr. Ayşegül ERMİŞ'e, Rotasyonlarım sırasında bilgi ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum kıymetli hocalarıma,

Beraber çalıştığımız için her zaman kendimi çok şanslı hissettiğim, her birinin yeri çok özel olan 16. Psikiyatri asistanları Güler, Pınar, Bilge, Serdar, Aysu, Binnur, Çisem, Onur, İbrahim, Aslı, Derya, Melih, Safa, Gizem, Cansu, Şevval, Tarkan ve İkbal'e,

Başta servis sorumlu hemşiremiz Neslihan Hemşire olmak üzere 16. Psikiyatri Servisi'nin çalışan tüm hemşire, sekreter ve personellerine,

Bir arada çalışmaktan her daim keyif aldığım psikoloğumuz Merve ve sosyal çalışmacımız Esra'ya,

Asistanlığım süresince her birinden çok şey öğrendiğim tüm hastalarıma,

Hayatım boyunca koşulsuz desteklerini esirgemeyen, bugünlere gelmemde büyük emek ve fedakarlığı olan canım annem ve babama;

Desteklerini hep hissettiğim ve başım sıkıştığında her zaman sığınabileceğimi bildiğim canım ablama ve canım kardeşime,

Mesafeler ne olursa olsun her zaman yanımda hissettiğim kuzenim Özgür'e

Sonsuz teşekkür ederim.

Besim Burcu DUDAKLI

İstanbul – 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

KISALTMALAR ..... **v**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **viii**

TABLO LİSTESİ ..... **ix**

ÖZET ..... **xi**

ABSTRACT ..... **xii**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **5**

2.1. ŞİZOFRENİ 5

2.1.1. Epidemiyoloji 6

2.1.2. Tanı Kriterleri 6

2.1.3. Etiyoloji 8

2.1.3.1. Genetik Faktörler 8

2.1.3.2. Çevresel Faktörler 8

2.1.3.3. Nörogelişimsel Kuram 8

2.1.3.4. Nörodejenerasyon Kuramı 9

2.1.3.5. Biyokimyasal Kuram 9

2.1.4. Tedavi/Yönetim 11

2.1.4.1. Antipsikotik İlaçlar 11

2.1.4.2. Elektro-Konvülsif Terapi (EKT) 12

2.1.4.3. Psikososyal Müdahaleler 12

2.2. MİYELİNASYON VE MİYELİNASYON BOZUKLUKLARI 12

2.3. SİNAPTİK PLASTİSİTE 14

2.3.1. Sinaptik Budama 17
2.4. NOGO-A 19
2.4.1. NOGO-A ve Şizofreni İlişkisi 25
2.5. BDNF (Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör) 26
2.5.1. BDNF ve ŞİZOFRENİ İLİŞKİSİ 29
2.5.2. NOGO-A ve BDNF İlişkisi 29
3. GEREÇ VE YÖNTEM 31
3.1. ÇALIŞMA EVRENİ VE ÖRNEKLEM SEÇİMİ 31
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri 31
3.1.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri 31
3.2. ÇALIŞMA PROSEDÜRÜ 33
3.3. Verilerin analizi IBM İSTATİSTİKSEL ANALİZ 33
3.4. ETİK ONAY 34
3.5. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI 34
3.6. 3.6.Kan Örneği Toplama 35
4. BULGULAR 36
4.1. SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER 36
4.2. TEDAVİ ÖNCESİ NOGO-A VE SERUM BDNF DEĞERLERİNE İLİŞKİN VERİLER 38
4.3. DAHA ÖNCE HİÇ TEDAVİ ALMAMIŞ ŞİZOFRENİNİN İLK PSİKOZ ATAĞINDAKİ HASTALARDA, SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERE GÖRE OLUŞTULAN GRUPLARIN VE TEDAVİ GRUPLARININ, SERUM NOGO-A, SERUM BDNF, TEDAVİ SONRASI GÖRÜLEN NOGO-A FARKI VE BDNF FARKI YÖNÜNDEN KARŞILAŞTIRILMASI 38
4.4. DAHA ÖNCE HİÇ TEDAVİ ALMAMIŞ ŞİZOFRENİNİN İLK PSİKOZ ATAĞINDAKİ HASTALARIN, TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİ SONRASI

SERUM NOGO-A DEĞERLERİNİN, SERUM BDNF DEĞERLERİNİN VE PANSS SKORLARININ KARŞILAŞTIRILMASI 43

4.5. SERUM NOGO-A, SERUM BDNF VE TEDAVİ SONRASI GÖRÜLEN FARK DEĞERLERİ İLE DİĞER FAKTÖRLERİN İLİŞKİSİ 44

5. TARTIŞMA 51

5.1. SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER 51

5.2. NOGO-A'NIN ŞİZOFRENİ İLE İLİŞKİSİ 52

5.3. BDNF'NİN ŞİZOFRENİ İLE İLİŞKİSİ 57

5.4. NOGO-A ve BDNF İLİŞKİSİ 59

6. KISITLILIKLAR 61

7. SONUÇLAR 62

8. KAYNAKLAR 63

KISALTMALAR

AMPA : α-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit

AMPAR : α-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit reseptörü

BDNF : Brain Derived Neurotrophic Factor (Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör)

BOS : Beyin Omurilik Sıvısı

CGI : Clinical Global Impressions Scale (Klinik Global İzlenim Ölçeği)

CRMP-2 : Kollapsin Yanıt Aracı protein-2

C-Terminal : Karboksi Terminal

DISC1 : Disrupted in schizophrenia

DSM : The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı)

EphA4 : Erythropoietin-producing hepatocellular receptor A4

ER : Endoplazmik Retikulum

ERBB4 : epidermal büyüme faktörü reseptörü ailesinin bir üyesi

FGA : birinci nesil antipsikotikler

GABA : Gama Amino Bütirik Asit

GluN1/GluN2A/GluN2B : Glutamat Reseptörleri

GPI : Glikofosfatidilinositol Bağlantılı Protein

HP1, HP2 : Hidrofobik Alan

HSPG : Heparan Sülfat Proteoglikan

LIMK : LIM kinaz bağımlı fosforilasyon

LINGO-1 **:** Leucine rich repeat and Immunoglobin-like domain-containing protein 1 (Lösin bakımından zengin tekrar ve immünoglobulin alanı içeren protein)

LTD **:** Long Term Depression (Uzun Süreli Depresyon)

LTP **:** Long Term Potentiation (Uzun Süreli Potansiyasyon)

MAG **:** Myelin Associated Glycoprotein (Miyelin İlişkili Glikoprotein)

mBDNF **:** Olgun BDNF

MLC **:** Myozin Hafif Zincir

mRNA **:** Messenger Ribo Nükleik Asit

mTOR **:** Mammalian Target of Rapamycin (Memeli hedefli rapamisin)

NGF **:** Nerve Growth Factor (Sinir Büyüme Faktörü)

NgR1 **:** Nogo-66 reseptörü

NMDA : N-Metil-D-Aspartat NMDAR N-Metil-D-Aspartat Reseptör

Nogo : Reticulon

NRG1 **:** Neuregulin 1

N-terminal **:** Amino Terminal

OMgp **:** Oligodentrisit Myeloglikoprotein

PANSS : The Positive and Negative Syndrome Scale (Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği)

PI3K **:** Fosfoinozitid-3-kinaz

PirB **:** İmmünoglobulin Benzeri Reseptör Ailesi Üyesi

Rac1 **:** GTPazların Rho ailesinin Rac alt ailesinin bir üyesi

RhoA **:** Ras Homolog Family Member A (Ras homolog aile üyesinden A)

ROCK **:** Rho Associated Kinase (Rho iliĢkili kinaz)

RTN-4 **:** Retikülon-4

S1PR2 **:** Sfingosin-1-fosfat-2 reseptör

SCID-5 **:** DSM-5 Structured Clinical Interview and Rating Criteria (DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme)

SGA **:** ikinci nesil antipsikotikler

SPSS **:** Statistical Package for The Social Sciences

SSS **:** Santral Sinir Sistemi

STDP **:** Spike-zamanlamasına bağlı plastisite

TNFR **:** Tumor Necrosis Factors Receptor

TrkA **:** nörotrofik tirozin kiraz reseptörü A

TrkB **:** nörotrofik tirozin kiraz reseptörü B

TROY **:** Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily (Tümör nekrozis faktör süper ailesi)

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Nörit büyümesinin inhibisyonu için önemli olan 3 işlevsel alanını gösteren Nogo-A'nın yapısal temsili: İki hidrofobik alan (HP1, HP2) arasında C-terminaline yakın bulunan Nogo-66 alanı; proteinin N-terminaline yakın bulunan Nogo-A-Δ20; ve yakın zamanda tanımlanan Nogo-A aa alanı. HP: hidrofobik alan. 22

Şekil 2.2. Nogo-A reseptörlerinin ve sinyalizasyonunun şematik gösterimi 23

Şekil 2.3. BDNF izoformlarının iki tip hücre yüzeyi reseptörü, p75 nörotrofin reseptörü ve TrkB reseptörü ile etkileşimi ile aktive edilen sinyal kaskadları..... 28

Şekil 4.1. ROC Analiziyle, Tedavi Öncesi Serum Nogo-A (ng/mL) Değerleri ile Daha Önce Hiç Tedavi Almamış Şizofreninin İlk Psikoz Atağındaki Hastaların Öngörülmesi 50

TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1. Daha Önce Hiç Tedavi Almamış Şizofreninin İlk Psikoz Atağındaki Hastalar ile Sağlıklı Kontrollerin Sosyodemografik Özellikler Yönünden Karşılaştırılması. 37

Tablo 4.2. Daha Önce Hiç Tedavi Almamış Şizofrenin İlk Psikoz Atağındaki Hastaların Tedavi Öncesi-Sonrası Serum Nogo-A ve Serum BDNF Değerlerinin Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması 38

Tablo 4.3. Daha Önce Hiç Tedavi Almamış Şizofreninin İlk Psikoz Atağındaki Hastalarda, Sosyodemografik Özelliklere Göre Oluşturulan Gruplar Arasında Tedavi Öncesi ve Sonrası Serum Nogo-A Değerlerinin Karşılaştırılması 39

Tablo 4.4. Daha Önce Hiç Tedavi Almamış Şizofreninin İlk Psikoz Atağındaki Hastalarda, Sosyodemografik Özelliklere Göre Oluşturulan Gruplar Arasında Tedavi Öncesi ve Sonrası Serum BDNF Değerlerinin Karşılaştırılması 40

Tablo 4.5. Daha Önce Hiç Tedavi Almamış Şizofreninin İlk Psikoz Atağındaki Hastalarda, Sosyodemografik Özelliklere Göre Oluşturulan Gruplar Arasında Serum Nogo-A (Tedavi Sonrası – Tedavi Öncesi) Fark Değerleri ve Serum BDNF (Tedavi Sonrası – Tedavi Öncesi) Fark Değerlerinin Karşılaştırılması..... 41

Tablo 4.6. Daha Önce Hiç Tedavi Almamış Şizofreninin İlk Psikoz Atağındaki Hastalarda, EKT ve Oral İlaç Tedavisi Alan Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası, Serum Nogo-A Değerlerinin, Serum BDNF Değerlerinin ve PANSS Skorlarının (Pozitif Belirti, Negatif Belirti, Genel Psikopatoloji ve Panss Toplam) Karşılaştırılması 42

Tablo 4.7. Daha Önce Hiç Tedavi Almamış Şizofreninin İlk Psikoz Atağındaki Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası, Serum Nogo-A Değerlerinin, Serum BDNF Değerlerinin ve PANSS Skorlarının (Pozitif Belirti, Negatif Belirti, Genel Psikopatoloji ve Panss Toplam) Karşılaştırılması 44

Tablo 4.8. Daha Önce Hiç Tedavi Almamış Şizofreninin İlk Psikoz Atağındaki Hastalarda Serum Nogo-A ve Serum BDNF ile Yaş ve PANSS Skorları (Pozitif Belirti, Negatif Belirti, Genel Psikopatoloji ve PANSS Toplam) Arasındaki Korelasyon. 45

Tablo 4.9. Daha Önce Hiç Tedavi Almamış Şizofreninin İlk Psikoz Atağındaki Hastalarda, Tedavi Sonrası Serum Nogo-A Fark Değerleri ve Serum BDNF Fark Değerleri ile Yaş ve PANSS Skorları (Pozitif Belirti, Negatif Belirti, Genel Psikopatoloji ve Panss Toplam) Arasındaki Korelasyon..... 46

Tablo 4.10. Daha Önce Hiç Tedavi Almamış Şizofreninin İlk Psikoz Atağındaki Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrası Serum Nogo-A ve BDNF Değerleri ile PANSS Skorları (Pozitif Belirti, Negatif Belirti, Genel Psikopatoloji ve Panss Toplam) Arası Parsiyel Korelasyon* 48

Tablo 4.11. Daha Önce Hiç Tedavi Almamış Şizofreninin İlk Psikoz Atağındaki Hastalarda Tedavi Sonrası Serum Nogo-A Fark Değerleri ve Serum BDNF Fark Değerleri ile PANSS Skorları (Pozitif Belirti, Negatif Belirti, Genel Psikopatoloji ve Panss Toplam) Arası Parsiyel Korelasyon* 49

ÖZET

PSİKOZUN ERKEN DÖNEMİNDEKİ ŞİZOFRENİ HASTALARININ TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI SERUM NOGO-A VE BDNF DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Besim Burcu DUDAKLI

Amaç: Çalışmamızdaki amacımız daha önce hiç antipsikotik tedavi almamış şizofreninin ilk psikoz atağındaki hastaların serum Nogo-A ve BDNF düzeylerini; aynı hasta grubunun tedavi sonrası klinik iyilik halindeki düzeyleri ve sağlıklı kontrol grubu serum Nogo-A ve BDNF düzeyleri ile karşılaştırmak, serum Nogo-A ve BDNF seviyelerinin tedavi ile dengeye ulaşıp ulaşmayacağını incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi kapalı psikiyatri servislerine 20.10.2023 – 20.08.2024 tarihleri arasında, bir psikotik bozukluk ön tanısı ile tedavi amacıyla yatırılan, belirtileri en az 6 aydır devam eden, daha önce hiç psikiyatrik tedavi almamış, 25 kadın 14 erkek olmak üzere kriterleri karşılayan 39 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Yatırılarak tedavi süresince bu hastaların tanıları en az bir deneyimli psikiyatri uzmanı tarafından DSM-5-TR tanı kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Hasta grubuna yatışı esnasında Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) ve Klinik Global İzlem-Hastalık Şiddet Ölçeği (CGI-SI) uygulanmış, tedavi öncesi ilk venöz kan örneği alınmıştır. Alınan örneklerde BDNF ve Nogo-A düzeyleri çalışılmıştır. Tedavi sonrası klinik iyilik hali sağlandıktan sonra ve PANSS skorlarında %20 ve daha fazla düşüş kaydedildiğinde tekrardan serum Nogo-A ve BDNF değerleri ölçülmüştür. Sağlıklı kontrollerden elde edilen kan örneklerindeki serum Nogo-A ve BDNF değerleri ile karşılaştırılıp analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda hasta grubunun tedavi öncesinde bakılan serum Nogo-A düzeyleri, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Tedavi öncesinde hasta grubunda ve sağlıklı kontrol grubu arasında bakılan serum BDNF düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca tedavi sonrasında bakılan serum Nogo-A düzeylerinde de tedavi öncesine göre anlamlı artış saptanmıştır. Tedavi sonrasında bakılan serum BDNF düzeylerinde ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik gözlenmiştir.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları, Nogo-A'nın psikoz hastalarında nöronal homeostazda düzenleyici rol oynayabileceğini, akut psikotik atak döneminde serum Nogo-A ve BDNF düzeylerinin kompansatuar olarak yükselmiş olabileceğini ve tedavi ile bu değerde artış görülmesinin de nöroplastisite ile olan ilişkileri nedeniyle olabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: BDNF, Nogo-A, nöronal homeostazis, sinaptik plastisite

ABSTRACT

Aim: The aim of our study was to compare the serum Nogo-A and BDNF levels of patients in the first psychotic episode of schizophrenia who had never received antipsychotic treatment with the post-treatment clinical well-being levels of the same patient group and the serum Nogo-A and BDNF levels of healthy control group, and to examine whether serum Nogo-A and BDNF levels would reach equilibrium with treatment.

Materials and Method: In this study, 39 patients (25 females and 14 males) who were admitted to the closed psychiatric wards of Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Mental Health and Neurological Diseases Training and Research Hospital between 20.10.2023 and 20.08.2024 for treatment with a prediagnosis of a psychotic disorder, whose symptoms persisted for at least 6 months, who had never received psychiatric treatment before, and who met the criteria were included in the study. During inpatient treatment, the diagnoses of these patients were evaluated by at least one experienced psychiatrist according to DSM-5-TR diagnostic criteria. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and Clinical Global Impression-Severity of Illness Scale (CGI-SI) were administered to the patient group during hospitalization, and the first venous blood sample was taken before treatment. BDNF and Nogo-A levels were analyzed in the samples. Serum Nogo-A and BDNF levels were measured again after clinical improvement was achieved after treatment and when PANSS scores decreased by 20% or more. Serum Nogo-A and BDNF levels in blood samples obtained from healthy controls were compared and analyzed.

Results: In our study, the serum Nogo-A levels of the patient group before treatment were found to be significantly higher than those of the healthy control group. No statistically significant difference was found between the patient group and the healthy control group in terms of serum BDNF levels before treatment. In addition, a significant increase was found in the serum Nogo-A levels after treatment compared to those before treatment. A statistically significant increase was observed in the serum BDNF levels after treatment compared to those in the control group.

Conclusion: The results of our study suggest that Nogo-A may play a regulatory role in neuronal homeostasis in psychosis patients, serum Nogo-A and BDNF levels may be compensatory elevated during acute psychotic episodes, and the increase in these values with treatment may be due to their relationship with neuroplasticity.

Keywords: Nogo-A, BDNF, neuronal homeostasis, synaptic plasticity

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni, sanrı ve varsanı gibi pozitif belirtiler; sosyal geri çekilme, anhedoni ve künt duygulanım gibi negatif belirtiler; dikkat, çalışma belleği ve yürütme işlevinde eksiklikler gibi bilişsel işlev bozukluğu ile tanımlanan, yaşam boyu riski ~%1 olan ciddi ve kronik bir psikiyatrik bozukluktur. Nüfus, aile ve ikiz çalışmaları, şizofreninin yüksek oranda kalıtsal olduğunu, bu hastalıkta genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığını göstermektedir (1). Bu genetik faktörlerin ve çevresel zararların beynin gelişimsel süreçlerini etkilediği, daha sonra bu bozukluğun patolojisinde önemli bir rol oynadığı yaygın olarak kabul edilmektedir (2). Şizofreninin gelişimsel hipotezini daha iyi anlamak için, şizofreninin etiyolojisini ve/veya patofizyolojisini veya hastalıkla ilişkili spesifik davranışları modellemeye çalışan hayvan modelleri geliştirilmiştir. Şizofreniye özgü gelişim modelleri, epidemiyolojik risk faktörlerine (örneğin, doğum öncesi viral enfeksiyon, doğum komplikasyonları) veya hastalığın gelişimsel nöropatolojisini (örneğin, ventral hipokampal lezyonlar) anlamayı amaçlayan modellere odaklanmıştır (3).

Şizofreninin nörogelişimsel modeli, doğum öncesi ve doğum sırasındaki travmalar ve daha sonra sinaptik budama gibi ergenlik gelişim süreçlerinin hastalığın patofizyolojisine katkıda bulunduğunu öne süren bir teoridir. Bu model, şizofrenik hastalığın, hastalık klinik olarak ortaya çıkmadan yıllar önce başlayan anormal nörogelişimin nihai sonucu olduğunu varsaymaktadır (4). Hastalık riski ile ilişkilendirilen bazı doğum öncesi ve perinatal faktörler arasında doğum öncesi enfeksiyon, annenin hamileliği sırasında yoğun açlığa maruziyeti, plasenta patolojisi ve düşük doğum ağırlığı yer almaktadır (5). Bu faktörler beyin gelişimini etkileyerek, hastalığa yatkınlığı artırmaktadır.

Sinapslar, sinaptik öncesi ve sonrası nöronlar tarafından nörotransmitterlerin salınması ve tanınması yoluyla bilgi iletmekten sorumlu ana yapılar olarak bilinmektedir. Bu yapılar, sırasıyla sinaptogenez ve sinaptik budama olarak adlandırılan süreçler yoluyla tüm yaşam süresi boyunca geniş çapta oluşturulmakta ve ortadan kaldırılmaktadır. İlk süreç, beyin bölgeleri ve ayrıca çevre ile uygun bağlantıyı sağlamak için gerekliyken, ikinci fenomen, daha zayıf ve gereksiz sinapsları ortadan

kaldırarak ve aynı zamanda daha güçlü olanları koruyarak ve tercih ederek iyileştirmeleri için önemlidir, böylece uygun sinaptik iletimi sağlamaktadır. Sinaptik eliminasyonun nöronal aktivite tarafından modüle edildiği bilinmektedir (6). Prefrontal korteksteki piramidal hücre devrelerinin sinaptik budaması gibi ergenliğin ileri dönemlerinde meydana gelen olaylar, önceki anormal gelişimi ortaya çıkarabilmekte veya anormal budamanın kendisi hastalığın başlangıcını tetikleyebilmektedir (7). Sinaptik budama, sinaptik seviyede morfolojik değişikliklere neden olan hem uzun süreli potansiyasyon (LTP) hem de uzun süreli depresyon (LTD) ile büyük ölçüde aktiviteye dayanan bir olgudur (8–10).

İnsanlarda miyelin yapılarının oluşumu doğumdan sonra meydana gelir ve genç erişkinlikte, şizofreni insidansının zirve yaptığı dönemde tamamlanır. Miyelinleşmenin nöronal sinyalleşmede önemli rolünün olduğu ve nihayetinde dikkat, öğrenme ve hafıza gibi bilişsel işlevlere katkıda bulunduğu giderek daha açık hale gelmektedir (11). Nogo-A, MAG (Miyelin İlişkili Glikoprotein) ve OMGp (Oligodentrisit Myeloglikoprotein) gibi bazı oligodendrosit/miyelin proteinlerinin aksonal filizlenmeyi engellediği rapor edilmiştir ve bu adım sinaptik oluşum için önemli olduğu düşünülmektedir (11–15). Akson filizlenmesi ve budamadaki değişiklikler anormal sinaps oluşumuna yol açabilmektedir (16).

Memelilerde Retikülon 4 (RTN4) geni tarafından kodlanan Nogo-A, oldukça sıra dışı bir membran ilişkisi ve topolojisine sahip retikülon protein ailesinin bir üyesidir. Büyük ölçüde endoplazmik retikulumda (ER) bulunmasına ve ER'nin morfolojisini ve işlevlerini modüle etmede rol oynamasına rağmen, oligodendrosit üzerinde ifade edilen Nogo-A'nın, merkezi sinir sistemi (MSS) hasarı sırasında aksonal rejenerasyonun bir miyelin ilişkili inhibitörü olduğu düşünülmektedir (17). Nogo-A, iki ayrı hücre dışı alan (Nogo-A-Δ20 ve Nogo-66) aracılığıyla Nogo reseptörü 1 (NgR1), Sfingozin-1-fosfat reseptörü 2 (S1PR2), Eşleştirilmiş immünoglobulin benzeri reseptör B ve Heparan sülfat proteoglikanları gibi birkaç farklı reseptörle etkileşime girmektedir. Aksonotomi ya da MSS hasarı üzerine geri dönüş sırasında, bu reseptörler aracılığıyla sinyalizasyon tipik olarak aktin modüle edici küçük GTPaz Rho ve Rho-ilişkili protein kinazı içeren aktin modifiye edici

yolları aktive ederek büyüme konisinin çökmesine ve aksonal rejenerasyonun inhibisyonuna neden olduğu düşünülmektedir (18).

Nogo-A'nın yetişkin merkezi sinir sisteminde plastisiteyi düzenlediği düşünülmektedir ve aynı kökenli reseptörleri aracılığıyla sinyal gönderme, sinaptik glutamat reseptör seviyelerini ve bunların sinaptik sonrası bölmelere dağıtımını kısıtlayarak sinaptik omurga mimarisini ve uyarıcı glutamat iletimini modüle ettiği kabul edilmektedir (18). Sfingosin-1-Fosfat Reseptörü 2 aracılığıyla sinyal gönderen Nogo-A'nın, gama amino asit bütirik asit-A (GABA-A) reseptörlerinin difüzyon dinamiklerini sınırlayarak inhibitör GABA'erjik iletimi de güçlendirdiğini gösterilmektedir. Nogo-A tarafından nörotransmitter reseptör dinamikleri yoluyla uyarıcı ve inhibe edici sinyalizasyonun bu karşılıklı modülasyonu, muhtemelen gelişim ve yaralanma sırasında sinaptik plastisitede önemli patofizyolojik roller oynamaktadır (18).

Görüntüleme, anatomik, moleküler ve genetik bulgular şizofrenide oligodendrosit/myelinde bir anormallik olduğunu göstermektedir ve oligodendrosit kaybı/dismiyelinasyonun hastalıkta birincil bir eksiklik olduğu ve şizofrenide gözlenen değişmiş sinaptik işlev ve değişmiş devre gibi çeşitli nöronal eksikliklere yol açabileceğini göstermektedir. Oligodendrosit/myelinin şizofrenideki rolünün daha iyi anlaşılması, bu hastalığın tedavisine yeni bakış açıları sağlayacaktır (16).

Nörotrofin ailesinin bir üyesi olan beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), nöronların farklılaşması, büyümesi ve bu hücrelerin hayatta kalması gibi çeşitli nörogelişimsel süreçlerde rol almaktadır (19,20). BDNF düzeylerinin şizofreni hastalarının beyinlerinde sağlıklı kontrollerden farklı olduğuna dair bulgular bulunmaktadır (21). İnsanlarda postmortem BDNF çalışmalarının çoğu hipokampüs ve prefrontal korteksten elde edilmiş doku örnekleri üzerinde yapılmıştır. 18 şizofreni tanılı hastayı 36 kontrolle karşılaştırdıkları bir çalışmada; BDNF seviyelerinin hipokampüs ve singulat kortekste arttığı ama prefrontal noroksipital kortekste değişmediği saptanmıştır (22). Diğer bazı çalışmalar şizofreni hastalarının kortekslerinde BDNF ve nörotrofik tirozin kiraz reseptörü B'nin (TrkB) azaldığını göstermiştir (23–25).

Şizofreni hastalarının erken dönemde tanı alabilmesi ve tedaviye erişimlerinin sağlanabilmesi ilerleyen dönemlerde hastalığın yıkıcı etkilerini azaltmak açısından önem taşımaktadır. Şizofreni etyopatogenezinde myelin disfonksiyonu, sinaptik budama gibi gelişim aşamalarında nöronal plastisiteye etki edebilecek etmenlerin yeri olduğu ile ilgili araştırmalar halen devam etmektedir. Nöroplastisite ile ilişkili MSS üzerine negatif etki edebilecek faktörlerin araştırılması, bunların tedavi ile ilişkilerinin incelenmesi şizofreni etiyopatogenezini aydınlatmaya yardımcı olabileceği düşünülmüştür. Nogo-A ve BDNF de nöroplastisite ile ilişkili olduğu düşünülen proteinlerdendir. Bu nedenle çalışmamızda daha önce hiç tedavi almamış şizofreninin ilk psikotik atağındaki hastaların serum Nogo-A ve BDNF düzeylerini; aynı hasta grubunun tedavi sonrası klinik iyilik halindeki düzeyleri ve sağlıklı kontrol grubu serum Nogo-A ve BDNF düzeyleri ile karşılaştırmak, bunun şizofreni hastalığı ile ilişkisi ve tedavi ile ilişkilerini incelemek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ŞİZOFRENİ

Şizofreni, dünya çapında insanların yaklaşık %1'ini etkileyen ve ilk 10 küresel engellilik nedeni arasında yer alan bir psikiyatrik durumdur (26). Şizofreni, halüsinasyonlar, sanrılar, dağınık konuşma ve dezorganize veya katatonik davranış gibi pozitif psikotik semptomlar; motivasyon ve ifade gücünde azalma, konuşmanın fakirleşmesi, affektif küntleşme, sosyal içe çekilme gibi negatif semptomlar; yönetici işlevi, hafızayı ve zihinsel işlem hızını etkileyen bilişsel bozukluklarla karakterizedir (27,28).

Şizofreninin klinik tanısı, ayrıntılı bir psikiyatrik öykü ve ruhsal durum muayenesi alındıktan ve psikoza yol açan diğer psikiyatrik ve tıbbi nedenler dışlandıktan sonra yapılır. Risk faktörleri arasında doğum komplikasyonları, doğum mevsimi, annenin gebelik esnasındaki yoğun açlığa maruziyeti, gebelik sırasında anne gribi, aile öyküsü, çocukluk çağı travması, sosyal izolasyon, esrar kullanımı, azınlık etnik kökeni ve kentleşme gibi etmenler yer alır (29,30). Bozukluğun etiyolojisi ve patofizyolojik mekanizmaları, karmaşıklığı ve heterojenliği nedeniyle belirsizliğini korumaktadır (31).

Şizofreni henüz önlenebilir bir hastalık değildir. Erken tanı ve tedavinin şizofreni ile ilişkili uzun vadeli morbiditeyi azaltmaya yardımcı olduğu bilinmektedir (32). Daha uzun süre tedavi edilmemiş psikoz, kötü prognozla ilişkilidir. Antipsikotik tedaviye daha az yanıt, gecikmiş ve tamamlanmamış remisyon, daha yüksek nüks riski, daha düşük tedavi uyumu, depresyon ve intihar riskinde artış ve genel olarak daha yüksek tedavi maliyetlerine neden olmaktadır (32,33). Erken müdahalenin temel hedefleri hastaları henüz hastalığın erken dönemlerinde tespit edip tedaviye erken erişimi sağlamak, hastalık henüz ilk epizottayken klinik iyilik halini oluşturmak ve psikososyal işlevlerin iyileşmesine odaklanarak ikincil morbidite ve mortaliteyi en aza indirmektir (34).

2.1.1. Epidemiyoloji

Şizofreni, tüm dünyada en fazla yeti yitimine neden olan hastalıklardan biridir. Dünya genelinde 23 milyon civarında kişiyi etkileyen ruhsal bir bozukluktur (35). Yakın tarihte yapılan epidemiyoloji çalışmalarında erkek/kadın oranının yaklaşık olarak 1.4 olduğu saptanmıştır (36,37). Erkeklerde şizofreni başlangıç yaşı 15-25 yaşları arası, kadınlarda 25-35 yaşları arası olarak saptanmıştır (27). Kadınlarda menopoz sonrası dönemde ikinci bir pik görülmektedir. Şizofreni daha nadiren daha erken ya da ileri yaşlarda da başlayabilmektedir. Şizofreniye ait hastalık belirtileri 13 yaşından önce başlamış ise çok erken başlangıçlı şizofreni, 15 yaşından önce başlamışsa erken başlangıçlı şizofreni, 45 yaşından sonra başlaması durumunda geç başlangıçlı şizofreni, 60 yaşından sonra başlaması durumunda ise çok geç başlangıçlı şizofreni benzeri psikoz olarak isimlendirilmektedir (36).

2.1.2. Tanı Kriterleri

Şizofreni tanısı klinik belirtiler ile değerlendirilir. Şizofreniye özgü tanısal bir biyobelirteç henüz mevcut değildir. Tanıda kullanılan sınıflama sistemi Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından düzenlenen Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Sınıflandırması (DSM)'dir (38).

A. Aşağıdaki belirtilerden ikisinden (ya da daha çoğundan) her biri, bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir sürenin önemli bir kesiminde bulunur. Bunlardan birinin en az (1), (2) ya da (3) olması gerekir.

1. Sanrılar
2. Varsanılar
3. Darmadağın konuşma (örn. sık sık konudan sapma gösterme ya da anlaşılmaz konuşma)
4. İleri derecede dağınık davranış ya da katatonik davranış
5. Silik (negatif) belirtiler (duygusal katılımda azalma ya da kalkışamama)

B. Bu bozukluğun başlangıcından beri geçen sürenin önemli bir kesiminde, iş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi, bir ya da birden çok ana alanda işlevsellik düzeyi, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altındadır (ya da çocukluk ya da ergenlikte başlamışsa, kişilerarası, okulda ya da işle ilgili işlevsellik, erişilmesi beklenen düzeye erişemez).

C. Bu bozukluğun süregiden bulguları en az 6 ay sürer. Bu 6 aylık evre, A tanı ölçütünü karşılayan, en az bir aylık (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa süreli) belirtileri (açık evre belirtilerini) kapsamalıdır ve öncül ya da kalıntı belirti evrelerini kapsayabilir. Bu bozukluk, ön ve artakalan evreleri sırasında, yalnızca negatif belirtilerle ya da bu hastalığın A Tanı Ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla belirtinin eşikaltı biçimleriyle (örn. yadırganacak denli olağana aykırı inançlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendini gösterebilir.

D. Şizoaffektif bozukluk ya da psikoz özellikleri gösteren depresyon bozukluğu ya da iki uçlu duygulanım bozukluğu dışlanır, çünkü ya açık evre belirtileriyle eşzamanlı olarak majör depresyon ya da mani dönemleri ortaya çıkmamıştır ya da açık evre belirtilerin olduğu sırada duygudurum dönemleri ortaya çıkmışsa bile bunlar hastalığın açık ve artakalan dönemlerinin toplam süresinin az bir kesiminde bulunmuştur.

E. Bu bozukluk bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun doğrudan fizyoloji ile ilgili etkilerine bağlanamaz.

F. Otizm açılımı kapsamında bir bozukluk ya da çocuklukta başlayan bir iletişim bozukluğu öyküsü varsa, şizofreni tanısı konulabilmesi için gerekli diğer belirtilerin yanı sıra belirgin sanrı ve varsanılar da en az bir aylık (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir süreyle varsa, ayrıca şizofreni tanısı da konur.

2.1.3. Etiyoloji

Genetik ve çevresel risk faktörleri arasındaki çok yönlü etkileşimlerin şizofreniye yol açtığı düşünülmektedir. Bu risk faktörlerinin ayrıca erken beyin gelişimini etkilediği ve yaşam deneyimleriyle birlikte biyolojik yanıtı şekillendirdiği, böylece bozukluğun başlangıcını ve ilerlemesini etkilediği kabul edilmektedir (39).

2.1.3.1. Genetik Faktörler

Aynı çevrede yaşayan monozigot ve dizigot ikizlerdeki şizofreni görülme yaygınlığının karşılaştırıldığı ikiz çalışmalarında, monozigot ikizlerin her ikisinde de şizofreni görülme sıklığının dizigot ikizlere oranla daha yüksek olduğu görülmüştür. Şizofreni hastalarının çocuklarının evlatlık verildiği ve verilmediği durumların karşılaştırıldığı evlat edinme çalışmaları ise çocuğun şizofreni riskinin biyolojik ebeveynlerdekine yakın olduğunu ortaya koymuştur. Hem ikiz çalışmaları hem de evlat edinme çalışmaları, şizofreni etiyolojisinde genetik etmenlerin çevresel etmenlerden daha etkili olduğunu belirtmiştir (40). Ayrıca şizofrenide genetik yatkınlık, kromozom 22q11 ile ilişkilendirilmiştir (41).

2.1.3.2. Çevresel Faktörler

Doğum sırasındaki komplikasyonlar, erken yaşam zorlukları, kentsel ortamlarda büyüme ve göçmen statüsü gibi çevresel etkilerin, şizofreni geliştirme olasılığını etkilemek için genetik yatkınlıklarla etkileşime girdiği düşünülmektedir (26,39).

2.1.3.3. Nörogelişimsel Kuram

Şizofreninin nörogelişimsel hipotezi, erken beyin gelişimi sırasında genetik riskler ve çevresel faktörlerin etkileşiminin bozukluğa yol açtığını ileri sürmektedir. Özellikle doğum öncesi ve erken yaşam evrelerinde önemli olan bu etkiler, erken yetişkinlikte şizofreni semptomlarının ortaya çıkması için zemin hazırlamaktadır (42). Bu kurama göre genetik ve erken yaşta yaşanan gelişimsel sorunların birlikteliği beyinde hasarlanmaya neden olmaktadır (43). İnsanlarda sinaptik budanma için doğumdan sonraki ilk iki yıl ve ergenlik dönemi olmak üzere iki önemli gelişimsel dönem olduğu düşünülmektedir. Bu dönemlerde sinaptik eliminasyonda meydana

gelen aksaklıkların nörogelişimsel bozukluklara neden olabileceği varsayılmaktadır (44).

Şizofreni belirtileri çoğunlukla ergenlik ve genç erişkinlik döneminde ortaya çıkar. Bu şizofrenide "anormal sinaptik budanma" ile ilişkilendirilmiştir. Yine beyindeki yapısal anomaliler ve eksikliklerin gizil bir dönemi takiben şizofreni hastalığının ortaya çıkmasında etkili olabileceği de bildirilmiştir. Erken yaşlarda yaşanan nöron oluşumu, sinyalizasyon ve nöral devre bozukluklarının nörogelişimin ilerleyen evrelerine de etki ederek şizofreni belirtileri ile ilişkili olduğu görüşü kabul görmektedir (45).

2.1.3.4. Nörodejenerasyon Kuramı

Şizofrenide nörodejeneratif hastalıklara ait bazı özelliklerin bulunduğu düşünülmüştür. Ancak şizofrenin diğer nörodejeneratif hastalıklardan farklı bir klinik seyire sahip olduğu da ifade edilmiştir (46). Şizofrenide hastalığın ileri evrelerinde negatif belirtilerin belirginleşmesi nörodejeratif bir sürecin varlığını düşündürmektedir. Yine tedavi almayan veya tedavi uyumu kötü olan hastalarda bilişsel fonksiyonlardaki kayıp düzenli tedavi alan şizofreni hastalarına göre daha hızlı ve daha şiddetli olması da nörodejeneratif süreçle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Tedavi ile hastalardaki bilişsel yıkımın azalması da bu kuramı destekleyen bir durumdur (47).

2.1.3.5. Biyokimyasal Kuram

Nörotransmitter anormallikleri şizofreninin patofizyolojisinde merkezi bir rol oynar ve şizofreni hastalığı dopamin, serotonin, glutamat ve GABA gibi nörotransmitterler ile ilişkilendirilmiştir (26).

Merkezi sinir sistemi ve periferik sinir sisteminin çeşitli bölgelerinde sentezlenen dopamin, şizofreni etiyolojisinde ön planda olan nörotransmitterlerden biridir. Dopamin ve şizofreni arasındaki bağlantı, dopamin D2 reseptör blokerlerinin psikotik semptomları hafifletmedeki etkinliğinin tesadüfen keşfedilmesiyle ortaya çıkmıştır (48). Beyinde beş temel dopamin yolu tanımlanmıştır. Bunlar; mezolimbik, mezokortikal, tuberoinfundibular ve nigrostriatal ve talamik yollardır (28). Ventral tegmental alandan limbik bölgelere uzanan mezolimbik yoldaki aşırı dopamin

aktivitesinin şizofreninin pozitif semptomlarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Ventral tegmental alanı kortekse bağlayan mezokortikal yoldaki azalmış dopamin seviyelerinin; negatif semptomların ve bilişsel eksikliklerin altında yatan neden olabileceği düşünülmüştür (49). Bu gözlemler şizofreninin pozitif ve negatif semptomları için farklı patofizyolojik mekanizmalar olduğunu göstermektedir. Ek olarak, nigrostriatal yol D2 reseptör blokerlerinin neden olduğu ekstrapiramidal motor yan etkileriyle bağlantılıdır, tuberoinfundibular yol ise D2 reseptör bloker kullanımıyla gözlemlenen hiperprolaktinemi ile ilişkilendirilmiştir (48).

Dopaminin şizofreninin patofizyolojisinde ve klinik uygulamasında önemli bir rol oynamasına rağmen, hastalığı anlamamıza yardımcı olduğu; ancak hastalığın nedenini halen tam olarak anlamamızı sağlamadığı vurgulanmalıdır. Bu bağlamda, dopamin bir dizi katkıda bulunan çevresel ve genetik faktör için ortak son yol olarak işlev görür (50). Bu nedenle, özellikle glutamat olmak üzere serotonin, GABA, asetilkolin, nörepinefrin gibi diğer nörotransmitterler ve östrojenin de şizofreninin patofizyolojisinde rolü olabileceği düşünülmektedir.

Glutamat, ana uyarıcı nörotransmitterlerden biridir ve memeli beynindeki en yaygın nörotransmitterdir (51). Glutamaterjik nörotransmisyondaki bozuklukların sinaptik plastisiteyi ve kortikal mikro devreleri, özellikle N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörünün işleyişini etkileyebileceği varsayılmıştır (1). NMDA reseptörleri ligand kapılı iyon kanallarına aittir ve uyarıcı nörotransmisyon, eksitotoksisite ve plastisite için önemli oldukları kabul edilmektedir (52,53). Yapılan postmortem çalışmalarda, prefrontal korteks, talamus ve temporal lobda glutamaterjik reseptör yoğunluğu ve alt birim kompozisyonunda bazı bozukluklar bulunmuştur (53–55). NMDA reseptör hipofonksiyonu, psikoz gelişimiyle sonuçlanabilen morfolojik ve yapısal beyin değişikliklerine yol açabilmektedir (56,57).

Serotonine benzeyen ve serotonin reseptörlerine bağlanan bir bileşik olan lizerjik asit dietilamid kullanan bireylerde varsanıların görülmesi şizofrenideki hiposerotonin varsayımını destekleyen bir bulgudur. Bu bulgular şizofreni etiyolojisinde serotoninin yeri olabileceğine işaret etmektedir (58).

GABA merkez sinir sistemindeki temel inhibitör nörotransmitterdir. GABA-A ve GABA-B olarak iki reseptör ile işlevini sürdürmektedir. Şizofrenide prefrontal GABAerjik nöronlarda bozulma olduğu, kortekste GABA nöronlarında azalma, GABA-A reseptör sayısında artma olduğu gösterilmiştir. GABAerjik sistemdeki bozukluklar dopamin ve norepinefrin düzeyinde artışa sebep olmaktadır. Şizofrenideki uyku bozukluğunun da GABAerjik sistemle ilişkili olduğu düşünülmektedir (59).

Şizofrenide asetilkolinin özellikle bilişsel işlevler üzerinde etkisi vardır. Nikotinik ve muskarinik olarak iki tür reseptörü bulunmaktadır. Tedavisiz şizofreni hastalarındaki ekstrapiramidal yan etkilerin dopamin ve asetilkolin arasındaki dengenin bozulması ile ilişkili olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Şizofrenide muskarinik reseptörlerin azaldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (60).

2.1.4. Tedavi/Yönetim

Şizofreni tedavisinde; semptomları hafifletmek, hastanın işlevselliğini artırmak için farmakolojik olmayan ve farmakolojik yöntemleri entegre eden hasta merkezli bir tedavi planı esastır. Unsurlar arasında uygun bir tedavi ortamının seçilmesi, risklerin yönetilmesi, uyumun önündeki engellerin ele alınması, hastanın destek ağının oluşturulması, erken nüksetme belirtilerini tanıması, toplum kaynaklarına nasıl erişileceği ve nasıl kullanılacağı konusunda bilgi vermek yer alır (61).

2.1.4.1. Antipsikotik İlaçlar

APA, şizofreni hastalarının antipsikotik ilaçlarla tedavi edilmesini ve etkililik ve yan etkiler açısından gözlemlenmesini önermektedir (61).

Antipsikotik ilaçlar, birinci nesil antipsikotikler (FGA) ve ikinci nesil antipsikotikler (SGA) olarak ikiye ayrılır. SGA'lar tipik olarak daha az ekstrapiramidal yan etkiye sahip olsa ve FGA'lardan daha az tardif diskineziye neden olsa da olanzapin, ketiapin, klozapin ve risperidon gibi çoğu SGA, özellikle olanzapin ve klozapin olmak üzere daha yüksek metabolik sendrom riski taşımaktadır (62,63). Bu farklılıklara rağmen, SGA'lar ve FGA'lar arasında genel olarak net bir tercih yoktur ve bireysel etkililik değişkendir; klozapinin, tedaviye dirençli şizofreni ve intihar riski yüksek olan hastalarda potansiyel olarak daha etkili olduğu düşünülmektedir (61). Tedavi

seçiminde; hastalığın şiddeti, hastanın tedaviye yanıt geçmişi, ilaç etkinliği ile yan etkiler arasındaki denge ve hasta tercihleri gibi faktörler dikkate alınır.

Antipsikotik tedavinin birincil amacı semptomları hafifletmek ve hastanın normal işleyişini eski haline getirmektir. Bunu semptomların tekrarlamasını önlemek, hastaneye yatışları azaltmak ve yaşam kalitesini iyileştirmek amacıyla idame tedavisi izler (64).

2.1.4.2. Elektro-Konvülsif Terapi (EKT)

İlaç tedavisinde yanıt alınamayan, ilaç tedavisi kullanamayan, saldırgan davranış sergileyen, katatonisi olan şizofreni hastalarında EKT uygulanabilmektedir. Ayrıca ciddi intihar riski olduğu düşünülen, duygudurum belirtileri ön planda olan şizofreni hastalarının tedavisinde de EKT'ye öncelik verilebilmektedir (65).

2.1.4.3. Psikososyal Müdahaleler

İlaç tedavisinin yanı sıra şizofreni hastaları için önemli, kanıta dayalı psikososyal müdahaleler de bulunmaktadır (48). Bilgilendirme amaçlı olan, yani psikoeğitim çalışmaları, özgün beceri eğitimi programları (yaşam becerisi eğitimi, sosyal beceri eğitimi, ruhsal toplumsal beceri eğitimi) ve sorun veya belirti odaklı gerçekleştirilen psikososyal müdahaleler (bilişsel davranışçı terapi, bilişsel rehabilitasyon/üst biliş eğitimi, psikoterapi çalışmaları) olmak üzere çeşitli psikososyal müdahaleler bulunmaktadır (66).

2.2. MİYELİNASYON VE MİYELİNASYON BOZUKLUKLARI

Günümüzde MSS'nin optimum işleyişinin sinaptik bağlantılara, nöronal ve glial hücreler arasındaki çok yönlü etkileşimlere bağlı olduğu yaygın olarak kabul görmektedir. MSS'deki en yakın glial-nöronal etkileşimlerden biri, oligodendrositler ve nöronlar arasında miyelinleşme yoluyla meydana gelir. Bu elektriksel uyarıların sıçramalı yayılması ve hızı akson çapına, ancak öncelikle internodların sayısı, uzunluğu ile miyelin genişliği gibi miyelin özelliklerine bağlıdır (67). Bu nedenle, miyelinleşme nöronal devrelerin ince ayarlanmasına ve senkronize edilmesine olanak tanır. Bu şekilde algı, hafıza veya biliş gibi daha yüksek bütünleştirici süreçleri desteklemek için beyin yapıları arasındaki uygun bağlantıyı sürdürmede önemli bir rol

oynar. Ayrıca oligodendrositler miyelinleşme yoluyla aksonlara metabolik destek de sağlar, insan beyninin homeostazı için gerekli olan yapısal ve işlevsel bütünlüklerine katkıda bulunurlar (68,69).

Oligodendrositler beynin gelişiminde, voltaj kapılı iyon kanallarının yerleşimini yönlendirmede, nöron gelişimine metabolik destek sağlamada ve daha da önemlisi daha hızlı iletim için aksonları miyelinleştirmede de önemlidir (70). Oligodendrosit morfolojisi, oligodendrosit işleyişinin içsel karmaşıklığı ve MSS homeostazı için miyelinizasyon/remiyelinizasyon süreçlerinin önemi nedeniyle, oligodendroglial soy hattındaki bozukluklar beyin bozukluklarıyla ilişkili olabilir. Son yirmi yılda, ruhsal hastalıkların etiyolojisine katkıda bulunan nöronal ve glial değişiklikleri belirlemek ve tanımlamak için büyük çaba sarf edilmiştir (11,71–73).

Yapılan çalışmalar, miyelinleştirici oligodendrositlerin yapısının ve işlevinin şizofreni, depresyon ve bipolar bozukluk dahil olmak üzere önemli nöropsikiyatrik hastalıklarda bozulduğuna işaret etmektedir (74–76). Özellikle oligodendrosit ve miyelin gelişimi için kritik dönem, ergenlikten genç yetişkinliğe kadar çok dar bir zaman aralığına yoğunlaşan şizofreninin zirve başlangıcıyla çakışmaktadır (77,78). Şizofrenide, hastalık belirtileri başlamadan önce bile frontal bölgelerde miyelin bütünlüğünün azaldığı görülmektedir. Bu durum hastalığın ileri evrelerinde daha kaudal ve posterior bölgelere ilerlemektedir. Bu bulguların ışığında oligodendrositlerin ve miyelin disfonksiyonunun basitçe eşlik eden anormalliklerden ziyade, hastalığın etiyolojisine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (79–81). Ayrıca yapılan çalışmalar oligodendroglial gelişim ve miyelinleşme için kritik öneme sahip birden fazla gen de dahil olmak üzere, şizofreni hastalarının birden fazla beyin bölgesindeki oligodendrositlerde kapsamlı bir transkriptom değişikliği olduğunu göstermektedir, bu da oligodendrositlerde global bir epigenetik disfonksiyon olduğuna işaret etmektedir (76,82). Bulgular, oligodendrosit miyelinizasyon disfonksiyonunun altta yatan neden olduğu fikrini desteklemektedir (76,83).

Oligodendrositlerin şizofrenide önemli bir rol oynadığı hipotezi, şizofreni ve beyaz cevher patolojileri olan hastalarda miyelinleşmeyle ilgili genlerin ifadesinde değişiklik olduğunu ve bunun da beyin fonksiyonel senkronizasyonunu bozarak şizofrenideki semptomlara yol açtığını ortaya koyan genom çapında ifade analiziyle

doğrulanmaktadır (84–86). Ayrıca oligodendrosit bütünlüğünde bozulmalar; örneğin değişmiş morfoloji ve dağılım (87), azalmış yoğunluk (88) ve miyelinleşmeyle ilişkili gen ve proteinlerin değişmiş ifadesi şizofreni hastalarında bildirilmiştir (89–91).

Ön hipokampüs duyguların düzenlenmesinde önemli bir rol oynar ve bu alandaki eksiklikler şizofreniyle ilişkilendirilmiştir. Çalışmalar, hipokampüste oligodendrosit sayısının azalmasının hipokampüs ve hipotalamus arasındaki nörodevrede bozukluğa neden olabileceğini ve şizofreni hastalarında bilişsel eksikliklere yol açabileceğini belirtmiştir (92,93). Bozuklukta gözlemlenen miyelinleşme eksiklikleri ve işlevsiz sinapslar, nöronal ve glial işlev bozukluğuyla (16,91,94) birlikte epizodik ve çalışma belleğindeki ve görsel işlemedeki eksiklikler dahil olmak üzere bilişsel bozulmayla ilişkilendirilebilmektedir (95,96).

Şizofrenide oligodendrosit işlev bozukluğuyla ilgili mekanizmaları çözmeye yönelik bir girişimde, oligodendrosit ve miyelinle ilişkili genler ile düzenleyici sinyal yolları, epigenetik ve moleküler değişikliklerin şizofreniye nasıl yol açabileceğini anlamak için araştırılmaktadır (97). Neuregulin 1 (NRG1)–ERBB4 sinyalizasyonu, Nogo-A/Nogo Reseptörü, DISC1 (Şizofrenide Bozulmuş 1) ve diğer miyelinle ilişkili genler gibi oligodendrosit işlev bozukluklarıyla ilişkili birkaç umut verici aday duyarlılık geni bulunduğu düşünülmektedir (91,98,99).

2.3. SİNAPTİK PLASTİSİTE

Öğrenme ve bellek, büyük ölçüde birbirine bağlı sinir devreleri tarafından temsil edilir; bağlantılar, bir nöronun bir başka nörona elektriksel veya kimyasal sinyal iletmesini sağlayan sinapslar tarafından düzenlenir. Bir sinapsın etkinliği zamanla güçlenir veya zayıflar ve bu olguya sinaptik plastisite denir. Bu nedenle, sinaptik plastisitenin öğrenme ve bellek için önemli bir hücresel alt tabaka olduğu varsayılır. Bu durum; hipokampüs, serebral korteks, serebellum, amigdala ve striatum dahil olmak üzere çeşitli öğrenmeyle ilişkili beyin bölgelerinde araştırılmış ve yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (100–102).

Beynin farklı bölgeleri çeşitli sinaptik plastisite biçimleri sergiler. Hipokampüste ve dolayısıyla sistem hafızası konsolidasyonunda önemli sinaptik

plastisite türlerinden biri, uyarıcı sinaptik iletimde LTP'dir; bu sinaptik iletim etkinliğinde uzun süreli deneyime bağlı bir güçlendirmedir (101).

Sinaptik gücün kalıcı, kullanım odaklı ve deneyime bağlı değişikliklerinin, hipokampüs tarafından uzun vadeli bilgi depolama ve bellek güncellemesinin hücresel temelini oluşturduğu konusunda geniş bir fikir birliği vardır. Bu, ilişkisel öğrenmenin sinaptik etkinlikte uzun vadeli değişiklikleri yönlendirdiğini gösteren son yıllarda elde edilen çok sayıda bulgudan kaynaklanmaktadır (103–105). Bu bağlamda özellikle önemli olan, saatler veya günler boyunca devam eden ve böylece bilginin uzun süreler boyunca tutulmasına ve geçmiş ve gelecekteki deneyimler arasında ilişki kurulması için zaman pencerelerinin açılmasına olanak tanıyan sinaptik plastisite biçimleridir. Sinaptik plastisitenin kalıcı biçimlerinin, ayırt edilebilir ilişkisel deneyimin yaratılmasını ve güncellenmesini destekleyen bağlantılı nöronal toplulukların oluşturulmasını sağlaması muhtemeldir. Bu süreç için birincil adaylar, 24 saat ve daha uzun süreler boyunca devam edebilen iki Hebbian, homosinaptik sinaptik plastisite biçimidir, yani hipokampal LTP ve LTD'dir. Bunlar, sinaptik etkinlikte aktiviteye bağlı artışları veya azalışları yansıtan laboratuvar ortamında gözlemlenen fizyolojik fenomenleri içerir (106).

Nöral plastisite, deneyim veya yaralanma yoluyla sinir sistemi içindeki bağlantıların gücünü değiştirme olasılığını ifade eder. Plastisite, nöronların yapısını veya işlevini yeniden düzenlemek için hareket edebilir ve sadece sinir ağlarının yeni yetenekler kazanması için değil, aynı zamanda zaman içinde sağlam ve istikrarlı kalmaları için de gereklidir. Plastisitenin kilit bir unsuru, aktivitenin zamansal çakışması etrafında döner. Spike zamanlamasına bağlı plastisite (STDP), sinaptik güçlerin modifikasyonunun aksiyon potansiyellerinin göreceli zamanlamasına bağlı olduğu bir Hebbian öğrenme kuralıdır (107). Monosinaptik nöron çiftleri içinde, presinaptik nörondan gelen bir giriş dikeninin postsinaptik nöronun çıkış dikeninden hemen önce meydana gelmesi durumunda, bu girişin daha güçlü hale geldiği ve LTP yarattığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, giriş dikeni bir çıkış dikeninden hemen sonra meydana gelirse, bu giriş zayıflar ve LTD yaratır (108). Bu kritik zamanlama bağımlılığı penceresi onlarca milisaniyeyi kapsar ve beyin fonksiyonu üzerinde derin işlevsel etkilere sahiptir, sinaptik gücün aktiviteye bağlı çift yönlü modifikasyonu için

bir araç oluşturur ve sonuçta öğrenme ve hafıza için fizyolojik temeli oluşturur. STDP'nin altında yatan mekanizma, yaygın olarak birlikte ifade edilen iki farklı glutamat reseptörüne, α-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropiyonik asit (AMPA) reseptörü ve N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörüne bağlanmıştır (109). NMDA'nın önceden var olan membran depolarizasyonu, uzun vadeli sinaptik değişiklikleri mümkün kılan karşılıklı hücresel mekanizmalar oluşturmak için AMPA aktivasyonunun koaktivasyonuna aracılık eder (110,111).

Sinapslarda hızla meydana gelen diken zamanlamasına bağlı plastisitenin ötesinde, iyon kanalı yoğunluğunu, nörotransmitter salınımını veya postsinaptik reseptör duyarlılığını değiştirmek için saatler, günler veya haftalar boyunca diğer daha yavaş homeostatik süreçler meydana gelir (112). Bu süreçler, hızlı aktiviteye bağlı değişikliklere yanıt olarak tetiklenir ve yüksek nöral aktiviteye yanıt olarak bağlantıyı azaltan ancak aktivite düştüğünde bağlantıyı artıran negatif bir geri bildirim döngüsü oluşturur (113). Yine de, nöronal ağ iletişiminin bir başka plastisite tabanlı moderatörü, oligodendrositler tarafından üretilen ve aksonları çevreleyen ve elektrik sinyallerinin sinir sistemi boyunca yayılma hızını artıran çok katmanlı bir zar olan miyelin büyümesidir. Kritik gelişim dönemleriyle yaygın olarak ilişkilendirilmesine rağmen, aktiviteye bağlı miyelinizasyonun yetişkinliğe kadar devam ettiğine ve psikiyatrik (örn. şizofreni ve bipolar bozukluk) ve nörodejeneratif (örn. Alzheimer) hastalıklardan olumsuz etkilenebileceğine dair önemli veriler de bulunmaktadır (72,114). Yapılan çalışmalardan elde edilen veriler ayrıca şizofrenide nöroplastisitede değişiklikler olduğunu ve bunun şizofreni başlangıcında görülen ve daha sonra yaşam boyu devam eden bilişsel ve davranışsal bozulmalara yol açabileceğini ileri sürmektedir (115).

Sinaptik plastisite, beynin gelişimi ve işlevi için içseldir ve çevresel uyum, öğrenme ve genel refah sağlar. Bununla birlikte, stres, psikolojik travma, madde kullanımı ve diğer sosyokültürel etkiler gibi çevresel faktörlere maruz kalma, nöroplastisite üzerinde derin etkilere sahip olabilir ve bir dizi psikiyatrik ve ruh sağlığı bozukluğuna yol açabilir. Travma veya felçten kaynaklanan beyin patolojisinin aksine, ruh sağlığı bozuklukları ve bağımlılık bozuklukları beyindeki belirli lokalize edilebilir lezyonlardan kaynaklanmaz, bunun yerine özellikle algıyı, bilişi, motivasyonu ve duygu düzenlemesini destekleyen limbik, prefrontal ve frontostriatal alanlarda

dağıtılmış patoloji ile karakterize edilir. Ayrıca, nörolojik travmanın aksine, ruh sağlığı ve bağımlılık bozukluklarının patogenezi tipik olarak nörogelişim ve çevresel deneyimlerden güçlü bir şekilde etkilenen poligenik risk faktörleri ile ilişkilidir (116). Üstelik, ruhsal hastalığın klinik seyri ve altta yatan beyin düzensizliği kronik, tekrarlayan ve epizodik olma eğilimindedir; iyileşme yavaştır ve nüksetme oranları yüksektir (117,118). Bu nedenle, nöroplastisite hem ruhsal hastalıkların oluşumunda büyük bir etkiye sahiptir hem de terapötik kazanımlar elde etmek için hedeflenebilecek olası bir mekanizma görevi görmektedir.

2.3.1. Sinaptik Budama

Fazla veya gereksiz sinaptik bağlantıların ortadan kaldırılması, hem MSS hem de çevresel sinir sistemlerinin gelişiminde önemli bir süreçtir. Bu fazla bağlantıların başlangıçta neden oluştuğu hala belirsiz olsa da, birçok çalışma bunların kaldırılmasının sinir sistemindeki devrelerin ve bağlantıların olgunlaşması ve iyileştirilmesi için gerekli olduğunu göstermiştir (119–122). Buna karşılık, patolojik sinaptik kayıp birçok nörodejeneratif hastalığın yanı sıra farklı tipte sinir hasarının da ayırt edici özelliğidir. Postmortem dokular üzerinde yapılan çalışmalar bu kaybın klinik semptomların ilerlemesiyle birlikte artan erken bir patolojik olay olduğunu göstermiştir (123,124).

Şizofreninin patofizyolojisini açıklayan en önemli hipotezlerden biri seksenlerde ortaya atılmıştır. 1982'de Feinberg, şizofreni gelişimindeki kritik bir adımın hatalı programlanmış bir sinaptik budama süreci olduğunu öne sürdü (125). Hipokampal ve kortikal omurga yoğunluğunda değişiklikler gösteren postmortem çalışmalar ve şizofreni hastalarında kortikal kalınlık ve subkortikal hacimlerde azalma olduğunu gösteren canlı beyin görüntüleme çalışmaları da dahil olmak üzere anormal sinaptik budamayı işaret etmektedir (126–128). Feinberg'e göre, şizofreni hatalı programlanmış bir aşırı sinaptik budama sürecinden dolayı ortaya çıkabilmektedir (129). Bu özellikle şizofreninin geç ergenlik ve erken yetişkinlik dönemi olan tipik klinik başlangıç yaşıyla çakışmaktadır (130).

Şizofreni hakkında süregelen sorulardan biri, neden genellikle ilk kez geç ergenlikte veya erken yetişkinlikte ortaya çıktığı sorusudur. Yapısal nörogörüntüleme

çalışmaları, şizofreni hastalarının bu dönemde belirgin ilerleyici beyin değişiklikleri gösterdiğini belirtmektedir. Örneğin, Andreasen ve meslektaşları, ilk epizotta ortalama yaşı 25 olan şizofreni hastalarından oluşan bir kohortta zaman içinde beyin hacmi değişikliklerine bakan bugüne kadarki en büyük uzunlamasına çalışmayı bildirdiler. Birden fazla gri ve beyaz madde bölgesinde azalmalar tespit ettiler ve bu değişikliklerin başlangıçtan sonraki ilk yıllarda daha belirgin olduğunu gördüler (131).

Huttenlocher ve Dabholkar tarafından sağlıklı insanlardan alınan postmortem beyinler üzerinde yapılan erken elektron mikroskobu (EM) çalışmaları, kortikal sinaptik yoğunluğun 2-4 yaşlarında maksimuma ulaştığını, bu yaşta yetişkin seviyelerinin yaklaşık iki katına çıktığını ve sinaps sayısının yetişkin seviyelerine doğru azalmasının esas olarak ergenlik döneminde gerçekleştiğini göstermiştir (132). Erken EM çalışmalarıyla tutarlı olarak, insan ömrü boyunca prefrontal kortekste binlerce genin ifade örüntüsünü profilleyen yakın tarihli bir çalışmada, Colantuoni ve meslektaşları aksonel ve sinaptik işlevde yer alan birçok genin ifadesinin fetal yaşamda zirveye ulaştığını, ardından bebeklik döneminde azaldığını ve yaşamın ilk on yılında azalmaya devam ettiğini bildirmiştir (133). Petanjek ve meslektaşları yakın zamanda, sinaptik eliminasyonun yetişkin seviyelerinde sinaptik yoğunluğun sabitlenmesinden önce yaşamın üçüncü on yılı boyunca devam eden daha uzun bir süreç olabileceğine dair bulgular sunmuşlardır (134). Gelişen sinapsların nöronal aktivite tarafından seçici olarak sabitlendiği, fazla sinapsların ise daha sonra ortadan kaldırıldığı fikrini destekleyen veriler bulunmaktadır (135). Sinaptik budamada anormal bir artış genellikle gelişim sırasında normal bir sinaps tamamlayıcısının oluştuğunu ve ardından fazla bir eliminasyon olduğunu ima eder. (136). Normal doğum sonrası beyin gelişimi, sinaptik budamanın aktiviteye bağlı süreci yoluyla gelişim sırasında seçici olarak ortadan kaldırılan fazladan nöronal sinapsların üretimini içerir (137). Bu süreçler uygun beyin gelişimi için gereklidir, ancak bu süreçlerin bozulması şizofrenide suçlanan dendritik diken yoğunluğunun azalması gibi sapmalara yol açabilir (122,127). Çok sayıda çalışma da bu süreçte mikroglianın kilit rolünü göstermiştir. Mikroglianın sinaptik hedeflerini seçtiği kesin mekanizmalar hala bilinmemekle birlikte, çalışmalar mikroglia tarafından sinapsların seçici olarak yutulmasının uygun beyin bağlantısının gelişimi ve sürdürülmesi için kritik olduğunu doğrulamaktadır (138,139).

2.4. NOGO-A

Retikülon protein ailesine ait olan Nogo proteinleri, esas olarak ER'de ve bir miktar da hücre yüzeyinde ifade edilir. NogoA, Nogo-B ve Nogo-C olmak üzere üç tip Nogo proteini olduğu bilinmektedir (140–142). En büyük varyant olan Nogo-A, beyaz cevherdeki oligodendrositlerde ve hücre yüzeyinde bulunmaktadır (143).

Nogo-A'nın gelişmekte olan ve yetişkin nöronlardaki reseptörleri aracılığıyla, özellikle sinapslarda nöronal mimari üzerinde önemli etkisinin olduğu düşünülmektedir. Bu bağlamda, Nogo-A'nın reseptörleri aracılığıyla oluşturduğu sinyal yolağının; dendritik diken morfolojisini ve sinaptik plastisiteyi düzenlediği (144), böylece beynin korteks ve hipokampüs gibi bölgelerinde öğrenmeyi ve hafızayı düzenleyebileceği düşünülmektedir (145,146). Bu düzenlemenin meydana geldiği yollardan birinin, uyarıcı sinapslarda glutamat reseptör ifadesinde ve dinamiklerinde Nogo-A sinyalizasyonu aracılı değişiklikler olduğu varsayılmaktadır (18).

Nogo-A ilk olarak MSS'de güçlü bir nörit büyüme inhibitörü olarak keşfedilmiş olsa da, çok işlevli bir protein olarak ortaya çıkmıştır. Çok sayıda gelişimsel süreçte yer almaktadır. MSS yapısını ve işlevselliğini şekillendirmek ve sonrasında sürdürmek için gerekli olduğu kabul görmektedir. Nöronlar tarafından ifade edilen Nogo-A; nöral tüplerdeki hücrelerin göçünde, aksonlar ve oligodendrositler arasındaki etkileşimde, akson rehberliğinde ve anjiyogenezde önemli rol oynamaktadır (147–150). Büyüyen nöritlerde yüksek oranda ifade edilir ve bunların fasikülasyonunu ve dallanmasını düzenler (151,152).

Nogo-B, sinir, karaciğer, akciğer, böbrek, kan damarları ve inflamatuar hücreler dahil olmak üzere birçok dokuda ifade edilir. Damar yeniden şekillenmesinde, akson rejenerasyonunda, yara iyileşmesinde, doku onarımında önemli roller oynarken, tümör anjiyogenezisinde rol alarak kanser gelişimine de neden olabileceği öne sürülmüştür (153). Nogo-C iskelet kasında ifade edilir, ancak işlevi halen tam olarak bilinmemektedir (154).

Başlangıçta bir nörit inhibitör proteini olarak tanımlanan Nogo-A miyelinle ilişkili nörit büyüme inhibitörü, nöronlarda gelişim sırasında (152,155), yaralanmadan sonra (156,157) ve yetişkinlik boyunca beyindeki çeşitli bölgelerde, örneğin serebral

korteks(157), hipokampüs (155,158) ve hipokampüsün nöral kök hücreleri(159) ve subventriküler bölge(160) gibi ifade edilir. Miyelinle ilişkili Nogo-A'nın (161,162) inhibe edici rolünün aksine, nöronal Nogo-A'nın büyümeyi destekleyen bir işlevi vardır ve bu, oligodendrosit-spesifik ve nöron-spesifik Nogo-A geni değiştiirlmiş fareler arasındaki optik sinir hasarına karşı rejeneratif yanıtı karşılaştıran çalışmalarda gösterilmiştir(163) . Nöronal olarak ifade edilen Nogo-A'nın nöronal büyüme üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu artık kabul edilse de, özellikle yaralanma sonrası iyileşme (163–165) ve dendritik dikenlerin stabilitesi(166) bağlamında, nöronal homeostazdaki düzenleyici rolü ve sorumlu sinyal iletim mekanizmaları tam olarak anlaşılmamıştır.

Oligodendrositlerin yüzeyinde ifade edilen yüksek moleküler ağırlığa sahip bir zar proteini olan Nogo-A, büyümeyi inhibe edici, yapışma önleyici ve büyüme konisi çöküş faktörüdür (167). Beyinde, omurilikte, gözde ve iskelet kasında ifade edilir (168). Hücre yüzeyinde reseptörleri Nogo-66 reseptörü 1, S1PR 2 ve miyelinle ilişkili glikoprotein aracılığıyla etki eder. Nogo izoformları Nogo-66 reseptörü 1'e bağlanır ve Rho/Rho ile ilişkili kinaz sinyal yolu aracılığıyla nörit büyümesini inhibe eder (168–171). Bununla birlikte, Nogo-A'nın iskelet kasındaki kas rejenerasyonu ve miyogenezdeki rolünün altında yatan mekanizmalar halen belirsizliğini korumaktadır (172).

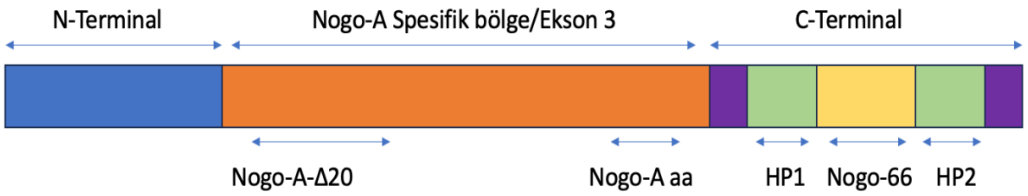
Nogo-A ayrıca gelişim boyunca büyüyen nöritler üzerinde itici ve yönlendirici etkilere sahiptir, erken nöral tüp hücrelerinin göçünü etkiler ve yetişkin merkezi sinir sisteminde akson rejenerasyonu ve plastisite için önemli bir sınırlayıcı faktördür (173). Nogo-A'nın nöronal ve nöronal olmayan hücre göçünü ve in vitro yayılmasını engellediği gösterilmiştir; felç, sinir hasarı ve retina hastalıkları gibi anjiyogenez gerektiren merkezi sinir sistemi hastalıklarında önemli sonuçlara neden olabileceği düşünülmektedir (174,175).

Nogo-A'nın yetişkin merkezi sinir sisteminde kendi reseptörleri aracılığıyla sinaptik omurga mimarisini düzenlediği bilinmektedir. Nogo-A tarafından nörotransmitter reseptör dinamikleri aracılığıyla uyarıcı ve inhibitör sinyalizasyonun karşılıklı modülasyonu, gelişim ve yaralanma sırasında sinaptik esnekliğin önemli patofizyolojik rollerini oynamaktadır (18). Bu bağlamda, Nogo-A reseptörleri

aracılığıyla sinyalizasyon, dendritik diken morfolojisini ve aktiviteye bağlı sinaptik plastisiteyi düzenlemektedir (144). Nogo-A böylece beynin korteks ve hipokampüs gibi bölgelerinde öğrenmeyi ve hafızayı düzenleyebilmektedir (145,146). Bu düzenlemenin meydana geldiği yollardan biri, uyarıcı sinapslarda glutamat reseptör ifadesinde ve dinamiklerinde Nogo-A sinyalizasyonu aracılı değişikliklerdir. Bu bağlamda, çeşitli çalışmalar Nogo-A-NgR1 sinyalizasyonunun manipüle edilmesinin, AMPA ve NMDA reseptörlerinin sinaptik seviyelerini, taşınımını ve dendritik diken lokalizasyonunu değiştirebileceğini göstermiştir (18).

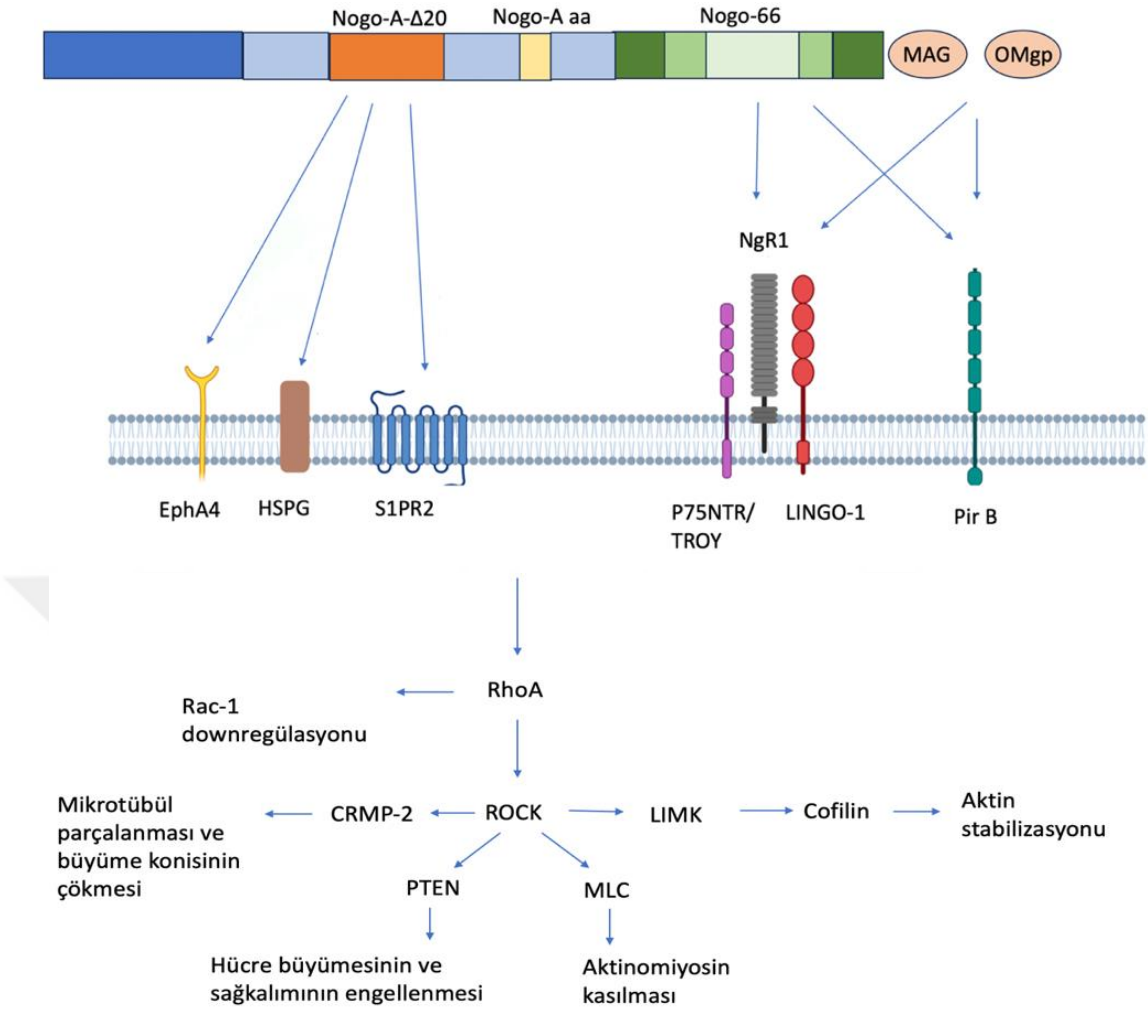
Yapılan çalışmalarda transgenik farelerin serebellar Purkinje hücrelerinin presinaptik bölgelerinde Nogo-A'nın aşırı ekspresyonu, GABAerjik sinapsların dengesizleşmesine ve postsinaptik GABA-A reseptörlerinin telafi edici bir şekilde yukarı regülasyonuna yol açtığı görülmüştür (176). Nogo-A'nın inhibe edici iletim modülatör etkisinin ayrıca mevcut Nogo-A reseptörünün türüne de bağlı olduğu görülmektedir (18).

Nogo-A'nın nörit büyümesinin inhibisyonu için önemli olan iki ana işlevsel alanı vardır; bunlar Nogo-A spesifik bölgesi/Ekson 3'te yer alan ve proteinin amino terminaline (N-terminal) yakın bulunan Nogo-A-Δ20 (544–725 amino asit kalıntısı) ve iki hidrofobik alan (HP1, HP2) arasındaki karboksi terminaline (C-terminal) yakın bulunan Nogo-66 (1055-1120 amino asit kalıntısı) bölgeleridir (13,170). Nogo-A-Δ20 bölgesi, gelişimde nöron göçünü düzenlerken aksonel yayılmanın ve yeniden büyümenin inhibisyonu için önemlidir. Oligodendrositlerin membran yüzeyine sabitlenmiş olan Nogo-66, büyüme konisinin çökmesinden sorumludur (177). Son zamanlarda, Nogo-A'nın yeni bir işlevsel alanı, Nogo-A aa (846–861 amino asit kalıntısı) tanımlanmıştır. Bu bölge, akson büyümesinin inhibisyonundan ve inflamatuar ağrının artmasından sorumlu tutulmuştur (178). Şekil 2.1'de şematize edilmiştir.



Şekil 2.1. Nörit büyümesinin inhibisyonu için önemli olan 3 işlevsel alanını gösteren Nogo-A'nın yapısal temsili: İki hidrofobik alan (HP1, HP2) arasında C-terminaline yakın bulunan Nogo-66 alanı; proteinin N-terminaline yakın bulunan Nogo-A-Δ20; ve yakın zamanda tanımlanan Nogo-A aa alanı. HP: hidrofobik alan.

Nogo-A'nın inhibe edici etkisinin anahtarı, Nogo-66 ve Nogo-A-Δ20 alanlarının NgR1 veya S1PR2 gibi farklı reseptörlere bağlanmasıdır (148,179). NgR1, Nogo-66'nın ana reseptörüdür, aynı zamanda RTN4 geni tarafından kodlanır ve MSS, mikroglia ve astrositlerin nöronlarında ve aksonlarında ifade edilir (180). NgR1, bir glikofosfatidilinositol-bağlantılı proteindir (GPI), bu nedenle hücre içi bir bileşeni yoktur ve sinyali hücre dışı ortamdan sitozolik ortama dönüştürmek için LINGO-1 gibi bir transmembran koreseptörüne ihtiyaç duyar (180,181). Reseptör NgR1'in sinyalizasyonu için, nörotrofik bir reseptör olan p75'e olan bağlantısı ve/veya tümör nekroz faktörü olan TROY'a olan bağlantısı önemlidir (182,183). Nogo-A hariç, MAG (miyelin ilişkili glikoprotein) ve OMgp (oligodendrosit miyelin glikoprotein) de NgR1'e bağlanabilir ve akson rejenerasyonu ve filizlenmenin inhibisyonu ile ilgili benzer etkilere sahip olabilir (15,184,185). Yapılan bir çalışmada, Nogo-A veya NgR1'in susturulmasının postsinaptik yoğunluk proteini PSD95'in yanı sıra AMPAR (GluA1/GluA2) ve NMDAR (GluN1/GluN2A/GluN2B) alt birimlerinin seviyelerini artırdığı gösterilmiştir (186). Bu manipülasyonların rapamisinin mekanik hedefinin (mTOR) aktivasyonuyla sonuçlandığı ve rapamisinin mTOR sinyalizasyon inhibisyonunun glutamat reseptör alt birimlerindeki yukarı regülasyonu etkili bir şekilde önlediği göz önüne alındığında, Nogo-A-NgR1 sinyalizasyonunun mTOR sinyalizasyonu yoluyla AMPAR ve NMDAR seviyelerini baskılaması muhtemeldir (18). Şekil 2.2'de Nogo-A reseptörleri ve sinyal yolağı şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Nogo-A reseptörlerinin ve sinyalizasyonunun şematik gösterimi

Nogo-A, MAG ve OMgp ile etkileşime giren bir diğer reseptör PirB'dir. Nogo-A-Δ20 bölgesi ile S1PR2, HSPG'ler ve EphA4 gibi diğer reseptörler arasında etkileşimler vardır. Nogo-66'nın NgR1 ile ve Nogo-A-Δ20'nin S1PR2, HSPG'ler ve EphA4 ile etkileşimleri tarafından aktive edilen ana yol, Rho GTPaz yolu ve aynı anda aktive edilmiş Rac1'in aşağı düzenlenmesidir. RhoA geni, MLC fosforilasyonunun artması yoluyla aktinomiyosin kasılmasını destekleyen ROCK'ı aktive eder. RhoA-ROCK sinyalizasyonu ayrıca LIMK'nin indüksiyonu ve kofilinin inaktivasyonu yoluyla aktin filamentlerinin stabilizasyonunu da destekler. ROCK, CRMP-2 ile etkileşime girer. CRMP-2'nin ROCK aracılı fosforilasyonu, tubuline bağlanma yeteneğini bloke ederek mikrotübül montajının ve büyüme konisinin çökmesinin inhibisyonuna yol açar. Son olarak, ROCK PTEN'i fosforile ederek hücre büyümesini ve sağ kalımını engeller (187).

Şizofrenide Nogo-A'nın rolüyle ilgili olarak, anormal Nogo-A ekspresyonu veya NgR mutasyonlarının, şizofreni gibi varsayılan nörogelişimsel kökenli nöropsikiyatrik bozukluklar için genetik riskler olarak nitelendirilebileceği öne sürülmüştür. Genetik Nogo-A eksikliği olan bir fare modelinde yapılan önceki çalışmalar, Nogo-A delesyonunun şizofreniye benzer anormalliklere yol açabileceğini göstermiştir (188).

Yukarıda özetlenen bulgular, Nogo-A sinyalizasyonunun yetişkin MSS'de sinaptik plastisiteyi nasıl modüle ettiğine dair potansiyel olarak genelleştirilebilir bir ilkeyi göstermektedir.

Nogo-A, ilgili postsinaptik bölmelerindeki glutamat reseptörlerinin ve GABA reseptörlerinin karşılıklı düzenlenmesiyle uyarıcı nörotransmisyonu dizginler ve inhibe edici olanları stabilize eder. Miyelin ilişkili Nogo-A'nın azalması veya kaybı, inhibe edici sinaptik iletimi azaltırken uyarıcı sinaptik iletimi güçlendirir. Nogo-A'nın inhibe edici iletim modülatör etkisinin ayrıca mevcut Nogo-A reseptörünün türüne de bağlı olduğu görülmektedir (18).

Nöronal büyüme ve sağkalımın kontrolü, aksonal büyümeyi destekleyen veya engelleyen faktörlerin birleşik eylemleri tarafından düzenlenir (189,190). Uygun şekilde düzenlendiğinde bu karşıt mekanizmalar nöronal homeostaza katkıda bulunur; aksonlar ile dendritlerin gelişim boyunca büyüyüp uzamalarını doğru bir şekilde yönlendirmeye, yetişkinlikte sağ kalımlarını ve işlevlerini sürdürmeye hizmet eder. Ancak, yaralanma veya hastalıktan sonra, bu homeostatik mekanizmalar bozulabilir ve iyileşmenin engellenmesiyle sonuçlanabilir. Bu homeostatik süreçlerde yer alan temel mekanizmaların anlaşılması, iyileşmenin uygun şekilde düzenlenerek devam edebilmesi için bu engellemeyi tersine çeviren müdahalelerin geliştirilmesine doğru önemli bir adım sağlayacaktır (191).

Myelinle ilişkili Nogo-A'nın inhibitör rolünün aksine (192,193), nöronal Nogo-A'nın büyümeyi destekleyen işlevinin olduğu, oligondedrosit spesifik ve nöron spesifik geni değiştirilerek işlevsel Nogo-A üretimi engellenmiş fareler arasında optik sinir hasarına karşı rejeneratif yanıtı karşılaştıran çalışmalarda gösterilmiştir (163). Nöronal olarak ifade edilen Nogo-A'nın nöronal büyüme üzerinde olumlu bir etkiye

sahip olduğu artık kabul edilse de, özellikle yaralanma sonrası iyileşme bağlamında (163,165,173) ve dendritik dikenlerin stabilitesi üzerinde (166) nöronal homeostazdaki düzenleyici rolü ve sorumlu sinyal iletim mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır.

2.4.1. NOGO-A ve Şizofreni İlişkisi

Nogo-A ve NgR1, yapısal ve sinaptik plastisiteyi düzenlemede önemli işlevlere sahiptir, bu nedenle bu mekanizmaların, sürekli olarak bozulduğunda, gözlemlenen şizofreni riskinin artmasının altında yattığı düşünülebilir (194). Ancak prefrontal korteksin miyelinasyonu tipik olarak geç ergenlik ve erken yetişkinlikte en yüksek seviyeye ulaşır ve şizofreninin başlangıcıyla birlikte gerçekleşir. Miyelin disfonksiyonu şizofreninin patogenezini açıklamak için güçlü bir şekilde desteklenen hipotezlerden biridir (195). Nogo-A, MSS oluşumunun başlangıcında veya daha sonra yetişkinlerde sürdürülmesinde MSS yapısı için gerekli bir proteindir; ancak MSS nöronlarını miyelinleştiren oligodendrositlerin yüzeyinde ifade edilen Nogo-A'nın aynı zamanda yaralanmalar veya hastalıklardan sonra MSS iyileşmesi için inhibe edici bir faktör olarak işlev gördüğü düşünülmektedir. Nogo-A MSS'nin gelişimi sırasında, nöron yayılma yönüne ve nöron dağılım örüntüsüne katkıda bulunabildiği kabul edilmektedir (196).

Şizofreni, yetişkinlikteki anormal nörogelişim veya nöral değişikliklerden kaynaklandığı varsayılan ve muhtemelen değişmiş gen ekspresyonu ile ilişkili olan önemli bir psikiyatrik bozukluktur. Yapılan bir çalışmada şizofreni hastalarında homozigot CAA insert polimorfizminin yaygınlığının 2,8 kat arttığı belirtilmiştir (197). Bu çalışmada şizofrenide görülen CAA polimorfizmi Nogo mRNA'da da gösterilmiştir. Şizofrenideki CAA polimorfizminin anormal Nogo mRNA'ya yol açarak ekspresyonu artırdığı öngörülmüştür. Şizofreniyle de ilişkili olan kromozom 22q11'de Nogo-66 reseptörü NgR1 bulunmaktadır. Yapılan bir hayvan çalışmasında Nogo-A geninin yapısını değiştirerek, böylece bu genin işlemez hale getirilmesi ile elde edilmesinin şizofreniyle ilişkili endofenotiplere benzer spesifik davranışsal anormalliklere, örneğin yetersiz sensörimotor kapılama, bozulmuş latent inhibisyon, perseveratif davranış ve amfetaminin lokomotor uyarıcı etkilerine karşı artmış duyarlılığa neden olabileceği bildirilmiştir (196).

2.5. BDNF (Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör)

Nörotrofin ailesi üyesi olan BDNF, MSS'deki en çok çalışılmış ve iyi karakterize edilmiş nörotrofik faktörlerden biridir. Trk reseptörlerinin daha geniş ailesinin bir üyesi olan TrkB'ye bağlanarak ve onu aktive ederek normal beyin fonksiyonunun gelişimi ve sürdürülmesinde yer alan birçok farklı hücresel süreci düzenlediği düşünülmektedir. Beyinde BDNF, glutamaterjik nöronlar, korteks ve hipokampüsten izole edilen ancak striatumdan izole edilmeyen astrositler gibi glia hücreleri ve mikroglia tarafından ifade edilmektedir (198–200). Embriyogenez sırasında BDNF–TrkB sinyalizasyonunun, kortikal progenitör hücrelerin farklılaşmasını ve daha sonra kortikal progenitör hücrelerin nöronlara farklılaşmasını yani nörogenezi desteklediği kabul edilmektedir (201). Ayrıca BDNF/TrkB sinyalizasyonunun dentat girus ve subventriküler zonda farklı etkilerle hipokampüste yetişkin nörogenezinde yer aldığı ileri sürülmektedir (202).

BDNF ile hipokampüs nörogenezinin dış uyaranlarla modülasyonu arasındaki bağlantı, son yıllarda kapsamlı bir şekilde incelenen bir konudur (203). Fiziksel egzersizin hipokampüste BDNF ekspresyonunu ve hipokampüs nörogenezini artırdığı gösterilmiştir (204,205).

Çalışmalar BDNF'nin hipokampüste ve diğer beyin bölgelerinde sinaptik iletim ve LTP'nin önemli bir düzenleyicisi olduğunu da göstermektedir. BDNF'nin LTP üzerindeki etkileri TrkB reseptörü aracılığıyla gerçekleşmektedir. Özellikle hipokampüste, bu nörotrofinin hem presinaptik hem de postsinaptik bölmelere etkisiyle, presinaptik iletici salınımını değiştirerek veya postsinaptik iletici duyarlılığını artırarak sinaptik plastisitede uzun süreli bir artışa neden olup sinaptik etkinliği düzenlediği düşünülmektedir (206,207). Ek olarak, mevcut veriler artık BDNF'nin beyinle ilişkili hastalıkların patofizyolojisinde bir rolü olduğunu öne sürmektedir. BDNF sinyalizasyonundaki eksikliklerin huntington hastalığı, alzheimer hastalığı, depresyon, şizofreni, bipolar duygulanım bozukluğu ve anksiyete bozuklukları gibi çeşitli önemli hastalıkların patogenezine katkıda bulunduğu bildirilmektedir (208).

BDNF, hem beyin gelişiminde hem de yetişkin beyninde nörogenezde, nöronal farklılaşmada, nöronal bütünlüğün düzenlenmesinde, sinaptik plastisitenin

desteklenmesinde, nörotransmitterlerin sentezinde, metabolizmasında ve salınımında görev almaktadır (209–211). BDNF, hipokampüste ve prefrontal kortekste yüksek oranda bulunmaktadır (209). BDNF'nin psikotik bozuklukların patofizyolojisi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (212). Birkaç çalışma şizofrenili hastalarda BDNF düzeylerinin azaldığını belirtse de, BDNF düzeylerinde azalma olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (213).

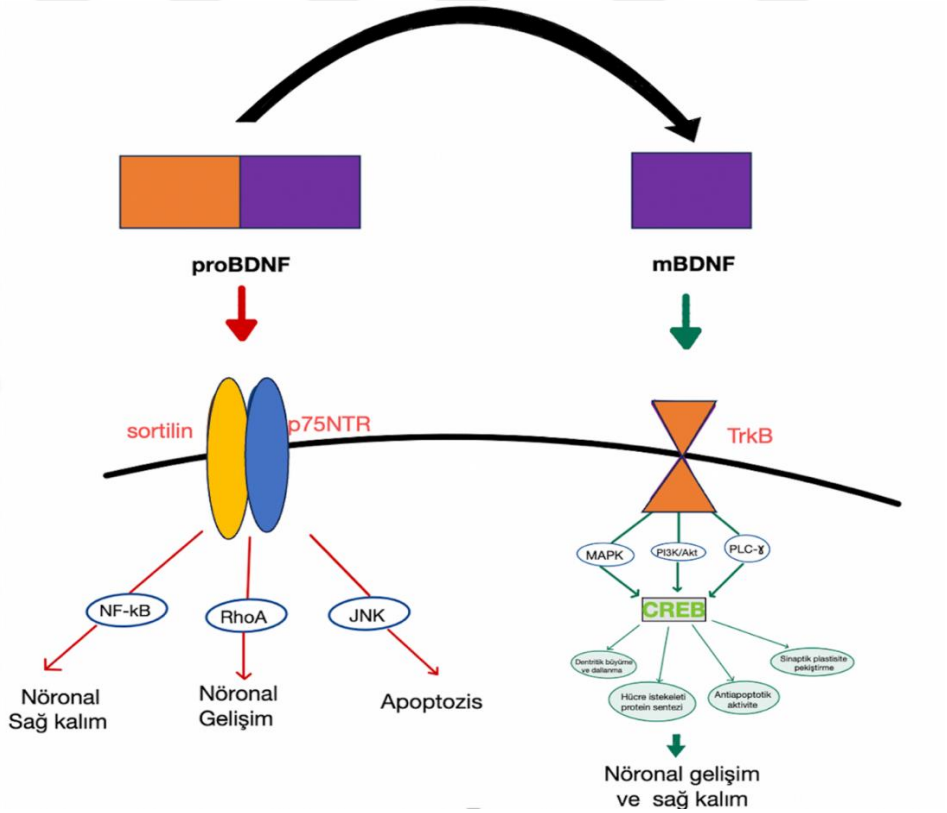
BDNF, öncüsü pro-BDNF'den tPA/plazmin proteinleri tarafından sentezlenir ve Tirozin reseptör kinaz B (TrkB) reseptörü için bir ligand işlevi görür (214). Pro-BDNF'nin, hücre içinde inaktif halde olduğu düşünülse de yeni bulgular, pro-BDNF'nin olgun BDNF kadar aktif olabileceğini belirtmektedir (215). Pro-BDNF, p75NTR reseptörü için bir ligand olarak işlev görmektedir (214).

Kemirgenlerde pro-BDNF ve p75NTR ifadesi gelişimsel olarak düzenlenir, en yüksek seviyeler doğum sonrası birinci ve ikinci haftada görülür ve sinaps oluşumunun zamanlamasıyla iyi bir korelasyon gösterir. Yapılan çalışmalarda nöronal ölüm, omurga retraksiyonu ve hipokampal LTD'nin pro-BDNF tarafından indüklendiği belirtilmiş olup, pro-BDNF ve olgun BDNF'nin sırasıyla p75NTR ve TrkB reseptörleri aracılığıyla zıt biyolojik işlevler uyguladığı öne sürülmektedir (216). Bunların ışığında sinaptik gelişim sürecinin pro-BDNF ile olgun BDNF arasındaki dengeyle ilişkili olduğu düşünülebilir.

BDNF, TrkB aktivasyonunun Fosfoinozitid-3-kinaz (PI3K)/Akt yolu aracılığıyla sinaptik plastisiteyi modüle etmektedir. PI3K/Akt/mTOR kaskadı, protein sentezinin düzenlenmesi ile dendritik büyümeyi ve dallanmayı artırmaktadır. MAPK/Ras sinyal kaskadının nöronal farklılaşma sırasında protein sentezini düzenlediği saptanmıştır (217,218). Olgun BDNF'nin bu mekanizmalar yoluyla beynin gelişiminde ve lezyonların iyileşmesinde etkili bir rol oynaması muhtemeldir. Pro-BDNF'nin, p75NTR reseptörüne bağlandıktan sonra birkaç hücre içi sinyal yolunu aktifleştirdiği ve nöronal apoptozu tetiklediği görülmüştür (219). Nöronal apoptoz yoluyla hücre eliminasyonu, travma sonrası iyileşme ve beyin gelişimi sırasında p75NTR'nin yüksek ekspresyonuna dair bulgular da belirtilmiştir (220). Bu nedenle, pro-BDNF'nin spesifik reseptörlerine bağlanarak, apoptozis indüksiyonu yoluyla sinaptik budama ve sinaptik eliminasyon yoluyla nöronal yeniden şekillenmeyi

aracılık ettiği düşünülmüştür (221). Ek olarak, yüksek düzeyde pro-BDNF ya da düşük düzeyde olgun BDNF'ye sahip nöronların yaygın olarak eliminasyona uğradığı görülmüştür (222).

Pro-BDNF ile olgun BDNF düzeyleri arasındaki denge, beyin gelişiminin belirli aşamalarında ve beynin çeşitli bölgelerinde farklılık gösterdiği öne sürülmüştür (223). Doğum sonrası erken dönemde daha yüksek pro-BDNF konsantrasyonu mevcutken, yetişkinlikte olgun BDNF'nin daha baskın olduğuna işaret edilmiştir (224). Ergenlik döneminde pro-BDNF düzeylerinde artış, ardından yetişkinlikte olgun BDNF düzeylerinde artış gözlenmesi, olgunlaşan nöronların sayısının normalin çok üzerinde olmasının engellenmesi, hasarlı veya işlevsiz hücrelerin ortadan kaldırılması ve anormal bağlantıların ortadan kaldırılması gibi süreçler yoluyla nöronal olgunlaşmada görev aldığını düşündürmektedir (223). Bu verilerden yola çıkarak pro-BDNF'nin, özellikle gelişim döneminde beyin fonksiyonlarını düzenleyebilen önemli bir etken olabileceği, olgun BDNF'nin ise nöroproteksiyon ve sinaptik plastisite gibi yeşkinlikte gerçekleşen süreçler yönünden daha ön planda olabileceği düşünülmüştür.



Şekil 2.3. BDNF izoformlarının iki tip hücre yüzeyi reseptörü, p75 nörotrofin reseptörü ve TrkB reseptörü ile etkileşimi ile aktive edilen sinyal kaskadları

Pro-BDNF'nin p75 reseptörüne karşı daha büyük bir afinitesi vardır. Pro-BDNF/p75/sortilin kompleksi, apoptozis, nöronal büyüme konisi gelişimi ve nöronal sağkalım gibi süreçleri destekleyen JNK, RhoA ve NF-κB sinyal yollarının aktivasyonuna yol açar. mBDNF (olgun BDNF)/TrkB reseptör kompleksi, sırasıyla transkripsiyon faktörü CREB'i, nöronların gelişimi ve sağkalımından sorumlu genlerin transkripsiyonunu aktive eden üç sinyal yolunun (MAPK, PI3K/Akt ve PLC-γ) aktivasyonunu tetikler (225).

2.5.1. BDNF ve ŞİZOFRENİ İLİŞKİSİ

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) gibi nörotrofinler, nöronal sağkalım, sinaptik plastisite ve bilişsel işlevlerde kritik rol oynamaktadır. Klinik ve klinik öncesi çalışmalardan elde edilen veriler, şizofrenide BDNF sinyalizasyonunda değişiklikler olduğuna işaret etmektedir. Ayrıca, çeşitli antipsikotik ilaçların hem şizofreni deneklerinde hem de şizofreni hayvan modellerinde BDNF düzeyleri üzerinde zamana bağlı etkileri olduğunu öne sürülmektedir. Çalışmaların çoğu şizofreni hastalarından alınan periferik örneklerde BDNF protein seviyelerinde azalmalar bulmuş olsa da antipsikotik ilaçların BDNF üzerindeki etkilerine ilişkin veriler kesin değildir. BDNF ilişkili TrkB sinyal moleküllerinin, hücre sağkalımı ve apoptozunda rol oynayan çeşitli hücresel yollarla bağlantılı olduğu ve ayrıca şizofreni patolojisinde de rol oynayabilecekleri düşünülmektedir (226). Şizofreni tedavisinde, özellikle bilişsel eksiklikleri ve negatif semptomları tedavi etmede, halihazırda mevcut olan antipsikotik ilaçların sınırlılıkları göz önüne alındığında, yeni tedavi yolları büyük önem taşıyacaktır.

2.5.2. NOGO-A ve BDNF İlişkisi

BDNF ve Nogo-A arasında ilginç bir etkileşim tanımlanmıştır. BDNF'nin LTP indüksiyonu için önemli olduğu iyi bilinmesine rağmen Raiker ve arkadaşları Nogo-A/NgR1 sinyalizasyonunun BDNF'nin etkilerini baskılayarak LTP'de azalmaya yol açtığını öne sürmüşlerdir (227). Öte yandan yapılan çalışmalarda travmatik beyin yaralanmalarından sonra yapılan egzersizin, BDNF'ye bağlı bir mekanizma aracılığıyla hasar kaynaklı Nogo-A yukarı regülasyonuna karşı koyabildiği gösterilmiştir (228). Bu gözlemle uyumlu olarak BDNF, siklik adenozin monofosfat

seviyelerinin artması ile aktiflenen bir mekanizma ile Nogo-A'nın bozulmasına yol açabileceği ve bunun da Nogo-A'nın proteolizine yol açabileceği varsayılmıştır (229).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA EVRENİ VE ÖRNEKLEM SEÇİMİ

Bu çalışmaya, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi kapalı psikiyatri servislerine 20.10.2023 – 20.08.2024 tarihleri arasında, bir psikotik bozukluk ön tanısı ile tedavi amacıyla yatırılan, belirtileri en az 6 aydır devam eden, daha önce hiç psikiyatrik tedavi almamış, 30 erkek, 42 kadın olmak üzere 72 hasta başlangıçta dahil edilmiştir. Yatırılarak tedavi süresince bu hastaların tanıları en az bir deneyimli psikiyatri uzmanı tarafından DSM-5-TR tanı kriterlerine göre değerlendirilmiştir.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Hasta grubu için

- 18-60 yaş arası olmak
- Okuryazar olmak
- Bilgilendirme sonrası çalışmaya katılmayı kabul etmek
- DSM-5-TR'ye göre Şizofreni tanı kriterlerini kriterlerini karşılıyor olmak

Sağlıklı kontrol grubu için;

- 18-60 yaş arası olmak
- Okuryazar olmak
- Bilgilendirme sonrası çalışmaya katılmayı kabul etmek
- İyi derecede Türkçe biliyor olmak

3.1.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Şizofreni hastaları için;

- 18 yaşından küçük, 60 yaşından büyük olmak
- DSM-5-TR'ye göre şizofreni dışında başka bir şizofreni spektrum bozukluğu tanısının olması

- Eşlik eden zeka geriliği, demans, organik mental bozukluk ve zihinsel süreçleri etkileyebilecek herhangi bir nörolojik hastalık olması
- Otoimmün hastalıklar (romatoid artrit, inflamatuar bağırsak hastalıkları gibi), kanser, gebelik, kronik inflamatuar hastalıklar, immunoljik hastalıklar ve enfeksiyon hastalıkları (AIDS, pnömoni, alerji gibi), metabolik ya da endokrinolojik hastalıklar (diyabet, gut gibi), Akut ya da kronik böbrek yetersizliği, akciğer veya kalp hastalığının bulunması
- Aktif olarak antiinflamatuvar grubu ve immunsupresan grubu ilaç kullanımı (NSAİİ ve steroid kullanımı gibi)
- Geçmişte veya halen alkol ve madde kötüye kullanımının bulunması
- Tanısal amaçlı psikiyatrik görüşmenin yapılmasına engel olacak düzeyde dil probleminin olması

Sağlıklı kontrol grubu için;

- SCID-5 görüşmesi ile bir ruhsal hastalık tanısının olması
- Eşlik eden zeka geriliği, demans, organik mental bozukluk ve zihinsel süreçleri etkileyebilecek herhangi bir nörolojik ya da psikiyatrik hastalık olması
- Otoimmün hastalıklar (romatoid artrit, inflamatuar bağırsak hastalıkları gibi), kanser, gebelik, kronik inflamatuar hastalıklar, immunoljik hastalıklar ve enfeksiyon hastalıkları (AIDS, pnömoni, alerji gibi), metabolik ya da endokrinolojik hastalıklar (diyabet, gut gibi), Akut ya da kronik böbrek yetersizliği, akciğer veya kalp hastalığının bulunması
- Aktif olarak antiinflamatuar grubu ve immunsüpresan grubu ilaç kullanımı (NSAİİ ve steroid kullanımı gibi)
- Geçmişte veya halen alkol ve madde kötüye kullanımının bulunması
- Tanısal amaçlı psikiyatrik görüşmenin yapılmasına engel olacak düzeyde dil probleminin olması
- Birinci derece yakınında psikiyatrik bir tanının olması

Üç hastaya kısa psikotik atak, bir hastaya psikoaktif madde kullanımına bağlı psikotik bozukluk, iki hastaya psikotik özellikli major depresif bozukluk, iki hastaya

psikotik özellikli bir duygudurum bozukluğu tanısı konmuştur. İki hastada yatış esnasında deliryum izlenmiş, bir hastanın komorbid HIV enfeksiyonu olduğu saptanmış olup on sekiz hasta henüz tedavi tamamlanmadan hastaneden ayrılmıştır. DSM-5-TR tanı kriterlerine göre şizofreni tanı kriterlerini karşılayan 25 kadın 14 erkek olmak üzere 39 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Yaş, cinsiyet ve medeni durum açısından hastalarla eşleştirilmiş, daha önce herhangi psikiyatrik yakınması olmayan ve psikiyatrik bir bozukluğu olmadığı saptanan, içleme ve dışlama kriterlerinin uygulanmasıyla belirlenen 43 sağlıklı kontrol çalışmaya alınmıştır. Sağlıklı kontroller iş sağlığı ve güvenliği mevzuatı kapsamında rutin muayeneleri yapılan hastane personelleri arasından seçilmiştir.

3.2. ÇALIŞMA PROSEDÜRÜ

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalar ve sağlıklı kontroller, hekimleri tarafından araştırma ekibine yönlendirilmiştir. Erken dönem psikotik atakta bulunan hastalara ve sağlıklı kontrollere çalışma hakkında bilgi verildikten sonra, çalışmaya katılmayı kabul edenlerden yazılı onam alınmıştır. Sonrasında, tüm çalışma katılımcılarına sosyodemografik ve klinik veri formları doldurulmuştur. Hasta grubuna, yatışında Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) ve Klinik Global İzlem-Hastalık Şiddet Ölçeği (CGI-SI) uygulanmıştır. Hastalardan tedavi başlamadan önce ilk venöz kan örneği alınmış, alınan örneklerde BDNF ve Nogo-A düzeyleri çalışılmıştır. Yatırılarak tedavi süresince klinik olarak belirgin iyileşme sağlanan hastalara yeniden PANSS ve CGI-SI uygulanmış, PANSS skorlarıda %20 ve daha fazla düşüş kaydedildiği saptandığında hastalardan yeniden venöz kan örneği alınmış, serum Nogo-A ve BDNF değerlerin yeniden ölçülmüştür. Kontrol grubunda da çalışmaya alınma sırasında BDNF ve Nogo-A analiz edilmiştir.

3.3. Verilerin analizi IBM İSTATİSTİKSEL ANALİZ

SPSS 26.0 paket programıyla yapılmıştır.

Verilerin tanımlanmasında kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sürekli değişenler için ortalama±standart sapma veya ortanca (çeyreklikler arası genişlik) değerleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, çarpıklık değeri, basıklık değerleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir.

Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında ki kare testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırmalarında Student t testi veya Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin çoklu grup karşılaştırmalarında ANOVA testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin grup içi (bağımlı grup) iki ölçüm karşılaştırmalarında, Bağımlı gruplarda t testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arası doğrusal ilişki pearson korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi serum Nogo-A (ng/mL) değerleri ile şizofreninin ilk psikoz atağındaki tedavisiz hastaların öngörülmesinde ROC Analizi kullanılmıştır. Eğri altında kalan alan (Area under the Curve=AUC) %95 Güven aralığında verildi. Anlamlı kriter (cut off) değerleri için sensitivite, spesifite değerleri hesaplandı.

$p<0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.4. ETİK ONAY

Çalışmaya başlamadan önce her katılımcıya araştırmanın ayrıntılarını belirten bilgilendirilmiş onam formu verildi ve yalnızca gönüllü olmayı kabul eden katılımcılar bu formu onayladı. Tüm katılımcılar yazılı bilgilendirilmiş onamlarını verdi. Çalışma için etik onay, İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alındı (**EKD Tarih-Protokol Kodu**: 02.10.2023-2023/376). Mevcut araştırma için finansal destek araştırmacılar tarafından sağlandı**.**

3.5. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

- 1) Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu:

Bu iki farklı veri formu araştırmacılar tarafından hazırlanmış olup yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durum gibi sosyodemografik özellikler ve hastalık süresi gibi klinik özelliklerle ilgili sorular içeriyordu. Her iki form da hasta ve kontrol grupları adına doldurulduu.

- 2) Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS):

PANSS, şizofreninin ilk psikoz atağındaki hastalarında hastalığın şiddetini değerlendirmek için kullanıldı. Kay ve arkadaşları tarafından geliştirilen ölçek, 30 bileşenden oluşan ve 7 puanlık bir şiddet değerlendirmesine sahip yarı yapılandırılmış

bir görüşme ölçeğidir. 3 temel alt gruptan oluşur; 30 bileşenden 7'si pozitif semptomlar, 7'si negatif semptomlar ve 16'sı genel psikopatoloji ölçeğidir (230)

3.6. 3.6.Kan Örneği Toplama

Araştırmaya katılmayı kabul eden katılımcılardan bir gecelik açlıktan sonra, venöz kan örnekleri (5 mL) jel içeren koagülant sarı kapaklı tüplerde 07:00-09:00 arası sabah saatlerinde toplandı. Kan örneklerinden serum elde etmek için 20 dakika boyunca 4 °C'de 3000 rpm'de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen serum eppendorf tüplerine pipet yardımıyla alınarak 0,5 mL'lik parçalara ayrıldı ve kullanılıncaya kadar -80 °C'de muhafaza edildi.

Brain Derived Neurotrophic Factor (Human BDNF) ve Human Neurite Outgrowth inhibitör A (NOGO-A) serum konsantrasyonları, ticari kitler kullanılarak, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) metodu ile ölçüldü. [Human BDNF:(E-EL-H0010, Brain Derived Neurotrophic Factor Elisa kiti , Elabscience Biotechnology Inc., USA)], [NOGO-A:(MBS2606180, Human Neurite Outgrowth inhibitör A Elisa Kiti, MyBiosourse Inc., USA)]. Çalışma protokolleri, üreticinin talimatlarına göre yapıldı ve otomatik ELISA sistemleri kullanıldı (Allsheng, China). Her test için intra-assay CV %10'dan az ve inter-assay CV %12'den azdı ve önemli bir çapraz reaktivite veya etkileşim gözlenmedi.

4. BULGULAR

Çalışmaya, DSM-5-TR'e göre "şizofreni" tanı kriterlerini karşılayan, daha önce hiç tedavi almamış şizofreninin ilk psikoz atağında olarak değerlendirilen ve çalışmaya dahil olma kriterlerini taşıyan 39 hasta ve 43 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 82 birey alınmıştır.

4.1. SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Daha önce hiç tedavi almamış şizofreninin ilk psikoz atağındaki hasta grubunda kontrol grubuna göre, eğitim durumu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.001$). Psikoz hastalarının %12,8'inin, kontrol grubunun %79,1'inin üniversite mezunu olduğu saptanmıştır.

Daha önce hiç tedavi almamış şizofreninin ilk psikoz atağındaki hasta grubunda kontrol grubuna göre, çalışma durumu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.001$). Psikoz hastalarının %89,7'sinin, kontrol grubunun %20,9'unun çalışmadığı saptanmıştır.

Daha önce hiç tedavi almamış şizofreninin ilk psikoz atağındaki hasta grubunda kontrol grubuna göre, sigara kullanımı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0.004$). Psikoz hastalarının %61,5'inin, kontrol grubunun %30,2'sinin sigara içtiği saptanmıştır.

Daha önce hiç tedavi almamış şizofreninin ilk psikoz atağındaki hasta grubu ile kontrol grubu arasında yapılan diğer sosyodemografik özellik karşılaştırmalarında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Gruplar arası sosyodemografik özelliklerin karşılaştırılması Tablo 4.1'de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Daha Önce Hiç Tedavi Almamış Şizofreninin İlk Psikoz Atağındaki Hastalar ile Sağlıklı Kontrollerin Sosyodemografik Özellikler Yönünden Karşılaştırılması.

	Psikoz (n=39)		**Kontrol (n=43)**		**t / ki kare**	**p**
Yaş (yıl)*	33,9±10,2		30,2±7,3		1.834	0.071
Cinsiyet, n (%)						
Kadın	25	64,1	32	74,4	1.027	0.311
Erkek	14	35,9	11	25,6		
Eğitim Durumu, n (%)						
İlköğretim	12	30,8	5	11,6		
Lise	22	56,4	4	9,3	36.800	**<0.001**
Üniversite	5	12,8	34	79,1		
Medeni Durum, n (%)						
Bekar	23	59,0	25	58,1		
Evli	10	25,6	16	37,2	3.281	0.194
Boşanmış	6	15,4	2	4,7		
İş Durumu, n (%)						
Çalışıyor	4	10,3	34	79,1	38.945	**<0.001**
Çalışmıyor	35	89,7	9	20,9		
Sigara, n (%)						
İçmiyor	15	38,5	30	69,8	8.094	**0.004**
İçiyor	24	61,5	13	30,2		

*Ortalama ± standart sapma, Bağımsız gruplarda t testi, ki kare testi

4.2. TEDAVİ ÖNCESİ NOGO-A VE SERUM BDNF DEĞERLERİNE İLİŞKİN VERİLER

Tedavi öncesi ve sonrası serum Nogo-A ve serum BDNF değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması Tablo 4.2'de sunulmuştur.

Tablo 4.2. Daha Önce Hiç Tedavi Almamış Şizofrenin İlk Psikoz Atağındaki Hastaların Tedavi Öncesi-Sonrası Serum Nogo-A ve Serum BDNF Değerlerinin Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması

	Tedavi öncesi psikoz (n=39)	**Tedavi sonrası psikoz (n=39)**	**Kontrol (n=43)**	**t/U[1]**	**p[1]**	**t/U[2]**	**p[2]**
Nogo-A*	2,18±0,99	2,97±1,09	1,70±1,05	2.107	**0.038**	**5.371**	**<0.001**
BDNF**	1411 (775-1952)	1589 (960-2389)	983 (659-1836)	643.0	0.069	546.0	**0.007**

[1]Tedavi Öncesi psikoz - Kontrol [2]Tedavi Sonrası psikoz - Kontrol
*Ortalama ± standart sapma, Bağımsız gruplarda t testi, **Ortanca (çeyreklikler arası genişlik), Mann Whitney U testi.

4.3. DAHA ÖNCE HİÇ TEDAVİ ALMAMIŞ ŞİZOFRENİNİN İLK PSİKOZ ATAĞINDAKİ HASTALARDA, SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERE GÖRE OLUŞTULAN GRUPLARIN VE TEDAVİ GRUPLARININ, SERUM NOGO-A, SERUM BDNF, TEDAVİ SONRASI GÖRÜLEN NOGO-A FARKI VE BDNF FARKI YÖNÜNDEN KARŞILAŞTIRILMASI

Daha önce hiç tedavi almamış şizofreninin ilk psikoz atağındaki hasta grubundaki kadınlarda erkeklere göre, tedavi öncesi serum Nogo-A değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p=0.010).

Daha önce hiç tedavi almamış şizofreninin ilk psikoz atağındaki hasta grubundaki kadınlarda erkeklere göre, tedavi sonrası serum Nogo-A değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p=0.012). Sosyodemografik özelliklere göre oluşturulan grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum Nogo-A değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.3'de sunulmuştur.

Tablo 4.3. Daha Önce Hiç Tedavi Almamış Şizofreninin İlk Psikoz Atağındaki Hastalarda, Sosyodemografik Özelliklere Göre Oluşturulan Gruplar Arasında Tedavi Öncesi ve Sonrası Serum Nogo-A Değerlerinin Karşılaştırılması

	Serum Nogo-A Düzeyi					
	Tedavi Öncesi (n=39)	**t / F**	**p**	**Tedavi Sonrası (n=39)**	**t / F**	**p**
Cinsiyet						
Kadın	1,88±0,99	2.717	**0.010**	2,65±1,04	-2.645	**0.012**
Erkek	2,71±0,77			3,55±0,98		
Eğitim Durumu						
İlköğretim	2,25±1,27	0.303	0.763	3,05±1,03	0.294	0.770
Lise ve üniversite	2,14±0,88			2,94±1,14		
Medeni Durum						
Bekar	2,28±0,91	1.845	0.173	3,01±1,09	1.840	0.173
Evli	1,70±0,88			2,53±0,90		
Boşanmış	2,57±1,35			3,58±1,22		
Sigara						
İçmiyor	2,21±1,10	0.252	0.802	3,14±1,21	1.199	0.238
İçiyor	2,13±0,85			2,71±0,85		

Ortalama ± standart sapma, Bağımsız gruplarda t testi, ANOVA

Daha önce hiç tedavi almamış şizofreninin ilk psikoz atağındaki hastalarda, sosyodemografik özellikler göre oluşturulan gruplar arası karşılaştırmalarda, tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum BDNF değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Daha önce hiç tedavi almamış şizofreninin ilk psikoz atağında hastalarda, sosyodemografik özellikler göre oluşturulan grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum BDNF değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.4'de sunulmuştur.

Tablo 4.4. Daha Önce Hiç Tedavi Almamış Şizofreninin İlk Psikoz Atağındaki Hastalarda, Sosyodemografik Özelliklere Göre Oluşturulan Gruplar Arasında Tedavi Öncesi ve Sonrası Serum BDNF Değerlerinin Karşılaştırılması

	Serum BDNF Düzeyi					
	Tedavi Öncesi (n=39)	**t / F**	**p**	**Tedavi Sonrası (n=39)**	**t / F**	**p**
Cinsiyet						
Kadın	1443,1±810,7	-0.827	0.413	1817,5±771,9	1.476	0.148
Erkek	1678,4±924,4			1419,6±870,2		
Eğitim Durumu						
İlköğretim	1713,9±785,7	0.912	0.368	1610,1±759,2	-0.324	0.748
Lise ve üniversite	1444,7±876,8			1703,4±858,3		
Medeni Durum						
Bekar	1399,9±843,5			1600,3±835,8		
Evli	1553,6±900,1	1.097	0.345	1699,5±861,8	0.352	0.706
Boşanmış	1973,3±756,5			1918,4±777,5		
Sigara						
İçmiyor	1420,5±855,5	-0.996	0.326	1563,1±794,4	-1.076	0.289
İçiyor	1698,8±838,1			1853,1±856,7		

Ortalama ± standart sapma, Bağımsız gruplarda t testi, ANOVA

Daha önce hiç tedavi almamış şizofreninin ilk psikoz atağındaki hastalarda kadınlarda erkeklere göre, serum BDNF (tedavi sonrası – tedavi öncesi) fark değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0.016). Kadınlarda tedavi sonrası serum BDNF değerinde artma, erkeklerde ise azalma saptanmıştır. Diğer sosyodemografik özellikler göre oluşturulan gruplar arası karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0.05).

Daha önce hiç tedavi almamış şizofreninin ilk psikoz atağında hastalarda, sosyodemografik özelliklere göre oluşturulan grupların, serum Nogo-A farkı ve serum BDNF farkı yönünden karşılaştırılması Tablo 4.5'de sunulmuştur.

Tablo 4.5. Daha Önce Hiç Tedavi Almamış Şizofreninin İlk Psikoz Atağındaki Hastalarda, Sosyodemografik Özelliklere Göre Oluşturulan Gruplar Arasında Serum Nogo-A (Tedavi Sonrası – Tedavi Öncesi) Fark Değerleri ve Serum BDNF (Tedavi Sonrası – Tedavi Öncesi) Fark Değerlerinin Karşılaştırılması

	Serum Nogo-A Fark Değeri (n=39)	**t / F**	**p**	**Serum BDNF Fark Değeri (n=39)**	**t / F**	**p**
Cinsiyet						
Kadın	0,77±1,12	-0.171	0.865	374,5±752,6	2.521	**0.016**
Erkek	0,83±0,90			-258,8±752,0		
Eğitim Durumu						
İlköğretim	0,80±0,67	0.019	0.985	-103,7±1080,3	-1.081	0.297
Lise ve üniversite	0,79±1,17			258,6±639,0		
Medeni Durum						
Bekar	0,72±1,14			200,3±627,6		
Evli	0,83±0,73	0.175	0.840	145,9±1274,1	0.230	0.796
Boşanmış	1,00±1,17			-54,8±438,4		
Sigara						
İçmiyor	0,58±1,26	-1.016	0.316	154,4±736,5	0.044	0.965
İçiyor	0,93±0,86			142,6±858,5		

Ortalama ± standart sapma, Bağımsız gruplarda t testi, ANOVA, Tedavi Sonrası–Tedavi Öncesi Fark

EKT yapılan daha önce hiç tedavi almamış şizofreninin ilk psikoz atağındaki hastalarda oral ilaç tedavisi alanlara göre, tedavi öncesi genel psikopatoloji alt ölçek skorları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0.018).

Daha önce hiç tedavi almamış şizofreninin ilk psikoz atağındaki hastalarda, EKT yapılan ve oral ilaç tedavisi alan grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası, serum Nogo-A değerlerinin, serum BDNF değerlerinin ve PANSS Skorlarının (pozitif belirti, negatif belirti, genel psikopatoloji ve PANSS Toplam) karşılaştırılması Tablo 4.6'da sunulmuştur.

Tablo 4.6. Daha Önce Hiç Tedavi Almamış Şizofreninin İlk Psikoz Atağındaki Hastalarda, EKT ve Oral İlaç Tedavisi Alan Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası, Serum Nogo-A Değerlerinin, Serum BDNF Değerlerinin ve PANSS Skorlarının (Pozitif Belirti, Negatif Belirti, Genel Psikopatoloji ve Panss Toplam) Karşılaştırılması

	EKT (n=10)	**ORAL (n=29)**	**t**	**p**
Serum Nogo-A				
Tedavi Öncesi	2,02±1,07	2,23±0,98	-0.572	0.571
Tedavi Sonrası	3,00±1,00	2,96±1,14	0.086	0.932
Fark*	0,98±1,75	0,73±0,67	-0.433	0.674
Serum BDNF				
Tedavi Öncesi	1739,4±927,5	1454,5±824,5	0.913	0.367
Tedavi Sonrası	1987,3±825,0	1566,9±804,6	1.416	0.165
Fark*	247,9±968,14	112,4±755,3	-0.455	0.652
Pozitif Skor				
Tedavi Öncesi	34,7±5,7	34,6±6,2	0.066	0.947
Tedavi Sonrası	11,9±3,7	11,7±3,8	0.179	0.859
Negatif Skor				
Tedavi Öncesi	26,6±4,4	23,5±6,4	1.422	0.163
Tedavi Sonrası	14,0±2,1	12,8±2,4	1.392	0.172
PANSS Toplam				
Tedavi Öncesi	117,0±11,4	108,3±13,1	1.866	0.070
Tedavi Sonrası	49,8±8,7	46,4±7,2	1.229	0.227
Genel Psikopatoloji Skor				
Tedavi Öncesi	55,7±8,8	49,9±5,3	2.477	**0.018**
Tedavi Sonrası	23,0±3,6	21,9±2,3	1.154	0.256

Ortalama ± standart sapma, Bağımsız gruplarda t testi, *Tedavi sonrası – Tedavi öncesi

4.4. DAHA ÖNCE HİÇ TEDAVİ ALMAMIŞ ŞİZOFRENİNİN İLK PSİKOZ ATAĞINDAKİ HASTALARIN, TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİ SONRASI SERUM NOGO-A DEĞERLERİNİN, SERUM BDNF DEĞERLERİNİN VE PANSS SKORLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Daha önce hiç tedavi almamış şizofreninin ilk psikoz atağındaki hastalarda, tedavi sonrası serum Nogo-A değerleri tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).

Daha önce hiç tedavi almamış şizofreninin ilk psikoz atağındaki psikoz hastalarda, tedavi sonrası pozitif skorlar tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.001$).

Daha önce hiç tedavi almamış şizofreninin ilk psikoz atağındaki hastalarda, tedavi sonrası negatif skorlar tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.001$).

Daha önce hiç tedavi almamış şizofreninin ilk psikoz atağındaki hastalarda, tedavi sonrası PANSS toplam skorları tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.001$).

Daha önce hiç tedavi almamış şizofreninin ilk psikoz atağındaki hastalarda, tedavi sonrası genel psikopatoloji skorları tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.001$).

Daha önce hiç tedavi almamış şizofreninin ilk psikoz atağındaki hastaların, tedavi öncesi ve sonrası serum Nogo-A değerlerinin, serum BDNF değerlerinin ve PANSS Skorlarının (pozitif belirti, negatif belirti, genel psikopatoloji ve PANSS Toplam) karşılaştırılması Tablo 4.7'de sunulmuştur.

Tablo 4.7. Daha Önce Hiç Tedavi Almamış Şizofreninin İlk Psikoz Atağındaki Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası, Serum Nogo-A Değerlerinin, Serum BDNF Değerlerinin ve PANSS Skorlarının (Pozitif Belirti, Negatif Belirti, Genel Psikopatoloji ve Panss Toplam) Karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi (n=39)	**Tedavi Sonrası (n=39)**	**t**	**p**
Serum Nogo-A	2,18±1,00	2,97±1,09	-4.811	**<0.001**
Serum BDNF	1527,5±848,8	1674,7±820,2	-1.143	0.260
Pozitif Skor	34,6±6,0	11,7±3,7	24.361	**<0.001**
Negatif Skor	24,3±6,1	13,1±2,4	11.398	**<0.001**
PANSS Toplam	110,5±13,1	47,3±7,6	31.156	**<0.001**
Genel Psikopatoloji Skor	51,4±6,8	22,2±2,7	25.614	**<0.001**

Ortalama ± standart sapma, Bağımlı gruplarda t testi

4.5. SERUM NOGO-A, SERUM BDNF VE TEDAVİ SONRASI GÖRÜLEN FARK DEĞERLERİ İLE DİĞER FAKTÖRLERİN İLİŞKİSİ

Tedavi öncesi serum Nogo-A değerleri ile tedavi sonrası serum Nogo-A değerleri arasında pozitif yönde, orta düzeyde (r=0.515) ve istatistiksel olarak anlamlı (p=0.001) bir korelasyon saptanmıştır.

Tedavi öncesi serum Nogo-A değerleri ile tedavi sonrası genel psikopatoloji skorları arasında negatif yönde, orta düzeyde (r=-0.391) ve istatistiksel olarak anlamlı (p=0.014) bir korelasyon saptanmıştır.

Tedavi öncesi serum BDNF değerleri ile tedavi sonrası serum BDNF değerleri arasında pozitif yönde, orta düzeyde (r=0.537) ve istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001) bir korelasyon saptanmıştır

Tedavi öncesi serum BDNF değerleri ile tedavi öncesi PANSS toplam skorları arasında pozitif yönde, orta düzeyde (r=0.339) ve istatistiksel olarak anlamlı (p=0.035) bir korelasyon saptanmıştır

Tedavi öncesi serum BDNF değerleri ile tedavi öncesi pozitif skorlar arasında pozitif yönde, orta düzeyde (r=0.324) ve istatistiksel olarak anlamlı (p=0.044) bir korelasyon saptanmıştır.

Tedavi öncesi serum BDNF değerleri ile tedavi sonrası pozitif skorlar arasında pozitif yönde, orta düzeyde (r=0.394) ve istatistiksel olarak anlamlı (p=0.013) bir korelasyon saptanmıştır.

Serum Nogo-A ve serum BDNF değerleri ile diğer faktörlerin korelasyonu Tablo 4.8'de sunulmuştur.

Tablo 4.8. Daha Önce Hiç Tedavi Almamış Şizofreninin İlk Psikoz Atağındaki Hastalarda Serum Nogo-A ve Serum BDNF ile Yaş ve PANSS Skorları (Pozitif Belirti, Negatif Belirti, Genel Psikopatoloji ve PANSS Toplam) Arasındaki Korelasyon.

	Tedavi Öncesi Serum Nogo-A (n=39)		**Tedavi Sonrası Serum Nogo-A (n=39)**		**Tedavi Öncesi Serum BDNF (n=39)**		**Tedavi Sonrası Serum BDNF (n=39)**	
	r	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**
Serum Nogo-A[1]	1							
Serum Nogo-A[2]	**0.515**	**0.001**	1					
Serum BDNF[1]	0.242	0.137	-0.162	0.323	1			
Serum BDNF[2]	0.129	0.433	-0.195	0.234	**0.537**	**<0.001**	1	
PANSS Toplam[1]	-0.005	0.975	-0.078	0.637	**0.339**	**0.035**	0.303	0.061
PANSS Toplam[2]	-0.288	0.076	-0.080	0.630	0.276	0.088	0.122	0.458
Pozitif Skor[1]	-0.168	0.307	-0.141	0.391	**0.324**	**0.044**	0.251	0.123
Pozitif Skor[2]	-0.151	0.359	-0.114	0.491	**0.394**	**0.013**	0.205	0.210
Negatif Skor[1]	0.139	0.400	-0.103	0.534	0.247	0.129	0.226	0.167
Negatif Skor[2]	-0.159	0.333	-0.102	0.538	0.219	0.179	0.173	0.293
GP Skor[1]*	-0.017	0.919	0.088	0.594	0.054	0.742	0.075	0.651
GP Skor[2]*	**-0.391**	**0.014**	-0.150	0.361	0.154	0.348	0.054	0.745
Yaş	0.141	0.391	0.159	0.333	0.194	0.237	0.130	0.431

[1]Tedavi öncesi, [2]Tedavi sonrası, *Genel psikopatoloji Alt Ölçek, Pearson korelasyon testi

Tedavi sonrası saptanan Serum Nogo-A fark değerleri ile tedavi öncesi serum BDNF değerleri arasında negatif yönde, orta düzeyde (r=-0.406) ve istatistiksel olarak anlamlı (p=0.010) bir korelasyon saptanmıştır.

Tedavi sonrası saptanan Serum Nogo-A fark değerleri ile tedavi sonrası serum BDNF değerleri arasında negatif yönde, orta düzeyde (r=-0.331) ve istatistiksel olarak anlamlı (p=0.039) bir korelasyon saptanmıştır.

Daha önce hiç tedavi almamış şizofreninin ilk psikoz atağındaki hastalarda, tedavi sonrası saptanan serum Nogo-A fark değerleri ve serum BDNF fark değerleri ile diğer faktörlerin korelasyonu Tablo 4.9'da sunulmuştur.

Tablo 4.9. Daha Önce Hiç Tedavi Almamış Şizofreninin İlk Psikoz Atağındaki Hastalarda, Tedavi Sonrası Serum Nogo-A Fark Değerleri ve Serum BDNF Fark Değerleri ile Yaş ve PANSS Skorları (Pozitif Belirti, Negatif Belirti, Genel Psikopatoloji ve Panss Toplam) Arasındaki Korelasyon

	Serum Nogo-A Fark* (n=39)		**Serum BDNF Fark* (n=39)**	
	R	**p**	**r**	**p**
Serum Nogo-A Fark*	1			
Serum BDNF Fark*	0.091	0.583	1	
Serum Nogo-A[1]	**-0.420**	**0.008**	-0.124	0.452
Serum Nogo-A[2]	**0.561**	**<0.001**	-0.027	0.868
Serum BDNF[1]	**-0.406**	**0.010**	**-0.508**	**0.001**
Serum BDNF[2]	**-0.331**	**0.039**	**0.454**	**0.004**
PANSS Toplam[1]	-0.077	0.639	-0.049	0.768
PANSS Toplam[2]	0.194	0.237	-0.167	0.309
Pozitif Skor[1]	0.012	0.941	-0.086	0.603
Pozitif Skor[2]	0.026	0.877	-0.206	0.208
Negatif Skor[1]	-0.243	0.137	-0.031	0.851
Negatif Skor[2]	0.046	0.780	-0.056	0.737
GP Skor[1]**	0.109	0.507	0.019	0.909
GP Skor[2]**	0.219	0.180	-0.108	0.513
Yaş	0.032	0.847	-0.072	0.662

[1]Tedavi öncesi, [2]Tedavi sonrası, *Tedavi sonrası – Tedavi öncesi
**Genel psikopatoloji Alt Ölçek, Pearson korelasyon testi

Yaş, cinsiyet ve sigara değişkenlerine göre kontrol edilerek yapılan parsiyel korelasyon analiz sonuçlarına göre:

Tedavi öncesi serum Nogo-A değerleri ile tedavi sonrası serum Nogo-A değerleri arasında pozitif yönde, orta düzeyde (r=0.410) ve istatistiksel olarak anlamlı (p=0.013) bir korelasyon saptanmıştır.

Tedavi öncesi serum Nogo-A değerleri ile tedavi sonrası PANSS toplam skorları arasında negatif yönde, orta düzeyde (r=-0.430) ve istatistiksel olarak anlamlı (p=0.009) bir korelasyon saptanmıştır.

Tedavi öncesi serum Nogo-A değerleri ile tedavi sonrası genel psikopatoloji skorları arasında negatif yönde, orta düzeyde (r=-0.499) ve istatistiksel olarak anlamlı (p=0.002) bir korelasyon saptanmıştır.

Tedavi öncesi serum BDNF değerleri ile tedavi sonrası serum BDNF değerleri arasında pozitif yönde, orta düzeyde (r=0.556) ve istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001) bir korelasyon saptanmıştır

Tedavi öncesi serum BDNF değerleri ile tedavi öncesi PANSS toplam skorları arasında pozitif yönde, orta düzeyde (r=0.357) ve istatistiksel olarak anlamlı (p=0.033) bir korelasyon saptanmıştır

Tedavi öncesi serum BDNF değerleri ile tedavi sonrası pozitif skorlar arasında pozitif yönde, orta düzeyde (r=0.391) ve istatistiksel olarak anlamlı (p=0.018) bir korelasyon saptanmıştır.

Tedavi sonrası serum BDNF değerleri ile tedavi öncesi PANSS toplam skorları arasında pozitif yönde, orta düzeyde (r=0.365) ve istatistiksel olarak anlamlı (p=0.029) bir korelasyon saptanmıştır.

Serum Nogo-A ve serum BDNF değerleri ile diğer faktörlerin parsiyel korelasyonu Tablo 4.10'da sunulmuştur.

Tablo 4.10. Daha Önce Hiç Tedavi Almamış Şizofreninin İlk Psikoz Atağındaki Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrası Serum Nogo-A ve BDNF Değerleri ile PANSS Skorları (Pozitif Belirti, Negatif Belirti, Genel Psikopatoloji ve Panss Toplam) Arası Parsiyel Korelasyon*

	Tedavi Öncesi Serum Nogo-A (n=39)		**Tedavi Sonrası Serum Nogo-A (n=39)**		**Tedavi Öncesi Serum BDNF (n=39)**		**Tedavi Sonrası Serum BDNF (n=39)**	
	r	**p**	**R**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**
Serum Nogo-A[1]	1.000							
Serum Nogo-A[2]	**0.410**	**0.013**	1.000					
Serum BDNF[1]	0.175	0.308	-0.264	0.119	1.000			
Serum BDNF[2]	0.236	0.165	-0.114	0.509	**0.556**	**<0.001**	1.000	
PANSS Toplam[1]	-0.047	0.785	-0.104	0.545	**0.357**	**0.033**	**0.365**	**0.029**
PANSS Toplam[2]	**-0.430**	**0.009**	-0.190	0.267	0.232	0.174	0.132	0.442
Pozitif Skor[1]	-0.248	0.145	-0.215	0.209	0.326	0.052	0.300	0.076
Pozitif Skor[2]	-0.282	0.095	-0.255	0.133	**0.391**	**0.018**	0.267	0.116
Negatif Skor[1]	0.132	0.443	-0.120	0.487	0.257	0.131	0.266	0.116
Negatif Skor[2]	-0.279	0.099	-0.185	0.279	0.128	0.456	0.139	0.420
GP Skor[1]**	0.009	0.957	0.161	0.349	0.070	0.683	0.085	0.623
GP Skor[2]**	**-0.499**	**0.002**	-0.224	0.189	0.118	0.492	0.053	0.760

[1]Tedavi öncesi, [2]Tedavi sonrası, * Yaş, Cinsiyet ve Sigara Değişkenlerine Göre Kontrol edilmiştir. Parsiyel Korelasyon testi,**Genel psikopatoloji Alt Ölçek

Yaş, cinsiyet ve sigara değişkenlerine göre kontrol edilerek yapılan parsiyel korelasyon analiz sonuçlarına göre:

Tedavi sonrası saptanan Serum Nogo-A fark değerleri ile tedavi öncesi serum BDNF değerleri arasında negatif yönde, orta düzeyde (r=-0.407) ve istatistiksel olarak anlamlı (p=0.014) bir korelasyon saptanmıştır.

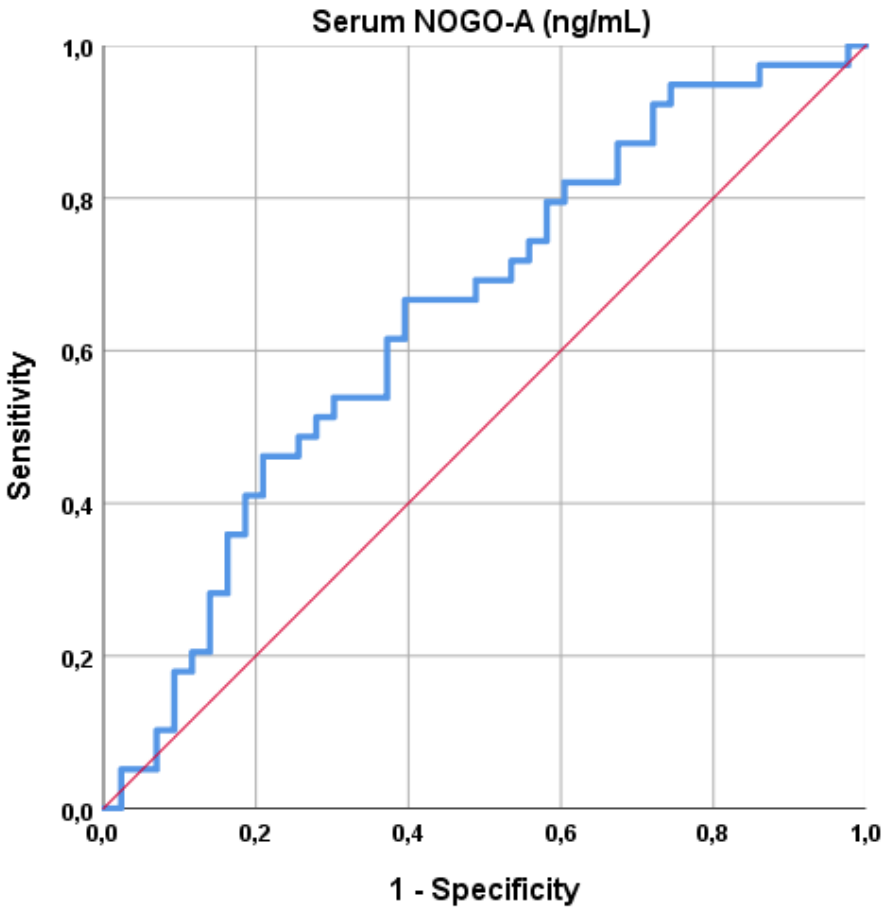
Tedavi sonrası saptanan serum Nogo-A fark değerleri ve serum BDNF fark değerleri ile diğer faktörlerin parsiyel korelasyonu Tablo 4.11'de sunulmuştur.

Tablo 4.11. Daha Önce Hiç Tedavi Almamış Şizofreninin İlk Psikoz Atağındaki Hastalarda Tedavi Sonrası Serum Nogo-A Fark Değerleri ve Serum BDNF Fark Değerleri ile PANSS Skorları (Pozitif Belirti, Negatif Belirti, Genel Psikopatoloji ve Panss Toplam) Arası Parsiyel Korelasyon*

	Serum Nogo-A Fark$^{\mu}$ (n=39)		**Serum BDNF Fark$^{\mu}$ (n=39)**	
	R	**p**	**r**	**p**
Serum Nogo-A Fark$^{\mu}$	1.000			
Serum BDNF Fark$^{\mu}$	0.108	0.532	1.000	
Serum Nogo-A^{1}	**-0.488**	**0.003**	0.058	0.735
Serum Nogo-A^{2}	**0.596**	**<0.001**	0.166	0.332
Serum BDNF^{1}	**-0.407**	**0.014**	**-0.497**	**0.002**
Serum BDNF^{2}	-0.317	0.060	**0.444**	**0.007**
PANSS Toplam^{1}	-0.058	0.735	-0.004	0.983
PANSS Toplam^{2}	0.196	0.251	-0.112	0.517
Pozitif Skor^{1}	0.013	0.941	-0.039	0.823
Pozitif Skor^{2}	0.004	0.980	-0.143	0.404
Negatif Skor^{1}	-0.231	0.176	0.001	0.994
Negatif Skor^{2}	0.069	0.691	0.006	0.971
GP Skor^{1}**	0.146	0.396	0.012	0.943
GP Skor^{2}**	0.225	0.187	-0.073	0.674

^{1}Tedavi öncesi, ^{2}Tedavi sonrası, $^{\mu}$Tedavi sonrası – Tedavi öncesi,
* Yaş, Cinsiyet ve Sigara Değişkenlerine Göre Kontrol edilmiştir.
Parsiyel Korelasyon testi, **Genel psikopatoloji Alt Ölçek

Çalışmamıza katılanlarda ölçülen tedavi öncesi serum Nogo-A değerleri ile şizofreninin ilk psikoz atağındaki hastaların öngörülmesinde AUC = 0.648 (%95 G.A: 0.528-0.767) olarak hesaplanmıştır (p=0.022). En uygun kriter değer (cut-off) 1,80 olarak hesaplanmıştır (Şekil 4.1).



Değişken	AUC	%95 G.A		Kriter	Senstivite	Spesifite	p
Serum Nogo-A (ng/mL)	0.648	0.528	0.767	1.80	0.667	0.605	0.022

Şekil 4.1. ROC Analiziyle, Tedavi Öncesi Serum Nogo-A (ng/mL) Değerleri ile Daha Önce Hiç Tedavi Almamış Şizofreninin İlk Psikoz Atağındaki Hastaların Öngörülmesi

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda; miyelinizasyon, nöroinflamasyon, nörojenerasyon ve nöroplastisitede rol alan Nogo-A'nın ve BDNF'in şizofreniyle ilişkisi aydınlatılmaya çalışılmıştır.

Çalışmamıza psikiyatri servisine akut psikotik atak tablosuyla yatırılan, daha önce hiç tedavi almamış şizofreninin ilk psikoz atağındaki hastalar dahil edilmiştir. Hastaların yatışlarının ilk gününde ve PANSS skorlarında %20 ve daha fazla azalma gözlendiğinde serum Nogo-A ve BDNF düzeylerine bakılmış, bu düzeyler sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Hastalığın başlangıç yaşının, cinsiyetin, eğitim durumunun, medeni durumun, çalışma durumunun, sigara kullanımının, EKT ile oral antipsikotik ilaç tedavisinin serum Nogo-A ve BDNF düzeyleriyle ilişkisi araştırılmıştır. Daha önce hiç tedavi almamış şizofreninin ilk psikoz atağındaki hastalarda ölçülen serum Nogo-A düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre istatiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanması ve bu hastaların antipsikotik tedavi sonrası ölçülen serum Nogo-A düzeylerinin başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış bulunması ve tedavi sonrası serum BDNF düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı artmış saptanması çalışmamızın ana bulguları olmuştur. Bu bölümde mevcut hedefler doğrultusunda ve literatürdeki çalışmalar ışığında veriler tartışılmıştır.

Çalışmamızdaki amacımız daha önce hiç tedavi almamış şizofreninin ilk psikoz atağındaki hastaların serum Nogo-A ve BDNF düzeylerini; aynı hasta grubunun tedavi sonrası klinik iyilik halindeki düzeyleri ve sağlıklı kontrol grubu serum Nogo-A ve BDNF düzeyleri ile karşılaştırmak, Nogo-A ve BDNF seviyelerinin tedaviye yanıt ilişkisini incelemektir.

5.1. SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 33,9 olarak saptanmıştır. Literatüre baktığımızda şizofreninin başlangıç yaşı erkeklerde 20- 24 yaş, kadınlarda 25-35 yaş arasında gösterilmekte olup çalışmamıza dahil edilen hasta grubunun kadın ağırlıklı olması ile ilişkili olarak bu bulgularla korelasyon gösterdiği düşünülmüştür (231,232).

Çalışmamızda eğitim seviyesinin sağlıklı kontrol grubunda hasta grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Literatür incelendiğinde yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarında eğitim seviyesi ve şizofreni riski arasında ters yönde bir ilişki bulunmuştur (233). Bu durum şizofreni hastalarının yüksek öğrenime girme olasılığının daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar ile desteklenmiştir (234). Bunun şizofreninin tipik başlangıç dönemi olan ergenlik ve erken yetişkinlik yıllarının eğitim sürecine denk gelmesiyle ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu hasta grubuna göre iş durumu açısından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu bulgumuzun yapılan diğer çalışmalarla tutarlı olduğu görülmüştür (235). Şizofreni hastalığının bireyin işlevselliğini önemli ölçüde etkilemesinin bu sonuçlarda etkili olduğu düşünülmüştür (236).

Bizim çalışmamızda sigara kullanımı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmış olup hastaların %61,5'i sigara kullanıyor olduğu görülmüştür. 2010 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada 720 şizofreni hastasının %59'nun sigara kullandığı gösterilmiştir (237). Weiser ve arkadaşlarının erkek ergenlerde yaptığı 4-16 yıllık takip çalışmasında, hastalık öncesinde başlayan artmış sigara kullanımının, şizofrenideki bozulmuş nikotinerjik nörotransmisyona bağlı olabileceği varsayılmıştır (238). Şizofrenideki nikotinerjik hipofonksiyonla ilişkili olarak sigara kullanımının arttığı varsayımı kabul görmüş olup; ayrıca prefrontal kortekste dopamin ve glutamat salınımı ile negatif semptomları hafiflettiği ve striatumdaki dopamin seviyesini yükselterek antipsikotik ilaçların ekstrapiramidal sistem yan etkilerini azalttığı düşünülmüştür (239). Bizim çalışmamızın verileri de bu bulgularla uyumlu olduğu düşünülmüştür.

5.2. NOGO-A'NIN ŞİZOFRENİ İLE İLİŞKİSİ

Çalışmamızın hipotezlerinden biri daha önce hiç tedavi almamış şizofreninin ilk psikoz atağındaki hastaların tedavi öncesi serum Nogo-A düzeylerinde sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde farklılık olmasıydı. Çalışmamızda şizofreninin ilk psikoz atağındaki 39 hasta ile 43 sağlıklı kontrol karşılaştırılmış ve hasta grubunun tedavi öncesinde bakılan serum Nogo-A düzeyleri, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0.038$). Bu sonuçlar ilk hipotezimizi

doğrulamıştır. Literatürde postmortem şizofreni hastalarında yapılan bir çalışmada, Nogo-A mRNA ekspresyonunun arttığının gösterilmesi çalışmamız verileri ile paralellik gösterdiği düşünülmüştür (197). Bu çalışmada şizofrenideki CAA polimorfizminin anormal Nogo mRNA'ya yol açarak Nogo-A ekspresyonunu arttırdığı öngörülmüştür.

Şizofrenide Nogo-A'nın rolüyle ilgili olarak, anormal Nogo-A ekspresyonu veya oligodendrositler tarafından ifade edilen Nogo-A'nın bağlandığı reseptörlerden biri olan NgR mutasyonlarının, şizofreni gibi nörogelişimsel kökenli olduğu varsayılan nöropsikiyatrik bozukluklar için genetik riskler olarak nitelendirilebileceği öne sürülmüştür. Genetik Nogo-A eksikliği olan bir fare modelinde yapılan önceki çalışmalar, Nogo-A delesyonunun şizofreniye benzer anormalliklere yol açabileceğini göstermiştir (188). Şizofreniye genetik yatkınlık 22q11 kromozomu ile de ilişkilendirilmiş olup Nogo-66 reseptörü RTN4R (NgR1) de bu kromozomal bölge tarafından kodlanmaktadır (180,240). 22q11 delesyonunun şizofreni riskini arttırdığı ifade edilmiştir. NgR1 mutasyonlarının reseptör-ligand etkileşimlerinde fonksiyonel bozulmalara yol açtığı gösterilmiştir (241). Beyin görüntüleme, genetik araştırmalar, postmortem çalışmalardan elde edilen verilerle şizofreni hastalığının, oligodentirosit ve miyelin disfonksiyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Literatürde şizofreni hastalarında serum Nogo-A düzeyinin araştırıldığı ilk çalışma Demirel ve arkadaşları tarafından yapılmıştır ve bu çalışmaya göre remisyonda şizofreni hastalarının sağlıklı kontrol grubuna göre serum Nogo-A düzeyleri düşük saptanmıştır. Bu çalışmanın verileri şizofreni hastalığının başlangıç yaşı olan erken yetişkinlik ve ergenlikte meydana gelen aşırı sinaptik budamanın olduğu miyelinizasyon hipotezi ile açıklanmıştır (242). Demirel ve arkadaşları tarafından yürütülen bu araştırmanın verileri bizim çalışmamız ile uyumlu bulunmamıştr. Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunun Nogo-A değerleri hasta grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Bu sonuçlar, bizim çalışmamızdaki hastaların akut hastalık döneminde olup hastalığa sebep olabilecek mekanizma olan Nogo-A reseptörü NgR1 disfonksiyonuna sekonder olarak kompansatuar Nogo-A artışı ile açıklanabilir. NgR1'in oligodendrosit spesifik Nogo-A'nın reseptörü olması sebebiyle, bu ilişki hastalığın altta yatan mekanizmalarından birinin NgR1 disfonksiyonu olabileceğini düşündürmüştür.

Nogo-A'nın, amiyotrofik lateral skleroz (ALS), temporal lob epilepsisi (TLE) ve Alzheimer hastalığı (AD) gibi birçok nörodejeneratif bozuklukta rol oynuyor olabileceği belirtilmiştir. Önceki çalışmalar, Nogo-A ekspresyonunun hem ALS hem de TLE hastalarında arttığını göstermiştir (243,244). Şizofrenide Nogo-A'nın rolüyle ilgili olarak, anormal Nogo-A ekspresyonu veya NgR mutasyonlarının, şizofreni gibi varsayılan nörogelişimsel kökenli nöropsikiyatrik bozukluklar için genetik riskler olarak nitelendirilebileceği öne sürülmüştür. Genetik Nogo-A eksikliği olan bir fare modelinde yapılan önceki çalışmalar, Nogo-A delesyonunun şizofreniye benzer anormalliklere yol açabileceğini göstermiştir (188).

Çalışmamızda hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek serum Nogo-A düzeyleri saptanmış olup, tedavi sonrasında da hasta grubunun serum Nogo-A düzeylerinde tedaviyle birlikte artış gözlemlenmiştir. Literatür incelendiğinde; Nogo-A'nın sinir büyüme faktörü (NGF) aracılı hücre sağkalım sinyalizasyonunu ve TrkA-p75NTR etkileşimlerini modüle ederek nöral plastisiteyi etkilediği; ayrıca kalsiyum/kalmodulin mekanizmalarını değiştirerek seramid aracılı gecikmiş hücre ölümüne yol açabileceği gösterilmiştir (245). Bu çalışmada normal seviyelerde ekspresyonlandığında Nogo-A'nın apoptotik bir yolu aktive etmeden sinir büyüme faktörü sinyalizasyonunun bir modülatörü olarak hareket edebileceği varsayılmış ve Nogo-A'nın aksonal büyüme ile nöronal sağkalımı düzenlemeyle ilişkili kritik sinir büyüme faktörüyle ilişkili sinyal yollarını etkilediği bir mekanizma olabileceği düşünülmüştür (245). Yapılan bir diğer çalışmada sensörimotor korteksin doğum sonrası piramidal nöronlarındaki nöronal Nogo-A baskılanmasının, yetişkinlerde incelendiğinde NMDA reseptör alt birimleri NR2A ve NR2B haberci RNA'sında önemli bir azalmaya yol açtığını gösteren bulgular elde edilmiş; nöronal Nogo-A'nın kortikal nöronlarda uyarıcı glutamaterjik sinaps gelişiminde önemli rolleri olduğunu öne sürülmüştür (246). Bir başka çalışmada da Nogo-A'nın nöron apoptozisiyle ilişkili bir protein olarak hareket ettiği, anti Nogo-A antikorlarıyla tedavinin bu apoptotik süreci engellediği ve tedavinin sinir hasarının iyileştirilmesi ile ilgili olduğu öne sürülmüştür (18). Çalışmamızda nöron spesifik Nogo-A ve oligodendrosit spesifik Nogo-A olarak ayrım yapılamamış olup çalışmaya dahil olan hastalarda hangi Nogo-A türünün arttığı bilinememektedir. Şizofreni hastalığına sebep olduğu öne sürülen biyolojik mekanizmalardan biri NMDA hipofonksiyonudur. Çalışmamızdaki

bulgularımız hipofonksiyonel olduğu düşünülen NMDA reseptörlerine sekonder olarak kompansatuar amaçlı nöronal Nogo-A'nın artmış olabileceğini düşündürmüştür. Tüm bu bulgular ve çalışmamızın verileri; nöronal Nogo-A'nın aslında nöronal homeostaziste düzenleyici bir rolü olduğu ve tedavi ile serumdaki düzeyinin sinaptik plastisiteyi sağlamak amacıyla artıyor olabileceğini düşündürmüştür. Ancak yine de bunu kesin olarak saptayabilmek için NgR1 reseptörünün de çalışıldığı, nöronal ve oligodendrosit spesifik olmak üzere Nogo-A türlerine bakıldığı, beyinin farklı bölgelerinde spesifik doku örneklerine de bakılabildiği, hem akut hastalık hem de kronik hastalık dönemlerinde yapılan büyük örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır. Belki de ilerleyen yıllarda nöronal Nogo-A'nın tedavi üzerindeki olumlu etkileri kanıtlanabilirse şizofreni tedavisinde nöronal Nogo-A uyarıcı tedaviler ile ilgili çalışmalar yapılabilecektir.

Çalışmamızın bir diğer hipotezi şizofreninin ilk psikoz atağındaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum Nogo-A düzeylerinde anlamlı düzeyde farklılık olmasıydı. Tedavi sonrasında serum Nogo-A değerinde ortaya çıkmasını öngördüğümüz bu farklılığın tedavi türü ile olan ilişkisini incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamıza dahil edilen 39 hastadan 10 hastaya EKT+oral antipsikotik ilaç tedavisi uygulanmış, kalan 29 hastaya sadece oral antipsikotik ilaç tedavisi uygulanmıştır. Daha önce tedavi almamış şizofreninin ilk psikoz atağındaki hastaların ortalama 3-4 haftalık tedavi sonrası serum Nogo-A düzeyleri, aynı hasta grubunun tedavi öncesindeki serum Nogo-A düzeylerine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrası serum Nogo-A düzeyleri değerlendirildiğinde tedavi sonrasında Nogo-A açısından anlamlı yükselme saptanmış olsa da tedavi yöntemi ile ilişkili anlamlı fark bulunmamıştır.

Antipsikotik tedavinin serum Nogo-A düzeylerine olan etkisi nöroplastisiteye etkisi ile açıklanabilmiştir (247). Şizofreninin sinaptik bağlantıların yetersiz olduğu, antipsikotiklerle uygun sinaptik bağlantılar sağlanana kadar geçen sürenin ilaçların nöroplastisite üzerine gecikmiş terapötik etkilerini açıklayabileceği düşünülmüştür. Böylelikle çalışmamızda tedavi sonrasında serum Nogo-A düzeylerinde artış saptaması, nöronal Nogo-A'nın etkileri göz önünde bulundurulduğunda tedavinin nöroplastisiteye artırıcı etkilerine ait verilerle paralellik gösterdiğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda şizofreninin ilk psikoz atağındaki hastalarda, tedavi öncesi ve tedavi sonrası pozitif skorlar, negatif skorlar, genel psikopatoloji skorları ve PANSS toplam skorlar yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.001$). Eş zamanlı olarak şizofreninin ilk psikoz atağındaki hastalarda, tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum Nogo-A düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.001$). PANSS ölçeğinin şizofreninin bilişsel semptomları ile ilişkili olabileceğini destekleyen ve desteklemeyen çalışmalar mevcuttur, ancak yine de kapsamlı olmasa da şizofrenin bilişsel eksikliğinin değerlendirilmesinde yardımcı araç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (248,249). Çalışmamıza ait bu bulgular, klinik iyileşme sürecinde, hastalığa ait belirtilerin azalırken serum Nogo-A düzeyinin yükselmeye devam ettiğine işaret etmiştir.

Bizim çalışmamızda yaş, cinsiyet ve sigara değişkenlerine göre kontrol edilerek yapılan parsiyel korelasyon analiz sonuçlarına göre; tedavi öncesi serum Nogo-A değerleri ile tedavi sonrası serum Nogo-A değerleri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Yine tedavi öncesi serum Nogo-A düzeyleri ile tedavi sonrası PANSS toplam skorları ve genel psikopatoloji alt ölçek skorları arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Bizim çalışmamıza tezat olarak Demirel ve arkadaşları 2017 yılında yaptıkları bir çalışmada şizofreni hastalarının PANSS negatif alt ölçek skoruyla serum Nogo-A değerleri arasında anlamlı pozitif bir korelasyon saptamıştır (242). Literatürde PANSS negatif alt ölçeğini şizofrenideki bilişsel işlevlerle ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur (250). Çalışmamızda klinik iyileşme süreci ile ilişkili olarak PANSS skorlarında azalma gözlenirken, serum Nogo-A düzeyinde artış gözlenmesi; bizim yukarıda öne sürdüğümüz tedavinin nöroplastisite üzerindeki olumlu rolünü destekleyen bir bulgu olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda Nogo-A serum düzeylerinin tedaviden sonra daha da yükselmesi, Nogo-A'nın şizofreni için biyobelirteç olabileceği düşüncesinden bizi uzaklaştırmıştır. Nogo-A'nın şizofreni ve tedaviyle olan ilişkisini daha iyi anlayabilmek için uzun süreli remisyon dönemlerindeki şizofreni hastaları ile ve daha fazla sayıda hasta grupları ile daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

5.3. BDNF'NİN ŞİZOFRENİ İLE İLİŞKİSİ

Çalışmamızda hasta grubunun tedavi öncesi serum BDNF düzeyleri ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak tedavi sonrasında bakılan serum BDNF değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Şizofreni hastalarında serum BDNF seviyeleri üzerine yapılan çalışmaların çoğu düşük serum BDNF seviyeleri bulmuş olsa da (251–256), birkaç çalışmada BDNF seviyelerinin yüksek olduğu bulunmuştur (257,258). Yapılan bir meta-analizde, şizofreni hastalarının serum BDNF düzeylerinin, ilaç kullanımından bağımsız olarak, sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğu saptanmıştır (213). BDNF ekspresyonu nedeniyle beyindeki değişiklikler ve serum BDNF düzeyleri arasındaki ilişki tam olarak anlaşılmamış olsa da, şizofreniye karşı genetik yatkınlığın BDNF düzeylerini etkileyebileceği düşünülmüştür (259).

Çalışmamızdaki hasta ve sağlıklı kontrol serum BDNF seviyelerindeki anlamlı fark bulunmaması durumunun; çalışılan kitin türü de dahil olmak üzere ilaç kullanımı, yaş, fiziksel egzersiz, diyet ve stres gibi yaşam tarzı faktörlerinden etkilenmesi gibi birçok etmen ile ilişkili olabileceğini düşünülmüştür (260). Hasta grubunda tedavi öncesinde serum BDNF düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek saptanmıştır. Bu durumun şizofreninin ilk epizodunda kompansatuar olarak BDNF'nin yükselmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Tedavi sonrasında bakılan serum BDNF düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu da daha önce tedavi almamış şizofreninin ilk psikotik atağındaki hasta grubunda serum BDNF'nin nöroplastisiteyi düzenlemeye yönelik kompansatuar olarak artmış olabileceği düşüncesi ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda şizofreninin ilk psikotik atağındaki hastalarda tedavi türünün serum BDNF üzerine etkisi incelendiğinde oral tedavi ve EKT tedavisini birlikte alan grup ile sadece oral ilaç tedavisi alan grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Literatür incelendiğinde tedavinin BDNF üzerine çeşitli etkilerinin olduğu görülmüştür. Yapılan bir çalışmada haloperidol ve risperidon BDNF'yi azaltırken, klozapin ve olanzapin hipokampüste BDNF seviyelerini artırabildiği gösterilmiştir (20); ancak diğer bir çalışma klozapinin hipokampüste zıt etkilere sahip olabileceğine

işaret etmiştir (261). Bu veriler antipsikotiklerin beyindeki BDNF seviyelerini nasıl etkilediğini kesin olarak göstermemiştir.

Pedrini ve arkadaşlarının yürüttüğü kronik şizofreni hastalarında antipsikotik günlük dozu ile BDNF seviyesi arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmada, serum BDNF seviyesinin günlük klozapin dozu ile korele olarak yükseldiği gözlenirken, tipik antipsikotik kullananlar hastalarda ise korelasyon olmadığı gözlenmiştir(262).

Bizim çalışmamızda şizofreninin ilk psikotik atağındaki hastalarda tedavi sonrasında serum BDNF düzeyinde artış saptanmıştır. Bu artışın tedavinin nöroplastisite üzerine olumlu etkileriyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda EKT veya oral ilaç tedavisinin serum BDNF değerleri üzerine etkileri incelendiğinde anlamlı fark bulunamamıştır. Bunun nedeninin, çalışmamızda antipsikotik alt türlerine dair gruplandırmanın yapılamaması ve EKT uygulanan hasta sayısının 10 hasta ile sınırlı olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Tedavide kullanılan antipsikotik türlerinin serum BDNF düzeyi üzerine etkilerinin çeşitli olduğu literatür incelendiğinde görülmüştür.

Şizofreni kliniği ile BDNF arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar saptanmıştır. Bizim çalışmamızda şizofreni kliniği ile BDNF seviyesi arasında korelasyon saptanmamıştır. 22 şizofreni hastası ve 22 sağlıklı kontrolün karşılaştırıldığı bir çalışmada serum BDNF seviyesi ile PANSS skorları arasında herhangi bir korelasyon olmadığı gözlenmiştir (263). Chen ve Huang 53 ilk epizod psikoz hastası ile yaptıkları 4 haftalık antipsikotik tedavisi öncesi ve sonrasındaki serum BDNF değerlerini karşılaştırdıkları bir çalışmada; serum BDNF seviyeleri ile PANSS'ın total ve alt ölçekleri arasında korelasyon olmadığını göstermişlerdir (264). Bizim çalışmamızın sonuçları bu iki çalışma ile paralellik göstermiştir.

Xiu ve ark. (2009) ensititüde yatan 364 kronik şizofreni hastası ile 323 sağlıklı kontrolün serum BDNF seviyelerini karşılaştırmışlardır. Hasta grubunun serum BDNF seviyesinin düşük olduğunu saptamış; BDNF seviyesi ile PANSS total ve pozitif alt ölçeği arasında da pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir (256). Buckley ve arkadaşlarının 15 ilk epizod psikoz hastası ile 14 sağlıklı kontrolün karşılaştırıldığı bir

çalışmada, hasta grubunun serum BDNF seviyesi kontrol grubundan düşük ölçülmüştür ve serum BDNF seviyesi ile PANSS pozitif skorları arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır (212). Antipsikotik tedavisi ile hastaların serum BDNF seviyelerindeki yükselme ve PANSS değerleri arasında negatif korelasyon olduğunu tespit etmişlerdir (265).

81 kronik şizofreni hastası ile 45 sağlıklı bireyin alındığı bir çalışmada hasta grubun serum BDNF seviyesi sağlıklı kontrol grubundan düşük saptanmış olup, BDNF seviyesi ile PANSS negatif skorları arasında negatif korelasyon bulunmuştur (266). Reis ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı bir çalışmada ise şizofreni hastalarının serum BDNF seviyeleri sağlıklı kontrol grubundan yüksek olup, BDNF seviyesi ile PANSS negatif skorları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (258).

Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar saptanmasının nedeninin şizofreni hastalarının farklı alt gruplarından (erken başlangıçlı, geç başlangıçlı, tedaviye yanıt veren ve tedaviye dirençli gibi) belki de sadece bir grup hastanın bu bağlantıyı sağlıyor olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca çalışmamız örneklemi antipsikotiğe dayalı alt gruplar oluşturulması için çok küçüktü. Daha önce de belirtildiği gibi antipsikotiklerin serum nörotrofik faktörleri üzerine birbirinden farklı etkilere sahip olabileceği; bu durumun çalışmamızdaki korelasyon eksikliği ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Şizofreni hastalığının kliniğini değerlendirmede BDNF seviyesinin bir belirleyici olup olmadığını saptamak için daha geniş örneklemli, daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

5.4. NOGO-A ve BDNF İLİŞKİSİ

Çalışmamızda yaş, cinsiyet ve sigara değişkenlerine göre kontrol edilerek yapılan parsiyel korelasyon analiz sonuçlarına göre çalışmamızda tedavi sonrası saptanan serum Nogo-A fark değerleri ile tedavi öncesi serum BDNF değerleri arasında negatif yönde, orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

Yapılan bir çalışmada BDNF ve Nogo-A arasında ilginç bir etkileşim tanımlanmıştır. BDNF'nin LTP indüksiyonu için önemli olduğu iyi bilinmesine rağmen Raiker ve arkadaşları Nogo-A/NgR1 sinyalizasyonunun BDNF'nin etkilerini

baskılayarak LTP'de azalmaya yol açtığını öne sürmüşlerdir (227). Öte yandan travmatik beyin yaralanmalarından sonra yapılan egzersiz, BDNF'ye bağlı bir mekanizma aracılığıyla hasar kaynaklı Nogo-A yukarı regülasyonuna karşı koyabileceğini belirtmişlerdir (228). Bu gözlemle uyumlu olarak BDNF'nin siklik AMP ve ubiquitin ligaz üzerinden bir mekanizma ile Nogo-A'nın proteolizine yol açabileceğini düşünmüşlerdir (229).

Çalışmamızda tedavi sonrasında serum Nogo-A düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır, serum BDNF düzeyi tedavi sonrasında hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bütün bu veriler; bu durumun yukarıdaki çalışmadaki gibi birbirine zıt etkileri olduğu düşünülmüş olsa da bizim çalışmamızda tedavi sonrasında her iki parametrede de artış olması birbirlerine zıt etkilerinden ziyade her ikisinin de nöroplastisite üzerinde olumlu etkilerinin olabileceğini; BDNF'in yetersiz kaldığı durumlarda kompansatuar amaçlı Nogo-A'nın daha da artarak nöroplastisiteye olumlu katkıda bulunabileceğini, birbirlerini bu şekilde dengeleyebileceklerini düşünüdürmüştür.

6. KISITLILIKLAR

Mevcut çalışmanın bazı kısıtlılıkları vardı. Bunlar arasında küçük örneklem boyutu, nöroplastisitede rol alan apoptotik ve antiapoptotik proteinler hakkında eksik veriler, bu süreçte yer alan olası gen polimorfizmlerinin değerlendirilmeye dahil edilememesi ve postortem doku örneklemesi gibi yöntemlerle doğrulanamaması yer almaktadır. Serum BDNF ve Nogo-A düzeyleri yaş, cinsiyet, genetik faktörler, fiziksel aktivite, hormonal değişiklikler, ilaçlar, bazal metabolizma hızlarındaki farklılıklar gibi birçok değişkenden etkileniyor olabilir ve bu nöropeptitleri incelemek için özel yöntemlere ihtiyaç vardır. Serum Nogo-A proteinin alt tiplerinin belirlenememesi de çalışmamızın kısıtlılıklarından biri olmuştur. Şizofreni yaygınlığı göz önüne alındığında, gelecekteki çalışmalarda örneklem boyutunun artırılması mevcut çalışmanın sonuçlarının gücünü artırabilir.

7. SONUÇLAR

Şizofreninin etiyolojisi üzerine bugüne kadar pek çok hipotez öne sürülmüştür; ancak henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Çalışmamızda DSM-5-TR'ye göre şizofreni tanı kriterlerini karşılayan daha önce hiç tedavi almamış şizofreninin ilk psikoz atağındaki hastaların serum Nogo-A ve BDNF düzeyleri değerlendirilmiş, bu değerlerin tedavi ile olan ilişkisi incelenmiştir. Bu parametrelerin şizofreni etiyolojisine katkıları incelenmeye çalışılmıştır.

Serum Nogo-A düzeyi, hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Tedavi ile birlikte bu artışın sürdüğü gözlenmiştir. Eş zamanlı olarak tedavi sonrasında PANSS skorlarında azalma gözlenmiş ve hastalık belirtilerinde gerileme izlenerek klinik iyilik halinin sağlandığı gözlenmiştir. Çalışmamız, şizofreni hastalarında azalan nöroplastisiteyi dengeye getirmeye yönelik olarak akut dönemde nöronal Nogo-A'da artış görülmüş olabileceğini, bu artışın da tedavinin nöroplastisite üzerine olumlu etkisi ile birlikte sürüyor olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızın sonuçları, Nogo-A'nın psikoz hastalarında nöronal homeostazda düzenleyici rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Şimdiye kadar yapılan birçok çalışmada şizofrenide Nogo-A'nın artışının miyelin aracılı plastisite baskılanması ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Ancak nöronal Nogo-A'nın rejeneratif olabileceğini kabul edersek, şizofrenideki artışın bir onarım sürecini temsil etmesinin mümkün olabileceği, şizofrenide Nogo-A artışının bir kompansatuar mekanizma olabileceği, BDNF ile birlikte artışının sinaptik reorganizasyonu teşvik eden bir sürecin göstergesi olabileceği düşünülmüştür.

Psikoz patogenezinden sorumlu olduğu kabul edilen sinaptik budama ve miyelin disfonksiyonu ile ilişkili süreçleri daha iyi anlayabilmek için, postmortem doku çalışmaları ve farklı beyin bölümlerinde bakılabildiği daha fazla çalışma yapılması, bunların beyin bölgeleriyle ilişkilerinin araştırılması bu alandaki anlayışı artırabilecektir.

8. KAYNAKLAR

1. Harrison PJ, Weinberger DR. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. Mol Psychiatry [Internet]. 2005 Jan [cited 2025 Jan 3];10(1):40–68. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15263907/
2. Rapoport JL, Addington AM, Frangou S, Psych MRC. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. Molecular Psychiatry 2005 10:5 [Internet]. 2005 Feb 8 [cited 2023 Aug 19];10(5):434–49. Available from: https://www.nature.com/articles/4001642
3. Powell SB. Models of Neurodevelopmental Abnormalities in Schizophrenia. Curr Top Behav Neurosci [Internet]. 2010 [cited 2023 Aug 20];4:435. Available from: /pmc/articles/PMC3595002/
4. Girdler SJ, Confino JE, Woesner ME. Exercise as a Treatment for Schizophrenia: A Review. Psychopharmacol Bull [Internet]. 2019 Feb 2 [cited 2023 Aug 19];49(1):56. Available from: /pmc/articles/PMC6386427/
5. Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. Mol Psychiatry [Internet]. 2012 Dec [cited 2023 Aug 19];17(12):1228. Available from: /pmc/articles/PMC3504171/
6. Cardozo PL, de Lima IBQ, Maciel EMA, Silva NC, Dobransky T, Ribeiro FM. Synaptic Elimination in Neurological Disorders. Curr Neuropharmacol [Internet]. 2019 Jun 3 [cited 2025 Jan 4];17(11):1071–95. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31161981/
7. Woo TUW. Neurobiology of schizophrenia onset. Curr Top Behav Neurosci [Internet]. 2014 [cited 2023 Aug 19];16:267–95. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23975845/
8. Coleman JE, Nahmani M, Gavornik JP, Haslinger R, Heynen AJ, Erisir A, et al. Rapid structural remodeling of thalamocortical synapses parallels experience-dependent functional plasticity in mouse primary visual cortex. J Neurosci [Internet]. 2010 Jul 21 [cited 2023 Aug 19];30(29):9670–82. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20660250/
9. Nägerl UV, Eberhorn N, Cambridge SB, Bonhoeffer T. Bidirectional activity-dependent morphological plasticity in hippocampal neurons. Neuron [Internet]. 2004 Dec 2 [cited 2023 Aug 19];44(5):759–67. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15572108/
10. Zhou Q, Homma KJ, Poo MM. Shrinkage of dendritic spines associated with long-term depression of hippocampal synapses. Neuron [Internet]. 2004 Dec 2 [cited 2023 Aug 19];44(5):749–57. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15572107/
11. Fields RD. White matter in learning, cognition and psychiatric disorders. Trends Neurosci [Internet]. 2008 Jul [cited 2025 Jan 5];31(7):361–70. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18538868/
12. Chen MS, Huber AB, Van Der Haar MED, Frank M, Schnell L, Spillmann AA, et al. Nogo-A is a myelin-associated neurite outgrowth inhibitor and an antigen for monoclonal antibody IN-1. Nature [Internet]. 2000 Jan 27 [cited 2025 Jan 4];403(6768):434–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10667796/
13. GrandPré T, Nakamura F, Vartanlan T, Strittmatter SM. Identification of the Nogo inhibitor of axon regeneration as a Reticulon protein. Nature. 2000 Jan 27;403(6768):439–44.
14. McKerracher L, David S, Jackson DL, Kottis V, Dunn RJ, Braun PE. Identification of myelin-associated glycoprotein as a major myelin-derived inhibitor of neurite growth. Neuron [Internet]. 1994 [cited 2023 Aug 19];13(4):805–11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7524558/
15. Wang KC, Koprivica V, Kim JA, Sivasankaran R, Guo Y, Neve RL, et al. Oligodendrocyte-myelin glycoprotein is a Nogo receptor ligand that inhibits neurite outgrowth. Nature [Internet]. 2002 [cited 2023 Aug 19];417(6892):941–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12068310/

16. Takahashi N, Sakurai T, Davis KL, Buxbaum JD. Linking oligodendrocyte and myelin dysfunction to neurocircuitry abnormalities in schizophrenia. Prog Neurobiol [Internet]. 2011 Jan [cited 2025 Jan 4];93(1):13–24. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20950668/

17. Teng FYH, Bor LT. Cell autonomous function of Nogo and reticulons: The emerging story at the endoplasmic reticulum. J Cell Physiol [Internet]. 2008 Aug [cited 2023 Aug 19];216(2):303–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18330888/

18. Tang B. Nogo-A and the regulation of neurotransmitter receptors. Neural Regen Res [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2023 Aug 19];15(11):2037. Available from: /pmc/articles/PMC7716031/

19. (PDF) Brain-derived neurotrophic factor mechanisms and function in adult synaptic plasticity: New insights and implications for therapy [Internet]. [cited 2023 Sep 18]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/6792908_Brain-derived_neurotrophic_factor_mechanisms_and_function_in_adult_synaptic_plasticity_New_insights_and_implications_for_therapy

20. Pillai A. Brain-derived neurotropic factor/TrkB signaling in the pathogenesis and novel pharmacotherapy of schizophrenia. Neurosignals [Internet]. 2008 Feb [cited 2025 Jan 5];16(2–3):183–93. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18253057/

21. Buckley PF, Mahadik S, Pillai A, Terry A. Neurotrophins and schizophrenia. Schizophr Res. 2007 Aug 1;94(1–3):1–11.

22. Takahashi M, Shirakawa O, Toyooka K, Kitamura N, Hashimoto T, Maeda K, et al. Abnormal expression of brain-derived neurotrophic factor and its receptor in the corticolimbic system of schizophrenic patients. Molecular Psychiatry 2000 5:3 [Internet]. 2000 Jun 28 [cited 2023 Sep 22];5(3):293–300. Available from: https://www.nature.com/articles/4000718

23. Hashimoto T, Bergen SE, Nguyen QL, Xu B, Monteggia LM, Pierri JN, et al. Relationship of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Its Receptor TrkB to Altered Inhibitory Prefrontal Circuitry in Schizophrenia. The Journal of Neuroscience [Internet]. 2005 Jan 1 [cited 2023 Sep 22];25(2):372. Available from: /pmc/articles/PMC6725470/

24. Weickert CS, Hyde TM, Lipska BK, Herman MM, Weinberger DR, Kleinman JE. Reduced brain-derived neurotrophic factor in prefrontal cortex of patients with schizophrenia. Molecular Psychiatry 2003 8:6 [Internet]. 2003 Jul 8 [cited 2023 Sep 22];8(6):592–610. Available from: https://www.nature.com/articles/4001308

25. Weickert CS, Ligons DL, Romanczyk T, Ungaro G, Hyde TM, Herman MM, et al. Reductions in neurotrophin receptor mRNAs in the prefrontal cortex of patients with schizophrenia. Molecular Psychiatry 2005 10:7 [Internet]. 2005 May 10 [cited 2023 Sep 22];10(7):637–50. Available from: https://www.nature.com/articles/4001678

26. Marder SR, Cannon TD. Schizophrenia. N Engl J Med [Internet]. 2019 Oct 31 [cited 2025 Jan 3];381(18):1753–61. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31665579/

27. Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJ. Schizophrenia. Lancet [Internet]. 2022 Jan 29 [cited 2025 Jan 4];399(10323):473–86. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35093231/

28. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical ... - Stephen M. Stahl - Google Kitaplar [Internet]. [cited 2025 Jan 5]. Available from: https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=ffIuEAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR9&dq=psychosis+Stahl%27s+Essential+Psychopharmacology&ots=O5F3jfpG0_&sig=S2eFhWQ7bkIWmB8ngrMWYgz0ntc&redir_esc=y#v=onepage&q=psychosis%20Stahl's%20Essential%20Psychopharmacology&f=false

29. Davis J, Eyre H, Jacka FN, Dodd S, Dean O, McEwen S, et al. A review of vulnerability and risks for schizophrenia: Beyond the two hit hypothesis. Neurosci Biobehav Rev [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2025 Jan 3];65:185. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4876729/

30. Messias EL, Chen CY, Eaton WW. Epidemiology of Schizophrenia: Review of Findings and Myths. Psychiatr Clin North Am [Internet]. 2007 Sep [cited 2025 Jan 3];30(3):323. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2727721/

31. Chong HY, Teoh SL, Wu DBC, Kotirum S, Chiou CF, Chaiyakunapruk N. Global economic burden of schizophrenia: a systematic review. Neuropsychiatr Dis Treat [Internet]. 2016 Feb 16 [cited 2025 Jan 3];12:357. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4762470/

32. McGorry PD, Nelson B, Amminger GP, Bechdolf A, Francey SM, Berger G, et al. Intervention in individuals at ultra-high risk for psychosis: a review and future directions. J Clin Psychiatry [Internet]. 2009 Sep [cited 2025 Jan 3];70(9):1206–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19573499/

33. Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association Between Duration of Untreated Psychosis and Outcome in Cohorts of First-Episode Patients: A Systematic Review. Arch Gen Psychiatry [Internet]. 2005 Sep 1 [cited 2025 Jan 3];62(9):975–83. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/1108403

34. Yung AR, Killackey E, Hetrick SE, Parker AG, Schultze-Lutter F, Klosterkoetter J, et al. The prevention of schizophrenia. Int Rev Psychiatry [Internet]. 2007 [cited 2025 Jan 3];19(6):633–46. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18092241/

35. Kadakia A, Catillon M, Fan Q, Williams GR, Marden JR, Anderson A, et al. The Economic Burden of Schizophrenia in the United States. Journal of Clinical Psychiatry. 2022 Nov 1;83(6).

36. Chen Y, Yu L, Liu Y, Long Q, You X, Liu J, et al. In-depth investigations of the molecular basis underlying sex differences among middle-aged and elderly schizophrenia populations. Psychiatr Genet [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2025 Jan 3];32(5):178–87. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36125368/

37. Stoyanov Stoyanov D, Petrov P, Bozhinov P, Panov gpanov G, Panov G. Gender-associated role in patients with schizophrenia. Is there a connection with the resistance? Front Psychiatry [Internet]. 2022 Aug 10 [cited 2025 Jan 3];13:995455. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9399619/

38. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 2013 May 22;

39. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, et al. Schizophrenia. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2015 Nov 12 [cited 2025 Jan 4];1. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27189524/

40. Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. Psychosis Genetics: Modeling the Relationship Between Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Mixed (or "Schizoaffective") Psychoses. Schizophr Bull [Internet]. 2009 May [cited 2025 Jan 11];35(3):482. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2669589/

41. Nehme R, Pietiläinen O, Artomov M, Tegtmeyer M, Valakh V, Lehtonen L, et al. The 22q11.2 region regulates presynaptic gene-products linked to schizophrenia. Nat Commun [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Jan 3];13(1):3690. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9237031/

42. Schmitt A, Falkai P, Papiol S. Neurodevelopmental disturbances in schizophrenia: evidence from genetic and environmental factors. J Neural Transm [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2025 Jan 3];130(3):195. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9660136/

43. Wahbeh MH, Avramopoulos D. Gene-Environment Interactions in Schizophrenia: A Literature Review. Genes (Basel) [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Jan 3];12(12):1850. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8702084/

44. Sekar A, Bialas AR, De Rivera H, Davis A, Hammond TR, Kamitaki N, et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. Nature [Internet]. 2016 Feb 11 [cited 2025 Jan 3];530(7589):177. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4752392/

45. Rantala MJ, Luoto S, Borráz-León JI, Krams I. Schizophrenia: The new etiological synthesis. Neurosci Biobehav Rev [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2025 Jan 3];142. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36181926/

46. Li C, Yang T, Ou R, Shang H. Overlapping Genetic Architecture Between Schizophrenia and Neurodegenerative Disorders. Front Cell Dev Biol [Internet]. 2021 Dec 24 [cited 2025 Jan 3];9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35004692/

47. Stone WS, Phillips MR, Yang LH, Kegeles LS, Susser ES, Lieberman JA. Neurodegenerative model of schizophrenia: Growing evidence to support a revisit. Schizophr Res [Internet]. 2022 May 1 [cited 2025 Jan 3];243:154–62. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35344853/

48. Hany M, Rehman B, Azhar Y, Chapman J. Schizophrenia. StatPearls [Internet]. 2024 Feb 23 [cited 2025 Jan 3]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539864/

49. Robison AJ, Thakkar KN, Diwadkar VA. Cognition and Reward Circuits in Schizophrenia: Synergistic, not Separate. Biol Psychiatry [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2025 Jan 3];87(3):204. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6946864/

50. Lau CI, Wang HC, Hsu JL, Liu ME. Does the dopamine hypothesis explain schizophrenia? Rev Neurosci [Internet]. 2013 Aug [cited 2025 Jan 3];24(4):389–400. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23843581/

51. Moghaddam B, Javitt D. From revolution to evolution: the glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. Neuropsychopharmacology [Internet]. 2012 Jan [cited 2025 Jan 3];37(1):4–15. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21956446/

52. Cull-Candy S, Brickley S, Farrant M. NMDA receptor subunits: diversity, development and disease. Curr Opin Neurobiol [Internet]. 2001 Jun 1 [cited 2025 Jan 3];11(3):327–35. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11399431/

53. Paoletti P, Neyton J. NMDA receptor subunits: function and pharmacology. Curr Opin Pharmacol [Internet]. 2007 Feb [cited 2025 Jan 3];7(1):39–47. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17088105/

54. Farber NB. The NMDA receptor hypofunction model of psychosis. Ann N Y Acad Sci [Internet]. 2003 [cited 2025 Jan 3];1003:119–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14684440/

55. Lidow MS. Neurotransmitter receptors in actions of antipsychotic medications. Neurotransmitter Receptors in Actions of Antipsychotic Medications [Internet]. 2000 Jan 1 [cited 2025 Jan 3];1–274. Available from: https://www.taylorfrancis.com/books/mono/10.1201/9781420041774/neurotransmitter-receptors-actions-antipsychotic-medications-michael-lidow

56. Kondziella D, Brenner E, Eyjolfsson EM, Sonnewald U. How do glial-neuronal interactions fit into current neurotransmitter hypotheses of schizophrenia? Neurochem Int [Internet]. 2007 Jan [cited 2025 Jan 3];50(2):291–301. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17084946/

57. Stone JM, Morrison PD, Pilowsky LS. Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia--a synthesis and selective review. J Psychopharmacol [Internet]. 2007 Jul [cited 2025 Jan 3];21(4):440–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17259207/

58. Tsegay EW, Demise DG, Hailu NA, Gufue ZH. Serotonin Type 6 and 7 Receptors as a Novel Therapeutic Target for the Treatment of Schizophrenia. Neuropsychiatr Dis Treat [Internet]. 2020 [cited 2025 Jan 3];16:2499. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7604258/

59. Luvsannyam E, Jain MS, Pormento MKL, Siddiqui H, Balagtas ARA, Emuze BO, et al. Neurobiology of Schizophrenia: A Comprehensive Review. Cureus [Internet]. 2022 Apr 8 [cited 2025 Jan 3];14(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35541299/

60. Yohn SE, Weiden PJ, Felder CC, Stahl SM. Muscarinic acetylcholine receptors for psychotic disorders: bench-side to clinic. Trends Pharmacol Sci [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Jan 3];43(12):1098–112. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36273943/

61. Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabai R, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. Am J Psychiatry [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2025 Jan 4];177(9):868–72. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32867516/

62. Kishimoto T, Hagi K, Nitta M, Kane JM, Correll CU. Long-term effectiveness of oral second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and related disorders: a systematic review and meta-analysis of direct head-to-head comparisons. World Psychiatry [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2025 Jan 4];18(2):208–24. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31059621/

63. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumuham A, Hindley G, et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Psychiatry [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2025 Jan 4];7(1):64–77. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31860457/

64. Ceraso A, Lin JJ, Schneider-Thoma J, Siafis S, Tardy M, Komossa K, et al. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2020 Aug 25 [cited 2025 Jan 4];8(8). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32840872/

65. Ali SA, Mathur N, Malhotra AK, Braga RJ. Electroconvulsive Therapy and Schizophrenia: A Systematic Review. Mol Neuropsychiatry [Internet]. 2019 [cited 2025 Jan 4];5(2):75–83. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31192220/

66. Adams C, Wilson P, Bagnall AM. Psychosocial interventions for schizophrenia. Qual Health Care [Internet]. 2000 [cited 2025 Jan 4];9(4):251–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11101710/

67. Fields RD. Myelination: an overlooked mechanism of synaptic plasticity? Neuroscientist [Internet]. 2005 Dec [cited 2025 Jan 4];11(6):528–31. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16282593/

68. Saab AS, Tzvetanova ID, Nave KA. The role of myelin and oligodendrocytes in axonal energy metabolism. Curr Opin Neurobiol [Internet]. 2013 Dec [cited 2025 Jan 4];23(6):1065–72. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24094633/

69. Simons M, Nave KA. Oligodendrocytes: Myelination and Axonal Support. Cold Spring Harb Perspect Biol [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2025 Jan 4];8(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26101081/

70. Shim G, Romero-Morales AI, Sripathy SR, Maher BJ. Utilizing hiPSC-derived oligodendrocytes to study myelin pathophysiology in neuropsychiatric and neurodegenerative disorders. Front Cell Neurosci [Internet]. 2024 [cited 2025 Jan 5];17:1322813. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10808804/

71. Bernstein HG, Steiner J, Guest PC, Dobrowolny H, Bogerts B. Glial cells as key players in schizophrenia pathology: recent insights and concepts of therapy. Schizophr Res [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2025 Jan 4];161(1):4–18. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24948484/

72. Haroutunian V, Katsel P, Roussos P, Davis KL, Altshuler LL, Bartzokis G. Myelination, oligodendrocytes, and serious mental illness. Glia [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2025 Jan 4];62(11):1856–77. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25056210/

73. Pinto JV, Passos IC, Librenza-Garcia D, Marcon G, Schneider MA, Conte JH, et al. Neuron-glia Interaction as a Possible Pathophysiological Mechanism of Bipolar Disorder. Curr Neuropharmacol [Internet]. 2018 Sep 5 [cited 2025 Jan 4];16(5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28847296/

74. Dietz AG, Goldman SA, Nedergaard M. Glial cells in schizophrenia: a unified hypothesis. Lancet Psychiatry [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2025 Jan 4];7(3):272–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31704113/

75. Edgar N, Sibille E. A putative functional role for oligodendrocytes in mood regulation. Transl Psychiatry [Internet]. 2012 [cited 2025 Jan 4];2(5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22832953/

76. Martins-de-Souza D. Proteome and transcriptome analysis suggests oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia. J Psychiatr Res [Internet]. 2010 Feb [cited 2025 Jan 4];44(3):149–56. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19699489/

77. Kwon D, Pfefferbaum A, Sullivan E V., Pohl KM. Regional growth trajectories of cortical myelination in adolescents and young adults: longitudinal validation and functional correlates. Brain Imaging Behav [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2025 Jan 4];14(1):242–66. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30406353/

78. Lee FS, Heimer H, Giedd JN, Lein ES, Šestan N, Weinberger DR, et al. Mental health. Adolescent mental health--opportunity and obligation. Science [Internet]. 2014 Oct 31 [cited 2025 Jan 4];346(6209):547–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25359951/

79. Friedman JI, Tang C, Carpenter D, Buchsbaum M, Schmeidler J, Flanagan L, et al. Diffusion tensor imaging findings in first-episode and chronic schizophrenia patients. Am J Psychiatry [Internet]. 2008 Aug [cited 2025 Jan 4];165(8):1024–32. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18558643/

80. Liu X, Lai Y, Wang X, Hao C, Chen L, Zhou Z, et al. A combined DTI and structural MRI study in medicated-naïve chronic schizophrenia. Magn Reson Imaging [Internet]. 2014 Jan [cited 2025 Jan 4];32(1):1–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24161847/

81. Walterfang M, Wood AG, Reutens DC, Wood SJ, Chen J, Velakoulis D, et al. Corpus callosum size and shape in first-episode affective and schizophrenia-spectrum psychosis. Psychiatry Res [Internet]. 2009 Jul 15 [cited 2025 Jan 4];173(1):77–82. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19447585/

82. Horvth S, Janka Z, Mirnics K. Analyzing schizophrenia by DNA microarrays. Biol Psychiatry [Internet]. 2011 Jan 15 [cited 2025 Jan 4];69(2):157–62. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20801428/

83. Cassoli JS, Guest PC, Malchow B, Schmitt A, Falkai P, Martins-De-Souza D. Disturbed macro-connectivity in schizophrenia linked to oligodendrocyte dysfunction: from structural findings to molecules. NPJ Schizophr [Internet]. 2015 Sep 23 [cited 2025 Jan 4];1. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27336040/

84. Bassett AS, Chow EWC. 22q11 deletion syndrome: a genetic subtype of schizophrenia. Biol Psychiatry [Internet]. 1999 Oct 1 [cited 2025 Jan 4];46(7):882–91. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10509171/

85. Hyde TM, Ziegler JC, Weinberger DR. Psychiatric disturbances in metachromatic leukodystrophy. Insights into the neurobiology of psychosis. Arch Neurol [Internet]. 1992 [cited 2025 Jan 4];49(4):401–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1532712/

86. Weinberger DR, Lipska BK. Cortical maldevelopment, anti-psychotic drugs, and schizophrenia: a search for common ground. Schizophr Res [Internet]. 1995 Aug 1 [cited 2025 Jan 4];16(2):87–110. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7577773/

87. Hof PR, Haroutunian V, Friedrich VL, Byne W, Buitron C, Perl DP, et al. Loss and altered spatial distribution of oligodendrocytes in the superior frontal gyrus in schizophrenia. Biol Psychiatry [Internet]. 2003 Jun 15 [cited 2025 Jan 4];53(12):1075–85. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12814859/

88. Uranova N, Orlovskaya D, Vikhreva O, Zimina I, Kolomeets N, Vostrikov V, et al. Electron microscopy of oligodendroglia in severe mental illness. Brain Res Bull [Internet]. 2001 Jul 15 [cited 2025 Jan 4];55(5):597–610. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11576756/

89. Hakak Y, Walker JR, Li C, Wong WH, Davis KL, Buxbaum JD, et al. Genome-wide expression analysis reveals dysregulation of myelination-related genes in chronic schizophrenia. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2001 Apr 10 [cited 2025 Jan 4];98(8):4746–51. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11296301/

90. Martins-de-Souza D, Gattaz WF, Schmitt A, Maccarrone G, Hunyadi-Gulyás E, Eberlin MN, et al. Proteomic analysis of dorsolateral prefrontal cortex indicates the involvement of cytoskeleton, oligodendrocyte, energy metabolism and new potential markers in schizophrenia. J Psychiatr Res [Internet]. 2009 Jul [cited 2025 Jan 4];43(11):978–86. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19110265/

91. Tkachev D, Mimmack ML, Ryan MM, Wayland M, Freeman T, Jones PB, et al. Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. Lancet [Internet]. 2003 Sep 6 [cited 2025 Jan 4];362(9386):798–805. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13678875/

92. Falkai P, Steiner J, Malchow B, Shariati J, Knaus A, Bernstein HG, et al. Oligodendrocyte and Interneuron Density in Hippocampal Subfields in Schizophrenia and Association of Oligodendrocyte Number with Cognitive Deficits. Front Cell Neurosci [Internet]. 2016 Mar 30 [cited 2025 Jan 4];10(MAR2016). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27065804/

93. Falkai P, Raabe F, Bogerts B, Schneider-Axmann T, Malchow B, Tatsch L, et al. Association between altered hippocampal oligodendrocyte number and neuronal circuit structures in schizophrenia: a postmortem analysis. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2025 Jan 4];270(4):413–24. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31552495/

94. Mirnics K, Middleton FA, Marquez A, Lewis DA, Levitt P. Molecular characterization of schizophrenia viewed by microarray analysis of gene expression in prefrontal cortex. Neuron [Internet]. 2000 [cited 2025 Jan 4];28(1):53–67. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11086983/

95. Dolatshahi M, Rahmani F, Shadmehr MH, Peoppl T, Shojaie A, Noorizadeh F, et al. Working Memory Function in Recent-Onset Schizophrenia Patients Associated with White Matter Microstructure: Connectometry Approach. Math Vis [Internet]. 2017 [cited 2025 Jan 4];201–9. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-54130-3_17

96. Palaniyappan L, Al-Radaideh A, Mougin O, Gowland P, Liddle PF. Combined white matter imaging suggests myelination defects in visual processing regions in schizophrenia. Neuropsychopharmacology [Internet]. 2013 Aug [cited 2025 Jan 4];38(9):1808–15. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23558741/

97. Gouvêa-Junqueira D, Falvella ACB, Antunes ASLM, Seabra G, Brandão-Teles C, Martins-de-Souza D, et al. Novel Treatment Strategies Targeting Myelin and Oligodendrocyte Dysfunction in Schizophrenia. Front Psychiatry [Internet]. 2020 Apr 30 [cited 2025 Jan 5];11:379. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7203658/

98. Millar JK, Wilson-Annan JC, Anderson S, Christie S, Taylor MS, Semple CAM, et al. Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia. Hum Mol Genet [Internet]. 2000 May 22 [cited 2025 Jan 4];9(9):1415–23. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10814723/

99. Stefansson H, Sigurdsson E, Steinthorsdottir V, Bjornsdottir S, Sigmundsson T, Ghosh S, et al. Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. Am J Hum Genet [Internet]. 2002 [cited 2025 Jan 4];71(4):877–92. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12145742/

100. Frankland P, neuroscience BBN reviews, 2005 undefined. The organization of recent and remote memories. nature.comPW Frankland, B BontempiNature reviews neuroscience, 2005•nature.com [Internet]. [cited 2025 Jan 4]; Available from: https://www.nature.com/articles/nrn1607

101. Lüscher C, Malenka RC. NMDA Receptor-Dependent Long-Term Potentiation and Long-Term Depression (LTP/LTD). Cold Spring Harb Perspect Biol [Internet]. 2012 Jun [cited 2025 Jan 5];4(6):a005710. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3367554/

102. Tonegawa S, Morrissey M, Reviews TKN, 2018 undefined. The role of engram cells in the systems consolidation of memory. nature.comS Tonegawa, MD Morrissey, T KitamuraNature Reviews Neuroscience, 2018•nature.com [Internet]. 2018 [cited 2025 Jan 4]; Available from: https://www.nature.com/articles/s41583-018-0031-2

103. Manahan-Vaughan D. Learning-Related Hippocampal Long-Term Potentiation and Long-Term Depression. The Curated Reference Collection in Neuroscience and Biobehavioral Psychology. 2017 Jan 1;585–609.

104. Stacho M, Manahan-Vaughan D. The Intriguing Contribution of Hippocampal Long-Term Depression to Spatial Learning and Long-Term Memory. Front Behav Neurosci [Internet]. 2022 Apr 25 [cited 2025 Jan 4];16. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35548697/

105. Whitlock JR, Heynen AJ, Shuler MG, Bear MF. Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. Science [Internet]. 2006 Aug 25 [cited 2025 Jan 4];313(5790):1093–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16931756/

106. Hagena H, Manahan-Vaughan D. Interplay of hippocampal long-term potentiation and long-term depression in enabling memory representations. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences [Internet]. 2024 Jun 10 [cited 2025 Jan 9];379(1906):20230229. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11343234/

107. Caporale N, Dan Y. Spike timing-dependent plasticity: a Hebbian learning rule. Annu Rev Neurosci [Internet]. 2008 [cited 2025 Jan 4];31:25–46. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18275283/

108. Markram H, Lübke J, Frotscher M, Sakmann B. Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs. Science [Internet]. 1997 Jan 10 [cited 2025 Jan 4];275(5297):213–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8985014/

109. Malenka RC, Bear MF. LTP and LTD: An embarrassment of riches. Neuron [Internet]. 2004 Sep 30 [cited 2025 Jan 4];44(1):5–21. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15450156/

110. Chater TE, Goda Y. The role of AMPA receptors in postsynaptic mechanisms of synaptic plasticity. Front Cell Neurosci [Internet]. 2014 Nov 27 [cited 2025 Jan 4];8(NOV). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25505875/

111. Appelbaum LG, Shenasa MA, Stolz L, Daskalakis Z. Synaptic plasticity and mental health: methods, challenges and opportunities. Neuropsychopharmacology [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Jan 9];48(1):113. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9700665/

112. Von Bernhardi R, Eugenín-Von Bernhardi L, Eugenín J. What Is Neural Plasticity? Adv Exp Med Biol [Internet]. 2017 [cited 2025 Jan 4];1015:1–15. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29080018/

113. Fauth M, Tetzlaff C. Opposing Effects of Neuronal Activity on Structural Plasticity. Front Neuroanat [Internet]. 2016 Jun 28 [cited 2025 Jan 4];10(JUNE). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27445713/

114. de Faria O, Gonsalvez DG, Nicholson M, Xiao J. Activity-dependent central nervous system myelination throughout life. J Neurochem [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2025 Jan 4];148(4):447–61. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30225984/

115. Arnold SE, Talbot K, Hahn CG. Neurodevelopment, neuroplasticity, and new genes for schizophrenia. Prog Brain Res [Internet]. 2005 [cited 2025 Jan 29];147(SPEC. ISS.):319–45. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15581715/

116. Grossman AW, Churchill JD, McKinney BC, Kodish IM, Otte SL, Greenough WT. Experience effects on brain development: possible contributions to psychopathology. J Child Psychol Psychiatry [Internet]. 2003 Jan [cited 2025 Jan 4];44(1):33–63. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12553412/

117. Fatori D, Bordin IA, Curto BM, de Paula CS. Influence of psychosocial risk factors on the trajectory of mental health problems from childhood to adolescence: a longitudinal study. BMC Psychiatry [Internet]. 2013 Jan 17 [cited 2025 Jan 4];13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23327711/

118. Green CA, Perrin NA, Leo MC, Janoff SL, Yarborough BJH, Paulson RI. Recovery from serious mental illness: trajectories, characteristics, and the role of mental health care. Psychiatr Serv [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2025 Jan 4];64(12):1203–10. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23999823/

119. Colman H, biology JLD, 1993 undefined. Interactions between nerve and muscle: synapse elimination at the developing neuromuscular junction. ElsevierH Colman, JW LichtmanDevelopmental biology, 1993•Elsevier [Internet]. [cited 2025 Jan 4]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012160683710547

120. Kano M, Hashimoto K. Synapse elimination in the central nervous system. Curr Opin Neurobiol [Internet]. 2009 Apr [cited 2023 Aug 19];19(2):154–61. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19481442/

121. Lichtman J, Neuron HC, 2000 undefined. Synapse elimination and indelible memory. cell.comJW Lichtman, H ColmanNeuron, 2000•cell.com [Internet]. 2000 [cited 2025 Jan 4];25:269–78. Available from: https://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273(00)80893-4

122. Riccomagno MM, Kolodkin AL. Sculpting neural circuits by axon and dendrite pruning. Annu Rev Cell Dev Biol [Internet]. 2015 Nov 13 [cited 2025 Jan 4];31:779–805. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26436703/

123. Selkoe DJ. Alzheimer's disease is a synaptic failure. Science (1979). 2002 Oct 25;298(5594):789–91.

124. Graveland GA, Williams RS, Difiglia M. Evidence for degenerative and regenerative changes in neostriatal spiny neurons in Huntington's disease. Science (1979). 1985;227(4688):770–3.

125. Feinberg I. Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? J Psychiatr Res [Internet]. 1982 [cited 2025 Jan 4];17(4):319–34. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7187776/

126. MacDonald ML, Alhassan J, Newman JT, Richard M, Gu H, Kelly RM, et al. Selective Loss of Smaller Spines in Schizophrenia. Am J Psychiatry [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2025 Jan 4];174(6):586–94. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28359200/

127. Konopaske GT, Lange N, Coyle JT, Benes FM. Prefrontal cortical dendritic spine pathology in schizophrenia and bipolar disorder. JAMA Psychiatry [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2025 Jan 4];71(12):1323–31. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25271938/

128. Bloomfield PS, Selvaraj S, Veronese M, Rizzo G, Bertoldo A, Owen DR, et al. Microglial Activity in People at Ultra High Risk of Psychosis and in Schizophrenia: An [(11)C]PBR28 PET Brain Imaging Study. Am J Psychiatry [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2025 Jan 4];173(1):44–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26472628/

129. Germann M, Brederoo SG, Sommer IEC. Abnormal synaptic pruning during adolescence underlying the development of psychotic disorders. Curr Opin Psychiatry [Internet]. 2021 May 1 [cited 2025 Jan 5];34(3):222. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8048735/

130. Sheridan SD, Horng JE, Perlis RH. Patient-Derived In Vitro Models of Microglial Function and Synaptic Engulfment in Schizophrenia. Biol Psychiatry [Internet]. 2022 Sep 15 [cited 2025 Jan 5];92(6):470. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10039432/

131. Andreasen NC, Nopoulos P, Magnotta V, Pierson R, Ziebell S, Ho BC. Progressive brain change in schizophrenia: a prospective longitudinal study of first-episode schizophrenia. Biol Psychiatry [Internet]. 2011 Oct 1 [cited 2025 Jan 4];70(7):672–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21784414/

132. Huttenlocher PR, Dabholkar AS. Regional Differences in Synaptogenesis in Human Cerebral Cortex. Vol. 387, J. Comp. Neurol. Wiley-Liss, Inc; 1997.

133. Colantuoni C, Lipska BK, Ye T, Hyde TM, Tao R, Leek JT, et al. Temporal dynamics and genetic control of transcription in the human prefrontal cortex. Nature [Internet]. 2011 Oct 27 [cited 2025 Jan 4];478(7370):519–23. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22031444/

134. Petanjek Z, Judaš M, Šimić G, Rašin MR, Uylings HBM, Rakic P, et al. Extraordinary neoteny of synaptic spines in the human prefrontal cortex. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2011 Aug 9 [cited 2025 Jan 4];108(32):13281–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21788513/

135. Hua JY, Smith SJ. Neural activity and the dynamics of central nervous system development. Nat Neurosci [Internet]. 2004 Apr [cited 2025 Jan 4];7(4):327–32. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15048120/

136. Boksa P. Abnormal synaptic pruning in schizophrenia: Urban myth or reality? J Psychiatry Neurosci [Internet]. 2012 [cited 2025 Jan 5];37(2):75. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3297065/

137. Faust TE, Gunner G, Schafer DP. Mechanisms governing activity-dependent synaptic pruning in the developing mammalian CNS. Nat Rev Neurosci [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2025 Jan 4];22(11):657–73. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34545240/

138. Aguzzi A, Barres BA, Bennett ML. Microglia: scapegoat, saboteur, or something else? Science [Internet]. 2013 Jan 11 [cited 2025 Jan 4];339(6116):156–61. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23307732/

139. Paolicelli RC, Bolasco G, Pagani F, Maggi L, Scianni M, Panzanelli P, et al. Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. Science [Internet]. 2011 Sep 9 [cited 2025 Jan 4];333(6048):1456–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21778362/

140. Boghdadi AG, Teo L, Bourne JA. The Involvement of the Myelin-Associated Inhibitors and Their Receptors in CNS Plasticity and Injury. Molecular Neurobiology 2017 55:3 [Internet]. 2017 Feb 22 [cited 2025 Jan 4];55(3):1831–46. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s12035-017-0433-6

141. Fergani A, Dupuis L, Jokic N, Larmet Y, De Tapia M, Rene F, et al. Reticulons as Markers of Neurological Diseases: Focus on Amyotrophic Lateral Sclerosis. Neurodegener Dis [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2025 Jan 4];2(3–4):185–94. Available from: https://dx.doi.org/10.1159/000089624

142. Schwab ME. Functions of Nogo proteins and their receptors in the nervous system. Nat Rev Neurosci [Internet]. 2010 Dec [cited 2025 Jan 4];11(12):799–811. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21045861/

143. Zhang N, Cui Y, Li Y, Mi Y. A Novel Role of Nogo Proteins: Regulating Macrophages in Inflammatory Disease. Cell Mol Neurobiol [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2025 Jan 5];42(8):2439–48. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34224050/

144. Kellner Y, Fricke S, Kramer S, Iobbi C, Wierenga CJ, Schwab ME, et al. Nogo-A controls structural plasticity at dendritic spines by rapidly modulating actin dynamics. Hippocampus [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2025 Jan 4];26(6):816–31. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26748478/

145. Zagrebelsky M, Lonnemann N, Fricke S, Kellner Y, Preuß E, Michaelsen-Preusse K, et al. Nogo-A regulates spatial learning as well as memory formation and modulates structural plasticity in the adult mouse hippocampus. Neurobiol Learn Mem [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2025 Jan 4];138:154–63. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27349794/

146. Zemmar A, Weinmann O, Kellner Y, Yu X, Vicente R, Gullo M, et al. Neutralization of Nogo-A enhances synaptic plasticity in the rodent motor cortex and improves motor learning in vivo. J Neurosci [Internet]. 2014 [cited 2025 Jan 4];34(26):8685–98. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24966370/

147. Mathis C, Schröter A, Thallmair M, Schwab ME. Nogo-a regulates neural precursor migration in the embryonic mouse cortex. Cereb Cortex [Internet]. 2010 Oct [cited 2025 Jan 4];20(10):2380–90. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20093372/

148. Wang X, Chun SJ, Treloar H, Vartanian T, Greer CA, Strittmatter SM. Localization of Nogo-A and Nogo-66 receptor proteins at sites of axon-myelin and synaptic contact. Journal of Neuroscience. 2002 Jul 1;22(13):5505–15.

149. Wang J, Chan CK, Taylor JSH, Chan SO. The growth-inhibitory protein Nogo is involved in midline routing of axons in the mouse optic chiasm. J Neurosci Res [Internet]. 2008 [cited 2025 Jan 4];86(12):2581–90. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18478548/

150. Wälchli T, Pernet V, Weinmann O, Shiu JY, Guzik-Kornacka A, Decrey G, et al. Nogo-A is a negative regulator of CNS angiogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2013 May 21 [cited 2025 Jan 4];110(21). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23625008/

151. Tozaki H, Kawasaki T, Takagi Y, Hirata T. Expression of Nogo protein by growing axons in the developing nervous system. Brain Res Mol Brain Res [Internet]. 2002 [cited 2025 Jan 4];104(2):111–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12225863/

152. Mingorance-Le Meur A, Zheng B, Soriano E, Del Río JA. Involvement of the Myelin-Associated Inhibitor Nogo-A in Early Cortical Development and Neuronal Maturation. Cerebral Cortex [Internet]. 2007 Oct 1 [cited 2025 Jan 7];17(10):2375–86. Available from: https://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhl146

153. Cai H, Saiyin H, Liu X, Han D, Ji G, Qin B, et al. Nogo-B promotes tumor angiogenesis and provides a potential therapeutic target in hepatocellular carcinoma. Mol Oncol [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2025 Jan 5];12(12):2042. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6275258/

154. Huber AB, Weinmann O, Brösamle C, Oertle T, Schwab ME. Patterns of Nogo mRNA and Protein Expression in the Developing and Adult Rat and After CNS Lesions. The Journal of Neuroscience [Internet]. 2002 May 1 [cited 2025 Jan 12];22(9):3553. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6758364/

155. Huber AB, Weinmann O, Brösamle C, Oertle T, Schwab ME. Patterns of Nogo mRNA and Protein Expression in the Developing and Adult Rat and After CNS Lesions. Journal of Neuroscience [Internet]. 2002 May 1 [cited 2025 Jan 7];22(9):3553–67. Available from: https://www.jneurosci.org/content/22/9/3553

156. Hunt D, Coffin RS, Prinjha RK, Campbell G, Anderson PN. Nogo-A expression in the intact and injured nervous system. Molecular and Cellular Neuroscience. 2003 Dec 1;24(4):1083–102.

157. Cheatwood JL, Emerick AJ, Schwab ME, Kartje GL. Nogo-A expression after focal ischemic stroke in the adult rat. Stroke [Internet]. 2008 Jul 1 [cited 2025 Jan 7];39(7):2091–8. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.107.507426

158. Mingorance A, Fontana X, Solé M, Burgaya F, Ureña JM, Teng FYH, et al. Regulation of Nogo and Nogo receptor during the development of the entorhino-hippocampal pathway and after adult hippocampal lesions. Molecular and Cellular Neuroscience. 2004 May 1;26(1):34–49.

159. Shepherd DJ, Tsai SY, O'Brien TE, Farrer RG, Kartje GL. Anti-Nogo-A immunotherapy does not alter hippocampal neurogenesis after stroke in adult rats. Front Neurosci [Internet]. 2016 Oct 18 [cited 2025 Jan 7];10(OCT):211631. Available from: www.frontiersin.org

160. Shepherd DJ, Tsai SY, Cappucci SP, Wu JY, Farrer RG, Kartje GL. The Subventricular Zone Response to Stroke Is Not a Therapeutic Target of Anti-Nogo-A Immunotherapy. J Neuropathol Exp Neurol [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2025 Jan 7];76(8):683–96. Available from: https://dx.doi.org/10.1093/jnen/nlx050

161. Podraza KM, Mehta Y, Husak VA, Lippmann E, O'Brien TE, Kartje GL, et al. Improved functional outcome after chronic stroke with delayed anti-Nogo-A therapy: A clinically relevant intention-to-treat analysis. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2025 Jan 7];38(8):1327–38. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0271678X17730994

162. Powers BE, Ton ST, Farrer RG, Chaudhary S, Nockels RP, Kartje GL, et al. Anti-Nogo-A Antibody Therapy Improves Functional Outcome Following Traumatic Brain Injury. Neurorehabil Neural Repair [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2025 Jan 7];37(10):682–93. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/15459683231203194

163. Vajda F, Jordi N, Dalkara D, Joly S, Christ F, Tews B, et al. Cell type-specific Nogo-A gene ablation promotes axonal regeneration in the injured adult optic nerve. Cell Death & Differentiation 2015 22:2 [Internet]. 2014 Sep 26 [cited 2025 Jan 7];22(2):323–35. Available from: https://www.nature.com/articles/cdd2014147

164. Pernet V, Joly S, Dalkara D, Schwarz O, Christ F, Schaffer D, et al. Neuronal Nogo-A upregulation does not contribute to ER stress-associated apoptosis but participates in the regenerative response in the axotomized adult retina. Cell Death & Differentiation 2012 19:7 [Internet]. 2011 Dec 23 [cited 2025 Jan 7];19(7):1096–108. Available from: https://www.nature.com/articles/cdd2011191

165. Kilic E, Elali A, Kilic L, Guo Z, Ugur M, Uslu U, et al. Role of Nogo-A in neuronal survival in the reperfused ischemic brain. J Cereb Blood Flow Metab [Internet]. 2010 May [cited 2025 Jan 7];30(5):969. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2949191/

166. Pradhan AD, Case AM, Farrer RG, Tsai SY, Cheatwood JL, Martin JL, et al. Dendritic Spine Alterations in Neocortical Pyramidal Neurons following Postnatal Neuronal Nogo-A Knockdown. Dev Neurosci [Internet]. 2010 Dec 1 [cited 2025 Jan 7];32(4):313–20. Available from: https://dx.doi.org/10.1159/000309135

167. Huber AB, Schwab ME. Nogo-A, a potent inhibitor of neurite outgrowth and regeneration. Biol Chem [Internet]. 2000 [cited 2025 Jan 4];381(5–6):407–19. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10937871/

168. Seiler S, Di Santo S, Widmer HR. Non-canonical actions of Nogo-A and its receptors. Biochem Pharmacol [Internet]. 2016 Jul 8 [cited 2025 Jan 5];100:28–39. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26348872/

169. GrandPré T, Shuxin LI, Strittmatter SM. Nogo-66 receptor antagonist peptide promotes axonal regeneration. Nature [Internet]. 2002 [cited 2025 Jan 4];417(6888):547–51. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12037567/

170. Oertle T, Van der Haar ME, Bandtlow CE, Robeva A, Burfeind P, Buss A, et al. Nogo-A inhibits neurite outgrowth and cell spreading with three discrete regions. Journal of Neuroscience. 2003 Jul 1;23(13):5393–406.

171. Prinjha R, Moore SE, Vinson M, Blake S, Morrow R, Christie G, et al. Inhibitor of neurite outgrowth in humans. Nature [Internet]. 2000 Jan 27 [cited 2025 Jan 4];403(6768):383–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10667780/

172. Park SY, Park JH, Kang UB, Choi SK, Elfadl A, Ullah HMA, et al. Nogo-A regulates myogenesis via interacting with Filamin-C. Cell Death Discov [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2025 Jan 5];7(1):1. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7791112/

173. Pernet V, Schwab ME. The role of Nogo-A in axonal plasticity, regrowth and repair. Cell Tissue Res [Internet]. 2012 Jul [cited 2025 Jan 4];349(1):97–104. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22588543/

174. Pernet V. Nogo-A in the visual system development and in ocular diseases. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2025 Jan 4];1863(6):1300–11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28408340/

175. Wright KT, El Masri W, Osman A, Roberts S, Chamberlain G, Ashton BA, et al. Bone marrow stromal cells stimulate neurite outgrowth over neural proteoglycans (CSPG), myelin associated glycoprotein and Nogo-A. Biochem Biophys Res Commun [Internet]. 2007 Mar 9 [cited 2025 Jan 4];354(2):559–66. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17234155/

176. Aloy EM, Weinmann O, Pot C, Kasper H, Dodd DA, Rülicke T, et al. Synaptic destabilization by neuronal Nogo-A. Brain Cell Biol [Internet]. 2006 Jun [cited 2025 Jan 4];35(2–3):137–57. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17957480/

177. Li M, Song J. The N- and C-termini of the human Nogo molecules are intrinsically unstructured: Bioinformatics, CD, NMR characterization, and functional implications. Proteins: Structure, Function and Genetics. 2007 Jul;68(1):100–8.

178. Liu H, Su D, Liu L, Chen L, Zhao Y, Chan SO, et al. Identification of a new functional domain of Nogo-A that promotes inflammatory pain and inhibits neurite growth through binding to NgR1. FASEB Journal. 2020 Aug 1;34(8):10948–65.

179. Kempf A, Tews B, Arzt M, … OWPl, 2014 undefined. The sphingolipid receptor S1PR2 is a receptor for Nogo-a repressing synaptic plasticity. journals.plos.orgA Kempf, B Tews, ME Arzt, O Weinmann, FJ Obermair, V Pernet, M Zagrebelsky, A DelekatePLoS biology, 2014•journals.plos.org [Internet]. 2014 Jan [cited 2025 Jan 4];12(1):1001763. Available from: https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.1001763

180. Fournier AE, GrandPre T, Strittmatter SM. Identification of a receptor mediating Nogo-66 inhibition of axonal regeneration. Nature [Internet]. 2001 Jan 18 [cited 2025 Jan 4];409(6818):341–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11201742/

181. Mi S, Lee X, Shao Z, Thill G, Ji B, Relton J, et al. LINGO-1 is a component of the Nogo-66 receptor/p75 signaling complex. Nat Neurosci. 2004 Mar;7(3):221–8.

182. Park J, Yiu G, Kaneko S, Wang J, Chang J, Neuron ZH, et al. A TNF receptor family member, TROY, is a coreceptor with Nogo receptor in mediating the inhibitory activity of myelin inhibitors. cell.comJB Park, G Yiu, S Kaneko, J Wang, J Chang, Z HeNeuron, 2005•cell.com [Internet]. 2005 Feb 3 [cited 2025 Jan 4];45(3):345–51. Available from: https://www.cell.com/AJHG/fulltext/S0896-6273(05)00012-7

183. Shao Z, Browning J, Lee X, Neuron MS, 2005 undefined. TAJ/TROY, an orphan TNF receptor family member, binds Nogo-66 receptor 1 and regulates axonal regeneration. cell.comZ Shao, JL Browning, X Lee, ML Scott, S Shulga-Morskaya, N Allaire, G Thill, M LevesqueNeuron, 2005•cell.com [Internet]. 2005 Feb 3 [cited 2025 Jan 4];45(3):353–9. Available from: https://www.cell.com/AJHG/fulltext/S0896-6273(05)00011-5

184. Domeniconi M, Cao Z, Spencer T, Sivasankaran R, Wang KC, Nikulina E, et al. Myelin-associated glycoprotein interacts with the Nogo66 receptor to inhibit neurite outgrowth. Neuron. 2002 Jul 18;35(2):283–90.

185. Lee JK, Zheng B. Role of myelin-associated inhibitors in axonal repair after spinal cord injury. Exp Neurol. 2012 May;235(1):33–42.

186. Peng X, Kim J, Zhou Z, Fink DJ, Mata M. Neuronal Nogo-A regulates glutamate receptor subunit expression in hippocampal neurons. J Neurochem [Internet]. 2011 Dec [cited 2025 Jan 5];119(6):1183–93. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21985178/

187. Kalafatakis I, Papagianni F, Theodorakis K, Karagogeos D. Nogo-A and LINGO-1: Two Important Targets for Remyelination and Regeneration. International Journal of Molecular Sciences 2023, Vol 24, Page 4479 [Internet]. 2023 Feb 24 [cited 2025 Jan 12];24(5):4479. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/24/5/4479/htm

188. Willi R, Weinmann O, Winter C, Klein J, Sohr R, Schnell L, et al. Constitutive genetic deletion of the growth regulator Nogo-A induces schizophrenia-related endophenotypes. J Neurosci [Internet]. 2010 Jan 13 [cited 2025 Jan 5];30(2):556–67. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20071518/

189. Bradke F. Mechanisms of Axon Growth and Regeneration: Moving between Development and Disease. Journal of Neuroscience [Internet]. 2022 Nov 9 [cited 2025 Jan 7];42(45):8393–405. Available from: https://www.jneurosci.org/content/42/45/8393

190. Thiede-Stan NK, Schwab ME. Attractive and repulsive factors act through multi-subunit receptor complexes to regulate nerve fiber growth. J Cell Sci [Internet]. 2015 Jul 15 [cited 2025 Jan 7];128(14):2403–14. Available from: https://dx.doi.org/10.1242/jcs.165555

191. Farrer RG, Kartje GL. Overexpression of Nogo-A changes nerve growth factor signaling dynamics in PC12 cells. Cell Signal [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2025 Jan 7];127. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39675688/

192. Powers BE, Ton ST, Farrer RG, Chaudhary S, Nockels RP, Kartje GL, et al. Anti-Nogo-A Antibody Therapy Improves Functional Outcome Following Traumatic Brain Injury. Neurorehabil Neural Repair [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2025 Jan 7];37(10):682–93. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37837331/

193. Podraza KM, Mehta Y, Husak VA, Lippmann E, O'Brien TE, Kartje GL, et al. Improved functional outcome after chronic stroke with delayed anti-Nogo-A therapy: A clinically relevant intention-to-treat analysis. J Cereb Blood Flow Metab [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2025 Jan 7];38(8):1327–38. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28952904/

194. Schmandke A, Schmandke A, Schwab ME. Nogo-A: Multiple Roles in CNS Development, Maintenance, and Disease. Neuroscientist [Internet]. 2014 [cited 2025 Jan 4];20(4):372–86. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24402613/

195. Jitoku D, Hattori E, Iwayama Y, Yamada K, Toyota T, Kikuchi M, et al. Association study of Nogo-related genes with schizophrenia in a Japanese case-control sample. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet [Internet]. 2011 Jul [cited 2025 Jan 4];156B(5):581–92. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21563301/

196. Sui YP, Zhang XX, Lu JL, Sui F. New Insights into the Roles of Nogo-A in CNS Biology and Diseases. Neurochem Res [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2025 Jan 4];40(9):1767–85. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26266872/

197. Novak G, Kim D, Seeman P, Tallerico T. Schizophrenia and Nogo: Elevated mRNA in cortex, and high prevalence of a homozygous CAA insert. Molecular Brain Research [Internet]. 2002 Nov 15 [cited 2025 Jan 4];107(2):183–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12425946/

198. Andreska T, Aufmkolk S, Sauer M, Blum R. High abundance of BDNF within glutamatergic presynapses of cultured hippocampal neurons. Front Cell Neurosci [Internet]. 2014 Apr 11 [cited 2025 Jan 4];8(1 APR). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24782711/

199. Parkhurst CN, Yang G, Ninan I, Savas JN, Yates JR, Lafaille JJ, et al. Microglia promote learning-dependent synapse formation through brain-derived neurotrophic factor. Cell [Internet]. 2013 Dec 19 [cited 2025 Jan 4];155(7):1596–609. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24360280/

200. Clarke LE, Liddelow SA, Chakraborty C, Münch AE, Heiman M, Barres BA. Normal aging induces A1-like astrocyte reactivity. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2018 Feb 20 [cited 2025 Jan 4];115(8):E1896–905. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29437957/

201. Bartkowska K, Paquin A, Gauthier AS, Kaplan DR, Miller FD. Trk signaling regulates neural precursor cell proliferation and differentiation during cortical development. Development [Internet]. 2007 Dec [cited 2025 Jan 4];134(24):4369–80. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18003743/

202. Vilar M, Mira H. Regulation of Neurogenesis by Neurotrophins during Adulthood: Expected and Unexpected Roles. Front Neurosci [Internet]. 2016 Feb 9 [cited 2025 Jan 4];10(FEB). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26903794/

203. Numakawa T, Odaka H, Adachi N. Actions of Brain-Derived Neurotrophin Factor in the Neurogenesis and Neuronal Function, and Its Involvement in the Pathophysiology of Brain Diseases. Int J Mol Sci [Internet]. 2018 Nov 19 [cited 2025 Jan 4];19(11). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30463271/

204. Loprinzi PD, Day S, Deming R. Acute Exercise Intensity and Memory Function: Evaluation of the Transient Hypofrontality Hypothesis. Medicina (Kaunas) [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2025 Jan 4];55(8). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31394736/

205. Fabel K, Wolf SA, Ehninger D, Babu H, Leal-Galicia P, Kempermann G. Additive effects of physical exercise and environmental enrichment on adult hippocampal neurogenesis in mice. Front Neurosci [Internet]. 2009 [cited 2025 Jan 4];3(NOV). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20582277/

206. Edelmann E, Leßmann V, Brigadski T. Pre- and postsynaptic twists in BDNF secretion and action in synaptic plasticity. Neuropharmacology [Internet]. 2014 Jan [cited 2025 Jan 4];76 Pt C(PART C):610–27. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23791959/

207. Itami C, Kimura F, Kohno T, Matsuoka M, Ichikawa M, Tsumoto T, et al. Brain-derived neurotrophic factor-dependent unmasking of "silent" synapses in the developing mouse barrel cortex. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2003 Oct 28 [cited 2025 Jan 4];100(22):13069–74. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14557544/

208. Colucci-D'amato L, Speranza L, Volpicelli F. Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer. Int J Mol Sci [Internet]. 2020 Oct 2 [cited 2025 Jan 12];21(20):7777. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7589016/

209. Bibel M, Barde YA. Neurotrophins: key regulators of cell fate and cell shape in the vertebrate nervous system. Genes Dev [Internet]. 2000 Dec 1 [cited 2025 Jan 4];14(23):2919–37. Available from: http://genesdev.cshlp.org/content/14/23/2919.full

210. Pezawas L, Verchinski BA, Mattay VS, Callicott JH, Kolachana BS, Straub RE, et al. The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology. J Neurosci [Internet]. 2004 Nov 10 [cited 2025 Jan 4];24(45):10099–102. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15537879/

211. Toll A, Mané A. Brain-derived neurotrophic factor levels in first episode of psychosis: A systematic review. World J Psychiatry [Internet]. 2015 Mar 22 [cited 2025 Jan 4];5(1):154–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25815265

212. Buckley PF, Pillai A, Howell KR. Brain-derived neurotrophic factor: Findings in schizophrenia. Curr Opin Psychiatry [Internet]. 2011 Mar [cited 2023 Sep 22];24(2):122–7. Available from: https://journals.lww.com/co-psychiatry/fulltext/2011/03000/brain_derived_neurotrophic_factor__findings_in.7.aspx

213. Green MJ, Matheson SL, Shepherd A, Weickert CS, Carr VJ. Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis. Molecular Psychiatry 2011 16:9 [Internet]. 2010 Aug 24 [cited 2025 Jan 4];16(9):960–72. Available from: https://www.nature.com/articles/mp201088

214. Je HS, Yang F, Ji Y, Nagappan G, Hempstead BL, Lu B. Role of pro-brain-derived neurotrophic factor (proBDNF) to mature BDNF conversion in activity-dependent competition at developing neuromuscular synapses. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2012 Sep 25 [cited 2025 Jan 5];109(39):15924–9. Available from: https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.1207767109

215. Yoshimura R, Hori H, Katsuki A, Atake K, Nakamura J. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), proBDNF and plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol levels in chronic schizophrenia. Ann Gen Psychiatry [Internet]. 2016 Jan 14 [cited 2025 Jan 4];15(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26770258/

216. Yoshida T, Ishikawa M, Niitsu T, Nakazato M, Watanabe H, Shiraishi T, et al. Decreased serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF), but not its precursor proBDNF, in patients with major depressive disorder. PLoS One [Internet]. 2012 Aug 3 [cited 2025 Jan 4];7(8). Available from: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0042676

217. Kumar V, Zhang MX, Swank MW, Kunz J, Wu GY. Regulation of dendritic morphogenesis by Ras-PI3K-Akt-mTOR and Ras-MAPK signaling pathways. J Neurosci [Internet]. 2005 Dec 7 [cited 2025 Jan 4];25(49):11288–99. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16339024/

218. Reichardt LF. Neurotrophin-regulated signalling pathways. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences [Internet]. 2006 Sep 29 [cited 2025 Jan 4];361(1473):1545–64. Available from: https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rstb.2006.1894

219. Anastasia: Val66Met polymorphism of BDNF alters prodomain... - Google Akademik [Internet]. [cited 2025 Jan 4]. Available from: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Val66Met%20polymorphism%20of%20BDNF%20alters%20prodomain%20structure%20to%20induce%20neuronal%20growth%20cone%20retraction&author=Agustin%20Anastasia&publication_year=2013&pages=1-13

220. Roux PP, Colicos MA, Barker PA, Kennedy TE. p75 Neurotrophin Receptor Expression Is Induced in Apoptotic Neurons After Seizure. Journal of Neuroscience [Internet]. 1999 Aug 15 [cited 2025 Jan 4];19(16):6887–96. Available from: https://www.jneurosci.org/content/19/16/6887

221. Gehler S, Gallo G, Veien E, Letourneau PC. p75 neurotrophin receptor signaling regulates growth cone filopodial dynamics through modulating RhoA activity. J Neurosci [Internet]. 2004 May 5 [cited 2025 Jan 4];24(18):4363–72. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15128850/

222. Bamji SX, Majdan M, Pozniak CD, Belliveau DJ, Aloyz R, Kohn J, et al. The p75 neurotrophin receptor mediates neuronal apoptosis and is essential for naturally occurring sympathetic neuron death. J Cell Biol [Internet]. 1998 Feb 23 [cited 2025 Jan 4];140(4):911–23. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9472042/

223. Kowiański P, Lietzau G, Czuba E, Waśkow M, Steliga A, Moryś J. BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity. Cellular and Molecular Neurobiology 2017 38:3 [Internet]. 2017 Jun 16 [cited 2025 Jan 4];38(3):579–93. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s10571-017-0510-4

224. Yang J, Harte-Hargrove LC, Siao CJ, Marinic T, Clarke R, Ma Q, et al. proBDNF Negatively Regulates Neuronal Remodeling, Synaptic Transmission, and Synaptic Plasticity in Hippocampus. Cell Rep. 2014 May 8;7(3):796–806.

225. Palasz E, Wysocka A, Gasiorowska A, Chalimoniuk M, Niewiadomski W, Niewiadomska G. BDNF as a Promising Therapeutic Agent in Parkinson's Disease. Int J Mol Sci [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2025 Jan 12];21(3):1170. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7037114/

226. Pandya CD, Kutiyanawalla A, Pillai A. BDNF-TrkB Signaling and Neuroprotection in Schizophrenia. Asian J Psychiatr [Internet]. 2012 Feb [cited 2025 Jan 12];6(1):22. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3565158/

227. Raiker SJ, Lee H, Baldwin KT, Duan Y, Shrager P, Giger RJ. Oligodendrocyte-myelin glycoprotein and Nogo negatively regulate activity-dependent synaptic plasticity. J Neurosci [Internet]. 2010 Sep 15 [cited 2025 Jan 5];30(37):12432–45. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20844138/

228. Chytrova G, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Exercise normalizes levels of MAG and Nogo-A growth inhibitors after brain trauma. Eur J Neurosci [Internet]. 2008 Jan [cited 2025 Jan 5];27(1):1–11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18093178/

229. Sepe M, Lignitto L, Porpora M, Donne RD, Rinaldi L, Belgianni G, et al. Proteolytic control of neurite outgrowth inhibitor NOGO-A by the cAMP/PKA pathway. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2014 Nov 4 [cited 2025 Jan 5];111(44):15729–34. Available from: https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.1410274111

230. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull [Internet]. 1987 [cited 2025 Mar 2];13(2):261–76. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3616518/

231. Musket CW, Kuo SS, Rupert PE, Almasy L, Gur RC, Prasad K, et al. Why does age of onset predict clinical severity in schizophrenia? A multiplex extended pedigree study. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2025 Jan 4];183(7):403–11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32812349/

232. Ochoa S, Usall J, Cobo J, Labad X, Kulkarni J. Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: a comprehensive literature review. Schizophr Res Treatment [Internet]. 2012 [cited 2025 Jan 4];2012:1–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22966451/

233. Luo Y, Luo Y, Luo Y, Pang L, Pang L, Zhao Y, et al. Gender difference in the association between education and schizophrenia in Chinese adults. BMC Psychiatry [Internet]. 2020 Jun 12 [cited 2025 Jan 4];20(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32532241/

234. Dickson H, Hedges EP, Ma SY, Cullen AE, Maccabe JH, Kempton MJ, et al. Academic achievement and schizophrenia: a systematic meta-analysis. Psychol Med [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2025 Jan 4];50(12):1949–65. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32684198/

235. Gureje O, Herrman H, Harvey C, Morgan V, Jablensky A. The Australian National Survey of Psychotic Disorders: profile of psychosocial disability and its risk factors. Psychol Med [Internet]. 2002 [cited 2025 Jan 12];32(4):639–47. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12102378/

236. Üyesi Işıl Ö, Yeditepe I, Sağlık Ü, Fakültesi B, Bölümü H, İstanbul T, et al. Şizofreni Hastalığına Sahip Bireylerin Çalışma Hayatı Konusunda Yaşadıkları Güçlükler. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2025 Jan 4];(3):399–408. Available from: http://journal.acibadem.edu.tr/en/pub/acusaglik/issue/61325/914587

237. Turkish Journal of Psychiatry [Internet]. [cited 2025 Jan 4]. Available from: https://www.turkpsikiyatri.com/Summary?Id=1052

238. Weiser M, Reichenberg A, Grotto I, Yasvitzky R, Rabinowitz J, Lubin G, et al. Higher rates of cigarette smoking in male adolescents before the onset of schizophrenia: a historical-prospective cohort study. Am J Psychiatry [Internet]. 2004 Jul [cited 2025 Jan 4];161(7):1219–23. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15229054/

239. Ding JB, Hu K. Cigarette Smoking and Schizophrenia: Etiology, Clinical, Pharmacological, and Treatment Implications. Schizophr Res Treatment [Internet]. 2021 [cited 2025 Jan 4];2021. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34938579/

240. Budel S, Padukkavidana T, Liu BP, Feng Z, Hu F, Johnson S, et al. Genetic Variants of Nogo-66 Receptor with Possible Association to Schizophrenia Block Myelin Inhibition of Axon Growth. The Journal of Neuroscience [Internet]. 2008 Dec 3 [cited 2025 Jan 5];28(49):13161. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2892845/

241. Thomas RA, Ambalavanan A, Rouleau GA, Barker PA, Philip Barker CA. Identification of genetic variants of LGI1 and RTN4R (NgR1) linked to schizophrenia that are defective in NgR1–LGI1 signaling. Mol Genet Genomic Med [Internet]. 2016 Jul [cited 2025 Jan 5];4(4):447. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4947863/

242. Demirel ÖF, Cetin İ, Turan Ş, Sağlam T, Yıldız N, Duran A. Decreased Expression of α-Synuclein, Nogo-A and UCH-L1 in Patients with Schizophrenia: A Preliminary Serum Study. Psychiatry Investig [Internet]. 2017 [cited 2025 Jan 4];14(3):344–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28539953/

243. Bandtlow CE, Dlaska M, Pirker S, Czech T, Baumgartner C, Sperk G. Increased expression of Nogo-A in hippocampal neurons of patients with temporal lobe epilepsy. Eur J Neurosci [Internet]. 2004 Jul [cited 2025 Jan 5];20(1):195–206. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15245492/

244. Dupuis L, Gonzalez de Aguilar JL, Di Scala F, Rene F, De Tapia M, Pradat PF, et al. Nogo provides a molecular marker for diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Neurobiol Dis [Internet]. 2002 [cited 2025 Jan 5];10(3):358–65. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12270696/

245. Farrer RG, Kartje GL. Nogo-A interacts with TrkA to alter nerve growth factor signaling in Nogo-A-overexpressing PC12 cells. Cell Signal [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2025 Jan 7];44:20–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29325876/

246. Case AM, Lautz JD, Ton ST, Campbell EM, Martin JL, Kartje GL, et al. Postnatal Neuronal Nogo-A Knockdown Decreased the Message of Glutamatergic Synaptic Proteins. Journal of physiological investigation [Internet]. 2024 Sep 1 [cited 2025 Jan 7];67(5):249–57. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39465566/

247. Konradi C, Heckers S. Antipsychotic drugs and neuroplasticity: insights into the treatment and neurobiology of schizophrenia. Biol Psychiatry [Internet]. 2001 Nov 15 [cited 2025 Jan 4];50(10):729–42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11720691/

248. Bell MD, Lysaker PH, Milstein RM, Beam-Goulet JL. Concurrent validity of the cognitive component of schizophrenia: relationship of PANSS scores to neuropsychological assessments. Psychiatry Res [Internet]. 1994 [cited 2025 Jan 5];54(1):51–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7701028/

249. Ehmann TS, Khanbhai I, MacEwan GW, Smith GN, Honer WG, Flynn S, et al. Neuropsychological correlates of the PANSS Cognitive Factor. Psychopathology [Internet]. 2004 [cited 2025 Jan 5];37(5):253–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15452413/

250. Rodriguez-Jimenez R, Bagney A, Mezquita L, Martinez-Gras I, Sanchez-Morla EM, Mesa N, et al. Cognition and the five-factor model of the positive and negative syndrome scale in schizophrenia. Schizophr Res [Internet]. 2013 Jan [cited 2025 Jan 4];143(1):77–83. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23201306/

251. Grillo RW, Ottoni GL, Leke R, Souza DO, Portela L V., Lara DR. Reduced serum BDNF levels in schizophrenic patients on clozapine or typical antipsychotics. J Psychiatr Res. 2007 Jan 1;41(1–2):31–5.

252. Ikeda Y, Yahata N, Ito I, Nagano M, Toyota T, Yoshikawa T, et al. Low serum levels of brain-derived neurotrophic factor and epidermal growth factor in patients with chronic schizophrenia. Schizophr Res. 2008 Apr 1;101(1–3):58–66.

253. Rizos EN, Papadopoulou A, Laskos E, Michalopoulou PG, Kastania A, Vasilopoulos D, et al. Reduced serum BDNF levels in patients with chronic schizophrenic disorder in relapse, who were treated with typical or atypical antipsychotics. The World Journal of Biological Psychiatry [Internet]. 2010 [cited 2025 Jan 4];11(2 PART 2):251–5. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/15622970802182733

254. Toyooka K, Asama K, Watanabe Y, Muratake T, Takahashi M, Someya T, et al. Decreased levels of brain-derived neurotrophic factor in serum of chronic schizophrenic patients. Psychiatry Res. 2002 Jul 31;110(3):249–57.

255. Vinogradov S, Fisher M, Holland C, Shelly W, Wolkowitz O, Mellon SH. Is Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor a Biomarker for Cognitive Enhancement in Schizophrenia? Biol Psychiatry [Internet]. 2009 Sep 15 [cited 2025 Jan 4];66(6):549–53. Available from: http://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006322309002303/fulltext

256. Xiu MH, Hui L, Dang YF, De Hou T, Zhang CX, Zheng YL, et al. Decreased serum BDNF levels in chronic institutionalized schizophrenia on long-term treatment with typical and atypical antipsychotics. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry [Internet]. 2009 Nov 13 [cited 2025 Jan 5];33(8):1508–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19720106/

257. Gama CS, Andreazza AC, Kunz M, Berk M, Belmonte-de-Abreu PS, Kapczinski F. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia and bipolar disorder. Neurosci Lett. 2007 Jun 8;420(1):45–8.

258. Reis HJ, Nicolato R, Barbosa IG, Prado PHT do, Romano-Silva MA, Teixeira AL. Increased serum levels of brain-derived neurotrophic factor in chronic institutionalized patients with schizophrenia. Neurosci Lett [Internet]. 2008 Jul 11 [cited 2025 Jan 5];439(2):157–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18514407/

259. Lima Giacobbo B, Doorduin J, Klein HC, Dierckx RAJO, Bromberg E, de Vries EFJ. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation. Molecular Neurobiology 2018 56:5 [Internet]. 2018 Aug 17 [cited 2025 Jan 4];56(5):3295–312. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s12035-018-1283-6

260. Miranda M, Morici JF, Zanoni MB, Bekinschtein P. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. Front Cell Neurosci [Internet]. 2019 Aug 7 [cited 2025 Jan 4];13:472800. Available from: www.frontiersin.org

261. Durany N, Thome J. Neurotrophic factors and the pathophysiology of schizophrenic psychoses. Eur Psychiatry [Internet]. 2004 [cited 2025 Jan 5];19(6):326–37. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15363470/

262. Pedrini M, Chendo I, Grande I, Lobato MI, Belmonte-de-Abreu PS, Lersch C, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor and clozapine daily dose in patients with schizophrenia: a positive correlation. Neurosci Lett [Internet]. 2011 Mar 24 [cited 2025 Jan 5];491(3):207–10. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21256922/

263. Pirildar Ş, Gönül AS, Taneli F, Akdeniz F. Low serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia do not elevate after antipsychotic treatment. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry [Internet]. 2004 Jul [cited 2025 Jan 5];28(4):709–13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15276697/

264. Chen CC, Huang TL. Effects of antipsychotics on the serum BDNF levels in schizophrenia. Psychiatry Res [Internet]. 2011 Oct 30 [cited 2025 Jan 5];189(3):327–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21320726/

265. Lee AH, Lange C, Ricken R, Hellweg R, Lang UE. Reduced brain-derived neurotrophic factor serum concentrations in acute schizophrenic patients increase during antipsychotic treatment. J Clin Psychopharmacol [Internet]. 2011 Jun [cited 2025 Jan 5];31(3):334–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21508862/

266. Yun LT, Dong FZ, Lian YC, Yi ZZ, Xiang YZ. Decreased BDNF in serum of patients with chronic schizophrenia on long-term treatment with antipsychotics. Neurosci Lett [Internet]. 2005 Jul 1 [cited 2025 Jan 5];382(1–2):27–32. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15911116/