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

SERUM MATRİKS METALLOPROTEİNAZ–3 (MMP-3) DÜZEYLERİNİN ŞİZOFRENİ HASTALARINDA DEĞERLENDİRİLMESİ VE KLİNİK BELİRTİ ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Hüseyin KAYIRGAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2023

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

SERUM MATRİKS METALLOPROTEİNAZ–3 (MMP-3) DÜZEYLERİNİN ŞİZOFRENİ HASTALARINDA DEĞERLENDİRİLMESİ VE KLİNİK BELİRTİ ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Hüseyin KAYIRGAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Murat ERKIRAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi, tecrübe ve desteğini esirgemeyen, hastalara olan insancıl ve anlayışlı yaklaşımı ile bana hastalarla etkili ve anlamlı bir şekilde iletişim kurmanın ne kadar önemli olduğunu, öncelikle hekim olmanın önemini öğreten değerli başhekimimiz, klinik şefim ve tez danışmanım Prof. Dr. Murat ERKIRAN'a,

Tez sürecim boyunca özverisiyle desteğini ve ilgisini esirgemeyen, karşılıksız yardımını sunan Uzm. Dr. Ayşegül ERMİŞ'e,

9. Psikiyatri servisinde birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve her birinden çok şey öğrendiğim değerli uzmanlarım Uzm. Dr. Özlem Zekiye ÇETİNKAYA, Uzm. Dr. Başak MUTLUER, Uzm. Dr. Kumru Ş. METERELLİYOZ'a,

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum Prof. Dr. Fatih ÖNCÜ, Uzm. Dr. Ahmet TÜRKCAN, Prof. Dr. E. Cüneyt EVREN, Prof. Dr. Ejder Akgün YILDIRIM, Doç. Dr. Münevver HACIOĞLU YILDIRIM, Prof. Dr. Hayrunisa Dilek ATAKLI, Doç. Dr. Tonguç Demir BERKOL ve Prof. Dr. Gül KARAÇETİN'e,

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum başta Dr. Nur, Dr. Betül olmak üzere 9. Psikiyatri biriminin tüm asistan hekimlerine, başta sorumlu hemşiremiz Özlem MENEKŞE YILMAZ olmak üzere 9. Psikiyatri servisinin tüm hemşire ve personel ekibine,

Kendilerinden çok şey öğrendiğim hastalarıma,

Asistanlık süreci boyunca yanımda olan yol arkadaşlarım Merve Ballı ŞEKER, Yusuf ŞEKER, Mehmet Mete ORUÇ, Mehmet Emre TUNCER ve Tayfun YÜCEL'e,

Sevgileri ve destekleri, her türlü fedakarlıkları ile beni bugünlere getiren, her kararımda yanımda olan annem ve babama, abim ve kardeşime,

Asistanlık sürecimde karşıma çıkan ve kavuşma fırsatı bulduğum, hep aradığım parçam biricik eşim Gizem'e

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Hüseyin KAYIRGAN

İstanbul, 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....i
SİMGELER VE KISALTMALAR.....iv
TABLO LİSTESİ.....v
ÖZET.....vi
ABSTRACT.....viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....1
2. GENEL BİLGİLER.....4
2.1. ŞİZOFRENİ.....4
2.1.1. Tarihçesi.....4
2.1.2. Epidemiyoloji.....6
2.1.3. Tanı.....6
2.1.4. Etiyoloji.....8
2.1.5. Şizofreni Ve Depresyon.....14
2.1.6. Tedavi.....15
2.2. MATRİKS METALLOPROTEİNAZLAR(MMP) 16
2.2.1. MMP'lerin Genel Özellikleri.....16
2.2.2. MMP'lerin Yapısı.....17
2.2.3. MMP'lerin Sınıflandırılması.....18
2.2.4. MMP-3 (Stromelizin-1) 21
2.2.5. MMP Etkinliğinin Düzenlenmesi.....22
2.2.6. MMP'ler Ve Şizofreni.....24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....26
3.1. ETİK ONAY VE ARAŞTIRMA İZİNLERİ.....26
3.2. ÇALIŞMA EVRENİ.....26
3.3. ÖRNEKLEM SEÇİMİ.....26
3.3.1. Hastalar İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....27
3.3.2. Hastalar İçin Çalışmadan Dışlama Kriterleri.....27
3.3.3. Sağlıklı Kontroller İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....27
3.3.4. Sağlıklı Kontroller İçin Çalışmadan Dışlama Kriterleri.....28
3.4. VERİ TOPLAMA VE DEĞERLENDİRME ÖLÇEKLERİ.....28

3.4.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu....28
3.4.2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) 28
3.4.3. Klinik Global İzlenim Ölçeği....29
3.4.4. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği....29
3.5. İŞLEM....29
3.6. İSTATİSTİK....30
4. BULGULAR....31
4.1. Vaka ve Kontrol Grubunun Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması....31
4.2. Vaka ve Kontrol Grubunun Mmp-3 Değerlerinin Karşılaştırılması....37
4.3. Vaka Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri İle Mmp-3 Değerleri Arasındaki Korelasyon....40
4.4. Vaka Grubunun Psikopatolojik Özellikler İle Mmp-3 Arasındaki İlişki....42
5. TARTIŞMA....44
6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI....52
7. SONUÇLAR....53
8. KAYNAKLAR....54

SİMGELER VE KISALTMALAR

5-HT : Serotonin
ADAM : A Disintegrin And Metalloproteinase
BDT : Bilişsel Davranışçı Terapi
BOS : Beyin Omurilik Sıvısı
COMT : Katekol-O- Metil Transferaz
CŞDÖ : Calgary Şizofrenide Depresyon ölçeği
D2 : Dopamin
DSM-5 : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ESM : Ekstraselüler Matriks
GABA : Gama-Aminobütirik Asit
GPI : Glikofosfatidilinozitol
HPX : Hemopeksin
IL-1 α /β : İnterlökin 1 alfa/beta
KBB : Kan Beyin Bariyeri
KGİ : Klinik Global İzlenim
KGİÖ : Klinik Global İzlenim Ölçeği
KG : Kontrol grubu
LSD : Lysergic Acid Diethylamide
LTP : Long-term Potentiation (Uzun Süreli Potansiyel)
MMP-3 : Matriks Metalloproteinaz-3
MMP-9 : Matriks Metalloproteinaz-9
MSS : Merkezi Sinir Sistemi
NMDA : N-Metil-D-Aspartat
NMDAR : N-Metil-D-Aspartat Reseptörü
PANSS : Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği
SL : Stromelizin
TGF-β : Transforming growth factor β (Dönüştürücü Büyüme Faktörü β)
TIMP : Matriks metalloproteinaz doku inhibtörü
TNF-α : Tümör Nekroz Faktör Alfa
VKİ : Vücut Kitle İndeksi
VG : Vaka grubu

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Araştırmada değerlendirilen vaka ve kontrol grubunun demografik özelliklerinin karşılaştırılması.....31
Tablo 2. Araştırmada değerlendirilen vaka grubunda cinsiyete göre demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması.....32
Tablo 3. Araştırmada değerlendirilen vaka grubunda bulunan katılımcıların cinsiyete göre yatış öncesi psikopatolojik özelliklerinin karşılaştırılması.....33
Tablo 4. Araştırmada değerlendirilen vaka gurubunda bulunan katılımcıların cinsiyete göre yatış sonrası psikopatolojik özelliklerinin karşılaştırılması.....34
Tablo 5. Vaka grubunda yer alan kişilerin yatış öncesi ve sonrası psikopatolojik özelliklerinin değişimi.....35
Tablo 6. Araştırmada değerlendirilen vaka ve kontrol grubunun tedavi öncesi MMP-3 değerlerinin karşılaştırılması.....37
Tablo 7. Araştırmada değerlendirilen vaka ve kontrol grubunun tedavi sonrası MMP-3 değerlerinin karşılaştırılması.....37
Tablo 8. Araştırmada değerlendirilen vaka grubunun tedavi öncesi-sonrası MMP-3 değerlerinin değişimi.....38
Tablo 9. Araştırmada değerlendirilen vaka ve kontrol grubunun tedavi öncesi MMP-3 değerlerinin karşılaştırılması.....38
Tablo 10. Araştırmada değerlendirilen vaka ve kontrol grubunun tedavi sonrası MMP-3 değerlerinin karşılaştırılması.....39
Tablo 11. Araştırmada değerlendirilen vaka grubunun tedavi öncesi-sonrası MMP-3 değerlerinin değişimi.....39
Tablo 12. Vaka grubunun demografik ve klinik özellikleri ile MMP-3 değerleri arasındaki korelasyon.....40
Tablo 13. Vaka grubunun yatış öncesi psikopatolojik özellikleri ile MMP-3 arasındaki ilişki.....42
Tablo 14. Vaka grubunun yatış sonrası psikopatolojik özellikleri ile MMP-3 arasındaki ilişki.....43

ÖZET

SERUM MATRİKS METALLOPROTEİNAZ – 3 (MMP-3) DÜZEYLERİNİN ŞİZOFRENİ HASTALARINDA DEĞERLENDİRİLMESİ VE KLİNİK BELİRTİ ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Hüseyin KAYIRGAN

AMAÇ: MMP-3'ün sinaptik plastisitenin düzenlenmesi, nöronal ağların oluşumu ve inflamatuar tepkilere neden olması nedeniyle şizofreni patogenezinde rol alabileceği düşünülerek şizofreni hastalarını cinsiyet ve yaş açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak MMP-3'ün şizofrenideki olası rolünü, cinsiyet farklılığının, klinik belirti şiddetinin ve depresyonun MMP-3 düzeyleri ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışma, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde psikiyatri kliniklerinde akut alevlenme döneminde yatarak tedavi gören şizofreni tanılı 75 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Katılımcılar arasında 40 kadın ve 35 erkek hasta bulunmaktadır. Ayrıca, sosyodemografik özellikler açısından hastalarla benzer olan toplam 40 erkek ve 40 kadın sağlıklı kontrol birey de çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcılardan sosyodemografik ve klinik bilgileri içeren bir form doldurmaları istenmiştir. Şizofreni tanılı hastalara tedavi öncesi ve sonrasında Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS), Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİ) ve Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçekleri uygulanmıştır. Tüm katılımcıların tedavi öncesi ve sonrasında enflamatuar parametreleri, beden kitle endeksi ve bel çevresi ölçümleri yapılmıştır.

BULGULAR: Şizofreni hastalarının serum MMP-3 değerleri tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede daha düşük saptandı ($p<0.001$). Şizofreni hastalarının serum MMP-3 değerlerinde tedavi ile düşme saptandı ($p<0.001$). Erkek ve kadın hastalar arasında MMP-3 düzeyleri tedavi

sonrasında anlamlı olarak kadın hastalarda daha düşük saptandı ($p<0.014$). Tüm hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında MMP-3 düzeyleri ile PANNS negatif skorları arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı. Yatış sonrasında Calgary skorları ile MMP-3 düzeyleri arasında tüm hastalar grubunda anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0,237$, $p=0,041$). Yatış sonrasında erkek hastalarda MMP-3 düzeyleri ile Calgary skorları arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0,340$, $p=0,046$).

SONUÇ: MMP-3 şizofreni tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha düşük saptanmış olup, antipsikotik tedavi sonrasında şizofreni hastalarının MMP-3 değerlerinde azalma izlenmiştir. Şizofreni hastalarında depresif semptomlar ve negatif belirtiler ile serum MMP-3 düzeyleri arasında ilişki saptanmıştır. Serum MMP-3 düzeylerinin şizofreni hastalarında klinik belirti şiddeti, antipsikotik tedavi, cinsiyet ve depresif semptomlar ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Şizofreni, MMP-3, Serum Matriks Metalloproteinaz-3, Negatif Belirtiler, Şizofrenide Depresyon

ABSTRACT

EVALUATION OF SERUM MATRIX METALLOPROTEINASE-3 (MMP-3) LEVELS IN SCHIZOPHRENIA PATIENTS AND ITS ASSOCIATION WITH CLINICAL SYMPTOM SEVERITY

Dr. Hüseyin KAYIRGAN

OBJECTIVE: This research aimed to explore the potential involvement of MMP-3 in the development of schizophrenia, considering its impact on regulating synaptic plasticity, the formation of neural networks, and the initiation of inflammatory reactions. To achieve this, the study compared MMP-3 levels in individuals with schizophrenia to those in healthy controls who were matched for gender and age. Additionally, the study aimed to investigate how MMP-3 levels related to gender differences, the severity of clinical symptoms, and the presence of depression among individuals diagnosed with schizophrenia.

MATERIALS AND METHODS: This research was carried out at the Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Mental Health and Nervous System Diseases Training and Research Hospital's psychiatric clinics, involving 75 patients diagnosed with schizophrenia who were hospitalized during the acute exacerbation phase. The study included 40 female and 35 male patients. Additionally, 40 healthy control individuals, consisting of 40 males and 40 females, who closely matched the patients in terms of sociodemographic characteristics, were also incorporated into the study. All participants were requested to complete a questionnaire that collected sociodemographic and clinical information. For the individuals diagnosed with schizophrenia, the research team administered the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Clinical Global Impression Scale (CGI), and Calgary Depression Scale for Schizophrenia both before and after treatment. Furthermore, inflammatory parameters, body mass index, and waist circumference measurements were recorded for all participants before and after the treatment.

RESULTS: The study revealed that the serum MMP-3 levels of individuals with schizophrenia were significantly lower before and after treatment when compared to healthy control subjects ($p<0.001$). Notably, treatment led to a decrease in serum MMP-3 levels among schizophrenia patients ($p<0.001$). After treatment, it was observed that female patients had significantly lower MMP-3 levels compared to male patients ($p<0.014$). In addition, a significant negative correlation between MMP-3 levels and PANSS negative scores was found in all patients, both before and after treatment. After hospitalization, a significant positive correlation was noted between Calgary scores and MMP-3 levels in all patients ($r=0.237$, $p=0.041$). Moreover, after hospitalization, a significant positive correlation was identified between MMP-3 levels and Calgary scores in male patients ($r=0.340$, $p=0.046$).

CONCLUSION: In individuals diagnosed with schizophrenia, it was observed that MMP-3 levels were lower compared to healthy control subjects, and a reduction in MMP-3 levels was noted after the administration of antipsychotic treatment. A significant correlation was found between serum MMP-3 levels and the presence of depressive symptoms and negative symptoms in schizophrenia patients. It is suggested that serum MMP-3 levels might be associated with the severity of clinical symptoms, antipsychotic treatment, gender, and the presence of depressive symptoms in individuals diagnosed with schizophrenia.

Keywords: Schizophrenia, MMP-3, Serum Matrix Metalloproteinase-3, Negative Symptoms, Depression in schizophrenia.

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni, dünya genelinde milyonlarca kişiyi etkileyen ciddi bir mental bozukluktur.

Tüm yaşam süresince şizofreni görülme oranı, genelde %0,3 ile %0,7 aralığında seyretmektedir (1). Şizofreni, bireyin kognitif işlevlerini, duygusal yanıtlarını ve sosyal etkileşimlerini etkileyen pozitif ve negatif belirtilerle tanımlanır (2).

Genellikle genç yetişkinlik döneminde başlar ve bireyin yaşamının geri kalanında süregelir. Hastalığın seyri, kişiden kişiye değişiklik gösterebilir; bazı hastalar tam bir iyileşme gösterirken, bazıları sürekli semptomlarla mücadele edebilir. Akut ataklarla karakterize edilen dönemler ve semptomların hafiflediği remisyon dönemleri arasında dalgalanmalar olabilir.

Akut alevlenmeler, hastanın pozitif semptomlarda belirgin bir artış gösterdiği dönemlerdir. Bu semptomlar arasında halüsinasyonlar, delüzyonlar ve düşünce bozuklukları bulunmaktadır (3).

Akut alevlenmelerin nedenleri çeşitlilik gösterebilir. Stres, ilaç uyumsuzluğu, uyuşturucu veya alkol kullanımı ve diğer fiziksel sağlık sorunları bu atakların tetikleyicileri arasında olabilir (4).

Alevlenmelerin erken tanınması ve müdahale edilmesi, hastanın durumunun kötüleşmesini önleyebilir. Erken müdahale, hastanın toplumdan izole olmasını, hastaneye yatırılmasını veya ciddi komplikasyonları önleyebilir (5). Uzun vadeli izlemler, erken tedaviye başlamanın ve tedaviye uyumun, hastalığın seyrini olumlu yönde etkileyebileceğini göstermektedir (6).

Hastalığın etiyolojisinde çeşitli faktörlerin etkileşimi sorumlu tutulur; genetik, nörokimyasal, yapısal beyin değişiklikleri ve çevresel faktörler bu etiyolojik faktörler arasında sayılabilir (7). Ancak, şizofreninin tam etiyolojisi ve patofizyolojisi hala tam olarak anlaşılamamıştır.

Hastalığın etiyolojisi tam olarak anlaşılamasa da, nöroinflamasyonun ve sinaptik plastisitenin şizofreninin patofizyolojisinde rol oynadığına dair veriler bulunmaktadır (8).

Matriks Metalloproteinazlar (MMP'ler), hücrelerarası matriksin düzenlenmesi ve inflamatuar süreçlerde rol oynayan enzim ailesidir. MMP'ler, sinaptik plastisite ve nöroinflamasyon üzerinde etkili olan enzimlerdir.

Matriks Metalloproteinaz-3 (MMP-3), geniş bir substrat profiline sahip enzimatik bir protein olarak bilinir ve özellikle merkezi sinir sistemi gelişimi sırasında önemli roller oynar (9). MMP-3, sinaptik plastisitenin düzenlenmesi, nöronal ağların oluşumu ve inflamatuar süreçler gibi bir dizi nörolojik süreci modüle edebilir (10). MMP-3'ün, kan-beyin bariyerindeki (KBB) hasar sonucunda bağışıklık hücrelerinin sızmasını tetikleyerek, inflamatuar tepkilere neden olduğu düşünülmektedir (11).

Son yıllarda, MMP-3'ün nöropsikiyatrik bozukluklarla, özellikle de şizofreniyle olası bağlantıları üzerine artan bir ilgi bulunmaktadır. Ancak, bu enzimin şizofreni hastalarındaki serum seviyeleri ve klinik belirtilerle ilişkisi hakkında sınırlı bilgi vardır.

MMP-3'ün miyelin kılıfını oluşturan ana temel proteinleri parçalama yeteneği, otoimmün tepkileri tetikleyen immünojenik epitopları ortaya çıkarır. Bauer ve arkadaşlarına göre, miyelinizasyon bozuklukları ve oligodendrosit anormallikleri, psikotik belirtilerin başlangıcında kritik bir öneme sahiptir (12). Proinflamatuar sitokinlerin hastalık ataklarının ortaya çıkışı ile güçlü bir ilişkisi vardır, bu durum Momtazmanesh ve ekip arkadaşlarının çalışmasıyla belgelenmiştir (13).

MMP-3, ayrıca bir sinyal molekülü görevi de görebilir ve mikroglia aktivasyonunu ve sitokin sentezini tetikleyerek inflamatuar yanıta yönelik olumlu bir geri besleme döngüsü oluşturabilir (14). MMP-3 kan-beyin bariyerinin zedelenmesi, miyelin kılıfının hasarlanması, hücrelerin programlı ölümü ve inflamasyonun tetiklenmesi gibi patolojik süreçlerde rol oynamaktadır. Aynı zamanda sinaptik yapıların düzenlenmesi ve nöronal ağların uyum sağlaması konusunda kritik bir işleve sahiptir. Bu süreçler, öğrenme ve hafıza oluşturma gibi uzun süreli potensiasyon (long-term potentiation-LTP) mekanizmaları açısından temel öneme sahiptir (15). MMP-3 molekülünün kritik mekanizmalarda rol alması hastalığın patogenezinde önemli bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışma, şizofreni tanılı, akut alevlenme nedeniyle hastaneye yatırılarak tedavi gören hastalarda, serum MMP-3 düzeylerini incelemeyi amaçlamaktadır. Bu düzeylerin hastalığın şiddeti, tedavi ile değişimi, cinsiyet farklılığı ve depresif

belirtilerle ilişkisi de değerlendirilecektir. Bu bağlamda, MMP-3'ün, şizofreni patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.ŞİZOFRENİ

Şizofreni hasta, ailesi ve toplum açısından geniş kapsamlı sağlık, mali yük ve sosyal etkileri olan yıkıcı bir hastalık olarak değerlendirilir (16). Hastalık yaşam boyu süren, erken başlangıçlı etiyopatogenezi net aydınlatılamamış heterojen bir bozukluktur (17).

Belirtiler; kişinin algısı, bilişsel süreçleri, duyguları, düşünme tarzı ve davranışlarında meydana gelen değişiklikleri içerir; bunların başlangıcı, seyri kişiden kişiye ve zaman içinde farklılık gösterebilir (18). Ancak hastalığın etkisi her zaman yoğun olur ve genellikle uzun süreli bir seyir izler; tipik olarak 25 yaşından önce başlar ve toplumun farklı sosyal sınıflarından bireyleri etkileyebilir (19).

Şizofreni hastaları çalışma durumu, semptom şiddeti, sosyal işlevsellik açısından diğer psikiyatrik bozuklukları olan hastalardan daha kötü sonuçlar göstermektedir (20).

2.1.1. Tarihçesi

Milattan önce ikinci milenyuma dayanan eski Mısır dönemine ait yazılı kaynaklarda şizofreniye rastlamak mümkündür. Eber papirüsüne dahil olan Kalpler Kitabı, depresyonu, demansı ve şizofreniyle ilişkilendirilen düşünce bozukluklarını ayrıntılı bir şekilde açıklamaktadır (21). Antik Yunan'ın ilk doktorları tarafından büyüklük hezeyanları, takıntıları, bilişsel düzensizlikleri ve kişilikteki bozulmaları tanımlanmıştır (19).

19. yüzyıla dek şizofreninin incelenmesi ve tıbbi bir durum olarak tedavi edilmesi olası değildi (19). Philippe Pinel sürekli hastalığı bulunan ve hastanede tedavi gören hastaların zihinsel kapasitelerindeki gerilemeyi tanımlamak için ‘demencé’ (zihin kaybı) ifadesini kullanmıştır (22). 18. Yüzyılın ortasında Morel, ergenlikte

başlayan ve ilerleyen bir bozulma formu, zihinsel bir rahatsızlık "demence precoce" terimini tanıttı (23). O zamanlara kadar çeşitli akıl hastalığı türleri arasında net bir ayrım yapılmıyordu. 1871'de Ewald Hecker "hebephrenia"yı, 1874'te Karl Ludwig Kahlbaum ise "katatoni"yi tanımlayarak bu alanda önemli katkılarda bulundular (24). Bu çalışmalar, genç yaşta başlayıp zamanla kötüleşen psikotik hastalıkları tanımlamıştır.

1896 yılında Emil Kraepelin, Morel'in kullanmış olduğu 'demence precoce' ifadesini, 'dementia precox' (erken yaşta demans) şeklinde yeniden adlandırmıştır (19). Emil Kraepelin, ruhsal bozuklukları iki ana başlık altında sınıflandırmıştır: Yıkıma uğrayanlar (dementia praecox) ve uğramayanlar (manik-depresif psikoz) (25). Ayrıca, dementia praecox için on farklı alt kategori belirlemiştir (25).

Psişik bölünme anlamına gelen şizofreni terimi ilk kez 1911'de İsviçre kökenli psikiyatrist Eugen Bleuler tarafından kullanıldı (17). Bleuler, "dementia precox" isimli kitabında şizofreniyi bir alt grup olarak incelemiş ve hastalığın her daim yıkıcı olması gerekliliğini reddederek (25), semptomların arkasındaki organik sebeplerden ziyade psikolojik yönünün vurgulanması gerektiğine işaret etmiştir (26).

Bleuler'in şizofreniye dair öne sürdüğü çerçevede, "çağrışımların gevşemesi" hastalığın seyri boyunca sürekli olan temel bir semptom olarak görmüş ve bu nedenle Bleuler şizofreninin patolojisi ve tanısı için formal düşünce bozukluklarına büyük önem atfetmiştir (26). Bleuler, bozukluğun temel belirtilerini iki kategoriye ayırmıştır: temel (zorunlu) ve yardımcı (tamamlayıcı) belirtiler. Yardımcı belirtiler, günümüzde genellikle "pozitif" belirtiler olarak sınıflandırılan sanrıları ve halüsinasyonları içerirken, temel belirtiler (Bleuler'in 4A bulgusu olarak da bilinir) çağrışımların gevşemesi, ambivalans, duygulanım bozuklukları ve otizmi kapsar (27). Bleuler'e göre, şizofreniye özgü tanısal özellikleri kazandıran, bu temel belirtilerin varlığıydı.

1939 tarihli yayınında Kurt Schneider tarafından yayınlanan birinci sıra belirtileri, DSM-III'ün şizofreni bölümüne dahil edilmesi yoluyla şizofreniye yönelik tanısal yaklaşımları önemli ölçüde etkilemiştir (28).

2.1.2. Epidemiyoloji

Literatürde şizofreninin yaşam boyu yaygınlığı, cinsiyetler arası ve toplumlar arasındaki farka dair tutarsız yaklaşımlar olmasına rağmen (29) genel kanı her yüz kişiden birinin hayatının belirli bir döneminde şizofreniye yakalanma riski taşıdığı yönündedir (30). 46 ülkeden 188 farklı çalışma incelenmesi ile elde edilen verilere dayanarak yaşam boyu şizofreni yaygınlığı %0.7 olarak saptanmıştır ve cinsiyetler arasında fark bulunmamıştır (1).

2008 yılında yapılan bir derlemede şizofreni insidansı, 100.000 kişi başına düşen vaka sayısının ortalaması 15.2 iken ve cinsiyetlere göre oran ise erkeklerin lehine olacak şekilde 1.4'e 1 olarak hesaplanmıştır (31).

Türkiye'de genel popülasyonda şizofreni yaygınlığını incelemek üzere 56 çalışmanın derlendiği bir gözden geçirmede yaşam boyu görülme sıklığı binde 89 olarak bulunmuştur (32).

Şizofreni yeti yitimi, engellilik ve hastalık yükü açısından yaşam kalitesini önemli derecede etkilemektedir. 1990-2019 yılları arasında 204 ülkede 25-49 yaş arasındaki bireylerde 364 hastalık ve yaralanma arasında en fazla yaşam kalitesi kaybına yol açan hastalıklar arasında 22. sırada izlenmiştir (33). 188 ülkenin verilerinin incelendiği bir araştırmada engelliliğe sebep olan durumlar arasında 11. sırada (34), 204 ülkenin verisi incelendiğinde ruhsal bozukluklar arasında hastalık yükü açısından 4. sırada izlenmiştir (35).

Beklenen yaşam ömrü şizofreni hastalarında genel popülasyona göre yüzde yirmi daha düşüktür ve tüm ölüm sebepleri gözetildiğinde mortalite oranı genel popülasyona kıyasla 3.5 kat artmış riske sahiptir (36). Şizofreni hastalarında özellikle bu bozukluğun ilk 10 ila 12 yılı içinde tamamlanmış intihar riski yüksek olarak gözlenmektedir (20).

2.1.3. Tanı

Günümüzde, şizofreni tanısı konulurken en sık referans alınan kaynak, 2013 yılında Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından yayımlanan ve tanımlanan DSM-5'tir (37).

DSM-5'e Göre Şizofreninin Tanı Kriterleri

A. Aşağıdaki belirtilerden ikisinden (ya da daha çoğu) her biri, bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir sürenin belirgin bir kısmında bulunur. (1), (2) ya da (3) 'den en az birinin olması gerekir.

1. Sanrılar
2. Varsanılar
3. Dezorganize konuşma
4. Dezorganize davranış ya da katatoni
5. Negatif belirtiler

B. Bozukluğun başlangıcından beri geçen zamanın önemli bir kısmında iş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi bir ya da birden çok ana alanda işlevsellik düzeyi bozulmuştur.

C. Bu bozukluğun bulguları en az altı ay sürmekte ve bu altı aylık dönemde bulgular en az bir ay A tanı kriterlerini kapsamaktadır.

D. Şizoaffektif bozukluk ya da psikoz özellikleri gösteren depresyon ve bipolar bozukluk tanıları dışlanmaktadır.

E. Bu bozukluk, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamamaktadır.

F. Otizm kapsamında bir bozukluk ya da çocuklukta bir iletişim bozukluğu öyküsü varsa şizofreni tanısı konulabilmesi için gerekli diğer belirtilerin yanı sıra, belirgin sanrılar ya da varsanılar en az bir aylık bir süreyle varsa, ayrıca şizofreni tanısı da konulmaktadır (38).

2.1.4.Etiyoloji

a) Genetik:

Nörogulin, disbindin, katekol-O-metiltransferaz (COMT), 5-HT2A reseptörü ve G72 proteini gibi proteinlere yönelik genlerin şizofreni için endofenotipik aday olduğu ileri sürülmüştür (39).

Şizofreniye yol açan etiyolojik risk faktörleri arasında genetik unsurlar en bilinenlerden olup, bu hastalığın yüzde 60 ila 76 arasında bir kalıtım oranı olduğu düşünülmektedir (40,41). İkiz çalışmaları genetik yükü değerlendirmede büyük önem taşımaktadır, dizigotik ikizler arasında bir ikiz şizofreni hastası ise, diğer ikizin de hastalığa yakalanma olasılığı %10-15 civarındayken, monozigotik ikizler arasında bu risk %40-50 civarındadır (18). Başka bir çalışmaya göre monozigotik ikizler için göreceli risk 30-40'a, dizigotik ikizler için ise yaklaşık 5-10'a çıkabilmektedir (41).

Şizofreni tanısı almış ebeveyne sahip çocukların, kendilerinin de bu bozukluğu geliştirme olasılığı yaklaşık %13'tür ve her iki ebeveyn de şizofreni tanısı almışsa, bu olasılık %27,3'e kadar yükselmektedir (42). Şizofreni tanısı konmuş birinci derece bir akraba öyküsü bulunması durumunda diğer aile üyelerinde şizofreni gelişme riski ebeveynler için beş kat, kardeşler için ise sekiz kat olarak izlenir (43).

b) Çevresel faktörler:

Mevsimsel faktörlerin etkisiyle yaz aylarında doğanlara kıyasla, kış aylarında doğanlarda %10 daha fazla artış görülmektedir (44). Şehirlerde doğan bireylerde, şizofreniye yakalanma göreceli riski yaklaşık iki ila dört kat daha yüksektir (45). Bir İsveç araştırmasına göre şehirlerde yetişen erkeklerde şizofreni insidansı, kırsal alanlarda büyüyenlere nazaran daha artmıştır (46).

Çocukken köy veya kasabadan şehre taşınmak, şizofreniye yakalanma tehlikesini iki katına yükseltir (47) ve şehirde geçirilen her yıl bu riski daha da arttırır (48). Göçmenlerde şizofreni yaygınlığı yerli nüfusla karşılaştırıldığında ilk nesil için 2,7 ve ikinci nesil için 4,5 katlık risk artışı bulunmuştur (49).

c) Obstetrik faktörler:

Meta-analitik inceleme, prospektif ve popülasyon temelli çalışmalar şizofreniyle ilişkili üç ana komplikasyon grubunu ortaya koymuştur: 1) Gebelik komplikasyonları (kanama, diyabet, rhesus uyumsuzluğu, preeklampsi); 2) Anormal fetal büyüme ve gelişme (düşük doğum ağırlığı, doğuştan anormallikler, küçük kafa çevresi); 3) Doğumda yaşanan komplikasyonlar (uterin atoni, asfiksi, acil sezaryen) (50).

Özellikle ikinci trimesterde olmak üzere, antenatal dönemde influenza'ya maruz kalma, diğer respiratuar enfeksiyonlar, gebelikte kızamıkçık öyküsü, doğum sırasında hipoksi ilişkili komplikasyonlar, düşük doğum ağırlığı öyküsü ve erkek çocuklarda prenatal büyüme geriliği şizofreninin gelişimine katkıda bulunan prenatal ve perinatal risk faktörü olarak görülmektedir (51).

700 şizofreni hastası verileri temel alınarak, şizofreni ile şu doğum komplikasyonları arasında önemli bir bağlantı saptanmıştır: membranların erken yırtılması, prematürite, yenidoğan yaşam desteği veya kuvöz kullanımı, 2500 g'dan düşük doğum ağırlığı, preeklampsi ve forseps doğumu (52).

Hamilelik sırasında kanama ve preeklampsi, psikoz ile sıklıkla ilişkilendirilmiştir. Preeklampsi için değişken sonuçlar olmasına karşın (53) diğer tüm muhtemel etkenler kontrol edildikten sonra bile anlamlı bir risk faktörü olarak kalmıştır (54). Doğum ağırlığı, doğum boyu ve plasenta ağırlığı arttıkça şizofreni riskinin lineer olarak azaldığını saptanmıştır (55).

Nüfusa dayalı çalışmalarda, üç ya da daha fazla hipoksiye bağlı obstetrik komplikasyon yaşayanların, bu tür komplikasyonları olmayanlara göre şizofreni geliştirme olasılığı beş kat daha fazla bulunmakla (56) birlikte erken başlangıçlı şizofreni vakaları arasında daha da belirgindir (57).

d) Nörodejenerasyon hipotezi:

Şizofreni hastalarının belirli bir bölümünün geleneksel nörodejeneratif bozukluklarda görülen bozulma kalıplarını yansıtan bir gerileme eğilimi göstermesi, özellikle hastalığın ilerleyen aşamalarında devam eden nöronal bozulmanın kilit bir rol oynadığını düşündürmektedir.

Görüntüleme bulguları şizofreni hastalarında özellikle frontal ve temporal bölgelerde genişlemiş ventriküller ve azalmış beyin dokusu gibi yapısal sapmaları tutarlı bir şekilde göstermektedir (58,59), bu gözlemler alzheimer gibi nörodejeneratif durumlarla benzerdir (60). Şizofreni hastalarından alınan postmortem beyin değerlendirmeleri, defeneratif değişikliklere işaret eden sinaptik bağlantılarda, nöron boyutlarında ve dendritik yapıdaki farklılıkları gösterir (61,62).

Temporal lobların hacminde bir küçülme gözlenmekte olup bu durum, çalışmaların yaklaşık %74'ünde amigdala-hippokampal kompleks ve neokortikal temporal alanları da kapsayacak şekilde belirlenmiştir (63). Birçok çalışmada literatürde verilerin tutarlılığına dair çelişkilere karşı nispeten güçlü ilişkilerden biri, üst temporal girusun azalmış boyutu ile düşünce bozukluklarının ve işitsel halüsinasyonların artan şiddeti arasındaki bağlantıdır (64).

e) Nörogelişimsel hipotez:

Son zamanlarda, hem ergen hem de yetişkin gruplarda yapılan uzun dönemli beyin görüntüleme araştırmaları, beyindeki değişikliklerin tahmin edilenden daha erken başladığını, özellikle ergenlik döneminde gri madde hacminde belirgin bir azalma olduğunu göstermektedir (65).

Nörogelişimsel teoriye dair en güçlü kanıtlar, ilk trimesterin sonları veya ikinci trimesterin başlarında meydana gelen patolojilerin, adolesansta veya erken yetişkinlikte patolojik sinir yollarını aktive edebileceğini, böylece pozitif veya negatif belirtilerin ortaya çıkmasına neden olabileceğini öne sürmektedir (66).

Gebelik ve doğum sonrası dönemlerde hipoksinin, hayatın ilerleyen dönemlerinde şizofreninin çok yönlü durumunun ortaya çıkmasında rol oynayan beyin

gelişimindeki değişikliklere yol açabileceği öne sürülmüştür (67). Çocukluklarında daha düşük bilişsel ve motor becerilere sahip olan ve daha sonra şizofreni geliştiren bireyler nörolojik gelişim basamaklarında gecikmeler, doğum komplikasyonları ve düşük Apgar skorları gibi faktörler nedeniyle %20 artmış bir riske sahiptir (68).

Bebeklik döneminde bazı gelişimsel aşamalara geç ulaşmak, ilerleyen dönemlerde şizofreni riskini ciddi anlamda yükseltmektedir. Beş önemli gelişim aşamasındaki gecikmeler (desteksiz oturma, desteksiz ayakta kalma, destekle yürüme, desteksiz ayakta durma ve desteksiz yürüme) ile şizofreni arasında iki ile üç kat artmış riskle ilişki bulunmuştur (69).

f) Nörokimyasal teoriler:

Şizofreni ile ilgili nörokimyasal çalışmalar dopamin, serotonin, GABA (Gama-Aminobütirik Asit) ve glutamat gibi önemli nörotransmitter sistemlerine yoğunlaşmıştır. Şizofreninin dopamin ile bağlantılı olduğu teorisi dopamini artıran maddelerin pozitif belirtileri şiddetlendirebileceğini ve şizofreniyi tedavi etmek için bilinen tüm ilaçların dopamine karşı çalıştığını göstermesi temeline dayanır (70).

Şizofrenide dopamin düzensizlikleri nigrostriatal sisteme göre daha çok mezolimbik ve mezokortikal sistemlerle ilişkilidir; nigrostriatal sistem ise dopamin reseptörlerini bloke eden ilaçlarla oluşan ekstrapiramidal yan etkilerle bağlantılıdır (17). Klorpromazinin şizofreni için bir tedavi olarak keşfinden bu yana, bilimsel çalışmalar dopamindeki anormalliklere, özellikle mezolimbik dopamin yolağına yoğunlaşmıştır (71,72).

Sadece dopamin düzensizliklerine ve bu düzensizliklerin çözümlerine odaklanmak şizofreninin karmaşıklığını ve tedavi sonuçlarını tam anlamıyla açıklamaz. Yoğun psikotik belirtilerin yanı sıra şizofreni hastalarının önemli bir kısmı bilişsel eksiklikler yaşar. Bu bilişsel zorluklar günlük işlevselliği önemli ölçüde engeller, onların iş yapma kapasitesini, tedaviye olan bağlılığını ve sosyal etkileşimlerini etkiler. Bu nedenle dopamin merkezli teoriye ek olarak şizofreni tedavisi için yeni yaklaşımlar önem kazanmıştır (73).

Şizofreniyle serotonin (5-HT) arasındaki bağ LSD (D-liserjik asit dietilamid) gibi halüsinojenik bir ilaç ile 5-HT'nin periferik sistemlerdeki karşılıklı etkileşimi

üzerine yapılan başlangıç çalışmalarından türemiştir. Sonraki çalışmalar psikedelik nitelikteki halüsinojenlerin, indolaminler (LSD gibi) ve fenetilaminler (mescalin gibi) olmak üzere iki ana grup halinde etkilerini 5-HT reseptörleri üzerinden sağladığını ortaya koymuştur (74).

LSD'nin, dorsal raphe çekirdeğindeki sürekli aktif 5-HT nöronları üzerinde güçlü bir inhibe edici etkisi olduğu keşfedilmiştir (75).

Bilinen tüm 5-HT reseptör alt tipleri içerisinde, 5-HT2 reseptörlerine duyarlılık sadece indoleamin ve fenetilamin gibi halüsinojen sınıfları arasında ortak bir özelliktir. Serotonin reseptörlerinden limbik sistemde yoğun şekilde bulunan 5HT1A prefrontal korteksteki dopamin salınımındaki artışla bilişsel değişikliklere sebep olabilir. 5HT2A'nın blokajı, frontal kortekste dopamini artırarak negatif belirtileri azaltırken, aynı zamanda nigrostriatal sistemde dopaminin artmasına sebep olup antipsikotiklerin ekstrapiramidal yan etki riskini azaltmaktadır (76).

Birincil uyarıcı nörotransmitter olan Glutamat şizofreni ile bağlantılı olan korteks, limbik sistem ve talamus bölgelerine N-metil-D-aspartat reseptörleri (NMDAR) aracılığıyla etki eder (77).

NMDA hipotezi fensiklidin ve ketaminin şizofreni belirtilerini taklit etmesi üzerine kurulmuş olup, glisin, serin ve sikloserin gibi NMDA reseptör koaktivatörleri belirtilerin azalmasında olumlu etki yapabilir (70).

Şizofrenide tanımlanan yapısal beyin anormalliklerinin nöronal göç, nörit uzaması, sinaptogenezis ve fazla nöronların apoptoz yoluyla "budanması" işlevlerinde rol alan glutamaterjik reseptörlerin disfonksiyonuna bağlı olduğu görülmüştür (78).

Şizofreni hastalarında yaygın sigara kullanımının olası bilişsel faydalarının görülmesi üzerine (79) kolinerjik sistem üzerine yoğunlaşılmış ve tedavi hedefi olarak nikotinik agonistler bilişsel, muskarinik agonistler ise pozitif semptomları hedeflenmekte olup, araştırmalarda A-7 nikotinik ve M1 muskarinik agonistler öne çıkmaktadır (80,81).

Merkezi sinir sisteminin başlıca inhibitör nörotransmitteri olan GABA, ara nöronları aracılığıyla glutamat ile birlikte sinirsel salınımların senkronizasyonu ile hafıza, algı ve bilinç için önemli bir rol oynamaktadır. Şizofreni hastalarında, GABAerjik ara nöronlar tarafından ifade edilen α7 nikotinik reseptörlerinde anormallik (82) ve çeşitli kortikal bölgelerde GABA üretiminden sorumlu mRNA olan

GAD67'de (aynı zamanda glutamat dekarboksilaz 1 olarak da bilinir) azalma olduğu görülmüştür (83).

Nörotransmitterlerin birbiriyle olan etkileşimi, şizofreninin kompleks yapısını göstermekle birlikte, şizofreninin kesin nedeni üzerine henüz tam bir bilgiye sahip değiliz. Mevcut bilgiler dopaminerjik sistemin şizofreni etiyolojisinde hala merkezi konumunu koruduğunu ve diğer nörotransmitter yolaklarla etkileşime girerek semptomlara neden olduğu yönündedir (73).

g) İnflamasyon:

İnflamasyon, yaralanma veya enfeksiyona karşı karmaşık bir tepkidir ve gereksiz hasarı önlemek için kontrol noktaları ile düzenlenir (84).

Araştırmalar özellikle sitokinler aracılığıyla bağışıklık sisteminin beyin gelişimini ve davranışı etkileyebileceğini göstermektedir (85,86).

Şizofreni ile bağlantılı olarak C1, C3 ve C4 gibi kompleman proteinlerinin aktivitelerinde yükselme tespit edilmiştir (87).

Kompleman proteinleri uyarılmış mikroglia tarafından fagosite edilmek üzere sinapsları işaretleyebilir, bu da sinapsların daha hızlı bir şekilde temizlenmesine neden olabilir.

Kan-beyin bariyerini geçebilen minosiklinin santral sinir sistemindeki inflamatuar süreçlerde rol alan mikroglia aktivasyonunu inhibe ederek negatif ve bilişsel semptomlar üzerine olumlu etkide bulunduğu görülmüştür (88,89).

Kompleman proteinleri sinapsların etiketlenmesini sağlayarak aktive edilmiş mikroglialar tarafından fagositozunu hızlandırıp sinaptik budanmanın tetiklenmesinde rol oynar (90). Bu bulgular şizofreninin immünolojik teorisine yeniden ilgi duyulmasını sağlamıştır.

2.1.5. Şizofreni ve Depresyon

Şizofreni hastaları hastalık kaynaklı duygulanımlarında önemli derecede bozulma olmasına rağmen, ayrı olarak tanımlanabilen depresyon belirtileri yaşarlar. Bir hastanın ne kadar depresyon yaşadığı şizofreni hastalığının seyrini etkileyebilir (17).

Depresyon şizofreni hastalarının yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürebilir ve tedavi süreçlerini karmaşıklaştırabilir.

Şizofreni hastalarında depresif belirtilerin %50 oranında görüldüğü belirtilmektedir (91). Bu belirtiler hastalığın erken dönemlerinde, prodromal aşamada veya ilk psikotik atak sırasında ortaya çıkabilir. Yüksek depresyon bileşeni puanına sahip şizofreni hastaları belirgin olarak daha yüksek pozitif belirti skorlarına sahipken, negatif belirti skorları ile düşük depresyon bileşeni puanına sahip olanlar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (92).

Depresyon belirtileri şizofreni hastalarında bazen yanıltıcı olabilir, çünkü negatif belirtilerle karıştırılabilir, bu iki durumun birbirinden farklı olduğu vurgulanmaktadır (93). Depresyonun şizofreni hastalarındaki prevalansı, kesitsel çalışmalarda %10 civarında bulunmuştur. Ancak bu oran, hastaların yaşadığı depresif belirtilerin süresi ve şiddeti dikkate alındığında değişiklik gösterebilir (94).

Şizofreni hastalarında depresyonun tedavisi, hastalığın diğer belirtilerinin tedavisinden farklı bir yaklaşım gerektirir. Antipsikotik ilaçların majör depresyona benzer bir sendrom üretebilme riski vardır, bu nedenle bu ilaçların yan etkileri dikkatlice gözlemlenmelidir. Calgary Depresyon Ölçeği, şizofrenide depresyonun izlenmesi ve tedavisi için etkili bir araç olarak kullanılabilir (17).

Özellikle şizofreni hastalarında intihar riskinin artmasına neden olan post-psikotik depresyon hastaların tedavi süreçlerinde özel bir ilgi gerektirir (94).

2.1.6. Tedavi

Şizofreninin tedavisi genellikle farmakoterapi, psikoterapi ve daha az tercih edilen bir seçenek olan elektrokonvulzif tedavi (EKT) yöntemlerini veya bu tedavilerin kombinasyonlarını içerir.

a) Farmakoterapi:

Farmakoterapide kullanılan temel ilaçlar antipsikotiklerdir. Antipsikotik ilaçların seçimi hastanın semptomlarına, yan etki profiline ve önceki tedavi yanıtlarına bağlıdır.

Tipik Antipsikotikler: Bu ilaçlar, özellikle dopamin D2 reseptörlerini bloke ederek çalışır. Haloperidol gibi tipik antipsikotikler pozitif semptomları etkili bir şekilde tedavi edebilir, ancak ekstrapiramidal yan etkilere neden olabilirler (95).

Atipik Antipsikotikler: Klozapin, risperidon, olanzapin ve ketiapin gibi ilaçlar bu gruba dahildir. Atipik antipsikotikler dopaminin yanı sıra serotonin reseptörlerini de bloke ederek çalışır. Genellikle tipik antipsikotiklere göre daha az yan etkiye sahiptirler (96).

b) Psikoterapi:

Psikoterapi, şizofreni tedavisinin önemli bir bileşenidir. Bilişsel davranışçı terapi (BDT), şizofreni hastalarının semptomlarıyla başa çıkmalarına yardımcı olabilir (91). Ayrıca, psiko-eğitim, aile terapisi ve topluluk temelli rehabilitasyon gibi yaklaşımlar da tedavinin bir parçasıdır.

c) Elektrokonvulzif Tedavi (EKT):

EKT özellikle ilaç tedavisine yanıt vermeyen veya ciddi depresif semptomlar, katatoni veya intihar riski olan şizofreni hastaları için etkili bir seçenektir (97). EKT'nin hastaların bilişsel fonksiyonları üzerinde olumsuz etkileri olabileceğine dair endişeler vardır, ancak bu genellikle geçicidir (98).

2.2.MATRİKS METALLOPROTEİNAZLAR (MMP)

2.2.1. MMP'lerin Genel Özellikleri

Makromolekül ve proteolitik enzimler tarafından oluşturulan karmaşık yapısal bir ağ olan ekstrasellüler matriks (ESM) hücrelere mekanik destek sunar, hücrelerin büyümesine yön verir ve hücrenin hareket, çoğalma, özelleşme ve yapışma gibi davranışları üzerinde etkili olur (99).

ESM'nin ana unsurları arasında proteinlere bağlı ya da hyaluronan şeklinde bağımsız glikozaminoglikanlar, kollajen gibi lifli proteinler ve fibronektin gibi yapıştırıcı glikoproteinler bulunur. Her doku ESM barındırır fakat bileşenlerin oranları ve düzenlenme şekilleri, kemikten tendona kadar çeşitli ESM yapılarına yol açar (100).

ESM'nin temel bileşenleri olan kolajen ve laminin gibi yapısal molekülleri TGF- β (Tumor Growth Factor-β) gibi önemli sinyal yolakları aracılığıyla hücre fonksiyonlarını etkilemek üzere doğrudan hücre reseptörleriyle etkileşimde bulunur (101). Ayrıca matriksi çevreleyen hücrelere bağlayan temel bir ağ oluşturur.

ESM'yi zenginleştiren glikoproteinlerin (integrin, elastin, fibronektin) ve proteoglikanların matriks içerisindeki önemli rolü özellikle su bağlama kapasitesi ve matriksi stabil hale getirme özellikleri, hücre yapışmasını ve iletişimini artırması ve esneklik sağlaması ile vurgulanmaktadır (102,103).

KBB, distroglikan ve integrinlerle hücreler arası ve hücre-matriks etkileşimlerini düzenler. Bu proteinler, hücrelerin mikroçevresel değişikliklere tepkisini yönlendirir ve onları sabitler (104).

1962'de kurbağaların metamorfozundaki rollerinin keşfi ile tanımlanan MMP-1 ile matriks metalloproteinaz ailesi çalışılmaya başlanmış, gelişimsel süreçlerde, ovülasyon, embriyo yerleşimi, morfogenez, kanser ve inflamasyonla ilgili durumlardaki rolleri merak uyandırmıştır (105).

Çinko-endopeptidaz özellikleriyle, iskelet yapılanmasından kanser gelişimine kadar fizyolojik ve patolojik durumlarda aktif rol oynayan çinko bağımlı endopeptidazların bir grubunu oluşturan MMP'ler bazal membran ve ekstraselüler matriksin neredeyse tüm bileşenlerini parçalayabilmelerinin yanısıra fibriller kollajeni ayrıştırabilme yeteneğine de sahiptirler (106).

IL-1 α / β ve TNF- α / β başta olmak üzere özellikle sitokinler ve eikanasoidler tarafından tetiklenen MMP'lerin aktiviteleri, gen transkriptasyonu, öncül enzim aktivasyonu, aktif enzimlerin salgılanması ve enzim inhibisyonu olmak üzere dört aşamada düzenlenir (105).

MMP'ler ölüm reseptörleri, büyüme faktörleri ve diğer sinyalleşme moleküllerinin etkinleşmesini kontrol ederek merkezi sinir sistemi içerisinde miyelin oluşumu, akson büyümesi, damar yeniden şekillenmesi ve doku onarımı gibi faaliyetlerde etkin bir rol üstlenirler (107).

MMP'ler ESM bileşenleri, kemokinler, sitokinler ve büyüme faktörleri üzerinden inflamatuvar hücrelerin göçünü sağlar ve inflamasyonu tetikler (108).

MMP'ler ESM unsurlarını ayrıştırarak matriksin oluşumu, dönüşümü ve tamiri yanında hücrenin çoğalması ve hareketliliğiyle ilişkilidir (99).

MMP'ler endotel hücrelerinde bulunan ekstrasellüler matriksi, bazal laminayı ve sıkı bağlantıları hedef alarak kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini artırarak nöroenflamatuar hasara yol açar (109). Hipoksi durumunda MMP'ler kan damarlarının ve beyin hücrelerinin matriks proteinlerine odaklanır, sitotoksik ve vazojenik ödem yoluyla nöronlar ile oligodendrositlerde hücre ölümüne neden olur (105).

MMP-3'ün (diğer adıyla stromelizin-1) dopaminerjik nöronlarda mikroglia aktivasyonu ile hücre ölümüne dahil olabileceği, nörodejeneratif hastalıklarda kritik etkiye sahip olabileceği belirlenmiştir (14).

2.2.2. MMP'lerin Yapısı

Matriksinler adıyla da bilinen MMP'ler ilk olarak prepro-enzim formunda sentezlenir ve çoğunlukla aktif olmayan pro-MMP şeklinde dışarıya salınır (110).

Standart bir MMP, yaklaşık 80 amino asitten oluşan başlangıç bölgesi, 170 amino asitlik belirleyici bir katalitik bölge, değişen uzunlukta bir ara peptid (bazen menteşe bölgesi olarak da adlandırılır) ve yaklaşık 200 amino asitlik bir hemopexin (Hpx) bölümüne sahiptir (9).

Bu gruba ait proteinler çinkoyu bağlamak için özgül bir motif içerirler. Çinko iyonuyla etkileşim gösteren ve üç spesifik histidini barındıran HExxHxxGxxH özelliğiyle tanınır (111).

MMP'ler aktif formda çalışmadan önce bazı kimyasal değişikliklere ihtiyaç duyarlar. Bu özellikle sistin anahtarı adı verilen mekanizma ile kontrol edilir. Bu mekanizma sistin kalıntısına çinko bağlanması sonucu oluşan motifteki histidin molekülünün koordineli şekilde çalışmasıyla oluşur (106).

MMP'lerin aktif olmadan önce bazı bölgelerde, özellikle çinko iyonu etrafında, belirli bir yapıya sahip olmaları gerekmektedir. MMP'lerin sürekli üretimi olsa da, proteinler, sistin bağını serbest bırakan veya propeptid bölgesini ayıran serbest radikaller veya enzimler tarafından aktive edilene kadar latent kalır (9).

Şimdiye dek, memelilerde belirgin özelliklere sahip 24 farklı MMP tespit edilmiştir (111). Bu MMP'lerin büyük bir kısmı hücre dışına salınırken, bazıları (membran tipi MMP, MT-MMP olarak bilinenler) hücre zarına ya transmembran bölümüyle ya da glikozilfosfatidilinozitol (GPI) bağlantısıyla tutunur (111). Hem hücre dışı ortama salınan hem de hücre zarına bağlı MMP'ler, katalitik bölgedeki çinko ile bağlantı kurarak enzimi pasif tutan bir sistin içeren bir prodomene sahiptir (112).

2.2.3. MMP'lerin Sınıflandırılması

MMP'ler, geniş metalloproteinase ailesi içerisinde yer alan metzincin alt grubuna dahildir, matriksin olarak da bilinirler. Metzincinlerin farklı dizi benzerliklerine dayalı dört ana alt kategorisi bulunmaktadır: Seralisinler, Astasinler, ADAMs'lar (A Disintegrin And Metalloproteinase) ve MMP'ler (111).

Her MMP'nin belirli substrat özgünlükleri, aktivasyon mekanizmaları ve inhibisyonları vardır, bunlar temel alınarak altı altgruba ayrılırlar:

1. Kollajenazlar : MMP-1 (Kollajenaz-1), MMP-8 (Kollajenaz-2), MMP-13 (Kollajenaz-3);
2. Jelatinazlar : MMP-2 (Jelatinaz A), MMP-9 (Jelatinaz B);
3. Stromelizinler : MMP-3 (Stromelizin-1), MMP-10 (Stromelizin-2), MMP-11 (Stromelizin-3);

4. Matrilizinler : MMP-7 (Matrilisin-1), MMP-26 (Matrilisin-2);
5. Zarla İlişkili MMP'ler (MT-MMP'ler) : MMP-14 (MT1-MMP), MMP-15 (MT2-MMP), MMP-16 (MT3-MMP);
6. Diğer MMP'ler : MMP-12 (Makrofaj elastazı), MMP-19, MMP-20 (Enamelin) gibi (113).

a) Kollajenazlar :

Kolajenazlar, sağlam üçlü heliksel bölgeleriyle bilinen ana fibriller kolajenleri (özellikle tür I, II ve III) parçalama konusunda özelleşmiş proteazlardır.

Kolajenazlar bu kolajenler üzerine etki ettiğinde, onları belirli parçalara bölerler. Elde edilen parçalar; orijinal bütün kolajen molekülünün N-terminalinden daha büyük bir bölüm (dörtte üç) ve C-terminalinden daha küçük bir bölümden (dörtte bir) oluşur (113).

Kollajenaz 1 (MMP-1): Esas olarak fibroblast kökenli olan bu enzim, endotel hücreler, monositler, makrofajlar ve kondrositler tarafından da üretilebilir. Büyüme faktörleri ve sitokinlerle uyarıldığında salgılanır.

Kollajenaz 2 (MMP-8): Özellikle lökositler tarafından üretilen bu enzim, doğuştan nötrofil polimorf çekirdekli hücrelerin depo granüllerinde mevcuttur.

Kollajenaz 3 (MMP-13): Başlıca tümör süreçlerinde üretilen bu enzim, hızlı hücre dışı matriks değişiklikleri gerektiren durumlarda, örneğin fetal kemik dokusunda rol alır (114).

b) Jelatinazlar:

MMP-2 ve MMP-9 olarak iki üyesi mevcuttur. Her iki enzim de, enzimatik çekirdeklerinde yapısal olarak fibronektine benzerlik gösteren bölümlere sahiptir. MMP-2 daha yaygındır ve fibroblastlar, deri hücreleri, kıkırdak hücreleri, kan damarı döşeme hücreleri, beyaz kan hücreleri ve kemik oluşturan hücreler gibi bir dizi hücre tarafından üretilir. Buna karşılık, MMP-9'un üretimi, özellikle deri hücreleri, belirli lökositler ve akciğerlerdeki hava keseciklerinde bulunan makrofajlarla bağlantılıdır (114).

c) Matrilzinler:

Matrilisinler, bir menteşe bölgesi ve hemopeksin benzeri bir alanın olmamasıyla diğer MMP'lerden farklıdırlar (113). Sıkça matrilizin-1 olarak adlandırılan MMP-7 tip IV kolajen, laminin ve entaktin gibi çeşitli moleküllere etki eder (115). Doğal koşullar altında, mukozal ve ekzokrin bez epitel hücreleri MMP-7 üretir. Bu enzim, antibakteriyel özelliklere sahip bir peptit olan defensini aktive etmede kritik bir role sahiptir (115).

MMP-26, aynı zamanda matrilizin-2 veya endometaz olarak da bilinir, özellikle uterus, böbrek ve plasenta gibi organlarda belirgin bir şekilde ifade edilir. Patolojik durumlar bağlamında, özellikle akciğer ve endometrium kanserlerinde saptanmıştır (116). Özel bir enzim olan matrilizin-2, kendi kendini aktive etme yeteneğine sahiptir ve tip IV kolajen, fibronektin, vitronektin ve fibrinojen gibi substratları parçalama özelliğine sahiptir. Ayrıca, MMP-9'un proenzim formunu aktive etme yeteneğine de sahiptir (116).

d) Membran tipi MMP'ler:

MT-MMP'ler hücresel protein yıkımında merkezi bir role sahip olup, hücre büyümesi, programlı hücre ölümü, hücre farklılaşması ve hareketi gibi çeşitli hücresel aktiviteleri etkiler. MMP-17 bir istisna olmakla birlikte, geri kalanı esas olarak proMMP-2'yi aktive eder.

MT-MMP ailesi, dört tip zarla bağlı enzim (MMP-14, -15, -16 ve -24) ile birlikte iki GPI ile ankore edilmiş proteazı (MMP-17 ve -25) içerir.

Bu MT-MMP'lerin tümü propeptidlerinin sonunda bir furin kesme bölgesine sahiptir, bu nedenle aktif formda ifade edildikleri söylenebilir (113).

e) Stromelizinler (SL):

Stromelizinler üç çeşittir: MMP-3 (SL-1), MMP-10 (SL-2) ve MMP-11 (SL-3). Yapı itibariyle kollajenazlarla benzerlik gösterse de ara kollajenlere etki etmezler ve daha uzun bir geçiş bölgesine sahiptirler; stromelizinler için 26 amino asit uzunluğunda, kollajenazlar için ise tipik olarak 16 amino asit uzunluğundadır. MMP-3 ve MMP-10 birbirine yapısal olarak benzerken, MMP-11 bu grubun içerisinde daha farklı bir konuma sahiptir.

MMP-3 ve MMP-10 ESM proteinlerine geniş bir ilgi gösterir (114). Stromelizin-1 ve -2, geniş substrat yelpazesine sahip olarak bilinir ve proteoglikanlar, laminin, tenasin ve bazı kollajenler dahil olmak üzere birçok bileşeni parçalar. İlginç bir şekilde, her ikisi de MMP-9 ve kollajenazların öncül formlarını aktive edebilme yeteneğine sahiptir (113). Gen lokasyonlarına baktığımızda, MMP-11'in 22. kromozomda olduğunu, diğer iki üyenin ise birçok diğer MMP ile birlikte 11. kromozomda bulunduğunu görüyoruz (9).

2.2.4. MMP-3 (Stromelizin-1)

MMP-3 ekstraselüler matrikste ve dışında bir dizi proteini parçalama yeteneğine sahiptir (117). Enzim aktivitesi ilk olarak 1974'te proteoglikanları parçalayan bir enzim olarak kıkırdağın içinde ve daha sonra tavşan fibroblastlarında tespit edildi (118). Keşif süreci içerisinde, enzime başlangıçta farklı adlar verilmiştir, ancak sonunda "stromelizin" adı kabul görmüştür (119).

İnsanlardan elde edilen bu enzimin farklı ağırlıklara (45 kDa ve 28 kDa) sahip formları olup, MMP-1 ve MMP-2 olarak da bilinen diğer metalloproteinazlardan ayırt edilmek amacıyla MMP-3 adını almıştır (119).

MMP-3, çoğu substrat için pH 5.5-6.0 aralığında en yüksek aktiviteyi gösterirken, pH 7.5-8.0 aralığında da belirgin bir aktivite gösterir, aktivitesi için kalsiyuma ihtiyaç duyar (120).

Hücreler tarafından 57 kDa büyüklüğünde bir proenzim olarak üretilip salınan MMP-3'ün başlangıcında 17 amino asitlik bir sinyal peptidi bulunur. Bunu, 82 amino asitlik bir propeptid, 165 amino asit uzunluğunda bir katalitik bölge, 25 amino asitlik prolin yoğunluklu bir bölge ve hemopexin ile vitronektine benzer özellikte 188 amino asitlik bir C-terminal bölümü ile devam eder. C-terminal bölümü genel olarak 'hemopexin' bölgesi olarak adlandırılır (119).

MMP-3 diğer stromelizinler gibi, kolajenazlara benzer yapısal yapılandırmalara sahiptir, ancak ara kolajenleri parçalamazlar. MMP-3 MMP-10'a

benzer yapı ve substrat spesifikliklerine sahipken, MMP-11 ile ayrı bir yapıya sahiptir (9).

MMP-3 metalloproteinaz doku inhibitörleriyle, ayrıca α2-makroglobulin ve ovastatin ile orantılı bir şekilde baskılanır (121). Proenzim olarak salınan MMP-3 çeşitli mekanizmalarla aktive edilir: düşük pH'da ısıya maruz kalma veya proteinazlar ile.

MMP-3; meme bezleri, plasenta, endometrium, saç folikülleri, retina, kıkırdağın hastalıklı bölgeleri, damar aterom plaklarında, aortta, solunum yollarında, mide-bağırsak hastalıklarında ve bazı kanser türlerinde saptanmıştır. Bu enzimin, matriks içi ve dışı proteinlerle doğrudan etkileşime girerek ya da diğer enzimleri uyararak matriks yenilenmesi ve doku hasarında etkin olabileceği düşünülmektedir (119).

2.2.5. MMP Etkinliğinin Düzenlenmesi

Metalloproteinazların aktivitesi gen düzeyinde ifade veya proteolitik aktivitenin kontrol edilmesi yoluyla gerçekleştirilebilmektedir.

a) Transkripsiyonel düzenlenme:

Metalloproteinazlar özellikle MMP-3, çeşitli hücre tiplerinde sürekli aktif değillerdir, fakat dış uyarıcılara tepki olarak mRNA üretimleri artabilir. MMP genlerinin ekspresyonu, bir dizi faktör tarafından tetiklenir; bu faktörler arasında büyüme faktörleri, sitokinler, onkogenler, tümör stimüle edici maddeler, hormonlar, kimyasal maddeler ve fiziksel stres bulunmaktadır.

Özellikle ultraviole B ışınlarına maruz kalındığında, deride bazı MMP genlerinin aktivitesi artar (122). Bu genlerin aktivasyonu transkripsiyon seviyesinde gerçekleşir. MMP-3'ün transkripsiyon düzenlemesi üzerine yapılan çalışmalar, büyüme faktörleri ve onkogenlerin gen ekspresyonunu nasıl kontrol ettiğini göstermektedir.

Hücreler arasındaki etkileşimler, MMP ekspresyonunu artırabilir ve bu süreçte integrinler önemli bir rol oynar. Özellikle c-Fos ve c-Jun gibi moleküller, MMP-3 gen ekspresyonunun düzenlenmesinde anahtar rol oynamaktadır. Bu proteinler, belirli

DNA sekanslarıyla etkileşime girebilen transkripsiyon faktörleri olarak tanımlanmıştır. Bu, MMP-3'ün ekspresyonunun, büyüme faktörleri ve onkogenler tarafından nasıl modüle edildiğine dair önemli bilgiler sunmaktadır (123).

b) Metalloproteinaz aktivasyonunun regülasyonu:

Metalloproteinaz mRNA'sının üretilmesi sonrası, bu enzim hızla proenzim formunda salgılanır. Aktivasyon, belirli in vitro ajanlarla gerçekleştirilebilir. Molekülün öncü bölümünün, belirli bir bölgeyle çinko iyonu arasında etkileşimde bulunduğu düşünülmektedir. MMP aktivatörlerinin etkisiyle, bu çinko bağlantısı bozulur ve MMP'nin aktif formuna dönüşümü gerçekleşir. Aktivasyon sonrası, metalloproteinaz kendi öncü bölümünü sindirebilir, sürekli aktif bir form oluşturabilir.

Plazminojen aktivatörlerinin etkinleşmesiyle oluşan plazmin, MMP'lerin doğal aktivatörüdür ve hücre membranında yer alır. Aktif stromelizin, kollajenaz aktivitesini artırabilir. Metalloproteinazların aktivitesi, enzimler ile onların inhibitörleri olan TIMP'ler (Matriks metalloproteinaz doku inhibitörü) arasındaki dengeye bağlıdır. TGF- β, bu dengede önemli bir rol oynayarak hücre dışı yapıların parçalanmasını etkileyebilir (123).

c) Doku inhibitörleri ile düzenlenme:

Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörleri (TIMP'ler), Matriks Metalloproteinazları (MMP'ler) engelleme kapasiteleri sayesinde önemli biyolojik moleküller olarak öne çıkmaktadır. TIMP'ler, kama şeklindeki yapıları sayesinde, özellikle TIMP-1'deki belirli amino asit kalıntıları aracılığıyla MMP'lerin aktif bölgelerine sıkıca oturarak bu proteinleri inhibe eder. Bu etkileşim, TIMP-1 ve MMP-3 arasında oldukça belirgindir.

MMP'deki çinkonun pozisyonunu korumak için TIMP'lerin başlangıçtaki amino asitleri ve sistein kalıntıları esastır. Bu, MMP'lerin metal iyonunu şelatlama kapasitesini etkileyebilecek değişikliklere karşı oldukça hassastır.

TIMP'lerde yapılan mutasyonlar, bu moleküllerin MMP'lerle etkileşimini değiştirebilir. Özellikle TIMP-1'deki treonin kalıntısının değiştirilmesi veya glisin eklenmesi, bu proteinin inhibisyon kapasitesini dramatik olarak etkiler. Ancak, bu

mutasyonların yanı sıra diğerleri, TIMP'lerin belirli MMP'leri tercih eden inhibitörler olarak işlev görmesini sağlar.

TIMP'lerin yapısal değişiklikleri, bu moleküllerin metal iyonlarına bağlanma yeteneklerini etkileyebilir. Son çalışmalar, bu değişikliklerin TIMP-3'ün ADAM-17'ye karşı inhibisyon kapasitesini etkilemediğini, ancak MMP inhibisyonunu zayıflattığını göstermiştir. Bu, TIMP-3'ün ADAM'ları inhibe etme mekanizmasının, MMP'ler için bilinen mekanizmadan farklı olabileceğini öne sürmektedir (9).

2.2.6. MMP'ler ve Şizofreni

Sinapslar, nöronlar arasında bilgi transferi sağlayan kritik bağlantı noktalarıdır. Bu bağlantıların yapısı, hem nöronlar arasındaki iletişimi hem de ESM ile olan etkileşimleri tarafından belirlenir. Sinaptik iletişimin dinamik doğası, bu yapıların sürekli olarak değişmesini ve uyarılara yanıt olarak adapte olmasını gerektirir. Bu adaptasyon süreçleri, sinaptik plastisite olarak adlandırılır (124).

MMP-9, nöroplastisite mekanizmalarında kilit bir role sahip olan bir moleküldür. Son on yılda, MMP-9'un sinir devrelerindeki işleyişine dair birçok çalışma yapılmıştır. Bununla birlikte, daha yakın dönemde, MMP-3'ün de beyindeki plastisite süreçlerinde önemli bir rol oynadığına dair kanıtlar ortaya konmuştur (125).

Yapılan araştırmalarda hipokampusta, MMP'lerin yaralanma sonrası sinaptik değişikliklerde etkin bir rol aldığının gösterilmesi, normal beyin fonksiyonlarında da bu moleküllerin sinaptik adaptasyon ve gelişime katkıda bulunduğunu göstermektedir. Özellikle MMP-7'nin, dendritik yapıları doğrudan etkileyerek, sinaptik plastisite üzerinde etkili olduğu tespit edilmiştir.

Beyin dokusunda, MMP-2, MMP-3 ve MMP-9 en yaygın olarak bulunan Matriks Metalloproteinazlardır (MMP'ler). Bu moleküllerin, sinirsel gelişimde ve çeşitli patolojik durumlarda önemli bir etkisi olduğu bilinmektedir. Özellikle, Kainat (KA) maruziyeti sonucu oluşan nörotoksik etkilerin MMP-3 ve MMP-9 tarafından modüle edildiği gözlemlenmiştir.

MMP-9'un, özellikle hipokampusta NMDA reseptörleri üzerindeki etkileri, sinaptik plastisitenin temel mekanizmalarından biri olarak kabul edilir. Bu, öğrenme ve hafızanın biyolojik temeli olan uzun süreli potansiyel (LTP) mekanizması ile de doğrudan ilişkilidir. Özellikle MMP-9'un eksikliği, bilişsel işlevlerde ve LTP mekanizmasında belirgin bozulmalara yol açmaktadır (126).

MMP'ler beyinde sinaptik adaptasyon, plastisite ve nöroproteksiyondaki rolü açısından kritik öneme sahiptir. Bu moleküller, beyindeki sinaptik yapıların değişiminde, öğrenme ve hafıza mekanizmalarında ve çeşitli nörolojik bozukluklarda anahtar bir role sahiptir. Bu nedenle, MMP'lerin beyindeki etkilerini daha iyi anlamak, nörolojik hastalıkların tedavisinde yeni stratejilerin geliştirilmesine yardımcı olabilir.

Sonuç olarak bu çalışma, şizofreni hastalarını cinsiyet ve yaş açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak MMP-3'ün şizofrenideki olası rolünü, cinsiyet farklılığının, klinik belirti şiddetinin ve depresyonun MMP-3 düzeyleri ile ilişkisinin araştırılmasını amaçlamıştır. Araştırmamızın birincil hipotezleri; 1) MMP-3 düzeyleri sağlıklı kontrollerden farklılık göstermektedir, 2)MMP-3 düzeyleri şizofreni hastalarında klinik belirti şiddeti ile ilişkilidir, 3)MMP-3 düzeyleri şizofreni hastalarında tedavi ile değişmektedir ve ikincil hipotezleri; 1)MMP-3 düzeyleri cinsiyet farkı ile değişmektedir, 2)MMP-3 düzeyleri şizofreni hastalarında depresif belirtiler ile ilişkilidir şeklindedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK ONAY VE ARAŞTIRMA İZİNLERİ

Bu araştırma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 30.11.2022 tarihinde 2022/387 protokol no ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu'ndan 11.01.2023 tarih ve 383 protokol no ile onay alınmıştır.

3.2. ÇALIŞMA EVRENİ

Araştırmaya, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde akut psikiyatri kliniklerinde yatarak tedavi görmekte olan, araştırma kriterlerini karşılayan, DSM-5 kriterlerine göre şizofreni tanısı almış akut alevlenme dönemindeki erkek ve kadın hastalar ile yaş ve cinsiyet bakımından hasta grubu ile eşleştirilmiş, herhangi bir ruhsal bozukluk için tanı almayan sağlıklı gönüllülerin dahil edilmesi planlanmıştır. Çalışmaya dahil edilmeden önce olgulara ve/veya yasal temsilcilerine/yakınlarına bilgi verilecek sözlü ve yazılı onayları alınmıştır.

3.3. ÖRNEKLEM SEÇİMİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde akut psikiyatri kliniklerinde yatarak tedavi görmekte olan araştırma kriterlerini karşılayan ve araştırma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmak için yazılı ve sözel onam vermiş olan, DSM-5'e göre şizofreni tanılı akut alevlenme döneminde olan 40 kadın ve 40 erkek hasta ile sosyodemografik özellikler açısından hastalarla benzer toplam 80 sağlıklı kontrolden oluşmaktadır. Çalışmaya dahil edilen 40 erkek hastadan 5'inin kan serum örneklerinin biyokimyasal analizleri sonrasında negatif nümerik

değer vermesi nedeniyle çalışma dışı bırakılmış olup, toplam 75 hasta ile 80 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 155 gönüllü çalışmaya dahil edildi.

3.3.1. Hastalar İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. Yaş aralığının 18 ile 65 olması
2. DSM-5 standartlarına uygun şekilde şizofreni teşhisi konulmuş olması
3. Projede istenen ölçüm ve değerlendirme yöntemlerine katılmaya istekli olması
4. Araştırma onay formunu bilinçli bir şekilde imzalamış olması
5. Akut alevlenme durumundaki bireyler için, eğer son tedavi oral antipsikotikle yapıldıysa en az 3 aydır ilaç kullanmamış olması, eğer depo antipsikotik tedavisi alındıysa (1 aydan uzun süreli olmayan tedaviler için) en az 6 aydır ilaç kullanmamış olması

3.3.2. Hastalar İçin Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1. Nörolojik rahatsızlık geçmişi olması (örn. epilepsi, parkinson, şiddetli kafa yaralanmaları, demans vb.)
2. Kronik inflamatuvar ya da otoimmün rahatsızlıkların (romatoid artrit, Crohn hastalığı, Ülseratif kolit, Sistemik Lupus Eritematozus gibi) olması
3. Alkol veya uyarıcı madde kullanımı olması
4. Önceki kafa yaralanması yaşantısı olması
5. Zihinsel gerilik durumu olması
6. Beden Kitle Endeksinin 30 değerinin üzerinde olması.
7. İletişimi etkileyecek ölçüde görme ve işitme probleminin olması

3.3.3. Sağlıklı Kontroller İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. Yaş aralığının 18 ile 65 arasında olması
2. Beden Kitle Endeksinin 30 değerinden düşük olması
3. Standart laboratuvar test sonuçlarının normal aralıklarda olması
4. Yapılan birebir görüşme sonucunda herhangi bir psikiyatrik ya da tıbbi rahatsızlık ve ilaç kullanımının olmadığının teyit edilmiş olması

5. Çalışma hakkında tam bilgi alındıktan sonra araştırmaya katılmak için onay vermiş olması

3.3.4. Sağlıklı Kontroller İçin Çalışmadan Dışlama Kriterleri

1. Dijital tıbbi kayıtlara göre daha önce bir psikiyatrik rahatsızlık teşhisi alınmış olmak veya psikiyatrik tedavi görmüş olmak
2. Aile geçmişinde psikiyatrik rahatsızlık ya da tedavi alma durumunun bulunması
3. Zihinsel gerilik durumuna sahip olmak
4. İletişimde engel yaratan ciddi görme ya da işitme sorunlarına sahip olmak
5. Alkol veya uyuşturucu madde kullanma sorunu yaşamak
6. Daha önce kafa yaralanması geçmişi olmak

3.4. VERİ TOPLAMA VE DEĞERLENDİRME ÖLÇEKLERİ

3.4.1. Sosyodemografik Ve Klinik Veri Formu

Araştırma ekibi tarafından oluşturulan bilgi formudur. Bu form, katılımcıların yaş, cinsiyet, öğrenim seviyesi, evlilik durumu ve ekonomik durumu gibi sosyodemografik bilgilerini yanı sıra, rahatsızlık süreleri ve hastanede kalış sayıları gibi klinik verilerini kapsar.

3.4.2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)

1987'de Stanley R. Kay, Lewis A. Opler ve Abraham Fiszbein tarafından geliştirilen PANSS ölçeği şizofreni hastalarının pozitif ve negatif semptomlarını, genel psikopatoloji semptomlarını ve tedaviye yanıtını değerlendirir (127). Ölçeğin Türkçe versiyonunun güvenilirlik ve geçerlik çalışması, Kostakoğlu ve arkadaşları (1999) tarafından gerçekleştirilmiştir (128).

3.4.3. Klinik Global İzlenim Ölçeği

Klinik Global İzlenim (CGI) Ölçeği, Guy ve ekibi (1976) tarafından, psikiyatrik hastalıkların klinik evreleri ve tedavi yanıtlarını değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Üç ana alt bölümden oluşur: Şiddet, Global İyileşme ve Yan Etki. Şiddet bölümü, hastanın semptom şiddetini; Global İyileşme bölümü, tedavi sürecindeki iyileşmeyi; Yan Etki bölümü ise tedavi esnasında ortaya çıkan yan etkileri değerlendirir. Bu çalışmada, hastaların iyileşme seviyelerini ve tedavi yanıtlarını takip etmek için CGI'nin Global İyileşme bölümü kullanılmıştır (129).

3.4.4. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği

Bu çalışmada, katılımcıların depresyon durumunu değerlendirmek amacıyla Calgary Şizofreni Depresyon Ölçeği (CŞDÖ) kullanılmıştır. CŞDÖ, şizofreni hastalarındaki depresyon semptomlarını değerlendirmek üzere tasarlanmış, güvenilir ve geçerli bir ölçektir. Ölçek, depresyon ve şizofreni semptomlarının ayırt edilmesini kolaylaştırır, bu da bu iki durumun daha iyi anlaşılmasını ve değerlendirilmesini sağlar. Ölçek, klinik ve araştırma ortamlarında depresyonun hızlı ve etkili bir şekilde değerlendirilmesi için tasarlanmış basit ve anlaşılır bir yapıya sahiptir (130).

3.5. İŞLEM

Çalışmamızda insan MMP-3 antibadi ile daha önce yüzeyi kaplanmış tabakalar içeren BT LAB (Çin) markalı ve E0907Hu katalog numaralı kit kullanılmıştır. Kit içeriğinde önerilen adımlar sırasıyla izlenerek çalışılmıştır. Deneyden yarım saat önce, tüm reaktifler oda sıcaklığına getirilmiştir. İlk olarak prosedürde anlatıldığı gibi gerekli seyreltme oranları kullanılarak tüm standart karışımları hazırlanmıştır. Hazırlanan her bir standart, belirlenen kuyucuklara, 50 µl olacak hacimde ilave edilmiştir. Düzeyleri tespit edilmesi hedeflenen örneklerden ise, belirlenen kuyulara 40 µl dağıtılmıştır. Ardından, 10 µl insan reaktivitesine sahip MMP-3 antikoru

eklenmiş ve son olarak 50 µl streptavidin-HRP eklenirken bu adımda reaksiyonun gerçekleşmesi için, kuyucuklar kit protokolünde belirtildiği ölçüde pipetaj ile homojenize edilmiş olup hemen ardından, kuyu yüzeyleri kit içeriğinde sağlanan yapışkan koruyucular ile kapatılarak 37°C'de 1 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon tamamlandıktan sonra kuyuların içindeki sıvılar çöpe dökülerek, kuyular x25 kat sulandırılarak hazırlanan yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkanmıştır. Her yıkama adımı arasında kuyu içerisindeki yıkama solüsyonları çöpe dökülüp, diğer yıkama adımına geçilmiştir. Son yıkama sonrası, kuyu diplerinde kalan sıvıların da uzaklaşması sağlanmıştır. Son adımda, reaksiyonun gerçekleşmesi için, sırasıyla 50 µl substrat A ve ardından B solüsyonu sırasıyla eklenip, tekrar koruyucu kağıt ile kapatılmış olup, 37°C'de 10 dakika boyunca karanlıkta inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon adımı tamamlanır tamamlanmaz, reaksiyonu durdurmak için her kuyucuğa 50 µl durdurma solüsyonu eklenmiştir. Bu adımda mavi rengin sarıya dönüşerek reaksiyonun başarıyla gerçekleştiği de gözlenmiştir. Ölçümler, 10 dakika içinde, kuyucukların 450 nm dalga boyundaki optik yoğunlukları spektrofotometre cihazında ölçülerek tamamlanmıştır.

3.6. İSTATİSTİK

Araştırmada değerlendirilen vakaların demografik ve klinik özellikleri betimleyici istatistiksel analizlerle (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma vb.) incelendi. Şizofreni ve kontrol grubu arasında; cinsiyet grupları arasında sayısal demografik özelliklerin ve MMP-3 değerlerinin karşılaştırılmasında normal dağılan verilerde Bağımsız Gruplar t testi, normal dağılmayan verilerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Araştırmada değerlendirilen vaka ve kontrol grubu arasında cinsiyet, medeni durum, yaşanılan yer gibi oransal veriler Ki-Kare testi ile yapıldı. Şizofreni grubunda yatış öncesi ve sonrası psikopatolojik özelliklerinin değişimi, MMP-3 değerlerinin değişimi normal dağılmayan verilerde Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi, normal dağılım gösteren verilerde Bağımlı Gruplar t testi ile incelendi. MMP-3 yaş, hastalık başlangıç yaşı ve psikopatolojik özellikler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. Tüm analizler için anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak belirlendi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu basıklık ve çarpıklık değerleriyle (±1,5) kontrol edildi. Analizlerin uygulamasında IBM SPSS 26.0 programı kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. VAKA VE KONTROL GRUBUNUN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Tablo 1: Araştırmada Değerlendirilen Vaka ve Kontrol Grubunun Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

		Vaka Grubu(VG)		Kontrol Grubu(KG)			
		n/Ort.	%/SS.	n/Ort.	%/SS.	Analiz	p
Yaş		37,48	10,76	38,07	10,50	t=-0,35	0,728
Cinsiyet	Erkek	35	46,7	40	50,0	X2=0,17	0,678
	Kadın	40	53,3	40	50,0	X2=1,98	0,576
Eğitim	İlkokul	31	41,3	25	31,3		
	Ortaokul	18	24,0	20	25,0		
	Lise	17	22,7	24	30,0		
	Lisans	9	12,0	11	13,8		
Medeni durum	Bekar	53	70,7	32	40,5	**X2=31,91**	**<0,001***
	Evli	10	13,3	44	55,7		
	Boşanmış	12	16,0	3	3,8		

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, t=Bağımsız Gruplar t testi, X2=Ki-Kare Testi, *p<0,001.

Araştırmada değerlendirilen vaka grubunun 35'inin (%46,7) erkek olduğu, 31'inin (%41,3) ilkokul, 18'inin (%24) ortaokul, 17'sinin (%22,7) lise, 9'unun (%12) lisans eğitim düzeyinde olduğu, 53'ünün (%70,7) bekar, 10'unun (%13,3) evli, 12'sinin (%16) boşanmış olduğu, kontrol grubunun 40'ının (%50) erkek olduğu, 25'inin (%31,3) ilkokul, 20'sinin (%25) ortaokul, 24'ünün (%30) lise, 11'inin (%13,8) lisans eğitim düzeyinde olduğu, 32'sinin (%40,5) bekar, 44'ünün (%55,7) evli, 3'ünün (%3,8) boşanmış olduğu bulundu.

Ki-Kare Testine göre vaka ve kontrol grubu arasında medeni durum oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklılık gösterdiği (X2=31,91, p<0,001) bulundu.

Araştırmada değerlendirilen vaka grubunun yaş ortalamalarının 37,48±10,76 kontrol grubu yaş ortalamalarının ise 38,07±10,50olduğu bulundu. Bağımsız Gruplar

t testine göre vaka ve kontrol grubu yaş ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklılık göstermediği (t=0,35, p=0,728) bulundu.

Tablo 2 : Araştırmada Değerlendirilen Vaka Grubunda Cinsiyete Göre Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

		Erkek		Kadın			
		n/Ort./Med.	%/SS./%25-75/	n/Ort./Med.	%/SS./%25-75/	Analiz	p
Yaş		34,83	10,60	39,80	10,48	**Z=-2,04**	**0,045***
Kimle yaşadığı	Yalnız	4	11,4	1	2,5	X2=2,39	0,122
	Aile	31	88,6	39	97,5		
Yaşadığı yer	Köy	0	0,0	1	2,5	X2=0,90	0,638
	İşçe	2	5,7	2	5,0		
	Şehir	33	94,3	37	92,5		
Eğitim	İlkokul	15	42,9	16	40,0	X2=3,91	0,271
	Ortaokul	11	31,4	7	17,5		
	Lise	7	20,0	10	25,0		
	Lisans	2	5,7	7	17,5		
Çalışma durumu	Çalışmıyor	31	88,6	36	90,0	X2=0,04	0,842
	Çalışıyor	4	11,4	4	10,0		
Medeni durum	Bekar	29	82,9	24	60,0	X2=4,76	0,093
	Evli	3	8,6	7	17,5		
	Boşanmış	3	8,6	9	22,5		
Çocuk	Yok	32	91,4	30	75,0	X2=3,52	0,061
	Var	3	8,6	10	25,0		
Akrabalarda psikiyatrik hastalık	Yok	21	60,0	15	37,5	X2=3,79	0,052
	Var	14	40,0	25	62,5		
İlaç tedavisi altında atak öyküsü	Yok	33	94,3	36	90,0	X2=0,47	0,495
	Var	2	5,7	4	10,0		
BMI		24,50	3,30	25,72	3,54	t=-1,53	0,130
Bel çevresi		89,1	6,7	82,9	5,3	**t=4,51**	**<0,001****
Hastalık başlangıç yaşı		22,43	6,15	23,95	7,39	t=-0,96	0,340
İlk tedavi yaşı		24,14	6,99	25,13	8,05	t=-0,56	0,577
Hastalık süresi		12,40	8,82	15,25	9,54	t=-1,34	0,185
Yatış gün sayısı		27,94	12,31	30,03	16,05	t=-0,62	0,535
Toplam hastaneye yatış sayısı		3,00	1,00-9,00	3,50	2,00-6,50	Z=-0,69	0,493
Hastane yatışından ne kadar süre önce tedaviyi bırakmış (ay)		9,00	6,00-12,00	6,00	6,00-12,00	Z=-1,21	0,211
Eş değer doz		600,00	500,00-1000,00	800,00	500,00-100,00	Z=-1,06	0,290

Ort.=Ortalama, Med.=Medyan,.SS.=Standart Sapma, t=Bağımsız Gruplar t testi, Z=Mann Whitney U testi, X2=Ki-Kare Testi, *p<0.05, **p<0,001.

Araştırmada değerlendirilen vaka grubundaki erkek vakaların yaş ortalamalarının 34,83±10,60 kadın vakaların yaş ortalamalarının ise 39,80±10,48 olduğu bulundu. Vaka grubunda yapılan Bağımsız Gruplar t testine göre kadın vakaların erkek vakalara göre yaş (t=-2,04, p=0,045) ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu bulundu. Buna ek olarak erkek vakaların kadın vakalara göre bel çevresi (t=4,51, p<0,001) ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu bulundu.

Vaka grubunda yapılan Mann Whitney U testine ve Bağımsız Gruplar t testine göre cinsiyete göre diğer demografik ve klinik özellik ortalama ve medyan değerlerinin istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklılık göstermediği bulundu.

Vaka grubunda yapılan Ki-Kare Testine göre cinsiyete göre diğer demografik ve klinik özellik oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklılık göstermediği bulundu.

Tablo 3 : Araştırmada Değerlendirilen VG'da Bulunan Katılımcıların Cinsiyete Göre Yatış Öncesi Psikopatolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Erkek		Kadın			
	Ort./Med.	SS./%25-75	Ort./Med.	SS./%25-75	Analiz	p
PANSS POZ.	29,29	3,66	30,53	3,48	t=-1,502	0,137
PANSS NEG.	21,83	3,16	25,75	4,38	**t=-4,388**	**<0,001****
PANSS GLOBAL	53,86	7,09	58,25	10,49	**t=-2,092**	**0,040***
PANSS TOTAL	104,97	11,72	114,77	13,96	**t=-3,267**	**0,002****
KGİ	6,00	6,00-6,00	6,00	6,00-6,00	Z=-1,52	0,128
CALGARY	7,29	4,29	8,73	4,20	t=-1,466	0,147

Ort.=Ortalama, Med.=Medyan, SS.=Standart Sapma, t=Bağımsız Gruplar t testi, Z=Mann Whitney U testi, *p<0.05, **p<0,001

Vaka grubunda yapılan Bağımsız Gruplar t testine göre yatış öncesi kadın vakaların erkek vakalara göre PANSS NEG. (t=-4,388, p<0,001), PANSS GLOBAL (t=-2,092, p=0,040), PANSS TOTAL (t=-3,267, p=0,002) ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu bulundu.

Tablo 4 : Araştırmada Değerlendirilen VG'da Bulunan Katılımcıların Cinsiyete Göre Yatış Sonrası Psikopatolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Erkek		Kadın			
	Ort./Med.	SS./%25-75	Ort./Med.	SS./%25-75	Analiz	p
PANSS POZ.	18,34	2,82	19,73	2,60	**t=-2,208**	**0,030***
PANSS NEG.	15,51	2,62	18,20	3,31	**t=-3,862**	**<0,001****
PANSS GLOBAL	34,06	4,95	34,15	5,96	t=-,073	0,942
PANSS TOTAL	67,91	7,59	71,83	8,14	**t=-2,141**	**0,036***
KGİ	2,00	2,00-2,00	2,00	2,00-2,00	Z=-0,68	0,498
CALGARY	6,71	2,49	5,68	1,97	**t=2,017**	**0,047***

Ort.=Ortalama, Med.=Medyan, SS.=Standart Sapma, t=Bağımsız Gruplar t testi, Z=Mann Whitney U testi, *p<0.05, **p<0,001

Vaka grubunda yapılan Bağımsız Gruplar t testine göre yatış sonrası kadın vakaların erkek vakalara göre PANSS POZ. (t=-2,208, p=0,030), PANSS NEG. (t=-3,862, p<0,001), PANSS TOTAL (t=-2,141, p=0,036) ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu bulundu.

Vaka grubunda yapılan Bağımsız Gruplar t testine göre yatış sonrası erkek vakaların kadın vakalara göre CALGARY (t=-2,017, p=0,047) ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu bulundu.

Tablo 5 : VG Yer Alan Kişilerin Yatış Öncesi ve Sonrası Psikopatolojik Özelliklerinin Değişimi

	Öncesi		Sonrası		
Tüm Vakalar	Ort./Med.	SS./%25-75	Ort./Med.	SS./%25-75	p
PANSS POZ.	29,95	3,59	19,08	2,77	**<0,001a***
PANSS NEG.	23,92	4,31	16,95	3,28	**<0,001a***
PANSS GLOBAL	56,20	9,28	34,11	5,47	**<0,001a***
PANSS TOTAL	110,20	13,79	70,00	8,08	**<0,001a***
KGİ	6,00	6,00-6,00	2,00	2,00-2,00	**<0,001b***
CALGARY	8,05	4,27	6,16	2,27	**0,001a***
ERKEKLER					
PANSS POZ.	29,29	3,66	18,34	2,82	**<0,001a***
PANSS NEG.	21,83	3,16	15,51	2,62	**<0,001a***
PANSS GLOBAL	53,86	7,09	34,06	4,95	**<0,001a***
PANSS TOTAL	104,97	11,72	67,91	7,59	**<0,001a***
KGİ	6,00	6,00-6,00	2,00	2,00-2,00	**<0,001b***
CALGARY	7,29	4,29	6,71	2,49	0,493a
KADINLAR					
PANSS POZ.	30,53	3,48	19,73	2,60	**<0,001a***
PANSS NEG.	25,75	4,38	18,20	3,31	**<0,001a***
PANSS GLOBAL	58,25	10,49	34,15	5,96	**<0,001a***
PANSS TOTAL	114,77	13,96	71,83	8,14	**<0,001a***
KGİ	6,00	6,00-6,00	2,00	2,00-2,00	**<0,001b***
CALGARY	8,73	4,20	5,68	1,97	**0,001a***

Ort.=Ortalama, Med.=Medyan, SS.=Standart Sapma, a=Bağımlı Gruplar t testi, b=Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi, *p<0,001.

Bağımlı Gruplar t Testine göre tüm vakaların yatış sonrası PANSS POZ., PANSS NEG., PANSS GLOBAL, PANSS TOTAL, CALGARY medyan değerlerinin yatış öncesi PANSS POZ (p<0,001), PANSS NEG (p<0,001), PANSS

GLOBAL(p<0,001), PANSS TOTAL (p<0,001), CALGARY (p=0,001) medyan değerlerine göre istatistiksel açıdan anlamlı seviyede azaldığı bulundu.

Bağımlı Gruplar t Testine göre erkek vakaların yatış sonrası PANSS POZ., PANSS NEG., PANSS GLOBAL, PANSS TOTAL medyan değerlerinin yatış öncesi PANSS POZ (p<0,001), PANSS NEG (p<0,001), PANSS GLOBAL(p<0,001), PANSS TOTAL (p<0,001) medyan değerlerine göre istatistiksel açıdan anlamlı seviyede azaldığı bulundu.

Bağımlı Gruplar t Testine göre kadın vakaların yatış sonrası PANSS POZ., PANSS NEG., PANSS GLOBAL, PANSS TOTAL, CALGARY medyan değerlerinin yatış öncesi PANSS POZ (p<0,001), PANSS NEG (p<0,001), PANSS GLOBAL(p<0,001), PANSS TOTAL (p<0,001), CALGARY (p=0,001) medyan değerlerine göre istatistiksel açıdan anlamlı seviyede azaldığı bulundu.

Wilcoxon İşaretli Sıralar Testine göre tüm vakaların yatış sonrası KGİ medyan değerlerinin yatış öncesi KGİ medyan değerlerine göre istatistiksel açıdan anlamlı seviyede azaldığı (p<0,001)bulundu. Buna ek olarak erkek ve kadın vakaların yatış sonrası KGİ medyan değerlerinin yatış öncesi KGİ medyan değerlerine göre istatistiksel açıdan anlamlı seviyede azaldığı (p<0,001)bulundu.

4.2. VAKA VE KONTROL GRUBUNUN MMP-3 DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Tablo 6 : Araştırmada Değerlendirilen Vaka ve Kontrol Grubunun Tedavi Öncesi MMP-3 Değerlerinin Karşılaştırılması

	VG		KG			
	Med.	%25-75	Med.	%25-75	Z	p
MMP-3	1,47	0,82-4,58	6,03	3,09-8,91	**-6,53**	**<0,001***

Med.=Medyan, Z=Mann Whitney U testi, *p<0,001.

Mann Whitney U testinde tedavi öncesi kontrol grubu katılımcıların vaka grubu katılımcılara göre MMP-3 (Z=-6,53, p<0,001) medyan değerlerinin istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu bulundu.

Tablo 7 : Araştırmada Değerlendirilen Vaka ve Kontrol Grubunun Tedavi Sonrası MMP-3 Değerlerinin Karşılaştırılması

	VG		KG			
	Med.	%25-75	Med.	%25-75	Z	p
MMP-3	0,93	0,61-1,51	6,03	3,09-8,91	**-8,57**	**<0,001***

Med.=Medyan, Z=Mann Whitney U testi, *p<0,001.

Mann Whitney U testinde tedavi sonrası kontrol grubu katılımcıların vaka grubu katılımcılara göre MMP-3 (Z=-8,57, p<0,001) medyan değerlerinin istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu bulundu.

Tablo 8 : Araştırmada Değerlendirilen Vaka Grubunun Tedavi Öncesi-Sonrası MMP-3 Değerlerinin Değişimi

	VG-Öncesi		VG-Sonrası			
	Med.	%25-75	Med.	%25-75	Z	p
MMP-3	1,47	0,82-4,58	0,93	0,61-1,51	**-3,56**	**<0,001***

Med.=Medyan, Z=Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi, * p<0,001.

Wilcoxon İşaretli Sıralar Testine göre VG-Sonrası MMP-3 medyan değerlerinin VG-Öncesi MMP-3 medyan değerlerine göre istatistiksel açıdan anlamlı seviyede azaldığı (Z=-3,56, p<0,001) bulundu.

Tablo 9 : Araştırmada Değerlendirilen Vaka ve Kontrol Grubunun Tedavi Öncesi MMP-3 Değerlerinin Karşılaştırılması

	VG				KG							
	Erkek (I)		Kadın (II)		Erkek (III)		Kadın (IV)		p			
	Med.	%25-75	Med.	%25-75	Med.	%25-75	Med.	%25-75	I-II	I-III	II-IV	III-IV
MMP-3	3,41	0,78-8,03	1,33	0,83-1,97	6,17	3,09-9,01	5,74	3,10-8,73	-	**0,006***	**<0,001****	-

Med.=Medyan, Z=Mann Whitney U testi, *p<0.05, **p<0,001.

Mann Whitney U testinde tedavi öncesi kontrol grubu erkek katılımcıların vaka grubu erkek katılımcılara göre MMP-3 (p=0,006) medyan değerlerinin istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu bulundu.

Mann Whitney U testinde tedavi öncesi kontrol grubu kadın katılımcıların vaka grubu kadın katılımcılara göre MMP-3 (p<0,001) medyan değerlerinin istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu bulundu.

Tablo 10 : Araştırmada Değerlendirilen Vaka ve Kontrol Grubunun Tedavi Sonrası MMP-3 Değerlerinin Karşılaştırılması

	VG				KG							
	Erkek (I)		Kadın (II)		Erkek (III)		Kadın (IV)		p			
	Med.	%25-75	Med.	%25-75	Med.	%25-75	Med.	%25-75	I-II	I-III	II-IV	III-IV
MMP-3	1,22	0,72-4,65	0,85	0,51-1,1,18	6,17	3,09-9,01	5,74	3,10-8,73	**0,014***	**<0,001****	**<0,001****	-

Med.=Medyan, Z=Mann Whitney U testi, *p<0.05, **p<0,001.

Mann Whitney U testinde tedavi sonrası vaka grubu erkek katılımcıların kadın katılımcılara göre MMP-3 (p=0,014) medyan değerlerinin istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu bulundu.

Mann Whitney U testinde tedavi sonrası kontrol grubu erkek katılımcıların vaka grubu erkek katılımcılara göre MMP-3 (p<0,001) medyan değerlerinin istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu bulundu.

Mann Whitney U testinde tedavi sonrası kontrol grubu kadın katılımcıların vaka grubu kadın katılımcılara göre MMP-3 (p<0,001) medyan değerlerinin istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu bulundu.

Tablo 11 : Araştırmada Değerlendirilen Vaka Grubunun Tedavi Öncesi-Sonrası MMP-3 Değerlerinin Değişimi

		VG-Öncesi		VG-Sonrası			
		Med.	%25-75	Med.	%25-75	Z	p
Erkek	MMP-3	3,41	0,78-8,03	1,22	0,72-4,65	**-2,06**	**0,039***
Kadın	MMP-3	1,33	0,83-1,97	0,85	0,51-1,1,18	**-3,05**	**0,002***

Med.=Medyan, Z=Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi, *p<0.05.

Wilcoxon İşaretli Sıralar Testine göre VG-Sonrası erkek ve kadın katılımcıların MMP-3 medyan değerlerinin VG-Öncesi erkek (Z=-2,06, p=0,039) ve

kadın (Z=-3,05, p=0,002) katılımcıların MMP-3 medyan değerlerine göre istatistiksel açıdan anlamlı seviyede azaldığı bulundu.

4.3. VAKA GRUBUNUN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ İLE MMP-3 DEĞERLERİ ARASINDAKİ KORELASYON

Tablo 12 : VG'nun Demografik ve Klinik Özellikleri ile MMP-3 Değerleri Arasındaki Korelasyon

		Tüm Vakalar		Erkekler		Kadınlar	
		Öncesi MMP-3	Sonrası MMP-3	Öncesi MMP-3	Sonrası MMP-3	Öncesi MMP-3	Sonrası MMP-3
Yaş	rho	-0,114	**-0,424**	-0,021	**-0,433**	-0,093	**-0,312**
	p	0,329	**<0,001****	0,906	**0,009***	0,568	**0,050***
BMI	rho	-0,013	-0,034	-0,015	-0,061	0,071	0,046
	p	0,914	0,774	0,932	0,730	0,664	0,778
Bel çevresi	rho	0,107	0,119	-0,049	-0,032	0,167	-0,061
	p	0,359	0,310	0,781	0,854	0,303	0,707
Hastalık başlangıç yaşı	rho	**-0,238**	**-0,290**	-0,089	**-0,345**	**-0,319**	-0,184
	p	**0,040***	**0,012***	0,612	**0,042***	**0,045***	0,256
İlk tedavi yaşı	rho	**-0,233**	**-0,330**	-0,166	**-0,444**	-0,277	-0,223
	p	**0,044***	**0,004***	0,340	**0,008***	0,084	0,167
Hastalık süresi	rho	0,079	**-0,289**	0,127	-0,294	0,093	-0,188
	p	0,502	**0,012***	0,466	0,087	0,567	0,246
Toplam hastaneye yatış sayısı	rho	0,025	-0,159	0,117	-0,179	-0,091	-0,068
	p	0,831	0,173	0,503	0,304	0,577	0,676
Hastane yatışından ne kadar süre önce tedaviyi bırakmış	rho	-0,005	-0,040	0,005	-0,166	-0,019	0,018
	p	0,965	0,731	0,979	0,341	0,909	0,910
Yatış gün sayısı	rho	0,042	-0,163	-0,079	-0,280	0,168	-0,073
	p	0,721	0,161	0,653	0,104	0,300	0,656

Rho=Spearman Korelasyon Analizi, *p<0.05, **p<0,001.

Vaka grubunda yapılan Spearman Korelasyon Analizine göre tüm vakaların tedavi öncesi MMP-3 değerleri ile hastalık başlangıç yaşı (r=-0,238, p=0,040), ilk tedavi yaşı (r=-0,233, p=0,044) değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı seviyede negatif korelasyon olduğu bulundu.

Vaka grubunda yapılan Spearman Korelasyon Analizine göre tüm vakaların tedavi sonrası MMP-3 değerleri ile yaş (r=--0,424, p<0,001), hastalık başlangıç yaşı (r=-0,290, p=0,012), ilk tedavi yaşı (r=-0,330, p=0,004) hastalık süresi (r=-0,289, p=0,012) değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı seviyede negatif korelasyon olduğu bulundu.

Vaka grubunda yapılan Spearman Korelasyon Analizine göre erkek vakaların tedavi sonrası MMP-3 değerleri ile yaş (r=--0,433, p=0,009), hastalık başlangıç yaşı (r=-0,345, p=0,042), ilk tedavi yaşı (r=-0,444, p=0,008) değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı seviyede negatif korelasyon olduğu bulundu.

Vaka grubunda yapılan Spearman Korelasyon Analizine göre kadın vakaların tedavi öncesi MMP-3 değerleri ile hastalık başlangıç yaşı değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı seviyede negatif korelasyon olduğu (r=-0,319, p=0,045) bulundu.

Vaka grubunda yapılan Spearman Korelasyon Analizine göre kadın vakaların tedavi sonrası MMP-3 değerleri ile yaş değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı seviyede negatif korelasyon olduğu (r=-0,312, p=0,050) bulundu.

4.4. VAKA GRUBUNDA PSİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLER İLE MMP-3 ARASINDAKİ İLİŞKİ

Tablo 13 : VG'da Yatış Öncesi Psikopatolojik Özellikler ile MMP-3 Arasındaki İlişki

		Tüm Vakalar	Erkekler	Kadınlar
PANSS POZ.	rho	-0,005	0,011	0,039
	p	0,963	0,952	0,810
PANSS NEG.	rho	**-0,232**	-0,241	-0,088
	p	**0,046***	0,163	0,588
PANSS GLOBAL	rho	-0,051	-0,149	0,107
	p	0,666	0,392	0,510
PANSS TOTAL	rho	-0,104	-0,114	0,087
	p	0,376	0,514	0,596
KGİ	rho	-0,045	0,097	-0,184
	p	0,701	0,580	0,255
CALGARY	rho	-0,055	0,014	-0,058
	p	0,641	0,938	0,720

Rho=Spearman Korelasyon Analizi, *p<0.05.

Vaka grubunda yapılan Vaka grubunda yapılan Spearman Korelasyon Analizine göre yatış öncesi tüm vakalar ile PANSS NEG değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı seviyede negatif korelasyon olduğu (r=-0,232, p=0,046) bulundu.

Tablo 14 : VG'da Yatış Sonrası Psikopatolojik Özellikler ile MMP-3 Arasındaki İlişki

		Tüm Vakalar	Erkekler	Kadınlar
PANSS POZ.	rho	-0,147	-0,058	-0,044
	p	0,209	0,742	0,788
PANSS NEG.	rho	**-0,267**	-0,255	-0,050
	p	**0,021***	0,140	0,760
PANSS GLOBAL	rho	0,124	0,112	0,122
	p	0,291	0,522	0,453
PANSS TOTAL	rho	-0,076	-0,032	0,027
	p	0,519	0,853	0,870
KGİ	rho	0,003	0,134	-0,004
	p	0,977	0,443	0,982
CALGARY	rho	**0,237**	**0,340**	0,087
	p	**0,041***	**0,046***	0,594

Rho=Spearman Korelasyon Analizi, *p<0.05.

Vaka grubunda yapılan Spearman Korelasyon Analizine göre yatış sonrası tüm vakaların MMP-3 değerleri ile PANSS NEG değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı seviyede negatif korelasyon olduğu (r=-0,267, p=0,021) bulundu. Buna ek olarak yatış sonrası tüm vakaların MMP-3 değerleri ile CALGARY değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı seviyede pozitif korelasyon olduğu (r=0,237, p=0,041) bulundu.

Vaka grubunda yapılan Spearman Korelasyon Analizine göre yatış sonrası erkek vakalar ile CALGARY değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı seviyede pozitif korelasyon olduğu (r=0,340, p=0,046) bulundu.

5. TARTIŞMA

Literatürde MMP-3'ün mental bozukluklar patofizyolojisinde önemli rol oynayabileceğine dair bulguların varlığından yola çıkarak yaptığımız bu çalışmamızın önemli sonucu şizofreni hastalarındaki MMP-3 düzeylerinin sağlıklı kontrollerden farklı olduğudur.

Literatürde şizofreni ve depresyonun MMP'ler ile ilişkisinin incelendiği çalışmaların daha çok MMP-9 molekülü ile yapıldığı, çalışmaların gen bazlı ve hayvan deneyleri ağırlıklı olduğu görülmüştür. Bildiğimiz kadarıyla Ordak ve ark. tarafından 2022 yılında yapılan, şizofreni hastalarında MMP-3 serum seviyelerinin araştıran çalışma dışında MMP-3'ün serum düzeyi ile şizofreni ilişkisini araştıran başka insan çalışması yoktur (131).

Çalışmamızda, şizofreni tanılı hastaların sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bekar olma sıklığının hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğunu saptadık. Literatürde, şizofreni hastalarının, özellikle erkek şizofreni hastalarının, diğer insanlara göre evlenme olasılıklarının daha düşük olduğuna dair araştırmalar bulunmaktadır (132). Ancak bazı çalışmalar, belirli şizofreni hasta gruplarının evlilik oranlarının beklenenden daha yüksek olabileceğini göstermiştir. Örneğin, Hindistan'da yapılan bir araştırma, 76 ilk epizod şizofreni hastasının %70'inin 10 yıl içerisinde evlendiğini bulmuştur (133). Türkiye'de gerçekleştirilen bir başka çalışmada ise evlilik oranları her iki cinsiyet için %40 olarak saptanmıştır (134). Şizofreni, bireylerin sosyal ve duygusal işlevselliğini etkileyen ciddi bir zihinsel sağlık bozukluğudur; bu durum, romantik ilişkiler kurma ve sürdürme kapasitelerini olumsuz etkileyebilir. Ayrıca, evlilik ve aile yaşantısının şizofreni hastaları ve eşleri için bazı zorluklara ve streslere neden olabileceği bilinmektedir. Çalışmamızın sonuçları, literatür ile uyumlu olarak, şizofreni hastalarında evlilik oranlarının düşük olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda, sağlıklı kontrol grubunda serum MMP-3 düzeyleri ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bununla birlikte, literatürde bu konuda farklı sonuçlar bildiren araştırmalar bulunmaktadır. Bir araştırmada, artan yaşla birlikte MMP-3 seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu belirtilmiştir (135). Ayrıca yaşlanmayla birlikte fibroblast hücrelerinin daha fazla MMP, özellikle MMP-1, MMP-3 ve MMP-10 salgıladığı ve bu durumun dermal

kollajende gözlemlenen yaşa bağlı değişikliklere yol açabileceği ifade edilmiştir (136). Ancak, Murawaki ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serum MMP-3 düzeyleri ile yaş arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (137). Genel olarak, yaşın serum MMP-3 seviyeleri üzerindeki etkisi hakkındaki veriler tam olarak tutarlı değilken, bazı çalışmalar yaş ile MMP-3 seviyeleri arasında bir ilişki olmadığını desteklemektedir. Çalışmamızın sonuçları da bu doğrultudadır ve sağlıklı kontrollerde MMP-3 düzeyleri ile yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda, şizofreni tanılı hastalarla sağlıklı kontrol grubu arasında tedavi öncesi MMP-3 kan serum değerleri karşılaştırıldığında, hasta grubunun MMP-3 değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde, kontrol grubundaki kadın ve erkek katılımcıların serum MMP-3 düzeyleri, hasta grubundaki kadın ve erkek katılımcılarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksektir. Ancak, hasta grubu içerisinde cinsiyete göre serum MMP-3 düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Ordak (2022) tarafından yapılan çalışmada, şizofreni hastalarının kan serum MMP-3 düzeyleri değerlendirilmiştir (131). Bu çalışmada, tedavi başlangıcında şizofreni grubunun serum MMP-3 düzeyleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Cinsiyete göre yapılan değerlendirmede ise, şizofreni grubundaki kadın katılımcıların serum MMP-3 düzeyleri, erkek katılımcılara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (131).

Hayes ve arkadaşlarının psikoz için yüksek riskli grup ve şizofreni hastalarının beyin omurilik sıvılarında (BOS'larında) MMP-3 düzeylerini incelediği çalışmada, psikoz için yüksek riskli grupta MMP-3 düzeyleri anlamlı derecede düşük saptanmıştır (138).

MMP-3 molekülünün seviyesinin araştırıldığı şizofreni dışı hastalıklarda farklı sonuçlar gösterdiği görülmüştür. Miyastenia gravis tanılı hastalarda serum MMP-3 düzeylerinin erkek hastalarda kadın hastalara ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (139). Travmatik beyin hasarı olan hastalarının BOS'larında ise MMP-3'ün kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüş (140).

Bir çalışmada Alzheimer tanısı almış hastaların kan serum ve BOS'larındaki MMP-3 ve MMP-9 düzeyleri incelenmiştir. Bu değerler, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, Alzheimer hastalarının serumundaki MMP-3 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ancak BOS'taki MMP-3 düzeyleri arasında her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Aynı çalışmada, serumdaki MMP-9 düzeylerinin Alzheimer hastalarında sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu belirlenirken, BOS'taki MMP-9 düzeylerinde anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir (141). Çalışmamızın sonuçları da literatür verisiyle uyumlu olarak, şizofreni hastalarında serum MMP-3 düzeylerinin düşük olduğunu göstermektedir. MMP-3 düzeylerinin şizofreni hastalarında anlamlı düşük izlenmesi ile şizofreni dışında bakılan hastalıklarda yüksek izlendiği çalışmaların sonuçları karşılaştırıldığında MMP-3'ün şizofrenide farklı bir biyokimyasal paterne sahip olduğunu düşündürmektedir. Bu bulgular ile MMP-3'ün şizofreni patogenezinde olası bir rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, şizofreni tanılı hastalarla kontrol grubu arasında tedavi sonrası serum MMP-3 düzeyleri karşılaştırıldığında kontrol grubunun değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu saptadık. Cinsiyete göre yapılan değerlendirme sonucunda, tedavi sonrası şizofreni tanılı kadın hastaların serum MMP-3 düzeyleri kontrol grubundaki kadınlara, şizofreni tanılı erkek hastaların serum MMP-3 düzeyleri kontrol grubundaki erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Ayrıca tedavi sonrası şizofreni tanılı erkeklerin serum MMP-3 düzeylerinin, kadınlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğunu belirledik.

Ordak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, tedavi sonrası şizofreni tanılı hastalar ile kontrol grubu arasında serum MMP-3 düzeylerinin kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada, tedavi sonrası şizofreni tanılı erkek ve kadın hastalar arasında serum MMP-3 düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (131). Literatürü incelediğimizde, çalışmamızdaki sonuçlarla uyumlu olarak tedavi sonrası serum MMP-3 düzeylerinin kontrol grubunda şizofreni tanılı hastalardan daha yüksek olduğu görülmektedir. Ancak çalışmamızda, Ordak ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak, tedavi

sonrası şizofreni tanılı kadınların serum MMP-3 düzeylerinin erkeklere kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğunu belirledik.

Çalışmamızda şizofreni tanılı hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum MMP-3 düzeyleri karşılaştırıldığında tedavi sonrası düzeylerin öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu saptadık. Cinsiyetler arası farklılık incelendiğinde tedavi sonrası değerlerin her iki cinsiyet için de tedavi öncesine göre kadın hastalarda daha belirgin olmak üzere istatistiki olarak anlamlı derecede azaldığı saptanmıştır.

Ordak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, şizofreni hastalarının tedavi öncesi serum MMP-3 düzeyleri ile tedaviye başlandıktan sonraki 4. ve 6. haftaları kapsayan üç farklı zaman dilimindeki değerler karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, tedavi başlangıcındaki MMP-3 düzeylerinin, diğer iki zaman noktasına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu, cinsiyetler arasında ise anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir (131).

Çalışmamızın bulguları, literatürle uyumludur ve antipsikotik tedavi ile şizofreni hastalarında serum MMP-3 düzeylerini düşürdüğü saptanmıştır. Ek olarak tedavi sonrası kadın hastalarda daha belirgin düşüş izlenmiştir.

Çalışmamızda, hasta grubundaki bireylerin demografik ve klinik özellikleri cinsiyete göre karşılaştırıldığında, yaş ortalaması dışındaki değişkenlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Ancak, kadın hastaların yaş ortalaması, erkek hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir.

Çalışmamızda, şizofreni hastalarının demografik ve klinik özellikleri ile serum MMP-3 düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde, erkek ve kadın hastaların tedavi sonrası serum MMP-3 değerleri ile yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir negatif korelasyon bulunduğu tespit edilmiştir. Ancak tedavi öncesinde bu korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür.

Çalışmamızda şizofreni tanılı hastaların serum MMP-3 değerleri ile bazı klinik özellikler arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası tüm hastaların serum MMP-3 değerleri ile hastalık başlangıç yaşı arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. Özellikle tedavi sonrası erkek hastaların serum MMP-3 değerleri, hem hastalık başlangıç yaşı hem de ilk tedavi yaşı ile negatif bir ilişki göstermiştir. Ancak, tedavi öncesi kadın hastalar için bu negatif korelasyon sadece hastalık başlangıç yaşı

ile sınırlıdır. Ayrıca, tedavi sonrası tüm hastaların serum MMP-3 değerlerinin hastalık süresi ile negatif bir korelasyon içerisinde olduğu belirlenmiştir. Ordak ve arkadaşlarının çalışmasında, hastaların yaşı ile MMP-3 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon görülmemiştir (131). Bizim çalışmamızda hastalık başlangıç yaşı ile MMP-3 değerleri arasında her iki cinste de negatif korelasyon saptanması MMP-3 seviyelerinin, inflamasyon süreçlerini gösteren bir belirteç olabileceğini, hastalığın daha genç yaşlarda başlamasının daha yüksek inflamasyon seviyeleri ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Yatış öncesi değerlendirmede, kadın hastaların PANSS negatif, PANSS global ve PANSS total ortalamalarının erkek hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik. Bu durum, yatış sonrasında da devam etmekte olup, kadın hastaların PANSS pozitif, PANSS negatif ve PANSS total ortalamaları erkek hastalara göre daha yüksektir. Yatış sonrasında erkek hastaların Calgary skorları kadın hastalara göre istatistiki olarak anlamı derecede yüksek saptanmıştır.

Liu ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen başka bir çalışma ise, PANSS toplam skorlarının ve alt skorlarının cinsiyetlere göre stratifikasyon yapıldığında, depresif semptomları olan ve olmayan şizofreni hastaları arasında hem erkek hem de kadın gruplarında önemli farklar olduğunu belirtmiştir (142). Bu bağlamda, cinsiyetin şizofreni hastalarının psikopatolojik özellikleri üzerindeki etkisinin daha detaylı araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz. Özellikle farklı tedavi yöntemleri ve sürelerinin bu etkileşimi nasıl etkilediği konusunda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda, şizofreni tanılı hastaların yatış öncesi ve sonrası psikopatolojik özelliklerindeki değişiklikler detaylı olarak incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, erkek, kadın ve tüm hastalar grubunda PANSS pozitif, negatif, global, total skorları ile CGI skorlarında tedavi sonrasında anlamlı bir düşüş gözlenmiştir. Bu, tedavinin bu skorlar üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Ancak Calgary skorlarına bakıldığında farklı bir tablo ile karşılaşılmıştır. Kadın ve tüm hastalar grubunda tedavi sonrası skorlarda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş tespit edilirken, erkek hastalar grubundaki düşüş istatistiki olarak anlamlı değildir. Depresif semptomların kadınlarda iyileşme gösterirken erkeklerde değişiklik olmaması erkeklerin tedavi ile daha iyi içgörü geliştirmelerine bağlı olarak depresif semptomlar gösterdiğini

düşündürmektedir. Yine de cinsiyetler arası hormonal farklılıklar, ilaca yanıt farklılıkları, sosyal faktörler gibi değişkenler gözardı edilmemelidir.

Çalışmamızda, yatış öncesi dönemde tüm şizofreni tanılı hastaların PANSS negatif skorları ile serum MMP-3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir negatif korelasyon tespit edilmiştir. Yatış sonrası değerlendirmede de tüm hastalar için serum MMP-3 düzeyleri ile PANSS negatif skorları arasında istatistiksel anlamlılıkta negatif bir korelasyon gözlemlenmiştir. Yatış sonrası, tüm hastaların ve özellikle erkek şizofreni hastalarının serum MMP-3 düzeyleri ile Calgary skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon belirlenmiştir.

Ordak ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışma, hasta grubu içerisinde serum MMP-3 düzeyinin yükseldikçe genel semptom yoğunluğunun azaldığını ortaya koymuştur (131). Hastalar cinsiyet bazında değerlendirildiğinde, bu ilişkinin sadece erkek hastalarda mevcut olduğu belirlenmiştir. Ancak kadın ve erkek hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle, bu bulgulara temkinli yaklaşılması gerektiği vurgulanmaktadır.

Bildiğimiz kadarıyla literatürde şizofreni hastalarında serum MMP-3 düzeyleri ile depresyon ilişkisini inceleyen çalışmaya yoktur. 94 intihar girişiminde bulunan hastanın BOS'larında MMP-1, MMP-3, MMP-9, çözünür CD44 (sCD44), osteopontin ve hiyaluronik asit (HA) düzeyi bakılmış ve MMP-3 düzeyleri sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadığı görülmüş (143). Miwa ve arkadaşları tarafından yapılan depresyonla komplike olan romatoid artrit hastalarında tedaviyle serum oksitosin düzeyi değişimini kontrol eden çalışmada serum MMP-3 düzeylerinin tedavi öncesi bakıldığı fakat hastaların depresyonuyla ilişkisine dair istatistiki analiz yapılmadığı görülmüştür (144).

MMP-3 molekülü ile şizofreni hastalarında literatürde yapılan çalışmalar oldukça kısıtlı olmasına rağmen, MMP ailesinin diğer molekülleri ile yapılan çalışmalar mevcuttur.

Yamamori ve arkadaşlarının çalışmasında MMP-9 düzeylerinin şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre yüksek izlendiği görülmüştür (145). MMP-9'un, şizofreninin patofizyolojisinde bir rol oynayabileceğini ve şizofreni için bir biyobelirteç olarak hizmet verebileceğini belirtmişlerdir (145).

Çalışmamızda, MMP-3 seviyeleri kadın hastalarla karşılaştırıldığında erkek hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, Ordak ve arkadaşlarının çalışmasının sonuçlarıyla uyumludur. Bizim çalışmamızda, MMP-3 seviyesi kadınlarda daha düşük ve PANNS negatif puanları kadınlarda daha yüksek bulunmuştur; bu durum, Cobo ve ekip arkadaşlarının belirttiği gibi, kadınların düşünce bozukluklarına karşı farkındalığının düşük olması ve aloji ve apatinin kadınlarda daha yaygın olması gerçeği ile ilişkilendirilebilir (146). Araştırmalar, şizofrenide negatif ve pozitif semptomların cinsiyetlere göre farklı dağılım gösterdiğini ortaya koymaktadır. Genel olarak, negatif semptomlar erkeklerde daha baskın iken, kadınlar daha belirgin affektif ve pozitif semptomlar sergilemektedir (147). Kadınlar genelde erkeklere göre daha az negatif semptom yaşarken, yaş ilerledikçe kadınlarda hem şizofreniye özgü hem de genel psikopatolojik semptomlar artış göstermektedir. Kadınlarda schneiderian semptolar daha fazlayken, erkeklerde negatif semptomlar daha fazla izlenmiştir (148).

Lindamer ve arkadaşları, erken başlangıçlı (<45 yaş) ve geç başlangıçlı (>46 yaş) diye gruplara ayrılmış, yaşları 46 ile 85 arasında değişen ayakta tedavi gören hastalar üzerinde bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada, negatif semptomların şiddeti açısından genel bir cinsiyet farklılığı gözlemlenmemesine karşın, geç başlangıçlı kadınların, erken başlangıçlı erkekler, geç başlangıçlı erkekler ve erken başlangıçlı kadınlara göre daha hafif negatif semptomlar gösterdiği tespit edilmiştir. Kadınlarda, başlangıç yaşı ile negatif semptomların şiddeti arasında negatif bir ilişki bulunmuş, fakat erkeklerde böyle bir ilişki gözlemlenmemiştir. İleri yaş gruplarında ise, kadınlarda erkeklere kıyasla pozitif semptomların şiddetinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (149). Bizim çalışmamızda hastalık başlangıç yaşları ve hastalık süresi arasında kadın ve erkek hastalarda anlamlı fark bulunmamış olup, kadın hastaların yaş ortalaması erkek hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durumun kadın hastalarda daha yüksek negatif semptom puanlarına sebep olabileceğini düşünmekteyiz. Literatürdeki bulgularla farklılıklara rağmen çalışmamızda öne çıkan bulgu negatif semptomlar ile serum MMP-3 düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğudur.

Şizofreni tanılı hastaların MMP-3 düzeyleri sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede daha düşüktür ve antipsikotik tedavi ile düşme eğilimi göstermektedir.

Buradan yola çıkarak Ordak ve arkadaşlarının çalışmasında belirtildiği gibi (131) MMP-3'ün şizofrenide potansiyel bir biyobelirteç olabileceği düşüncesindeyiz.

Çalışmamızın sonuçları, MMP-3 düzeylerinin kadın ve erkek şizofreni hastalarında, tedavi öncesinde ve sonrasında, ve PANNS skorları ile değerlendirdiğimiz semptom şiddeti arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Bu bulgular, hastalığın şiddetinin izlenmesinde MMP-3'ün önemli rolü olabileceğini düşündürmektedir.

6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Araştırmamızda, inflamatuar göstergeler olarak yalnızca rutin testlerde yer alan lökosit sayıları, bunların oranları, CRP ve albümin gibi parametreler ele alınmıştır. Diğer proinflamatuar sitokinler ve antiinflamatuar mediatörler incelenmemiştir.

İnflamatuar belirteçlerin değerlendirilmesi periferik kandan gerçekleştirilmiştir. Kan dolaşımındaki herhangi bir immün yanıtın, beyindeki durumu tam olarak yansıtmayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda biyokimyasal analiz sırasında beş erkek hastanın negatif nümerik değer gelmesi nedeniyle çalışma dışı bırakılmak zorunda kalması, hasta grubunda kadın ve erkeklerde yaşlar arasında anlamlı farklılık bulunması çalışmamızın kısıtlıklarındandır.

İncelediğimiz hastaların cinsiyet ve tedavileriyle ilişkilendirilen düşük sayılar, hastalık süreçlerindeki patogenezin aydınlatılması bağlamında MMP-3 seviyeleri hakkında daha geniş hasta gruplarını içeren ileri düzeyde bilimsel araştırmalara ihtiyacı göstermektedir.

7. SONUÇLAR

1. Şizofreni tanılı hastalarda hem yatış öncesi hem de yatış sonrası dönemde şizofreni hastalarının serum MMP-3 düzeyleri sağlıklı kontrollere göre düşüktür.
2. Şizofreni hastalarının yatış sonrası serum MMP-3 değerleri yatış öncesine göre düşüktür.
3. Yatış sonrası dönemde şizofreni tanılı kadın hastaların serum MMP-3 düzeyleri erkek hastalara göre düşüktür.
4. Şizofreni hastalarında yatış sonrası serum MMP-3 düzeyleri hem erkek hem de kadın hastalarda yatış öncesine göre azalmıştır.
5. Tüm hastalar grubunda hastalık başlangıç yaşı ile MMP-3 düzeyi arasında negatif korelasyon vardır.
6. Yatış öncesi ve yatış sonrasında tüm hastalar grubunda MMP-3 düzeyleri ile PANNS negatif skorları arasında negatif korelasyon vardır.
7. Yatış sonrasında Calgary skorları ile MMP-3 düzeyleri arasında tüm hastalar grubunda ve erkek hastalar grubunda pozitif korelasyon vardır.

8. KAYNAKLAR

1. Saha, S., Chant, D., Welham, J., & McGrath, J. (2005). A systematic review of the prevalence of schizophrenia. PLoS medicine, 2(5), e141.
2. Schultz, S. H., North, S. W., & Shields, C. G. (2007). Schizophrenia: a review. American family physician, 75(12), 1821–1829.
3. Kahn, R. S., Sommer, I. E., Murray, R. M., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., Cannon, T. D., O'Donovan, M., Correll, C. U., Kane, J. M., van Os, J., & Insel, T. R. (2015). Schizophrenia. Nature reviews. Disease primers, 1, 15067.
4. Lieberman, J. A., Drake, R. E., Sederer, L. I., Belger, A., Keefe, R., Perkins, D., & Stroup, S. (2008). Science and recovery in schizophrenia. Psychiatric services (Washington, D.C.), 59(5), 487–496.
5. Kane, J. M., & Correll, C. U. (2010). Past and present progress in the pharmacologic treatment of schizophrenia. The Journal of clinical psychiatry, 71(9), 1115–1124.
6. Tandon, R., Nasrallah, H. A., & Keshavan, M. S. (2009). Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. Schizophrenia research, 110(1-3), 1–23.
7. Van Os, J., & Kapur, S. (2009). Schizophrenia. Lancet (London, England), 374(9690), 635–645.
8. Khandaker, G. M., Cousins, L., Deakin, J., Lennox, B. R., Yolken, R., & Jones, P. B. (2015). Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. The lancet. Psychiatry, 2(3), 258–270.
9. Nagase, H., Visse, R., & Murphy, G. (2006). Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. Cardiovascular research, 69(3), 562–573.
10. Beroun, A., Mitra, S., Michaluk, P., Pijet, B., Stefaniuk, M., & Kaczmarek, L. (2019). MMPs in learning and memory and neuropsychiatric disorders. Cellular and molecular life sciences : CMLS, 76(16), 3207–3228.
11. Kim, E. M., & Hwang, O. (2011). Role of matrix metalloproteinase-3 in neurodegeneration. Journal of neurochemistry, 116(1), 22–32.
12. Bauer, N. M., Moos, C., van Horssen, J., Witte, M., van der Valk, P., Altenhein, B., Luhmann, H. J., & White, R. (2012). Myelin basic protein synthesis is regulated by small non-coding RNA 715. EMBO reports, 13(9), 827–834.
13. Momtazmanesh, S., Zare-Shahabadi, A., & Rezaei, N. (2019). Cytokine Alterations in Schizophrenia: An Updated Review. Frontiers in psychiatry, 10, 892.
14. Kim, Y. S., Kim, S. S., Cho, J. J., Choi, D. H., Hwang, O., Shin, D. H., Chun, H. S., Beal, M. F., & Joh, T. H. (2005). Matrix metalloproteinase-3: a novel signaling proteinase from apoptotic neuronal cells that activates microglia. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience, 25(14), 3701–3711.
15. Lech, A. M., Wiera, G., & Mozrzymas, J. W. (2019). Matrix metalloproteinase-3 in brain physiology and neurodegeneration. Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University, 28(12), 1717–1722.
16. Knapp, M., Mangalore, R., & Simon, J. (2004). The global costs of schizophrenia. Schizophrenia bulletin, 30(2), 279–293.
17. Sadock, B. J., Sadock, V. A., Ruiz, P., & Kaplan, H. I. (2017). Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry (10th ed.). Wolters Kluwer.
18. Tandon, R., Keshavan, M. S., & Nasrallah, H. A. (2008). Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. Schizophrenia research, 102(1-3), 1–18.
19. Sadock, B. J., & Sadock, V. A. (2007). Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry (10th ed.). Lippincott Williams & Wilkins Publishers.
20. Jobe, T. H., & Harrow, M. (2005). Long-term outcome of patients with schizophrenia: a review. Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie, 50(14), 892–900.
21. Kyziridis, T.C. (2005). Notes on the History of Schizophrenia.

22. Adityanjee, Aderibigbe, Y. A., Theodoridis, D., & Vieweg, V. R. (1999). Dementia praecox to schizophrenia: the first 100 years. Psychiatry and clinical neurosciences, 53(4), 437–448.
23. Tueth M. J. (1995). Schizophrenia: Emil Kraepelin, Adolph Meyer, and beyond. The Journal of emergency medicine, 13(6), 805–809.
24. Jablensky A. (2010). The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. Dialogues in clinical neuroscience, 12(3), 271– 287.
25. Shaw, J., & Haddock, G. (2008). Clinical Handbook of Schizophrenia.
26. Peralta, V., & Cuesta, M. J. (2011). Eugen Bleuler and the schizophrenias: 100 years after. Schizophrenia bulletin, 37(6), 1118–1120.
27. McNally K. (2009). Eugene Bleuler's four As. History of psychology, 12(2), 43–59.
28. Kendler, K. S., & Mishara, A. (2019). The Prehistory of Schneider's First-Rank Symptoms: Texts From 1810 to 1932. Schizophrenia bulletin, 45(5), 971–990.
29. Sytema, S. (2004). The Epidemiology of Schizophrenia Edited by Robin M. Murray, Peter B. Jones, Ezra Susser, Jim van Os & Mary Cannon. Cambridge: Cambridge University Press. 2003. 470 pp.
30. Köroğlu E. Psikiyatri Ders Kitabı. Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2012; 33-59.
31. McGrath, J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J. (2008). Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. Epidemiologic reviews, 30, 67–76.
32. Binbay, T., Ulaş, H., Elbi, H., & Alptekin, K. (2011). Türkiye'de Psikoz Epidemiyolojisi: Yaygınlık Tahminleri ve Başvuru Oranları Üzerine Sistematik Bir Gözden Geçirme [The psychosis epidemiology in Turkey: a systematic review on prevalence estimates and admission rates]. Turk psikiyatri dergisi = Turkish journal of psychiatry, 22(1), 40–52.
33. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators (2020). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet (London, England), 396(10258), 1204–1222.
34. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators (2015). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet (London, England), 386(9995), 743–800.
35. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators (2022). Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. The lancet. Psychiatry, 9(2), 137–150.
36. Olfson, M., Gerhard, T., Huang, C., Crystal, S., & Stroup, T. S. (2015). Premature Mortality Among Adults With Schizophrenia in the United States. JAMA psychiatry, 72(12), 1172–1181.
37. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5TH ED. American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
38. DSM and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition.
39. Gottesman, I. I., & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. The American journal of psychiatry, 160(4), 636–645.
40. Kendler K. S. (2002). Hierarchy and heritability: the role of diagnosis and modeling in psychiatric genetics. The American journal of psychiatry, 159(4), 515-518.
41. Kringlen E. (2000). Twin studies in schizophrenia with special emphasis on concordance figures. American journal of medical genetics, 97(1), 4–11.
42. Gottesman, I. I., Laursen, T. M., Bertelsen, A., & Mortensen, P. B. (2010). Severe mental disorders in offspring with 2 psychiatrically ill parents. Archives of general psychiatry, 67(3), 252–257.
43. Keshavan, M. S., Diwadkar, V. A., Montrose, D. M., Rajarethinam, R., & Sweeney, J. A. (2005). Premorbid indicators and risk for schizophrenia: a selective review and update. Schizophrenia research, 79(1), 45–57.
44. Davies, G., Welham, J., Chant, D., Torrey, E. F., & McGrath, J. (2003). A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. Schizophrenia bulletin, 29(3), 587–593.

45. Messias, E. L., Chen, C. Y., & Eaton, W. W. (2007). Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths. The Psychiatric clinics of North America, 30(3), 323–338.
46. Lewis, G., David, A.S., Andréasson, S., & Allebeck, P. (1992). Schizophrenia and city life. The Lancet, 340, 137-140.
47. Pedersen, C. B., & Mortensen, P. B. (2006). Are the cause(s) responsible for urban-rural differences in schizophrenia risk rooted in families or in individuals?. American journal of epidemiology, 163(11), 971–978.
48. March, D., Hatch, S. L., Morgan, C., Kirkbride, J. B., Bresnahan, M., Fearon, P., & Susser, E. (2008). Psychosis and place. Epidemiologic reviews, 30, 84–100.
49. Dealberto M. J. (2010). Ethnic origin and increased risk for schizophrenia in immigrants to countries of recent and longstanding immigration. Acta psychiatrica Scandinavica, 121(5), 325–339.
50. Cannon, M., Jones, P. B., & Murray, R. M. (2002). Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. The American journal of psychiatry, 159(7), 1080–1092.
51. Mäki, P.H., Veijola, J., Jones, P.B., Murray, G.K., Koponen, H., Tienari, P., Miettunen, J., Tanskanen, P., Wahlberg, K., Koskinen, J., Lauronen, E., & Isohanni, M. (2005). Predictors of schizophrenia—a review. British medical bulletin, 73-74, 1-15 .
52. Geddes, J.R., Verdoux, H., Takei, N., Lawrie, S.M., Bovet, P., Eagles, J.M., Heun, R., Mccreadie, R.G., Mcneil, T.F., O'callaghan, E., Stöber, G., Willinger, U., & Murray, R.M. (1999). Schizophrenia and complications of pregnancy and labor: an individual patient data meta-analysis. Schizophrenia bulletin, 25 3, 413-23 .
53. Kendell, R.E., Juszczak, E., & Cole, S.K. (1996). Obstetric Complications and Schizophrenia: A Case Control Study Based on Standardised Obstetric Records. British Journal of Psychiatry, 168, 556-561.
54. Dalman, C., Allebeck, P., Cullberg, J., Grunewald, C., & Köster, M. (1999). Obstetric complications and the risk of schizophrenia: a longitudinal study of a national birth cohort. Archives of general psychiatry, 56 3, 234-40 .
55. Wahlbeck, K., Forsén, T., Osmond, C., Barker, D.J., & Eriksson, J.G. (2001). Association of schizophrenia with low maternal body mass index, small size at birth, and thinness during childhood. Archives of general psychiatry, 58 1, 48-52 .
56. Cannon, T.D., Rosso, I.M., Hollister, J.M., Bearden, C.E., Sanchez, L.E., & Hadley, T. (2000). A prospective cohort study of genetic and perinatal influences in the etiology of schizophrenia. Schizophrenia bulletin, 26 2, 351-66.
57. Rosso, I.M., Cannon, T.D., Huttunen, T., Huttunen, M., Lönnqvist, J., & Gasperoni, T. (2000). Obstetric risk factors for early-onset schizophrenia in a Finnish birth cohort. The American journal of psychiatry, 157 5, 801-7.
58. Zipursky, R.B., Lambe, E.K., Kapur, S., & Mikulis, D.J. (1998). Cerebral gray matter volume deficits in first episode psychosis. Archives of general psychiatry, 55 6, 540-6.
59. Snyder, P. (1998). Neuroimaging and Behavior. Journal of Neuroimaging, 8.
60. Harrison P. J. (1999). The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. Brain : a journal of neurology, 122 (Pt 4), 593–624.
61. Kung, L., Conley, R.C., Chute, D., Smialek, J.E., & Roberts, R.C. (1998). Synaptic changes in the striatum of schizophrenic cases: A controlled postmortem ultrastructural study. Synapse, 28.
62. Roberts, R.C., Conley, R.C., Kung, L., Peretti, F.J., & Chute, D. (1996). Reduced striatal spine size in schizophrenia: a postmortem ultrastructural study. NeuroReport, 7, 1214–1218.
63. Shenton, M.E., Dickey, C.C., Frumin, M., & McCarley, R.W. (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. Schizophrenia Research, 49, 1-52.
64. Barta, P., Pearlson, G.D., Powers, R.E., Richards, S.S., & Tune, L.E. (1990). Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. The American journal of psychiatry, 147 11, 1457-62 .

65. Rapoport, J.L., Addington, A.M., Frangou, S., & Psych, M.R. (2005). The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. Molecular Psychiatry, 10, 434-449.
66. Fatemi, S.H., & Folsom, T.D. (2009). The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. Schizophrenia bulletin, 35 3, 528-48.
67. Schmidt-Kastner, R., Os, J.V., Steinbusch, H.W., & Schmitz, C. (2006). Gene regulation by hypoxia and the neurodevelopmental origin of schizophrenia. Schizophrenia Research, 84, 253-271.
68. Jaaro-Peled, H., & Sawa, A. (2020). Neurodevelopmental Factors in Schizophrenia. The Psychiatric clinics of North America, 43 2, 263-274.
69. Clarke, M.C., Tanskanen, A.J., Huttunen, M., Leon, D.A., Murray, R.M., Jones, P.B., & Cannon, M. (2011). Increased risk of schizophrenia from additive interaction between infant motor developmental delay and obstetric complications: evidence from a population-based longitudinal study. The American journal of psychiatry, 168 12, 1295-302.
70. Pearlson, G. (2000). Neurobiology of schizophrenia. Annals of Neurology, 48.
71. Howes, O.D., Kambeitz, J., Kim, E., Ståhl, D., Slifstein, M., Abi-Dargham, A., & Kapur, S. (2012). The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. Archives of general psychiatry, 69 8, 776-86.
72. Kapur, S. (2003). Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. The American journal of psychiatry, 160 1, 13-23.
73. Yang, A.C., & Tsai, S. (2017). New Targets for Schizophrenia Treatment beyond the Dopamine Hypothesis. International Journal of Molecular Sciences, 18.
74. Aghajanian, G.K., & Marek, G.J. (2000). Serotonin model of schizophrenia: emerging role of glutamate mechanisms. Brain Research Reviews, 31, 302-312.
75. Aghajanian, G.K., Foote, W.E., & Sheard, M.H. (1968). Lysergic Acid Diethylamide: Sensitive Neuronal Units in the Midbrain Raphe. Science, 161, 706 - 708.
76. Abi-Dargham, A. (2007). Alterations of serotonin transmission in schizophrenia. International review of neurobiology, 78, 133-64.
77. Coyle, J. (1996). The Glutamatergic Dysfunction Hypothesis for Schizophrenia. Harvard Review of Psychiatry, 3, 241–253.
78. Goff, D.C., & Coyle, J.T. (2001). The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. The American journal of psychiatry, 158 9, 1367-77.
79. Forchuk, C., Norman, R.M., Malla, A.K., Martin, M.L., McLean, T.S., Cheng, S., Diaz, K., McIntosh, E.M., Rickwood, A., Vos, S.H., & Gibney, C. (2009). Schizophrenia and the motivation for smoking. Perspectives in psychiatric care, 38 2, 41-9.
80. Tandon, R. (1999). Cholinergic aspects of schizophrenia. British Journal of Psychiatry, 174, 7 - 11.
81. Raedler, T.J., Bymaster, F.P., Tandon, R., Copolov, D.L., & Dean, B. (2007). Towards a muscarinic hypothesis of schizophrenia. Molecular Psychiatry, 12, 232-246.
82. Martin, L. F., & Freedman, R. (2007). Schizophrenia and the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor. International review of neurobiology, 78, 225–246.
83. Akbarian, S., Kim, J.J., Potkin, S., Hagman, J.O., Tafazzoli, A., Bunney, W.E., & Jones, E. (1995). Gene expression for glutamic acid decarboxylase is reduced without loss of neurons in prefrontal cortex of schizophrenics. Archives of general psychiatry, 52 4, 258-66.
84. Nathan, C.F. (2002). Points of control in inflammation. Nature, 420, 846-852.
85. Bauer, S., Kerr, B.J., & Patterson, P.H. (2007). The neuropoietic cytokine family in development, plasticity, disease and injury. Nature Reviews Neuroscience, 8, 221-232.
86. Deverman, B.E., & Patterson, P.H. (2009). Cytokines and CNS Development. Neuron, 64, 61-78.
87. Mayilyan, K.R., Weinberger, D.R., & Sim, R.B. (2008). The complement system in schizophrenia. Drug news & perspectives, 21 4, 200-10.
88. Levkovitz, Y., Mendlovich, S., Riwkes, S., Braw, Y., Levkovitch-Verbin, H., Gal, G., Fennig, S., Treves, I., & Kron, S. (2010). A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment

of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia. The Journal of clinical psychiatry, 71(2), 138–149.
89. Chaudhry, I.B., Hallak, J.E., Husain, N., Minhas, F.A., Stirling, J., Richardson, P., Dursun, S.M., Dunn, G., & Deakin, B. (2012). Minocycline benefits negative symptoms in early schizophrenia: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial in patients on standard treatment. Journal of Psychopharmacology, 26, 1185 - 1193.
90. Sasaki, T., Oga, T., Nakagaki, K., Sakai, K., Sumida, K., Hoshino, K., Miyawaki, I., Saito, K., Suto, F., & Ichinohe, N. (2014). Developmental expression profiles of axon guidance signaling and the immune system in the marmoset cortex: potential molecular mechanisms of pruning of dendritic spines during primate synapse formation in late infancy and prepuberty (I). Biochemical and biophysical research communications, 444 3, 302-6.
91. Lindenmayer, J. P., Grochowski, S., & Kay, S. R. (1991). Schizophrenic patients with depression: psychopathological profiles and relationship with negative symptoms. Comprehensive psychiatry, 32(6), 528–533.
92. Lindenmayer, J. P., Bernstein-Hyman, R., & Grochowski, S. (1994). Five-factor model of schizophrenia. Initial validation. The Journal of nervous and mental disease, 182(11), 631-638.
93. Bosanac, P., & Castle, D. J. (2013). Schizophrenia and depression. The Medical journal of Australia, 199(S6), S36–S39.
94. Upthegrove, R., Marwaha, S., & Birchwood, M. (2017). Depression and Schizophrenia: Cause, Consequence, or Trans-diagnostic Issue?. Schizophrenia bulletin, 43(2), 240–244.
95. Gaebel, W., & Zielasek, J. (2015). Schizophrenia in 2020: Trends in diagnosis and therapy. Psychiatry and clinical neurosciences, 69(11), 661–673.
96. Maric, N. P., Jovicic, M. J., Mihaljevic, M., & Miljevic, C. (2016). Improving Current Treatments for Schizophrenia. Drug development research, 77(7), 357–367.
97. Grover, S., Sahoo, S., Rabha, A., & Koirala, R. (2019). ECT in schizophrenia: a review of the evidence. Acta neuropsychiatrica, 31(3), 115–127.
98. Stępnicki, P., Kondej, M., & Kaczor, A.A. (2018). Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. Molecules : A Journal of Synthetic Chemistry and Natural Product Chemistry, 23.
99. Huxley-Jones, J., Foord, S. M., & Barnes, M. R. (2008). Drug discovery in the extracellular matrix. Drug discovery today, 13(15-16), 685–694.
100. Galtrey, C. M., & Fawcett, J. W. (2007). The role of chondroitin sulfate proteoglycans in regeneration and plasticity in the central nervous system. Brain research reviews, 54(1), 1–18.
101. Zacchigna, L., Vecchione, C., Notte, A., Cordenonsi, M., Dupont, S., Maretto, S., Cifelli, G., Ferrari, A., Maffei, A., Fabbro, C., Braghetta, P., Marino, G., Selvetella, G., Aretini, A., Colonnese, C., Bettarini, U., Russo, G., Soligo, S., Adorno, M., Bonaldo, P., … Bressan, G. M. (2006). Emilin1 links TGF-beta maturation to blood pressure homeostasis. Cell, 124(5), 929–942.
102. Heino J. (2007). The collagen family members as cell adhesion proteins. BioEssays : news and reviews in molecular, cellular and developmental biology, 29(10), 1001–1010.
103. Bosman, F. T., & Stamenkovic, I. (2003). Functional structure and composition of the extracellular matrix. The Journal of pathology, 200(4), 423–428.
104. Chopra, K., Baveja, A., & Kuhad, A. (2015). MMPs: a novel drug target for schizophrenia. Expert opinion on therapeutic targets, 19(1), 77–85.
105. Leppert, D., Lindberg, R. L., Kappos, L., & Leib, S. L. (2001). Matrix metalloproteinases: multifunctional effectors of inflammation in multiple sclerosis and bacterial meningitis. Brain research. Brain research reviews, 36(2-3), 249–257.
106. Curran, S., & Murray, G. I. (1999). Matrix metalloproteinases in tumour invasion and metastasis. The Journal of pathology, 189(3), 300–308.
107. Könnecke, H., & Bechmann, I. (2013). The role of microglia and matrix metalloproteinases involvement in neuroinflammation and gliomas. Clinical & developmental immunology, 2013, 914104.

108. Nissinen, L., & Kähäri, V. M. (2014). Matrix metalloproteinases in inflammation. Biochimica et biophysica acta, 1840(8), 2571–2580.
109. Rosenberg G. A. (2009). Matrix metalloproteinases and their multiple roles in neurodegenerative diseases. The Lancet. Neurology, 8(2), 205–216.
110. Nagase, H., & Woessner, J. F., Jr (1999). Matrix metalloproteinases. The Journal of biological chemistry, 274(31), 21491–21494.
111. Ethell, I. M., & Ethell, D. W. (2007). Matrix metalloproteinases in brain development and remodeling: synaptic functions and targets. Journal of neuroscience research, 85(13), 2813–2823.
112. Borkakoti N. (2004). Matrix metalloprotease inhibitors: design from structure. Biochemical Society transactions, 32(Pt 1), 17–20.
113. Lemaître, V., & D'Armiento, J. (2006). Matrix metalloproteinases in development and disease. Birth defects research. Part C, Embryo today : reviews, 78(1), 1–10.
114. Beaudeux, J. L., Giral, P., Bruckert, E., Foglietti, M. J., & Chapman, M. J. (2004). Matrix metalloproteinases, inflammation and atherosclerosis: therapeutic perspectives. Clinical chemistry and laboratory medicine, 42(2), 121–131.
115. Wilson, C. L., Ouellette, A. J., Satchell, D. P., Ayabe, T., López-Boado, Y. S., Stratman, J. L., Hultgren, S. J., Matrisian, L. M., & Parks, W. C. (1999). Regulation of intestinal alpha-defensin activation by the metalloproteinase matrilysin in innate host defense. Science (New York, N.Y.), 286(5437), 113–117.
116. Uría, J. A., & López-Otín, C. (2000). Matrilysin-2, a new matrix metalloproteinase expressed in human tumors and showing the minimal domain organization required for secretion, latency, and activity. Cancer research, 60(17), 4745–4751.
117. Chin, J. R., Murphy, G., & Werb, Z. (1985). Stromelysin, a connective tissue-degrading metalloendopeptidase secreted by stimulated rabbit synovial fibroblasts in parallel with collagenase. Biosynthesis, isolation, characterization, and substrates. The Journal of biological chemistry, 260(22), 12367–12376.
118. Sapolsky, A. I., Howell, D. S., & Woessner, J. F., Jr (1974). Neutral proteases and cathepsin D in human articular cartilage. The Journal of clinical investigation, 53(4), 1044–1053.
119. Barrett, A.J., Rawlings, N.D., & Woessner, J.F. (1998). Handbook of proteolytic enzymes.
120. Okada, Y., Nagase, H., & Harris, E. D., Jr (1986). A metalloproteinase from human rheumatoid synovial fibroblasts that digests connective tissue matrix components. Purification and characterization. The Journal of biological chemistry, 261(30), 14245–14255.
121. Enghild, J. J., Salvesen, G., Brew, K., & Nagase, H. (1989). Interaction of human rheumatoid synovial collagenase (matrix metalloproteinase 1) and stromelysin (matrix metalloproteinase 3) with human alpha 2-macroglobulin and chicken ovostatin. Binding kinetics and identification of matrix metalloproteinase cleavage sites. The Journal of biological chemistry, 264(15), 8779–8785.
122. Öztürk Ö. G. Matriks Metalloproteinaz Enzim Ailesi. aktd. 2013; 22(2): 209-220.
123. Matrisian L. M. (1990). Metalloproteinases and their inhibitors in matrix remodeling. Trends in genetics : TIG, 6(4), 121–125.
124. Lepeta, K., & Kaczmarek, L. (2015). Matrix Metalloproteinase-9 as a Novel Player in Synaptic Plasticity and Schizophrenia. Schizophrenia bulletin, 41(5), 1003–1009.
125. Vafadari, B., Salamian, A., & Kaczmarek, L. (2016). MMP-9 in translation: from molecule to brain physiology, pathology, and therapy. Journal of neurochemistry, 139 Suppl 2, 91–114.
126. Wiera, G., & Mozrzymas, J. W. (2021). Extracellular Metalloproteinases in the Plasticity of Excitatory and Inhibitory Synapses. Cells, 10(8), 2055.
127. Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophrenia bulletin, 13(2), 261–276.
128. Elif Kostakoğlu, Senar Batur ve ark. (1999). Pozitif Ve Negatif Sendrom Ölçeğinin (PANSS) Türkçe Uygulamasının Geçerlik Ve Güvenirliği (Vol. 14). Vol. 14. Türk Psikoloji Dergisi.

129. Guy, W. (1976). ECDEU assessment manual for psychopharmacology. US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs.
130. Addington, D., Addington, J., & Maticka-Tyndale, E. (1993). Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. The British journal of psychiatry. Supplement, (22), 39–44.
131. Ordak, M., Libman-Sokolowska, M., Nasierowski, T., Badyra, B., Kaczmarek, L., Muszynska, E., & Bujalska-Zadrozny, M. (2023). Matrix metalloproteinase-3 serum levels in schizophrenic patients. International journal of psychiatry in clinical practice, 27(1), 1–7.
132. Thara, R., & Srinivasan, T. N. (1997). Outcome of marriage in schizophrenia. Social psychiatry and psychiatric epidemiology, 32(7), 416–420.
133. Tomás, C. C., Oliveira, E., Sousa, D., Uba-Chupel, M., Furtado, G., Rocha, C., Teixeira, A., Ferreira, P., Alves, C., Gisin, S., Catarino, E., Carvalho, N., Coucelo, T., Bonfim, L., Silva, C., Franco, D., González, J. A., Jardim, H. G., Silva, R., Baixinho, C. L., … Rama, L. (2016). Proceedings of the 3rd IPLeiria's International Health Congress : Leiria, Portugal. 6-7 May 2016. BMC health services research, 16 Suppl 3(Suppl 3), 200.
134. GÜZ, H. Schizophrenia and Gender: Age At Onset and Sociodemographic Attributes. TURKISH JOURNAL CLINICAL PSYCHIATRY, 3(1), 27-33.
135. Manicourt, D. H., Fujimoto, N., Obata, K., & Thonar, E. J. (1994). Serum levels of collagenase, stromelysin-1, and TIMP-1. Age- and sex-related differences in normal subjects and relationship to the extent of joint involvement and serum levels of antigenic keratan sulfate in patients with osteoarthritis. Arthritis and rheumatism, 37(12), 1774–1783.
136. Freitas-Rodríguez, S., Folgueras, A. R., & López-Otín, C. (2017). The role of matrix metalloproteinases in aging: Tissue remodeling and beyond. Biochimica et biophysica acta. Molecular cell research, 1864(11 Pt A), 2015–2025.
137. Murawaki, Y., Ikuta, Y., Okamoto, K., Koda, M., & Kawasaki, H. (1999). Serum matrix metalloproteinase-3 (stromelysin-1) concentration in patients with chronic liver disease. Journal of hepatology, 31(3), 474–481.
138. Hayes, L. N., Severance, E. G., Leek, J. T., Gressitt, K. L., Rohleder, C., Coughlin, J. M., Leweke, F. M., Yolken, R. H., & Sawa, A. (2014). Inflammatory molecular signature associated with infectious agents in psychosis. Schizophrenia bulletin, 40(5), 963–972.
139. Helgeland, G., Petzold, A., Luckman, S. P., Gilhus, N. E., Plant, G. T., & Romi, F. R. (2011). Matrix metalloproteinases in myasthenia gravis. European neurology, 65(1), 53–58.
140. Grossetete, M., Phelps, J., Arko, L., Yonas, H., & Rosenberg, G. A. (2009). Elevation of matrix metalloproteinases 3 and 9 in cerebrospinal fluid and blood in patients with severe traumatic brain injury. Neurosurgery, 65(4), 702–708.
141. Horstmann, S., Budig, L., Gardner, H., Koziol, J., Deuschle, M., Schilling, C., & Wagner, S. (2010). Matrix metalloproteinases in peripheral blood and cerebrospinal fluid in patients with Alzheimer's disease. International psychogeriatrics, 22(6), 966–972.
142. Liu, R., Fang, X., Yu, L., Wang, D., Wu, Z., Guo, C., Teng, X., Ren, J., & Zhang, C. (2022). Gender Differences of Schizophrenia Patients With and Without Depressive Symptoms in Clinical Characteristics. Frontiers in psychiatry, 12, 792019.
143. Ventorp, F., Barzilay, R., Erhardt, S., Samuelsson, M., Träskman-Bendz, L., Janelidze, S., Weizman, A., Offen, D., & Brundin, L. (2016). The CD44 ligand hyaluronic acid is elevated in the cerebrospinal fluid of suicide attempters and is associated with increased blood-brain barrier permeability. Journal of affective disorders, 193, 349–354.
144. Miwa, Y., Furuya, H., Yanai, R., Kasama, T., & Sanada, K. (2018). Is the serum oxytocin level altered by treatment in rheumatoid arthritis patients complicated with depression?. European journal of rheumatology, 5(1), 22–26.

145. Yamamori, H., Hashimoto, R., Ishima, T., Kishi, F., Yasuda, Y., Ohi, K., Fujimoto, M., Umeda-Yano, S., Ito, A., Hashimoto, K., & Takeda, M. (2013). Plasma levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in treatment-resistant schizophrenia treated with clozapine. Neuroscience letters, 556, 37–41.
146. Cobo, J., Nieto, L., Ochoa, S., Pousa, E., Usall, J., Baños, I., González, B., Ruiz, I., Insight Barcelona Research Group, & Ruiz, A. I. (2016). Insight and gender in schizophrenia and other psychoses. Psychiatry research, 243, 268–277.
147. Leung, A., & Chue, P. (2000). Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum, 401, 3–38.
148. Gur, R. E., Petty, R. G., Turetsky, B. I., & Gur, R. C. (1996). Schizophrenia throughout life: sex differences in severity and profile of symptoms. Schizophrenia research, 21(1), 1–12.
149. Lindamer, L. A., Lohr, J. B., Harris, M. J., McAdams, L. A., & Jeste, D. V. (1999). Gender-related clinical differences in older patients with schizophrenia. The Journal of clinical psychiatry, 60(1), 61–69.