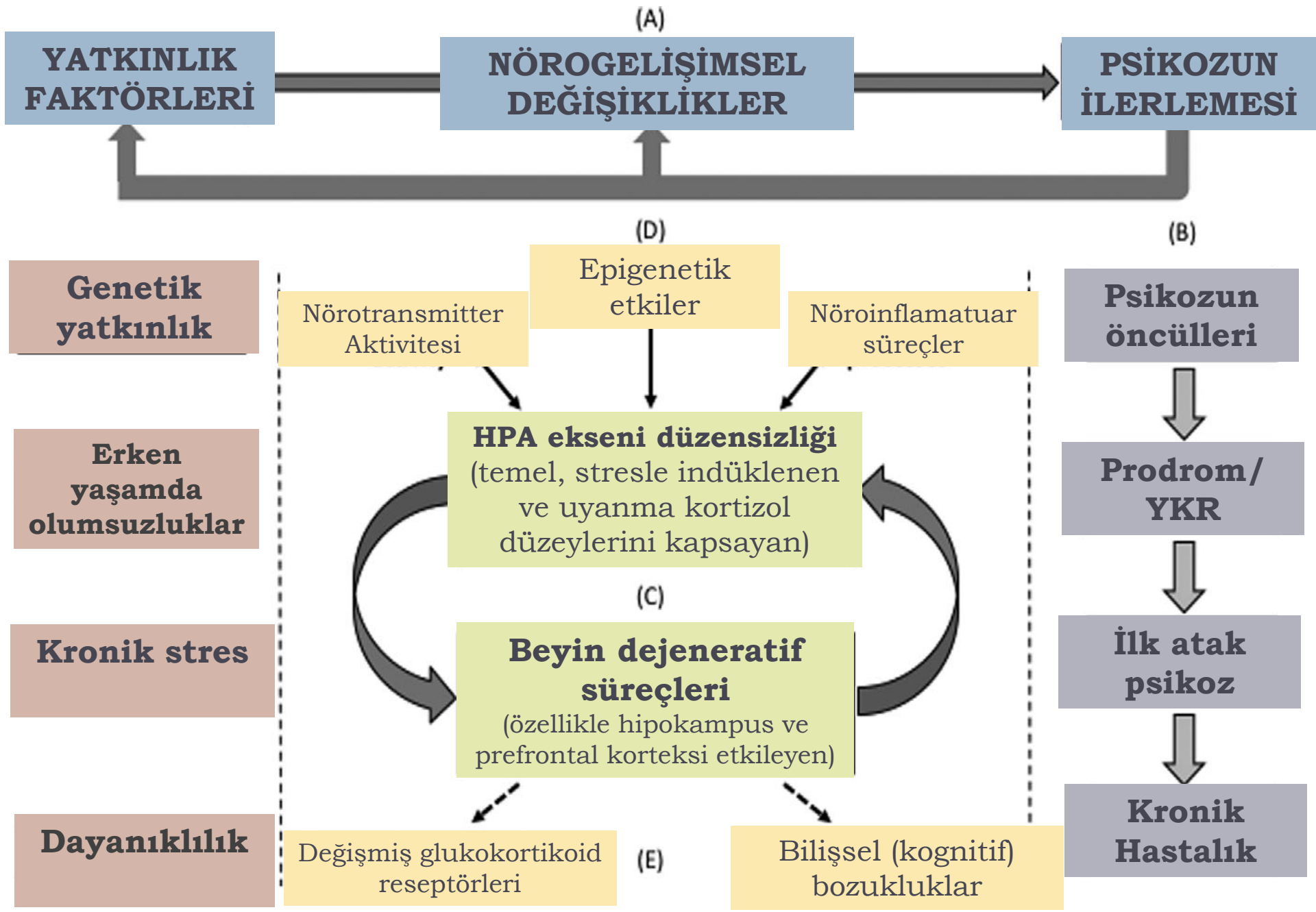


Şizofrenide Stres-Diatez Modeli Kapsamında Genetik Yatkınlık ve Biyokimyasal Stres Belirteçleri

Prof. Dr. Aslı Sarandöl

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD



-
- ▶ Şizofreni için yeni genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), her biri yalnızca zayıf etkiye sahip olan tek nükleotid polimorfizmlerinden (SNP) oluşan toplam 145 genetik risk lokusu ortaya koymuştur ⁽¹⁾
 - ▶ Bununla birlikte, şizofrenide yaklaşık 8.300 SNP'nin ortak riskin yalnızca %32'sine katkıda bulunduğu tahmin edilmektedir ⁽²⁾
 - ▶ Bu bulgu, genetik altyapıya ek olarak **çevresel faktörlerin de patofizyolojik süreçlerin temelinde yer alabileceğini** düşündürmektedir

1. Pardinas et al. Nature Genetics | VOL 50 | MARCH 2018
| 381-389

2. Ripke et al. Nature Genetics. 2013 Oct;45(10):1150-9

-
- ▶ **Perinatal stresle ilişkili epigenetik değişikliklerin, şizofreni ve bipolar bozuklukla ilişkili olanlar da dahil (CACNA1C, DISC1 ve COMT gibi), birçok gende ortaya çıktığı ileri sürülmüştür.**
 - ▶ **Bu nedenle stresin gen ifadesi üzerindeki etkisini yalnızca tek genler bazında değil, tüm genom çapında incelemek; stresin şizofrenide gen ekspresyonunu nasıl değiştirdiğini anlamak açısından önemlidir.**

-
- **Nöral yatkınlık-stres modeli psikososyal stresin zaten var olan bir biyolojik ya da nörogelişimsel yatkınlık üzerine etki ederek şizofreni belirtilerini tetiklediğini ileri sürmektedir**

-
- ▶ **Psikoz yaşayan bireyler, geçmişte veya şu anda psikiyatrik bir durumu olmayan kişilere kıyasla çocukluk döneminde daha sık ve **daha ağır istismara** maruz kaldıklarını bildirmekte**
 - ▶ **Klinik ve temel bilim araştırmaları şizofreninin birden fazla etkileşimli etmen sonucu ortaya çıkan bir bozukluk olduğunu göstermekte**
 - ▶ **Bu etmenlerin merkezinde, özellikle gelişimsel açıdan hassas dönemlerde karşılaşılan **stres** yer almaktadır.**

-
- ▶ Ergenlik öncesi dönemde hipokampustaki parvalbumin içeren interneuronlar (PVI'lar) savunmasızdır ve bu dönemde maruz kalınan **yoğun stres**, bu hücrelerin ölümü de dahil olmak üzere patolojik değişikliklere yol açabilir.
 - ▶ Stresin bu düzeyde bir etki yaratabilmesi için ya oldukça şiddetli olması ya da bireyin stres düzenleme kapasitesindeki yetersizlik nedeniyle daha şiddetli biçimde deneyimlenmesi gerekmektedir.

-
- ▶ Şizofreni hastalarında en yaygın postnatal stres etmeni **duygusal ihmaldir**; ancak fiziksel istismar ve fiziksel ihmal oranlarının da anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir
 - ▶ İlk atak şizofreni hastalarında çocukluk çağı ihmaline maruz kalmanın **sosyal bilişte bozulma ve daha zayıf sözel öğrenme için bir yordayıcı** olduğu

Larsson S et al. Compr. Psychiatry 54, 123–127. doi: 10.1016/j.comppsy.2012.06.009
Popovic D et al. Front. Neurosci., 21 March 2019. Sec Neuropharmacology. Volume 13 - 2019 |

Erken yaşam stresörleri

- ▶ HPA ekseninde uzun dönemli değişikliklere yol açabilmekte
 - ▶ HPA eksenini, glukokortikoidlerin immün ve inflamatuvar tepkiler üzerindeki etkileri aracılığıyla bağışıklık tepkilerini etkiler
 - ▶ Hem anormal glukokortikoid işlevi hem de artmış inflamatuvar belirteçler (ör. sitokinler ve C-reaktif protein), ilk atak psikozu olan hastalarda ve bipolar bozuklukta bildirilmiştir
- ▶ (Potvin et al., 2008; Hope et al., 2009; Mondelli et al., 2010a; Mondelli et al., 2011).

Pruessner M et al. Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 73(2017): 191-2018

-
- ▶ **Psikotik bozukluklar, nörobiyolojik mekanizmaları tam olarak belirlenememiş, heterojen sendromlar grubu**
 - ▶ **İlk atak psikozun (İAP) başlangıcından önce, periferik düzeyde ve MSS' de artmış sistemik **proinflamatuvar** ve **prooksidatif** durum da dahil olmak üzere, altta yatan birçok biyolojik süreç yıllar içinde gelişir**

-
- ▶ Psikozun bir kısmı için oksidatif stres ve inflamasyonla ilişkili etmenlerin olduğu, muhtemelen bağışıklık sisteminin düzensiz işlemesine bağlı homeostatik sinyal bozukluğunun sonucu olabileceği düşünülmekte
 - ▶ GWAS ve postmortem çalışmalar, bağışıklık sistemi düzensizliğinin hastalığın temel bir özelliği olabileceğini düşündürmektedir

-
- ▶ 3002 İAP hastası ve 2806 sağlıklı kontrol
 - ▶ Oksidatif ve inflamatuvar parametreler
 - ▶ Sağlıklı kontrollere kıyasla İAP hastalarında daha **düşük antioksidan kapasite** ve genellikle proinflamatuvar kabul edilen üç belirteç olan **Hcy, IL-6 ve TNF- α** düzeylerinin daha yüksek olduğu bulundu.

Oksidatif stres-inflamasyon-şizofreni

- ▶ Hangi etmenlerin duruma özgü olduğu (**akut dönem, ilk atak ya da erken evreler**) ve hangilerinin daha kalıcı olup psikozun bir özelliğini yansıttığı net değil
- ▶ Miller ve Goldsmith'in meta-analizleri IL-6 düzeylerinin «**durum belirteci**» olabileceğini öne sürmüştür.
- ▶ IL-6 düzeylerindeki artışlar yalnızca şizofreni ya da psikozun akut dönemlerinde değil, aynı zamanda bipolar bozukluğun ve majör depresyonun akut dönemlerinde de ortaya çıkmaktadır.

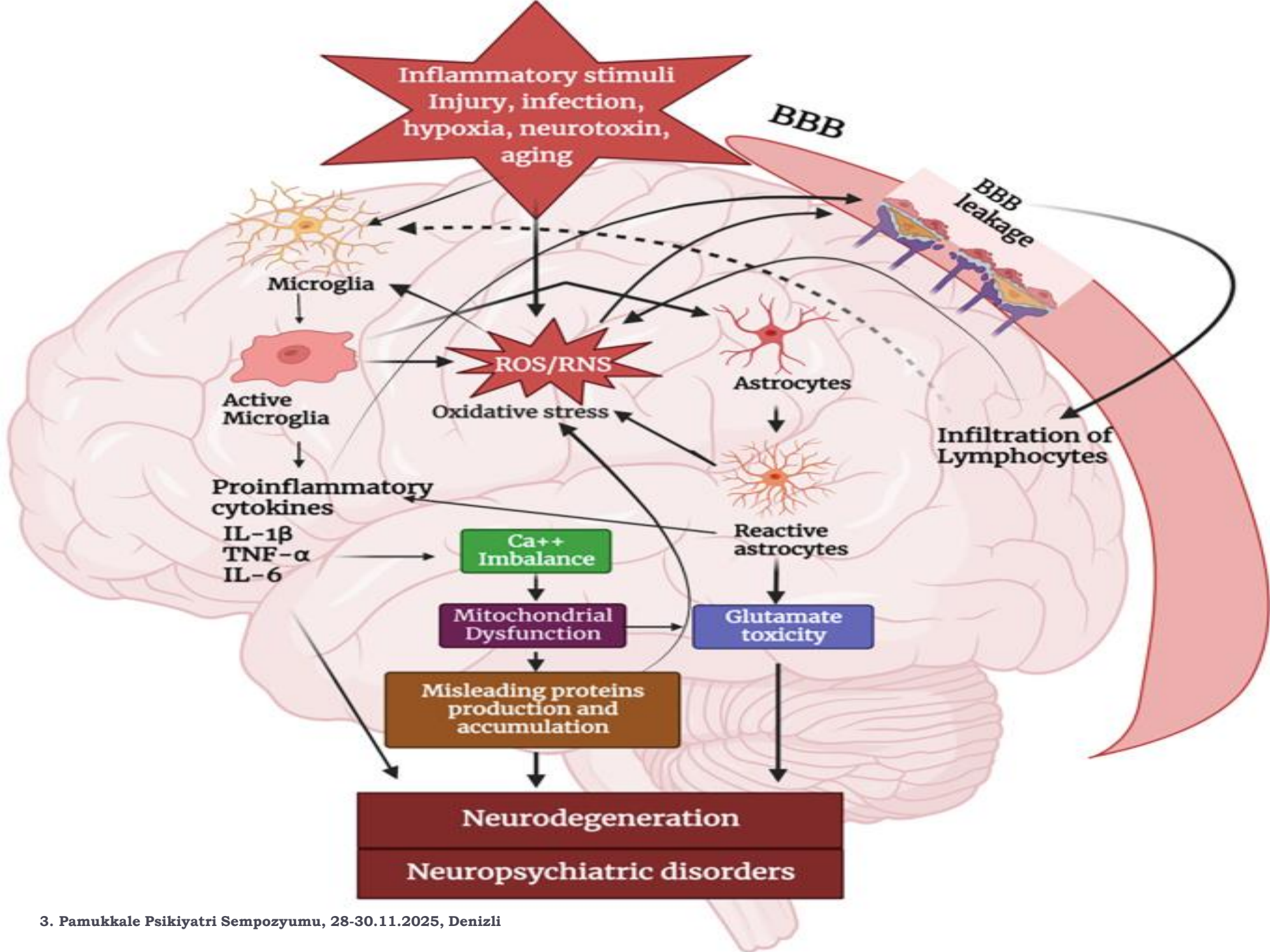
-
- ▶ **IL-1 β ve IL-6'nın sinaptik plastisite, nöroenez ve nöromodülasyonda merkezi bir rol oynadığı gösterilmiştir**
 - ▶ **İAP hastaları ve sağlıklı kontroller ile yapılan bir pilot çalışma, artmış inflamasyon parametreleri (IL-8 ve IL-6) ile bilişsel bozulmalar arasında negatif bir ilişki bulmuştur; bu da immün belirteçlerin bilişsel işlevle ilişkili olduğunu göstermektedir**

-
- ▶ İAP hastalarında kontrol gruplarına kıyasla tutarlı biçimde yüksek bulunduğu bildirilen TNF- α düzeyleri akut alevlenme belirtileri kontrol altına alındıktan sonra da yüksek kalmakta ⁽¹⁾
 - ▶ TNF- α 'yı psikozun bir **özellik (trait) belirteci** olarak değerlendirmekte? ⁽²⁾
 - ▶ Psikoz açısından yüksek riskli bireylerde sağlıklı kontrollere kıyasla IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-8, CRP gibi pek çok **pro-inflamatuvar** madde anlamlı şekilde yüksek bulunmuş

1. Manu P et al. World Psychiatry. 2014;13:189–192

2. Capuzzi E et al. Neurosci Biobehav Rev. 2017;77:122–128

-
- ▶ **IL-6**, PYY olan bireylerde sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek ve psikozun prodromal (öncül) döneminde önemli bir rol oynayabilir.
 - ▶ Şizofrenide IL-6 yükselmesinin daha önce hem İAP döneminde hem de akut alevlenmelerde görüldüğü bilinmekte ve tedavi sonrası düzeyleri azalabiliyor. Bu yüzden IL-6 genellikle bir “**durum belirteci**” olarak kabul ediliyor



Oksidatif Stres ve Şizofreni

- ▶ Şizofreni, karmaşık ve heterojen bir ruhsal bozukluk-altta yatan çok sayıda biyolojik yolakla ilişkili
- ▶ Bu yolaklar birbirine bağlayan ortak bir faktör oksidatif stres (OS)
- ▶ OS'in şizofreninin birincil nedeni mi yoksa çevresel etmenler veya uzun süreli tedavi etkisiyle ikincil olarak mı ortaya çıktığı konusunda bir görüş birliği bulunmamakta???
- ▶ Patogeneizde kritik bir rol oynadığı kabul edilmekte

Oksidatif Stres ve Şizofreni

- MSS nöronları, glikoz, oksijen ve ATP' nin birincil tüketicilerinden
- Membran potansiyellerinin korunması, nörotransmitter sentezi ve postnatal gelişimde sinaptik bağlantıların yeniden yapılandırılması ile sinaptik plastisiteyi sağlamak için gerekli
- Tüm bu süreçler, nöronların OS'e karşı aşırı duyarlılığını sağlar.

-
- ▶ **OS duyarlılığı faktörlerine sahip olan nöronlar, son derece zayıf antioksidan korunmaya sahiptir.**
 - ▶ **Nöronlardaki katalaz içeriği, hepatositlere kıyasla 50 kat daha azdır.**
 - ▶ **Ayrıca indirgenmiş glutatyon (GSH) içeriği, diğer hücrelere göre yaklaşık %50 daha düşüktür.**

Oksidatif Stres ve Şizofreni

- Fetal beyinde OS; ilişkili genlerin ekspresyonunda artışa ve kritik nörogelişimsel genlerin ekspresyon profilinde ise azalmaya yol açmaktadır
- OS ve şizofreni ile ilişkili diğer çevresel etmenler arasında prenatal ve postnatal dönemde proteinden yetersiz beslenme ve hipoksi yer almakta
- Prenatal D vitamini eksikliğinin, oksidatif fosforilasyon ve redoks dengesi de dahil olmak üzere birçok biyolojik yolda gen ekspresyonunu değiştirdiği gösterilmiştir

Eyles D et al. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, vol. 103, no. 3-5, pp. 538-545, 2007.
Ermakov EA et al. Oxidative Medicine and Cellular Longevity Volume 2021, Article ID 8881770, 37 pages

Oksidatif Stres ve Şizofreni

- ▶ Maternal immün yanıtların aktivasyonu, sitokin ve ROS sentezini artırır ve bu durum fetal beyinde inflamatuvar yanıtları tetikler.
- ▶ İnflamatuvar yanıtların yanı sıra, ROS nöronların hücre membranlarını etkileyerek dopamin, glutamat ve GABA gibi şizofreni patogeneğinde kritik rol oynayan n romediyat rlerin iletimini bozar.
- ▶ Böylece, maternal enfeksiyonlar, obezite, diyabet, alkol alımı ve diğ r faktörler, fetal beyinde OS'in gelişmesine yol açar; bu durum yetişkinlikte şizofreni gelişiminin öngörücüsü olabilir.

Oxidative–antioxidative systems and their relation with serum S100 B levels in patients with schizophrenia: Effects of short term antipsychotic treatment

- ▶ Çalışmaya DSM-IV tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış 40 hasta ve 35 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir.
- ▶ Beyin hasarını değerlendirmek amacıyla serum S100 B düzeyleri belirlenmiştir. Oksidatif durumu incelemek için plazma malondialdehit (MDA) düzeyleri ve eritrositlerin (RBC) oksidasyona duyarlılığı ölçülmüştür. Antioksidan savunmayı değerlendirmek amacıyla plazma vitamin E ve C, serum total karotenoid düzeyleri, toplam antioksidan kapasite, RBC süperoksit dismutaz (SOD) ve tam kan glutatyon peroksidaz aktiviteleri antipsikotik tedavi öncesi ve 6 hafta sonrası belirlenmiştir.
- ▶ Şizofreni grubunda plazma **MDA ve serum S100 B düzeyleri ile RBC-SOD aktivitesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek** bulunmuştur. Tedavi, oksidatif-antioksidatif sistem parametreleri veya serum S100 B düzeylerini değiştirmemiştir. Negatif semptomlu hastalarda **S100 B düzeyleri, pozitif semptomlu hastalar ve kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek** bulunmuştur. Negatif semptomlu hastalarda 6 haftalık tedavi sonrası **S100 B düzeylerinde anlamlı bir azalma** gözlenmiştir.

Regular Article

First-episode psychosis is associated with oxidative stress: Effects of short-term antipsychotic treatment

Asli Sarandol, MD,^{1*} Emre Sarandol, MD,² Hacer Ebru Acikgoz, MD,² Salih Saygin Eker, MD,¹ Cengiz Akkaya, MD¹ and Melehat Dirican, MD²

- ▶ Çalışmaya FEP yaşayan 29 hasta ve 25 sağlıklı kontrol dahil edildi. Oksidatif durumu incelemek için plazma malondialdehit (MDA) düzeyleri, kırmızı kan hücrelerinin okside olma eğilimi, apolipoprotein B içeren lipoproteinlerin oksidasyonu ve okside olma eğilimi (apo B-bazal MDA ve apo B-ΔMDA) belirlendi. Antioksidatif savunmayı değerlendirmek için serum toplam antioksidan kapasite, ürik asit, albümin, total bilirubin ve vitamin E düzeyleri ile serum paraoksonaz/arylesteraz, tam kan glutatyon peroksidaz (GPx) ve kırmızı kan hücresi süperoksit dismutaz (SOD) aktiviteleri, FEP hastalarında tedavi öncesi ve 6 hafta sonrası ölçüldü
- ▶ .
- ▶ **Bulgular**
- ▶ FEP grubunda **plazma MDA ve apo B-bazal MDA düzeyleri ile kırmızı kan hücresi SOD aktivitesi anlamlı olarak daha yüksek, serum arilesteraz ve tam kan GPx aktiviteleri ise daha düşük bulundu;** sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıydı. Tedavi sonrası oksidatif ve antioksidatif sistem parametrelerinde (artmış vitamin E düzeyleri dışında) anlamlı bir değişiklik gözlenmedi.

Coronary artery disease risk factors in patients with schizophrenia: effects of short term antipsychotic treatment

Journal of Psychopharmacology
21(8) (2007) 857-863
© 2007 British Association
for Psychopharmacology
ISSN 0269-8811
SAGE Publications

- ▶ Çalışmaya DSM-IV tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış 40 hasta ve 35 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir.
- ▶ Şizofreni grubunda serum **paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri anlamlı düzeyde düşük, Δ -malondialdehit düzeyleri ise anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.** Diğer parametrelerde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tedavinin altıncı haftasından sonra şizofreni grubunda vücut kitle indeksi, trigliserid ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeyleri anlamlı olarak artmıştır. Bu artışlar yalnızca atipik antipsikotik kullanan hastalarda gözlenmiş, tipik veya uzun etkili antipsikotik kullanan hastalarda saptanmamıştır.
- ▶ Bu bulgular, şizofreni hastalarında azalmış paraoksonaz aktivitesi ve artmış lipoprotein oksitlenebilirliği ile ilişkili olarak KAH riskinin arttığını düşündürmektedir.
- ▶
- ▶ **Sonuç**
- ▶ Bu çalışmanın sonuçları, şizofreni hastalarının, azalmış serum paraoksonaz aktivitesi ve apo B içeren lipoproteinlerin artmış okside olabilirliği ile ilişkili olarak koroner arter hastalığı (KAH) açısından artmış bir riske sahip olabileceğini düşündürmektedir.

RESEARCH ARTICLE

Antipsychotic-Treated Schizophrenia Patients Develop Inflammatory and Oxidative Responses Independently From Obesity: However, Metabolic Disturbances Arise From Schizophrenia-Related Obesity

Emre Sarandol¹ | Asli Sarandol² | Sener Mercan² | Salih Saygin Eker² | Esma Surmen-Gur¹

¹Medical Faculty, Departments of Medical Biochemistry, Bursa Uludag University, Bursa, Turkey | ²Medical Faculty, Departments of Psychiatry, Bursa

► Obez (n = 40) ve obez olmayan (n = 40) antipsikotik tedavisi alan hastalarda değerlendirildi ve yaş ve BKİ açısından eşleştirilmiş kontrol gruplarıyla (n = 80) karşılaştırıldı.

► **Bulgular:** Şizofreni hastalarında, kendi kontrollerine kıyasla **leptin, TNF- α , adiponektin, visfatin, resistin, P-selektin, NPY, BDNF, CD40-L, MCP-1 ve malondialdehit düzeyleri daha yüksek; IL-6, ghrelin, neopterin ve E vitamini düzeyleri daha düşüktü ($p < 0.001$). Toplam antioksidan kapasite, obez hastalarda obez olmayan hastalara göre daha yüksekti ($p < 0.01$). A vitamini ve paraoksonaz düzeyleri arasında fark yoktu. Yüksek duyarlılıklı CRP düzeyleri, obez kontrollere kıyasla obez olmayan kontrollerde ($p < 0.05$) ve obez hastalarda obez olmayan hastalara kıyasla ($p < 0.001$) daha yüksek bulundu.**

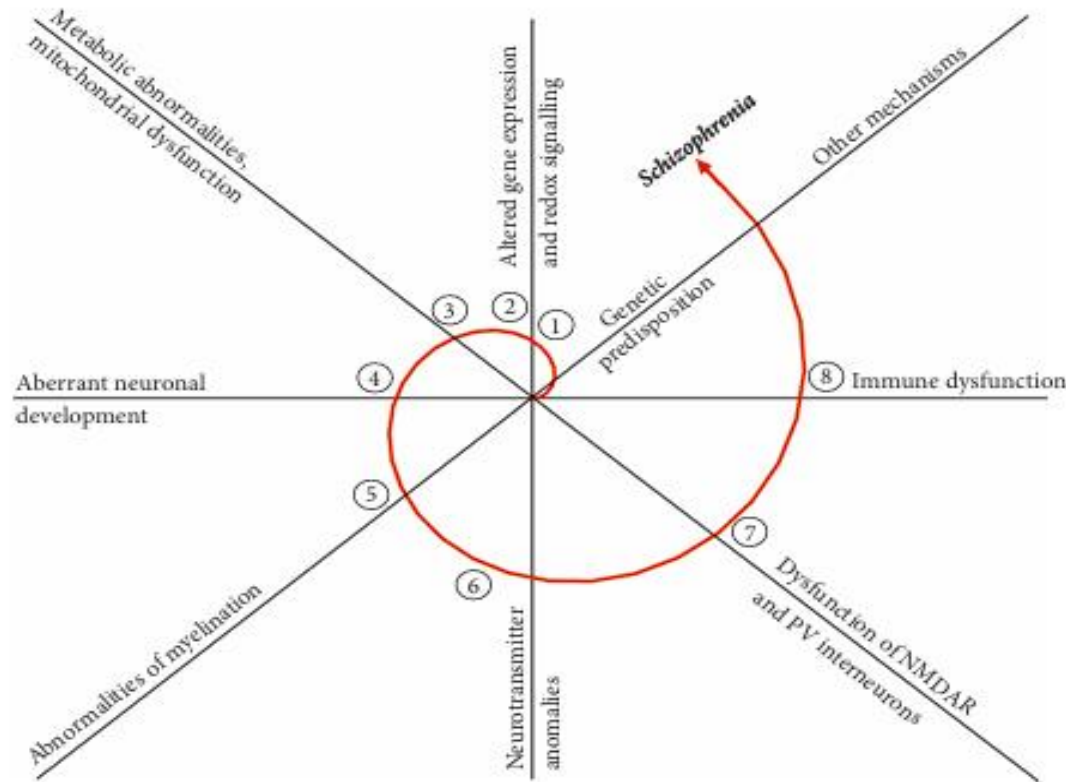
► Açlık glukozu, insülin, HbA1c, HOMA-IR, ürik asit, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri obez hastalarda obez olmayan hastalara göre daha yüksek bulundu. Ayrıca insülin düzeyleri ve HOMA-IR, obez kontrollerde obez olmayan kontrollere göre de daha yüksekti.

Triptopan Kinürenin Yolağı

- İnflamasyon, IDO (indolamin 2,3-dioksijenaz) aktivasyonunu arttırır ve 3-hidroksikinurenin ile 3-hidroksianthranilik asit gibi **ROS üreten** kinurenin metabolitlerinin oluşumunu yükseltir
- Bu nedenle inflamasyonun, IDO aktivasyonu bağlamında OS'i eksitotoksik strese dönüştürerek nörodejenerasyona katkıda bulunduğu öne sürülmüştür
- Kinurenik asit N-metil-D-aspartat reseptörlerinin antagonisti-artmış KYNA-aşırı NMDA reseptör antagonizması-psikotik ve bilişsel belirtilerle ilişki

Şizofreni ve Bipolar Bozuklukta Bilişsel Bozulma ile Triptofan–Kinürenin Yolu Metabolitleri Arasındaki İlişki

- ▶ Şizofreni grubunda, remisyon/non-remisyon alt tiplerinde **KYN düzeyi, KYN/TRP oranı, KYNA düzeyi ve KYNA/QA oranı** bipolar bozukluk ve sağlıklı kontrol gruplarına göre anlamlı biçimde yüksek
- ▶ Şizofreni-remisyon/non-remisyon alt grupları arasında triptofan metabolitleri açısından anlamlı fark gözlenmemiştir.
- ▶ Yüksek KYN/TRP oranı, şizofreni hastalarında pro-enflamatuvar sitokinlerde artış olduğunu göstermektedir. Ayrıca, yüksek KYN/TRP oranınının, NMDA'ya bağlı bozuklukları taklit eden bilişsel ve yapısal anormalliklerle ilişkili olduğu ve bunun da beyindeki NMDAR antagonisti KYNA artışıyla uyumlu olduğu bildirilmiştir (Kindler ve ark., 2019).



Çeşitli genetik nedenler (1), bireyin oksidatif strese karşı artmış duyarlılığına katkıda bulunur. Kritik dönemlerdeki çevresel etkiler nedeniyle genetik yatkınlık, redoks dengesizliğine yol açan gen ekspresyonu ve redoks sinyallemede düzensizliğe neden olur (2). Bu değişiklikler mitokondriyal disfonksiyonu ve metabolik anormallikleri teşvik eder (3). Bu süreçler sırasıyla anormal nöronal gelişim (4) ve anormal miyelinasyonu (5) beraberinde getirir. Bu faktörler nörotransmitter anormalliklerini (6) ve parvalbümin-pozitif internöronların disfonksiyonunu (7) artırır. Bağışıklık sistemi bozuklukları (8) da oksidatif dengesizliğe katkıda bulunur.

Tüm bu mekanizmalar sonuçta psikozun ortaya çıkmasına ve şizofreninin gelişimine katkı sağlar

Antioksidan tedavi ve şizofreni

NAC

- N-Asetilsistein (NAC), bir L-sistein öncülü, bir antioksidan ve serbest radikal temizleyici ajanı
- NAC, glutatyonu (GSH) düzenleyebilir, aynı zamanda beyindeki aşırı glutamatı düzenleyebilir.
- ▶ NAC ek tedavisi ile en sık bildirilen; PANSS toplam puanında ve PANSS negatif alt ölçeğinde anlamlı bir azalma; ancak pozitif belirtiler veya bilişte bir değişiklik olmaması
- ▶ Çalışma belleği performansında iyileşme- Terapötik etkilerin daha geç bir zamanda (>24 hafta) ortaya çıkması!!!

Antioksidan tedavi ve şizofreni

- ▶ Ginkgo biloba- **geç diskineziyi** iyileştirebildiği
- ▶ Selegilinin **negatif belirtileri** azaltabilme özelliği olduğu bildirilirken, allopurinolün pozitif belirtilere müdahale edebilme özelliği olduğu
- ▶ Ancak bu ilaçların kullanımı çoğu zaman kontrol grubuna kıyasla belirgin bir performans farkı yaratmamıştır

Antioksidan tedavi ve şizofreni

- ▶ E vitamini- *Anormal İstemsiz Hareket Ölçeği (AIMS)* puanında anlamlı fark
- ▶ Tipik antipsikotik kullanan hastalarda, atipik antipsikotik kullananlara göre daha etkili olduğuna dair kanıtlar vardır
- ▶ C vitaminin E vitaminiyle sinerjik bir etkisi olduğundan, iki vitaminin birlikte kullanımının şizofreni hastalarında etkili olduğuna dair bulgular vardır

-
- ▶ Şizofrenide semptom kümeleri ile ilişkili biyokimyasal belirteçlerin tanımlanması, tedaviyi bireyselleştirmek ve etkinliğini arttırmak için ***‘biyokimyasal profil’*** oluşturmanın temelini oluşturabilir.
 - ▶ Periferik biyobelirteçlerin değerlendirilmesi, şizofreni tedavisinin etkinliğini arttıracak en uygun yardımcı yollardan biri olabilir

-
- **Tüm bu mekanizmaların birbiriyle bağlantılı olduğu ve aynı zamanda farklı dönemlerde hem bağımsız hem de birlikte etkili olabileceği unutulmamalı**