MÜSBED 2015;5(2):134-139
DOI: 10.5455/musbed.20150604063023

Derleme / Review

Şizofreni'de İnflamatuvar Mekanizmaların Yeri

Tuğba Erkmen, Ceren Şahin, Feyza Arıcıoğlu

Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı ve Psikofarmakoloji Araştırma Birimi, İstanbul - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Feyza Arıcıoğlu
Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı ve Psikofarmakoloji Araştırma Birimi, İstanbul - Türkiye
Elektronik posta adresi / E-mail address: feyza.aricioglu@gmail.com
Kabul tarihi / Date of acceptance: 2 Haziran 2015 / June 2, 2015

ÖZET

Şizofreni'de inflamatuvar mekanizmaların yeri

Şizofreni, psikososyal fonksiyonlarda belirgin bozukluklara yol açan kronik semptomlar gösteren, dünya popülasyonunun %1'inde görülen, ciddi bir psikotik bozukluktur. Yaşamın erken dönemlerinde çevresel stresörlere maruz kalınması, genetik yatkınlık ve nörodejenerasyon; şizofreninin gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Güncel yaklaşımlar sitokinler aracılı gelişen inflamatuvar yanıtların, şizofreniyi de içeren birçok psikiyatrik hastalığın gelişmesinde rol oynayabileceğini ileri sürmektedir. Pro-inflamatuvar sitokinlerin ve mikrogliaların kontrolsüz aktiviteleri, genetik eğilim ve nörotransmitter fonksiyonlarındaki bozukluklar günümüzde şizofreni hastalığının gelişmesinde rol oynadığı düşünülen faktörler arasındadır. Santral sinir sisteminde pro-inflamatuvar sitokinler aracılı meydana gelen mikroglia aktivasyonu; inflamasyon sürecinin başlaması, ilerlemesi ve ayrıca nörodejenerasyon gelişmesi ile yakından ilişkilidir. Bu gözden geçirme çalışmasında, şizofreni tablosunda özellikle sitokin aracılı gelişen periferal ve santral immün yanıtlara ilişkin güncel bulguların ele alınması amaçlanmıştır.
Anahtar sözcükler: Şizofreni, sitokin, nöroinflamasyon

ABSTRACT

The inflammatory mechanisms in schizophrenia

Schizophrenia is a serious mental illness that affects approximately 1% of the population worldwide, with chronic symptoms and significant impairment in psychosocial functioning. Interactions between genetic susceptibility and environmental stressors at the early stages of life, subsequently neurodegeneration process are important in the development of schizophrenia. Current approaches suggest that cytokines might have a role in the development of several psychiatric disorders, including schizophrenia. Uncontrolled activity of pro-inflammatory cytokines and microglia can induce schizophrenia in tandem with genetic vulnerability and neurotransmitter dysfunctions. Microglial activation induced by pro-inflammatory cytokines in central nervous system is responsible for the initiation and proceeding of inflammatory process and consequently developing neurodegeneration. Here in this review, we aimed to provide an overview to the latest findings related to the cytokines-mediated peripheral and central immune responses in the development of schizophrenia.
Key words: Schizophrenia, cytokine, neuroinflammation

GİRİŞ

Şizofreni, halüsinasyon, delüzyon, negativizm ve bilişsel fonksiyon bozuklukları gibi psikososyal semptomları kapsayan, kronik bir seyir gösteren ve toplumda yaygın görülen önemli bir psikiyatrik hastalıktır. Şizofreni hastalığının başlangıcı genellikle geç ergenlik döneminde veya erken yetişkinlik döneminde olmaktadır (1,2). Şizofreni, genellikle birlikte görülen belirgin pozitif, negatif ve bilişsel semptomları içerir (3).

Şizofreninin, dorsolateral prefrontal korteks ve subkortikal yapılar arasındaki devrelerde bağlantı bozuklukları ile genetik ve epigenetik etmenlerin bir araya gelmesiyle birlikte nörogelişimsel bir patoloji sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (4). Şizofreninin etiyolojisi ve patofizyolojisi tam bilinmemekle birlikte; dopamin, gama aminobütirik asit (GABA), glutamat gibi çeşitli nörotransmitter sistemlerindeki değişikliklerin, hastalık belirtilerinin ortaya çıkmasında rol oynadığına ilişkin bulgular mevcuttur (5).

Şizofrenide özellikle mezokortikal ve mezolimbik dopaminerjik aşırımlarda değişiklikler meydana geldiği bilinmektedir. Bu noktada, prefrontal kortekse ulaşan mezokortikal dopaminerjik iletimin şizofrenide hipoaktivasyonu gözlenirken, mezolimbik dopaminerjik nörotransmisyonda hiperaktivasyon söz konusudur. Kortikal dopamin 1 (D1) reseptörlerindeki dopaminerjik uyarı yetersizliği, bilişsel fonksiyon eksikliklerini ve negatif belirtileri açıklarken, subkortikal yapılardaki D2 reseptör uyarımındaki artışın da şizofreninin pozitif belirtilerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. D2 reseptörlerini bloke ederek etki eden antipsikotikler ile tedavilerden yanıt alınabilmesi ve psikos-

timülanların psikojenik etkileri de yukarıda bahsedilen klasik dopaminerjik teori ile uyumlu bulunmaktadır (5,6).

Dopamin yaklaşımının yanında şizofrenide ayrıca N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerini de kapsayan glutamaterjik iletimde inatçı bir bozukluğun olduğu düşünülmektedir. Dopaminin glutamaterjik nöronlar üzerindeki modüle edici etkisi ile dopaminerjik sistemde meydana gelen bir fonksiyon bozukluğunun, NMDA reseptörleri üzerinden glutamaterjik nörotransmisyonu etkileyebileceği düşünülmektedir (7). Dolayısıyla, dopaminerjik nörotransmisyonda disregülasyona ek olarak NMDA reseptörlerinin hipofonksiyonu, şizofreninin çekirdek mekanizmalarından biri olarak kabul edilmektedir (1,7).

Serotonin yönünden oldukça zengin rafe çekirdeklerindeki nöron gövdelerinden çıkan aksonlar bütün kortekse ve birçok subkortikal yapıya ulaşmaktadırlar (8). Serotonin sisteminin beyinde söz konusu yaygın dağılım gösteren sistemlerden biri olması ve yine yaygın işlevleri nedeniyle, çok uzun bir zamandır şizofreni patofizyolojisi için araştırma konusu olmuştur. Şizofrenide serebral kortekste, özellikle de anterior singulat kortekste ve dorsolateral frontal lobda kronik stres ile indüklenen aşırı serotonerjik yüklemenin de ayrıca şizofreni patogenezine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (9). Bu yaklaşımı destekler nitelikte 5-hidroksitriptamin 2A ($5\text{-}HT_{2A}$) reseptörünün atipik nöroleptikler ile blokajının hastalığın gidişatının yavaşlamasına katkı sağladığı düşünülmektedir (4). Özetle, kortikal-subkortikal dopaminerjik aşırımdaki dengesizlik, serotonerjik ve glutamaterjik iletimdeki fonksiyonel değişiklikler sinapslardaki modülatör rolü dolayısıyla bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisi bilinen santral GABA değerlerindeki değişiklikler, şizofreni patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen nörotransmitter sistemleridir (10).

Günümüzde şizofreni patogenezi üzerine bir diğer önemli güncel yaklaşım ise, şizofreni ve duygu durum bozukluklarını kapsayan birçok psikiyatrik hastalıkta glikojen sentetaz kinaz-3 (GSK-3) aktivitesinde meydana gelen artışla ilişkili yaklaşımdır (11).

Çevresel stresörlere yaşamın erken dönemlerinde maruz kalmak ve genetik yatkınlığın da şizofreninin gelişmesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Genetik faktörlerin şizofreni etiyopatogenezinde önemli bir rolü olduğu düşünülmesine rağmen monozigot ikizlerde %40-55 oranında konkordans görülmemesi, non-genetik faktörlerin de önemli bir rol oynadığını ortaya koymaktadır (12). Bu bağlamda, gelişimsel süreçte çevresel faktörlere maruziyet, anormal immün yanıtı takiben nörogelişimsel bozukluklara yol açarak, genetik yatkınlık dahilinde şizofreniye yakalanma riskini arttırabilmektedir.

Şizofreni patogenezine katkıda bulunduğu düşünülen yukarıda bahsi geçen nörotransmitter sistemlerdeki değişikler, hücre içi diğer moleküler mekanizmalar ve çevresel etmenlerin etkisine ilişkin yaklaşımlar yanında anormal immün yanıtın da şizofreni gelişmesinde rol oynayabileceğine dair veriler gün geçtikçe artmaktadır (13,14). İmmün yanıtın organizmadaki geniş yansımaları ve genetik yatkınlık dışında şizofrenide rol oynayan diğer patolojik etmenlerle ilişkisi göz önünde bulundurulduğunda, şizofrenide inflamatuvar mekanizmaların rolünün aydınlatılması önemli bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Şizofrenide Nörogelişimsel Yaklaşım ve İnflamasyon İlişkisi

Yapılan çalışmalar, şizofreninin nörogelişimsel kökenli bir hastalık olduğuna ilişkin bulgular ortaya koymaktadır. Klinik semptomlardan çok önce başlayan normal nörogelişimsel süreçten sapmalar ile çevresel ve genetik faktörlerin kombinasyonunun, şizofreni gelişimine sebep olduğu görüşü kabul görmektedir. Bu noktada yaşamın erken dönemlerinde başlayan ve uzun süre sonra kendini gösteren beyin hasarının şizofrenide karakteristik olduğu düşünülmektedir (13).

Güncel yaklaşımlar, fetüsün inflamatuvar modülatörlere maruz kalmasıyla fötal beyin gelişimindeki aksamalar sonucunda şizofreni, otizm veya parkinson, alzheimer ve multipl skleroz gibi nörolojik hastalıkların gelişme riskini arttırdığını ileri sürmektedir (3,15). Günümüzde pek çok çalışma, maternal dönemde viral veya bakteriyel patojenlere maruziyetin, yavruda şizofreni gelişme riskini arttırdığını rapor etmektedir. Son 20 yıldır yapılan birçok araştırma influenza, *Toxoplazma gondii*, borna hastalık virüsü ve rubellanın neden olduğu maternal infeksiyonun şizofreni prevalansını arttırdığını ortaya koymuştur. Ek olarak, şizofreni-benzeri davranış bozukluklarının perinatal enfeksiyon ile ilişkili olduğu bulunmuştur (1,12). Fatemi ve arkadaşları, insan influenza virüsünün nörotrofik zincirini subletal dozda intranazal olarak hamile farelere aşılamışlardır. Maternal influenza enfeksiyonu sonucu yavruda postnatal dönemde nöropatolojik belirtilere rastlanılmış ve bu belirtilerden bazılarının şizofre-

ni nöropatolojisinde de yer aldığına dikkat çekilmiştir (16,17). Bakteriyel lipopolisakkarit (LPS) ve poli I:C (poliribo sinik:poliriboksitidilik asit) gibi enfekte edici ajanlara maternal maruziyetin şizofreni tablosuna benzer davranış değişikliklerine ve beraberinde pro-infamatuvar sitokin düzeylerinde artışa neden olduğu yine deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (14,18-20). Diğer bir çalışmada ise, gebe fareye hamileliğinin dokuzuncu gününde poli I:C enjeksiyonu yapılması, akustik ön uyaran aracılı inhibisyon ölçümlerine göre sensörimotor geçit bozukluklarıyla kendini göstermektedir. Hamileliğinin on yedinci gününde gerçekleştirilen poli I:C enjeksiyonu ise hafıza işlevlerinde bozukluklarla sonuçlanmaktadır (21). Gelişimin değişik evrelerinde olan immün sistemin aktive edilmesi, değişik fenotipik sonuçlara neden olabilir (14).

Maternal enfeksiyon sonucu artan sitokinler, beyindeki immün değerlerde değişikliklere yol açarak anormal hücre gelişimine ve akabinde beyin hasarına neden olabilirler (22). Güncel bir klinik çalışma, yüksek düzeyde maternal interlökin (IL)-8'e maruz kalmış bir fetüste anormal nöroanatomik yapıların gelişebileceğini rapor etmiştir (1). Prenatal immün saldırıya maruziyet, yavrunun santral ve periferal immün yanıt sistemini pre ve post-natal dönemde değişikliğe uğratarak çocukluktan yetişkinlik dönemine kadar nöronal sisteminin gelişim ve olgunlaşma süreçlerini bozabilir (3).

Şizofreni ve Periferal İmmün Yanıt

Yapılan birçok klinik çalışmada, şizofreni hastalarında plazmada artmış periferal sitokin değerleri rapor edilmiştir. Prostaglandin E2, C-reaktif protein ve interlökin (IL)-1β, IL-6, IL-8, tümör nekroz faktör (TNF)–α serum/plazma değerlerindeki artış şizofrenide artmış periferal immün yanıtın göstergesidir (10,23,24).

İlaç kullanmayan ve minimal tedavi gören ilk epizodlu şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda periferal IL-6, IL-1β ve TNF-α, çözünür IL-1 reseptör antagonisti (sIL-1RA), çözünür IL-2 reseptörü (sIL-2R) ve IL-8 upregülasyonu rapor edilmiştir (10,25-27). Başka bir çalışmada, IL-6, IL-12 TNF–α, IL-1β ve interferon gama (IFN-γ) gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin ilk başlangıçlı şizofreni ve akut nüksetmiş hastaların kanında ve serebrospinal sıvısında artış gösterdiği rapor edilmiştir (25). Periferal immün yanıtın, pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimi ve serbestlenmesinde ana kaynaklardan biri olan monositlerdeki sapmaları da içerdiği rapor edilmiştir (10,28). Yapılan birçok çalışmada, monositlerde ve total beyaz kan hücrelerinin nispi ve/veya tam sayılarında belirgin artış olduğu gözlenmiştir (10).

Şizofrenide, artan periferal pro-inflamatuvar aktiviteye karşılık, anti-inflamatuvar yanıtın da arttığı gözlenmiştir (29). Periferde, sIL-1RA, sIL-2R düzeylerindeki artış da bu savı destekler niteliktedir (10,30). Söz konusu artışın organizmayı kronik inflamasyonun ilerleyici ve zararlı etkilerinden korumak amacıyla, pro-inflamatuvar sürecin kısıtlanması ve etkisizleştirilmesi için pro-inflamatuvar uyarılmaya karşılık oluştuğu düşünülmektedir (10).

Monosit/makrofajlarda inflamatuvar genlerin anormal ekspresyonu ile şizofreni hastalarında düşük dereceli inflamasyon ve bunun sonucunda sensitizasyon gelişebileceği ve böylece fiziksel, fizyolojik stres veya patojen teması gibi spesifik çevresel faktörlere organizmanın verdiği yanıtın daha şiddetli olabileceği düşünülmektedir (3).

Günümüzde, çeşitli nöropsikiyatrik hastalıklarda periferal immün değişikliklerin beyin fonksiyonlarını ve davranışları modüle ettiği bilinmektedir. Kontrol edilemeyen kanser ve viral hastalıkların tedavisinde kullanılan saflaştırılmış veya rekombinant sitokinlerin, tekrarlanan enjeksiyonları sonucunda bazı hastalarda depresyon veya eksitasyon ile karakterize akut psikotik epizodlar rapor edilmiştir. Tedavi kesildiğinde ise, bu semptomlar kendiliğinden geçmeye başlamıştır (18).

Periferal immün uyarılmanın beyin fonksiyonlarını etkileyerek, beyin yapılarında pro-inflamatuvar sitokinlerin lokal sentezini uyarabildiği ileri sürülmektedir (31). Bu noktada beyinde indüklenebilir sitokin bölgelerinin bulunması, periferal sistem ve beyin arasındaki iletişim yolağının sorgulanmasına sebebiyet vermiştir (18). Farelerde intraperitonal LPS enjeksiyonunun, besin alımında azalmayı ve hipotalamusta bazı pro-inflamatuvar sitokin (IL-6, IL-1β ve TNF-α) mRNA'larının ekspresyonunda artışı indüklediği gözlenmiştir (32).

Periferal sitokin değişimlerinin araştırılmasında istikrarlı sonuca ulaşmayı engelleyen, kilo kaybı, sigara kullanımı, yaş gibi faktörler bulunmaktadır (10). Ek olarak, glukoz intoleransı, obezite, antipsikotik kullanımı gibi faktörlerin de periferal sitokin değerlerini etkilediğine dair görüşlerin olması bu konuda istikrarlı sonuçların elde edilememesine neden olabilmektedir (1).

Şizofreni ve Nöroinflamasyon

Günümüzde, pozitron emisyon taraması (PET) ile alzheimer, parkinson, multipl skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklardaki nöroinflamasyon saptanabilmektedir. Doorduin ve arkadaşları ifadesi kaldırılmalı: Bu yaklaşımla, şizofreni hastalarının hipokampüsünde, sağlıklı kontrol grubuna göre, psikoz başlangıcından sonra fokal bölgede nöroinflamasyonun varlığına işaret eden bulgular ortaya konmuştur (12).

Bu noktada santral sinir sistemi (SSS)'nde inflamatuvar süreçteki modülatör ve mediyatör rolleri nedeniyle, mikroglianın önemi dikkat çekmektedir. SSS'nde aktif immün savunmanın ilk ve ana bileşeni olan mikroglialar beyni enfeksiyöz ajanlardan, hasarlı/lezyonlu nöronlardan veya bölgelerden arındırma gibi fonksiyonlara sahip olmalarıyla, SSS'nin kalıcı makrofajları olarak düşünülmektedir (33).

Pro-inflamatuvar sitokinlerin nöronal aktiviteleri mikroglia hücrelerinin mediyatörlüğü ile gerçekleşir. Mikroglial aktivasyonun ve pro-inflamatuvar sitokinlerin artış göstermesi ile şizofreni seyri arasında uyuma işaret eden sonuçlar çeşitli çalışmalar ile ortaya konulmuştur (34,35). Mikroglilar, SSS'ndeki glial hücre popülasyonunun %20'sinden sorumlu olup daha çok bazal gangliyon, substantia nigra ve hipokampüste bulunmaktadırlar. Mikroglianın birincil görevi doğal bağışıklığı uyarmak olup inflamatuvar süreçte de rol oynamaktadır. İnhibitör ve aktive edici sinyallerin dengede olduğu normal koşullarda ise mikroglia hücreleri down-regülasyona uğramış veya dinlenme halinde bulunmaktadırlar. Pro-inflamatuvar sitokinlerin varlığı gibi beyin için tehlike arz eden sinyaller alındığında mikroglia hücreleri aktif hale geçer. Aktif mikroglialar, birçok reseptörün sentezini arttırırken pro-inflamatuvar sitokinlerin de üretilmesini belirgin bir şekilde arttırırlar (1,3). Beyinde artmış mikroglia dansitesi, bazı çalışmalar ile şizofreni hastalarında gözlenmiş olsa da yapılan diğer çalışmalarda belirgin bir artışa rastlanmamıştır (36,37). Bu durumda, mikroglial aktivite artışının dansiteyle bağlantılı olmayıp yalnızca bir aktivite artışı olduğu ve uyardığı pro-inflamatuvar sitokinlerde artış ile sonuçlandığı düşünülebilir.

Şizofrenili hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS) IL-1β, IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin artışı ve siklooksijenaz (COX) ekspresyonunun up-regülasyonu, şizofrenide aktif santral inflamasyon hipotezine destek sağlar niteliktedir (10,38,39).

Astrositler nöronal başkalaşımda, akson yönlendirilmesinde, sinaps oluşumunda ve beyin plastisitesinde düzenleyici role sahiptir. Ayrıca immün çevreye göre değişen uyarıcı veya inhibe edici etkisiyle mikrogilal fonksiyonları düzenlemektedir (17). Astrositler, sitokin üretebilirler. Ayrıca aktive olmuş astrositler, inflamatuvar reaksiyondan sorumlu reaktif oksijen türevleri gibi maddeler de üretirler. Birçok kayda değer çalışma, şizofrenideki nöroinflamatuvar patolojide, bozulmuş astrosit fonksiyonlarının önemli rol oynadığını rapor etmektedir (40). SSS'nde S100B adlı protein, kalsiyum bağlayan bir protein olup büyük çoğunluğu aktif astrosit hücreleri tarafından üretilmektedir. Bu protein düzeylerindeki artışın, apopitoz ve nöronal ölümle bağlantılı olduğu düşünülmektedir (41). Şizofreni hastalarında yükselmiş S100B serum/BOS değerlerine rastlanmıştır. Bu da, şizofreni hastalarında astrositlerin aşırı aktivasyonuna işaret etmektedir. Ayrıca S100B, mikroglia hücreleri üzerinde direkt fonsiyonel etki oluşturma özelliğine de sahiptir. Bu nedenle, S100B proteini şizofrenide mikroglia ve astrosit fonksiyonları hakkında bilgi edinilmesini sağlayan bir belirteç olabilir (42). Söz konusu aşırı S100B ekspresyonunun, astrogliozis olmadığında gerçekleşmesi ekspresyondaki artışın, astrositlerin dansite artışından ziyade aktivite artışıyla ilişkili olduğunu düşündürmektedir (10).

SONUÇ

Şizofreni, genetik yatkınlığın önemli rol oynadığı, nörotransmitter sistemlerindeki bozukluklarla seyreden, nörogelişimsel sapmaların görüldüğü nörodejeneratif süreçlerle seyreden kompleks bir hastalıktır. Günümüzde temel olarak dopaminerjik aşırım üzerine etkili mevcut antipsikotik ilaçlar, özellikle hastalığın seyrinde önemli rol oynayan ve kimi zaman tedaviyi kısıtlayıcı faktörler olarak karşımıza çıkan negatif ve bilişsel fonksiyon bozukluklarının düzeltilmesinde yetersiz kalmaktadır. Bu bağlamda, hastalığın karmaşık patogenezinin aydınlatılmasına ilişkin yeni yaklaşımlar giderek artmaktadır. Bu yaklaşımlar arasında son yıllardaki çalışmalar anormal inflamatuvar yanıtların şizofreni patofizyolojisinde rol oynayabileceğine işaret etmektedir. Tetrasiklin grubu bir antibiyotik olan minosiklinin ve non-selektif COX inhibitörü olan asetilsalisilik asit, selektif COX-2 inhibitörü olan selekoksib gibi anti-inflamatuvar ajanların, standart antipsikotiklerle tedaviye adjuvan olarak eklenmesiyle ümit verici sonuçlar elde edilmesi de bu düşünceyi destekler niteliktedir.

Bu kapsamda yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarının plazma veya serebrospinal sıvılarında artmış pro-inflamatuvar sitokin düzeyleri rapor edilmiştir. Gelişim dönemindeki fetüs beyninde çeşitli mekanizmalarla meydana gelen immün aktivasyonun, genetik yatkınlık varlığında, nörotransmisyon dengesizlikleri, anormal nörogenez ve nörodejenerasyonu kapsayan nörogelişimsel bozukluklara katkıda bulunarak, yaşamın ileriki dönemlerinde şizofreniye yol açabileceği düşünülmektedir.

Günümüzde, çeşitli nöropsikiyatrik hastalıklarda periferal immün değişikliklerin, beyin fonksiyonlarını ve davranışları modüle ettiği bilinmektedir. Şizofrenide giderek artan oranda rapor edilen inflamatuvar mekanizmaların rolünün tam olarak aydınlatılması, hastalığın patofizyolojisinin anlaşılması ve etkin terapötik yaklaşımların oluşturulması açısından umut vaat etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Na KS, Jung HY, Kim YK. The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2014; 48: 277-286.
2. Karamustafalıoğlu KO. Şizofreni tedavisinde karşılanmamış ihtiyaçlar: psikofarmakolojik boyutlar. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 2009; 19(Ek 2): 311-315.
3. Meyer U. Anti-inflammatory signaling in schizophrenia. Brain Behav Immun. 2011; 25(8): 1507-1518.
4. Yavaşçı E, Akkaya C. Şizofrenide Serotoninin Rolü. Psiyatride Güncel Yaklaşımlar. 2012; 4(2): 237-59.
5. Fiş NP, Berkem M. Nörotransmitter sistemlerinin gelişimi ve psikopatolojiye yansımaları. Bull Clin Psychopharmacol. 2009; 19(3): 312-321.
6. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia version 3: the final common pathway. Schizophr Bull. 2009; 35(3): 549-562.
7. Laruelle M. Schizophrenia: from dopaminergic to glutamatergic interventions. Curr Opin Pharmacol. 2014; 14: 97-102.
8. Tamam L, Zeren T. Depresyonda serotonerjik düzenekler. Klinik Psikiyatri. 2002; 5(Ek sayı 4): 11-18.
9. Eggers AE. A serotonin hypothesis of schizophrenia. Med Hypotheses. 2013; 80(6): 791-794.
10. Meyer U, Schwarz MJ, Müller N. Inflammatory processes in schizophrenia: a promising neuroimmunological target for the treatment of negative/cognitive symptoms and beyond. Pharmacol Ther. 2011; 132(1): 96-110.
11. Şahin C, Ünal G, Arıcıoğlu F. Akt-GSK-3 İlişkisi: İki Ayrı Yolak İki Ayrı Hastalık. MUSBED 2014; 4(1): 51-57.
12. Fineberg AM, Ellman, LM. Cytokines and neurological and neurocognitive alterations in the course of schizophrenia. Biol Psychiatry. 2013; 73: 951-966.
13. Altamura AC, Pozzoli S, Fiorentini A, Dell'Osso B. Neurodevelopment and inflammatory patterns in schizophrenia in relation to pathophysiology. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2013; 42: 63-70.
14. Feigenson K, Kusnecov A, Silverstein S. Inflammation and two-hit hypothesis of schizophrenia. Neurosci Biobehav Rev. 2014; 38: 72-93.
15. Brown AS. Epidemiologic studies of exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia and autism. Dev Neurobiol. 2012; 72(10): 1272-1276.
16. Fatemi SH, Reutiman TJ, Folsom TD, Huang H, Oishi K, Mori S, Smee DF, Pearce DA, Winter C, Sohr R, Juckel G. Maternal infection leads to abnormal gene regulation and brain atrophy in mouse offspring: implications for genesis of neurodevelopmental disorders. Schizophr Res. 2008; 99(1-3): 56-70.
17. Meyer U. Developmental neuroinflammation and schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2013; 42: 20-34.
18. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: a neuroimmune response to activation of innate immunity. Eur J Pharmacol. 2004; 500(1-3): 399-411.
19. Meyer U, Feldon J. Prenatal exposure to infection: a primary mechanism for abnormal dopaminergic development in schizophrenia. Psychopharmacology. 2009; 206(4): 587-602.
20. Meyer U, Feldon J. To poly(I:C) or not to poly(I:C): advancing preclinical schizophrenia research through the use of prenatal immune activation models. Neuropharmacology. 2012; 62(3): 1308-1321.
21. Meyer U, Nyffeler M, Schwendener S, Knuesel I, Yee BK, Feldon J. Relative prenatal and postnatal maternal contributions to schizophrenia-related neurochemical dysfunction after in utero immune challenge. Neuropsychopharmacol. 2008; 33(2): 441-456.
22. Brown AS, Derkits EJ. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. Am J Psychiatry. 2010; 167(3): 261-280.
23. Kim YK, Myint AM, Lee BH, Han CS, Lee HJ, Kim DJ, Leonard BE. Th1, Th2 and Th3 cytokine alteration in schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2004; 28(7): 1129-1134.
24. Potvin S, Stip E, Sepehry A, Gendron A, Bah R, Kouassi E. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: A systematic quantitative Review. Biol Psychiatry. 2008; 63(8): 801-808.
25. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. Biol Psychiatry. 2011; 70(7): 663-671.
26. Song XQ, Lv LX, Li WQ, Hao YH, Zhao JP. The interaction of nuclear factor-kappa B and cytokines is associated with schizophrenia. Biol Psychiatry. 2009; 65(6): 481-488.

27. Martínez-Gras I, Rodríguez-Jiménez R, Palomo T, Rubio G, García-Sánchez F, Andrés-Esteban E, Palomo T, Rubio G, Borrell J. Altered immune function in unaffected first-degree biological relatives of schizophrenia patients. Psychiatry Res. 2012; 200(2-3): 1022-1025.

28. Curfs JH, Meis JF, Hoogkamp-Korstanje JA. A Primer on cytokines: sources, receptors, effects, and inducers. Clin Microbiol Rev. 1997; 10: 742-780.

29. Wittea L, Tomasikb J, Schwarzb E, Guestb PC, Rahmouneb H, Kahna RS, Bahnb S. Cytokine alterations in first-episode schizophrenia patients before and after antipsychotic treatment. Schizophr Res. 2014; 154(1-3): 23-29.

30. Maes M, Meltzer HY, Bosmans E. Immune-inflammatory markers in schizophrenia: comparison to normal controls and effects of clozapine. Acta Psychiatr Scand.1994; 89: 346-351.

31. Layé S, Parnet P, Goujon E, Dantzer R. Peripheral administration of lipopolysaccharide induces the expression of cytokine transcripts in the brain and pituitary of mice. Brain Res Mol Brain Res.1994; 27(1): 157-162.

32. Layé S, Gheusi G, Cremona S, Combe C, Kelley K, Dantzer R, Parnet P. Endogenous brain IL-1 mediates LPS-induced anorexia and hypothalamic cytokine expression. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2000; 279(1): 93-98.

33. Ransohoff RM, Perry VH. Microglial physiology: unique stimuli, specialized responses. Annu Rev Immunol. 2009; 27: 119-145.

34. Bilbo S, Schwarz J. Ealy-life programming of later-life brain and behaviour: a critical role for the immune system. Front Behav Neurosci. 2009; 3: 14.

35. Monji A, Kato T, Mizoguchi Y, Horikawa H, Seki Y, Kasai M et al. Neuroinflammation in schizophrenia especially focused on the role of microglia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2013; 42: 115-121.

36. Bayer TA, Buslei R, Havas L, Falkai P. Evidence for activation of microglia in patients with psychiatric illnesses. Neurosci Lett. 1999; 271: 126-128.

37. Bernstein HG, Steiner J , Bogerts B. Glial cells in schizophrenia: Pathophysiological significance and possible consequences for therapy. Expert Rev Neurother. 2009; 9(7): 1059-1071.

38. Müller N. Immunological and infectious aspects in schizophrenia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2004; 254(1): 1-3.

39. Kuloglu M, Bayik Y, Unal A, Gecici Ö, Ustundag, B. Serum IL–1β, IL–2, IL–6 and IL–8 Levels in Schizophrenia Subtypes. Bull Clin Psychopharmacol. 2011; 21(3): 193-200.

40. Takahashi N, Sakurai T. Roles of glial cells in schizophrenia: possible targets for therapeutic approaches. Neurobiol Dis. 2013; 53: 49-60.

41. Gümüştaş K, Atukeren P. Oksidatif ve nitrozatif stresin psikiyatrik bozukluklarla ilişkisi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Eğitim Etkinlikleri Türkiye'de Sık Karşılaşılan Hastalıklar Sempozyum Dizisi. 2008; 62: 329-340.

42. Rothermundt M, Ahn JN, Jörgens S. S100B in schizophrenia: an update. Gen Physiol Biophys. 2009; 28: 76-81.

Reproduced with permission of the copyright owner. Further reproduction prohibited without permission.