NÖRO PSİKİYATRİ ARŞİVİ
ARCHIVES OF NEUROPSYCHIATRY

ARAŞTIRMA MAKALESİ

Makale No: 7

Arch Neuropsychiatry 2026;63:35–40
https://doi.org/10.29399/npa.28982

İlk Atak Psikozda Amphiregulin ve Epidermal Büyüme Faktör Reseptörünün Rolü: Şizofreni Patofizyolojisi ile Bağlantısı Üzerine bir İnceleme

The Role of Amphiregulin and Epidermal Growth Factor Receptor in First-Episode Psychosis: Exploring Links to Schizophrenia Pathophysiology

Büşra GÜNEY TAŞDEMİR[1], Ümit Haluk YEŞİLKAYA[3], Zeynep ÇIRAKLI[2], Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU[1]

[1]Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye
[2]Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Bölümü, İstanbul, Türkiye
[3]Harvard Tıp Fakültesi, Beth Israel Deaconess Tıp Merkezi, Nöroloji Bölümü, Boston, ABD

ÖZ

Giriş ve Amaç: Son dönemde artan kanıtlar, ergenlikten itibaren görülen sinaptik budamanın şizofreni patogenezinde kritik bir rol oynadığını ve kontrolsüz sinaptik budamanın kontrolsüz apoptoz ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Enflamasyon ve apoptozdaki rolü nedeniyle amphiregulin bu süreçte etkili olabilir. İlk atak psikoz hastaları ile kontrol grubu arasında yapmayı planladığımız bu çalışmada, Amphiregulin/Epidermal Büyüme Faktör Reseptör (EGFR) ilişkisinin şizofreni patogenezindeki rolünün gösterilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamıza, ayaktan polikliniğimize başvuran veya kliniğimizde yatarak tedavi gören, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı Beşinci Baskıya (DSM-5) göre ilk kez psikotik hastalık spektrumuna ait bir tanı konulan, tedavi almamış 73 hasta ve sosyodemografik özellikler açısından hastalarla benzer, psikiyatrik veya herhangi bir kronik hastalık öyküsü olmayan 77 sağlıklı kontrol dâhil edilmiştir. Değerlendirme sırasında semptomlar, deneyimli bir psikiyatrist tarafından Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) ile değerlendirilmiştir. Tüm katılımcılardan amphiregülin ve EGFR seviyelerini belirlemek için kan örnekleri alınmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda, hasta grubunda amphiregülin ve EGFR seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Ancak, serum amphiregülin ve EGFR seviyeleri, ilk atak psikoz hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Ayrıca hasta grubunda hem yaş hem de hastalık başlangıç yaşı ile EGFR serum seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon bulunmuş, bu korelasyonun sağlıklı kontrol grubunda olmadığı dikkati çekmiştir.

Sonuç: Santral sinir sisteminde etkinlik gösterdiği reseptör ile benzer korelasyon göstermesi hastalık gelişim sürecinde amphiregülin düzeylerinin stabil rol oynadığı ve hastalık gelişiminde ön planda olmadığı şeklinde yorumlanabilir. Plazma nörotrofinlerinin gerçekten merkezi nörotrofin aktivitesini yansıtıp yansıtmadığı ise bilinmemektedir. Santral sinir sisteminde Treg'lerden salgılandığı düşünülen amphiregülinin seruma yansıması düşük kalmış olabilir bunun için özellikle şizofrenide beyin omurilik sıvısı ve beyin dokusu ile yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Amphiregulin, biyobelirteç, epidermal büyüme faktör reseptörü, ilk atak psikoz, nörotrofik faktör, sinaptik budama

ABSTRACT

Introduction: Despite these efforts, the pathogenesis of schizophrenia remains unclear. Recent studies suggest that excessive synaptic pruning during adolescence may contribute to schizophrenia, potentially linking it to uncontrolled apoptosis. Given its role in inflammation and apoptosis, amphiregulin may play a key role in this process. The objective of this study was to investigate the role of the Amphiregulin/Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) complex in the pathogenesis of schizophrenia.

Methods: Seventy-three drug-naive patients who were admitted to our outpatient clinic or hospitalized in our clinic and diagnosed for the first time with a psychotic disorder spectrum according to Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5), along with 77 healthy controls matched for sociodemographic characteristics and who did not have a history of psychiatric or chronic diseases were recruited for the study. The patients' symptoms were assessed using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), administered by a skilled psychiatrist. Blood samples were collected from all participants to measure amphiregulin and EGFR levels.

Results: A statistically significant positive correlation was found between amphiregulin and EGFR levels in the patient group. However, there was no significant difference in serum amphiregulin and EGFR levels between the first-episode psychosis group and the healthy control group. Additionally, a positive correlation was observed between both age and age of onset of the disease and serum EGFR levels in the patient group, a correlation that was not present in the healthy control group.

Conclusion: The similar correlation between amphiregulin and its receptor in the central nervous system suggests that amphiregulin levels may play a stable role in the disease process rather than being a primary driver of disease development. It remains unclear whether plasma neurotrophins accurately reflect central neurotrophic activity. The presence of amphiregulin in serum, which is thought to be secreted by regulatory T cells (Tregs) in the central nervous system, may be low. Further studies using cerebrospinal fluid and brain tissue samples are particularly needed in schizophrenia research.

Keywords: Amphiregulin, biomarker, epidermal growth factor receptor, first episode psychosis, neurotrophic factor, synaptic pruning

Cite this article as: Güney Taşdemir B, Yeşilkaya ÜH, Çıraklı Z, Karamustafalıoğlu N. The Role of Amphiregulin and Epidermal Growth Factor Receptor in First-Episode Psychosis: Exploring Links to Schizophrenia Pathophysiology. Arch Neuropsychiatry 2026;**63**:35–40. doi: 10.29399/npa.28982

Yazışma Adresi: Büşra Güney Taşdemir, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, 34147, İstanbul, Türkiye • **E-posta:** bsrguney@gmail.com
Geliş Tarihi: 13.11.2024, **Kabul Tarihi:** 17.04.2025, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 12.10.2025
©Telif Hakkı 2025 Türk Nöropsikiyatri Derneği - Makale metnine www.noropskiyatriarsivi.com web sayfasından ulaşılabilir

Öne Çıkan Noktalar

- **Amphiregülin hastalık gelişiminde ön planda olmayabilir.**
- **Yaşla birlikte EGFR düzeylerindeki artış, reaktif astrogliozis ile ilişkili olabilir.**
- **Şizofrenide beyin omurilik sıvısı ve dokusu üzerine daha fazla çalışma gereklidir.**

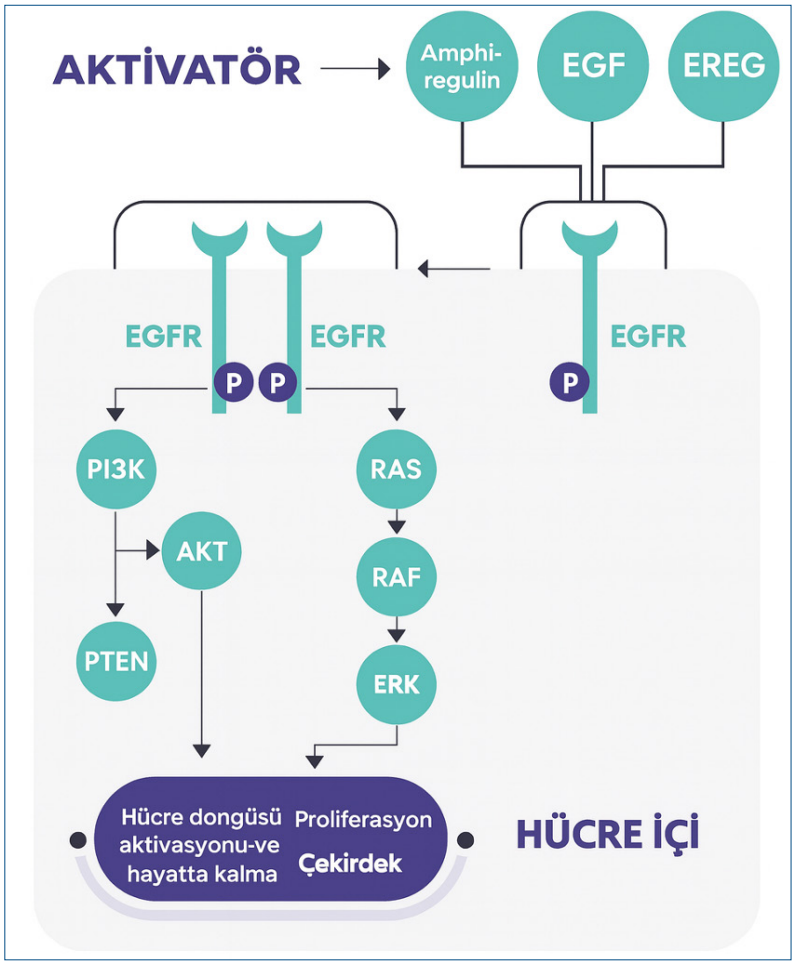
GİRİŞ

Şizofreni nüfusun %1'ini etkileyen, genellikle genç yaşta başlayan, kronik ve ilerleyici seyirli bir ruhsal bozukluktur (1). Bu komplike hastalığın patogenezini anlamak için stres-diyatez, nörogelişimsel, nörodejenerasyon ve nörotransmitter (dopamin, glutamat içeren) hipotezi gibi birçok hipotez öne sürülmüştür (2). Son zamanlarda artan kanıtlarla birlikte şizofreni patogenezinde özellikle ergenlik döneminden itibaren görülen sinaptik budamanın oldukça önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (3). Yapılan araştırmalar kontrolsüz sinaptik budamanın kontrolsüz apoptotik süreçler ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Atipik apoptotik süreçlerde özellikle mikroglıaların rol oynadığı bilinmektedir ancak bu sürecin tam olarak nasıl başladığına yönelik çalışmalar halen devam etmektedir (4). Son dönemdeki araştırmalar, bu süreci açıklamak amacıyla nörotrofik ve apoptotik faktörlere odaklanmış; kontrolsüz apoptozun, bu faktörler arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanabileceğini öne sürmüştür.

Nöroplastisite, nöral göç ve nörogenezde rol oynayan nöropeptidlerden olan beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), sinir büyüme faktörü (NGF) ve neuregulin-1 düzeylerinin şizofrenide belirgin olarak azaldığı birçok çalışma ile gösterilmiştir (5,6). Son yıllarda, antiapoptotik özelliği ile kanser araştırmalarının ilgi odağı olan amphiregulinin nörotrofik etkileri, literatürde artan bir ilgi görmektedir. Amphiregulin, erişkin beyninde ventriküler sistem koroid pleksusta ve hipokampusta eksprese olur ve bu bölgelerde nöral kök hücre proliferasyonu ile nörogenezi düzenlediği düşünülmektedir (7).

Amphiregulinin rolünü anlamak açısından merkezi sinir sistemi üzerine yapılan çalışmalar büyük önem taşımaktadır. Ito ve arkadaşları, iskemik inme sonrasında düzenleyici T hücrelerinin (Treg) beyinde biriktiğini ve bunun nörolojik iyileşmeye katkı sağladığını göstermiştir. Treg'lerden salgılanan amphiregulin, IL-6-STAT3 sinyal yolunu inhibe ederek astrogliyozu baskılamaktadır. Amphiregulin eksikliği olan Treg fare modellerinde, intraventriküler yolla verilen amphiregulinin nörotoksik astrosit gen ekspresyonunu, astrogliozu ve apoptotik nöronları azalttığı saptanmıştır (8). Treg'ler tarafından salgılanan amphiregulin, astrosit kaynaklı immün yanıtı baskılamaktadır. Şizofrenide amphiregulin ekspresyonunun azalması, astrositlerin aşırı aktivasyonuna yol açarak nöroenflamatuvar süreçlere, sinaptik disfonksiyona ve nörotransmiter dengesizliklerine katkıda bulunabilir (9)

ErbB1 veya HER-1 olarak da bilinen EGFR, oligodenrogenez, miyelinizasyon, nörogenez ve sinaptogenezde önemli roller oynadığı bilinen yapısal olarak tirozin kinaz reseptörleri ile ilişkili ailenin ilk keşfedilen üyesidir (10). Epidermal büyüme faktör reseptör aktivasyonu ve sinyal yolu Şekil-1'de özetlenmiştir. Hayvan çalışmaları, EGFR'nin akut



Şekil 1. EGFR aktivasyonu ve sinyalizasyonu. Spesifik bir ligandın bağlanması, reseptörün homo- veya hetero-dimerizasyonunu ve tirozin kinaz alanının otofosforilasyonunu indükler. Bu aktivasyon, Ras/Raf/MEK/ERK, PI3K/AKT/mTOR, PLC$_\gamma$/PKC ve CaMK ve Src/STAT 3/5 gibi sinyal yolaklarını aktive eder. Bu yollar, çeşitli biyolojik etkileri uyaran transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu gerçekleştirir

ve subkronik beyin aktivasyonunun, striatum veya globus pallidus'ta dopamin salınımını tetikleyerek şizofreni ile ilgili davranışsal bozukluklara yol açabileceğini göstermektedir (11). Dopamin nöronları üzerindeki etkilerinin aksine, EGFR ligandlarından bazıları neokortekste Gama-aminobütirik asit salgılayan nöronların büyümesini engelleyebilir ve bu nöronlardaki glutamat reseptör kanallarının aktivitesini baskılar (12).

Bu çalışma, Amphiregulin/EGFR kompleksinin şizofreni patogenezindeki rolünü aydınlatmayı amaçlamıştır. Hipotezimiz amphiregulin düzeylerinin hastalarda kontrol grubuna kıyasla daha düşük, EGFR düzeylerinin ise daha yüksek olacağı yönündeydi.

YÖNTEM

Hasta ve Kontrol Seçim Kriterleri

Çalışmaya Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, Beşinci Baskı'ya (DSM-5) göre ilk kez şizofreni spektrumu ve diğer psikotik bozukluklar grubuna ait tanı alan, daha önce ilaç kullanımı olmayan toplam 80 hasta alınmıştır. Bu hastalar, Prof. Dr. Mazhar Osman Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi polikliniklerden seçilmiş olup deneyimli bir psikiyatrist tarafından dört ila altı hafta boyunca izlenmiştir. Bir hasta, tanısı daha sonra psikotik özellikli depresyon olarak değiştiğinden; beş hasta, tanısı daha sonra bipolar duygudurum bozukluğu olarak değiştiğinden; bir hasta psikoaktif madde kullanmadığını beyan etmesine rağmen idrarda madde metabolitinin pozitif çıkması nedeniyle olmak üzere toplam yedi hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca çalışmaya sosyodemografik özellikler açısından hastalarla benzer, daha önceden psikiyatrik herhangi bir şikâyeti olmayan ve yapılan görüşmede psikiyatrik bir hastalığı olmadığı anlaşılan 77 sağlıklı kontrol grubu dâhil edilmiştir. Kontrol grubu katılımcıları, polikliniğe idari işlemler için başvuran kişilerden veya rutin iş sağlığı ve güvenliği değerlendirmeleri için hastane personelinden seçilmiştir.

Hem hasta hem de kontrol grubu için çeşitli dışlama kriterleri uygulanmıştır. Bu kriterler; 18 yaşından küçük veya 47 yaşından büyük olmak, sekiz yıldan az eğitim almış olmak, mental retardasyon tanısı almak, iletişimi etkileyecek ölçüde görme ve/veya işitme probleminin bulunması ya da hipertansiyon, diabetes mellitus, enfeksiyonlar, demans, epilepsi, Parkinson hastalığı, kardiyovasküler, renal, ürolojik veya hepatik hastalıklar gibi sistemik ya da nörolojik bir hastalık tanısı almış olmayı içermektedir. Bununla birlikte, çalışmanın sonuçlarını etkileyebileceği değerlendirilen diğer tıbbi durumlara sahip bireyler de dışlanmıştır. Pulmoner, genetik veya endokrin bozukluklar, beslenme yetersizlikleri, vücut kitle endeksi (VKİ) 18,0–25,0 aralığı dışında olanlar, alkol ve/veya madde kullanım öyküsü olanlar, kafa travması öyküsü olanlar ya da başka bir organik bozukluk öyküsü bulunan bireyler çalışmaya dâhil edilmemiştir.

Etik Onay

Çalışmaya başlamadan önce, her katılımcıya araştırmanın detaylarını içeren bir bilgilendirilmiş onam formu verilmiştir ve yalnızca gönüllü olmayı kabul eden katılımcılar bu formu onaylamıştır. Tüm katılımcılar yazılı bilgilendirilmiş onamlarını vermiştir. Çalışma için etik onay, Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (IRB Tarih/Numarası: 18.01.2021/02). Mevcut araştırma için mali destek, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Türkiye Araştırma Projeleri Birimi tarafından sağlanmıştır (Tarih/Numara: 08.11.2021/149).

Veri Toplama ve Değerlendirme Ölçekleri

Sosyodemografik ve klinik veri formu

Çalışmanın amacına yönelik araştırmacılar tarafından, hastalar ve sağlıklı kontroller için hazırlanan iki farklı veri formudur. Yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durum ve çalışma durumu gibi sosyodemografik özellikler ile hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, boy ve kilo gibi klinik verileri içermektedir. Hem hasta hem de kontrol gruba uygulanmıştır.

Pozitif ve negatif sendrom ölçeği (PANSS)

İlk atak psikoz tanısı almış hastalarda hastalık şiddetini değerlendirmek amacıyla PANSS kullanılmıştır. Bu ölçek Kay ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olup, 30 madde ve yedi puanlı şiddet değerlendirmesi içerir. Ölçek üç ana alt alana ayrılmıştır: Yedi madde pozitif semptomları, yedi madde negatif semptomları değerlendirmek için kullanılırken, kalan 16 madde genel psikopatolojiyi ölçmek amacıyla kullanılmaktadır (13).

Kan örneği toplama

Hastalar ve sağlıklı kontrollerden, bir gece açlık sonrası sabah 07:00 ile 09:00 saatleri arasında (5 µmL) jelli pıhtılaştırıcı tüplere venöz kan örnekleri alındı. Kan örnekleri pıhtılaşmayı kolaylaştırmak için 2 saat oda sıcaklığında bırakıldı, ardından serum elde etmek için 3000 rpm'de 20 dakika 4°C de santrifüjlendi. Serum godelere alınarak (0,5 µmL), tahlile kadar -80°C'de saklandı.

Protein analizleri

Epidermal büyüme faktör reseptör ve amphiregulin serum konsantrasyonları, ticari kitler kullanılarak, enzyme-linked immünosorbent assay (ELISA) metodu ile ölçüldü. [EGFR: (E-EL-H0060; Lot No: XIFIA9IVA9, Human EGFR Elisa Kiti, Elabscience, USA), AR: (E-EL-H0237; Lot No: ALTTREJL97, Human AR Elisa Kiti, Elabscience, USA)]. Çalışma protokolleri, üreticinin talimatlarına göre yapıldı ve otomatik ELISA sistemleri kullanıldı (Allsheng, China). Ölçüm varyansını en aza indirmek için, tüm deneklerin protein konsantrasyonları aynı gün ölçüldü. Her test için intra-assay CV %10'dan az ve inter-assay CV %10'dan azdı ve önemli bir çapraz reaktivite veya etkileşim gözlenmedi.

İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) sürüm 22 kullanıldı (IBM, Türkiye). Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki Kare testi ve Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk gösteren parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Sosyodemografik ve klinik verilerin karşılaştırılması

Çalışmaya dâhil edilen grupların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırması Tablo 1'de gösterilmiştir. Araştırmaya 60'ı (%40) kadın ve 90'ı (%60) erkek olmak üzere toplam 150 katılımcı dâhil edilmiştir. Araştırmada 73'ü (%48,7) hasta ve 77'si (%51,3) sağlıklı olmak üzere iki grup incelenmiştir. Çalışmamızda oluşturulan iki grup sosyodemografik veriler açısından incelendiğinde aralarında cinsiyet oranı, yaş, VKİ ve eğitim düzeyi değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (sırasıyla p=0,689, p=0,832, p=0,159, p=0,561). Ancak, kontrol grubunda evli ve meslek sahibi olma oranı hasta grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0,014 ve p<0,05). Hasta grubunun ortalama PANSS toplam puanı 119,58±12,78 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 1 ayrıca hasta ve kontrol grubu arasındaki biyokimyasal parametrelerin karşılaştırmasını da sunmaktadır. Hasta grubunda ortalama amphiregulin düzeyi 129,41±92,12, kontrol grubunda ise

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik ve klinik verileri ile biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması (ortalama ± SS)

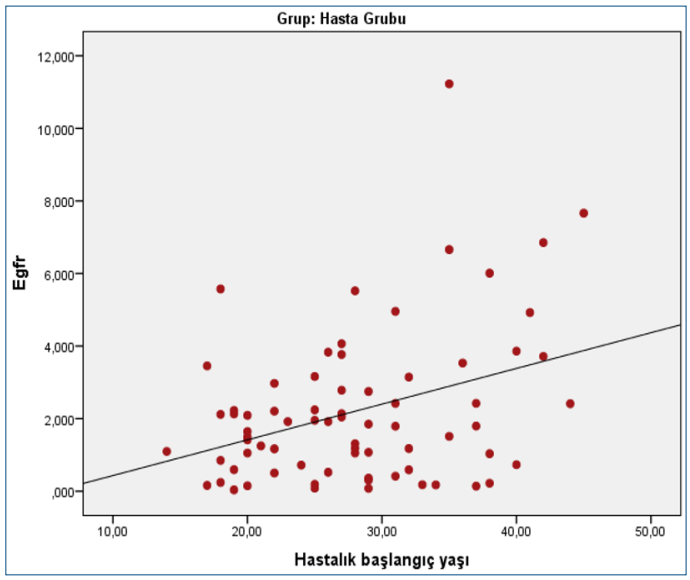
		Hasta grubu (n=73)	Kontrol grubu (n=77)	p
Yaş (ortalama)		29,63±7,59	29,9±8,26	[1]**0,838**
Cinsiyet	Kadın Erkek	28 (%38,4) 45 (%61,6)	32 (%41,6) 45 (%58,4)	[2]**0,689**
VKİ (ortalama)		23,34±4,85	24,34±3,63	[1]**0,159**
Eğitim düzeyi (yıl)	<12 yıl >12 yıl	22 (%30,2) 51 (%69,9)	18 (%23,4) 59 (%76,7)	[2]**0,561**
Sigara	İçmiyor İçiyor	39 (%53,4) 34 (%46,6)	31 (%40,3) 46 (%59,7)	[2]**0,16**
Medeni durumu	Evli Diğer	20 (%27,4) 53 (%72,6)	36 (%46,8) 41 (%53,2)	[2]**0,01***
Meslek	Çalışmıyor Çalışıyor	60 (%82,2) 13 (%17,8)	18 (%23,4) 59 (%76,6)	[3]**0,001***
Hastalık başlangıç yaşı (min-maks; ortalama ± SS)	Kadın Erkek	14–44; 28,00±8,02 17–45; 27,98±7,39		
Amphiregulin (pg/mL) (ortalama ± SS)		129,41±92,12	132,2±91,8	[4]**0,870**
EGFR (ng/mL) (ortalama ± SS)		2,2±2,08	2,52±2,7	[4]**0,998**

*p<0,05; [1]Student t test; [2]Ki-kare test; [3]Continuity (Yates) düzeltmesi; [4]Mann-Whitney U test; VKİ: vücut kitle endeksi; EGFR: epidermal büyüme faktör reseptörü.

Tablo 2. Hasta grupta biyokimyasal değerler, PANSS skorları ve hastalık başlangıç yaşı arasındaki korelasyon

	PANSS genel	PANSS pozitif	PANSS negatif	PANSS toplam	Hastalık başlangıç yaşı	Yaş (hasta)	AREG (hasta)	EGFR (hasta)	AREG (kontrol)	EGFR (kontrol)	Yaş (kontrol)
PANSS genel	1										
PANSS pozitif	0,67**	1									
PANSS negatif	0,77**	0,37**	1								
PANSS toplam	0,90**	0,40**	0,51**	1							
Hastalık başlangıç yaşı	0,014	-0,024	-0,202	-0,119	1						
Yaş (hasta)	-0,047	0,022	0,217	0,159	0,926**	1					
AREG (hasta)	-0,085	0,13	0,075	0,08	-0,081	0,05	1				
EGFR (hasta)	-0,078	0,018	-0,024	-0,043	0,358*	0,356**	0,302**	1			
AREG (kontrol)									1		
EGFR (kontrol)									0,192	1	
Yaş (kontrol)									0,054	-0,084	1

*p <0,05, Pearson korelasyon analizi yapıldı; **p<0,01, Spierman korelasyon analizleri yapıldı; AREG: amphiregulin; EGFR: epidermal büyüme faktör reseptörü; PANSS: pozitif ve negatif sendrom ölçeği.



Şekil 2. Hasta grupta hastalık başlangıç yaşı ile EGFR düzeyi arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi.

132,2±91,8 olarak bulunmuştur (p=0,870). Hasta grubunda ortalama EGFR düzeyi 2,2±2,08 iken, kontrol grubunda 2,52±2,7 olarak ölçülmüştür (p=0,998). İki grup amphiregulin ve EGFR parametre değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Hasta grupta biyokimyasal parametler, PANSS puanları ve hastalık başlangıç yaşı ile olan korelasyon

Çalışmamızda, hasta grubunda amphiregulin ve EGFR düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon saptanmıştır (r=0,302, p=0,009). Ancak, PANSS puanları ile hastalık başlangıç yaşı, amphiregulin ve EGFR düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p >0,05) (Tablo 2). Benzer şekilde, hasta grubunda hastalık başlangıç yaşı ile amphiregulin düzeyleri arasında da anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (p >0,05) (Tablo 2).

Sağlıklı kontrol grubunda, EGFR düzeyleri ile yaş arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir (r=-0,084, p=0,47). Buna karşın, hasta grubunda yaş ile EGFR düzeyleri arasında (r=0,356, p=0,002) ve hastalık başlangıç yaşı ile EGFR düzeyleri arasında (r=0,358, p=0,002) anlamlı pozitif korelasyonlar saptanmıştır (Tablo 2). Hastalık başlangıç yaşı ile serum EGFR düzeyleri arasındaki ilişki Şekil 2'de gösterilmektedir.

TARTIŞMA

Mevcut çalışma şizofreni hastalığının patogenezinde Amphiregulin/EGFR kompleksinin rolünü sorgulayan ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır. Şizofreni etiyolojisini araştıran çalışmalar incelendiğinde literatür, özellikle erken yetişkinlik ve ergenlik döneminde ortaya çıkan aşırı sinaptik budamanın hastalığın gelişiminde önemli bir rolü olduğuna dair güçlü kanıtlar sunmaktadır. Nörogörüntüleme çalışmaları, şizofreni hastalarında, fizyolojik sinaptik kayıptan beklenebilecek olandan daha fazla gri madde hacminde azalma olduğunu göstermiştir. Son çalışmalar, artan mikroglial aktivitenin C3 ve C4 kompleman düzeylerini artırdığını ve bunun da makrofaj-apoptotik hücre etkileşimlerini güçlendirerek nöronal apoptozu teşvik ettiğini; dolayısıyla bu mekanizmanın şizofreni hastalarında aşırı sinaptik budanmaya yol açabileceğini ortaya koymaktadır (14). Ayrıca, enflamatuvar hücrelerin apoptoz sürecinde belirleyici bir rol oynadığı bilinmektedir (15). Hem apoptotik süreçlerde hem de enflamatuvar süreçlerin sınırlandırılmasında görev aldığı bilinen amphiregulinin üretimi şizofrenide yeterli düzeyde olmadığında apoptotik sinyal yolaklarının hiperaktivasyonuna bağlı olarak sinaptik budamanın aşırı olduğu hipotezi öne sürülebilir.

Çalışmamızda serum amphiregulin düzeylerinde, ilk atak psikoz hastalarıyla sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Amphiregulinin prenatal dönemde plesentadan yüksek oranda salgılandığı, özellikle nöronların gelişimi ve proliferasyonunda rol oynadığı gösterilmiş olup bu proteinin beyin gelişimsel sürecine katkıda bulunduğu bilinmektedir (16). Özellikle nörogelişimsel süreçte aktif olduğu gösterilen bu proteinin sinaptik budama sürecinde yeteri kadar aktif olamadığı veya özellikle periferik dokularda belirgin olan antiapoptatik özeliğinin sinir sistemi üzerinde yeteri kadar etkili olmadığı şeklinde düşünülebilir.

Aynı zamanda henüz bu hipotez klinik bulgular ile desteklenmemiştir ve tüm olası çevresel etkilerin psikoz riskini nasıl etkilediği hakkında kapsamlı tahminlerde bulunmamaktadır. Çocukluk dönemindeki zorluklar ve mevcut stres faktörleri, birçok mental hastalık için risk oluşturmaktadır ve tartıştığımız merkezi sinir sistemi ve bağışıklık sistemlerinin gelişimini modüle edebilir. Ayrıca meningeal veya intraserebral Treg'lerdeki yapısal Treg hipofonksiyonuna bağlı dolaşımdaki herhangi bir etkinin devam edip etmeyeceği de bilinmemektedir. Ek olarak, plazma nörotrofinlerinin gerçekten merkezi nörotrofin aktivitesini yansıtıp yansıtmadığı da bir başka değişkenlik kaynağıdır. Çalışmamızda da serum amphiregulin düzeyleri, hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark göstermemektedir. Santral sinir sisteminde Treg'lerden salgılandığı düşünülen amphiregulinin seruma yansıması düşük kalmış olabilir bunun için özellikle şizofrenide beyin omurilik sıvısı ve beyin dokusu ile yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Amphiregulinin nöral gelişim sürecindeki rolünde EGFR ile ilişkisi temel rol oynar. Epidermal büyüme faktör reseptör (ErbB1), ErbB reseptör ailesinin bir üyesidir ve şimdiye kadar yedi ligandın bu reseptörü aktive ettiği bilinmektedir. Önceki çalışmalarda ErbB reseptör ailesinin, şizofrenide gözlenen bazı miyelinizasyon bozukluklarını açıklayabilen dopamine bağlı oligodendrogenezin önemli bir düzenleyicisi olabileceği öne sürülmüştür (17). Literatürde Liu ve ark. yaptıkları çalışmada astrositlerin, yaralanma ile ilişkili reaktif astrogliosise yanıt olarak belirgin şekilde artan EGFR eksprese ettiklerini göstermişlerdir (18). Daha önce yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarının %70'inde talamus, limbik sistem gibi beyin bölgelerinde reaktif astroglioz bulunmuştur (19). Hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda EGFR'nin, şizofreni hastalarında görülen hem negatif hem de pozitif belirtilere benzer semptomatolojide rol oynayabileceği gösterilmiştir (20). Bunun dışında EGFR düzeylerinin direkt araştırıldığı şizofreni hastalarıyla yapılan postmortem çalışmalarda şizofreni hastalarının beyin dokusunda EGFR ekspresyonun artmış olduğu gösterilmiştir (21). Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında EGFR serum düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamış olup bunun nedeni belirttiğimiz gibi EGFR'nin sadece amphiregulin tarafından uyarılmaması ile ilişkili olabilir. Aynı reseptörü uyaran diğer proteinlerin aktivitesi ve düzeyleri EGFR ekspresyonunu etkileyebilir. Bu yüzden EGFR üzerine etki eden tüm proteinlerin değerlendirildiği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca yukarıda belirtilen serum EGFR ölçümlerinin anlamlılığı değerlendirilirken, genç ilaçsız şizofren grubunda sadece altı hasta olduğu dikkat çekmektedir (21). Çalışmamızın antipsikotik tedavi almamış ilk atak psikoz hastalarıyla olduğu göz önünde bulundurulduğunda EGFR artışının aynı zamanda antipsikotik tedaviyle ilişkilisini inceleyen çalışmalara ihtiyaç vardır. Yapılan çalışmalarda Rostral ve kaudal bölgelerdeki gliosisin, geç başlangıçlı şizofreni hastalarında daha yaygın saptandığı gösterilmiş (22) olup son verilerde EGFR düzeylerindeki farklılıkların hastaların yaşlarındaki farklılıklarla açıklanabileceği öne sürülmüştür (23). Çalışmamızda bu farklılığı destekler nitelikte sağlıklı kontrol grubunda EGFR ile yaş arasında anlamlı bir korelasyon saptanmazken hasta grupta hem yaş hem de hastalık başlangıç yaşı ile EGFR serum düzeyleri arasında pozitif yönlü ilişki saptanmıştır. Bu durum hastalık yaşı ilerledikçe artmış reaktif astrogliozise bağlı EGFR düzeylerinin arttığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında ayrı ayrı amphiregulin ve EGFR düzeyleri arasındaki korelasyon analizine bakıldığında, sadece hasta grubunda amphiregulin ve EGFR düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Bu durum hastalığın erken döneminde moleküllerin birbirlerini kompanse ederek oluşabilecek patogenezi engellemeye yönelik protein ile reseptörünün arasındaki dengenin korunduğu şeklinde yorumlanabilir. Bu durumun ilk atak psikoz hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında Amphiregulin/EGFR dengesi açısından anlamlı farklılık olmasını engellemiş olduğu düşünülmektedir.

Mevcut çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Örnek alındığı esnada tüm katılımcıların enfeksiyon belirti ve bulguları olmamasına rağmen Amphiregulin/EGFR düzeylerinin yanında enflamasyon parametreleri ile yakından ilişkili olan sitokin düzeyleri ve enfektif biyobelirteçlere bakılmaması kısıtlılıklarımızdan biri olarak sayılabilir. Ayrıca, bulgularımızın postmortem doku örneklemesi gibi yöntemlerle desteklenmemiş olması da başka bir sınırlılık olarak değerlendirilebilir.

Sonuç olarak çalışmamızda, hasta grubunda amphiregulin ve EGFR seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Ancak, serum amphiregulin ve EGFR seviyeleri, ilk atak psikoz hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Merkezi sinir sisteminde amphiregulin ve reseptörü arasındaki pozitif korelasyon, hastalık gelişim sürecinde amphiregulin düzeylerinin stabil rol oynadığı ve hastalık gelişiminde ön planda olmadığı şeklinde yorumlanabilir. Hasta grubunda hem yaş hem de hastalık başlangıç yaşı ile EGFR serum düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon bulunmuş olup, bu korelasyonun sağlıklı kontrol grubunda olmadığı dikkati çekmiştir. Bu durum, artan reaktif astrogliyozis nedeniyle EGFR düzeylerinin yaşla birlikte arttığını düşündürmektedir. Şizofreni spektrum bozukluğunun nörobiyolojik zemininde heterojenite nedeniyle Amphiregulin/EGFR düzeylerinin şizofreni hastalığının patogenezindeki rolünü araştırmak için kombine nörotrofik molekülleri içeren özellikle beyin omurilik sıvısı ile olmak üzere başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Komite Onayı: Çalışma için etik onay, Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (IRB Tarih/Numarası: 18.01.2021/02).

Hasta Onamı: Tüm katılımcılar yazılı bilgilendirilmiş onamlarını vermiştir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- BGT, ÜHY, NK; Tasarım- BGT, ÜHY, NK; Denetleme- BGT; Kaynaklar- BGT; Malzemeler- BGT; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- BGT; Analiz ve/veya Yorum- BGT, ÜHY, ZÇ; Literatür Taraması- BGT; Yazıyı Yazan- BGT, ÜHY; Eleştirel İnceleme- NK.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Araştırma bütçesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörü tarafından desteklenmektedir (Tarih/ Numara: 08.11.2021/149).

KAYNAKLAR

1. McCutcheon RA, Marques TR, Howes OD. Schizophrenia -an overview. JAMA Psychiatry. 2020;77(2):201–210. [Crossref]
2. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. Lancet. 2016;388(10039):86–97. [Crossref]
3. Blakemore SJ. Development of the social brain during adolescence. Q J Exp Psychol (Hove). 2008;61(1):40–49. [Crossref]
4. Darabid H, Perez-Gonzalez AP, Robitaille R. Neuromuscular synaptogenesis: coordinating partners with multiple functions. Nat Rev Neurosci. 2014;15(11):703–718. [Crossref]
5. Bellon A, Krebs MO, Jay TM. Factoring neurotrophins into a neurite-based pathophysiological model of schizophrenia. Prog Neurobiol. 2011;94(1):77–90. [Crossref]
6. Yesilkaya UH, Gica S, Guney Tasdemir B, Ozkara Menekseoglu P, Cirakli Z, Karamustafalioglu N. A novel commentary: Investigation of the role of a balance between neurotrophic and apoptotic proteins in the pathogenesis of psychosis via the tPA-BDNF pathway. J Psychiatr Res. 2021;142:160–166. [Crossref]
7. Falk A, Frisén J. Amphiregulin is a mitogen for adult neural stem cells. J Neurosci Res. 2002;69(6):757–762. [Crossref]
8. Ito M, Komai K, Mise-Omata S, Iizuka-Koga M, Noguchi Y, Kondo T, et al. Brain regulatory T cells suppress astrogliosis and potentiate neurological recovery. Nature. 2019;565(7738):246–250. [Crossref]
9. Corsi-Zuelli F, Deakin B. Impaired regulatory T cell control of astroglial overdrive and microglial pruning in schizophrenia. Neurosci Biobehav Rev. 2021;125:637–653. [Crossref]
10. Romano R, Bucci C. Role of EGFR in the nervous system. Cells. 2020;9(8):1887. [Crossref]
11. Sotoyama H, Zheng Y, Iwakura Y, Mizuno M, Aizawa M, Shcherbakova K, et al. Pallidal hyperdopaminergic innervation underlying D2 receptor-dependent behavioral deficits in the schizophrenia animal model established by EGF. PLoS One. 2011;6(10):e25831. [Crossref]
12. Nagano T, Namba H, Abe Y, Aoki H, Takei N, Nawa H. In vivo administration of epidermal growth factor and its homologue attenuates developmental maturation of functional excitatory synapses in cortical GABAergic neurons. Eur J Neurosci. 2007;25(2):380–390. [Crossref]
13. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull. 1987;13(2):261–276. [Crossref]
14. Purves-Tyson TD, Robinson K, Brown AM, Boerrigter D, Cai HQ, Weissleder C, et al. Increased macrophages and C1qA, C3, C4 transcripts in the midbrain of people with schizophrenia. Front Immunol. 2020;11:2002. [Crossref]
15. Sellgren CM, Gracias J, Watmuff B, Biag JD, Thanos JM, Whittredge PB, et al. Increased synapse elimination by microglia in schizophrenia patient-derived models of synaptic pruning. Nat Neurosci. 2019;22(3):374–385. [Crossref]
16. Berasain C, Avila MA. Amphiregulin. Semin Cell Dev Biol. 2014;28:31–41. [Crossref]
17. Chen J, Zeng F, Forrester SJ, Eguchi S, Zhang MZ, Harris RC. Expression and function of the epidermal growth factor receptor in physiology and disease. Physiol Rev. 2016;96(3):1025–1069. [Crossref]
18. Liu B, Chen H, Johns TG, Neufeld AH. Epidermal growth factor receptor activation: an upstream signal for transition of quiescent astrocytes into reactive astrocytes after neural injury. J Neurosci. 2006;26(28):7532–7540. [Crossref]
19. Nasrallah HA, McCalley-Whitters M, Bigelow LB, Rauscher FP. A histological study of the corpus callosum in chronic schizophrenia. Psychiatry Res. 1983;8(4):251–260. [Crossref]
20. Roy K, Murtie JC, El-Khodor BF, Edgar N, Sardi SP, Hooks BM, et al. Loss of erbB signaling in oligodendrocytes alters myelin and dopaminergic function, a potential mechanism for neuropsychiatric disorders. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007;104(19):8131–8136. [Crossref]
21. Futamura T, Toyooka K, Iritani S, Niizato K, Nakamura R, Tsuchiya K, et al. Abnormal expression of epidermal growth factor and its receptor in the forebrain and serum of schizophrenic patients. Mol Psychiatry. 2002;7(7):673–682. [Crossref]
22. Schnieder TP, Dwork AJ. Searching for neuropathology: gliosis in schizophrenia. Biol Psychiatry. 2011;69(2):134–139. [Crossref]
23. Schmitt A, Steyskal C, Bernstein HG, Schneider-Axmann T, Parlapani E, Schaeffer EL, et al. Stereologic investigation of the posterior part of the hippocampus in schizophrenia. Acta Neuropathol. 2009;117(4):395–407. [Crossref]