

Şizofrenide Dopamin Hipotezinin Moleküler Temelleri

Molecular Evidence Underlying Dopamine Hypothesis of Schizophrenia

 Burcu Çaykara Peran¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul

ÖZ

Şizofreni, sanrılar, varsanılar gibi pozitif semptomlar ile aloji, avolüsyon gibi negatif semptomları içeren kronik bir psikiyatrik bozukluktur. Toplumda yaklaşık %1 oranında görülen hastalığın etiyolojisi tam bilinmemekle birlikte, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle frontal ve temporal lobları etkilediği düşünülmektedir. Dopamin hipotezi, şizofreninin patofizyolojisini açıklayan temel teorilerden biridir ve amfetamin gibi dopamin artırıcı maddelerin psikotik semptomları tetiklediği gözlemlerine dayanır. Postmortem beyin örneklerinde dopamin yoğunluğu ve D2 reseptörlerindeki artışlar bu hipotezi destekler. Şizofrenide D2R ekspresyonundaki değişiklikler ve dimerizasyon, hastalığın moleküler temelinde önemli rol oynar. Ancak, dopamin hipotezi, semptomlarla dopamin düzeyleri arasındaki tutarsızlıklar ve negatif/bilişsel semptomlarda antipsikotiklerin sınırlı etkisi nedeniyle eleştirilmektedir. Glutamat, GABA ve serotonin gibi diğer nörotransmitter sistemleri de şizofrenide rol oynar. Özellikle NMDA reseptör hipofonksiyonu, nörogelişimsel ve nörodejeneratif süreçlerle ilişkilendirilir. Genetik çalışmalar, ZNF804A, BDNF ve HLA gibi genlerdeki varyasyonların hastalık riskini artırdığını gösterir. Epigenetik mekanizmalar da gen ekspresyonunu etkileyerek patofizyolojiye katkıda bulunur. Şizofreni, dopamin disfonksiyonunun ötesinde, çok faktörlü bir modelle açıklanmalı; glutamaterjik, serotoninergik ve immün yolları hedefleyen yeni tedaviler umut vadetmektedir. Bu çalışma, dopamin hipotezinin geçerliliğini moleküler kanıtlara ve literatürdeki ilgili bulgulara dayandırarak tartışmaktadır.

Anahtar sözcükler: Şizofreni, dopamin, dopamin reseptörleri, serotonin, serotonin reseptörleri

ABSTRACT

Schizophrenia is a chronic psychiatric disorder characterized by positive symptoms such as delusions and hallucinations, and negative symptoms like alogia and avolition. Affecting approximately 1% of the population, its etiology remains unclear, but it is believed to arise from the interaction of genetic and environmental factors, primarily impacting the frontal and temporal lobes. The dopamine hypothesis, a leading theory in explaining schizophrenia's pathophysiology, is based on observations that dopamine-enhancing substances like amphetamines can induce psychotic symptoms. Postmortem brain studies showing increased dopamine levels and D2 receptor density further support this hypothesis. Changes in D2R expression and dimerization are significant in schizophrenia's molecular basis. However, the dopamine hypothesis faces criticism due to inconsistencies between dopamine levels and symptoms, and the limited efficacy of antipsychotics in addressing negative and cognitive symptoms. Other neurotransmitter systems, including glutamate, GABA, and serotonin, also contribute to schizophrenia. Notably, NMDA receptor hypofunction is linked to neurodevelopmental and neurodegenerative processes. Genetic studies highlight variations in genes like ZNF804A, BDNF, and HLA as risk factors. Epigenetic mechanisms further influence gene expression, contributing to the disorder's pathophysiology. Schizophrenia requires a multifactorial model beyond dopamine dysfunction, with promising new treatments targeting glutamatergic, serotonergic, and immune pathways. This study discusses the validity of the dopamine hypothesis by reviewing molecular evidence and relevant findings from the literature.

Keywords: Schizophrenia, dopamine, dopamine receptors, serotonin, serotonin receptors

Giriş

Duygudurum ve psikotik bozukluklara benzeyen psikiyatrik semptomlara ilişkin tarihsel kayıtlar Antik Mısır'a kadar uzanabilmektedir. M.Ö. 1500 yılında yazılmış ve eski bir mezarda bulunmuş olan Ebers Papirüsü, 1872 yılında Georg Ebers tarafından Teb kentinde ortaya çıkarılmış en kapsamlı kaynaklardan biridir. Ebers Papirüsü'nde duygudurum bozuklukları kardiyovasküler disfonksiyonlarla ilişkilendirilmiş olsa da, günümüzde bu tür bozuklukların beyinden kaynaklandığı anlaşılmıştır. Kronik bir psikotik bozukluk olan şizofreni, Yunanca 'schizo' (ayrılmak) ve 'phrene' (zihin) kelimelerinden türetilmiştir ve düşünce ile duygu arasındaki kopukluğunu ifade etmektedir (Karagülleoğlu ve ark. 2021). Şizofreninin çağrışım, ambivalans, otizm ve duygulanım olmak üzere dört temel semptomunun olduğu öne sürülmektedir. Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından yayımlanan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı Beşinci Baskı Metin Revizyonuna (DSM-5-TR) göre şizofreni, biliş, algı, duygulanım, iç görü ve davranışta en az altı ay süren sürekli bozulmalarla karakterize kronik bir psikiyatrik bozukluktur. Bu sürenin en az bir ayında aktif dönem semptomları olan sanrılar, halüsinasyonlar, dağınık konuşma, ileri derecede dağınık veya katatonik davranış ve negatif semptomlardan en az biri bulunmalıdır. Tanı koyulabilmesi için bu temel semptomlardan en az ikisinin mevcut olması gerekir; bunlardan biri mutlaka sanrı, varsanı ya da dağınık konuşma olmalıdır. Ayrıca, bozukluk sosyal, mesleki ya da kişiler arası işlevsellikte belirgin bir düşüşle ilişkilendirilmelidir (APA 2022).

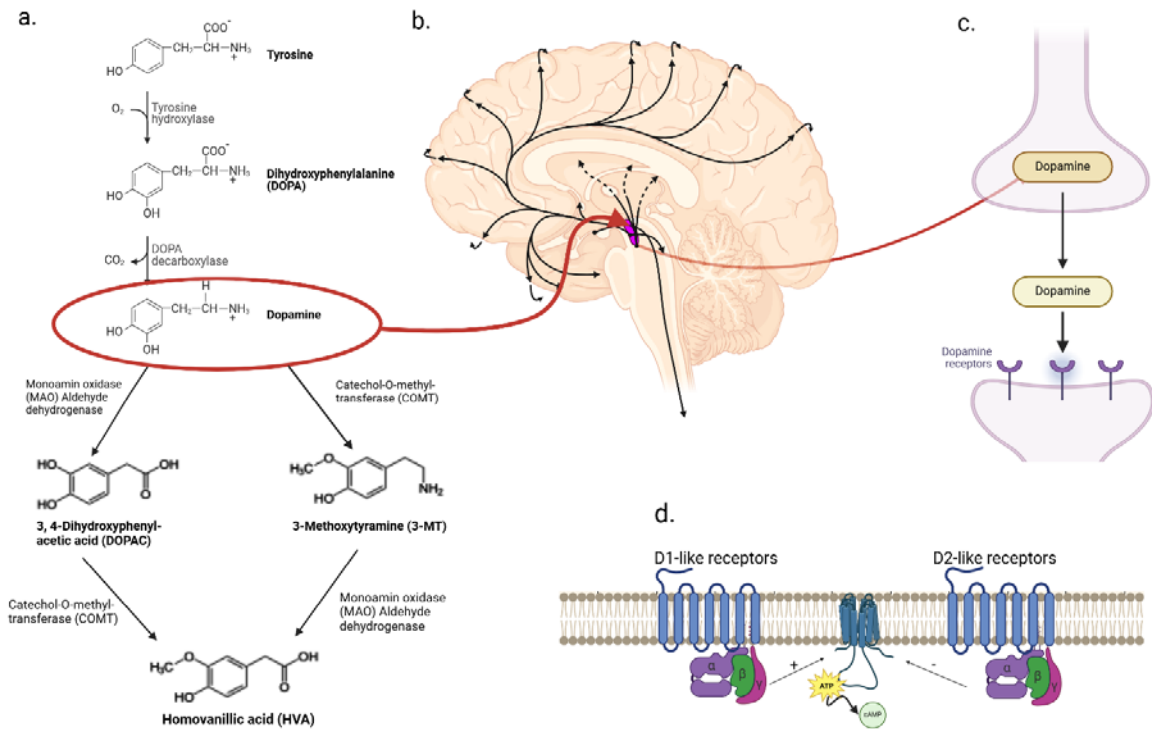
Şizofreninin görülme sıklığı %1 olmakla birlikte, düşük sosyoekonomik düzeye sahip bireylerde yüksek sosyoekonomik düzeye sahip olanlara kıyasla beş kat daha yaygındır. Şizofreni erkeklerde 15-25 yaşları arasında, kadınlarda ise 25-35 yaşları arasında ortaya çıkar (Summakoğlu ve Ertuğrul 2018). Klinik bulgular dikkate alındığında, DSM-IV'e göre paranoid, dağınık, katatonik, ayrışmamış ve rezidüel olmak üzere beş alt tipe ayrılmaktadır. Paranoid tipte sanrılar veya halüsinasyonlar görülürken, dağınık konuşma ve katatonik davranış bulunmaz. Dağınık tipte ise dağınık konuşma ve davranış bulguları belirgindir. Katatonik tipte, katelepsi veya stupor ile belirgin motor hareketsizlik, aşırı motor aktivite, aşırı negativizm (tüm komutlara karşı motivasyonsuz direnç) veya mutizm, istemli hareketlerde gariplikler, ekolali veya ekopraksi gibi bulgular görülür. Ayrışmamış tipte şizofreni tanı kriterleri karşılanmasına rağmen, belirtiler paranoid, dağınık veya katatonik tiplere özgü kriterleri karşılamadığından hastalar bu gruba dâhil edilir. Belirgin sanrı, varsanı, dağınık konuşma veya katatonik davranışın bulunmadığı, ancak bozukluğun devam ettiğine dair kanıtların olduğu durumlar ise rezidüel tip olarak sınıflandırılır (Lykouras ve ark. 2001; Huang ve Lee 2006; Korver-Nieberg ve ark. 2011).

DSM-5 ile birlikte şizofreni alt tiplerinin geçerliliği sorgulanmış ve semptomlar ile şiddetlerinin değerlendirilmesi yoluyla, şizofreni ile ilişkili psikozların belirli bir spektrum üzerinde tanılanması gerektiği yönünde görüşler öne sürülmüştür (Mattila ve ark. 2015). DSM-5 ile şizofreninin geleneksel alt tipleri resmi tanı sınıflandırmasından çıkarılmıştır. Bu karar, öncelikle söz konusu alt tiplerin sınırlı tanısal güvenilirliğe sahip olması, zaman içinde istikrarsızlık göstermeleri ve altta yatan etiyoloji, tedavi yanıtı ya da uzun vadeli prognozla anlamlı bir ilişki kurulamaması gibi endişelere dayanmaktadır (Tandon ve ark. 2013). Bunun yerine DSM-5, klinisyenleri sanrılar, varsanılar, dağınık konuşma, ileri derecede dağınık veya katatonik davranış ve negatif semptomlar olmak üzere beş temel alanda değerlendiren boyutsal bir çerçeve benimsemeye teşvik etmektedir. Bu yaklaşım, katı kategorik alt gruplara dayanmadan, bozukluğun heterojen doğasının daha kapsamlı ve klinik açıdan bilgilendirici bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanır. Ayrıca klinisyenlerin, semptom şiddetini nicel olarak belirlemek ve bireyselleştirilmiş tedavi planlamasını yönlendirmek amacıyla Psikoz Semptom Şiddeti Klinik Değerlendirme gibi boyutsal derecelendirme araçlarını kullanmaları önerilmektedir (APA 2013).

Antipsikotik ilaçlar, şizofreni tedavisinde farmakolojik yaklaşımın temelini oluşturur; ancak genellikle psikososyal müdahalelerle desteklenirler (Summakoğlu ve Ertuğrul 2018). Şizofreni patolojisinin altında yatan moleküler mekanizma tam olarak anlaşılmamıştır ve tedavide kullanılan antipsikotikler yalnızca hastaların yarısında etkilidir. Ayrıca, varsanılar veya düşünce bozukluklarını iyileştirse de, öğrenme ve dikkat bozuklukları ya da sosyal çekilme gibi belirtiler tedavi edilememektedir. Bununla birlikte, antipsikotikler nörolojik ve metabolik bozukluklar dâhil olmak üzere önemli yan etkilere yol açabilir; özellikle klopazin ile agranülositoz gibi nadir fakat ciddi reaksiyonlar gelişebilir. Dopamin (DA), serotonin ve

adrenalin reseptörleri olan G proteini ile eşleşmiş reseptörler (GPCR), antipsikotiklerin moleküler hedeflerini oluşturur ve bu reseptörler aracılığıyla şizofreni semptomları üzerinde etkilerini gösterirler (Stępnicki ve ark. 2018). Şizofreni hastalarının %20'sinden fazlası antipsikotik monoterapiye yanıt vermediği gibi hastaların %70'ine yakını semptomlarını kontrol altına alabilmek için ömür boyu ilaç tedavisine ihtiyaç duyabilir. Monoterapinin işe yaramadığına dair bulgular, klinisyenleri polifarmasiye yönlendirmiştir. Ancak antipsikotik polifarmasiye ilişkin riskler nedeniyle, bu yaklaşım genellikle klopazapin dâhil olmak üzere tüm monoterapi seçeneklerinin başarısız olmasından sonra önerilmektedir. Klopazapinin aripirazol veya D2 agonistleriyle birlikte kullanılmasının yan etkileri ya da artık semptomları azaltabileceği ileri sürülmüş olsa da, bu konuda hâlâ yeterli kanıt bulunmamaktadır (Lähteenvuo ve Tiihonen 2021).

Epidemiyolojik çalışmalar, şizofreni insidansının erkekler ve kadınlarda genellikle eşit olduğunu, ancak semptomların erkeklerde daha erken yaşta gözlemlendiğini göstermiştir. Şizofreni, düşük sosyoekonomik düzeye sahip ailelerde daha yaygın görülürken, etiyolojik çalışmalar şizofreninin genetik, nörodejeneratif, nörogelişimsel ve nörokimyasal modellerle açıklandığını ortaya koymuştur (Karakuş ve ark. 2017). Şizofreniye katkıda bulunan birçok genetik faktör çeşitli çalışmalarda kanıtlanmıştır; ancak, bu faktörler arasında en fazla katkıda bulunduğu düşünülen ve şizofreninin moleküler temelinde yer aldığı kabul edilen hipotez dopamin hipotezidir. Bu çalışmada, şizofrenide dopamin hipotezini ve yetersizliklerinin açıklanması, mevcut hipotezlerle karşılaştırılıp şizofrenide en son kabul gören anlayışın sunulması amaçlanmıştır.



Şekil 1. Dopaminin sentezi, yolları ve reseptörleri

'a' dopaminin sentez yolunu göstermektedir. 'b' VTA ve substantia nigra'dan kaynaklanan dopaminin mezolimbik, mezokortikal ve nigrostriatal yollarını göstermektedir. 'c' dopaminerjik bir kimyasal nöronda presinaptik dopamin salınımını ve postsinaptik reseptör lokalizasyonunu göstermektedir. 'd' D1 ve D2 reseptörlerini göstermektedir (BioRender ile oluşturuldu. Çaykara Peran, B. 2025. <https://Bio-Render.com/k03a149>).

Dopaminin Sentezi ve Yıkımı

DA, merkezi sinir sisteminde ödül mekanizması ve motor fonksiyon açısından kritik öneme sahip bir katekolamin nörotransmitterdir. Substantia nigra, hipotalamus ve ventral tegmental alanda (VTA) sentezlenir. Ödül yolağında, DA VTA'da üretilir ve nucleus accumbens ile prefrontal kortekse salınır. Nigrostriatal yolda ise DA substantia nigra'da sentezlenir ve striatuma salınır (Juárez Olguín ve ark. 2016).

Şekil 1b, dopaminin VTA ve substantia nigra'dan kaynaklandığı mezolimbik, mezokortikal ve nigrostriatal yolları göstermektedir.

DA sentezinin büyük bölümü doğrudan tirozin amino asidinden gerçekleşir; ancak fenilalanin hidroksilaz enzimi aracılığıyla L-fenilalanin'in tirozine dönüştürülmesi yoluyla dolaylı olarak fenilalaninden de sentezlenebilir. Sitoplazmada iki aşamada gerçekleşen bu sentezde; tirozin hidroksilaz enzimi tirozin'i levodopa'ya (L-DOPA) dönüştürür, ardından aromatik L-amino asit dekarboksilaz (DOPA dekarboksilaz) enzimi L-DOPA'yı dopamin'e çevirir. Substantia nigra'da ayrıca p-tiramin'in Cytochrome P450 2D6 enzimi aracılığıyla DA'ya dönüştüğü küçük bir sentez yolu da mevcuttur. Dopaminerjik nöronlarda sentezlenen DA, sinaptik veziküllerin asidik lümeninde depolanabilir. Asidik olmayan mikrosistemlerde, monoamin oksidaz B (MAO-B) enzimiyle 3,4-dihidroksifenilasetaldehit (DOPAL) oluşur; bu ara ürün, aldehit dehidrogenaz (ALDH) tarafından 3,4-dihidroksifenilasetik aside (DOPAC) dönüştürülür. DOPAC ise, katekol-O-metiltransferaz (COMT) aracılığıyla homovanilik asite (HVA) çevrilir. COMT ayrıca DA'yı doğrudan 3-metoksitiramin'e de dönüştürebilir (Şekil 1a). DA ve metabolitleri kandaki ve beyin omurilik sıvısındaki düzeyleri ölçülebilir; ancak dopamin hem merkezi sinir sistemi hem de böbrekler ve bağırsaklar gibi periferik organlarda üretildiğinden, kaynağını kesin olarak belirlemek güçtür (Klein ve ark. 2019). Şekil 1a, DA'nın sentez yolunu göstermektedir.

Dopamin Reseptörleri

DA, plazma membranındaki reseptörlerine bağlandığında hücre içi sinyal yollarını başlatır. DA reseptörleri, G proteini ile eşleşmiş reseptörler (GPCR) ailesine aittir ve beş alt tipe sahip olup, dizi benzerliklerine göre iki ana alt gruba ayrılır: D1-benzeri (D1R, D5R) ve D2-benzeri (D2R, D3R ve D4R) reseptörler (Sun ve ark. 2021) (Şekil 1d). Her bir dopamin reseptör alt tipi (D1'den D5'e kadar), beyindeki bölgesel dağılımları ve fonksiyonları bakımından farklılık gösterir. Tüm DA reseptörleri hafıza ve dikkatle ilişkili olmakla birlikte, D3R, D4R ve D5R'nin bilişsel süreçlerde rol oynadığı bildirilmiştir (Mishra ve ark. 2018). DA D1R'ye bağlandıktan sonra, D1R konformasyonel değişikliklerle hücre içi heterotrimerik uyarıcı G proteini (Gs) ile etkileşime girer. Bu etkileşim sonucunda adenilat siklaz aktive edilir, ikincil haberci olan siklik AMP (cAMP) üretimi başlar ve aşağı yönde sinyal iletim kaskadı aktive edilir. Ayrıca, D1R dâhil olmak üzere birçok GPCR, G proteininden bağımsız, kanonik olmayan yollarda da görev alır. Aktive olan D1R, β -arrestin2 aracılığıyla endositoza uğrayabilir ve bu durum hücre yüzeyindeki reseptör sayısında azalmaya neden olabilir (Gray ve ark. 2018). D1R ve D5R, adenilat siklazı aktive eden uyarıcı G proteinleri (Gs) ile eşleşmiştir; bu aktivasyon, protein kinaz A'nın (PKA) aktive olmasına ve buna bağlı olarak gen transkripsiyonunun düzenlenmesine yol açar. D1R ve D5R, adenilat siklazı uyarmanın yanı sıra fosfolipaz C'yi de aktive eder; bu da hücre içi kalsiyum salınımını ve protein kinaz C'nin (PKC) aktivasyonunu tetikler. Oluşan kalsiyum girişi ayrıca ekzositoz yoluyla nörotransmitter salınımının modülasyonuna katkıda bulunur. D2R, D3R ve D4R ise adenilat siklaz aktivitesini inhibe eden G inhibitör proteinlerine bağlanır. Bu durum K^+ kanallarının aktivasyonuna neden olarak potasyum çıkışı ve membranın istirahat potansiyelinin ötesinde hiperpolarizasyonunu sağlar. Bu reseptörler, postsinaptik reseptörler aracılığıyla medyatörlük eden ekstrapiramidal aktiviteyi de etkiler. D2R, D3R ve D4R, dopaminerjik nöronların sağkalımı ve gelişimini destekleyen sinyal yollarında kritik roller oynar. Merkezi sinir sisteminde en bol bulunan DA reseptörü D1R'dir; onu sırasıyla D2R, D3R ve D5R izler. En az bulunan DA reseptörü ise D4R'dir. D1 ve D5 reseptörleri, olfaktör bulbus, nucleus accumbens, striatum ve substantia nigra'da yüksek yoğunlukta bulunurken; D2, D3 ve D4 reseptörleri esas olarak striatum, dış globus pallidus, amigdala, hipokampus, nucleus accumbens ve serebral kortekste eksprese edilir (Vekshina ve ark. 2017; Mishra ve ark. 2018). Şekil 1c, dopaminerjik bir sinapta presinaptik dopamin salınımını ve postsinaptik reseptör lokalizasyonunu şematik olarak göstermektedir; Şekil 1d ise D1 ve D2 reseptörlerini şematize etmektedir.

Şizofrenide Dopamin Hipotezi

Dopaminerjik sinyal iletim yolları, fizyolojik süreçlerin sürdürülmesinde hayati öneme sahiptir ve bu yolların işlev bozuklukları, nörodejeneratif ve psikiyatrik hastalıklara yol açabilir. Bu hastalıkların moleküler mekanizmalarının ortaya çıkarılması, yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Literatürde, DA sinyal yollarının şizofreni, Parkinson hastalığı ve bağımlılıklar gibi bazı sinir sistemi hastalıklarının başlangıcını ve ilerlemesini tetikleyici potansiyel rolüne ilişkin çok sayıda çalışma mevcuttur (Klein ve ark. 2019; Channer ve ark. 2023).

Şizofrenide DA hipotezi, dolaylı kanıtlara dayanarak ortaya atılmıştır. Bu kanıtlar arasında, amfetamin ve ekstrasellüler DA düzeylerini artıran diğer bileşiklerin uygulanmasının, şizofrenide gözlemlenen psikotik semptomlara benzer belirtileri indükleyebildiğini gösteren çalışmalar yer almaktadır. Bazı psikotik semptomların artmış dopamin konsantrasyonuna bağlı olarak geliştiği ve bu semptomların şizofreniye benzerlik gösterdiği ortaya konmuştur. Antipsikotik ilaçların terapötik etkinliğinin, özellikle değişmiş DA reseptör yoğunlukları bağlamında, dopamin reseptörlerine olan bağlanma afiniteleriyle ilişkili olduğu bulunmuştur. Şizofreni hastalarından elde edilen postmortem beyin örneklerinde, DA taşıyıcıları (DAT) düzeylerinde bir değişiklik olmaksızın, hem striatal DA düzeylerinde hem de D2R yoğunluğunda artış olduğu gösterilmiştir. Daha sonraki çalışmalar, presinaptik ve postsinaptik DA değişimlerinin doğasına ilişkin daha fazla ayrıntı sağlamıştır (Howes ve ark. 2015). Bir çalışmada, DA sentezinde görev alan tirozin hidroksilaz enziminin şizofreni hastalarının substantia nigra bölgelerinde upregüle olduğu gösterilmiş ve bu bulgudan yola çıkılarak orta beyindeki ve striatal DA nöron terminallerindeki dopamin üretim kapasitesinin artmış olduğu sonucuna varılmıştır (Howes ve ark. 2013).

Başlangıçta şizofreninin patofizyolojisini açıklamak amacıyla öne sürülen DA hipotezi, güncel klinik bulgular ve nörobiyolojik veriler ışığında değerlendirildiğinde çeşitli kuramsal çelişkiler barındırmaktadır. Bu hipotezin en önemli sınırlılıklarından biri, dopamin düzeyleri ile semptomların ortaya çıkışı arasında tutarlı ve doğrudan bir ilişkinin bulunmamasıdır. Örneğin, bazı asemptomatik bireylerde dopaminerjik hiperaktivite gözlenmişken, belirgin pozitif semptomlar gösteren bazı hastalarda DA sentezinde anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir (Howes ve ark. 2012). Bir diğer önemli çelişki ise, esas etkilerini D2 reseptör antagonizması yoluyla gösteren klasik antipsikotik ilaçların sınırlı etkinliğidir. Bu ajanlar pozitif semptomları azaltmada etkili olsalar da, negatif ve bilişsel alanlarda anlamlı bir iyileşme sağlamada yetersiz kalmışlardır (Millan ve ark. 2012). Ayrıca DA hipotezi, şizofrenide gözlemlenen gelişimsel ve kortikal anormallikleri açıklamada da yetersiz kalmaktadır; bu bozukluklar genellikle glutamat, GABA, asetilkolin ve serotonin gibi diğer nörotransmitter sistemlerdeki bozulmalarla daha bütüncül biçimde açıklanabilmektedir (Moghaddam ve Javitt 2012). Buna ek olarak, dopaminerjik düzensizliğin şizofreninin birincil patolojik mekanizmasını değil, daha geniş nörobiyolojik bozuklukların ikincil bir sonucu olabileceği de öne sürülmüştür (Kaar ve ark. 2019). Tüm bu çelişkiler bir arada değerlendirildiğinde, DA düzensizliğinin tek başına şizofreninin karmaşık klinik fenotipini açıklamakta yetersiz kaldığı görülmektedir. Bunun yerine, DA daha geniş, çok faktörlü ve birbirine etkileşimli moleküler ve sinirsel sistemleri içeren bir modelin bileşeni olarak ele alınmalıdır.

Dopamin Hipotezi, Dopamin Reseptörleri ve Nörogörüntüleme Çalışmaları

Postmortem örneklerde yapılan bir çalışmada, dorsolateral prefrontal kortekste kontrol gruplarına kıyasla presinaptik D2R ekspresyonunun arttığı, ancak postsinaptik D2R varyantlarının ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Elde edilen bulgular, şizofrenide D2R ekspresyonunun değiştiğini göstermiştir ve bu durum, genetik bulgularla da desteklenerek D2R geni ile şizofreni arasında açık bir ilişki kurularak DA hipotezinin temelini atılmasına neden olmuştur (Kaalund ve ark. 2014). Çalışmalar, DA reseptörlerinin kendi aralarında ya da diğer reseptörlerle dimer oluşturabildiğini göstermiştir. DA reseptör dimerizasyonunun şizofrenide oynayabileceği rolü inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bir nörogörüntüleme çalışmasında, sağlıklı bireylere yedi gün boyunca uygulanan D2/D3 reseptör antagonizmasının negatif semptomlara neden olduğu gösterilmiştir. Aynı süreyle uygulanan kısmi D2/D3 agonizmasının ise ödül sinyallesini veya motive davranışları bozmadığı; her iki uygulamanın da striatal ödül yanıtından bağımsız motor bozukluklara neden olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular, D2/D3 sinyal iletiminin şizofrenide motivasyon ve duygusal yanıtların moleküler mekanizmasını açıklamada etkili olabileceğini düşündürmektedir (Osugo ve ark. 2025). Wang ve arkadaşları, 15 şizofreni hastasında D2R dimer ekspresyonunun kontrol grubuna kıyasla %278 oranında arttığını, buna karşılık D2R monomerlerinin kontrol grubuna göre %69'a düştüğünü bildirmiştir (Wang ve ark. 2010). Birçok antipsikotik ilacın D3 reseptörüne (D3R) yüksek afinite göstermesi, bu reseptörü farmakolojik açıdan anlamlı bir hedef olarak öne çıkarmıştır (Sokoloff ve ark. 2006). Aripiprazol ve kariprazin gibi üçüncü kuşak antipsikotiklerin D3R üzerindeki kısmi agonist aktivitesi, bu reseptörün yalnızca pozitif

değil, aynı zamanda negatif şizofreni semptomlarının tedavisinde de bu ajanların terapötik etkinliğine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (Gyertyan ve ark. 2011).

Bir otopsi çalışmasında globus pallidus bölgesinde şizofreni hastalarında D1R-D2R heteromerlerinin arttığının bulunması, D2R heteromerlerine dair öncü kanıtlar sunmuştur (Perreault ve ark. 2010). Pozitron emisyon tomografisi (PET) ile yapılan bir görüntüleme çalışmasında, uzun süreli antipsikotik tedavi alan grupta D2R mevcudiyetinin anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir; bu bulgu, antipsikotik tedavinin D2R upregülasyonuna neden olduğu bilgisiyle tutarlıdır (Silvestri ve ark. 2000).

Kronik ilaç kullanan hastalarla yapılan iki çalışmada, kortikal ve striatal bölgelerde yaygın D1R yoğunluğu azalması rapor edilmiştir (Hirvonen ve ark. 2006; Kosaka ve ark. 2010). Antipsikotik hiç kullanmamış ve ilaç tedavisi almamış hastalarla yapılan bir çalışmada, prefrontal kortekste D1R yoğunluğunda azalma gösterilmiştir (Okubo ve ark. 1997). Ancak, yine antipsikotik kullanmamış bireylerle yapılan başka bir çalışmada anlamlı bir fark saptanmamıştır (Karlsson ve ark. 2002). Özellikle dorsolateral prefrontal kortekste D1 reseptörü (D1R) ekspresyonunun azalması, şizofreni hastalarında negatif ve bilişsel semptomlarla ilişkilendirilmiştir (Abi-Dargham ve ark. 2002). PET çalışmalarından elde edilen bulgular, D1R agonistlerinin prefrontal korteks aktivitesini modüle ederek bilişsel performansı artırdığını göstermiş ve D1R'yi umut vadeden bir terapötik hedef olarak ön plana çıkarmıştır (Slifstein ve ark. 2007).

Atipik antipsikotiklerin—özellikle klozapin gibi ajanların— D4 reseptörüne (D4R) olan yüksek afinitesi, bu ilaçların tedaviye dirençli şizofreni vakalarında özellikle etkili olabileceğini düşündürmüştür (Van Tol ve ark. 1991). Ancak, D4R ekspresyonundaki bireyler arası belirgin değişkenlik, bu etkinin popülasyona genellenemeyeceğini göstermektedir (Oak ve ark. 2000). D5 reseptörleri (D5R) ise ağırlıklı olarak hipokampus, talamus ve diğer limbik bölgelerde eksprese edilir ve bu nöroanatomik dağılımın öğrenme, motivasyon ve duygusal düzenleme ile ilişkili süreçlerde rol oynadığını düşündürmektedir. Şizofrenide D5 reseptörlerinin azalmış ekspresyonu, özellikle motivasyon eksikliği ve duygulanım bozukluğu gibi negatif semptomlarla ilişkilendirilmiştir (Ciliax ve ark. 2000).

Sonuç olarak, güncel DA hipotezi yalnızca DA düzeylerine değil; aynı zamanda reseptör alt tiplerinin farklı dağılımına, sinyal iletim özelliklerine ve dimerizasyon davranışlarına da vurgu yapmaktadır. Bu faktörler, şizofreninin çeşitli semptom boyutlarını birlikte şekillendirmekte olup, reseptör-spesifik tedavi yaklaşımlarının gerekliliğini pekiştirmektedir.

Serotonerjik Sistem İle Şizofreni Arasındaki İlişkiye Dair Bulgular

Radyotracerların 5HT_{2A} reseptörüne de bağlandığının keşfi, DA'nın yanı sıra serotoninin de şizofreni patolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Ekelund ve ark. 2007; Catafau ve ark. 2010). Atipik antipsikotiklerin etki mekanizmaları, serotonerjik sistemin de şizofreninin etiyolojisinde rol oynadığını ortaya koymuştur. Özellikle postsinaptik serotonin reseptörlerinin artmış duyarlılığının bazı şizofreni semptomlarına neden olduğu düşünülmektedir (Yavaşçı ve Akkaya 2012). Başlangıçta, beyin serotonin reseptörleri 5-HT₁ ve 5-HT₂ olmak üzere iki alt tipe ayrılmıştır. Ancak sonraki biyokimyasal çalışmalar, yedi aileye (5-HT₁'den 5-HT₇'ye) ayrılan toplam 14 serotonin reseptörünü tanımlamıştır (McCorvy ve Roth 2015).

5-HT₁ reseptörleri arasında en kapsamlı şekilde incelenmiş olan 5-HT_{1A} reseptörü, başlıca limbik yapılarda eksprese edilir. Atipik antipsikotiklerin şizofreni hastalarındaki bilişsel problemleri iyileştirme etkisinin, 5-HT_{1A} reseptörleri aracılığıyla prefrontal korteksten DA salınımının artmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. 5-HT_{1A} reseptörlerinin şizofrenide gözlenen bilişsel değişikliklerden sorumlu olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (Selvaraj ve ark. 2014).

5-HT_{2A} reseptörünün ise şizofrenide bozulmuş olan çalışma belleği (working memory) gibi bilişsel süreçlerde rol oynadığı düşünülmektedir (Nocjar ve ark. 2002; Kim 2021). Serotonin, mezokortikal DA nöronları üzerinde baskılayıcı bir etkiye sahiptir; ancak 5-HT₂ reseptörlerinin bloke edilmesiyle bu inhibitör etki ortadan kalkar ve frontal lobda DA düzeylerinde artış görülür. 5-HT₂ reseptörleri dopaminerjik nöronlar üzerinde presinaptik olarak yer alır ve bu reseptörlerin serotonin ile uyarılması, tonik inhibitör etki oluşturarak DA salınımında azalmaya neden olur. 5-HT₂ blokajı veya farklı yollarla DA düzeylerinin artırılmasının negatif semptomları azalttığı gösterilmiştir (Soykan ve Şarman 1993).

5-HT_{2A} ve 5-HT_{2C} reseptörleri, GPCR süper ailesine aittir ve depresyon, şizofreni, anksiyete, uyku düzeni ve beslenme davranışları gibi çok çeşitli işlevlerin düzenlenmesinde rol oynadıkları gösterilmiştir (Van Oekelen ve ark. 2003). DA üretiminin iki ana modülatörü 5-HT_{2A} ve 5-HT_{2C} reseptörleridir. Preklinik çalışmalar, 5-HT_{2A} reseptör antagonistlerinin ve/veya 5-HT_{2C} reseptör agonistlerinin istek (craving) ve/veya nüksü azaltmada etkili olabileceğini ve benzer şekilde yoksunluğu kolaylaştırabileceğini göstermiştir. Ayrıca, 5-HT_{2C} reseptör agonistlerinin kokain alımını azaltmada etkili olduğu da bildirilmiştir (Bubar ve Cunningham 2006).

Glutamat Hipotezi, Nörogelişimsel ve Nörodejeneratif Model İle Şizofreni

Psikolojik açıdan DA hipotezi, yeni potansiyel ödülleri karşılaştığında veya yerleşik ödül ilişkileri bozulduğunda, subkortikal DA salınımının milisaniyeler içinde hızla arttığını öne sürer. Bu nedenle dopaminerjik sistem, ödül işleme ve pekiştirme süreçleriyle ilişkilendirilmiştir. Uzun vadeli davranışsal uyumları açıklamak amacıyla ortaya atılan "motivasyonel önemlilik" (motivational salience) hipotezi, DA aracılı sinirsel değişikliklere bağlı olarak uyarıların ödüllendirici ya da itici olarak kodlandığını savunur. Böylece bu uyarılar dikkat, motivasyon ve amaca yönelik davranışları yönlendirecek şekilde önem kazanır (Yüksel ve Üçok 2010).

Şizofrenide gözlenen psikotik semptomların, içsel ve dışsal uyaranlara atfedilen önemlilikteki çarpıklık sonucu ortaya çıktığı öne sürülmüştür. Kapur'a göre, psikotik dönem öncesinde içsel veya dışsal uyaranlarla, uyarılardan bağımsız şekilde aktive olan subkortikal dopaminerjik sistemin bu işlevi, önemlilik atfındaki bozulmayla sonuçlanır; antipsikotik tedavi ise bunu baskılayarak etkili olur (Kapur 2003). Antipsikotik ilaçlar dopaminerjik aktiviteyi baskılayarak sanrı ve varsanılarının önemini azaltır ve bunların davranış üzerindeki etkisini zayıflatır. Ancak bu tedaviler altta yatan nörobiyolojik bozuklukları tamamen düzeltilmediğinden, doz azaltımı, tedavinin kesilmesi veya stresörlere maruz kalınması gibi durumlarda semptomlar sıklıkla yeniden ortaya çıkar (Yüksel ve Üçok 2010).

Şizofrenide gözlenen nörogelişimsel anormalliklerde hem genetik yatkınlık hem de çevresel faktörlerin rol oynadığı kabul edilmektedir. N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin hipofonksiyonu, bozukluğun patofizyolojisinde merkezi bir rol oynamakta olup, hem nörogelişimsel hem de nörodejeneratif süreçlere anlamlı katkı sağlamaktadır. Özellikle azalmış NMDA reseptör aktivitesinin, erken gelişim dönemlerindeki bozukluklarla birlikte nöronal devrelerin ilerleyici bozulmalarıyla da ilişkili olduğu bildirilmiştir (Egerton ve ark. 2020). NMDA reseptör hipofonksiyonunun, özellikle parvalbumin pozitif GABAerjik interneuronlar üzerindeki etkisi, aşırı glutamaterjik aktivasyon ve eksitotoksositeye yol açarak sinaptik budanma artışı, dendrit kaybı ve zayıflamış nöronal bağlantılar gibi gelişimsel anormalliklere neden olabilmektedir (Steullet ve ark. 2017). Ayrıca, NMDA reseptör alt birimlerini ve metabotropik reseptörleri kodlayan genler dâhil olmak üzere glutamaterjik yolla ilişkili genlerdeki varyasyonların, şizofreni gelişim riskini anlamlı düzeyde artırdığı gösterilmiştir (Egerton ve ark. 2020).

NMDA reseptör hipofonksiyonu, nörodejeneratif modelde ilerleyici nöronal hasarı tetikleyen bir mekanizma olarak öne sürülmektedir. Azalmış NMDA aktivitesi, ekstrasellüler glutamat birikimine, oksidatif strese ve mikrogliya aktivasyonuna yol açarak nöron kaybına ve negatif semptomların kötüleşmesine neden olabilir. Ayrıca, glutamat düzenlenmesindeki bozukluklar astrosit fonksiyonlarını da zayıflatarak hem gelişimsel hem de dejeneratif patolojik süreçleri daha da şiddetlendirebilir (Vellucci ve ark. 2025). Mevcut antipsikotik tedavilerin, özellikle bilişsel ve negatif semptomlar üzerindeki sınırlı etkinliği, glutamaterjik sistemi hedef alan tedavilere yönelik ilgiyi artırmıştır. Bu bağlamda, metabotropik glutamat reseptör 2/3 (mGluR2/3) pozitif allosterik modülatörleri (PAM'lar), NMDA reseptör disfonksiyonu koşullarında sinaptik bütünlüğü yeniden sağlama potansiyelleri nedeniyle umut vadeden terapötik adaylar olarak öne çıkmaktadır (Egerton ve ark. 2020).

Dopamin ve Şizofreni İle İlgili Güncel İn Vivo ve Postmortem Bulgular

İn vivo çalışmalar, gelişimin erken evrelerinde sinaptik yoğunlukta artış olduğunu, ergenlik sonrasında ise erken yetişkinlik dönemine kadar sinaptik eliminasyon gerçekleştiğini ve erişkinlikte sinaptik yoğunluğun

sabit kaldığını göstermektedir (Drzewiecki ve ark. 2016). İnsan postmortem dokularından elde edilen bulgular da sinaptik yoğunluğun erken çocuklukta yüksek olduğunu ve 30 yaşına kadar kademeli olarak azaldığını ortaya koymuştur (Petanjek ve ark. 2011). Bu nörogelişimsel süreçler boyunca, kortikal eksitasyon-inhibisyon (E/I) dengesi önemli ölçüde değişmektedir (Dorn ve ark. 2010). Bu süreçleri yöneten sinaptik modifikasyonlardan biri olan eliminasyonun mikroglialar aracılığıyla gerçekleştiği gösterilmiştir (Paolicelli ve ark. 2011). Mikroglialar, elimine edilecek sinapsları özgül moleküler etiketleme mekanizmaları yoluyla tanımlarlar. Bu moleküler belirteçlerden biri olan kompleman faktör 4A'nın (C4A) aşırı ifade edildiği fare modellerinde, mikrogliaların sinapsları elimine ettiği, buna bağlı olarak kortikal sinaptik yoğunluğun azaldığı ve davranışsal değişikliklerin ortaya çıktığı saptanmıştır (Yılmaz ve ark. 2021). Ayrıca, mikroglial eliminasyon ve sinaptik kaybın erkeklerde kadınlara göre daha belirgin olduğu ve kronik stresin dahi erkeklerde mikroglial eliminasyona yol açtığı gösterilmiştir. Bu bulgular, şizofreninin erkeklerde kadınlara göre daha erken yaşta başlamasını açıklamada önemli bir katkı sunmaktadır (Howes ve Shatalina, 2022).

Chen ve arkadaşları, Synaptotagmin-11 (Syt11) genini şizofreni için potansiyel bir genetik risk faktörü olarak tanımlamış ve ergenlik döneminin başında DA nöronlarında Syt11 eksikliğinin, DA aşırı iletimine neden olarak kalıcı sosyal bozukluklara ve şizofreni benzeri davranışlara yol açtığını göstermiştir (Chen ve ark. 2024). Şizofreni hastalarında striatal DA taşıyıcısı (DAT) düzeyinde azalma ile birlikte fenilalanin, tirozin, l-ösin ve izöl-ösin düzeylerinde de düşüklük raporlanmıştır. Sol kaudat çekirdek veya putamendeki düşük DAT düzeylerinin dikkat eksikliği ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (Yang ve ark. 2024). Ayrıca, mitokondriyal kusurlara bağlı olarak gelişen oksidatif stres ve nöroenflamasyona ek olarak, DA yıkımında görevli enzimlerdeki bozuklukların da şizofreni ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Xu ve Yang 2022).

Sonuç olarak, nörogelişimsel dönemde sinaps oluşumu veya eliminasyonuna yönelik mikroglial budamanın, genetik varyasyonlar ve çevresel etkenler altında homeostazi olumsuz etkileyebileceği; bu durumun frontal kortikal bölgede glutamaterjik sinaps kaybına ve buna bağlı olarak mezostriatal DA nöronlarını düzenleyen eksitator projeksiyonların inhibisyonu yoluyla DA düzeylerinde değişiklik yaratarak psikotik semptomların ortaya çıkmasında rol oynayabileceği düşünülmektedir.

NMDA, GABA ve Şizofreni İle İlgili Güncel Bulgular

İn vivo çalışmalar, mezostriatal dopaminerjik nöronların frontal korteksten gelen eksitator projeksiyonlar tarafından düzenlendiğini ortaya koymuştur. Frontal kortekste oluşturulan lezyonların, striatumdaki DA düzeylerini artırdığı gösterilmiştir (Howes ve Shatalina, 2022). Medial prefrontal korteksin optogenetik yöntemlerle uyarılması, eksitator afferentlerin yanı sıra kolinerjik ve glutamaterjik sistemlerin aktive olmasına ve buna bağlı olarak striatal DA salınımının artmasına yol açmaktadır (Quiroz et al., 2016). Ayrıca, bir fare modelinde ilerleyici kortikal sinaptik kaybın hiperlokomosyon ve artmış striatal DA düzeyleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Kim ve ark. 2015).

Dopaminin presinaptik etkileri, ilkel hücreler ve interneuronlar üzerinde nörotransmitter salınımını azaltırken, postsinaptik düzeyde bu hücrelerin uyarılabilirliğini ve ateşleme oranını artırarak eksitasyon-inhibisyon (E/I) dengesini etkileyebilir (McCutcheon ve ark. 2023). Frontal korteksten gelen glutamaterjik girdiler, DA nöronlarının aktivitesini modüle eder. Kortikal piramidal glutamaterjik projeksiyonlar, inhibitör gamma-aminobütirik asit (GABA) interneuronlarını uyarır; interneuronlardan salınan GABA, kortikal glutamat nöronlarının ateşleme oranını azaltarak mezolimbik yolaktaki dopaminerjik nöronların aktivitesini etkiler. GABAerjik interneuronlarda NMDA reseptörü (NMDAR) fonksiyonunun azalması, glutamaterjik nöronlar üzerindeki inhibitör etkinin azalmasına yol açabilir. Bu durum, glutamat nöronlarının ateşleme oranını artırarak striatal DA salınımında artışa ve buna bağlı olarak pozitif şizofreni semptomlarının gelişmesine neden olabilir. Bu mekanizma "NMDA reseptör hipofonksiyon hipotezi" olarak adlandırılmaktadır (Buck ve ark. 2022).

Ketamin gibi bir NMDA reseptör antagonisti ile tedavi edilen farelerde hiperlokomosyon, lokomotor duyarlılık ve artmış striatal DA sentezi gözlenmiştir (Kokkinou ve ark. 2021). Dorsolateral prefrontal kortekste düşük N-asetilaspartat düzeyleri, şizofrenide artmış striatal DA salınımı ile ilişkilendirilmiştir. N-asetilaspartat düzeylerinin düşük olması nöronal disfonksiyon ile ilişkili olduğundan, frontal nöronal fonksiyonların bozulduğu sonucuna varılmıştır (Whitehurst ve ark. 2020). Güncel çalışmalar, şizofreninin

GABA ve glutamaterjik sinyal ile ilişkili genetik varyantlar ve nörogelişimsel süreçlerle bağlantılı olduğunu ortaya koymaktadır (Howes ve Shatalina, 2022).

Genom Düzeyinde İlişkilendirme Çalışmaları (GWAS) bulguları, şizofreniye genetik yatkınlığın hem inhibitör GABAB reseptör bileşenleri olan GABBR1 ve GABBR2'yi, hem de eksitator sinyalleme proteinleri olan NMDA reseptörü alt birimi 2A (GRIN2A) ve metabotropik glutamat reseptör 3 (GRM3) genlerini etkileyerek kortikal eksitasyon/inhibisyon (E/I) dengesinde bozulmalara yol açabileceğini göstermiştir (Ikeda ve ark. 2019).

Genetik ve Şizofreni İle İlgili Güncel Bulgular

Son yıllarda tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler), kopya sayısı varyasyonları (CNV'ler), mikrolelesyonlar ve epigenetik modifikasyonlar gibi alanlardaki bilimsel gelişmeler, şizofreninin genetik yapısının anlaşılmasına önemli katkılar sağlamıştır. Bu yapılar arasında, DNA dizisinde tek bir baz değişikliği anlamına gelen SNP'ler, hastalık yatkınlığı üzerindeki rolleri açısından en kapsamlı şekilde araştırılmıştır. Genom Düzeyinde İlişkilendirme Çalışmaları (GWAS), şizofreni ile ilişkili çok sayıda SNP tanımlamıştır ve bu varyantların poligenik risk skoru (PRS) modelleriyle değerlendirilmesi sonucunda, bireysel hastalık riskine anlamlı katkı sağladıkları gösterilmiştir (van der Merwe ve ark. 2019).

Şizofreni ile en kapsamlı şekilde çalışılmış SNP'lerden biri, ZNF804A geninde yer alan rs1344706'dır. Fonksiyonel MRG çalışmaları, risk alelini taşıyan bireylerde, işleyen bellek ve yürütücü işlevler açısından kritik olan prefrontal korteks ile hipokampus arasında bozulmuş bağlantı ve bilişsel işlev bozukluğu olduğunu ortaya koymuştur (Yang ve ark. 2021). Benzer şekilde, sinaptik plastisite ve öğrenme için gerekli bir nörotrofin olan beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF) rs6265 (Val66Met) polimorfizmi (metiyonin ikamesi içeren) hem artmış şizofreni riskiyle hem de bilişsel disfonksiyona yatkınlıkla ilişkilendirilmiştir (Farcas ve ark. 2023). Ek olarak, bağışıklık sisteminin şizofreni patofizyolojisindeki rolüne dair kanıtlar giderek artmaktadır. Özellikle insan lökosit antijeni (HLA) bölgesinde yer alan rs2021722, özellikle A allelini taşıyan bireylerde artmış hastalık riskiyle ilişkilendirilmiştir (Li ve ark. 2021).

Ayrıca, nadiren görülen ve büyük boyutlu kopya sayısı varyasyonlarının (CNV'ler), genel popülasyona kıyasla şizofreni hastalarında daha sık meydana geldiği bildirilmiştir (Szecówka ve ark. 2023). Özellikle, 22q11.2 bölgesindeki mikrolelesyonlar, şizofreni için en iyi tanımlanmış genetik risk faktörlerinden biri olarak belirlenmiştir ve bu delesyonların bozulmuş nörogelişim ile ilişkili olduğu ve hastalık patogenezinin anlamlı ölçüde katkı sağladığına dair güçlü kanıtlar mevcuttur (Karayiorgou ve ark. 2010).

22q11.2 dışında, 1q21.1, 15q13.3 ve 16p11.2 bölgelerindeki tekrarlayan mikrolelesyonlar da şizofreniye yatkınlıkla ilişkilendirilmiştir. Bu genom bölgeleri, sinaptik işlev, nöronal gelişim ve hücre içi sinyal iletimi gibi, biliş ve davranışa temel oluşturan sinirsel devrelerin oluşumu ve sürdürülmesinde kritik rol oynayan genleri içermektedir. Dolayısıyla, bu bölgelerdeki bozulmaların, temel nörobiyolojik mekanizmaları sekteye uğratarak şizofreni fenotipinin ortaya çıkmasına neden olduğu düşünülmektedir (Rujescu 2017).

Şizofreni hastalarında epigenetik mekanizmaların, özellikle DNA metilasyonu ve histon modifikasyonlarının rolü son yıllarda giderek daha belirgin hale gelmiştir. Anormal epigenetik düzenlemelerin, DNA dizisinde herhangi bir değişiklik olmaksızın gen ekspresyonunu değiştirdiği ve böylece hastalıkla ilişkili nörogelişimsel ve nörokimyasal yolları etkilediği düşünülmektedir. Özellikle, REELIN ve GAD1 genlerinde artmış DNA metilasyonu, şizofreni hastalarında gözlemlenmiştir; bu durum, her iki genin de GABAerjik nörotransmisyon ve kortikal gelişim açısından kritik öneme sahip olması nedeniyle, gen ekspresyonunun azalmasına ve dolayısıyla hastalık patofizyolojisine katkı sağladığı düşünülmektedir (Tavitian ve ark. 2025).

Tartışma

DA hipotezi, pozitif semptomların ortaya çıkmasında D2 reseptörlerinin (D2R) blokajı ve amfetamin ilişkili psikoza dayandırılmakta olup, birinci kuşak antipsikotiklere verilen yanıtla ilişkilidir. Ancak ikinci kuşak antipsikotikler, pozitif semptomlara ek olarak negatif semptomlar ve bilişsel işlev bozukluklarını da hedef alır ve bu etkilerini birden fazla nörotransmitter sistemi üzerinde etkili olmalarına borçludurlar. Klozapin, diğer tedavilere yanıt vermeyen tedaviye dirençli şizofreni (TDH) hastalarında kullanılan bir antipsikotiktir.

TDH hastalarında klozapin tedavisi ile birlikte striatumda presinaptik DA sentezinde azalma gözlemlenmiştir. Bu durum, klasik DA hipotezi ile tek başına açıklanamamaktadır. Ayrıca yakın tarihli çalışmalar şizofreninin glutamaterjik mekanizmalarla da ilişkili olduğunu bildirmiştir. Fensiklidin (PCP) ve ketamin, NMDA-tipi glutamat reseptörü antagonistleri olarak sağlıklı bireylerde hem pozitif hem negatif şizofreni benzeri semptomlara yol açabilmektedir (Huang ve ark. 2020). Öte yandan, klasik DA hipotezine göre presinaptik alanda DA salınımının artışı veya postsinaptik D2R yoğunluğu/hassasiyetindeki artışla şizofreni benzeri belirtilerin oluşabileceği sonradan doğrulanmıştır. Ancak, D2R'nin aşırı aktivasyonu, DA hiperaktivitesinin tüm şizofreni semptomlarını açıklayamayacağını ortaya koymaktadır (Kapur, 2003). Sonuç olarak, araştırmacılar, şizofreninin moleküler patolojisine dair yeni bulgular doğrultusunda DA hipotezini revize etmişlerdir. Dopamin düzeylerinin antipsikotik tedavi ile değiştiği, TDH hastalarının farklı DA profiline sahip olduğu ve bazı NMDA reseptör blokörlerinin şizofreni benzeri psikoza yol açabileceği sonucuna varılmıştır (Peleg-Raibstein ve Feldon, 2008).

Şizofreninin altta yatan patofizyolojisini açıklamak üzere yalnızca nöromediyatörlere (DA veya serotonin) dayalı bir hipotez geliştirilmemiştir. Bunun dışında, nöroenflamasyon, kanabinoid sistemi, bağırsak-beyin eksen model ve oksidatif stres temelli çok sayıda alternatif hipotezler öne sürülmüştür. Ayrıca, tek nükleotid polimorfizmleri, kopya sayısı varyasyonları, mikro delesyonlar ve epigenetik değişiklikler gibi genetik faktörler de şizofreniyle ilişkili olarak ortaya konmuştur.

Mevcut farmakoterapiler esas olarak DA ve serotonin reseptör antagonistleri veya parsiyel agonistleri üzerine kuruludur. Ancak, serotonin, DA ve glutamat yollarını hedefleyen lumateperone, selektif 5-HT_{2A} ters agonisti pimavanserin, sigma-2 ve 5-HT_{2A} reseptörlerini hedefleyen roluperidone, ve mGluR2/3 agonistleri gibi yeni ajanlar, mekanizmaya özgü tedavilere yönelik umut vadetmektedir. Ayrıca, anti-inflamatuar ajanların destekleyici kullanımı, tedavi sonuçlarını iyileştirme potansiyeli göstermiş olup, ortak moleküler yolları hedefleyen transdiagnostik yaklaşımların gerekliliğini ortaya koymuştur (Lupták ve ark. 2021).

Gelecekteki çalışmalar, nörotransmitter sistemleri ile immün sinyal yolları arasındaki işlevsel etkileşimi açıklığa kavuşturmalı, sistem biyolojisi ve omik tabanlı yöntemleri kullanarak bu ilişkileri çözümlemelidir. Ayrıca, tedavi yanıtını öngören ve hastaları moleküler alt tiplerine göre sınıflandırabilecek güvenilir biyobelirteçlerin tanımlanması, acil bir klinik ihtiyaç olarak var olmaktadır. Nörogörüntüleme, genetik profillem ve klinik verilerin entegrasyonu, hem tanı hem de tedavi hedeflerinin yeniden tanımlanabileceği hassasiyeti yüksek bir psikiyatri (precision psychiatry) çerçevesi oluşturabilir.

Sonuç

Şizofreni, günümüzde genetik, çevresel, nörogelişimsel, immün ve nörokimyasal faktörlerin karmaşık etkileşimlerini içeren multifaktöriyel bir nöropsikiyatrik bozukluk olarak kabul edilmektedir. Dopaminerjik disfonksiyon, bu bozukluğun anlaşılmasında hâlâ temel bir unsur olmakla birlikte, tek başına yeterli bir açıklama sunmamaktadır. Bundan sonraki süreçte, glutamaterjik, GABAerjik, serotoninergik ve inflamatuvar mekanizmaları, genetik ve epigenetik katkılarla birlikte içeren kapsamlı modellerin geliştirilmesi; daha etkili ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının oluşturulması açısından kritik önemdedir.

Kaynaklar

- Abi-Dargham A, Mawlawi O, Lombardo I, Gil R, Martinez D, Huang Y et al. (2002) Prefrontal dopamine D1 receptors and working memory in schizophrenia. *J Neurosci*, 22:3708-3719.
- APA (2013) Clinician-rated dimensions of psychosis symptom severity. in *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed. (Ed American Psychiatric Association):743-747. Washington, DC, American Psychiatric Association.
- APA (2022) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed., text rev. (DSM-5-TR). Washington, DC, American Psychiatric Association.
- Arnsten AF, Girgis RR, Gray DL, Mailman RB (2017) Novel dopamine therapeutics for cognitive deficits in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 81:67-77.

- Bubar MJ, Cunningham KA (2006) Serotonin 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors as potential targets for modulation of psychostimulant use and dependence. *Curr Top Med Chem*, 6:1971-1985.
- Buck SA, Erickson-Oberg MQ, Logan RW, Freyberg Z (2022) Relevance of interactions between dopamine and glutamate neurotransmission in schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 27:3583-3591.
- Catafau AM, Searle GE, Bullich S, Gunn RN, Rabiner EA, Herance R et al. (2010) Imaging cortical dopamine D1 receptors using [¹¹C]NNC112 and ketanserin blockade of the 5-HT_{2A} receptors. *J Cereb Blood Flow Metab*, 30:985-993.
- Channer B, Matt S M, Nickoloff-Bybel E A, Pappa V, Agarwal Y, Wickman J et al. (2023) Dopamine, Immunity, and Disease. *Pharmacol Rev*, 75:62-158.
- Ciliax B J, Nash N, Heilman C, Sunahara R, Hartney A, Tiberi M et al. (2000). Dopamine D(5) receptor immunolocalization in rat and monkey brain. *Synapse*, 37:125-145.
- Chen Y, Gu Y, Wang B, Wei A, Dong N, Jiang Y et al. (2024). Synaptotagmin-11 deficiency mediates schizophrenia-like behaviors in mice via dopamine over-transmission. *Nat Commun*, 15:10571.
- Dorrn AL, Yuan K, Barker AJ, Schreiner CE, Froemke RC (2010) Developmental sensory experience balances cortical excitation and inhibition. *Nature*, 465:932-936.
- Drzewiecki CM, Willing J, Juraska JM (2016) Synaptic number changes in the medial prefrontal cortex across adolescence in male and female rats: A role for pubertal onset. *Synapse*, 70:361-368.
- Egerton A, Grace AA, Stone J, Bossong MG, Sand M, McGuire P (2020) Glutamate in schizophrenia: Neurodevelopmental perspectives and drug development. *Schizophr Res*, 223:59-70.
- Ekelund J, Slifstein M, Narendran R, Guillin O, Belani H, Guo N N et al. (2007) In vivo DA D(1) receptor selectivity of NNC 112 and SCH 23390. *Mol Imaging Biol*, 9:117-125.
- Farcas A, Hindmarch C, Iftene F (2023) BDNF gene Val66Met polymorphisms as a predictor for clinical presentation in schizophrenia - recent findings. *Front Psychiatry*, 14:1234220.
- Gray DL, Allen JA, Mente S, O'Connor RE, DeMarco GJ, Efremov I et al. (2018) Impaired β -arrestin recruitment and reduced desensitization by non-catechol agonists of the D1 dopamine receptor. *Nat Commun*, 9:674.
- Gyertyán I, Kiss B, Sággy K, Laszy J, Szabó G, Szabados T et al. (2011) Cariprazine (RGH-188), a potent D3/D2 dopamine receptor partial agonist, binds to dopamine D3 receptors in vivo and shows antipsychotic-like and procognitive effects in rodents. *Neurochem Int*, 59:925-935.
- Hirvonen J, van Erp TG, Huttunen J, Aalto S, Nägren K, Huttunen M et al. (2006) Brain dopamine d1 receptors in twins discordant for schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 163:1747-1753.
- Howes OD, Kapur S (2009) The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III—the final common pathway. *Schizophrenia Bulletin*, 35:549-562.
- Howes OD, Kambeitz J, Kim E, Stahl D, Slifstein M, Abi-Dargham A et al. (2012) The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry*, 69(8), 776-786.
- Howes OD, Williams M, Ibrahim K, Leung G, Egerton A, McGuire P K et al. (2013) Midbrain dopamine function in schizophrenia and depression: a post-mortem and positron emission tomographic imaging study. *Brain*, 136:3242-3251.
- Howes O, McCutcheon R, Stone J (2015) Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. *J Psychopharmacol*, 29:97-115.
- Howes OD, Shatalina E (2022) Integrating the neurodevelopmental and dopamine hypotheses of schizophrenia and the role of cortical excitation-inhibition balance. *Biol Psychiatry*, 92:501-513.
- Huang LC, Lin SH, Tseng HH, Chen KC, Yang YK (2020) The integrated model of glutamate and dopamine hypothesis for schizophrenia: prediction and personalized medicine for prevent potential treatment-resistant patients. *Med Hypotheses*, 143:110159.
- Huang TL, Lee CT (2006) Associations between serum brain-derived neurotrophic factor levels and clinical phenotypes in schizophrenia patients. *J Psychiatr Res*, 40:664-668.
- Ikeda M, Takahashi A, Kamatani Y, Momozawa Y, Saito T, Kondo K et al. (2019) Genome-wide association study detected novel susceptibility genes for schizophrenia and shared trans-populations/diseases genetic effect. *Schizophr Bull*, 45:824-834.
- Juárez Olguín H, Calderón Guzmán D, Hernández García E, Barragán Mejía G (2016) The role of dopamine and its dysfunction as a consequence of oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev*, 2016:9730467.
- Kaalund SS, Newburn E N, Ye T, Tao R, Li C, Deep-Soboslay A et al. (2014) Contrasting changes in DRD1 and DRD2 splice variant expression in schizophrenia and affective disorders, and associations with SNPs in postmortem brain. *Mol Psychiatry*, 19:1258-1266.
- Kaar SJ, Natesan S, McCutcheon R, Howes OD (2019) Antipsychotics: mechanisms underlying clinical response and side effects and novel treatment approaches based on pathophysiology. *Neuropharmacology*, 172:107704.

- Karagülleoğlu ZY, Çarhan A (2021) Tarihteki ilk izleri ile şizofreni. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi, 11:400-410.
- Karakuş G, Kocal Y, Sert D (2017) Şizofreni: etyoloji, klinik özellikler ve tedavi. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 26:251-267.
- Karayorgou M, Simon TJ, Gogos JA (2010) 22q11.2 microdeletions: linking DNA structural variation to brain dysfunction and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*, 11:402-416.
- Kapur S (2003) Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160:13-23.
- Karlsson P, Farde L, Halldin C, Sedvall G (2002) PET study of D(1) dopamine receptor binding in neuroleptic-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 159:761-767.
- Kim IH, Rossi MA, Aryal DK, Racz B, Kim N, Uezu A et al. (2015) Spine pruning drives antipsychotic-sensitive locomotion via circuit control of striatal dopamine. *Nat Neurosci*, 18:883-891.
- Kim SA (2021) 5-HT1A and 5-HT2A signaling, desensitization, and downregulation: serotonergic dysfunction and abnormal receptor density in schizophrenia and the prodrome. *Cureus*, 13:e15811.
- Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR, Hauser DN, Bittencourt JC, Correa RG (2019) Dopamine: functions, signaling, and association with neurological diseases. *Cell Mol Neurobiol*, 39:31-59.
- Kokkinou M, Irvine EE, Bonsall DR, Natesan S, Wells LA, Smith M et al. (2021) Reproducing the dopamine pathophysiology of schizophrenia and approaches to ameliorate it: a translational imaging study with ketamine. *Mol Psychiatry*, 26:2562-2576.
- Korver-Nieberg N, Quee PJ, Boos HB, Simons CJ, GROUP (2011) The validity of the DSM-IV diagnostic classification system of non-affective psychoses. *Aust N Z J Psychiatry*, 45:1061-1068.
- Kosaka J, Takahashi H, Ito H, Takano A, Fujimura Y, Matsumoto R et al. (2010) Decreased binding of [¹¹C]NNC112 and [¹¹C]SCH23390 in patients with chronic schizophrenia. *Life Sci*, 86:814-818.
- Lähteenhuo M, Tiihonen J (2021) Antipsychotic polypharmacy for the management of schizophrenia: evidence and recommendations. *Drugs*, 81:1273-1284.
- Li G, Dai J, Liu H, Lin Y, Liu Q, Zheng K et al. (2021) Association study between genetic variants and the risk of schizophrenia in the chinese population based on GWAS-implicated 6p21.3-23.1 human genome region: a case-control study. *BMC Psychiatry*, 21:483.
- Łupták M, Michaličková D, Fišar Z, Kitzlerová E, Hroudová J (2021) Novel approaches in schizophrenia-from risk factors and hypotheses to novel drug targets. *World J Psychiatry*, 11:277-296.
- Lykouras L, Oulis P, Daskalopoulou E, Psarros K, Christodoulou G N (2001) Clinical subtypes of schizophrenic disorders: a cluster analytic study. *Psychopathology*, 34:23-28.
- Mattila T, Koeter M, Wohlfarth T, Storosum J, van den Brink W, de Haan L et al (2015) Impact of DSM-5 changes on the diagnosis and acute treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 41:637-643.
- McCutcheon RA, Keefe RSE, McGuire PK (2023) Cognitive impairment in schizophrenia: aetiology, pathophysiology, and treatment. *Mol Psychiatry*, 28:1902-1918.
- McCorvy JD, Roth BL (2015) Structure and function of serotonin G protein-coupled receptors. *Pharmacol Ther*, 150:129-142.
- Millan MJ, Fone K, Steckler T, Horan WP (2012) Negative symptoms of schizophrenia: clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models and prospects for improved treatment. *Eur Neuropsychopharmacol*, 24:645-692.
- Mishra A, Singh S, Shukla S (2018) Physiological and functional basis of dopamine receptors and their role in neurogenesis: possible implication for Parkinson's disease. *J Exp Neurosci*, 12:1179069518779829.
- Moghaddam B, Javitt D (2012) From revolution to evolution: the glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. *Neuropsychopharmacology*, 37:4-15.
- Nocjar C, Roth BL, Pehek EA (2002) Localization of 5-HT(2A) receptors on dopamine cells in subnuclei of the midbrain A10 cell group. *Neuroscience*, 111:163-176.
- Okubo Y, Suhara T, Suzuki K, Kobayashi K, Inoue O, Terasaki O et al. (1997) Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature*, 385:634-636.
- Osugo M, Wall MB, Selvaggi P, Zahid U, Finelli V, Chapman GE et al. (2025) Striatal dopamine D2/D3 receptor regulation of human reward processing and behaviour. *Nat Commun*, 16:1852.
- Oak JN, Oldenhof J, Van Tol HH (2000) The dopamine D4 receptor: one decade of research. *Eur J Pharmacol*, 405:303-327.
- Quiroz C, Orrú M, Rea W, Ciudad-Roberts A, Yepes G, Britt J P et al. (2016) Local control of extracellular dopamine levels in the medial nucleus accumbens by a glutamatergic projection from the infralimbic cortex. *J Neurosci* 36:851-859.
- Paolicelli RC, Bolasco G, Pagani F, Maggi L, Scianni M, Panzanelli P et al. (2011) Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science*, 333(6048), 1456-1458.

- Peleg-Raibstein D, Feldon J (2008) Effects of withdrawal from an escalating dose of amphetamine on conditioned fear and dopamine response in the medial prefrontal cortex. *Behav Brain Res*, 186:12–22.
- Perreault ML, Hasbi A, Alijanian M, Fan T, Varghese G, Fletcher PJ et al. (2010) The dopamine D1-D2 receptor heteromer localizes in dynorphin/enkephalin neurons: increased high affinity state following amphetamine and in schizophrenia. *J Biol Chem*, 285:36625–36634.
- Petanjek Z, Judaš M, Šimic G, Rasin MR, Uylings HB, Rakic P et al. (2011) Extraordinary neoteny of synaptic spines in the human prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108:13281–13286.
- Rujescu D (2017) Suche nach risikogenen bei schizophrenie [search for risk genes in schizophrenia]. *Der Nervenarzt*, 88:751–754.
- Szeczówka K, Misiak B, Łaczmańska I, Frydecka D, Moustafa AA (2023) Copy Number Variations and Schizophrenia. *Mol Neurobiology*, 60:1854–1864.
- Selvaraj S, Arnone D, Cappai A, Howes O (2014) Alterations in the serotonin system in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of postmortem and molecular imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 45:233–245.
- Slifstein M, Abi-Dargham A, van de Giessen E, Kegeles LS, Hwang DR, Laruelle M et al. (2007) In vivo affinity of the D1 receptor agonist radiotracer [¹¹C]NNC112 and its comparison with [¹¹C]SCH23390. *Synapse*, 61:13–22.
- Silvestri S, Seeman MV, Negrete JC, Houle S, Shammi CM, Remington GJ et al. (2000) Increased dopamine D2 receptor binding after long-term treatment with antipsychotics in humans: a clinical PET study. *Psychopharmacology*, 152:174–180.
- Sokoloff P, Le Foll B, Perachon S, Bordet R, Ridray S, Schwartz J C (2006) The dopamine D3 receptor: a therapeutic target for the treatment of neuropsychiatric disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 5:25–43.
- Soykan A, Şarman C (1993) Şizofrenide heterojenite sorunu üzerine. *Türk Psikiyatri Derg*, 1, 47–53.
- Stępnicki P, Kondej M, Kaczor AA (2018) Current concepts and treatments of schizophrenia. *Molecules*, 23:2087.
- Steullet P, Cabungcal JH, Coyle J, Didriksen M, Gill K, Grace AA et al. (2017) Oxidative stress-driven parvalbumin interneuron impairment as a common mechanism in models of schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 22:936–943.
- Summakoğlu D, Ertuğrul B (2018) Şizofreni ve tedavisi. *Lectio Scientific*, 2(1):43–61.
- Sun B, Feng D, Chu ML, Fish I, Lovera S, Sands ZA et al. (2021) Crystal structure of dopamine D1 receptor in complex with G protein and a non-catechol agonist. *Nat Commun*, 12:3305.
- Tandon R, Gaebel W, Barch DM, Bustillo J, Gur RE, Heckers S et al (2013) Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophr Res*, 150:3–10.
- Tavtavian A, Lax E, Song W, Szyf M, Schipper HM (2025) Hippocampal reelin and GAD67 gene expression and methylation in the GFAP.HMOX1 mouse model of schizophrenia. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 1872:119899.
- Wang M, Pei L, Fletcher PJ, Kapur S, Seeman P, Liu F (2010) Schizophrenia, amphetamine-induced sensitized state and acute amphetamine exposure all show a common alteration: increased dopamine D2 receptor dimerization. *Mol Brain*, 3:25.
- Whitehurst TS, Osugo M, Townsend L, Shatalina E, Vava R, Onwordi EC et al. (2020) Proton magnetic resonance spectroscopy of n-acetyl aspartate in chronic schizophrenia, first episode of psychosis and high-risk of psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 119, 255–267.
- Xu H, Yang F (2022) The interplay of dopamine metabolism abnormalities and mitochondrial defects in the pathogenesis of schizophrenia. *Transl Psychiatry*, 12:464.
- Van der Merwe C, Passchier R, Mufford M, Ramesar R, Dalvie S, Stein DJ (2019) Polygenic risk for schizophrenia and associated brain structural changes: A systematic review. *Compr Psychiatry*, 88:77–82.
- Van Oekelen D, Luyten WH, Leysen JE (2003) 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors and their atypical regulation properties. *Life Sci*, 72:2429–2449.
- Van Tol HH, Bunzow JR, Guan HC, Sunahara RK, Seeman P, Niznik HB et al (1991) Cloning of the gene for a human dopamine D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature*, 350:610–614.
- Vekshina NL, Anokhin PK, Veretinskaya AG, Shamakina IY (2017) [Heterodimeric D1-D2 dopamine receptors: a review]. *Biomed Khim*, 63:5–12.
- Vellucci L, Mazza B, Barone A, Nasti A, De Simone G, Iasevoli F et al. (2025) The role of astrocytes in the molecular pathophysiology of schizophrenia: between neurodevelopment and neurodegeneration. *Biomolecules*, 15:615.
- Yang L, Xu F, He Y, Li Y, Chen Z, Wang S (2021) Association between ZNF804A gene rs1344706 polymorphism and brain functions in healthy individuals: a systematic review and voxel-based meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 17:2925–2935.
- Yang KC, Yang BH, Lan CC, Liu MN, Chou YH (2024) Striatal and peripheral dopaminergic alterations related to cognitive impairment in patients with schizophrenia. *Psychol Med*, 54:1–11.
- Yavaşçı EÖ, Akkaya C (2012) Şizofrenide serotoninin rolü. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 4:237–259.

Yılmaz M, Yalcin E, Presumey J, Aw E, Ma M, Whelan CW et al. (2021) Overexpression of schizophrenia susceptibility factor human complement C4A promotes excessive synaptic loss and behavioral changes in mice. *Nat Neurosci*, 24:214–224.

Yüksel Ç, Üçok A (2010) Şizofreni hastalarında önem atfetme işlevinde bozukluk ve DSM-V çalışmaları. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 13:5-8.

Yazarların Katkıları: Çalışmaya önemli bir bilimsel katkı sağlandığı ve makalenin hazırlanmasında veya gözden geçirilmesinde yardımcı olunduğu tüm yazar(lar) tarafından beyan edilmiştir.

Danışman Değerlendirmesi: Dış bağımsız

Etik Onay: Bu çalışma bir derleme yazısı olduğu için etik onaya gerek yoktur.

Çıkar Çatışması: Çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma için finansal destek alındığı beyan edilmemiştir.

Authors Contributions: The author(s) have declared that they have made a significant scientific contribution to the study and have assisted in the preparation or revision of the manuscript

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Ethical Approval: This review study does not require ethical clearance.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared.

Financial Disclosure: No financial support was declared for this study..