

# Şizofreni Tanılı Hastalarda Serum HMGB1 ve Beklin 1 Düzeyleri



Sevler YILDIZ<sup>1</sup>, Aslı KAZĞAN KILIÇASLAN<sup>2</sup>, Burcu SIRLIER EMİR<sup>3</sup>, Kerim UĞUR<sup>4</sup>,  
Faruk KILIÇ<sup>5</sup>

## ÖZET

**Amaç:** Şizofreni etiopatogenezinde inflamasyonun rol oynadığı bilinmektedir. Bu çalışmada şizofreni tanılı hastalarda yüksek mobilite grup kutusu 1 protein (HMGB1) ve Beklin 1 seviyeleri ile klinik değişkenler arasındaki ilişki incelenmiştir.

**Metod:** Çalışmaya 43 şizofreni hastası ve 43 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Tüm katılımcılara sosyodemografik veri formu, Pozitif Negatif Semptom Skalası (PANSS), Klinik Global İzlem Ölçeği (CGI) uygulandı. Ölçekler doldurulduktan sonra hem hasta hem de kontrol grubundan serum HMGB1 ve Beklin 1 seviyelerini ölçmek için venöz kan örneği alındı. Santrifüj sonunda elde edilen serum örnekleri Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemi ile ölçüldü.

**Bulgular:** Şizofreni hastalarında serum HMGB1 seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Serum Beklin 1 seviyeleri ise hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olarak bulundu. Ayrıca HMGB1 ve Beklin-1 düzeyleri arasında negatif ilişki tespit edildi.

**Sonuç:** Sonuç olarak, mevcut araştırma şizofreni olan hastalarda HMGB1'in arttığını, Beklin 1'in azaldığını ve bu bulguların şizofreni patogenezinde otofajinin rolüne katkıda bulunabileceğini göstermektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Şizofreni, Yüksek Mobilite Grup Kutu 1 Proteinini, Beklin 1, Otofaji

## ABSTRACT

### Serum HMGB1 and Beclin 1 Levels in Patients with a Diagnosis of Schizophrenia

**Objective:** It is known that inflammation plays a role in the etiopathogenesis of schizophrenia. In this study, we examined high mobility group box 1 protein (HMGB1) and Beclin 1 levels and their relationship with clinical variables in patients with schizophrenia.

**Method:** Forty-three patients with schizophrenia and 43 healthy controls were included in this study. The patients were administered sociodemographic data form, the Positive Negative Symptoms Assessment Scale (PANSS) and the Clinical Global Impressions (CGI) scale. After the scales were filled, venous blood samples were taken from both the patient and control groups to measure serum HMGB1 and Beclin 1 levels. Serum samples obtained at the end of centrifugation were measured by Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) method.

**Results:** The mean serum HMGB1 levels were significantly increased and the mean serum Beclin 1 levels were significantly decreased in the schizophrenia group compared to the control group. In addition, a negative correlation was found between HMGB1 and Beclin 1 levels.

**Conclusion:** In conclusion, current research shows that HMGB1 is increased and Beclin 1 is decreased in patients with schizophrenia, and these findings may contribute to the role of autophagy in the pathogenesis of schizophrenia.

**Keywords:** Schizophrenia, High Mobility Group Box 1, Beclin 1, Autophagy

**Geliş Tarihi:** 02.12.2021, **Kabul Tarihi:** 06.05.2022, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 12.10.2023

<sup>1</sup>Doç., Binalı Yıldırım Üniv. Tıp Fak., Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Erzincan; <sup>2</sup>Dr. Öğr. Üyesi, Bozok Üniv. Tıp Fak., Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Yozgat; <sup>3</sup>Uzm., Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Elazığ; <sup>4</sup>Doç., Turgut Özal Üniv. Tıp Fak., Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Malatya; <sup>5</sup>Doç., Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak., Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Isparta.

**Dr. Sevler Yıldız, e-posta:** e-posta: dr\_sevler@hotmail.com

## GİRİŞ

Şizofreni halüsinasyon, hezeyan, dezorganize konuşma ve davranışlar, toplumdan geri çekilme şeklinde belirtilerinin yanında bilişsel, duygusal ve sosyal işlevlerdeki bozulmalarla seyreden psikiyatrik bozukluktur (APA 2013). Önemli ölçüde yeti yitimiyle giden bir hastalık olan şizofreninin yaşam boyu yaygınlığı %1'dir (Charlson ve ark. 2018, McGrath ve ark. 2008). Son yıllarda psikiyatrik hastalıklarda nöroinflamatuvar süreçlerin hastalık gelişiminde rol oynayabileceği araştırılmakta olup şizofrenide de bu süreçlerin hastalık oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Arıcıoğlu ve ark. 2016). Nöroinflamasyonun şizofrenide aksonal dejenerasyonu içeren beyaz cevher ve miyelin hasarına neden olduğu bilinmektedir (Najjar ve Pearlman 2015). Ayrıca şizofreni hastalarında periferik kan sitokin düzeyleriyle ilgili yapılan çalışmalarda bazı interlökin seviyelerinin PANSS ile ölçülen klinik semptomlarla ilişkili olduğu (Dahan ve ark. 2018) saptanmış, henüz netlik kazanmamış olsa da bazı proteinlerin bu inflamatuvar süreçlerle ilişkisi gösterilmiştir.

High mobility group box 1 (HMGB1) histon olmayan bir protein olup DNA onarımı, çekirdekte transkripsiyonu güçlendirme görevlerinin yanında hücre hasarı sonrası sitoplazmada hücre farklılaşması, apoptoz, otofajiyi düzenleme yeteneğine sahiptir (Livesey ve ark. 2012, Dumitriu ve ark. 2005). HMGB1, proinflamatuvar sitokin olarak görev yapar (Wang ve ark.1999) ayrıca TNF, IL-1 $\beta$  veya CXCL8 gibi proinflamatuvar sitokin/kemokinlerin salınımını etkilemektedir (Bertheloot ve Latz 2017). HMGB1 inflamasyonu tetikleyip dokulardaki vasküler bariyeri bozduğundan dolayı (Nawaz ve Mohammad 2015), kan-beyin bariyeri işlev bozukluklarına neden olabilen nöroinflamasyon ve nörodejenerasyonun biyolojik bir belirteçidir (Festoff ve ark. 2016). Bu proteinin Alzheimer hastalığı, Parkinson demansı, mutipl skleroz hastalığında sinir sistemindeki inflamasyonun ilerlemesi için bir risk faktörü olarak görüldüğü bilinmektedir (Angelopoulou ve ark. 2018, Paudel ve ark. 2020, Andersson ve ark. 2008). Makris ve ark. (2021) otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda HMGB1 serum konsantrasyonlarının değiştiğini göstermiş ve HMGB1'in aracılık ettiği inflamatuvar süreçlerin, belirli bilişsel özellikleri etkilediğini tespit etmiştir. Başka bir çalışmada ise şizofreni tanılı hastalarda HMGB1 düzeyi yüksek olarak saptanmış, nörotoksik etkileri yoluyla şizofrenideki nörobilişsel bozukluklar ve çeşitli semptom kümelerini açıklayabileceği belirtilmiştir (Al-Dujaili ve ark. 2021).

Hücrel atıklar için temizleme sistemi olan otofaji, hücrel bileşenlerin yapım ve yıkım arasındaki dengeyi sağladığından nöronlarda özellikle önemlidir. Nöronlarda otofajinin bloke edilmesi, yanlış katlanmış protein agregatlarının ve hasarlı organellerin birikmesine yol açarak apoptozise ve sonucunda nörodejenerasyona yol açmaktadır (Mortensen ve ark. 2010, Hara ve ark. 2006). Günümüze kadar otofaji sürecinin

gerçekleşmesinde ve düzenlenmesinde önemli rol oynayan 30'dan fazla memeli otofaji geni tanımlanmıştır. Bu proteinlere ek olarak, HMGB1 de dahil olmak üzere birçok proteinin otofaji sürecindeki rolü araştırılmıştır. HMGB1 hücre sitoplazmasında Beklin 1 ile otofajinin düzenlenmesinde görev almaktadır. HMGB1, otofajide otofagozom oluşumu ve olgunlaşmasının düzenlenmesinde rol oynayan Beklin 1'e bağlanmakta ve otofajiyi indüklemektedir (Kang ve Tang 2016). Otofajinin düzenlenmesinde bir protein olan Beklin 1, otofagozomların oluşumunda rol oynamakta (Qu ve ark. 2003), Bek lin 1'in düzeyinin azalması apoptotik süreçleri tetikleyebilmektedir (Wang 2008). Merkezi sinir sisteminde bazal seviyedeki otofaji nörodejeneratif hastalıklara neden olan yanlış katlanmış ve hasarlı protein kümelerini yıkabilmekte, protein toksisitesini ve oksidatif stresi azaltıp nöral hücrenin yaşam süresini uzatabilmektedir. Bununla birlikte, otofaji yollarındaki aksaklıklar, işlevsiz otofagozom birikimi ve otofajinin aşırı uyarılması da hücre ölümüne yol açabilmektedir (Puyal ve ark. 2012). Beklin 1 nöron ve glialardan sentezlenen protein yapıda bir molekül olup (Liang ve ark. 1998), bazı kalp hastalıkları, parkinson ve Alzheimer hastalığı patogenezinde rol aldığı bilinmektedir (Esteyes ve ark. 2019, Zhu ve He 2015, Spencer ve ark. 2009). Bu proteinin, otofaji sistemi üzerindeki bozukluktan dolayı otizm hastalığında rolü olabileceği belirtilmiştir (Dana ve ark. 2020). Şizofrenide de nöronlardaki otofaji esasındaki aksaklıklar hastalık semptomlarının gelişimine katkıda bulunan farklı beyin bölgelerinde hücrel işlev bozukluğuna ve küresel değişikliklere yol açabilmektedir (Schneider ve ark. 2016). Bu hastaların da hipokampusunda Beklin 1 düzeylerinde azalma saptanmış, bu proteinin apoptozun başlamasıyla ilişkili otofaji sürecinin başlatılmasında çok önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir (Wagner ve ark. 2015). High mobility group box 1 (HMGB1)'in otofajiyi sürdürmede önemli olan yeni bir Beklin 1 bağlayıcı protein olduğu bilinmektedir (Kang ve ark. 2010). HMGB1'in, Beklin 1'i etkileyerek otofaji disfonksiyonuna neden olduğu ve sonucunda nörotoksisiteye neden olduğu gösterilmiş (Huang ve ark. 2017) olup bilebildiğimiz kadarıyla bu ilişkinin henüz bir hastalıkla ilişkili olup olmadığı gösterilmemiştir.

Dirençli oral skuamöz hücreli kanserde sitoplazmik HMGB1 Beklin 1 kompleksinin arttığı saptanmıştır (Min ve ark. 2019). Yine epitelyal over tümöründe Beklin 1 inhibisyonunun azaldığı, ayrıca HMGB1'in hastalık patogenezinde rol oynadığı bildirilmiştir (Ju ve ark. 2016). Hipotezimiz inflamasyonda rol oynayan HMGB1 ve Beklin 1 proteinlerinin şizofreni hastalarında serum seviyelerinin etkilenebileceği ve bu durumun hastalık etiyopatogenezi nedenleri arasında sayılıp sayılamayacağını öngörebilmektir. Ulaşabildiğimiz literatür taramasında inflamatuvar yanıtla ilişkili olan şizofreni ve inflamasyonda rol oynayan HMGB1 ve Beklin 1 arasındaki ilişkiyi birlikte inceleyen araştırmaya rastlamadık. Bu

çalışmada şizofreni hastaları ve sağlıklı kontroller arasındaki HMGB-1 ve Beklin 1 serum konsantrasyonlarını karşılaştırıp, HMGB1 ve Beklin 1 ve şizofreni semptomları arasındaki olası ilişkiyi incelenmesi amaçlanmıştır.

## YÖNTEM

Bu çalışma için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul' undan onay alındı (Elazığ, Türkiye) (E- 97132852-050.01.04-87772). Tüm aşamalarda 1983 yılında revize edilen Helsinki Bildirgesi'nin etik standartlarına uygun bir çalışma gerçekleştirildi. Çalışmaya Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Yüksek Güvenlikli Adli Psikiyatri servisinde bulunan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabının Beşinci Baskısı ((DSM-5)' e göre şizofreni tanısı olan hastalar dahil edildi. Bu servisin kadın bölümü aktif olmadığı için tüm hasta ve dolayısıyla kontrol grubu erkeklerden oluşmaktaydı. Sağlıklı kontrol grubu ise hastanemizde eğitim gören ve araştırmaya katılmayı kabul eden bireylerden oluşturuldu. Tüm katılımcılara çalışma hakkında detaylı bilgi verildi ve kendilerinden varsa vasilerinden yazılı onamları alındı. Şizofreni hastalarının psikiyatrik öyküleri alındıktan sonra malignite veya aktif enfeksiyon tanısı alan hastalar ile son altı ay içerisinde kortikosteroid veya bağışıklık sistemini etkileyen ilaç kullananlar çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubu olarak ise gönüllü hastane çalışanları seçilmiş olup, ruhsal bozukluk öyküsü olanlar, alkol ve madde kullanım bozukluğu öyküsü olanlar, malignite tanısı almış olanlar veya aktif enfeksiyon öyküsü olanlar ve son altı ay içinde kortikostreoid veya bağışıklık sistemini etkileyen bir ilaç kullanan kişiler dahil edilmedi.

## İşlem

Tüm katılımcılardan yazılı onam alındıktan sonra ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanı tarafından hasta görüşme odasında, kırk beş dakikalık görüşme süresi içerisinde hasta ve kontrol grubuna sırası ile sosyodemografik veri formu, Pozitif Negatif Semptom Skalası, Klinik Global İzlem Ölçeği dolduruldu. Her iki grubun boy ve kilo ölçümü "Seca" marka boy ve kilo ölçer ile yapıpıp beden kitle indeksi hesaplandı. Ölçekler doldurulduktan sonra hemen sonra her iki gruptan venöz kan örneği alındı.

## Veri Toplama Araçları

### Pozitif ve Negatif Semptom Ölçeği (PANSS)

PANSS pozitif, negatif ve genel şizofreni belirtileri bağlamında psikopatolojik ölçümler yapan yarı yapılandırılmış 30 maddelik bir ölçektir. Pozitif, negatif ve genel psikopatoloji skorları ve bir de toplam PANSS skoru olmak üzere dört ölçüm yapılır (Kay ve ark. 1987) Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Kostakoğlu ve arkadaşları tarafından 1999 yılında yapılmıştır (Kostakoğlu ve ark. 1999).

## Klinik Global İzlem Ölçeği (CGI)

Depresyonun şiddetine ve klinik çalışmalar sırasında hastanın tedaviye verdiği yanıtı ilişkin genel bir değerlendirme yapmak amacıyla geliştirilen bu ölçek, hastalığın şiddeti ve ilaç tedavisiyle sağlanan genel düzelme olarak iki ana kategoriye ayrılır (Guy 1976).

### Serum HMGB1 ve Beklin 1 Düzeylerinin Belirlenmesi

Sol önkoldan alınan venöz kan örnekleri gece açlığının ardından 08:00-09:00 saatleri arasında heparinize tüplere alındı. Plazmayı uzaklaştırmak için kan örnekleri 3000 rpm'de 4 °C'de 10 dakika santrifüj edildi. Analize kadar serum örnekleri -80 °C'de saklandı. Ticari ELISA kitleri [Human HMGB1 (High Mobility Group Protein B1); Catalog No: E-EL-H1554; Elabscience Biotechnology Inc., Human BECN1 (Beclin 1); Catalog No: E-EL-H0564; Elabscience Biotechnology Inc.] üretici talimatlarına göre HMGB1 ve BECN1 serum konsantrasyonlarını ölçmek için kullanıldı. Serum HMGB1 seviyeleri pg/mL olarak, Beklin 1 seviyeleri ng/mL olarak kaydedildi.

## İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda SPSS 20 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) analizi kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılımını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Veriler ortalama ve standart sapma olarak gösterildi ve tanımlayıcı analiz kullanılarak değerlendirildi. Kategorik veriler arasındaki ilişkiler ki-kare testi ile değerlendirildi. Hasta ve kontrol gruplarının psikiyatrik sonuçları ve biyokimyasal parametreleri Student t testi veya Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Klinik özellikler ile serum HMGB1 ve Beklin 1 seviyeleri arasındaki korelasyonları analiz etmek için Spearman rank korelasyon katsayısı kullanıldı. P değerleri <0,05 anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

### Sosyodemografik Özellikler

Çalışmaya 43 erkek şizofreni tanılı hasta ve kontrol grubu için de benzer sosyodemografik özelliklere sahip 43 sağlıklı birey dahil edildi. Hastaların sosyodemografik verilerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler Tablo 1'de verilmiştir. İki grup arasında yaş ve Beden Kitle İndeksi (BKİ) açısından fark yoktu (p>0,05).

Hastalardan 26'sı (%56) evli, 17(%44)'si bekar ya da dul, sağlıklı kontrol grubunda ise 11(%36 ) kişi evli, 32(%64)'ü bekar ya da duldu (t=12,592, p=0,002).

Hastalarımızın 38'i halen ilaç kullanmaktaydı. Bunlardan 26(%60,5) hastanın tekli antipsikotik kullanımı, 12(%27,9) hastanın ise çoklu antipsikotik kullanımı bulunmaktaydı. İlaç kullanmayan hasta sayısı ise 5(%11,6)'ti.

**Tablo 1.** Şizofreni Hastaları ve Kontrollerin Demografik ve Klinik Özellikleri

	Şizofreni (n=43)	Kontrol (n=43)	t/x <sup>2</sup>	p
Yaş (yıl)	39,3±13,4	39,9±14,7	-0,176	0,861
Medeni durum Bekar/Evli/Dul	26/12/5	11/28/4	12,592	0,002
Eğitim İlköğretim/Lise/Üniversite	23/11/9	29/10/4	2,663	0,264
Çalışma durumu Çalışıyor/Çalışmıyor	18/25	24/19	1,675	0,196
Sigara Sigara içiyor/Sigara kullanmıyor	30/13	19/24	5,740	0,017
Alkol Alkol kullanıyor/Alkol kullanmıyor	6/37	0/43	6,450	0,011
Vücut kitle indeksi	27,2±4,4	27,6±4,0	-0,418	0,677
İntihar girişimi öyküsü Evet/Hayır	5/38	0/43	5,309	0,021
Hastalık süresi (yıl)	9,97±8,01			
PANSS pozitif	18±4,7			
PANSS negatif	16,2±5,1			
PANSS genel psikopatoloji	33,7±5,9			
PANSS total	67,7±10,2			
CGI	7,9±1,8			

PANSS:Pozitif and Negatif Sendrom Skalası  
CGI:Klinik Global İzlem Ölçeği  
Student t test; Chi square test

**Tablo 2.** Şizofreni Hastaları ve Kontrollerin Serum HMGB1 ve Beklin-1 Düzeyleri

	Şizofreni (n=43)	Kontrol (n=43)	t	p
HMGB1 (pg/ml)	2115,80±444,48	1632,58 ±396,21	0,167*	<0,001*
Beklin-1 (ng/ml)	1,02±0,40	1,34±0,35	-3,852*	<0,001*

\*p<0,001; \*Student t test

**Tablo 3.** Hastalarda Biyokimyasal ve Klinik Parametreler Arasındaki Korelasyon

	BMI	PANSS pozitif	PANSS negatif	PANSS genel	PANSS toplam	CGI	HMGB1	Beklin-1
Yaş	-0,056	0,176	0,310*	0,328*	0,427*	0,237	0,272	-0,143
BMI	-	0,176	-0,066	0,096	0,105	0,065	0,075	0,1490
PANSS pozitif		-	-0,356*	0,101	0,327*	0,449**	-0,120	-0,041
PANSS negatif			-	0,446**	0,620**	0,258	-0,159	0,173
PANSS genel				-	0,865**	0,374*	-0,090	0,051
PANSS toplam					-	0,542**	-0,152	0,089
CGI						-	-0,212	0,128
HMGB1							-	-0,386*

Pearson korelasyon testi; \*p<0,05 \*\*p<0,01  
BMI: Vücut Kitle İndeksi  
PANSS: Pozitif ve Negatif Semptom Ölçeği  
CGI: Klinik Global İzlem Ölçeği

Şizofreni tanılı bireylerden 30(%65) kişi, sağlıklı kontrol grubundan ise 19(%41) kişi sigara kullanıyordu ( $\chi^2=5,740$ ,  $p=0,017$ ). Yine hasta grubumuzda 6(%13) kişinin alkol kullanım öyküsü bulunmaktaydı ancak kontrol grubumuzun alkol kullanım öyküsü yoktu ( $\chi^2=6,450$ ,  $p=0,011$ ).

### Grup Karşılaştırmalarının Sonuçları

Hasta grubumuzun 9,97±8,01 yıldır şizofreni tanısı bulunmaktaydı. Hastaların PANSS pozitif puan ortalaması 18±4,7, PANSS negatif puan ortalaması 16,2±5,1, PANSS genel psikopatoloji puan ortalaması 33,7±5,9, PANSS total puan ortalaması ise 67,7±10,2 idi. Yine hastaların CGI puan ortalaması 7,9±1,8 idi (Tablo 1).

### Serum HMGB1 ve Beklin 1 Seviyeleri

Analiz sonuçlarında serum HMGB1 seviyesi şizofreni hastalarında 2115,80±444,48 pg/ml ve kontrol grubunda 1632,58±396,21 pg/ml olarak ölçüldü. Serum HMGB1 seviyesi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi ( $t=0,167$ ,  $p<0,001$ ) (Tablo 2).

Serum Beklin 1 seviyesi hasta grupta 1,02±0,40 ng/ml kontrol grubunda ise 1,34±0,35 ng/ml olarak bulundu. Serum Beklin 1 seviyesi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı ( $t=-3,852$ ,  $p<0,001$ ) (Tablo 2).

### Korelasyon Analizlerinin Sonuçları

HMGB1 ve Beklin 1 düzeyleri ile klinik parametreler arasında korelasyon saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Çalışmamızda şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrollerin serum HMGB1 ve Beklin 1 düzeyleri incelendi. Çalışmamızın ana bulgusu, şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre serum HMGB1 düzeylerinin anlamlı olarak yüksek, serum Beklin 1 düzeylerinin ise anlamlı olarak düşük olmasıdır. Bildiğimiz kadarıyla, şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrollerin serum HMGB1 ve Beklin 1 düzeylerini karşılaştıran başka bir çalışma bulunmamaktadır. Dolayısıyla bu, bu ilişkiyi açıklayan ilk çalışmadır.

Literatürle uyumlu olarak bu çalışmada da şizofreni hastalarında HMGB1 seviyesini sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek olduğu saptandı. 68 kronik şizofreni tanısı olan hastada yapılan bir çalışmada HMGB1 seviyelerini sağlıklı deneklere göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiş ve bu hastalığıdaki nöroinflamasyonla ilişkisi olduğu düşünülmüştür (Kozłowska ve ark. 2021). Bu çalışmada bizim çalışmamız gibi antipsikotik kullanan şizofreni hastalarda yapılmıştı ancak antipsikotik kullanımının serum sitokin seviyesini etkilediği bilinmektedir (Tourjman ve ark. 2013). 2021 yılında

hastalığının alevlenme döneminde 30 şizofreni tanılı hasta ile hastalığının remisyon dönemindeki 29 şizofreni tanılı hastada serum HMGB1 seviyesi her iki dönemde de sağlıklı kontrol grubundan yüksek olarak saptanmıştır. Remisyonda olan hastalarda HMGB1 seviyeleri ile semptom şiddeti skorları arasında pozitif korelasyon görülmüş ve HMGB1 in şizofreni hastalığının remisyon döneminde biyobelirteç olabileceğini belirtilmiştir (Yılmaz ve ark. 2021). Yine Zhu ve ark. serum HMGB1 seviyelerini kontrol grubundan yüksek olduğunu, HMGB1'in şizofrenide proinflamatuvar bir rol oynayabileceğini ve risperidon tedavisinden sonra HMGB1 seviyesinin azalmasını ise zihinsel semptomların remisyonunun bir göstergesi olabileceğini bildirmiştir (Zhu ve ark. 2015). Bazı çalışmalar antipsikotik kullanımı ve hastalık süresinin HMGB1'in serum seviyelerini etkilemediğini (Lee ve ark. 2017, Xiu ve ark. 2015) söylese de antipsikotik ilaçların serum sitokin seviyesini düşürebildiği bilinmektedir (Borovcanin ve ark. 2013). Sonuç olarak HMGB1'in özellikle strese maruz kaldıktan hemen sonra hipokampal bölgede başta mikroglia hücresi olmak üzere salgılanması yoluyla arttığı bilinmektedir. Dolayısıyla, HMGB1'in stres kaynaklı nöroinflamatuvar yanıtta rolü olabileceğinden (Yao ve ark. 2019, Weber ve ark. 2015) bu durum çalışmamızda olduğu gibi şizofreni hastalarının serum HMGB1 seviyelerinin yüksek olmasını açıklayabilmektedir.

Yaptığımız çalışmalarda şizofreni tanılı insanlarda serum Beklin 1 seviyesinin araştırıldığı çalışmalara rastlayamadık bu sebeple bizim çalışmamız ilk olma özelliğine sahiptir. Otofajinin major depresif bozukluk, şizofreni, bipolar bozukluk gibi psikiyatrik hastalığın patogenezinde rol aldığı, Beklin 1'in de otofajideki düzenleyici rolü bilinmektedir (Kang ve ark. 2011, Bar-Yosef ve ark. 2019). Serum Beklin 1 seviyelerinin, major depresif bozukluk tanılı hastalarda antidepresan tedaviye yanıt vermeyenlerde yanıt verenlere göre oldukça yüksek olduğu gösterilmiş, serum Beklin 1 seviyesinin antidepresan tedaviye yanıtın öngörücü bir biyobelirteci olabileceği düşünülmüştür (He ve ark. 2019). Zheng ve ark. sıçanlarda yaptıkları bir çalışmada prefrontal korteksin strese duyarlı olduğunu ve strese maruz kalmanın artmasının otofajiden dolayı Beklin 1 düzeylerinde değişiklik gösterdiğini tespit etmiştir (Zheng ve ark. 2017). Şizofrenide insan ve fare modellerinde postmortem hipokampüste düşük Beklin 1 mRNA ve protein seviyeleri bulunmuş, antipsikotik tedavisinin Beklin 1 seviyesini arttırdığı gösterilmiştir (Merelender ve ark. 2014). Ayrıca şizofreniyi etkili bir şekilde tedavi etmek için, yeterli Beklin 1 ekspresyonuna ve apoptoza ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (44). Yine Beklin 1 tarafından regüle edilen bir proteinin otofagazom oluşumunu sağlayarak şizofreni ve otizm gelişimine neden olabileceği tespit edilmiştir (La Barbera ve ark. 2019). Biz de şizofreni tanılı hastalarda serum Beklin 1 seviyelerini sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olarak saptadık. Bu azalmanın hastalık patogenezindeki

otofagazom oluşmasındaki aksaklıklar ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir.

HMGB1, Beklin 1 ile etkileşime girmek için Bcl2 ile rekabet eder ve Beklin 1'i otofagozomlara yönlendirmektedir (Kang ve ark. 2010). Farelerde HMGB1'in Beklin 1'e bağlanmasına engel olunması otofajiyi durdurmakta böylece nörolojik işlevlerde düzelmeye sebep olmaktadır (Pan ve ark. 2020). İn vitro ortamda yapılan bir çalışma akciğer hasarında HMGB1 seviyesi artarken Beklin 1'in azaldığını göstermiştir (Le ve ark. 2020). Yaptığımız araştırmalarda hastalık düzeyinde serum HMGB1 ve Beklin 1 arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmaya rastlayamadık, bizim çalışmamızda ise çalışılan kitler ile diğer klinik parametreler arasında korelasyon yoktu ancak hmgve Beklin 1 arasında negatif korelasyon saptadık ( $r=-0,417$   $p<0,001$ ). Çalışmamızın bu açıdan da ilk olduğunu söyleyebiliriz.

### Kısıtlılıklar

Katılımcıların sadece erkek şizofreni hastalarından oluşması çalışmamızın güçlü yönüydü. Ancak çalışmamızın kesitsel olması, yine ölçüm yapılan parametrelerin serum seviyelerinin beyindeki konsantrasyonlarını yansıttığını gösteren kanıt bulunmaması kısıtlılıklarımız arasındadır. Ayrıca şizofreni tanılı hasta grubumuzda antipsikotik ilaç kullanımı olan kişiler bulunmaktaydı ve antipsikotiklerin inflammatuar belirteçleri etkilediği bilinmektedir (Momtazmanesh ve ark. 2019). Yine bu çalışmaya adli psikiyatri servisinde suç işlemiş kişiler dahil edildi, dürtüsel davranışları olmayan hasta grubunda sonuçlar değişiklik gösterebilir. İlaç kullanmayan ya da daha homojen antipsikotik tedavi gruplarında yapılacak boylamsal çalışmalara ihtiyaç vardır.

### SONUÇ

Sonuçlarımız şizofreni hastalarında HMGB1 düzeylerinin yüksek, Beklin 1 düzeylerinin düşük olduğunu göstermektedir. Bu iki parametrenin şizofreni patogeneğinde rol oynayabileceğini düşünmekteyiz. Daha önce HMGB1 ve Beklin 1 serum seviyelerinin şizofreni tanılı hastalarda çalışılmadığını bu nedenle bu konuda ilk çalışma olduğunu söyleyebiliriz. Şizofreni etiopatogeneğinde HMGB1 ve Beklin 1'in varlığının netleşmesi yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

### KAYNAKLAR

Al-Dujaili AH, Mousa RF, Al-Hakeim HK ve ark. (2021) High mobility group protein 1 and dickkopf-related protein 1 in schizophrenia and treatment-resistant schizophrenia: Associations with interleukin-6, symptom domains, and neurocognitive impairments. *Schizophr Bull* 47:530-41.

American Psychiatric Association (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- 5th Ed.* American Psychiatric Association, Washington DC.

Andersson Å, Covacu R, Sunnemark D ve ark. (2008) Pivotal advance: HMGB1 expression in active lesions of human and experimental multiple sclerosis. *J Leukoc Biol* 84:1248-55.

Angelopoulou E, Piperi C, Papavassiliou AG (2018) High-mobility group box 1 in Parkinson's disease: from pathogenesis to therapeutic approaches. *J Neurochem* 146:211-8.

Aricioglu F, Ozkartal CS, Unal G ve ark. (2016) Neuroinflammation in schizophrenia: a critical review and the future. *Klinik Psikofarmakol Bulteni* 26:429-37.

Bar-Yosef T, Damri O, Agam G (2019) Dual role of autophagy in diseases of the central nervous system. *Front Cell Neurosci* 13:196.

Bertheloot D, Latz E (2017) HMGB1, IL-1 $\alpha$ , IL-33 and S100 proteins: dual-function alarmins. *Cell Mol Immunol* 14:43-64.

Borovcanin M, Jovanovic I, Radosavljevic G ve ark. (2013) Antipsychotics can modulate the cytokine profile in schizophrenia: Attenuation of the type-2 inflammatory response. *Schizophr Res* 147:103-9.

Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF ve ark. (2018) Global epidemiology and burden of schizophrenia: findings from the global burden of disease study. *Schizophr Bull* 44:1195-203.

Dahan S, Bragazzi NL, Yogeve A ve ark. (2018) The relationship between serum cytokine levels and degree of psychosis in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 268:467-72.

Dana H, Bayramov KK, Delibaşı N ve ark. (2020) Disregulation of autophagy in the transgenerational cc2d1a mouse model of autism. *Neuromolecular Med* 22:239-49.

Dumitriu IE, Baruah P, Manfredi AA ve ark. (2005) HMGB1: guiding immunity from within. *Trends Immunol* 26:381-7.

Esteves AR, Filipe F, Magalhães JD ve ark. (2019) The role of Beclin-1 acetylation on autophagic flux in Alzheimer's disease. *Molecular neurobiology* 56:5654-70.

Festoff BW, Sajja RK, Van Dreden P ve ark. (2016) HMGB1 and thrombin mediate the blood-brain barrier dysfunction acting as biomarkers of neuroinflammation and progression to neurodegeneration in Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation* 13:194.

Guy WE (1976) *Assessment Manual for Psychopharmacology.* Revised US Dept Health, Education and Welfare publication (ADM), Rockville, Md; National Institute of Mental Health 76:338.

Hara T, Nakamura K, Matsui M ve ark. (2006) Suppression of basal autophagy in neural cells causes neurodegenerative disease in mice. *Nature* 441:885-9.

He S, Zeng D, Xu F ve ark. (2019) Baseline serum levels of Beclin-1, but not inflammatory factors, may predict antidepressant treatment response in Chinese Han patients with MDD: a preliminary study. *Front Psychiatry* 10:378.

Huang J, Yang J, Shen Y ve ark. (2017) HMGB1 mediates autophagy dysfunction via perturbing Beclin1-Vps34 complex in dopaminergic cell model. *Frontiers in molecular neuroscience* 10:13.

Ju LL, Zhao CY, Ye KF, ve ark. (2016) Expression and clinical implication of Beclin1, HMGB1, p62, survivin, BRCA1 and ERCC1 in epithelial ovarian tumor tissues. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 20:1993-2003.

Kang R, Livesey KM, Zeh HJ ve ark. (2010) HMGB1: a novel Beclin 1-binding protein active in autophagy. *Autophagy* 6:1209-11.

Kang R, Tang D (2016) *Autophagy Regulation by HMGB1 in Disease.* Vol. 8, *Autophagy: Cancer, Other Pathologies, Inflammation, Immunity, Infection, and Aging.* Elsevier Inc.; 173-85.

Kang R, Zeh HJ, Lotze MT ve ark. (2011) The Beclin 1 network regulates autophagy and apoptosis. *Cell Death & Differentiation* 18:571-80.

Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13:261-76.

Kostakoğlu AE, Tiryaki A, Göğüş A (1999) Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi* 14:23-32.

Kozłowska E, Brzezińska-Błaszczyk E, Agier J ve ark. (2021) Alarmins (IL-33, sST2, HMGB1, and S100B) as potential biomarkers for schizophrenia. *J Psychiatr Res* 138:380-7.

La Barbera L, Vedele F, Nobili A ve ark. (2019) Neurodevelopmental disorders: functional role of Ambra1 in autism and schizophrenia. *Molecular neurobiology* 56:6716-24.

- Le Y, Wang Y, Zhou L ve ark. (2020) Cigarette smoke-induced HMGB1 translocation and release contribute to migration and NF- $\kappa$ B activation through inducing autophagy in lung macrophages. *J Cell Mol Med* 24:1319-31.
- Lee EE, Hong SZ, Martin AS ve ark. (2017) Inflammation in Schizophrenia: Cytokine Levels and Their Relationships to Demographic and Clinical Variables. *Am J Geriatr Psychiatry* 25:50-61.
- Liang XH, Kleeman LK, Jiang HH ve ark. (1998) Protection against fatal Sindbis virus encephalitis by beclin, a novel Bcl-2-interacting protein. *J Virol* 72:8586-96.
- Livesey KM, Kang R, Vernon P ve ark. (2012) HMGB1 complexes regulate autophagy and apoptosis. *Cancer Res* 72:1996-2005.
- Makris G, Chouliaras G, Apostolou F ve ark. (2021) Increased Serum Concentrations of High Mobility Group Box 1 (HMGB1) Protein in Children with Autism Spectrum Disorder. *Children* 8:478.
- McGrath J, Saha S, Chant D ve ark. (2008) Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 30:67-76.
- Merenlender-Wagner A, Shemer Z ve ark. (2014) New horizons in schizophrenia treatment: autophagy protection is coupled with behavioral improvements in a mouse model of schizophrenia. *Autophagy* 10:2324-32.
- Merenlender-Wagner, A Malishkevich, Z Shemer ve ark. (2015) Autophagy has a key role in the pathophysiology of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 20:126-32.
- Min HJ, Suh KD, Lee YH ve ark. (2019) Cytoplasmic HMGB1 and HMGB1-Beclin1 complex are increased in radioresistant oral squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg* 57:219-25.
- Momtazmanesh S, Zare-Shahabadi A, Rezaei N (2019) Cytokine alterations in schizophrenia: an updated review. *Front Psychiatr* 10:892.
- Mortensen M, Ferguson DJ, Edelmann M ve ark. (2010) Loss of autophagy in erythroid cells leads to defective removal of mitochondria and severe anemia in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:832-7.
- Najjar S, Pearlman DM (2015) Neuroinflammation and white matter pathology in schizophrenia: systematic review. *Schizophrenia Res* 161:102-12.
- Nawaz MI, Mohammad G (2015) Role of high-mobility group box-1 protein in disruption of vascular barriers and regulation of leukocyte-endothelial interactions. *J Recept Signal Transduct Res* 35:340-5.
- Pan G, Jin L, Shen W ve ark. (2020) Treadmill exercise improves neurological function by inhibiting autophagy and the binding of HMGB1 to Beclin1 in MCAO juvenile rats. *Life sciences* 243:117-279.
- Paudel YN, Angelopoulou E, Piperi C ve ark. (2020) Impact of HMGB1, RAGE, and TLR4 in Alzheimer's disease (AD): from risk factors to therapeutic targeting. *Cells* 9:383.
- Puyal J, Ginet V, Grishchuk Y, ve ark. (2012) Neuronal autophagy as a mediator of life and death: Contrasting roles in chronic neurodegenerative and acute neural disorders. *The Neuroscientist* 18:224-36.
- Qu X, Yu J, Bhagat G ve ark. (2003) Promotion of tumorigenesis by heterozygous disruption of the beclin 1 autophagy gene. *Clin Invest* 112:1809-20.
- Schneider JL, Miller AM, Woesner ME (2016) Autophagy and schizophrenia: a closer look at how dysregulation of neuronal cell homeostasis influences the pathogenesis of schizophrenia. *EJBM* 31:34.
- Spencer B, Potkar R, Trejo M ve ark. (2009) Beclin 1 gene transfer activates autophagy and ameliorates the neurodegenerative pathology in  $\alpha$ -synuclein models of Parkinson's and Lewy body diseases. *J Neurosci* 29:13578-88.
- Tourjman V, Kouassi E, Kou'e ME ve ark. (2013) Antipsychotics' effects on blood levels of cytokines in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 151:43-7.
- Wang H, Bloom O, Zhang M ve ark. (1999) HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science* 285:248-51.
- Wang J (2008) Beclin 1 bridges autophagy, apoptosis and differentiation. *Autophagy* 4:947-8.
- Weber MD, Frank MG, Tracey KJ ve ark. (2015) Stress Induces the Danger-Associated Molecular Pattern HMGB-1 in the Hippocampus of Male Sprague Dawley Rats: A Priming Stimulus of Microglia and the NLRP3 Inflammasome. *J Neurosci* 35:316.
- Xiu MH, Lin CG, Tian L ve ark. (2015) Increased IL-3 serum levels in chronic patients with schizophrenia: Associated with psychopathology. *Psychiatry Res* 229:225-9.
- Yao X, Jiang Q, Ding W ve ark. (2019) Interleukin 4 inhibits high mobility group box-1 protein-mediated NLRP3 inflammasome formation by activating peroxisome proliferator-activated receptor-g in astrocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 509:624.
- Yilmaz N, Yelboga Z, Yilmaz Y ve ark. (2021) High mobility group box-1 levels in schizophrenia: Potential biomarker of remission phase. *J Med Biochem* 40:295-301.
- Zheng S, Han F, Shi Y ve ark. (2017) Single-prolonged-stress-induced changes in autophagy-related proteins beclin-1, LC3, and p62 in the medial prefrontal cortex of rats with post-traumatic stress disorder. *J Mol Neurosci* 62:43-54.
- Zhu H, He L (2015) Beclin 1 biology and its role in heart disease. *Curr Cardiol Rev* 11:229-37.
- Zhu Q, Li X, Hie G ve ark. (2015) Analysis of the changes of serum high mobility group protein B1 and cytokines in first-episode schizophrenia patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 95:3818-22.

---

**Teşekkür:** *Bu çalışmaya katılan tüm hastalara teşekkür etmek istiyoruz.*