

ŞİZOFRENİ TANILI HASTALARDA GOLGA3 DÜZEYİ: SAĞLIKLI KONTROLLERLE KARŞILAŞTIRILMASI

Eda Uzun Uysal¹, Ömer Alper Uysal², Bahri İnce¹

¹Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

²Eyüpsultan Devlet Hastanesi

Giriş ve Amaç: Şizofreni, genetik ve çevresel faktörlere bağlı beyin gelişiminin düzensizliği sonucu ortaya çıkan bilişsel işlev bozukluğu ile pozitif ve negatif semptomlarla görülen bir sendromdur. Hastalığın etiolojisi ve klinik görünümündeki heterojenlik göz önünde bulundurulduğunda, patofizyolojide yalnızca striatal dopamin işlev bozukluğunun değil, aynı zamanda glutamaterjik sistemin de rol oynadığına ilişkin yaygın bir hipotez, NMDA (N-metil- D-aspartat) reseptörlerinin hipofonksiyonunu öne sürmektedir (Nakazawa ve Sapkota 2020). NMDA reseptörlerinin aktivasyonu için önemli olan endojen bir ligand D-serin miktarındaki azalma, NMDA reseptörlerinin hipofonksiyonuna neden olmaktadır. Şizofreni hastalarının kanında ve beyin omurilik sıvısında (BOS) D-serin düzeyleri düşüktür, bu da D-serinin tanı veya tedavi amaçlı bir biyomarker olarak kullanılabilmesini öne süren çalışmalar bulunmaktadır. D-serin beyinde L-serini D-serine dönüştüren serin rasemaz (SR) enzimi tarafından sentezlenir. Şizofreni hastalarında postmortem dokulardan yapılan çalışmalarda, bu yolaktaki bozulmayı destekleyecek şekilde SR düzeyinde farklılıklar bulunmuş olsa da sonuçlar tutarsızdır. Frontal korteks ve hipokampüste düşük SR protein seviyeleri gözlemlenmiştir. Ancak, farklı çalışmalarda hipokampus ve dorsolateral prefrontal kortekste SR protein seviyelerinde artış bildirilmiştir. D-serine atfedilen önemli rollere rağmen, SR tarafından sentezinin düzenlenmesi hakkında çok az şey bilinmektedir. SR enzimi, D-serin dengesi için çok önemlidir; SR'nin aktivitesini etkileyen herhangi bir faktör, NMDA reseptörünün işlevselliğini ve dolayısıyla çeşitli nörofizyolojik süreçleri önemli ölçüde etkileyebilir (Foltn 2005). GOLGA3 (GCP170, golgin-160 veya golgin A3 olarak da bilinir), Golgi aparatına özgü golgin protein ailesinin bir üyesidir. Bu protein, salgı yolunda proteinlerin ve lipidlerin glikozilasyonu ve taşınmasında önemli bir rol oynar. Glikolizasyonun şizofreninin patofizyolojisine katkıda bulunabileceği ve yeni tedavi fırsatları sunabileceği öne sürülmektedir (Dumin 2006, Mealer 2020). Ek olarak, Golga3 hem in vitro hem de in vivo koşullarda SR enzimi ile güçlü bir bağlanma afinitesine sahiptir. Ubikuitin-proteazom sistemi aracılığıyla SR enziminin bozunmasını azaltarak SR seviyelerini artırmaktadır. Golga3 ve SR'nin birlikte transferinin, SR enziminin stabilitesini önemli ölçüde artırdığı ve D-serin sentezini artırdığı gözlemlenmiştir. Mevcut bilgiler, SR enziminin ubikuitinasyonu ve Golga3 tarafından düzenlenmesinin NMDA reseptör aktivitesini ve nörotoksisiteyi etkileyebileceği düşündürmektedir. Bu çalışmanın amacı,

remisyondaki şizofreni hastalarında Golga3 proteininin plazma düzeyini sağlıklı kontrollerle karşılaştırmak, semptom şiddeti ve tedavi direnci ile ilişkisini incelemektir.

Yöntem: Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yetişkin Psikiyatri polikliniklerinde takipli, çalışmaya katılmak için yazılı ve sözlü onam vermiş olan DSM-5'e göre şizofreni tanısı alan birinci veya ikinci kuşak antipsikotik monoterapisi altında olan 24 tedaviye yanıt veren şizofreni tanılı hasta, klozapin tedavisi altında olan 24 tedaviye dirençli şizofreni tanılı hasta ve şizofreni tanılı bireylerle yaş, cinsiyet, sigara içme durumu ve eğitim durumu açısından eşleştirilmiş 26 sağlıklı gönüllü ardışık olarak çalışmaya dahil edildi. Şizofreni tanılı hastalar ve sağlıklı gönüllüler için sosyodemografik veri formunun dolduruldu. Bireylerden sirkadiyen ritmin etkisini dışlamak amacıyla sabah saatlerinde (08:00-10:00), en az sekiz saat açlık sonrası Golga3 düzey ölçümlerinin yapılabilmesi için jelli ayrıcı tüpe antekübital bölgeden venöz kan alındı. Aynı gün hastaların klinik durumlarının tespiti için Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğinin (PANSS) ve Global Değerlendirme Ölçeği (GAS) uygulandı. Örnekler alındıktan sonra pıhtılaşmanın tamamlanması amacıyla 20-30 dakika bekletilip, takiben 3000 RPM'de 20 dakika santrifüj edildikten sonra, ayrılan plazma 1,5 ml'lik ependorf tüplere alınarak, -30 derecede muhafaza edildi. Testten önce numunenin çözünmesini takiben tekrar santrifügasyon işlemi uygulandı, üretici firmanın talimatlarına uygun olarak GOLGA3 düzeyi MYBIOSOURCE Human Golgin subfamily A member 3 (GOLGA3) ELISA Kit (Katalog No: MBS163666) kullanılarak enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile çalışıldı. Bu araştırma için İstanbul/Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 16/09/2024 tarihinde 2024/279 protokol kodu ile etik uygunluk onayı alındı.

Bulgular: Tedaviye yanıt veren şizofreni tanılı hasta grubu, tedaviye dirençli şizofreni tanılı hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi ve sigara içme durumu açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 1). Tedaviye yanıt veren ve tedaviye dirençli gruplar arasında hastalık süresi açısından anlamlı fark bulunmadı (p = 0.535).

Hastaneye yatış sayısı dirençli grupta anlamlı derecede daha yüksekti (p = 0.011). İntihar girişimi öyküsü dirençli grupta daha sık olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı

($p = 0.137$). Benzer şekilde, aile öyküsü varlığı dirençli grupta daha yüksek oranda görülmesine rağmen fark anlamlı düzeyde değildi ($p = 0.074$). PANSS pozitif puanları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p = 0.107$). PANSS negatif puanları ($p = 0.047$) ve PANSS toplam puanları ($p = 0.022$) dirençli grupta anlamlı olarak daha yüksekti.

GAS puanları açısından ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.747$). Plazma Golga3 protein düzeyi açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (Kruskal–Wallis $H = 16.929$, $p<0.001$). Post-hoc analizlerde, tedaviye yanıt veren şizofreni tanılı hastalar ile kontrol grubu ($p = 0.001$) ve tedaviye dirençli şizofreni tanılı hastalar ile kontrol grubu ($p = 0.002$) arasındaki fark anlamlı bulunurken, tedaviye yanıt veren grup ile tedaviye dirençli grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p = 0.722$) (Tablo 1). Yapılan korelasyon analizlerinde Golga3 düzeyi ile yaş ($\rho = -0.158$, $p = 0.179$), eğitim süresi ($\rho = 0.093$, $p = 0.432$), PANSS pozitif puanı ($\rho = -0.075$, $p = 0.613$), PANSS negatif puanı ($\rho = -0.047$, $p = 0.750$), PANSS toplam puanı ($\rho = -0.112$, $p = 0.447$), GAS puanı ($\rho = 0.119$, $p = 0.422$), hastaların almakta olduğu antipsikotiklerin klorpromazin eşdeğeri dozları ($\rho = 0.318$, $p = 0.130$), hastaneye yatış sayısı ($\rho = 0.310$, $p = 0.836$) ve hastalık süresi ($\rho = -0.116$, $p = 0.432$) arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Tartışma ve Sonuç: Şizofreni tanılı hastalarda plazma Golga3 protein düzeyinin bilindiği kadarıyla literatürde ilk kez araştırıldığı bu çalışmamızda, tedaviye yanıt veren ve tedaviye dirençli şizofreni tanılı hastaların plazma Golga3 düzeyi sağlıklı bireylere göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Gruplar arasında yaş,

cinsiyet, eğitim düzeyi ve sigara içme durumu açısından anlamlı bir fark olmayışı, bu karıştırıcı faktörlerin biyolojik süreçler üzerindeki etkisini dışlamak açısından önemli olmuştur.

Golga3, ilk olarak bir otoimmün hastalıkta otoantijen olarak tanımlanmıştır. Hücre içi iletim, protein–protein etkileşimleri, apoptoz sürecinin düzenlenmesi, membran trafiği ve bazı apoptoz sinyallerinin iletilmesi ile golgi aygıtından plazma membranına iletimde rol oynamaktadır. Ancak bu çalışmalara rağmen, Golga3’ün kesin biyolojik işlevi hâlen tam olarak bilinmemektedir. Bir çalışmada, Golga3’ün klasik golgi işlevlerinden bağımsız bir rolünün olabileceği belirtilmiş ve hem beyin homojenatlarının sitozolik fraksiyonunda hem de nöronal ve glial hücrelerin sitozolünde ve uzantılarında bulunduğu bildirilmiştir. Çalışmada Golga3’ün SR ile etkileşim halinde olduğu ve serin rasemazın Golgi membranına bağlanmasında rol oynayabileceği ifade edilmiştir. Golgi ile ilişkili serin rasemazın işlevi net olarak bilinmemekle birlikte, membrana bağlı formunun enzimatik aktivite gösterdiği ve hücre içi D-serin depolanması veya salınımında görev alabileceği öne sürülmüştür. Ek olarak primer astrosit kültürlerinde endojen serin rasemaz düzeylerini artırdığı izlenmiştir (Dumin 2006). Çalışmamızda şizofreni tanılı hastalarda Golga3 protein düzeyinin düşük bulunması, şizofrenide D-serin ve ilişkili metabolik süreçlerde bozulma olabileceğine yönelik düşünceleri destekler nitelikte olmuştur. Çalışmamızda plazma D-serin ve SR enzim aktivitesinin ölçülmemiş olması kısıtlılık oluşturmuştur.

Anahtar Kelimeler: Psikoz, D-serin, serin rasemaz, NMDA, glutamat