ERKAN ERMİŞ

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI YÜKSEK LİSANS TEZİ

2023

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ FARMAKOLOJİ
ANABİLİM DALI

AKUT VE KRONİK BETA-ALANİN UYGULANAN SIÇANLARDA ÖN UYARAN ARACILI İNHİBİSYON DEĞERLERİNİN İNCELENMESİ

ERKAN ERMİŞ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

BURSA-2023

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ FARMAKOLOJİ
ANABİLİM DALI

AKUT VE KRONİK BETA-ALANİN UYGULANAN SIÇANLARDA ÖN UYARAN ARACILI İNHİBİSYON DEĞERLERİNİN İNCELENMESİ

ERKAN ERMİŞ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

DANIŞMAN:
Prof.Dr. Gökhan Göktalay

BAP-THIZ-2022-872

BURSA-2023

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ETİK BEYANI

Yüksek Lisans tezi olarak sunduğum "AKUT VE KRONİK BETA-ALANİN UYGULANAN SIÇANLARDA ÖN UYARAN ARACILI İNHİBİSYON DEĞERLERİNİN İNCELENMESİ" adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.

Erkan ERMİŞ

28.12.2022

TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

02/01/2023

Adı Soyadı: Erkan Ermiş

Anabilim Dalı: Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Tez Konusu: Akut ve Kronik Beta-Alanin Uygulanan Sıçanlarda Ön Uyaran Aracılı İnhibisyon Değerlerinin İncelenmesi

ÖZELLİKLER	UYGUNDUR	UYGUN DEĞİLDİR	AÇIKLAMA
Tezin Boyutları	✓	❑	
Dış Kapak Sayfası	✓	❑	
İç Kapak Sayfası	✓	❑	
Kabul Onay Sayfası	✓	❑	
Sayfa Düzeni	✓	❑	
İçindekiler Sayfası	✓	❑	
Yazı Karakteri	✓	❑	
Satır Aralıkları	✓	❑	
Başlıklar	✓	❑	
Sayfa Numaraları	✓	❑	
Eklerin Yerleştirilmesi	✓	❑	
Tabloların Yerleştirilmesi	✓	❑	
Kaynaklar	✓	❑	

DANIŞMAN ONAYI

Unvanı Adı Soyadı: Prof. Dr. Gökhan Göktalay

İmza:

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYANI ..... **I**
KABUL ONAY ..... **II**
TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU ..... **III**
İÇİNDEKİLER ..... **IV**
TÜRKÇE ÖZET ..... **VI**
İNGİLİZCE ÖZET ..... **VII**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **4**
2.1. Epidemiyoloji 4
2.2. Klinik Özellikler 5
2.2.1. Nedenler 8
2.2.1.1. Biyolojik ve Psikolojik 8
2.2.1.2. Şizofrenide Beyin 8
2.2.1.3. Şizofreni -Nörokimyasal Bir Bozukluk mu? 11
2.2.1.4. Dopamin 12
2.2.1.5. Glutamat 13
2.2.1.6. Şizofreni ve Gelişim 13
2.2.1.7. Şizofrenide Ön Uyaran Aracılı İnhibisyon 14
2.2.1.8. Şizofreninin Genetiği 15
2.2.2. Tedavi 16
2.2.2.1. Antipsikotik İlaçlar 16
2.2.2.2. Psikolojik Tedaviler 19
2.2.3. Tartışmalar ve Belirsizlikler 19
2.2.3.1. Psikozun Sürekliliği Var mı? 19
2.2.3.2. Esrar Kullanımı Şizofreniye Neden Olur mu? 20
2.2.3.3. Şizofreni: Sadece Nörogelişimsel Bir Bozukluk Değil mi? 21
2.2.3.4. Çocukluk Çağı Sıkıntısı: Şizofreni İçin Bir Risk Faktörü mü? 21
2.3. Nörotransmiterler 22
2.3.1. β-Alanin 23
2.3.1.1. β-Alanin Sentezi 24
2.3.1.1.1.Urasilden β-Alanin Sentezi 25
2.3.1.2. β-Alanin Taşınımı 26
2.3.1.2.1. MSS'de β-Alanin Taşınımı 27
2.3.1.3. β-Alanin Reseptörleri 29
2.3.1.3.1. GABA-A ve GABA-C Reseptörleri 29
2.3.1.3.2. NMDA Kompleksindeki Glisin Ko-Agonist Bölgesi (Striknin Duyarsız). 30
2.3.1.3.3. Glisin Reseptör Bölgesi (Striknin Duyarlı) 31
2.3.1.3.4. β-alanin Reseptörleri Olarak GAT Proteinleri 31
2.3.1.3.5. Benzersiz β-alanin Reseptörleri Var mı? 32
2.3.1.3.6. Reseptörlerin Anatomik Dağılımı 32
2.3.1.4. β-Alanin: Kimyasal Nöroanatomi 33
2.3.1.4.1. Karnosin İçinde β-Alanin 34
2.3.1.4.2. Pantotenik Asitte β-Alanin 35
2.3.1.5. β-Alanin İnaktivasyonu Ve Yıkımı 36
3. GEREÇ ve YÖNTEM **38**
3.1. Deney Hayvanları 38

3.2. Kullanılan İlaçlar ve Uygulama Yöntemleri 38
3.3. Ön Uyaran Aracılı İnhibisyon Ölçümü 38
3.4. Deney Çalışma Planı 40
3.5. İstatistiksel analiz 41
4. BULGULAR 42
4.1. ÖUAİ Verilerine Göre Homojen Olarak Gruplandırılmış Sıçanların β-alanin'in Akut Uygulanmasına Verdikleri Yanıtlar……....42
4.2. ÖUAİ verilerine göre yüksek inhibisyonlu ve düşük inhibisyonlu olarak ayrıştırılmış sıçanlarda kronik β-alanin uygulamasının oluşturduğu yanıtlar…….43
4.3. Düşük ve Yüksek İnhibisyonlu Grupların β-alanin Tedavisi Sonrası Enjeksiyon Olmaksızın ÖUAİ Yanıtları……45
4.4. Düşük ve Yüksek İnhibisyonlu Grupların β-alanin Tedavisi Sonrası MK-801'e Vermiş Olduğu ÖUAİ Yanıtları……..48
5. TARTIŞMA ve SONUÇ 50
6. KAYNAKLAR 55
7. SİMGELER VE KISALTMALAR 78
8. EKLER 79
9. TEŞEKKÜR 80
10. ÖZGEÇMİŞ 81

TÜRKÇE ÖZET

Ön uyaran aracılı inhibisyon (ÖUAİ), irkilme refleksi oluşturacak kadar kuvvetli bir sesli, görsel ya da dokunsal uyaran öncesinde verilen daha düşük şiddette ve kısa sürede bir ön uyaranın (prepulse) irkilme refleksinde azalmaya neden olmasıdır. ÖUAİ başta şizofreni olmak üzere birçok psikiyatrik hastalıkta ve hasta ailesi ile sağlıklı akrabalarında bir derecede bozulma göstermektedir ve bu haliyle bir endofenotip olarak adlandırılarak son dönemlerde ilaç geliştirme çalışmalarında sıklıkla kullanılan bir test halini almıştır. Şizofreni erken nörogelişimsel süreçte bir bozulmayla sinsi başlayan ve çoğu zaman fark edilmeyen kronik ve progresif bir hastalıktır. Bugün edinilen bilgiler ışığında hastalığın prodromal dönemlerde tespit edilmesi ve erken müdahaleye başlanılması hastalığın prognozu ve hastanın yaşam kalitesi açısından büyük önem arz etmektedir. Hastalığın ortaya çıkışına yol açan sebepler hakkında çokça hipotez geliştirilmiş ve bunların kanıtları yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. NMDA hipofonksiyonu GABAerjik hipofonksiyon ve dopamin hiperaktivitesi bu hipotezlerin nörotransmitter kökenli olanlarına en sık örnek olan hipotezlerdir.

Beta alanin bilinen gabaerjik etkileri ve glisin üzerinden NMDA hipofonksiyonunu ve buna bağlı olarak dopaminerjik sistemde ortaya çıkan düzensizlikleri iyileştirebilme, kendisi ve metabolitleri ile kognitif fonksiyonları kuvvetlendirme ile dönüştüğü B5 vitamini (pantotenik asit) ile beyinde yapısal olarak onarıma aracılık etme potansiyeli barındırmaktadır. Potansiyel bu etkisi ile şizofreni hastalığında tedavi ve potansiyelize edici ajan olarak kullanımı olabileceğini değerlendirmekteyiz. Bu hipotezden yola çıkarak bu çalışmanın amacı Beta alanin'in akut ve kronik kullanımı sonucu şizofreni hastalığının endofenotipik markerlarından birisi olan ÖUAİ değerleri üzerine olan etkilerinin araştırılmasıdır.

Anahtar Kelimeler: Beta alanin, Şizofreni, Ön uyaran aracılı inhibisyon, Duyusal kapılama

İNGİLİZCE ÖZET

Evaluation of Pre-Pulse Inhibition Values in Acute and Chronic Beta-Alanine Administered Rats

Pre-pulse inhibition (PPI) is the reduction in the startle reflex by a lower-intensity and short-term prepulse given before an audible, visual or tactile stimulus strong enough to induce a startle reflex. PPI shows some deterioration in many psychiatric diseases, especially in schizophrenia, and in the patient's family and healthy relatives, and as such, it has been called an endophenotype and has recently become a frequently used test in drug development studies. Schizophrenia is a chronic and progressive disease that starts insidiously with a deterioration in the early neurodevelopmental process and is often not noticed. In the light of the information obtained today, detection of the disease in prodromal periods and initiation of early intervention are of great importance in terms of the prognosis of the disease and the quality of life of the patient. Many hypotheses have been developed about the causes leading to the emergence of the disease and their evidence has been revealed in the studies. NMDA hypofunction, GABAergic hypofunction and dopamine hyperactivity are the most common examples of neurotransmitter origin of these hypotheses.

Beta alanine has known gabaergic effects and the potential to improve NMDA hypofunction via glycine and consequently the irregularities in the dopaminergic system, and to mediate structural repair in the brain with vitamin B5 (pantothenic acid), which it transforms by strengthening cognitive functions with itself and its metabolites. With this potential effect, we evaluate that it can be used as a treatment and potentiating agent in schizophrenia. Based on this hypothesis, the aim of this study is to investigate the effects of acute and chronic use of beta-alanine on PPI values, which is one of the endophenotypic markers of schizophrenia.

Keywords: Beta alanine, Schizophrenia, Prepulse Inhibition, Sensory Gating

1. GİRİŞ

Psikotik semptomlar ve sosyal ve mesleki gerileme ile karakterize olan şizofreni, günümüzde etiyolojik ve terapötik bir zorluk olmaya devam etmektedir. Yaygın inanışın aksine, bozukluk erkeklerde kadınlara göre biraz daha yaygındır. Faktör analizi, semptomların pozitif, negatif ve kognitif olarak bölünmesini destekler. Katatonik semptomlar şizofreniye özgü değildir ve birinci sıra semptomlar olarak adlandırılanlar, artık tanısal olarak önemli kabul edilmemektedir. Kognitif disfonksiyon, bozukluğun başka bir klinik özelliği olarak kabul edilmektedir. Lateral ventriküler genişleme ve beyin hacminde yaklaşık %2'lik azalma, saptanmış bulgulardır. Beynin fonksiyonel değişiklikleri frontal korteksin farklı alt bölgelerinde meydana gelir ve sonuçta büyük ölçekli beyin ağları arasındaki bozulmuş etkileşim açısından anlaşılabilir olabilir. Dopamin işlevini ve glutamaterjik N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör işlevini içeren nörokimyasal bozukluk, dolaylı ve doğrudan kanıtlarla desteklenmektedir. Şizofreniye genetik katkının artık büyük ölçüde poligenik olduğu kabul edilmektedir. Doğum ve erken yaşam faktörleri de önemli bir etiyolojik role sahiptir. Tedavinin temeli, dopamin reseptör bloke edici ilaçlar olmaya devam etmektedir; psikolojik müdahaleler ve bilişsel davranışçı terapi, semptomlar üzerinde nispeten küçük etkilere sahiptir. Şizofreninin psikotik belirtilerden oluşan bir sürekliliğin en uç noktası olarak görülmesi fikri şu anda etkilidir. Diğer tartışma alanları arasında nedensel faktörler olarak esrar ve çocuklukta yaşanan sıkıntılar, başlangıçtan sonra ilerleyici beyin değişimi olup olmadığı ve erken müdahale girişimlerinin uzun vadeli başarısı sayılabilir (Jauhar, Johnstone, & McKenna, 2022).

Şizofreni, tüm psikiyatrik hastalıkların en ciddilerinden biri olarak kabul edilir. Bozukluğu geliştiren birçok kişi tam olarak iyileşmez ve iyi sonuçlara sahip olanlar arasında bile, hastanın sosyal izolasyon, damgalanma ve bir eş bulma olasılığının azalması, olmak üzere ve aynı zamanda bunlarla sınırlı kalmayarak yaşamı değiştiren sonuçları vardır (Marwaha ve ark., 2007). İşsizlik oranları Avrupa'da %70 ile %90 arasında değişmektedir ve ABD'de daha fazla değişkenlik gösterse de benzerdir. (Marwaha, & Johnson, 2004). Kötü beslenme alışkanlıkları, kilo alımı, sigara içme ve eşlik eden madde kullanımı, yaşam beklentisini 13-15 yıl kısaltır (Hjorthøj, Stürup,

McGrath, & Nordentoft, 2017). Tahminlere göre, yaklaşık %5'lik bir intihar oranı ön görülmektedir (Hor, & Taylor, 2010).

Şizofreni için öne sürülmüş endofenotip adaylarından bazıları Ön Uyaran Aracılı İnhibisyon (ÖUAİ, Prepulse İnhibition), P50 baskılanması, antisakkad hareket ve yönetici işlevlerde bozulmadır. Bu endofenotiplerden ÖUAİ deney hayvanlarında da insanlardakine benzer şekilde kolay ölçülebilir bir yöntemdir ve uzun zamandır deney hayvanlarında duyusal-motor süzme işlevinin değerlendirilmesi, bu işlevin mekanizmalarının araştırılması ve yeni antipsikotik ilaç keşfi için kullanılmaktadır. Dolayısıyla ÖUAİ'nun gerek farmakolojik olarak bir ajan ile bozulması gerekse popülasyon taraması yapılarak düşük ÖUAİ sahip bireylerin tespiti ve bunlarının sağlıklı bireyler ile karşılaştırılması genel olarak "Deneysel Şizofreni Modeli' olarak kabul gören güvenilir bir temel araştırma yöntemidir. Deneysel modelin en önemli üstünlüklerinden bazıları kolay çalışılabilir ve yorumlanabilir olmasının yanında antipsikotik ajanların ÖUAİ bozukluğunu geri çevirmesi ve yeni ilaç keşfi için klinikte kullanılan tedavi amaçlı ilaçlar ile kıyaslama olanağı sağlaması olarak özetlenebilmektedir. Bir diğer üstünlüğü hem insanlarda hem de deney hayvanlarında yüksek şiddette sesli bir uyarana karşı oluşan irkilme refleksinin daha zayıf şiddette bir ön uyaran aracılığı ile baskılanması yolu ile test edilebilmesi nedeni ile ölçüm yönteminin neredeyse insan ve deney hayvanında birebir aynı olmasıdır. Bozulmuş Ön Uyaran Aracılı İnhibisyon, şizofreni tanılı hastalarda motor duyusal ve kognitif bilgi işlenmesinde genel düşüklüğe bağlı olduğu düşünülmektedir.

β-Alanin, insanlar ve memeliler için endojen olarak doğal olarak oluşan birkaç β-amino asitten biridir (Scriver, Pueschel, & Davies, 1966). Herhangi bir protein veya enzimin sentezinde kullanılmamasına rağmen, β-alanin fizyolojik öneme sahiptir. β-Alanin, insan merkezi sinir sisteminde (MSS) oluşur ve bazı yazarlar, muhtemelen bir nöromodülatör veya bir nörotransmitter olarak işlev gördüğünü öne sürmüşlerdir (DeFeudis & Martin del Rio, 1977).

Nöral olmayan dokularda birden fazla formda bulunur: serbest bir amino asit olarak, koenzim A'nın pantotenik asit kısmının bir parçası olarak, l-aspartat ve urasil metabolizmasının bir ürünü olarak ve bağırsak mikroorganizmları yoluyla aspartik asit dekarboksilasyonunun bir yan ürünü olarak, kas içinde ise, dipeptid karnozinin bir bileşeni olarak bulunur (Hayaıshı, Nıshızuka, Tatıbana, Takeshıta, & Kuno, 1961).

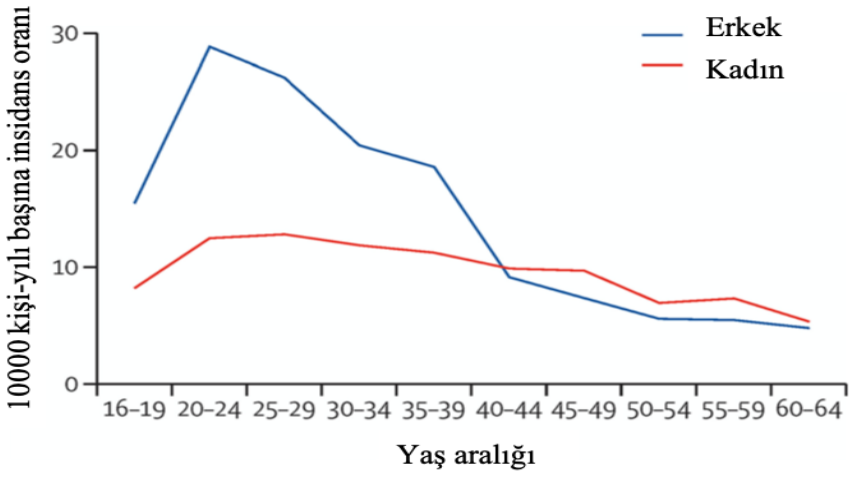
Beta alaninin gabaerjik etkileri ve glisin üzerinden NMDA hipofonksiyonunu ve dopaminerjik sistemde ortaya çıkan düzensizlikler ile birlikte kognitif fonksiyonları iyileştirebilme ve dönüştüğü B5 vitamini ile beyinde yapısal olarak onarıma aracılık etme potansiyeli bulunmaktadır. Bu tezde hem farmakolojik bir ajan ile ÖUAİ bozukluğu oluşturulup hem de bazal değerler ölçülerek bozuk ÖUAİ sahip sıçanların tespiti yöntemi ile deneysel şizofreni modeli oluşturulmuş ve takibinde endojen bir molekül olan beta alanin'in bu modeller üzerinde etkinliği test edilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Şizofreni için geleneksel olarak aktarılan istatistikler, her yüz kişiden birinin bunu yaşamı boyunca geliştireceği ve her iki cinsiyetin de eşit olarak etkileneceği yönündedir. Bozukluğun yüz kişiden birini etkilediği fikri geniş çapta desteklenmeye devam etmektedir: sistematik bir derlemede, ortalama yaşam boyu hastalık riskinin 1000 kişide 11,9 olduğu bildirilmiştir (McGrath, Saha, Chant, & Welham, 2008). Bununla birlikte, erkeklerin ve kadınlar eşit derecede duyarlıdır savı artık desteklenmemektedir: bir meta-analizden elde edilen kanıtlar erkeklerde daha yüksek bir sıklık olduğunu göstermiştir (erkek-kadın insidans oranı oranı 1,70) (Jongsma, Turner, Kirkbride, & Jones, 2019).

Şizofreni tipik olarak erken yetişkinlik döneminde gelişir. Yapılan çalışmalardan elde edilen kanıtlar, insidansın erkeklerde yirmili yaşların başında zirve yaptığını ve daha sonra düzenli olarak azaldığını göstermektedir (Kirkbride ve ark., 2012) (şekil 1). Kadınlarda zirve daha az keskin ve düşüş daha az diktir ve kırklı yaşların ortalarından sonlarına kadar kadınlarda yeni vakalar erkeklerden daha fazladır. Kadınlarda daha sonraki yaşamda ikinci bir başlangıç zirvesi olduğuna dair yaygın olarak kabul edilen görüş için yalnızca sınırlı kanıtlar bulunmaktadır (Ochoa, Usall, Cobo, Labad, & Kulkarni, 2012).



Şekil 1 İngiltere'de yaş ve cinsiyete göre şizofreni insidansı, 1950–2009 (Kirkbride ve meslektaşlarından uyarlanmıştır.)

Şizofreni ilk kez ergenlik döneminde ortaya çıkabilir (şekil 1). Bozukluğun çocuklukta (yani 13 yaşından önce) ortaya çıktığı da belgelenmiştir: dünyanın en büyük çocukluk başlangıçlı vaka serisinden elde edilen kanıtlar, nüfus sıklığının yaklaşık 40 000'de 1 olduğunu göstermektedir (Driver, Thomas, Gogtay, & Rapoport, 2013).

1960'larda ve 1970'lerde, şizofreninin bir hastalık değil, sosyopolitik bir yapı olduğunu savunan görüşle çelişen, 1973'te 811 katılımcıyı içeren büyük bir World Health Organization (WHO) çalışması, bozukluğun farklı kültürlere ve siyasi sistemlere sahip dokuz ülkenin tümünde meydana geldiğini gösterdi. Ülkeler arasındaki oranlarda nispeten küçük bazı farklılıklar, o zamanlar, bozukluğun geniş bir şekilde tanımlanmış formlarındaki farklılıkları yansıttığı şeklinde yorumlanmıştır ve nükleer form olarak adlandırılan form nispeten az varyasyon göstermiştir (Jablensky ve ark., 1992). Şimdilerde bu sonuç savunulmamaktadır: 1965 ile 2002 arasında yürütülen çalışmaların bir meta-analizi, göçmen statüsü ve kentsel yaşamla ilişkili daha yüksek şizofreni oranlarıyla birlikte, insidans oranlarında beş kat değişiklik bulmuştur. Artmış şizofreni insidansı ile göçmen statüsü arasındaki ilişki, diğer çalışmalar tarafından fazlasıyla desteklenmiştir (Radua ve ark., 2018); İngiltere'de özellikle Siyah-Karayipli ve Siyah-Afrikalı etnik kökene sahip insanlarda belirgindir. Ancak kentsel yaşamla ilişkinin genellenebilirliği sorgulanmıştır (Fett, Lemmers-Jansen, Krabbendam, 2019; Sariaslan ve ark., 2015)

2.2. Klinik Özellikler

ABD'de 2. Dünya Savaşı'ndan sonra, klinisyenler her zaman büyük ölçüde benzer bir dizi klinik özelliğin bozukluğu oluşturduğunu kabul etmişlerdir (Kendler, 2016). Bunlar, psikoz veya psikotik sendrom olarak da bilinen pozitif belirtileri (sanrılar, halüsinasyonlar ve biçimsel düşünce bozukluğu (takip etmesi zor, bazen anlaşılmazlığa varan konuşma)) ve negatif belirtileri (irade, azaltılmış konuşma çıkışı ve duygulanımın düzleşmesi (duyguların ifadesinde azalma)) içerir (Liddle, 1987; Shafer, & Dazzi, 2019).

Katatoni, şizofreninin tanınan bir başka özelliğidir. Katatonik sendrom, stereotipleri (tekrarlayan, amaca yönelik olmayan hareketler ve jestler) ve tavırları

(kendine özgü bir şekilde, genellikle yürüyüş şeklini etkileyen hareketler) ve ayrıca sıklıkla meydana gelen diğer anormal motor davranışları içerir (Ungvari, Gerevich, Takács, & Gazdag, 2018). Başlangıçta şizofreninin bir özelliği olarak kabul edilen katatoni, artık majör duygudurum bozukluğu olan hastalarda, otistik kişilerde ve bir dizi nörolojik ve tıbbi durumu olan hastalarda da tanınmaktadır (Wing, & Shah, 2006). Bu nedenle, Amerikan Psikiyatrisi Derneği tarafından yayınlanan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabının (DSM-5) beşinci baskısında, katatoni, çeşitli bozukluklar için, sözde bir belirleyici statüsüne düşürülmüştür (Tandon ve ark., 2013).

Şizofreninin klinik özelliklerine yeni eklenen bir özellik de kognitif disfonksiyondur. Bozukluğu tanımlayan psikiyatrist Kraepelin (Kraepelin, 1919) tarafından küçültülmüş ve adını veren Bleuler (Bleuler, 1950) tarafından şiddetle reddedilmiş olsa da, hastaların genel olarak yürütücü işlev, uzun süreli bellek ve sürekli dikkat testlerinde genellikle düşük performans göstermesinin yanı sıra değişken derecede genel zihinsel bozulma evrensel olarak kabul edilmektedir (şekil 2).

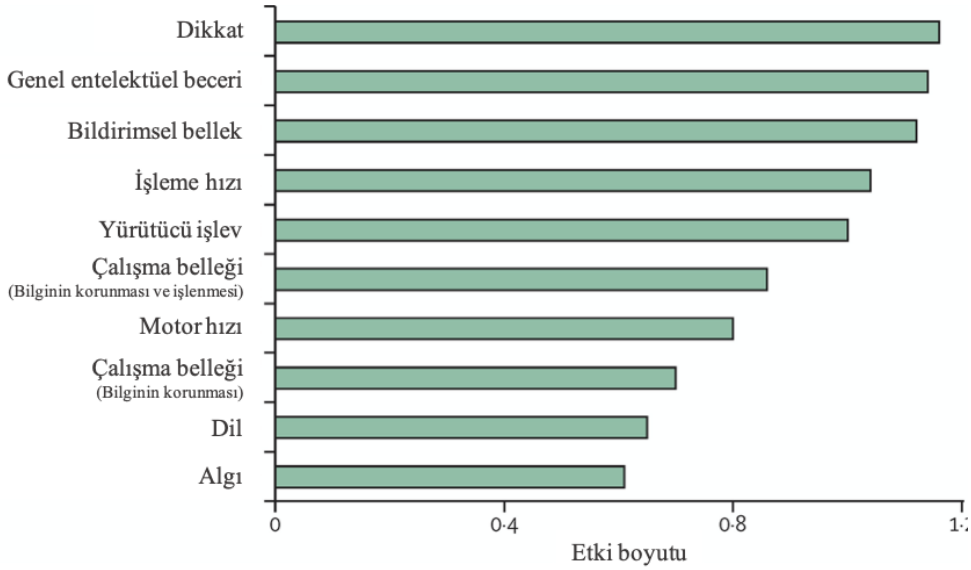
Entelektüel işlevi tehlikeye atmayan bir bozukluk olarak şizofreninin ilk görüşleri dogmaya dönüşürken, 1930'lar ve sonrasındaki araştırmalar, hastaların çok çeşitli kognitif fonksiyon testlerinde sağlıklı bireylerden daha kötü performans gösterdiğini buluyordu. 1970'lerin sonunda, bu kanıtın görmezden gelinmesi imkansız hale geldi (Heaton, Baade, & Johnson, 1978) ve daha sonra etkili bir 1998 meta-analizi, hastalıkta tüm şüphelerin ötesinde kognitif disfonksiyonun varlığını ortaya koydu (Heinrichs, & Zakzanis, 1998).

Şizofrenide kognitif disfonksiyon derece olarak büyük ölçüde değişir. Bazı hastaların nörobilişsel olarak normal veya normale yakın kaldığına şüphe yoktur (Kremen, Seidman, Faraone, Toomey, & Tsuang, 2000) ve üstün entelektüel yetenek bağlamında şizofreni olması tamamen mümkündür (MacCabe ve ark., 2012). Spektrumun diğer kısmında ise, uzun süre hastanede yatan bazı ağır şizofreni hastaları, hafıza ve genel bilgi testlerinde kötü performans göstermektedir (Cunningham Owens, & Johnstone, 1980). Eksiklikler nöropsikolojik işlevin tüm alanlarında gözlenir, ancak şekil 2'de gösterildiği gibi, yürütücü işlev, bellek ve sürekli dikkatteki eksiklikler

özellikle belirgin görünmektedir (Palmer, Dawes, & Heaton, 2009; Reichenberg, 2010).

Şizofrenide kognitif disfonksiyon, bozukluğun diğer özelliklerinden farklı bir yörünge izler. Bir grup olarak, kaderinde şizofreni geliştirmesi olan bireyler, yaşam boyu 7-8 puanlık bir IQ dezavantajı gösterirler (Welham, Isohanni, Jones, & McGrath, 2009). Hastalığın başlamasına yol açan yıllarda IQ'nun giderek azaldığı görüşü için ikna edici bir destek yoktur (Khandaker, Barnett, White, & Jones, 2011; Reichenberg ve ark., 2010), ancak psikotik semptomların ortaya çıkmasından önceki aylarda daha ani bir kognitif düşüş olduğuna dair kanıtlar bulunmuştur (Lewandowski, Cohen, & Ongur, 2011). Ancak, kognitif fonksiyon en azından yaşamın sonlarına kadar sabit kalır (Palmer ve ark., 2009).

Uzun süreli hastanede yatan şizofreni hastalarının azınlığında gözlenen şiddetli kognitif disfonksiyon durumları, 65 yaşından itibaren prevalansta artmaya başlar (Harvey, 2014) ve bu bulgu, bir bütün olarak hastalıkta yaşlılık bunama oranının arttığına dair artan kanıtlarla birleşir (Stroup ve ark., 2021). Bu oluşumun nedeni bilinmemektedir: post mortem çalışmalar, 20 yılı aşkın bir süredir bu türde yeni bir çalışma yapılmamasına rağmen, şizofrenili yaşlı hastalarda yüksek bir oranda Alzheimer hastalığı veya diğer demans bozuklukları ortaya çıkarmamıştır (Harrison, 1999).



Şekil 2 Bir dizi meta-analiz temelinde, şizofrenide nöropsikolojik fonksiyonun farklı alanlarındaki bozulmalar için medyan etki büyüklükleri (Reichenberg ve meslektaşlarının çalışmasından uyarlanmıştır).

Şizofreni geliştiren çoğu birey -büyük bir araştırmaya göre %73'ü (Häfner ve ark., 1998)- prodromal semptomlar gösterir. Ortalama süre 12 ayın biraz altında gibi görünse de, bu semptomlar bir haftadan birkaç yıla kadar sürebilir (Møller, & Husby, 2000). Prodromal semptomlar, tanımlanamayan içsel değişim duygularından yeni ilgilerin gelişmesine, öfke, sinirlilik, kaygı ve depresyona, sosyal geri çekilme ve rol işleyişinde bozulmaya kadar değişen, tam tanımlanamamış ve heterojendir. (Møller, & Husby, 2000; Yung, & McGorry, 1996).

Şizofreni geliştirme riski yüksek olan bireyleri belirlemeyi (ve tedavi etmeyi) amaçlayan son girişimler, birkaç gün süren kısa, sınırlı aralıklı psikotik semptomların (BLIPS olarak da bilinir) ortaya çıktığını da vurgulamıştır (Fusar-Poli ve ark., 2017).

Açık psikotik belirtiler ortaya çıktığında, bunlar genellikle başlangıçta epizodiktir (tedaviden önceki günlerde bile gözlenen bir şey). Semptomlar epizodik kalabilir veya alternatif olarak kalıcı hale gelerek kronik şizofreni tanımını oluşturabilir. Negatif belirtiler de kronik şizofrenide önemli olma eğilimindedir ve bozuklukta gözlenen zayıf sosyal ve mesleki işlevselliğe önemli katkılarda bulunurlar (Foussias, Agid, Fervaha, & Remington, 2014).

2.2.1. Nedenler

2.2.1.1. Biyolojik ve Psikolojik

Bir araştırmacının sözleriyle, "Bir yüzyıl boyunca benzer bir güç ve ısrarla araştırılmış ve şizofreni kadar anlaşılmaz olduğu kanıtlanmış birçok tıbbi durumu bulmak zor olurdu (Jablensky, 1997)." Kraepelin, bozukluğun bir beyin hastalığı olduğuna ikna oldu ve altta yatan nöropatolojiyi belirlemek için bir laboratuvar kurdu (başarısız oldu, ancak çaba tamamen boşa gitmedi, çünkü Alzheimer orada çalışırken kendi adını taşıyan hastalığını keşfetti). Buna karşılık, Bleuler hem biyolojik hem de psikolojik faktörlerin rolünden yanaydı (Weber, 1997).

2.2.1.2. Şizofrenide Beyin

Johnstone ve çalışma arkadaşları, 1976'da dünyanın ilk BT tarayıcılarından birini kullanarak uzun süre hastanede yatan 17 hastadan oluşan bir grupta lateral

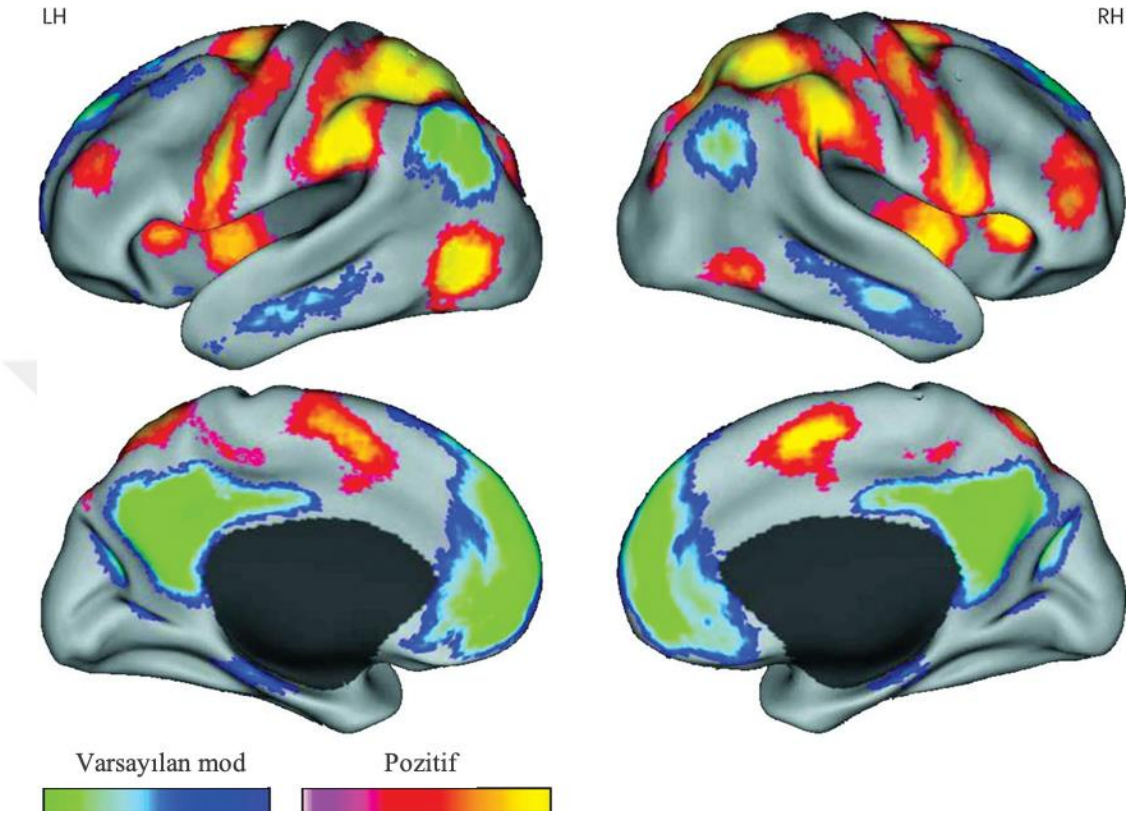
ventriküler genişlemeyi keşfetmeleri ile şizofreni hastalığında bir devrim yaşandı. (Johnstone, Crow, Frith, Husband, & Kreel, 1976). 45 yıl sonra, 300'den fazla MRI çalışması lateral ventriküler genişleme bulgusunu doğrulamıştır; bu genişleme hacimce %25 civarındadır ve buna beyin hacminde yaklaşık %2'lik bir azalma eşlik eder (Haijma ve ark., 2013). Beyin hacmindeki azalma gri maddeyi beyaz maddeden daha fazla etkiler ve özellikle frontal lob, temporal lob ve hipokampusu içerir; azalmalar parietal korteks ve oksipital kortekste daha küçüktür (Haijma ve ark., 2013). Bu bulgular, kortikal kalınlık analizi gibi otomatik yapısal görüntüleme tekniklerinin kullanıldığı çalışmalarda büyük ölçüde desteklenmiştir (van Erp ve ark., 2016; van Erp ve ark., 2018)

Şizofrenide beynin fonksiyonel anormalliğinin varlığı da düşünülmektedir. Orijinal fonksiyonel görüntüleme bulguları hipofrontaliteyi (prefrontal kortekste azalmış aktivite) özellikle de dorsolateral prefrontal bölünmeyi işaret etmektedir (Buchsbaum ve ark.,1982; Ingvar, & Franzén, 1976).

Şizofrenide beyin fonksiyonel anormalliği sadece hipofonksiyon şeklindedir. 2000'den itibaren, bazı araştırmalar bilişsel görevlerin yerine getirilmesi sırasında frontal aktivasyonun azalmasından ziyade arttığına dair kanıtları belgelemeye başladı (Callicott ve ark., 2000; Callicott ve ark., 2003; Minzenberg, Laird, Thelen, Carter, & Glahn, 2009; Tan ve ark., 2006). Bu "hiperfrontalite" esas olarak medial frontal korteksin bazı bölümlerinde rapor edilmiştir, ancak bazı lateral prefrontal bölgeleri de içerir (Minzenberg ve ark., 2009). Daha yakın tarihli çalışmalar, bilişsel görev performansı sırasında medial frontal kortekste deaktivasyon başarısızlığı gibi üçüncü bir fonksiyonel görüntüleme anormalliğini de belgelemiştir (Dreher ve ark., 2012; Haatveit ve ark., 2016; Mannell ve ark., 2010; Pomarol-Clotet ve ark., 2008; Salgado-Pineda ve ark., 2011; Schneider ve ark., 2011; Whitfield-Gabrieli ve ark., 2009).

Deaktivasyonun başarısızlığı, şizofrenide eşzamanlı hipofrontalite ve hiperfrontalitenin başka türlü şaşırtıcı bulgusunu açıklayabilir. Yani fonksiyonel MRI çalışmaları hem hiperaktivasyonun hem de azaltılmış deaktivasyonun aynı görünüme sahip olabileceği anlamına gelebilir (Gusnard, Raichle, & Raichle, 2001). Daha da önemlisi, medial frontal korteks, istirahatte aktif olan ancak çok çeşitli dikkat gerektiren görevlerin yerine getirilmesi sırasında devre dışı bırakılan bir dizi beyin bölgesi ağının kilit bir bölgesidir (Buckner, Andrews-Hanna, & Schacter, 2008;

Gusnard ve ark., 2001). Buna göre, şizofreninin pozitif ağlar (yürütücü veya bilişsel kontrol ağı, lateral prefrontal korteks) ve negatif veya varsayılan mod ağı arasındaki etkileşimin bozulmasının yansıması olasılığı vardır (şekil 3).



Şekil 3 Dinlenme fonksiyonel bağlantı analizi ile pozitif ve varsayılan mod (negatif) ağlar: Fox ve meslektaşlarından uyarlanmıştır (Fox ve ark., 2005). Varsayılan mod ağı (soğuk renkler) iki taraflı olarak şu kortikal bölgeleri içerir: precuneus ve posterior singulat girus, posterior inferior parietal lobül, ventral anterior medial frontal korteks, orta temporal girus ve medial temporal korteks ve hipokampus. Pozitif ağ (sıcak renkler) anterior insula ve frontal operkulum, ek motor ve dorsal medial frontal korteksi, lateral premotor korteksi, anterior orta frontal girusu, superior parietal lobülü ve anterior inferior parietal lobülü ve lateral inferior posterior temporal girusu içerir. Telif Hakkı (2005) Ulusal Bilimler Akademisi. LH=sol yarımküre. RH=sağ yarım küre.

2001'den beri, bir dizi beyin bölgesinin, çok çeşitli dikkat gerektiren görevlerin yerine getirilmesi sırasında aktive olmaktan ziyade devre dışı bırakma eğiliminde olduğu kabul edilmiştir. Bu beyin bölgeleri, varsayılan mod ağı (Buckner ve ark.,2008; Raichle, & Snyder, 2001) veya negatif ağ olarak adlandırılır (Blumenfeld, 2015). Bu ağ aynı zamanda, ortak özelliği içsel yönelimli, uyaran yönelimli olmayan düşüncenin katılımı gibi görünen az sayıda göreve yanıt olarak harekete geçer (örneğin, otobiyografik anıların hatırlanması, geleceği hayal etme ve zihin süreçleri teorisi) (Buckner, & DiNicola, 2019; Spreng, Mar, & Kim, 2009). Geleneksel dikkat

gerektiren görevlerin yerine getirilmesi sırasında etkinleşen bölgeler daha değişkendir, ancak bazı genel benzerlikler gösterir ve pozitif ağ olarak adlandırılır (şekil 3). Hem varsayılan mod hem de pozitif ağlar, ağ içi bağlantılarının yüksek dinlenme durumu (fonksiyonel MRI kan oksijenasyon seviyesine bağlı sinyalde spontan dalgalanmalar) ve ikisi arasındaki negatif korelasyonlar ile de karakterize edilir (Fox ve ark., 2005; Greicius, Krasnow, Reiss, & Menon, 2003).

2007 yılında, sağlıklı insanlarda dinlenme durumundaki fonksiyonel bağlantı analizine dayanarak, Seeley ve meslektaşları, anterior insula, dorsal anterior singulat korteks ve amigdala, substantia nigra, ventral tegmental alan ve talamusdan oluşan üçüncü bir ağın (veya belki de pozitif ağ içinde bir alt bölümün) varlığını savundular (Seeley ve ark., 2007). Yazarlar, bu beyin bölgeleri grubunu tanımlamak için belirginlik ağı terimini kullandılar ve ağın, hedefe yönelik davranış için rekabet eden iç ve dış uyaranlar arasında en uygun olanı belirleme işlevi gördüğünü varsaydılar (Menon, & Uddin, 2010).

İşlevsel bağlantı şu anda şizofrenide oldukça araştırılan bir konudur ve çalışmalar varsayılan mod ağında ve pozitif ağda hem azalmış hem de artan bağlantıya dair kanıtlar bulmuştur (Brandl ve ark., 2019). İki ağ arasında bozulmuş bir etkileşim olma olasılığı da oldukça ilgi çekicidir; örneğin, dışsal ve içsel olarak yönlendirilmiş düşünce arasında geçiş yapma yeteneğinin bozulması kavramı, pozitif semptomları açıklama potansiyeline sahip olabilir ve belirginlik ağının şizofrenide gözlemlenen kendine referanslı düşünce için bariz bir uygulaması vardır. Bununla birlikte, bozukluktaki artmış, azalmış ve değişmemiş antikorelasyonları tanımlanmasıyla ilgili olan bugüne kadarki bulgular çelişkilidir (Hu ve ark., 2017).

2.2.1.3. Şizofreni-Nörokimyasal Bir Bozukluk mu?

Şizofreninin ilaç tedavisine yanıt veren bir nüksetme ve remisyon bozukluğu olma eğiliminde olduğu göz önüne alındığında, uzun zamandır klinik belirtilerinin en azından bazılarının altta yatan bir nörokimyasal bozukluğu yansıtabileceği düşünülmüştür. Böyle bir patoloji için önde gelen yarışmacılar olarak iki nörotransmitter ortaya çıkmıştır. Biri, motor fonksiyon üzerindeki iyi bilinen etkilerine ek olarak, öğrenmeyle de ilgili olan dopamindir; özellikle, bu nörotransmitter bir ödül

tahmini hata sinyalini kodlar (Schultz, 2016). Diğer aday, beynin ana uyarıcı nörotransmiteri olan glutamattır.

2.2.1.4. Dopamin

Dopamin hipotezinin kökenleri, 50 yıldan daha eski, birbirini tamamlayan iki bulguya dayanmaktadır: birincisi, antipsikotik ilaçların terapötik etkisinin, dopamin D2 postsinaptik reseptör ailesini bloke ederek dopamin fonksiyonunu azaltma yeteneklerine bağlı olduğu (Creese, Burt, & Snyder, 1976; Johnstone, Crow, Frith, Carney, & Price, 1978; Peroutka, & Synder, 1980; Seeman, Lee, Chau-Wong, & Wong, 1976) ve ikincisi, amfetaminin kullanılması (dopamin salınımını uyarır) şizofreniden ayırt edilemez bir durum üretebilir (Connell, 1958). Teorinin ilk versiyonu, post-sinaptik dopamin D2 reseptör bağlanmasının artmasını, post mortem bulgulara dayanarak fonksiyonel dopamin fazlalığının olası nedeni olarak gösterdi (Seeman, 1987). Bununla birlikte, radyoetiketli dopamin reseptör ligandlarını kullanan nörokimyasal görüntüleme çalışmaları, daha önce ilaç kullanmamış hastalarda D2 reseptör sayılarında artış olduğuna dair hiçbir kanıt göstermediğinde, bu teori gözden düşmüştür. İlaç saflığı önemlidir çünkü antipsikotik ilaç tedavisinin kendisinin post-sinaptik D2 reseptör sayılarında artışa neden olduğu bilinmektedir (Weinberger, & Laruelle, 2001).

Dopamin hipotezinin sonraki versiyonları daha başarılı oldu. Bir bulgu, antipsikotiksiz şizofreni hastalarında amfetaminle uyarılan dopaminin sinaptik salınımının artmasıdır. Şu anda dört çalışma bu öneriyi desteklemektedir (Abi-Dargham ve ark., 1998; Breier ve ark., 1997; Laruelle ve ark., 1996; Weidenauer ve ark., 2020) ve olumsuz bulguları olan bir çalışma da bulunmaktadır (Frankle ve ark., 2018). 2009'da Howes ve meslektaşları, şizofreninin prodromal semptomları olan bireylerde dopamin sentez kapasitesinin arttığını bildirdiler; şizofreninin prodromal semptomları olan bireyleri araştırmak, önceki ilaç tedavisiyle ilişkili sorunları önler (Howes ve ark., 2009). Prodromal şizofrenide artmış dopamin sentez kapasitesi bulgusu ikinci bir kohortta tekrarlanmıştır (Egerton ve ark., 2013). 14 çalışmanın 2018 tarihli bir meta-analizi, yerleşik şizofreni hastalarında 0,52 etki büyüklüğü ile dopamin sentez kapasitesinin artmasını da desteklemiştir (McCutcheon, Beck, Jauhar, & Howes, 2018). Yerleşik şizofrenisi olan ilaçsız veya ilaç kullanmamış hastalar

üzerinde yapılan çalışmalar da dopamin sentez kapasitesinin arttığına dair kanıtlar bulmuştur (Hietala ve ark., 1999; Lindström ve ark., 1999 & Nozaki ve ark., 2009), ancak son zamanlarda yapılan iki çalışma tam olarak destekleyici değildir (Jauhar ve ark.,2018; Katthagen, Kaminski, Heinz, Buchert, & Schlagenhauf, 2020).

2.2.1.5. Glutamat

Şizofreninin glutamat hipotezi, büyük ölçüde, anestezik ilaç fensiklidin'i eğlence amaçlı alan bireylerin, yoğun ve bazen uzun süreli psikotik durumlar geliştirmeye eğilimli oldukları gözleminin bir sonucu olarak ortaya çıktı. Daha sonra, fensiklidinin ana farmakolojik etkisinin, glutamaterjik postsinaptik reseptörün iki ana sınıfından biri olan N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörünü bloke etmek olduğu ve bu kez şizofrenide değişmiş glutamat fonksiyonu (bu sefer bir eksiklikten ziyade bir fazlalık) kavramına yol açtığı gösterildi (Javitt, & Zukin, 1991; Javitt, Zukin, Heresco-Levy, & Umbricht, 2012).

Post mortem çalışmalar, dorsolateral prefrontal kortekste bir istisna olmasına rağmen, şizofrenide NMDA reseptör sayılarındaki değişiklikler için net kanıt sağlamamıştır (Catts, Lai, Weickert, Weickert, & Catts, 2016; Javitt ve ark., 2012). Bunun yerine glutamat hipotezi için destek, esas olarak fensiklidin benzeri ilaç olan ketamin'i sağlıklı gönüllülere uygulayan çalışmalardan gelir. Bu ilacı güvenilir bir şekilde vermek, pozitif ve negatif semptomlar için derecelendirme ölçeklerinde artan puanlamanın yanı sıra, şizofrenide gözlenene benzer oldukça sınırlı kanıtlar üzerinde görünen bir kognitif disfonksiyon modeli ile sonuçlanır (Gilmour ve ark., 2012). Özellikle, ketamin deneyimi şizofreniyi yakından taklit etmez, ancak bireylerin yaklaşık yarısında psikoz benzeri referans fikirleri ortaya çıkar (Pomarol-Clotet ve ark., 2006). Öte yandan, işitsel halüsinasyonlar nadir ve önemsiz görünmektedir (Powers, Gancsos, Finn, Morgan, & Corlett, 2015).

2.2.1.6. Şizofreni ve Gelişim

Çağdaş şizofreni araştırmalarındaki en büyük başarı öykülerinden biri, bozukluğun nedenlerinin erken yaşta, doğumda ve hatta uterustaki olayları içerdiğine dair uzun süredir devam eden şüphenin doğrulanması olmuştur (Bradbury, & Miller,

1985; Rosanoff, Handy, Plesset, & Brush, 1934). Bu "nörogelişimsel" teori, 1940'lardan itibaren yapılmaya başlanan bir dizi büyük sistematik bebek takibi olan doğum kohort çalışmaları tarafından güçlü bir şekilde desteklenmektedir (Wadsworth, 2005). Bu tür araştırmalardaki çocuklar tipik olarak düzenli aralıklarla çok çeşitli fiziksel ve psikolojik ölçümlerle değerlendirilir ve değerlendirmeler daha sonra genellikle yetişkin yaşamına devam eder (1946'dan itibaren ilk İngiliz kohortunun üyeleri 75 yıl sonra hala izlenmektedir). 1990'ların başlarında, birkaç araştırmacı grubu, şizofreni geliştirmeye devam eden bu kohort üyelerinin yaklaşık %1'ini belirleyerek ve bunları geliştirmeyen %99 ile karşılaştırarak, hastalıkla potansiyel olarak ilgili erken yaşam değişkenlerinin önyargısız sağlam bir şekilde incelenebileceğini fark ettiler (Buka, Tsuang, & Lipsitt, 1993; Done ve ark., 1991; Jones, Rodgers, Murray, & Marmot, 1994).

Doğum kohort çalışmaları, şizofreni geliştirmeye devam eden bireylerde küçük bir IQ dezavantajının varlığını ortaya koymuştur. Erken gelişimsel dönüm noktalarına ulaşmada hafif gecikmeler, konuşma ve dil sorunları ve çocuklukta davranışsal sapmalar diğer güvenilir bulgulardır (Welham ve ark., 2009). Şizofreni geliştiren bireylerin, olmayanlara göre daha fazla sayıda doğum komplikasyonu yaşayıp yaşamadıkları tartışmaya açıktır, ancak hipoksiye neden olan olayların sıklığının artması yönünde güçlü destekler bulunmaktadır (Cannon ve ark., 2000; Jones, Rantakallio, Hartikainen, Isohanni, & Sipila, 1998). Diğer ilgi çekici bulgular, çocuklukta artan titreme, tikler, spazmlar ve atetoid hareketler ve 11 yaşından önce psikotik benzeri deneyimlerin öznel raporlarını içerir (Poulton ve ark., 2000; Rosso ve ark., 2000).

2.2.1.7. Şizofrenide Ön Uyaran Aracılı İnhibisyon

Ani bir ses patlaması kısa bir iskelet kası kasılmasını tetikler, bu fenomen akustik irkilme refleksi (AİR) olarak bilinir (Koch, ve Schnitzler, 1997) . Ek olarak, irkilme yaratan sesten önce, kendi başına irkilme tepkisi oluşturmayan bir ses gelirse, irkilme tepkisi zayıflar. Bu fenomen iyi bilinir ve AİR'nin ön uyaran aracılı inhibisyonu olarak adlandırılır (Fendt, ve Yeomans, 2001). Akustik irkilme refleksinin ön uyaran aracılı inhibisyonu (ÖUAİ) başta şizofreni olmak üzere Huntington hastalığı, Tourette sendromu, obsesif kompulsif bozukluk gibi nöropsiyatrik

hastalıklarda bozulmuş olarak tespit edilmiştir. Bugün için ÖUAİ bozukluğu şizofreni de tanımlanmış endofenotiplerden birisi olarak kabul görmektedir. Şizofrenide gözlemlenen ÖUAİ bozukluğu, hastalıkta görülen patolojileri anlamak ve yeni antipsikotik ilaç geliştirilmesi için yaygın olarak kullanılması önemini giderek artırmaktadır. Deney hayvanlarında ve insanlarda ÖUAİ bozukluğu oluşturmak için kullanılan ilaç ve ajanların etkilediği nörotransmitter sistemlerin (dopaminerjik, glutamaterjik, serotonerjik, kolinerjik) şizofreni de etkilendiği düşünülen nörotransmitter sistemlerle benzer veya aynı olması ÖUAİ bozukluğunun şizofrenideki belki de en önemli endofenotip olarak karşımıza çıkmasına yol açmıştır.

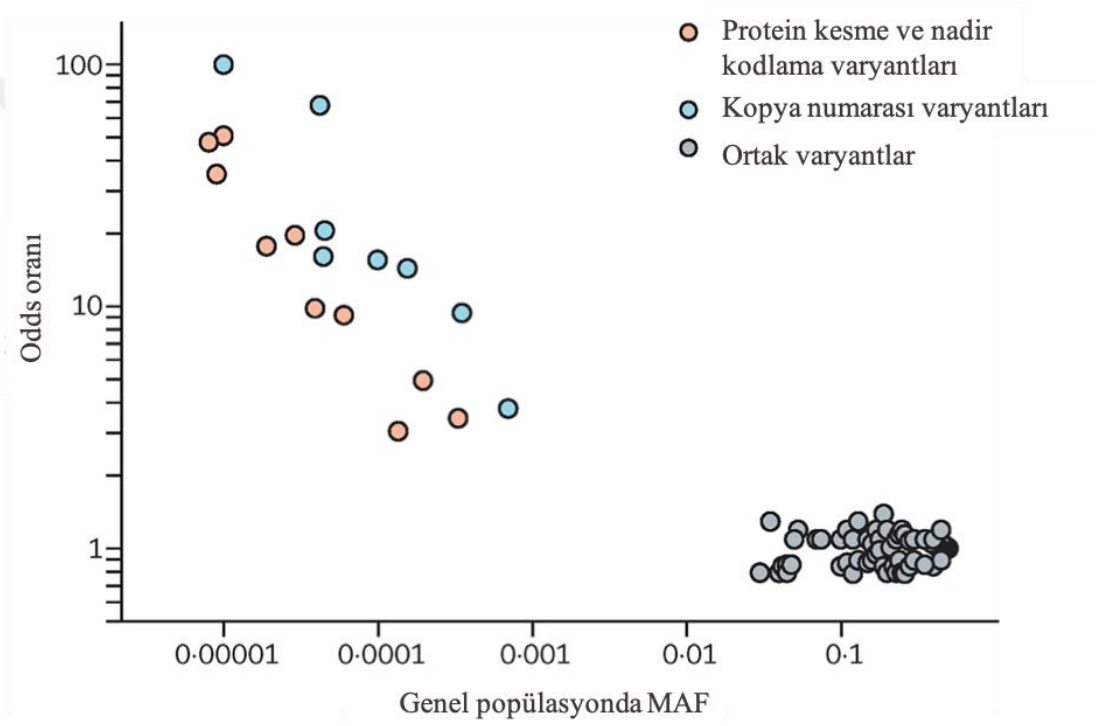
2.2.1.8. Şizofreninin Genetiği

Şizofreninin ailelerde görülme eğiliminde olduğu gözlemi, monozigotik ve dizigotik ikizler ve etkilenen annelerin evlat edinilen çocukları üzerine yapılan çalışmalarla 20. yüzyılın başlarına kadar uzanıyor ve sonuçta bu kümelenmenin toksik bir aile çevresinden kaynaklanabileceğini imkansız kılıyor. Mevcut kalıtsallık rakamları, pedigri çalışmalarında %64'ten, ikiz çalışmalarında %81'e kadar değişmektedir (Lichtenstein ve ark., 2009; Sullivan, Kendler, & Neale, 2003).

2014 yılında, o zamanların genom çapındaki en büyük ilişkilendirme çalışması, katı bir istatistiksel eşikte şizofreni ile ilişkili 108 genetik lokus tanımladı. Bu bulgu nihayet şizofreninin yüzlerce veya muhtemelen binlerce genin kümülatif etkilerini temsil eden poligenik bir bozukluk olduğunu ortaya koydu (2014 yılında bu 108 genetik lokusun tanımlanmasından bu yana, daha büyük ölçekli dizileme çalışmaları rapor edildiğinden sayı arttı), her biri küçük etki boyutlarına sahiptir ve genom boyunca geniş bir alana dağılmıştır. Dopamin reseptörü D2 (DRD2) geni ve voltaj kapılı kalsiyum kanalları ve glutamaterjik sinir iletiminde yer alan birkaç gen de dahil olmak üzere beyinde eksprese edilen genler, immün sistemde önemli rolleri olan, B-lenfosit soyları ve kompleman yolu gibi, MSS dışında eksprese edilen genler 2014 çalışmasında vurgulanmıştır.

Yaygın varyantlara ek olarak, şizofrenide az sayıda nadir kopya numarası varyantı ve sözde nadir kodlayan varyantlar ve protein kesen varyantlar da dahil olmak üzere gen bozucu varyantlar tanımlanmıştır. Bu varyantlar orta ila büyük etki boyutlarına sahiptir (Malhotra, & Sebat, 2012; Singh ve ark., 2022). Bu varyantlar çok

nadir olduğundan ve sıklıkla de novo meydana geldiğinden, bu varyantlar bugüne kadar tanımlanmış en güçlü bireysel risk faktörleri olmasına rağmen, şizofreninin genetik kalıtsallığının çoğunu açıklamazlar. Ortak risk alellerinin, kopya numarası varyantlarının ve ayrıca nadir kodlayan varyantların ve protein kesen varyantların nispi riskleri şekil 4'te gösterilmektedir. Kanıtlar ayrıca, yaygın ve nadir genetik risk faktörlerinin, sinaptik organizasyon, farklılaşma ve şizofreni patogenezi ile ilgili iletim için önemli olan aynı temel nöronal genlerde en azından kısmen birleştiğini göstermektedir (Singh ve ark., 2022; Trubetskoy ve ark., 2022).



Şekil 4 Şizofrenide genetik çalışmalar. Protein kesme ve nadir kodlama varyantları, kopya numarası varyantları ve türetilmiş ortak varyantlar (tek nükleotid polimorfizmi) için popülasyondaki olasılık oranları (y ekseni, –log10) ve küçük alel frekansı (MAF, x ekseni, –log10) ilgili çalışmalardan alınmıştır. Varyantlar, büyük ölçüde ya nadir kopya sayısı varyantlarına ve çok nadir protein budanan varyantlara ya da tipik olarak genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında tanımlanan ortak varyantlara ayrılır. Odds oranı ve MAF arasındaki negatif korelasyonun gösterdiği gibi, yüksek riskli aleller, popülasyondan seçimle kaldırılmış gibi görünmektedir. MAF= minör alel frekansı.

2.2.2. Tedavi

2.2.2.1. Antipsikotik İlaçlar

Şizofrenide etkinliği kanıtlanmış ve şu ana kadarki tek ilaç sınıfı, postsinaptik dopamin reseptörlerinin D2 ailesini bloke ederek çalışır (Koblan ve ark., 2020). Çok

sayıda araştırmaya göre, bu ilaçların semptomları, özellikle pozitif semptomları azalttığı ve aynı zamanda bir dereceye kadar negatif semptomları azalttığı ve sosyal işlevselliği iyileştirdiği sonucunu desteklemektedir (Haddad, & Correll, 2018). Bununla birlikte, ilaçların ayrıca sedasyon, kilo alımı ve özellikle parkinsonizmin ekstrapiramidal semptomları, akut distonik reaksiyonlar, akatizi (öznel huzursuzluk) ve tardif diskinezi gibi önemli yan etkileri vardır. Aylarca veya yıllarca tedaviden sonra gelişen istemsiz hareketler şeklini alan tardif diskinezi, genellikle geri döndürülemez olduğundan ve bazen yaşamı tehdit edici olabileceğinden özellikle endişe vericidir (Cunningham Owens, 2014).

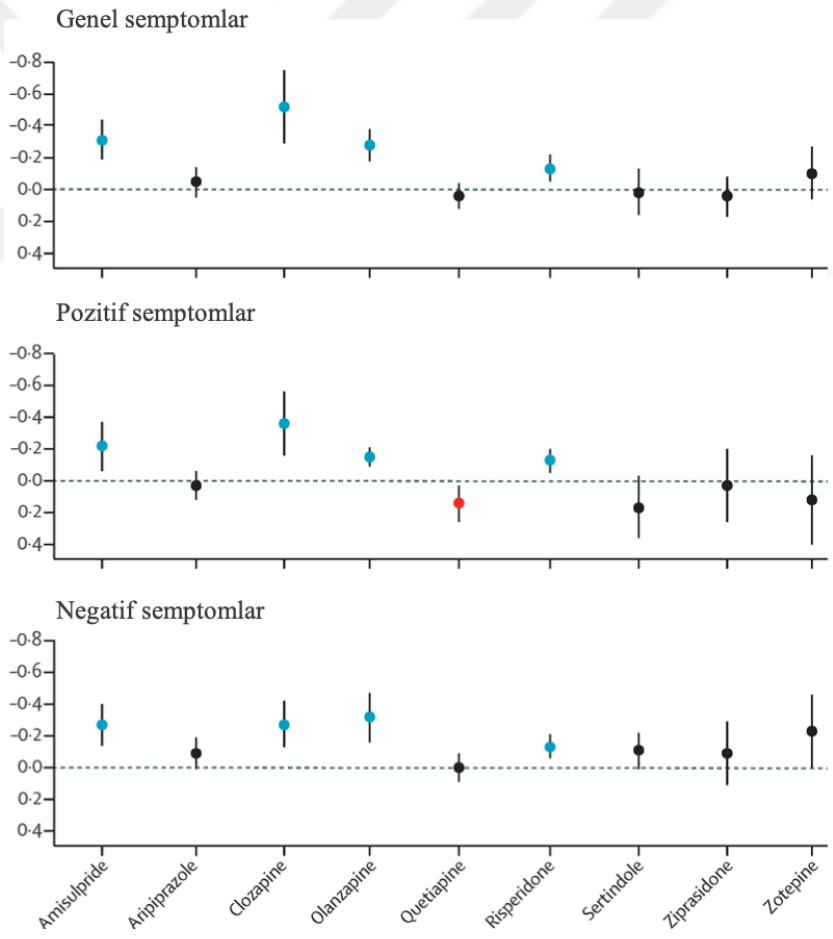
Antipsikotiklere yanıt genellikle eksiktir ve hastaların %20 ila %30'u tedaviye dirençlidir (Elkis, 2007). Uzun bir süre bu tür hastalara sunulabilecek çok az şey vardı. Daha sonra, 1988'de çığır açan bir çalışmada, bir antipsikotik ilaç olan klozapinin, tedaviye direnç için katı kriterleri karşılayan hastaların yaklaşık %30'unda iyileşme sağladığı gösterildi (Kane, Honigfeld, Singer, & Meltzer, 1988). Mevcut kanıtlar, yanıt oranını %40,1 gibi biraz daha yüksek bir orana taşımaktadır. Klozapinin artan etkinliği 2016 meta-analizinde sorgulandı, ancak aynı yıl yayınlanan ve biraz farklı bir dizi çalışmadan elde edilen verileri bir araya getiren başka bir meta-analiz, üstünlüğünü desteklemeye devam etti (Samara ve ark., 2016; Siskind, McCartney, Goldschlager, & Kisely, 2016).

Klozapin, yüksek dozlarda bile parkinsonizm veya akut distonik reaksiyonlar üretmediği için antipsikotikler arasında da sıra dışıdır (Cunningham Owens, 2014). Klozapinin ayrıca tardif diskineziye neden olmadığı da yaygın olarak kabul edilmektedir- kanıtlarla tam olarak doğrulanmayan, bunun yerine diğer antipsikotiklerden önemli ölçüde daha az sıklıkta meydana gelen ve genellikle hafif bir form alan yan etkiye işaret eden bir görüş (Carbon, Kane, Leucht, & Correll, 2018; Li ve ark., 2009). %3,8'lik bir nötropeni ve agranülositoz riski nedeniyle düzenli kan izleme gereklidir (vakaların %0,9'unda şiddetli; vakaların %0,01'inde ölümcül); bu tip bir komplikasyon veya yan etki çoğunlukla tedavinin ilk 3 ayında ortaya çıkar (Myles ve ark., 2018). Nötropeni geliştikten sonra yeniden mücadele mümkündür ve önceden düşünülenden daha başarılı olabilir (Oloyede ve ark., 2021).

Diğer antipsikotikler gibi, klozapinin de hamilelikte kullanımı güvenli kabul edilir. Bununla birlikte, klozapin, yavrulardaki hematolojik risk ve nöbetler gibi diğer

yan etkiler nedeniyle emzirme döneminde kontrendikedir (McAllister-Williams ve ark., 2017; Mehta, & Van Lieshout, 2017).

Klozapinin ardından birkaç başka atipik veya ikinci kuşak antipsikotik geliştirilmiştir. Bu ilaçların tümü olmasa da bazıları, geleneksel antipsikotiklere göre mütevazı bir terapötik avantaj gösterir, ancak hiçbiri klozapine rakip değildir (şekil 5) (Leucht ve ark., 2009). Hepsi olmasa da bazıları, çok az parkinsonizme neden olur veya hiç olmaz. Bir sınıf olarak, ikinci kuşak antipsikotikler, tardif diskinezi geliştirme açısından önemli ölçüde daha düşük bir riskle ilişkilidir, ancak bugüne kadarki çalışmaların çoğu 2 yıldan kısa takip dönemlerine sahip olduğundan bu sonuca dikkat etmek gerekir (Carbon ve ark., 2018). Bununla birlikte, bu ilaçların birçoğunun, özellikle kilo alımı ve metabolik sendrom gibi yan etkileri vardır (Pillinger ve ark., 2020).



Şekil 5 İNA'lerin geleneksel ilaçlara göre terapötik avantajları
Elsevier'in izniyle Leucht ve meslektaşlarından uyarlanmıştır (Leucht ve ark 2009). İNA=İkinci Nesil Antipsikotik

2.2.2.2. Psikolojik Tedaviler

Biyolojik devrime rağmen, şizofrenide psikolojik faktörlerin rolüne olan ilgi hala güçlü. Bu ilginin bir sonucu, kanıta dayalı bir psikoterapötik müdahale olan bilişsel davranışçı terapinin (BDT) geliştirilmesi olmuştur. BDT, depresyonda Beck'in işlevsel olmayan bilişlere yaklaşımından uyarlanan terapötik teknikleri kullanır ve özellikle delüsyon ve halüsünasyonu hedefler (Beck, 2008). Randomize kontrollü denemeler 1990'larda başladı ve bugüne kadarki yaklaşık 50 denemeden bazıları büyük ve metodolojik olarak titizdi. Etkili İngiliz kılavuz geliştirme kuruluşu, Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü, bulgularına dayanarak, tüm şizofreni hastaları için BDT önerilmektedir (Ventriglio ve ark., 2020).

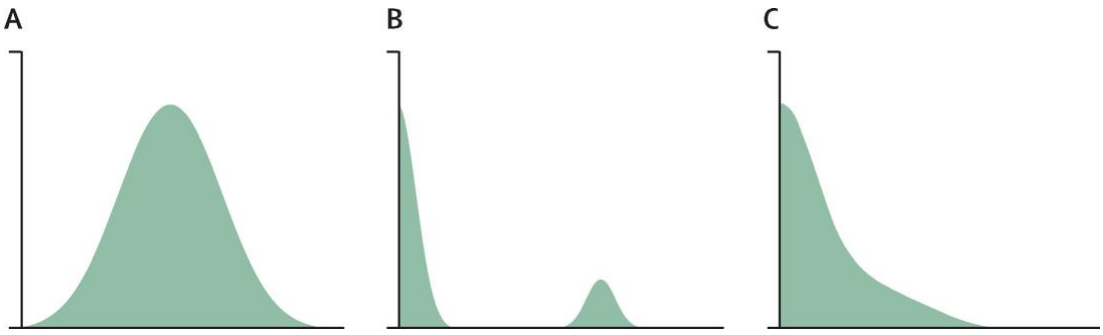
Kapsamlı bir 2014 meta-analizi, BDT için etki büyüklüğünün küçük bir aralıkta olduğunu bildirdi: 34 çalışmada genel semptomlar için 0,33 ve 33 çalışmada pozitif semptomlar için 0,25 (Jauhar ve ark., 2014). Pozitif semptomlar için etki büyüklüğü, körleme kullanılan denemelerde daha da azaldı (etki büyüklüğü 0.08, %95 GA –0.03 ila 0.18; 20 deneme) (Bighelli ve ark., 2018).

2.2.3. Tartışmalar ve Belirsizlikler

2.2.3.1. Psikozun Sürekliliği Var mı?

Psikiyatri ders kitapları geleneksel olarak delüsyonlar ve halüsinasyonlar gibi semptomların normal deneyim alanının dışında olduğunu vurgulamıştır. 2000 yılında, van Os ve meslektaşları tarafından Hollanda'da yapılan bir ulusal anketin ardından, psikiyatrik hastalığı olmayan nüfusun %5,8'inin küçük, düzensiz veya rahatsız edici olmayan delüsyonlar bildirdiğini ve %3,3'ünün klinik olarak anlamlı olmadığı düşünülen halüsinasyonlar yaşadığını bildirmesinden sonra değişti (van Os, Hanssen, Bijl, & Ravelli, 2000). Bu tür psikotik benzeri deneyimlerin oranlarının bilindiği şekliyle şu anda %5,2 ile %7,2 arasında olduğu tahmin edilmektedir (Linscott, & van Os, 2013; McGrath ve ark., 2015). Bu ve diğer bulgular, Johns ve van Os'u psikozun artık ya hep ya hiç olarak değil, daha çok nüfusa dağılmış nicel bir özellik olarak görülmesi gerektiğini önermeye yöneltti (şekil 6). Bu görüş şu anda oldukça etkilidir,

çalışmalar ve meta-analizler artık şizofreninin sözde genişletilmiş fenotipini düzenli olarak araştırmaktadır (Johns, & van Os, 2001).



Şekil 6 Psikoz dağılım modelleri. Elsevier'in izniyle Johns ve van Os'tan çoğaltılmıştır. (A) Genel popülasyonda psikotik özelliklerin sürekli ve normal dağılımı, örneğin kilo veya kan basıncı gibi. (B) Popülasyonun çoğunun ihmal edilebilir psikoz özelliği değerlerine sahip olduğu, çok küçük bir oranın ise son derece yüksek değerlere sahip olduğu açık bir iki modlu dağılım. (C) Nüfusun çoğunluğunun çok düşük değerlere sahip olduğu, ancak aynı zamanda önemsiz olmayan bir oranın sıfırdan farklı değerlere sahip olduğu sürekli fakat yalnızca yarı normal dağılım.

2.2.3.2. Esrar Kullanımı Şizofreniye Neden Olur mu?

Her ne kadar alandaki bir uzman tarafından isteksizce kabul edilse ve bir diğeri tarafından kategorik olarak reddedilse de esrar kullanımını şizofreniye bağlayan kanıtlar aslında güçlü bir yerdedir. Bu nedenle, 10 çalışmanın 2016 meta-analizi, hem klinik olarak teşhis edilebilir psikoz hem de psikotik semptomların varlığı dahil olmak üzere psikotik sonuçlar için Odds Ratio (OR)'nun (göreceli olasılık oranı) 1,97 (%95 GA 1,68-2,31) olduğunu bildirdi. En ağır esrar kullanıcılarında, psikotik belirtiler için OR 3,39'a (%95 GA 2,43-5,3) ve psikotik bir tanı için 3,90'a (2,84-5,34) yükseldi (Marconi, Di Forti, Lewis, Murray, & Vassos, 2016). Buna göre, asıl endişe ilişkinin halk sağlığı üzerindeki etkileridir. Meacher ve meslektaşları (Meacher, Nutt, Liebling, Murray, & Gridley, 2019), yüksek etkili esrar formlarının artan kullanılabilirliğinin kaçınılmaz olarak şizofreni ve diğer psikotik tanılarla başvuran hasta sayısının artması anlamına geleceğini savundular. Diğerleri, 1960'lardan bu yana şizofreni prevalansında bir artışın olmadığının altını çizdi (Hill, 2015). Di Forti ve meslektaşları, şimdiye kadar esrar kullanmanın, psikotik bozukluk riskinde ılımlı bir artışla ilişkili olduğunu bildirdi. Günlük esrar kullanımı daha yüksek bir riskle ilişkilendirildi.

Yüksek etkili esrarın günlük kullanımı, şimdiye kadar esrar kullanmış olmanın dört katından daha fazla risk taşıyordu (Di Forti ve ark., 2019).

2.2.3.3. Şizofreni: Sadece Nörogelişimsel Bir Bozukluk Değil mi?

Hastalığın başlangıcında lateral ventriküler genişlemenin mevcut olduğu (Steen, Mull, McClure, Hamer, & Lieberman, 2006) ve aynı bulgunun şizofreni hastalarının akrabalarında da görülebileceği bulgusuna dayanarak (Boos, Aleman, Cahn, Hulshoff Pol, & Kahn, 2007 & Lawrie ve ark., 2001), uzun yıllar inanılan, beyin yapısal değişikliklerinin statik olduğu ve bozukluğu karakterize eden nörogelişimsel anormallik paterninin bir parçası olduğuydu. Bu görüş şimdi, önce 27 longitudinal çalışmanın bir meta-analizi (Olabi ve ark., 2011) ve ardından 5-15 yıllık periyotlarda beyin hacminin ilerleyici kaybını belgeleyen iki büyük prospektif çalışma tarafından sorgulanmıştır (Andreasen ve ark., 2011; van Haren ve ark., 2008). Mevcut kanıtlara göre, ilerleme hızı nispeten küçüktür (sağlıklı kontrollerde görülenin yaklaşık iki katı), en çok frontal loblarda belirgindir ve antipsikotik ilaç tedavisine atfedilebilir veya en azından tamamen atfedilebilir gibi görünmemektedir (Ho, Andreasen, Ziebell, Pierson, & Magnotta, 2011).

Benzer bir durum şizofrenik kognitif disfonksiyon için de geçerli olabilir. Hastalığın başlangıcından sonra en azından yaşlılığa kadar uzun süre stabil olduğu düşünülse de ilk ataklarından itibaren 65 hastanın 2019 prospektif 10 yıllık takip çalışması, hız veya yürütme işlevi prosesinde olmasa da 103 sağlıklı kontrole kıyasla IQ'da, sözlü bilgi ve hafıza ölçümlerinde önemli düşüşler bildirdi (Zanelli ve ark., 2019).

2.2.3.4. Çocukluk Çağı Sıkıntısı: Şizofreni İçin Bir Risk Faktörü mü?

Şizofreniye psikolojik yaklaşımın bir başka örneği, çocukluktaki travmatik olaylar ile bozukluğun daha sonraki gelişimi arasında bir bağlantı olduğu iddiasıdır. Varese ve meslektaşları, cinsel, fiziksel ve duygusal istismarın yanı sıra ihmal, zorbalık ve bir ebeveynin ölümü ve daha sonra şizofreni gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen 1980 ve 2012 yılları arasında yürütülen 36 çalışmanın bir meta-analizini gerçekleştirdiler (Varese ve ark., 2012). Önemli bir etki rapor edildi (OR 2.78, %95

GA 2.34-3.31). Varese ve meslektaşları, şizofreni teşhisini kategorik olarak genişletilmiş fenotipi inceleyen çalışmalardan ayırmadılar, ancak bulgular yalnızca şizofreni teşhisi konan hastalara odaklanan bir meta-analizde benzerdi (Matheson, Shepherd, Pinchbeck, Laurens, & Carr, 2013).

Çocukluk çağı travması ile sonraki şizofreni arasındaki bu bağlantı bulgusunun şimdi yeniden değerlendirilmesi gerekebilir. Varese ve meslektaşlarının meta-analizindeki çalışmaların çoğu, geriye dönük tasarımlar kullandı; yani, çocuklukta istismar hakkındaki bilgiler, yetişkin yaşamında yapılan kişisel raporlara ve görüşmelere dayanıyordu (Varese ve ark., 2012). Bununla birlikte, bu metodoloji kusurludur: Çocukluk çağına yönelik kötü muamelenin retrospektif ölçümlerini prospektif ölçümlerle (ör. resmi kayıtlar, ebeveynler, öğretmenler ve çocukların kendileriyle aynı anda yapılan görüşmeler) karşılaştıran bir 2019 meta-analizi, ikisi arasında yalnızca düşük düzeyde bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Bu meta-analizin yazarlarının belirttiği gibi: "çocuklukta kötü muamelenin ileriye dönük ve geriye dönük önlemleri, büyük ölçüde farklı birey gruplarını tanımlar" (Baldwin, Reuben, Newbury, & Danese, 2019).

2.3. Nörotransmiterler

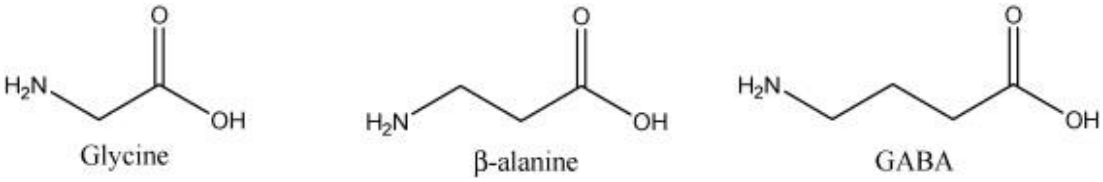
Nörotransmiterler, merkezi ve periferik sinir sistemlerinde bilgi yayılımında merkezi oyuncular olduklarından, normal beyin fonksiyonunda ve anormal beyin fonksiyonunun farmakolojik manipülasyonunda çok önemli moleküler platformlardır. Tarihsel olarak, en önemli nörotransmitterler, normal nörokimya ve hastalık süreçlerinin moleküler temeli hakkında temel bilgiler sağlayan küçük moleküller (asetilkolin, norepinefrin, dopamin) olmuştur (Tiedje, Stevens, Barnes, & Weaver, 2010).

Küçük moleküllü nörotransmiterler arasında amino asit nörotransmiterleri önemli oyunculardır. α-Amino asitler (örneğin uyarıcı glutamat ve inhibitör glisin nörotransmitterleri) ve γ-amino asitler (örneğin inhibitör γ-aminobütirik asit [GABA] vericisi) beynin en temel süreçlerine (uyarılma, uyku, bilinç) ve bu süreçleri etkileyen bozuklukların (epilepsi, inme, demans) patogenezinde anahtar oyunculardır. Yapısal olarak, amino asit nörotransmiterleri, bir ucunda anyonik karboksilat ($–COO^{-}$) ve diğer ucunda katyonik amonyum ($–NH^{3+}$) bulunan son derece basit moleküllerdir. a-

amino asitlerde, karboksilat ve amonyum terminalleri 2.5 Å bir karbon köprüsü ile ayrılır; y-amino asitlerde karboksilat ve amonyum termini 5.1 Å üç karbon köprüsü ile ayrılır (Tiedje ve ark., 2010). Yapısal argümanlar temelinde, 3,8 Å iki karbonlu bir köprü ile oluşturulan bir karboksilat-amonyum ayrımına sahip yapısal olarak ara bir β-amino asidin, α- ve γ-amino asit nörotransmitterleri arasında geometrik olarak yan yana yer alması ve nörokimyasalları ileten sıralı bir analog dizisinin üyesi olması mantıklıdır. Ayrıca, yapısal olarak ara (ancak konformasyonel olarak esnek) bir amino asit, beyindeki uyarıcı ve engelleyici süreçler arasındaki dikkatli dengeye ince ayar yapmak için ek fırsatlar sağlayabilir.

2.3.1. β-Alanin

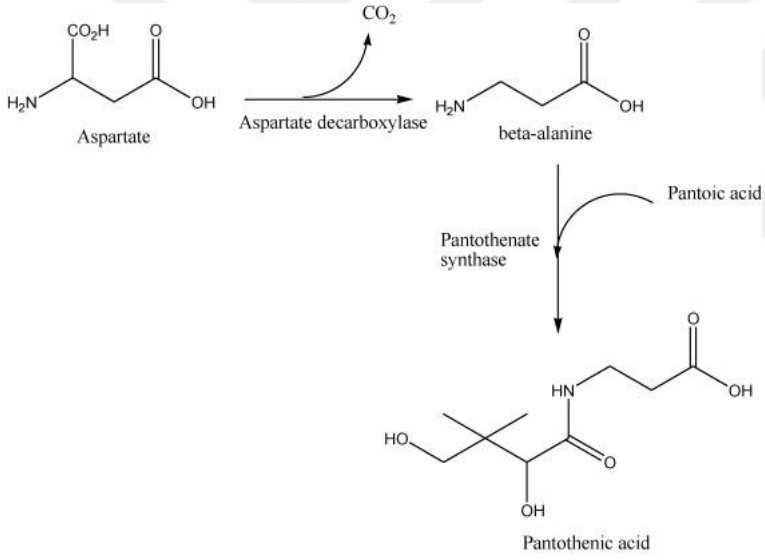
Yapısal olarak, β-alanin mümkün olan en basit β-amino asittir, merkezi iki karbonlu köprüsünde ikame edici yoktur (Scriver, Pueschel, & Davies, 1966). β-Alanin, insanlarda ve memelilerde endojen olarak doğal olarak oluşan birkaç β-amino asitten biridir (taurin en çok çalışılandır). Herhangi bir protein veya enzimin sentezinde kullanılmamasına rağmen, β-alanin fizyolojik öneme sahiptir. β-Alanin, insan merkezi sinir sisteminde (MSS) meydana gelir ve bazı yazarlar, muhtemelen bir nöromodülatör (DeFeudis, & Martin del Rio, 1977) veya belki de bir nörotransmiter (Sandberg, & Jacobson, 1981) olarak işlev gördüğünü öne sürmüşlerdir. Nöral olmayan dokularda birden fazla formda bulunur: serbest amino asit olarak, koenzim A'nın pantotenik asit kısmının bir parçası olarak, l-aspartat ve urasil metabolizmasının bir ürünü olarak ve bağırsak mikroorganizmaları tarafından aspartik asit dekarboksilasyonunun bir yan ürünü olarak. (Hayaishi, Nıshızuka, Tatıbana, Takeshıta, & Kuno, 1961). Kas içinde, β-alanin, dipeptid karnozinin (β-alanil-histidin) bir bileşeni olarak bulunur.



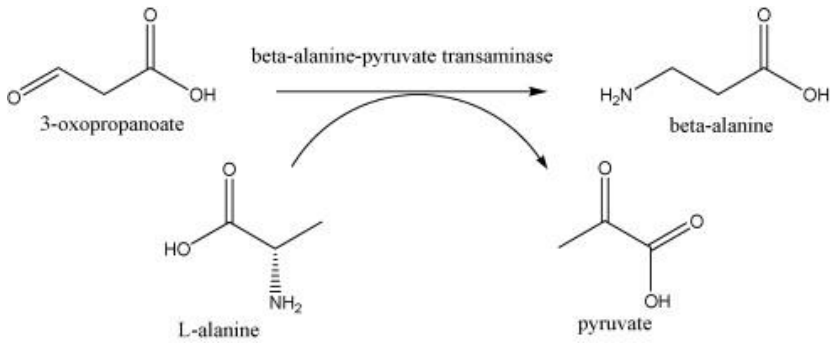
Şekil 7 β-Alanin, nörotransmiterler glisin ve GABA arasında yapısal bir hibrittir.

2.3.1.1. β-Alanin Sentezi

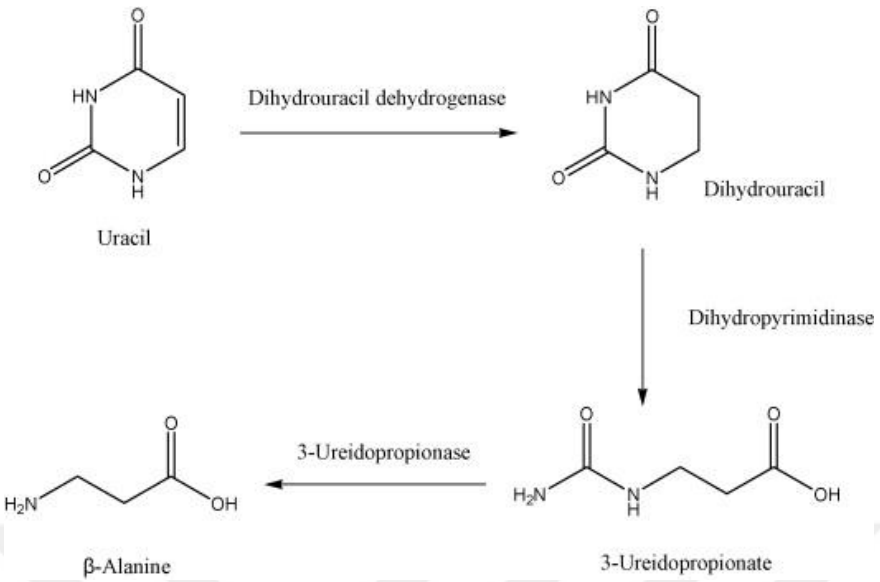
β-Alanin, üç ana biyosentetik yolla üretilir: bağırsak mikropları tarafından l-aspartat dekarboksilasyonunun bir ürünü (Cronan, 1980) (Şekil 8); piruvatın l-alanin ile değiştirilebilir reaksiyonunun bir yan ürünü (Şekil 9); ve pirimidin urasil'in bir deaminasyon ve karboksilasyon ürünü (Şekil 10) (Hayaishi ve ark., 1961). β-alanin biyosentezi bu üç yoldan herhangi biri yoluyla gerçekleşebilse de, memeli sistemlerinde tüm yollar eşit olarak gerçekleşmez. Örneğin, aspartattan β-alanin biyosentezi bağırsak mikropları içinde gerçekleşse de (ve ortaya çıkan β-alanin emilebilir ve beyne taşınabilir; Komura ve ark., 1997), aspartat dekarboksilasyonunun beyinde bir β-alanin kaynağı olduğu görülmemektedir. Dolaylı kanıtlar, urasil katabolizması yoluyla β-alanin'in nöronal oluşumu desteklediğini göstermektedir.



Şekil 8 Gastrointestinal mikroorganizmalar tarafından l-aspartatın β-alanin'e dekarboksilasyonu.



Şekil 9 β-Alanin, L-alanin ve piruvatın değiştirilebilir reaksiyonunun metabolik bir yan ürünüdür.



Şekil 10 Urasilin β-alanin'e dönüştürülmesi için kullanılan pirimidin metabolik yolu.

2.3.1.1.2. Urasilden β-Alanin Sentezi

β-Amino asitler, urasil ve timinin parçalanması yoluyla pirimidin metabolik döngüsünden üretilebilir (Şekil 10). Hem urasil hem de timin, β -üreido bileşikleri üretmek üzere hidrolize edilen dihidro türevlerine indirgenir (Traut, & Loechel, 1984); bu ara ürünler daha sonra spesifik β-amino asitler veren hidrolize tabi tutulur. Urasilin metabolizması β-alanin ile sonuçlanırken, timin metabolizması β-aminoizobütirik asit üretir. Urasil ve timin, her iki yolda da ilk üç adım aynı enzimler tarafından kontrol edilerek dört adımda parçalanır. Bu enzimler şunları içerir: dihidropirimidin dehidrojenaz (DPD), dihidropirimidinaz (DHP), β-üreidopropionaz (UP, N-karbamoil-β-alanin amidohidrolaz veya β-alanin sentaz olarak da adlandırılır), ve amino transferazlar (R)-(−)-β-aminoizobutiratpiruvat aminotransferaz (BAIBPAT), β-alanin-piruvat aminotransferaz (BAPAT) ve β-alanin-α-ketoglutarat aminotransferaz (BAKAT). Hem mayadan hem de Drosophila melanogaster'den elde edilen β-alanin sentazın kristal yapıları yakın zamanda rapor edilmiştir (Lundgren, Andersen, Piskur, & Dobritzsch, 2007).

β-alanin'in malonat semialdehide sonraki metabolizması için kullanılan aminotransferaz, β-alanin-α-ketoglutarat aminotransferazdır (BAKAT) (van Gennip, Abeling, Vreken, & van Kuilenburg, 1997). Beyin içinde, malonat semialdehit (3-

hidroksipropiyonat dehidrojenaz yoluyla β-hidroksipropionat gibi), malonat semialdehitin ters transaminasyonu için GABA-transaminaz (GABA-T) kullanılarak β-alanin'e geri dönüştürülebilir (Geiger, & Yamasaki, 1956; Kupiecki, & Coon, 1957) böylece MSS'de alternatif bir β-alanin biyosentezini mümkün kılar (Baxter, & Roberts, 1958 Chambliss, Gray, Rylance, Pollitt, & Gibson, 2000; Hayaishi ve ark., 1961). GABA-T, β-alanin ve GABA'ya karşı eşit derecede reaktiftir (Kihara, Misu, & Kubo, 1988). Böylece, β-alanin'in endojen konsantrasyonu ve salınımı GABA-T'den önemli ölçüde etkilenir ve bu enzimin aynı zamanda β-alanin'in sentezinin MSS düzenlenmesinde rol oynadığını gösterir (Baxter, & Roberts, 1958; Hayaishi ve ark., 1961; Kihara ve ark., 1988).

Piridin metabolik yolunun DPD ve DHP enzimlerindeki enzim anormallikleri, epilepsi dahil ciddi nörolojik bozukluklara neden olur. Bu anahtar metabolik enzimlerdeki eksiklikler, MSS'de β-alanin'in önemini ortaya koymaktadır (Van Gennip ve ark., 1997). DPD eksikliği olan bir bireyde, özellikle MSS'de β-alanin homeostazını sürdürme girişimlerinde karnosin metabolize edilir (Van Kuilenburg, Stroomer, Van Lenthe, Abeling, & Van Gennip, 2004). Bununla birlikte, bu homeostatik ayarlamalara rağmen, β-alanin konsantrasyonları, DPD eksikliği olmayan bireylere göre hala iki ila üç kat daha düşüktür (Van Kuilenburg ve ark., 2004). BAKAT aminotransferazındaki anormallikler, malonik asit semialdehide doğru bir şekilde metabolize edilemediği için β-alanin düzeylerinin yükselmesine neden olur (Van Gennip ve ark., 1997). Artmış β-alanin seviyelerine (DPD, DHP veya BAKAT enzim kusurları ile ilişkili) eşlik eden nörolojik semptomlar, β-alanin'in bir nörotransmitter olarak değerlendirilmesi ile ilgilidir; nörotransmitter analogları genellikle olası ilaç adayları olarak geliştirilir ve bu semptomlar, β-alanin agonistlerinin varsayılan terapötik ajanlar olarak kullanılması durumunda ortaya çıkabilecek olası toksisiteler hakkında fikir verebilir.

2.3.1.2. β-Alanin Taşınımı

β-Alanin, MSS, kas ve diğer organlarda kolaylıkla taşınır (Abe, Kurozumi, Yao, & Ubuka, 1998; Chang, Martin, Bernasconi, & Braun, 1981 Chen, Wu, Baker, Parent, & Dovichi, 2001; Chesney, Zelikovic, Dabbagh, Friedman, & Lippincott, 1988; Christensen ve ark., 1954; Christensen., 1964; del Rio, Orensanz Muñoz, &

DeFeudis, 1977; Drescher, Medina, & Drescher, 1981; Dunnett, & Harris, 1999; Ferraro, & Hare, 1985; Grove ve ark., 1981; Jessen, 1994; Komura ve ark., 1996; Miyamoto, Balkovetz, Leibach, Mahesh, & Ganapathy, 1988; Thwaites, McEwan, Brown, Hirst, & Simmons, 1993; Williams, Risley, & Totaro, 1979). Beyin, kas, karaciğer, böbrek ve insan plasentasında çeşitli β-alanin taşıma sistemleri tanımlanmıştır. Bununla birlikte, şu anda tek bir Na^+ bağımlı β-amino asit taşıma sistemi olup olmadığı belirsizliğini koruyor. Mevcut insan taşıma verileri, birden fazla taşıyıcı söz konusu olsa bile benzer özelliklere ve etki mekanizmalarına sahip olduklarını göstermektedir (Bakardjiev, & Bauer, 1994).

2.3.1.2.1. MSS'de β-Alanin Taşınımı

MSS içinde β-alanin'in kullandığı ve etkilediği birkaç önemli taşıyıcı vardır. GABA taşıyıcı (GAT) proteinleri, MSS boyunca dağıtılır ve çeşitli farklı molekülleri taşımak için kullanılır (Itouji, Sakai, Tanaka, & Saito, 1996). GABA taşıyıcıları hem beyinde (GAT-1 ve GAT-4) hem de beyin ve periferik dokularda (GAT-2 ve GAT-3) eksprese edilir. GAT-1 hem nöral hem de glial hücrelerde bulunur, GABA'yı taşır, ancak nipekotik asit (bir β-alanin analoğu) tarafından inhibe edilir (Liu, López-Corcuera, Mandiyan, Nelson, & Nelson, 1993). Hem GAT-3 hem de GAT-4, β-alanin'i yüksek afinite ile taşıyabilir. GAT-3 ve GAT-4 de benzer şekilde taurini β-alanin'e benzer şekilde bağlayabilir ve taşıyabilir (Liu ve ark., 1993). GAT-3 ayrıca GABA'nın taşınmasından da sorumludur, ardından β-alanin taşınmasını inhibe eder (Liu ve ark., 1993, Mori, Gähwiler, & Gerber, 2002). GAT-3 taşıyıcısı hem glia hem de meninkslerin hücresel elemanlarında lokalizedir ve MSS gelişimi ve olgunlaşması sırasında bir rol oynayabilir (Borden, 1996; Jursky, & Nelson, 1999; Tamura, Nelson, Tamura, & Nelson, 1995). GAT-1 gibi, GAT-4 de beyincik ve serebral kortekse kıyasla MSS'de, daha spesifik olarak beyin sapında yoğunlaşır. Hem GABA hem de β-alanin için yüksek bir afiniteye sahiptir, bu da bu iki endojen maddenin spesifik MSS seviyelerinin korunmasında bir rol oynadığını düşündürür (Liu ve ark., 1993; Sidhu, & Wood, 1986). β-alanin GAT-3 ve GAT-4 tarafından yüksek oranlarda taşındığından, GABA'nın taşınması MSS'de β-alanin varlığı ile kontrol edilir. GAT-2, β-alanin'i taşır ve β-alanin, GAT-2 tarafından GABA alımını inhibe eder (Borden, 1996; Tamura ve ark., 1995;). GAT-2 hem beyin hem de periferik sinir dokusunda

bulunur ve gelişim sırasında yeri değişir. Beyin omurilik sıvısındaki GABA ve β-alanin konsantrasyonlarını düzenleme yeteneğine sahiptir ve nipekotik aside duyarsızdır (Borden, 1996).

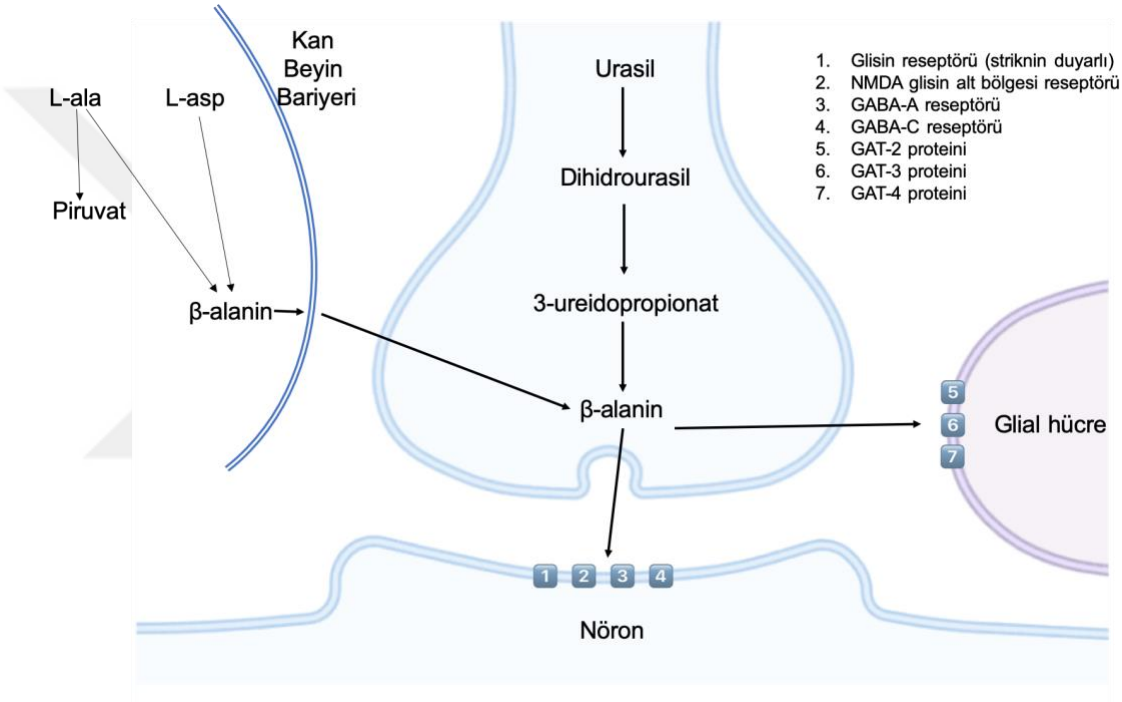
GAT proteinleri, MSS'de β-alanin taşınması için bilinen tek mekanizma değildir. Örneğin, taurin taşıyıcıları da tanımlanmıştır ve GAT-3 ve GAT-4'ten ayırt edilebilirler. Hem GAT-3 hem de GAT-4 tarafından β-alanin alımı GABA tarafından inhibe edilir, ancak taurin taşıyıcısı GABA konsantrasyonlarından etkilenmez. β-alanin'in taurin taşıyıcı tarafından alımı, düşük taurin konsantrasyonları tarafından inhibe edilir, ancak yüksek konsantrasyonlarda taurin, GAT-3 ve GAT-4 tarafından β-alanin taşınmasını inhibe etmek için bir zorunluluktur (Liu ve ark., 1993).

Taurin ve GABA alımına benzer şekilde, murin beyin dilimlerinde ve sinaptozomlarda β-alanin alımı Na^+'ya bağlıdır (Kontro, & Oja, 1978; Kontro, & Oja, 1981; Kontro, 1982; Logan, & Snyder, 1972; Martin, & Smith, 1972; Muñoz, DeFeudis, & Fando, 1977;). Bir β-alanin molekülünün taşınması için iki Na^+ iyonu gereklidir; Na^+ iyonları, β-amino asidin taşınması için allosterik efektörler olarak hareket eder. GABA ve hipotaurinin taşınması için iki Na^+ iyonu da gereklidir; taurin için, beyin dilimlerinde ve sinaptozomlarda taşınmak için en az üç Na^+ iyonu gereklidir (Kontro, & Oja, 1978; Kontro, & Oja, 1981; Kontro, 1982; Wheeler, 1980a; Wheeler, 1980b). Murin beyin cDNA'sı üzerinde yapılan araştırmalar, bir taurin/β-alanin taşıyıcısının tanımlanmasına ve klonlanmasına yol açmıştır (Liu ve ark, 1993). İzole edilmiş sıçan beyni üzerinde yapılan çalışmalar, β-alanin'in transmembran taşınmasını incelemek için de kullanılmıştır. Yapay olarak oluşturulmuş bir iyon gradyanı kullanılarak, β-alanin alımı hem Na^+ hem de Cl^- iyonlarının konsantrasyonuna bağlıdır (Zafra, Aragon, Valdivieso, & Gimenez, 1984). Bu gradyanlar manipüle edildiğinde, hücrelerin içine ve dışına taşınan β-alanin miktarı değişir. Sinir dokusuna benzer şekilde, iskelet kası da β-alaninin taşınması için hem Na^+ hem de Cl^- iyonlarına bağlıdır: bir β-alanin molekülünün bir miyosite taşınması için bir Cl^- iyonu ve iki Na^+ iyonu gereklidir.

MSS'de β-alanin taşınmasına ilişkin bu sonuçlara dayanarak, Kontro, β-alanin'in taşıma mekanizmalarının bir nörotransmitter madde için karakteristik olduğu sonucuna varmıştır (Kontro, 1983).

2.3.1.3. β-Alanin Reseptörleri

Çoklu MSS reseptörleri endojen β-alanin'e yanıt verir, çünkü β-alanin yapısal olarak α- ve γ-amino asitler arasında orta düzeydedir. β-Alanin en az beş tanınmış reseptör bölgesine sahiptir: GABA-A reseptörü; GABA-C (GABA-ρ) reseptörü; NMDA kompleksindeki glisin ortak agonist bölgesi (striknine duyarsız); glisin reseptör bölgesi (striknin duyarlı); ve GAT protein aracılı glial GABA alım sistemleri (Williams, Risley, & Totaro, 1980).



Şekil 11 MSS'deki reseptörler, proteinler ve β-alanin dağılımı.

2.3.1.3.1. GABA-A ve GABA-C Reseptörleri

Başlıca inhibitör nörotransmiter olan γ-Aminobütirik asit (GABA), birkaç reseptöre sahiptir: GABA-A, GABA-B, GABA-C. GABA-A ve GABA-B reseptörleri MSS'de yer almaktadır (Sandberg, & Jacobson, 1981, Enz., 2001). GABA-A reseptörleri hızlı hareket eder ve klorür anyonlarının içe akışını artırarak nöronu hiperpolarize eder; GABA-B reseptörleri, K^+ iletkenliğini artırarak nörona Ca2+ girişini azalttıkları için yavaş hareket ederler (Barker, McBurney, & MacDonald,

1982). GABA-C reseptörü esas olarak retinada bulunur. GABA tarafından aktive edilmeye ek olarak, GABA-A ve GABA-C reseptörleri β-alanin tarafından da aktive edilir (Choquet, & Korn, 1988; Mori, Gähwiler, & Gerber, 2002; Shen, Mennerick, Covey, & Zorumski, 2000).

Serebellum ve beyin sapında, GABA-A reseptörü seviyesindeki β-alanin yanıtının genliği, GABA tarafından ortaya çıkarılana benzerdir, bu, β-alanin'in serbest bırakıldığında ve sinaptik reseptörlere uygulandığında MSS'deki nöronların membran potansiyelini değiştirebileceğini düşündürür. (Brown, & Galvan, 1979; Brown, & Scholfield, 1979; Curtis, Duggan, Felix, Johnston, & McLennan, 1971; DeFeudis, Orensanz Munoz, Vidal, Corrochano, & Sanchez del Alamo, 1978; Horikoshi, Asanuma, Yanagisawa, Anzai, & Goto, 1988). Diğer araştırmalar, görsel sistemde bir GABAerjik nöromodülatör olarak β-alanin üzerine odaklanmıştır (Henke, Schenker, & Cuénod, 1976; Sandberg, & Jacobson, 1981; Tebecis, 1973). β-Alanin, optik sinirde $Ca2^{+}$ bağımlı bir şekilde salınır ve $Ca2^{+}$ serbest koşulları uygulandığında β-alanin salıverilmesi baskılanır (Ehinger, 1972; Sandberg & Jacobson, 1981). Görsel sistem içinde, β-alanin, GABA-C reseptöründe bir agonist görevi görür (Zhang, & Slaughter, 1995).

2.3.1.3.2. NMDA Kompleksindeki Glisin Ko-agonist Bölgesi (Striknin Duyarsız)

MSS'deki iki glisin reseptörü, NMDA reseptöründeki striknine duyarsız glisin alt bölgesi (beynin her tarafında bulunur) ve striknine duyarlı glisin reseptörüdür (öncelikle beyin sapı ve omurilikte bulunur) (Beyer, Banas, Gomora, & Komisaruk, 1988; McDonald, Penney, Johnston, & Young, 1990; Pullan, & Powel, 1992; Rajendra, Lynch, & Schofield, 1997; Schmieden, Kuhse, & Betz, 1993) β-alanin'in hem striknin duyarlı hem de striknin duyarsız glisin reseptörleri tarafından tanındığını kaydetti.

İşlevsel olarak, β-alanin, NMDA reseptörü üzerindeki striknine duyarsız glisin alt bölgesine bağlanır ve onu etkiler (Tan, Wainman, & Weaver, 2003). β-Alanin, hipokampal ve kortikal sinaptik membranları kullanan modellerde NMDA reseptörüne [3H]glisin bağlanmasının yerini alabildi (Pullan, & Powel, 1992). Ogita ve arkadaşları, glisin ile yapısal olarak ilişkili spesifik amino asitlerin, NMDA reseptörüne glisin bağlanmasını inhibe etme kabiliyetini incelemiştir; β-alanin'in NMDA reseptörüne

bağlanma yeteneğine sahip olduğunu ve böylece glisinin daha fazla bağlanmasını inhibe ettiğini buldular (Ogita, Suzuki, & Yoneda, 1989).

2.3.1.3.3. Glisin Reseptör Bölgesi (Striknin Duyarlı)

Striknine duyarlı bölgeye glisin bağlanması, nöronal membran boyunca Cl- iyonlarının içe doğru iletkenliğini üretir (Betz, & Becker, 1988; Rajendra ve ark., 1995, Rajendra ve ark., 1997). β-alanin ve taurin gibi amino asitler (Kd değerleri 5-20 μm), striknine duyarlı glisin reseptörüne bağlanma ve engelleyici bir şekilde hareket etme yeteneğine sahiptir (Betz, 1987; Laube, Langosch, Betz, & Schmieden, 1995; Tremblay, Warren, & Dykes, 1988). Glisin reseptöründeki agonist potensinin sırası glisin > β-alanin > taurin şeklindedir (Betz, 1987; Boehm, Harvey, von Holst, Rohrer, & Betz, 1997; DeFeudis ve ark., 1977; DeFeudis ve ark., 1978; Mori ve ark., 2002) . β-Alanin, glisin ile aynı genliğe sahip akımları indükleyerek glisin reseptörü için tam bir agonist gibi davranabilir; ancak taurin, glisin ile aynı genliği uyandıramaz ve glisin reseptöründe kısmi bir agonist olarak kabul edilir (Boehm ve ark., 1997; Choquet, & Korn, 1988). β-alanin, striknine duyarlı glisin reseptörünü aktive ettiğinden, nöronal uyarımı modüle etmeye yardımcı olur (Krishtal, Osipchuk, & Vrublevsky, 1988). Ayrıca, 2009 yılında Ericson ve arkadaşları, β-alanin'in striknin duyarlı glisin reseptörleri ile etkileşim yoluyla çekirdekteki dopamin seviyelerini modüle etme yeteneğine de sahip olduklarını bulmuşlardır (Ericson, Clarke, Chau, Adermark, & Söderpalm, 2010).

2.3.1.3.4. β-alanin Reseptörleri Olarak GAT Proteinleri

GABA taşıyıcı (GAT) proteinleri hem beyinde (GAT-1 ve GAT-4) hem de beyin ve periferik dokularda (GAT-2 ve GAT-3) eksprese edilir. GAT-1, nipekotik asit (bir β-alanin analoğu) tarafından inhibe edilir (Liu ve ark., 1993); GAT-2, β-alanin'i taşır ve β-alanin, GAT-2 tarafından GABA alımını inhibe eder (Borden, 1996; Tamura ve ark., 1995); hem GAT-3 hem de GAT-4, β-alanin'i yüksek afinite ile taşıyabilir. GAT proteinleri, endojen nöroinhibitör maddelerin taşınmasında merkezi olduğundan, β-alanin için "ilaçlanabilir" biyoaktif reseptörler olarak işlev görürler.

Bununla birlikte, bu bağlamda, β-alanin daha çok bir nöromodülatör veya yardımcı vericidir ve diğer nörotransmiter fonksiyonlarını etkiler.

2.3.1.3.5. Benzersiz β-alanin Reseptörleri Var mı?

Araştırmalar tartışmasız olarak β-alanin'in bilinen MSS reseptörlerine bağlanma kabiliyetini gösterse de, β-alanin'in MSS'de kendi ayırt edici reseptörüne de sahip olabileceği sonucuna varılmıştır. Parker ve arkadaşları, civciv ve sıçan beyinlerinden *messenger* RNA kullanarak, bu mRNA'nın, yüksek GABA ve glisin konsantrasyonlarından elde edilenlere kıyasla, düşük β-alanin konsantrasyonlarına daha fazla aktivasyon tepkileri indüklediğini buldu. Bu sonuçlar, aktivasyon yanıtının ne GABA ne de glisin reseptörlerinden kaynaklanmadığını göstermektedir. Bulgularına dayanarak, β-alanin MSS reseptörü için ayrı bir mRNA kodladığı sonucuna varmışlardır (Parker, Sumikawa, & Miledi, 1988). Bununla birlikte, 20 yıl sonra, spesifik β-alanin reseptörleri için kanıtlar yetersiz kalmaktadır: hiçbiri klonlanmamamıştır; hiçbir spesifik gen tekrarlanabilir şekilde tanımlanmamıştır; diğer inhibitör nörotransmitterlerinkinden önemli ölçüde farklı olan benzersiz β-alanin spesifik fizyolojik yanıtlar tanımlanmamıştır.

2.3.1.3.6. Reseptörlerin Anatomik Dağılımı

β-alanin'in bağlandığı beş reseptör, beyin boyunca çeşitli şekillerde dağılmıştır. Bununla birlikte, β-alanin tarafından etkilenen reseptör aracılı süreçlerin sadece beyinde değil, aynı zamanda omurilik dorsal kök ganglionlarında da etkileri vardır (Barker, Nicoll, & Padjen, 1975a). Primer afferent terminallerde farklı amino asit reseptörleri vardır ve amino asit karboksil ve amino terminalleri GABA ve β-alanin'de olduğu gibi iki veya üç karbon zincir uzunluğu ile ayrıldığında optimal aktivite elde edilir (Barker, Nicoll, & Padjen, 1975b). Tanımlanan reseptörler arasında GABA benzeri bir reseptör, bir glisin benzeri reseptör ve bir β-alanin/taurin reseptörü bulunur. Bu farklı reseptörler, konvülzanların (örn. pikrotoksin, bikukullin ve striknin) omurilik reseptörleri üzerindeki etkileri analiz edilerek gösterildi (Barker ve ark., 1975b).

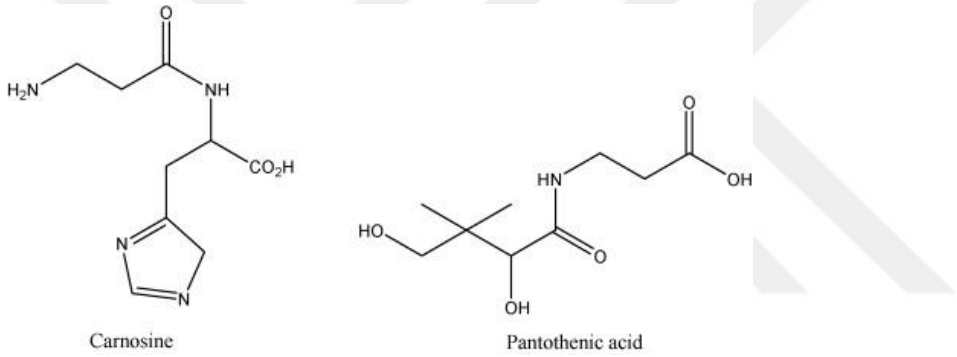
2.3.1.4 β-Alanin: Kimyasal Nöroanatomi

β-Alanin, beyin boyunca yaygın olarak dağılmıştır (Berkman, Palaoğlu, Erbengi, & Erbengi, 1998; DeFeudis, & Martin del Rio, 1977; Lehmann, & Hansson, 1987; Nadi, McBride, & Aprison, 1977; Perry, Hansen, Berry, Mok, & Lesk, 1971; Roberts, & Bregoff, 1953; Shank, & Campbell, 1984). Beyin içindeki ortalama konsantrasyonların 0.03 ile 0.08 mM arasında olduğu bulunmuştur (Lajtha, & Marks, 1969; Tallan, Moore, & Steın, 1954; Yoshino, & Elliott, 1970). Sıçan beynindeki β-alanin konsantrasyonlarının detaylı incelenmesi, β-alanin'in bölgesel farklılıklara sahip olduğunu gösterir (DeFeudis, & Martin del Rio, 1977): orta beyin en yüksek konsantrasyona sahiptir (0.108 μmol/g donmuş ağırlık); korteks bu değerin yarısından biraz fazlasına sahiptir (0.065 μmol/g), beyincik ise en düşük konsantrasyonu (0.039 μmol/g) içerir. Yakın zamanda Mathers ve arkadaşları, talamustaki inhibitör sinapslardaki kimyasal iletimin β-alanin tarafından reseptör aktivasyonunu içerdiğini göstermiştir (Mathers, McCarthy, Cooke, Ghavanini, & Puil, 2009).

Hücresel düzeyde, otoradyografi çalışmaları, β-alanin'in hem nöronlarda hem de gliada lokalize olduğunu göstermektedir (Bruun, & Ehinger, 1974; Ehinger, 1972; Ehinger, & Lindberg-Bauer, 1976). Beyin sapında omurilikten daha büyük oranda etiketlenmiş nöron olduğu ve beyincikte [3H]β-alanin birikiminin neredeyse tamamen glial hücrelerde olduğu bulunmuştur; bu durum, mevcut biyokimyasal verilerle tutarlıdır (DeFeudis & Martin del Rio, 1977). Retinada, β-alanin'in hem glial hem de nöronal yerleşimi gözlemlenmiştir ve toplam radyo-etiket aktivitesi diğer beyin bölgelerinde bulunandan daha yüksektir (Bruun, & Ehinger, 1974; Ehinger, 1972; Ehinger, & Lindberg-Bauer, 1976). Radyo-etiketli alım iç nükleer tabakada görülür ve esas olarak seçilmiş amakrin hücrelerde ve ayrıca iç pleksiform tabakada lokalizedir (Ehinger, 1972). Bu dağılım kedilerde, sıçanlarda, kobaylarda, insanlarda ve maymunlarda korunur ve bu sonuçlar [3H]GABA ile bulunanlara benzerdir (Bruun, & Ehinger, 1974). Bu veriler beyinde serbest β-alanin varlığına dair kanıt sağlar. Bununla birlikte, β-alanin, karnosin ve pantotenik asit dahil olmak üzere diğer nörokimyasalların bir bileşeni olarak da bulunur.

2.3.1.4.1. Karnosin İçinde β-Alanin

Vücuttaki en büyük β-alanin konsantrasyonu, dipeptit karnozinin bir parçası olarak bulunur (Şekil 12). Karnosin, karnosin sentaz enzimi kullanılarak ATP'ye bağlı bir reaksiyonda β-alanin ve l-histidinden sentezlenir (Gallant, Semyonova, & Yuneva, 2000; Kalyankar, & Meiser, 1959; Winnick, & Winnick, 1959). Karnosin sentazın kofaktörü çinkodur ve yüksek seviyelerde karnosin oluştuğunda, sıklıkla eşlik eden çinko eksikliği ile ilişkilidir. Plazma ve idrarda karnosin seviyeleri yükseldiğinde, zeka geriliği meydana gelebilir (Murphey ve ark., 1973); karnosin sentaz eksikliği de çeşitli nörolojik bozukluklarla ilişkilidir (Fleisher, Rassin, Wisniewski, & Salwen, 1980; Wisniewski, Fleisher, Rassin, & Lassmann, 1981).



Şekil 12 Karnosin ve pantotenik asit kimyasal yapıları.

Pek çok teori öne sürülmesine rağmen, karnosinin sinir sistemindeki biyolojik işlevleri hala gizemini koruyor. Memeli olfaktör reseptör nöronlarında karnosinin yüksek ekspresyonu, karnosinin koku almada bir nörotransmitter olarak rol oynayabileceği varsayımına yol açmıştır. Henüz tam olarak doğrulanmayan bu tahmin, karnosinin glial ve ependimal hücreler gibi diğer hücre tiplerinde lokalizasyonunu açıklamamaktadır. Yetişkinlik döneminde sürekli nörojenez kapasitesini olfaktör nöroepiteli ile paylaşan ön beyin alanında yüksek karnosin benzeri immünoreaktivitenin yakın zamanda gösterilmesi, karnosinin bazı yapısal plastisite formlarında rol oynayabileceği hipotezini desteklemektedir (Bonfanti, Peretto, De Marchis, & Fasolo, 1999). Böylece β-alanin, sadece bir nörotransmitter değil, aynı zamanda kendisi de başka bir nörotransmitter olan karnosinin biyosentetik bir öncüsü olma özelliğine sahip görünmektedir.

Karnosin ayrıca, ana işlevinin miyozin enzimi ATPaz'ı aktive etmek olduğu iskelet kasında da oluşur (Daniel, Osbaldeston, & McCormack, 1992). Karnosin, tip I ve II kas liflerindeki toplam tamponlama kapasitesinin %10-20'sini oluşturan önemli bir kas içi tampondur.

Hem nöral hem de nöral olmayan dokularda karnosin, Ca^{2+} metabolizmasında ve mitokondri tarafından Ca^{2+} alımının inhibe edilmesinde rol oynar. Karnosin, Ca^{2+}, Zn^{2+} ve Ni^{2+} dahil olmak üzere iki değerlikli katyonları şelatlama yeteneğine sahiptir (Daniel ve ark., 1992). Karnosin, Zn^{2+} ile bir kompleks oluşturabildiğinden, bir antioksidan mekanizma yoluyla nörolojik bir sitoprotektan olarak işlev görebilir (Yoshikawa ve ark., 1991). Katyonları kompleksleştirme yeteneğiyle, karnosinin, MSS'de Zn^{2+} ve Cu^{2+} birikmesinin neden olduğu nörotoksisiteyi önlediği ve karnozini endojen bir nöroprotektif ajan haline getirdiği gösterilmiştir (Horning, Blakemore, & Trombley, 2000). Karnosin ayrıca nötrofillerden interlökin-1 beta salınımını artırarak beyindeki ve diğer nöral olmayan organlardaki immün yanıtı modüle eder ve apoptozu baskılar (Tan, & Candlish, 1998).

Karnosin düzeylerinin histidin yoksunluğunun etkilerini izlemek için histidinsiz diyetlerle çalışmalar yapılmıştır. Diyette histidin verildiğinde β-alanin'in idrarla atılımı arttı ve büyük olasılıkla karnosin metabolizmasının bir ürünüydü. Safkan atlar üzerinde yapılan araştırmalar, karnosin biyosentezinin endojen β-alanin konsantrasyonundan etkilendiğini kaydetti. Diyet takviyesi yoluyla β-alanin seviyeleri arttırıldığında, karnosin biyosentezi artar ve β-alanin seviyeleri düştüğünde, karnozinde bir azalma olur (Dunnett, & Harris, 1999). Diyette β-alanin konsantrasyonları yükseldiğinde, gastrointestinal sistem boyunca taşınan β-alanin miktarında adaptif bir artış olur (Dunnett, & Harris, 1999).

2.3.1.4.2. Pantotenik Asitte β-Alanin

Pantotenik asit, β-alanin ve (R)-pantoatın ATP'ye bağımlı bir yoğunlaşmasında üretilir; pantotenik asit suda çözünür bir B vitaminidir (Şekil 12). Pantotenik asit, sıçanlarda 19 μmol/L ve tavşanlarda ~30 μmol/L K_T ile serebral kılcal damarlardaki doyurulabilir bir sistem tarafından sıçanların ve tavşanların kan-beyin bariyerinden aktarılır. Pantotenik asit beyinde çeşitli oksidatif süreçlere katılır. Ana metabolik rolü,

yağ asitlerinin β-oksidasyonunda yer alan bir asil taşıyıcı protein olan koenzim A molekülüne dahil edilmesidir (Spector, & Johanson, 2007).

2.3.1.5. β-Alanin İnaktivasyonu ve Yıkımı

β-alanin inaktivasyonunun iki ana yöntemi, nöronlar veya glia yoluyla enzimatik bozunma ve geri alımdır. Daha önce tartışıldığı gibi, β-alanin-a-ketoglutarat aminotransferaz (BAKAT), β-alanin'in malonat semialdehide metabolizmasını katalize eder (Van Gennip ve ark., 1997). β-alanin, GABA-transaminaz için bir substrat olarak neredeyse GABA kadar etkili olmasına rağmen, beyinde bu yolla rutin olarak katabolize edildiği görülmemektedir (Beart, & Johnston, 1973; Ehinger, 1972; Schon, & Kelly, 1975).

β-alanin geri alımı açısından, hem düşük hem de yüksek afiniteli β-alanin alım mekanizmaları için yeterli kanıt vardır. Schon ve Kelly tarafından yapılan çalışmalar, yüksek afiniteli Na^+ bağımlı bir süreç tarafından β-alanin alımının serebral kortekste meydana geldiğini ve GABA'nın β-alanin alımının güçlü bir inhibitörü olduğunu ve bunun tersi olduğunu göstermektedir (Schon, & Kelly, 1975). Cummins ve arkadaşları, astrositlerde GABA tarafından β-alanin alımının inhibisyonu olmadığını buldu. Bununla birlikte, hem β-alanin birikimi hem de GABA alımının inhibisyonu, nöronlar tarafından değil, sadece glial alım sistemi tarafından yapılmıştır (Cummins, Glover, & Sellinger, 1982). β-alanin bu bölgelerdeki nöronlarda birikmediği için, alımı GABA'ya yapısal benzerliğinin bir sonucu olabilir ve bu alanlarda bir nörotransmitter olarak gerçek bir kullanım olabilir (Bauer, & Ehinger, 1977; Ehinger, 1972;). β-alanin için yüksek afiniteli alım kanıtı olmasına rağmen, sıçan MSS dokusunda GABA alımını etkilediği bulunmadı (Iversen, & Johnston, 1971); hem omurilikte hem de serebral kortekste glisin alımı üzerinde sadece orta düzeyde bir etki kaydedilmiştir (Curtis, Hösli, Johnston, & Johnston, 1968). Kobaylarda, β-alanin'in serebral korteks dilimleri tarafından GABA alımı üzerinde sadece orta derecede bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Tsukada, Nagata, Hirano, & Matsutani, 1963). Ayrıca balık, tavuk ve sıçanda β-alanin'in hem GABA hem de glisin taşıyıcı sistemleri kullanabileceğine ve bu taşınımın ATP'ye bağımlı olduğuna dair kanıtlar vardır (Roseth, & Fonnum, 1995).

Retinadaki çalışmalar, β-alanin'in, glisin ve GABA'nın alımına ve tutulmasına benzer bir şekilde spesifik nöronlar tarafından alındığını ve tutulduğunu bulmuştur

(Ehinger, 1972). Retinadaki metabolizma için β-alanin, GABA ile aynı taşıma sistemini ve glisininkinden çok daha az oranda kullanır (Bruun, & Ehinger, 1974; Bauer, & Ehinger, 1977; Salceda, 1980). Çeşitli basit amino asitleri kullanan çalışmalar (artan karbon zincir uzunluğu sırasına göre: glisin, β-alanin, GABA, δ-aminovalerik asit) bazı amakrin hücrelerinin seçici olarak basit amino asitleri biriktirdiğini ve GABA, β-alanin, δ -aminovalerik asit ve ε-aminokaproik asit retinal analizlerinin birbirinden neredeyse ayırt edilemediği bulunmuştur (Ehinger & Lindberg-Bauer, 1976). Daha uzun zincirli basit amino asitlerin (δ-aminovalerik asit ve ε-aminokaproik asit) kanıtlanabilir bir engelleyici etkileri yoktu; bu nedenle, alım mekanizmasının amino asit yapısına duyarlı olması muhtemeldir ve alım mekanizmasının normal substratına benzerlikleri nedeniyle bu moleküller alınmaktadır. Alım mekanizması aynı zamanda karbon zinciri uzunluğuna da duyarlıdır, GABA en yüksek doku-ortam oranlarına ve β-alanin ve daha küçük oranlara sahip daha uzun basit amino asitlere sahiptir. Bu nedenle, retina içinde, hücrelere β-alanin alımı, öncelikle GABA alım mekanizması ile olan bir afiniteden kaynaklanmaktadır.

Metabolik inaktivasyona ek olarak, β-alanin de idrarla değişmeden atılır. İdrarda β-alanin atılımı, uygulanan 10, 20 veya 40 mg/kg vücut ağırlığı dozlarının %0.60, 1.50 ve %3.64'ünü oluşturur, bu da artan dozajla birlikte daha büyük kayıpların meydana geldiğini gösterir (Harris ve ark., 2006). Genel olarak erkeklerin idrarda β-alanin atılımı kadınlardan önemli ölçüde daha yüksektir, ancak kişiden kişiye önemli bir değişkenlik vardır. L-aspartatın β-alanin'e gastrointestinal mikroplar tarafından dekarboksilasyonu, gastrointestinal sistemden absorpsiyon için β-alanin mevcudiyetini etkilediğinden, idrardaki β-alanin konsantrasyonu bağırsağı kaplayan bakteriyel floranın bileşiminden de etkilenir. Bazı nöroaktif ilaçlar (özellikle antikonvülzan ilaç vigabatrin) benzer şekilde idrarda β-alanin atılımının artmasına neden olur. Kronik yorgunluk sendromu teşhisi konan bazı hastalarda idrarda β-alanin atılımı da artmış olabilir (Hannestad, Theodorsson, & Evengård, 2007).

Sonuç olarak, β-alanin karmaşık fakat nispeten iyi anlaşılmış bir nörokimyaya sahiptir. Bol miktarda veri, bu prototipik β-amino asidin sentezi, taşınması, bağlanması ve parçalanması hakkında bilgi sağlar.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

Deney hayvanı olarak 10-12 haftalık, 250-350 gr ağırlığında Wistar albino erkek sıçanlar kullanıldı. Çalışma öncesinde Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK) onayı alındı (tarih:18.01.2022, numara: 2022-01/11). Deneyler Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Deneysel Psikofarmakoloji Laboratuvarında gerçekleştirildi. Deney hayvanları en az 1 hafta öncesinde yetiştirme merkezinden alınıp, 12 saat aydınlık-karanlık periyodunun sağlandığı, sıcaklığın 22-25 ºC, bağıl nemin %60 civarında, yem ve su alımlarının serbest olduğu bir ortamda tutuldu. Sıçanların sosyal etkileşimlerinin bozulmasının çalışmaların sonuçları açısından önemli olduğu tesbit edildiğinden, deney hayvanları merkezinden alındığı şekilde dörderli gruplar halinde aynı kafeslerde tutulmaları sağlandı.

3.2. Kullanılan İlaçlar ve Uygulama Yöntemleri

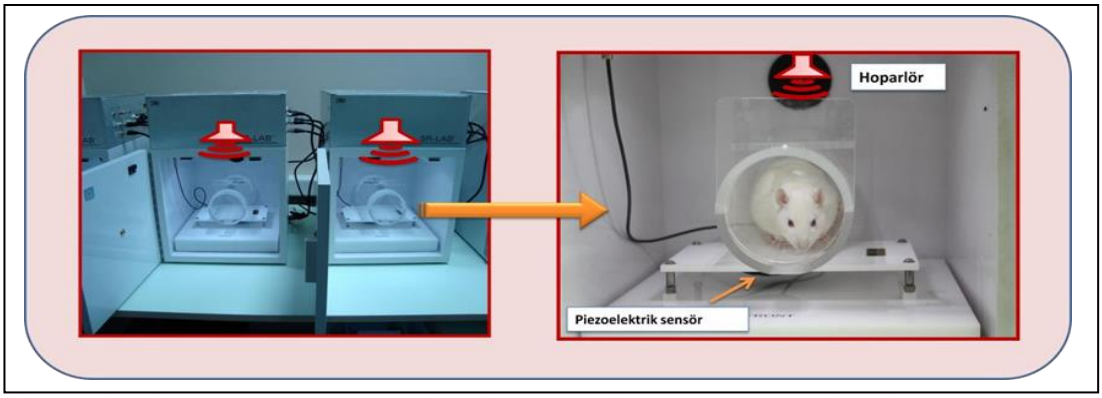
Çalışmada MK-801 ve β-alanin kullanıldı. NMDA reseptör antagonisti olan MK-801 (Sigma,St. Louise, MO, USA) % 0,9'luk tuzlu su içinde çözülüp, 0,1 mg/kg dozunda subkutan olarak enjekte edildi.

β-alanin (Sigma,St. Louise, MO, USA) 500 mg/kg dozunda % 0,9'luk tuzlu su içinde çözülüp, intraperitoneal olarak enjekte edildi.

3.3. Ön Uyaran Aracılı İnhibisyon Ölçümü

Ölçümler 4 adet irkilme refleksi ölçüm cihazıyla (SR-LAB, Startle Response System, San Diego Instruments) yapıldı. Bu cihaz dışarıdan gelen seslere karşı yalıtımlı olan düzenek içinde, hayvanın irkilme şiddetini ölçen algılayıcılar ve bu algılayıcılar üzerinde deneğin hareketini kısıtlayan bir kafes, sesli uyaranın verildiği hoparlör ve sabit ışık kaynağından oluşmaktadır. Bu sistem bir bilgisayara bağlı ve kendisine ait olan bir yazılım ile kontrol edilmektedir. Piyezoelektrik algılayıcılar ve

hoparlör sistemi çalışmalardan önce ses ölçüm cihazı ve titreşim üreten bir kalibrasyon cihazı ile kalibre edilmiştir (Şekil 13).



Şekil 13 İrkilme refleksi ölçüm cihazı.

İlk olarak, sıçanların deneyden beş gün önce deneyin yapılacağı psikofarmakoloji laboratuvarına getirilerek laboratuvara ve deneyi yapacak kişiye alışması sağlandı (handling). Daha sonra deneyden bir gün önce 15 dakika süren alıştırma periyodu yapıldı. Son olarak ise sıçanların bazal irkilme değerleri ve ÖUAİ değerleri ölçüldü.

Uyaran verilmesi ve irkilme refleksinin ölçüm basamakları tamamen bilgisayar yazılımı tarafından kontrol edilen prosedüre uygun şekilde yapıldı. Kafeslerin içindeki bazal gürültü 70 dB olacak şekilde ayarlandı. Sıçanlar düzenek içindeki kafeslere yerleştirildikten sonra 5 dakika süresince ortama alışmaları için beklendi. Daha sonra ard arda beş kez 120 dB'lik uyarı verildi. Deney sırasında sıçanlara gelişigüzel on blok halinde sesli uyaranlar verildi ve irkilme yanıtları SR-LAB destekli programla kayıt alındı. Her bir blokta;

• 40 ms süreli 120 dB şiddetinde uyarı

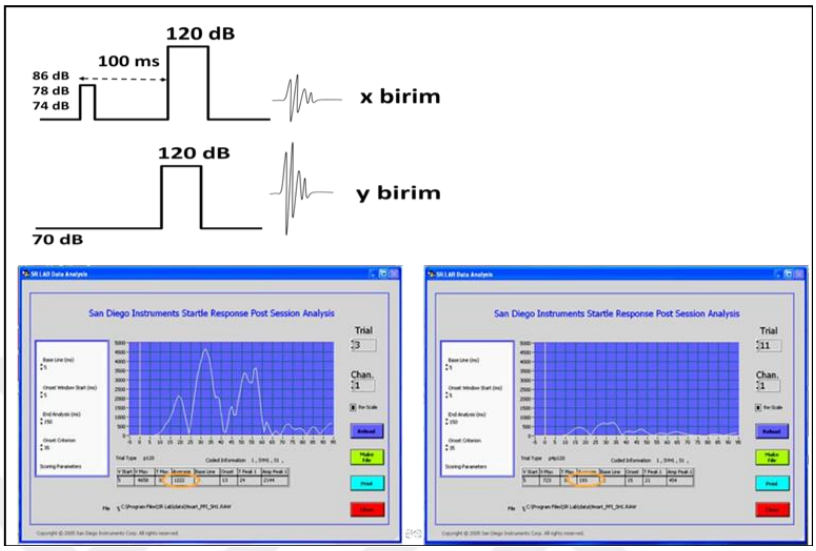
• 20 ms süreli 74 dB şiddetinde ön uyaranı takiben 100 ms sonra 40 ms süren 120 dB şiddetinde uyaran

• 20 ms süreli 78 dB şiddetinde ön uyaranı takiben 100 ms sonra 40 ms süren 120 dB şiddetinde uyaran

• 20 ms süreli 86 dB şiddetinde ön uyaranı takiben 100 ms sonra 40 ms süren 120 dB şiddetinde uyaran olacak şekilde uyarılar verildi (Şekil 14).

Bloklar bittikten sonra beş kez 120 dB'lik uyarı verildi ve deney sonlandırıldı. Her bir uyaranın arası rastgele olarak değiştirildi. İki uyaran arasındaki ortalama süre 15 sn olarak ayarlandı.

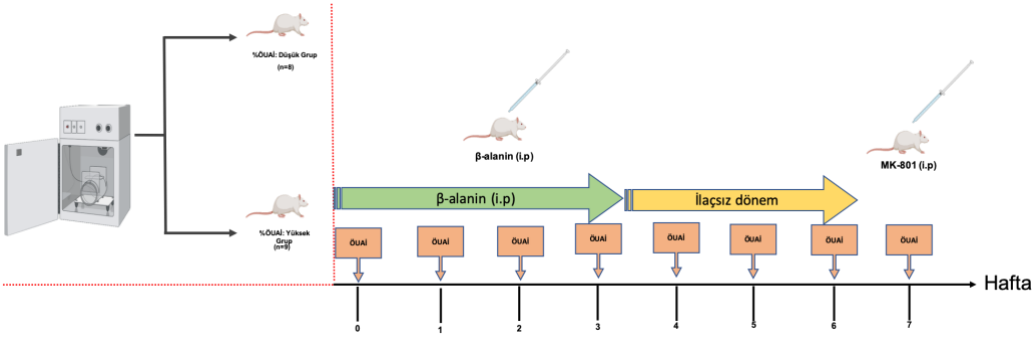
ÖUAİ hesaplaması her 3 ön uyaran için ayrı ayrı hesaplandı.



Şekil 14 İrkilme şiddeti ölçümünün bilgisayar görüntüsü. A) 120 dB sesli uyarana verilen irkilme cevabı B) 74 dB ön uyaran varken irkilme cevabı.

3.4. Deney Çalışma Planı

Deney akut ve kronik olmak üzere iki basamaktan oluşmaktaydı. Akut kısım için 32 Hayvan alındı. Kronik grup 32 hayvandan oluşturuldu. Deneylere handling ile başlandı. Ardından deneyden bir gün önce 15 dakika süren alıştırma periyodu uygulandı. Test günü hayvanların bazal ölçümleri yapıldı. Bazal ölçüm sonunda ÖUAİ değerleri hesaplanan deney hayvanlarından akut deneyler için istatiksel olarak anlamlı olmayan homojen gruplar oluşturuldu. Kronik deneyler için ise istatiksel olarak anlamlı farklılık olan düşük ve yüksek inhibisyonlu gruplar oluşturuldu.



Şekil 15 Deney çalışma planı

Çalışmanın akut döneminde, β-alaninin ÖUAİ üzerine etkinliğinin değerlendirilmesi yapıldı. Önceden homojen olarak gruplandırılan sıçan gruplarından ilkine MK-801 0.1 mg/kg test cihazına konulmadan 15 dakika önce subkutan olarak enjekte edildi. Aynı şekilde diğer gruba testten 15 dakika öncesinde tuzlu su uygulanarak kontrol grubu oluşturuldu. NMDA reseptör antagonisti olan MK-801 ile şizofreni modeli oluşturuldu. Daha sonra ÖUAİ değerleri üzerinde MK-801'in yapmış olduğu bozulma üzerine β-alanin'in etkisi araştırıldı. β-alanin 500 mg/kg dozunda intraperitoneal olarak enjekte edildi. Kronik kısımda ise ÖUAİ değerlerine göre yüksek ve düşük inhibisyonlu istatiksel olarak ayrıştırılmış gruplarda β-alanin 500 mg/kg dozunda günlük olarak uygulandı. B-alanin uygulaması 3 hafta devam ettirildi. Her hafta grupların ÖUAİ değerleri ölçülerek takip edildi. 4,5 ve 6. haftada günlük β-alanin uygulaması olmadan ÖUAİ değerleri ölçülerek çalışmaya devam edildi. 7. haftada hayvanların ÖUAİ değerleri ölçüm gününde testten 15 dakika önce MK-801 0.1 mg/kg subkutan olarak enjekte edilerek test edildi.

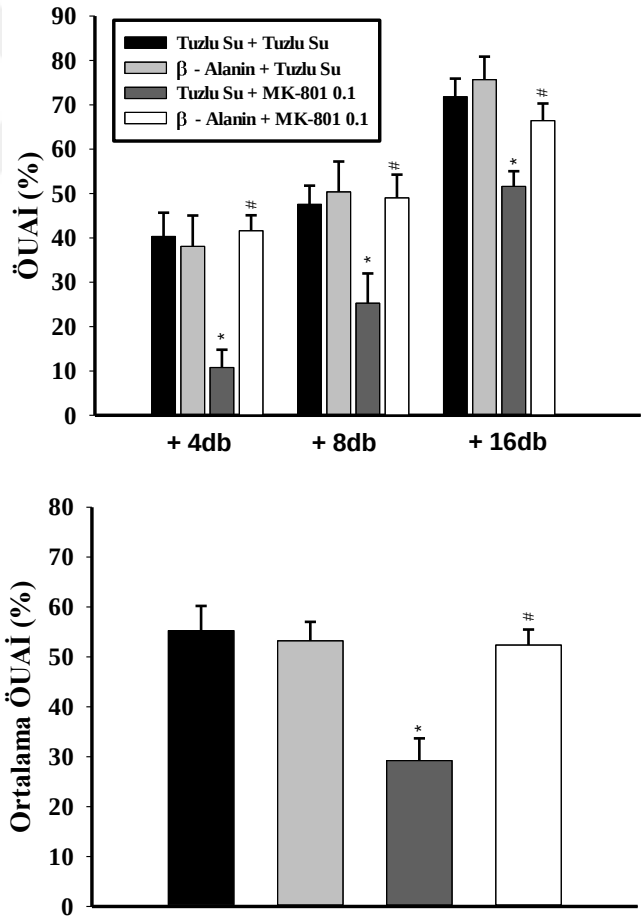
3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmada istatiksel analizler için SigmaPlot® (versiyon 11.0) programı kullanıldı. İstatiksel değerlendirmeler tek yönlü veya iki yönlü ANOVA kullanılarak yapıldı. Post-hoc analizi için Tukey testi kullanıldı. İkili grup karşılaştırılmalarında Student's T-testi kullanıldı. Çalışmadaki tüm istatiksel analizlerde p değerinin 0.05'ten küçük olduğu değerler istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. ÖUAİ Verilerine Göre Homojen Olarak Gruplandırılmış Sıçanların β-alanin'in Akut Uygulanmasına Verdikleri Yanıtlar

Çalışmanın akut bölümünde toplam 32 adet sıçan irkilme refleksi ölçüm cihazına alınarak bazal ÖUAİ yüzdeleri hesaplandı. ÖUAİ hesaplanmasından sonra +8 dB şiddetindeki ön uyaran aracılı inhibisyon değerlerine göre istatistiksel anlamlı farklılık göstermeyen 4 eşit homojen gruba ayrıldı. Bu gruplardan ilkine tuzlu su+tuzlu su, 2. gruba β-alanin+tuzlu su, 3.gruba tuzlu su+MK-801 ve 4.gruba β-alanin+MK-801 enjekte edilerek ÖUAİ deneyleri yapıldı ve bu uygulamaların ÖUAİ üzerindeki etkileri karşılaştırıldı (Şekil 16).

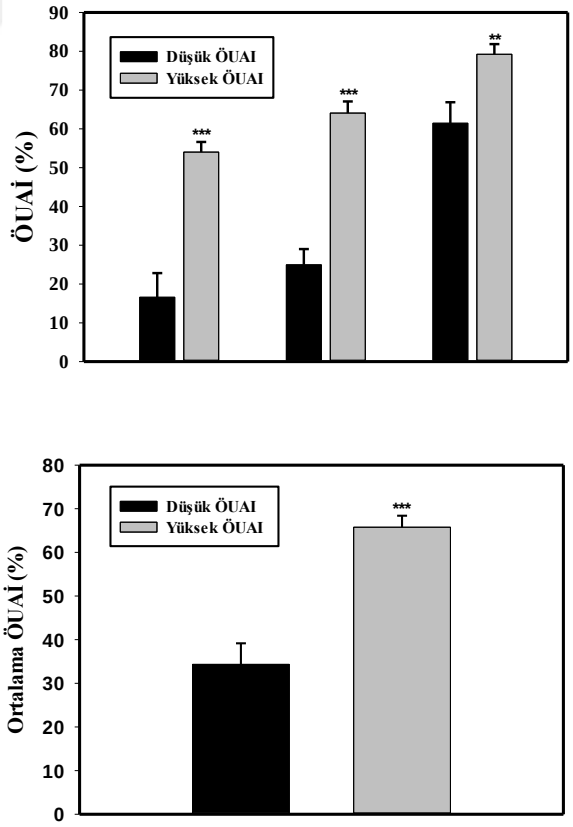


Şekil 16 Akut β-alanin tedavisi sonrasında ÖUAİ ölçümleri (* Tuzlusu+tuzlu su grubuna göre, # Tuzlu su+MK-801 grubuna göre. *,# $p<0.05$)

NMDA reseptör antagonisti olan MK-801'in subkutan olarak 0,1 mg/kg uygulanması sonucu hem +4dB, +8 dB ve +16dB şiddetindeki ÖUAİ yüzdelerinin, hem de ortalama ÖUAİ yüzdelerinin anlamlı bir şekilde azaldığı görülmektedir. MK-801+β-alanin grubunda ise, MK-801'in yapmış olduğu bu etkiyi anlamlı bir şekilde tersine çevirerek koruyucu bir etki gösterdiği görülmektedir (Şekil 16).

4.2. ÖUAİ verilerine göre yüksek inhibisyonlu ve düşük inhibisyonlu olarak ayrıştırılmış sıçanlarda kronik β-alanin uygulamasının oluşturduğu yanıtlar

Çalışmanın kronik bölümünde 32 adet sıçan irkilme refleksi ölçüm cihazına alınarak bazal teste tabi tutuldular ve her bir sıçan için ÖUAİ değeri hesaplandı. ÖUAİ hesaplanmasından sonra +8 dB şiddetindeki ön uyaran aracılı inhibisyon değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren düşük ve yüksek inhibisyonlu olarak 2 grup oluşturuldu (Şekil 17).

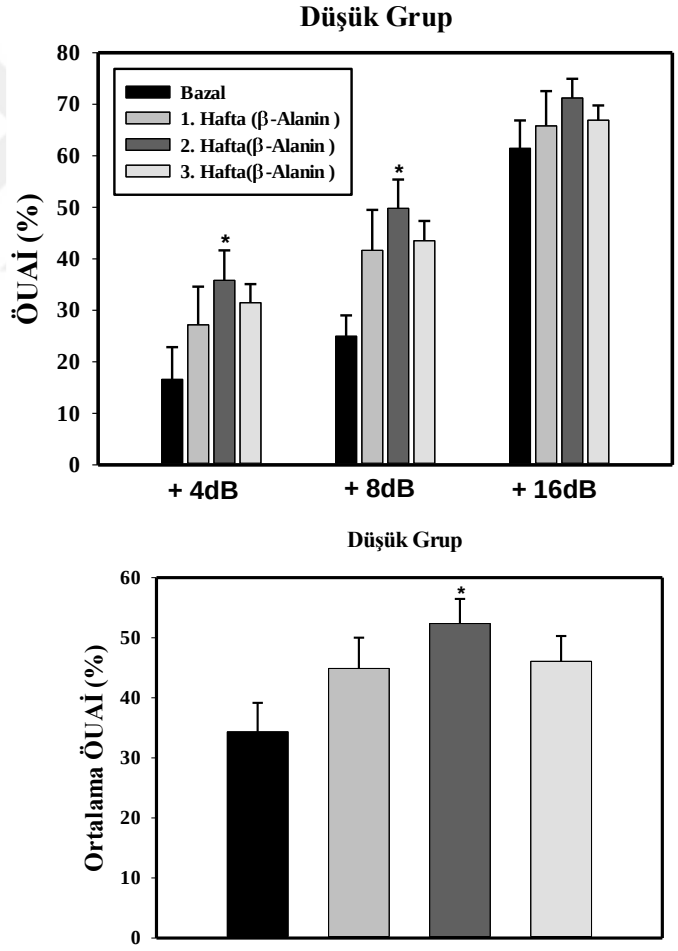


Şekil 17 ÖUAİ verilerine göre yüksek inhibisyonlu ve düşük inhibisyonlu olarak ayrıştırılmış popülasyon (**p<0.01, ***p<0.001)

Deney 8 haftadan oluşmaktaydı: 3 haftalık β-alanin tedavisi içeren kısmı takip eden 3 haftalık ilaçsız izlem ve sonrasında MK-801 enjeksiyonu ile ÖUAİ ölçümü ile deney tamamlanmıştır.

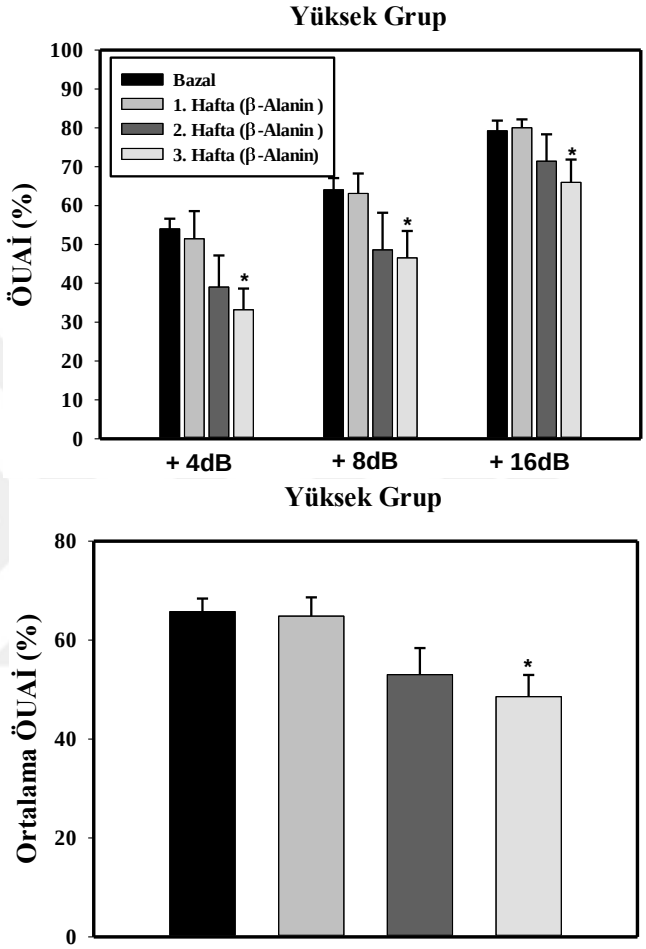
3 haftalık süre boyunca sıçanlara her gün aynı saatte olmak üzere, altı gün boyunca 500 mg/kg β-alanin intraperitoneal olarak enjekte edildi. Haftanın yedinci gününde β-alanin enjeksiyonu olmadan her iki grubun ilaca yanıtlarını incelemek için 74 dB, 78 dB ve 86 dB'de ÖUAİ ölçümleri alındı.

Düşük ve yüksek inhibisyonlu sıçanların 3. haftaya kadar alınan ÖUAİ ölçümlerini takiben yapılmış olan β-alanin uygulamasına vermiş oldukları yanıtlar istatistiksel olarak incelenmiştir. 74 dB, 78dB ve 86'dB de düşük inhibisyonlu grubun ÖUAİ yanıtlarının bazala göre özellikle 2. haftanın sonunda istatiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı görülmektedir (Şekil 18).



Şekil 18 ÖUAİ verilerine göre düşük inhibisyonlu grupta kronik β-alanin uygulamasının oluşturduğu yanıtlar. (*p<0.05)

Yüksek inhibisyonlu grupta ise 3 haftalık kronik β-alanin uygulaması sonucuna göre ise, hem 74 dB, 78dB ve 86'dB ÖUAİ değerlerinin hem de ortalama ÖUAİ yüzdelerinin özellikle 3. haftanın sonunda anlamlı bir şekilde düştüğü görülmektedir (Şekil 19).

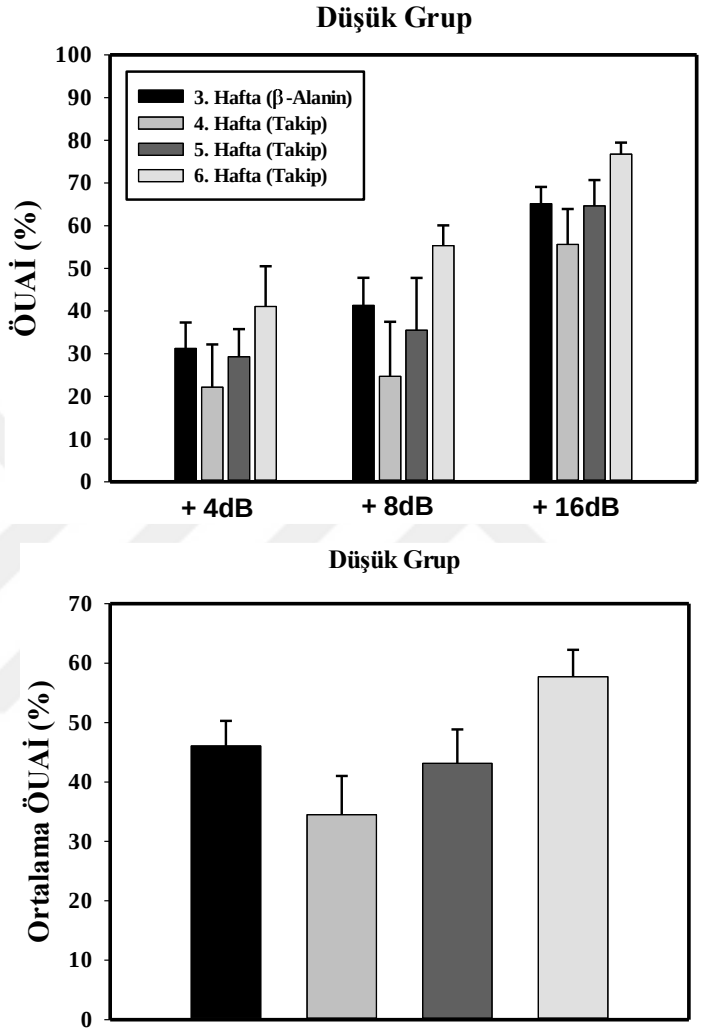


Şekil 19 ÖUAİ verilerine göre yüksek inhibisyonlu grupta kronik β-alanin uygulamasının oluşturduğu yanıtlar (*p<0.05)

4.3. Düşük ve Yüksek İnhibisyonlu Grupların β-alanin Tedavisi Sonrası Enjeksiyon Olmaksızın ÖUAİ Yanıtları

Düşük ve yüksek inhibisyonlu popülasyonun 3. haftadaki son ÖUAİ ölçümlerinden itibaren ilacın etkinliğini devam ettirip ettirmediğini gözlemlemek amacıyla 3 hafta boyunca β-alanin uygulaması yapılmayıp, yine her haftanın 7. gününde ÖUAİ ölçümleri gerçekleştirilmiştir. 3 haftalık gözlemler sonucunda şekil 19'da görüldüğü üzere β-alanin uygulamasının 3. haftasındaki etki ortadan kalkarken,

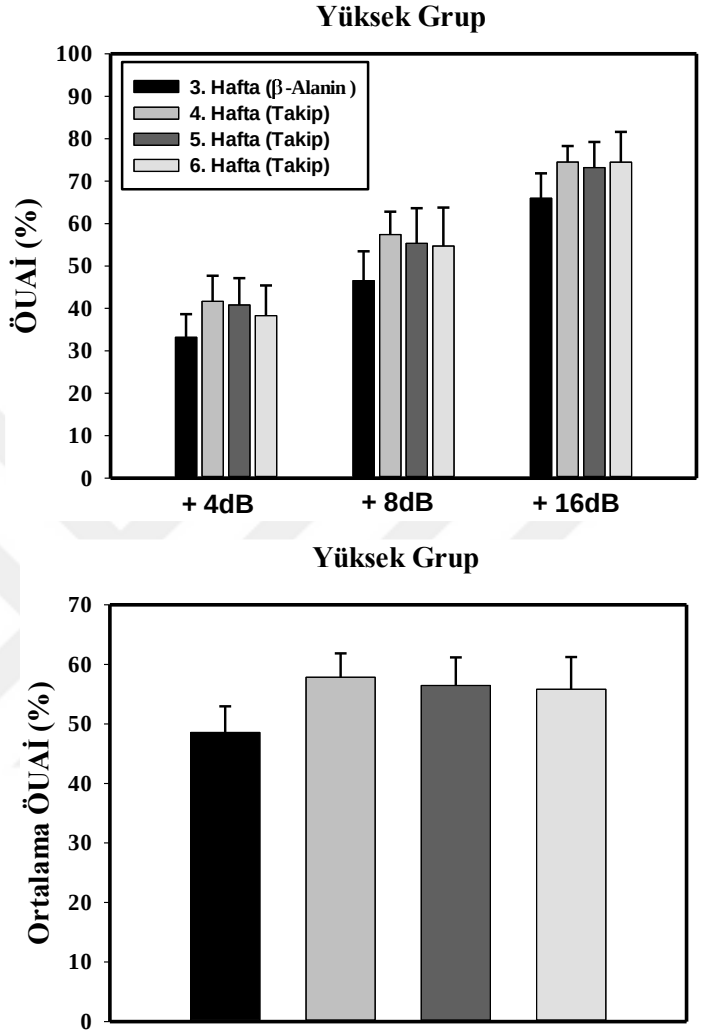
4. haftada hem düşük hem de yüksek grubun ÖUAİ yüzdeleri, ilaca başlamadan önceki bazal değerlerine geri dönmüştür. Düşük inhibisyonlu grupta 5. ve 6. haftanın sonunda yapılan ölçümler sonucunda hem ÖUAİ yüzdeleri hem de ortalama ÖUAİ yüzdeleri artmaya devam etmiştir (Şekil 20).



Şekil 20 Düşük inhibisyonlu grupta β-alanin tedavisi sonrası enjeksiyon olmaksızın ÖUAİ yanıtları

.

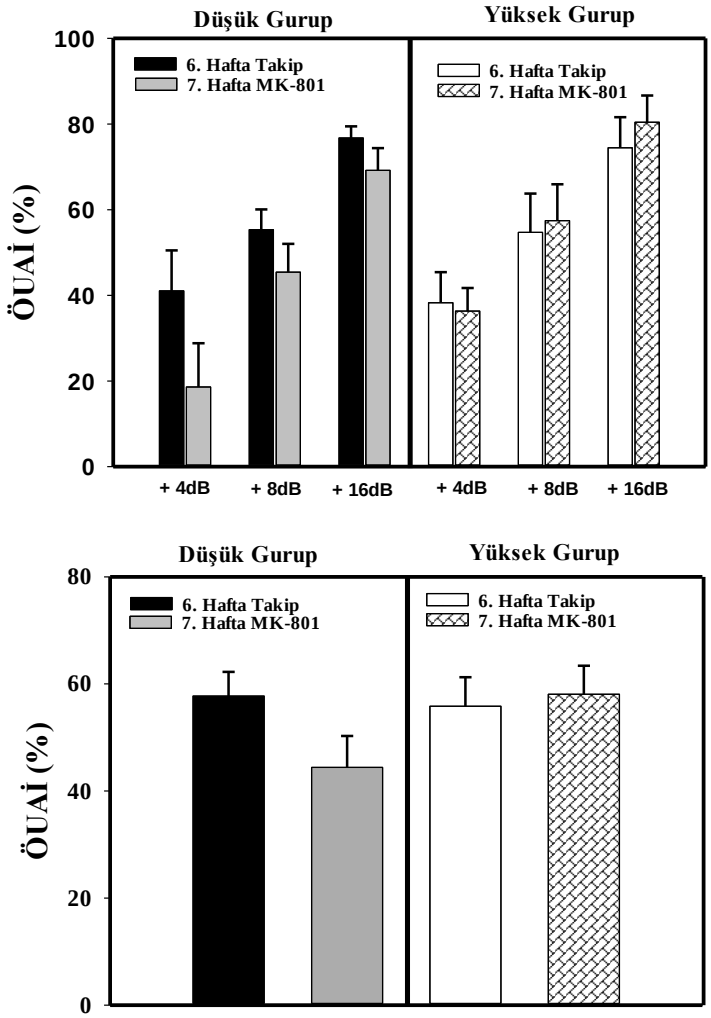
Yüksek inhibisyonlu grupta ise β-alanin tedavisi sonrası enjeksiyon olmaksızın takip haftalarında ise hem 74 dB, 78dB ve 86'dB ÖUAİ yüzdeleri hem de ortalama ÖUAİ yüzdelerinde anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Şekil 21).



Şekil 21 Yüksek inhibisyonlu grupta B-Alanin tedavisi sonrası enjeksiyon olmaksızın ÖUAİ yanıtları

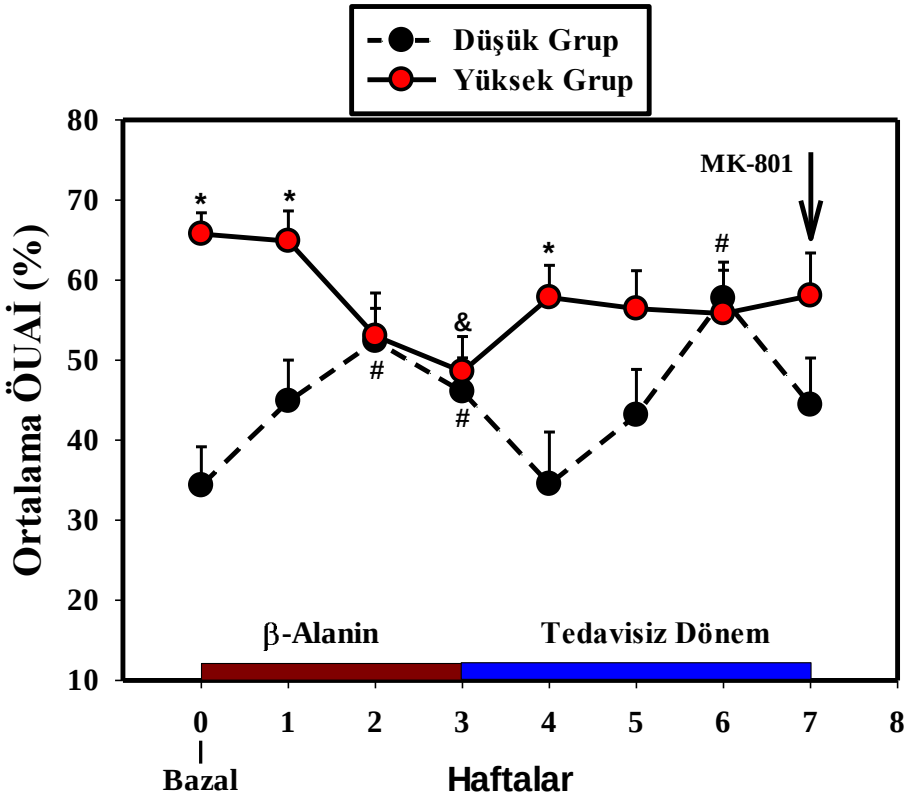
4.4. Düşük ve Yüksek İnhibisyonlu Grupların β-alanin Tedavisi Sonrası MK-801'e Vermiş Olduğu ÖUAİ Yanıtları

Çalışmanın kronik aşamasında 7. hafta sonunda NMDA reseptör antagonisti olan MK-801'in subkutan olarak 0,1 mg/kg uygulanması sonucu 74dB, 78 dB ve 86dB şiddetindeki ÖUAİ yüzdeleri hesaplanmış ve hem düşük hem de yüksek inhibisyonlu grupta istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Şekil 22).



Şekil 22 Yüksek ve düşük inhibisyonlu grupta NMDA reseptör antagonisti MK-801'in subkutan olarak 0,1 mg/kg uygulanması sonucu ÖUAİ yüzdeleri

Özetle, çalışmamızın kronik aşamasında 3 hafta boyunca 500 mg/kg i.p uygulanan β-alanin'in, özellikle 2. haftanında sonunda yapılan ölçümler sonucunda yüksek ve düşük gruptaki ÖUAİ yüzdelerinin birbirine yaklaştığı görülmektedir. 3. haftanından sonundan itibaren başlanan tedavisiz dönemin ilk haftasında Yüksek ve düşük grup bazal değerlerine dönme eğilimi gösterselerde, 6. haftanında sonunda,tekrar her iki grubun da ÖUAİ yüzdeleri birbirine yakın seyretmiştir. Çalışmanın 7. haftasında uygulanan NMDA reseptör antogonisti olan MK-801 uygulaması sonucu özellikle yüksek inhibisyonlu grupta ÖUAİ yüzdesinde bir azalma görülmemiştir (Şekil 23).



Şekil 23 Çalışmanın kronik aşaması (* Düşük grup bazala göre, # Düşük grup bazala göre, & Yüksek grup bazala göre. *, #, & $p<0.05$)

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamızda akut ve kronik safhalar ile planlanmış olup, ilk basamağı MK-801 ile oluşturulmuş olan ön uyaran aracılı inhibisyon bozukluğu üzerine β-alaninin akut etkilerinin gösterilmesi, ikinci basamakta ise yüksek ve düşük inhibisyonlu olarak ayrılmış hayvan gruplarında β-alaninin kronik etkilerinin incelenmesi deneylerinden oluşmuştur. Çalışmamızda, akut olarak kulanılan β-alanin MK-801'in indüklediği ÖUAİ bozukluğunu tam olarak geri çevirmiş ve doğal ayırma yöntemi ile ÖUAİ bozukluğu tespit edilen deney hayvanlarına kronik kullanılığında aynı şekilde ÖUAİ bozukluğunu düzeltmiştir.

Hali hazırda şizofreni tedavisinde dopamin reseptörleri blokajı ile çalışmakta olan birinci ve ikinci kuşak antipsikotikler kullanılmaktadır. Dopamin reseptörlerini bloke eden ilaçların ötesinde farmakolojik tedavilere duyulan ihtiyaç açıktır. Bugüne kadar, glutamat agonist etkileri olan hiçbir ilaç (veya bir durumda karmaşık glutamaterjik etkileri olan) büyük ve kontrollü çalışmalarda fayda sağlamamıştır. Bununla birlikte, bazı araştırmacılar, bir tür glutamaterjik ilacın etkili olacağı konusunda umutlu olmaya devam etmektedir (Bugarski-Kirola ve ark., 2016). Ancak bu tedavilerin hastalığın temel semptomlarından olan kognitif semptomlara yönelik yeteri miktarda tedavi edici etkinliği bulunmamaktadır (Gaebel, & Zielasek, 2015). Tedaviye dirençli şizofreni (TDŞ) veya antipsikotiklere yetersiz yanıt, şizofreni hastalarının neredeyse %30'unu etkiler ve bu, fonksiyonel sonuç ve hastalığın küresel yükü üzerinde önemli etkisi olan ilgili bir klinik sorundur (Berry, Abohamza, Moustafa, 2020). Bu minvalde başka reseptör gruplarını hedefleyen ilaç çalışmaları güncel literatürde giderek artan bir biçimde karşımıza çıkmaktadır.

Yeni geliştirilen ilaçlar glutamat reseptörleri glisin transporterları nikotinik alfa7 reseptörleri gibi reseptörlerini hedeflemektedir. Bunlardan glisin merkezli terapötikler (yani sarkozin, glisinin kendisi, D-Serin ve bitopertin), güçlü bir preklinik mantığa dayalı olarak önerilmiştir, ancak karışık klinik sonuçlar vardır (Dunlop, & Brandon, 2015).

Geleneksel şizofreni modelleri, bozukluğun temel semptomlarını açıklamak için dopaminerjik işlev bozukluğuna odaklanmıştır. Bu hipotez, dopamin iletiminin

hiperaktivitesinin pozitif semptomlardan sorumlu olduğunu savunur. Fensiklidin (PCP), ketamin ve diğer NMDAR antagonistlerinin uygulanmasının, şizofrenide gözlemlenen konuşma yoksulluğu ve motivasyon kaybı gibi düşünce bozukluklarını yeniden ürettiği bilinmektedir. Ayrıca, NMDAR antagonistleri yaygın nöropsikolojik alanları etkileyebilir: işleyen bellek, tepki inhibisyonu ve yürütücü işlemleme, kognitif belirtilere yol açabilmektedir. Hayvanlarda ve insanlarda, NMDAR antagonist uygulamasının amfetamin kaynaklı dopamin salıverilmesinde bir artışa yol açtığı gösterilmiştir. GABAerjik internöronların glutamaterjik projeksiyonlarla aktivasyonuna NMDAR aracılık eder ve NMDAR-hipofonksiyonu spesifik olarak kortikolimbik GABAerjik parvalbumin-pozitif (PV+) internöronları etkileyebilir. Glisin ayrıca, konsantrasyonuna bağlı olarak çok modlu bir etki sergileyerek ve yüksek dozlarda uygulandığında striatumda dopamin salınımını muhtemelen inhibe ederek dopamin iletiminin düzenlenmesinde yer alır (Adler, Malhotra, Elman, Goldberg, Egan, Pickar, Breier, 1999).

β-Alanin, insanlar ve memeliler için doğal olarak bulunan birkaç β-amino asitten biridir. β-alanin, herhangi bir protein veya enzim sentezinde kullanılmamasına rağmen fizyolojik önem arz eder. β-Alanin, insan merkezi sinir sisteminde bulunur ve bazı yazarlar, muhtemelen bir nöromodülatör veya belki de bir nörotransmiter olarak işlev gördüğünü öne sürmüşlerdir. Pantotenik asit, β-alanin ve (R)-pantoatın ATP'ye bağımlı yoğunlaşmasıyla üretilir; pantotenik asit suda çözünen bir B vitaminidir. Pantotenik asit, sıçanların ve tavşanların kan-beyin bariyerini (KBB) geçerek aktarılır. B5 Vitamini (d-pantotenik asit; pantotenat), koenzim A'nın (CoA) zorunlu öncüsü ve bu sayede karbonhidrat, lipid, protein ve nükleik asit metabolizması regüle ederek işlev gören temel bir eser besindir. Beyinde asetil-CoA, miyelinin karmaşık yağ-asil zincirlerinin ve nörotransmiter asetilkolinin sentezi için gereklidir. Miyelin fonksiyonu için gerekli olan miyelin kompleks yağ-asil zincirleri, özellikle miyelinli nöronların yalıtkan fonksiyonunu destekleyen galaktosilserebrosidler ve galaktosilsülfatidler aracılığıyla saltatuar nöronal iletimi mümkün kılar. Birçok genom çapında ekspresyon çalışması, şizofreni hastalarından alınan post mortem beyin dokusunda miyelinasyonla ilgili birkaç genin down regüle edildiğini göstermiştir. Bu bulgular, şizofreni hastalarının postortem beyinlerinde sfingomiyelin ve galaktoserebritler gibi majör miyelin zarı bileşenlerinin düzeylerinin azaldığının

gösterilmesiyle desteklenmektedir. Merkezi sinir sistemi miyelin, oligodendrositler tarafından sentezlenir. Aksonların miyelin kaplaması, hızlı impuls iletimi ve aksonal fonksiyonun sürdürülmesi için bir ön koşuldur. Glutamat ve glutamat reseptörleri, oligodendrositler dahil olmak üzere hücrelerin gelişimini ve farklılaşmasını modüle etmede önemlidir ve insan beynindeki miyelinasyonun önemli bir kortikolimbik geçiş alanı nörogelişimsel aşamada ortaya çıkar. Miyelinin motor-duyusal işlevlerdeki rolü iyi bilinmektedir ve lökodistrofiler gibi ciddi miyelin anormallikleri olan hastalarda ciddi nörolojik semptomlarla gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada farelerde hipomiyelinasyon fenotipi, şizofreni hastası ve birinci derece akrabalarında kapılama kusurları için bir vekil belirteç olan irkilme yanıtının ön uyaran aracılı inhibisyonunda kalıcı bir kusur gösterdiği bulunmuştur.

Çalışmamızın ilk kısmında β-Alanin'in ÖUAİ değerlerinde bir değişiklik meydana getirip getirmediği test edilmiş ve tuzlu su uygulanan kontrol grubu ile kıyaslandığında β-Alanin ÖUAİ değerleri üzerine herhangi bir etki sağlamamıştır. Mk-801 uygulanan deney grubunda ise literatür ile uygun olarak ÖUAİ bozukluğu meydana gelmiştir. MK-801'in bu etkisinin NMDA antagonizması aracılığı ile oluştuğu bilinmekte ve şizofreninin glutamat hipotezini desteklemektedir. β-Alanin MK-801 ile birlikte uygulandığında MK-801'in meydana getirdiği ÖUAİ bozukluğu tam olarak geri dönmüştür. Bu sonuç β-Alanin'in deney hayvanlarında şizofreniyi modellemek için yaygın olarak kullanılan MK-801' ile indüklenen ÖUAİ bozukluğu üzerine tam olarak düzeltici bir etki oluşturduğunu göstermektedir. MK-801'in indüklediği ÖUAİ bozukluğu klasik antipsikotikler ile kısmen geri döndürülürken klozapin gibi geniş spektrumlu antipsikotikler ile tama yakın geri döndürülebilmektedir. Bu bağlamda β-Alanin'in MK-801'in indüklediği ÖUAİ bozukluğunu tam olarak geri döndürmesi gelecekte antipsikotik olarak veya diğer antipsikotiklere yardımcı tedavi ajanı olarak kullanılmasını gündeme getirebilir.

β-Alanin, yapısal olarak a-amino asitler (glisin, glutamat) ve γ-amino asitler (GABA) arasında bir ara maddedir. β-alanin biyokimyası, bir nörotransmiter olmak için bazı ön koşul kriterleriyle uyumludur: β-alanin, MSS'de doğal olarak bulunur, elektrik uyarımı ile salınır, bağlanma bölgelerine sahiptir ve nöronal uyarılabilirliği inhibe eder. β-Alanin tanınmış en az beş reseptörü veya reseptör bölgesini farmakolojik olarak etkileyebilmektedir. Bu reseptör veya reseptör bölgeleri NMDA

kompleksi üzerindeki glisin ko-agonist bölgesi (striknine duyarsız); glisin reseptör bölgesi (striknine duyarlı); GABA-A reseptörü; GABA-C reseptörü; ve GAT protein aracılı glial GABA alımının blokajı şeklindedir. β-Alanin'in MK-801'in indüklediği ÖUAİ bozukluğunu tam olarak geri çevirmesinin nedeni bu reseptörlerden birisi ve ya bir kaçı olabilir. Ancak spesifik mekanizmanın anlaşılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Çok sayıda deneysel ve işlevsel çalışma, β-alanin'in glutamaterjik ve GABAerjik süreçler üzerindeki ikili etkisini doğrulamıştır. β-Alanin bağlanması hipokampus, limbik yapılar ve neokorteks boyunca tanımlanmıştır. Ayrıca, β-alanin ve ilgili analogları kan-beyin bariyeri boyunca taşıyabilen aktif bir taşıma mekiği tanımlanmıştır. Bu nedenle, β-alanin küçük moleküllü bir nörotransmitter olabilir ve bu nedenle diğer amino asit nörotransmitterleri arasında düşünülmelidir. Aynı zamanda β-alanin'in santral sinir sistemi ile ilgili uyku, bilinç, epilepsi, inme ve diğer bozukluklardaki rolü ile ilgili daha fazla açıklamalara ihtiyaç duyulduğu da aşikârdır. Akılcı ilaç tasarımı için moleküler bir platform olarak β-Alanin de aynı şekilde düşünülmelidir. Bu farkındalıklar, β-alaninin nörokimyasının daha kapsamlı bir şekilde kullanılması ve açıklanması için yeni bir kapı açmaktadır.

Çalışmamızın ikinci kısmında düşük ve yüksek ÖUAİ sahip hayvanlara üç hafta boyunca her gün β-alanin uygulanmıştır. İlk iki haftada yapılan ölçümler kronik β-Alanin özellikle düşük ÖUAİ sahip hayvanlarda düzelme sağladığını sonraki hafta ise yeniden düşme eğiliminine girdiğini göstermektedir. Aynı şekilde sonuçlar yüksek grupta da üçüncü haftada ÖUAİ değerlerinde anlamlı azalma olduğun göstermiştir. Bu durum β-Alanin'in dual etkinliği ve diğer yolaklarda meydana gelen metabolik dönüşümleri ile ilgili olabilir. Bu sonuçların aydınlatılması ve altta yatan mekanizmaların neler olduğunun anlaşılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

β-Alanin, spesifik konsantrasyona bağlı taşıyıcı ile etkileşim yoluyla kan-beyin bariyerini geçer: intraperitoneal uygulamadan sonra, beyinde 30 dk içinde önemli etkiler geliştirir. Bu gözlemler, β-Alaninin beyin iskemisi tedavisinde potansiyel olarak umut verici bir ajan haline getirir. Gerçekten de, β-Alaninin bağırsak, mezenterik ve kardiyak dokuyu iskemik hasardan koruduğu son zamanlarda hayvan modellerinde gösterilmiştir. Aynı zamanda β-Alanin, insanlar tarafından kronik olarak yüksek miktarlarda tüketildiğinde önemli bir yan etkiye sahip olmamıştır (Nakagawa, & Huxtable, 1985). Bazı gözlemsel çalışmalar, β-alanin ve L-histidin'in şizofreni ile

ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Hem histidin hem de β-alanin, daha önce antipsikotik kullanmamış 38 kişide, ilk psikotik atağından sonra, 36 sağlıklı kontrolle karşılaştırıldığında daha düşük olduğu gösterilmiştir. Yeni teşhis edilmiş şizofreni hastalarında, yedi aylık antipsikotik tedavi sonrası, serum β-alanin ve L-histidin düzeylerini kontrol deneklerinin seviyelerine kadar yükselttiği görülmüştür (Leppik ve ark., 2018). Orta yoğunlukta egzersizin kognitif fonksiyon üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Öte yandan, yorucu egzersiz gibi fiziksel olarak stresli durumların kognitif fonksiyon üzerinde zararlı bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu, artan beyin karnosin içeriğinin, özellikle yorucu egzersizi takip etmek gibi stresli koşullarda kognitif fonksiyonu iyileştirebileceği spekülasyonlarına yol açmıştır. Kemirgenlerde beyin karnosin artışında beta alanin takviyesinin rolünü destekleyen kanıtlara dayanarak, ayrıca insanlarda beta alanin takviyesinin, imidazol halka sinyalinden anlaşıldığı üzere beyin karnosin artışına yol açabileceği düşünülmektedir. Buna paralel olarak, beta alanin takviyesi yoluyla elde edilen beyinde karnosin miktarının artışı, sıçanlarda davranış testlerinde performans artışı ile sonuçlanmıştır. Yakın zamanda yapılan bir araştırmada, bir Morris su labirenti araştırma denemesinden sonra sıçanların hipokampüsündeki beta alanin düzeylerinin arttığı bulunmuştur. Ek olarak, karnosin takviyesinin şizofreni hastalarında kognitif fonkisyonu iyileştirdiği gösterilmiştir.

Çalışmamız tedavide zorlanılan şizofreni hastalığında endojen bir molekül olan β-alaninin düşük yan etki profili ile kullanılabilmesi açısından umut vadetmektedir. Şizofreninin heterojen yapısından dolayı hastalar arasında bireysel farklılıklar klinikte sıklıkla karşılaştığımız bir durum olup ön uyaran aracılı inhibisyon değerlerine göre sınıflandırma bireysel farklılıkları ön plana alarak hastalığın değerlendirilmesinde hastalığın heterojenitesinin azaltılmasında yardımcı olabilir. Çalışmamız sınırlı sayıda hayvan popülasyonu üzerinde yapılmış olup klinik pratiğe uygulanabilmesi açısından daha ileri ve insan üzerinde yapılmış klinik çalışmalara ihtiyaç duymaktadır.

6. KAYNAKLAR

Abi-Dargham, A., Gil, R., Krystal, J., Baldwin, R. M., Seibyl, J. P., Bowers, M., … Laruelle, M. (1998). Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort. *The American journal of psychiatry*, 155(6), 761–767. https://doi.org/10.1176/ajp.155.6.761

Abe, T., Kurozumi, Y., Yao, W. B., & Ubuka, T. (1998). High-performance liquid chromatographic determination of beta-alanine, beta-aminoisobutyric acid and gamma-aminobutyric acid in tissue extracts and urine of normal and (aminooxy)acetate-treated rats. *Journal of chromatography*. B, Biomedical sciences and applications, 712(1-2), 43–49. https://doi.org/10.1016/s0378-4347(98)00154-6

Adler, C. M., Malhotra, A. K., Elman, I., Goldberg, T., Egan, M., Pickar, D., & Breier, A. (1999). Comparison of ketamine-induced thought disorder in healthy volunteers and thought disorder in schizophrenia. *The American journal of psychiatry*, 156(10), 1646–1649. https://doi.org/10.1176/ajp.156.10.1646

Andreasen, N. C., Nopoulos, P., Magnotta, V., Pierson, R., Ziebell, S., & Ho, B. C. (2011). Progressive brain change in schizophrenia: a prospective longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Biological psychiatry*, 70(7), 672–679. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.05.017

Bakardjiev, A., & Bauer, K. (1994). Transport of beta-alanine and biosynthesis of carnosine by skeletal muscle cells in primary culture. *European journal of biochemistry*, 225(2), 617–623. https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1994.00617.x

Baldwin, J. R., Reuben, A., Newbury, J. B., & Danese, A. (2019). Agreement Between Prospective and Retrospective Measures of Childhood Maltreatment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA psychiatry*, 76(6), 584–593. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.0097

Barker, J. L., McBurney, R. N., & MacDonald, J. F. (1982). Fluctuation analysis of neutral amino acid responses in cultured mouse spinal neurones. *The Journal of physiology*, 322, 365–387. https://doi.org/10.1113/jphysiol.1982.sp014042

Barker, J. L., Nicoll, R. A., & Padjen, A. (1975a). Studies on convulsants in the isolated frog spinal cord. II. Effects on root potentials. *The Journal of physiology*, 245(3), 537–548. https://doi.org/10.1113/jphysiol.1975.sp010860

Barker, J. L., Nicoll, R. A., & Padjen, A. (1975b). Studies on convulsants in the isolated frog spinal cord. I. Antagonism of amino acid responses. *The Journal of physiology*, 245(3), 521–536. https://doi.org/10.1113/jphysiol.1975.sp010859

Baxter, C. F., & Roberts, E. (1958). The gamma-aminobutyric acid-alpha-ketoglutaric acid transaminase of beef brain. *The Journal of biological chemistry*, 233(5), 1135–1139.

Beart, P. M., & Johnston, G. A. (1973). Transamination of analogues of gamma-aminobutyric acid by extracts of rat brain mitochondria. *Brain research*, 49(2), 459–462. https://doi.org/10.1016/0006-8993(73)90442-3

Beck A. T. (2008). The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates. *The American journal of psychiatry*, 165(8), 969–977. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08050721

Berkman, M. Z., Palaoğlu, S., Erbengi, T., & Erbengi, A. (1998). Neurotransmitter and amino acid analysis and ultrastructural observations of fetal brain cortex transplantation to adult rat brain under the effect of dexamethasone. *Neurosurgery*, 42(5), 1126–1134. https://doi.org/10.1097/00006123-199805000-00104

Berry, T., Abohamza, E., & Moustafa, A. A. (2020). Treatment-resistant schizophrenia: focus on the transsulfuration pathway. *Reviews in the neurosciences*, 31(2), 219–232. https://doi.org/10.1515/revneuro-2019-0057

Betz, H., & Becker, C. M. (1988). The mammalian glycine receptor: biology and structure of a neuronal chloride channel protein. *Neurochemistry international*, 13(2), 137–146. https://doi.org/10.1016/0197-0186(88)90048-4

Beyer, C., Banas, C., Gomora, P., & Komisaruk, B. R. (1988). Prevention of the convulsant and hyperalgesic action of strychnine by intrathecal glycine and related amino acids. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 29(1), 73–78. https://doi.org/10.1016/0091-3057(88)90276-6

Bighelli, I., Salanti, G., Huhn, M., Schneider-Thoma, J., Krause, M., Reitmeir, C., … Leucht, S. (2018). Psychological interventions to reduce positive symptoms in schizophrenia: systematic review and network meta-analysis. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 17(3), 316–329. https://doi.org/10.1002/wps.20577

Boehm, S., Harvey, R. J., von Holst, A., Rohrer, H., & Betz, H. (1997). Glycine receptors in cultured chick sympathetic neurons are excitatory and trigger neurotransmitter release. *The Journal of physiology*, 504 (Pt 3)(Pt 3), 683–694. https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1997.683bd.x

Bonfanti, L., Peretto, P., De Marchis, S., & Fasolo, A. (1999). Carnosine-related dipeptides in the mammalian brain. *Progress in neurobiology*, 59(4), 333–353. https://doi.org/10.1016/s0301-0082(99)00010-6

Boos, H. B., Aleman, A., Cahn, W., Hulshoff Pol, H., & Kahn, R. S. (2007). Brain volumes in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Archives of general psychiatry*, 64(3), 297–304. https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.3.297

Borden L. A. (1996). GABA transporter heterogeneity: pharmacology and cellular localization. *Neurochemistry international*, 29(4), 335–356. https://doi.org/10.1016/0197-0186(95)00158-1

Bradbury, T. N., & Miller, G. A. (1985). Season of birth in schizophrenia: a review of evidence, methodology, and etiology. *Psychological bulletin*, 98(3), 569–594.

Brandl, F., Avram, M., Weise, B., Shang, J., Simões, B., Bertram, T., … Sorg, C. (2019). Specific Substantial Dysconnectivity in Schizophrenia: A Transdiagnostic Multimodal Meta-analysis of Resting-State Functional and Structural Magnetic Resonance Imaging Studies. *Biological psychiatry*, 85(7), 573–583. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.12.003

Breier, A., Su, T. P., Saunders, R., Carson, R. E., Kolachana, B. S., de Bartolomeis, A., … Pickar, D. (1997). Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: evidence from a novel positron emission tomography method. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(6), 2569–2574. https://doi.org/10.1073/pnas.94.6.2569

Brown, D. A., & Galvan, M. (1979). Responses of the guinea-pig isolated olfactory cortex slice to gamma-aminobutyric acid recorded with extracellular electrodes. *British journal of pharmacology*, 65(2), 347–353. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1979.tb07836.x

Brown, D. A., & Scholfield, C. N. (1979). Depolarization of neurones in the isolated olfactory cortex of the guinea-pig by gamma-aminobutyric acid. *British journal of pharmacology*, 65(2), 339–345. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1979.tb07835.x

Bruun, A., & Ehinger, B. (1974). Uptake of certain possible neurotransmitters into retinal neurons of some mammals. *Experimental eye research*, 19(5), 435–447. https://doi.org/10.1016/0014-4835(74)90052-9

Buchsbaum, M. S., Ingvar, D. H., Kessler, R., Waters, R. N., Cappelletti, J., van Kammen, D. P., … Sokoloff, L. (1982). Cerebral glucography with positron tomography. Use in normal subjects and in patients with schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 39(3), 251–259. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1982.04290030001001

Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124, 1–38. https://doi.org/10.1196/annals.1440.011

Buckner, R. L., & DiNicola, L. M. (2019). The brain's default network: updated anatomy, physiology and evolving insights. *Nature reviews. Neuroscience*, 20(10), 593–608. https://doi.org/10.1038/s41583-019-0212-7

Bugarski-Kirola, D., Iwata, N., Sameljak, S., Reid, C., Blaettler, T., Millar, L., … Kapur, S. (2016). Efficacy and safety of adjunctive bitopertin versus placebo in patients with suboptimally controlled symptoms of schizophrenia treated with antipsychotics: results from three phase 3, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre studies in the SearchLyte clinical trial programme. *The lancet. Psychiatry*, 3(12), 1115–1128. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30344-3

Buka, S. L., Tsuang, M. T., & Lipsitt, L. P. (1993). Pregnancy/delivery complications and psychiatric diagnosis. A prospective study. *Archives of general psychiatry*, 50(2), 151–156. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1993.01820140077009

Callicott, J. H., Bertolino, A., Mattay, V. S., Langheim, F. J., Duyn, J., Coppola, R., …Weinberger, D. R. (2000). Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cerebral cortex* (New York, N.Y. : 1991), 10(11), 1078–1092. https://doi.org/10.1093/cercor/10.11.1078

Callicott, J. H., Mattay, V. S., Verchinski, B. A., Marenco, S., Egan, M. F., & Weinberger, D. R. (2003). Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. *The American journal of psychiatry*, 160(12), 2209–2215. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.12.2209

Cannon, T. D., Bearden, C. E., Hollister, J. M., Rosso, I. M., Sanchez, L. E., & Hadley, T. (2000). Childhood cognitive functioning in schizophrenia patients and their unaffected siblings: a prospective cohort study. *Schizophrenia bulletin*, 26(2), 379–393. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033460

Carbon, M., Kane, J. M., Leucht, S., & Correll, C. U. (2018). Tardive dyskinesia risk with first- and second-generation antipsychotics in comparative randomized controlled trials: a meta-analysis. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 17(3), 330–340. https://doi.org/10.1002/wps.20579

Catts, V. S., Lai, Y. L., Weickert, C. S., Weickert, T. W., & Catts, S. V. (2016). A quantitative review of the postmortem evidence for decreased cortical N-methyl-D-aspartate receptor expression levels in schizophrenia: How can we link molecular abnormalities to mismatch negativity deficits?. *Biological psychology*, 116, 57–67. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2015.10.013

Chambliss, K. L., Gray, R. G., Rylance, G., Pollitt, R. J., & Gibson, K. M. (2000). Molecular characterization of methylmalonate semialdehyde dehydrogenase deficiency. *Journal of inherited metabolic disease*, 23(5), 497–504. https://doi.org/10.1023/a:1005616315087

Chang, J. Y., Martin, P., Bernasconi, R., & Braun, D. G. (1981). High-sensitivity amino acid analysis: measurement of amino acid neurotransmitter in mouse brain. *FEBS letters*, 132(1), 117–120. https://doi.org/10.1016/0014-5793(81)80441-3

Chen, Z., Wu, J., Baker, G. B., Parent, M., & Dovichi, N. J. (2001). Application of capillary electrophoresis with laser-induced fluorescence detection to the determination of biogenic amines and amino acids in brain microdialysate and homogenate samples. *Journal of chromatography*. A, 914(1-2), 293–298. https://doi.org/10.1016/s0021-9673(01)00539-8

Chesney, R. W., Zelikovic, I., Dabbagh, S., Friedman, A., & Lippincott, S. (1988). Development of beta-amino acid transport in the kidney. *The Journal of experimental zoology*, 248(1), 25–32. https://doi.org/10.1002/jez.1402480105

Choquet, D., & Korn, H. (1988). Does beta-alanine activate more than one chloride channel associated receptor?. *Neuroscience letters*, 84(3), 329–334. https://doi.org/10.1016/0304-3940(88)90530-7

Christensen H. N. (1964). Relatıons In The Transport Of Beta-Alanıne And The Alpha-Amıno Acıds In The Ehrlıch Cell. *The Journal of biological chemistry*, 239, 3584–3589.

Christensen, H. N., Hess, B., & Riggs, T. R. (1954). Concentration of taurine, beta-alanine, and triiodothyronine by ascites carcinoma cells. *Cancer research*, 14(2), 124–127.

Creese, I., Burt, D. R., & Snyder, S. H. (1976). Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science* (New York, N.Y.), 192(4238), 481–483. https://doi.org/10.1126/science.3854

Cronan J. E., Jr (1980). Beta-alanine synthesis in Escherichia coli. *Journal of bacteriology*, 141(3), 1291–1297. https://doi.org/10.1128/jb.141.3.1291-1297.1980

Cummins, C. J., Glover, R. A., & Sellinger, O. Z. (1982). Beta-alanine uptake is not a marker for brain astroglia in culture. *Brain research*, 239(1), 299–302. https://doi.org/10.1016/0006-8993(82)90856-3

Cunningham Owens, D. (2014). A Guide to the Extrapyramidal Side-Effects of Antipsychotic Drugs (2nd ed.). *Cambridge: Cambridge University Press*. doi:10.1017/CBO9781139149112

Cunningham Owens, D. G., & Johnstone, E. C. (1980). The disabilities of chronic schizophrenia--their nature and the factors contributing to their development. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 136, 384–395. https://doi.org/10.1192/bjp.136.4.384

Curtis, D. R., Duggan, A. W., Felix, D., Johnston, G. A., & McLennan, H. (1971). Antagonism between bicuculline and GABA in the cat brain. *Brain research*, 33(1), 57–73. https://doi.org/10.1016/0006-8993(71)90305-2

Curtis, D. R., Hösli, L., Johnston, G. A., & Johnston, I. H. (1968). The hyperpolarization of spinal motoneurones by glycine and related amino acids. *Experimental brain research*, 5(3), 235–258. https://doi.org/10.1007/BF00238666

Daniel, R. L., Osbaldeston, N. J., & McCormack, J. G. (1992). Activation by anserine and inhibition by carnosine of Ca(2+)-uptake by mammalian mitochondria. *Biochemical Society transactions*, 20(2), 131S. https://doi.org/10.1042/bst020131s

DeFeudis, F. V., & Martin del Rio, R. (1977). Is beta-alanine an inhibitory neurotransmitter?. *General pharmacology*, 8(3), 177–180. https://doi.org/10.1016/0306-3623(77)90046-5

DeFeudis, F. V., Muñoz, O., Moya, M. F., Latorre, A., & Fando, J. L. (1977). High-affinity, Na+-independent, strychnine-sensitive binding sites for beta-alanine in a synaptosome-enriched beta-alanine in a synaptosome-enriched fraction of rat CNS. *General pharmacology*, 8(5-6), 311–314. https://doi.org/10.1016/0306-3623(77)90005-2

DeFeudis, F. V., Orensanz Munoz, L. M., Vidal, M. A., Corrochano, G., & Sanchez del Alamo, M. S. (1978). Substrate-specificity of "high-affinity", Na+ -independent binding of beta-alanine to cerebral synaptosomal-mitochondrial fractions. *General pharmacology*, 9(5), 341–345. https://doi.org/10.1016/0306-3623(78)90073-3

del Rio, R. M., Orensanz Muñoz, L. M., & DeFeudis, F. V. (1977). Contents of beta-alanine and gamma-aminobutyric acid in regions of rat CNS. *Experimental brain research*, 28(3-4), 225–227. https://doi.org/10.1007/BF00235704

Di Forti, M., Quattrone, D., Freeman, T. P., Tripoli, G., Gayer-Anderson, C., Quigley, H., … EU-GEI WP2 Group (2019). The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. *The lancet. Psychiatry*, 6(5), 427–436. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30048-3

Done, D. J., Johnstone, E. C., Frith, C. D., Golding, J., Shepherd, P. M., & Crow, T. J. (1991). Complications of pregnancy and delivery in relation to psychosis in adult life: data from the British perinatal mortality survey sample. *BMJ (Clinical research ed.)*, 302(6792), 1576–1580. https://doi.org/10.1136/bmj.302.6792.1576

Dreher, J. C., Koch, P., Kohn, P., Apud, J., Weinberger, D. R., & Berman, K. F. (2012). Common and differential pathophysiological features accompany comparable cognitive impairments in medication-free patients with schizophrenia and in healthy aging subjects. *Biological psychiatry*, 71(10), 890–897. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.01.002

Drescher, M. J., Medina, J. E., & Drescher, D. G. (1981). High-resolution analysis of physiological amino acids and related compounds in ten-microliter samples of guinea pig perilymph by the use of high-performance liquid chromatography. *Analytical biochemistry*, 116(2), 280–286. https://doi.org/10.1016/0003-2697(81)90357-2

Driver, D. I., Thomas, S., Gogtay, N., & Rapoport, J. L. (2020). Childhood-Onset Schizophrenia and Early-onset Schizophrenia Spectrum Disorders: An Update. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*, 29(1), 71–90. https://doi.org/10.1016/j.chc.2019.08.01

Dunlop, J., & Brandon, N. J. (2015). Schizophrenia drug discovery and development in an evolving era: are new drug targets fulfilling expectations?. *Journal of psychopharmacology* (Oxford, England), 29(2), 230–238. https://doi.org/10.1177/0269881114565806

Dunnett, M., & Harris, R. C. (1999). Influence of oral beta-alanine and L-histidine supplementation on the carnosine content of the gluteus medius. Equine veterinary journal. *Supplement*, (30), 499–504. https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1999.tb05273.x

E Bleuler Dementia praecox or the group of schizophrenias *International Universities Press, New York*, NY (1950)

Egerton, A., Chaddock, C. A., Winton-Brown, T. T., Bloomfield, M. A., Bhattacharyya, S., Allen, P., … Howes, O. D. (2013). Presynaptic striatal dopamine dysfunction in people at ultra-high risk for psychosis: findings in a second cohort. *Biological psychiatry*, 74(2), 106–112. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.11.017

Ehinger B. (1972). Cellular location of the uptake of some amino acids into the rabbit retina. *Brain research*, 46, 297–311. https://doi.org/10.1016/0006-8993(72)90021-2

Ehinger, B., & Lindberg-Bauer, B. (1976). Light-evoked release of glycine from cat and rabbit retina. *Brain research*, 113(3), 535–549. https://doi.org/10.1016/0006-8993(76)90055-x

E Kraepelin Dementia praecox and paraphrenia Livingstone, Edinburgh (1919)

Elkis H. (2007). Treatment-resistant schizophrenia. *The Psychiatric clinics of North America*, 30(3), 511–533. https://doi.org/10.1016/j.psc.2007.04.001

Enz R. (2001). GABA(C) receptors: a molecular view. *Biological chemistry*, 382(8), 1111–1122. https://doi.org/10.1515/BC.2001.141

Ericson, M., Clarke, R. B., Chau, P., Adermark, L., & Söderpalm, B. (2010). beta-Alanine elevates dopamine levels in the rat nucleus accumbens: antagonism by strychnine. *Amino acids*, 38(4), 1051–1055. https://doi.org/10.1007/s00726-009-0313-0

Fendt, M., Li, L., & Yeomans, J. S. (2001). Brain stem circuits mediating prepulse inhibition of the startle reflex. *Psychopharmacology*, 156(2-3), 216–224. https://doi.org/10.1007/s002130100794

Fett, AJ., Lemmers-Jansen, ILJ., Krabbendam, L.,(2019) Psychosis and urbanicity: a review of the recent literature from epidemiology to neurourbanism. *Curr Opin Psychiatry*.May;32(3):232-241. doi: 10.1097/YCO.0000000000000486.

Ferraro, T. N., & Hare, T. A. (1985). Free and conjugated amino acids in human CSF: influence of age and sex. *Brain research*, 338(1), 53–60. https://doi.org/10.1016/0006-8993(85)90247-1

Fleisher, L. D., Rassin, D. K., Wisniewski, K., & Salwen, H. R. (1980). Carnosinase deficiency: a new variant with high residual activity. *Pediatric research*, 14(4 Pt 1), 269–271. https://doi.org/10.1203/00006450-198004000-00001

Foussias, G., Agid, O., Fervaha, G., & Remington, G. (2014). Negative symptoms of schizophrenia: clinical features, relevance to real world functioning and specificity versus other CNS disorders. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 24(5), 693–709. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.10.017

Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., & Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(27), 9673–9678. https://doi.org/10.1073/pnas.0504136102

Frankle, W. G., Paris, J., Himes, M., Mason, N. S., Mathis, C. A., & Narendran, R. (2018). Amphetamine-Induced Striatal Dopamine Release Measured With an Agonist Radiotracer in Schizophrenia. *Biological psychiatry*, 83(8), 707–714. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.11.032

Fusar-Poli, P., Cappucciati, M., De Micheli, A., Rutigliano, G., Bonoldi, I., Tognin, S.,… McGuire, P. (2017). Diagnostic and Prognostic Significance of Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms (BLIPS) in Individuals at Ultra High Risk.*Schizophreniabulletin*,43(1),48–56. https://doi.org/10.1093/schbul/sbw151

Gaebel, W., & Zielasek, J. (2015). Schizophrenia in 2020: Trends in diagnosis and therapy. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 69(11), 661–673. https://doi.org/10.1111/pcn.12322

Gallant, S., Semyonova, M., & Yuneva, M. (2000). Carnosine as a potential anti-senescence drug. *Biochemistry*. Biokhimiia, 65(7), 866–868.

Geiger, A., & Yamasaki, S. (1956). Cytidine and uridine requirement of the brain. *Journal of neurochemistry*, 1(2), 93–100. https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1956.tb12059.x

Gilmour, G., Dix, S., Fellini, L., Gastambide, F., Plath, N., Steckler, T., … Tricklebank, M. (2012). NMDA receptors, cognition and schizophrenia--testing the validity of the NMDA receptor hypofunction hypothesis. *Neuropharmacology*, 62(3), 1401–1412. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.03.015

Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(1), 253–258. https://doi.org/10.1073/pnas.0135058100

Grove, J., Schechter, P. J., Tell, G., Koch-Weser, J., Sjoerdsma, A., Warter, J. M., Marescaux, C., & Rumbach, L. (1981). Increased gamma-aminobutyric acid (GABA), homocarnosine and beta-alanine in cerebrospinal fluid of patients treated with gamma-vinyl GABA (4-amino-hex-5-enoic acid). *Life sciences*, 28(21), 2431–2439. https://doi.org/10.1016/0024-3205(81)90511-7

Gusnard, D. A., Raichle, M. E., & Raichle, M. E. (2001). Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nature reviews. Neuroscience*, 2(10), 685–694. https://doi.org/10.1038/35094500

Haatveit, B., Jensen, J., Alnæs, D., Kaufmann, T., Brandt, C. L., Thoresen, C., … Westlye, L. T. (2016). Reduced load-dependent default mode network deactivation across executive tasks in schizophrenia spectrum disorders. NeuroImage. *Clinical*, 12, 389–396. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.08.012

Haddad, P. M., & Correll, C. U. (2018). The acute efficacy of antipsychotics in schizophrenia: a review of recent meta-analyses. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 8(11), 303–318. https://doi.org/10.1177/2045125318781475

Häfner, H., Maurer, K., Löffler, W., an der Heiden, W., Munk-Jørgensen, P., Hambrecht, M., & Riecher-Rössler, A. (1998). The ABC Schizophrenia Study: a preliminary overview of the results. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 33(8), 380–386. https://doi.org/10.1007/s001270050069

Haijma, S. V., Van Haren, N., Cahn, W., Koolschijn, P. C., Hulshoff Pol, H. E., & Kahn, R. S. (2013). Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophrenia bulletin*, 39(5), 1129–1138. https://doi.org/10.1093/schbul/sbs118

Hannestad, U., Theodorsson, E., & Evengård, B. (2007). beta-Alanine and gamma-aminobutyric acid in chronic fatigue syndrome. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 376(1-2), 23–29. https://doi.org/10.1016/j.cca.2006.07.004

Harris, R. C., Tallon, M. J., Dunnett, M., Boobis, L., Coakley, J., Kim, H. J., … Wise, J. A. (2006). The absorption of orally supplied beta-alanine and its effect on muscle carnosine synthesis in human vastus lateralis. *Amino acids*, 30(3), 279–289. https://doi.org/10.1007/s00726-006-0299-9

Harrison P. J. (1999). The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain : a journal of neurology*, 122 (Pt 4), 593–624. https://doi.org/10.1093/brain/122.4.593

Harvey P. D. (2014). What is the evidence for changes in cognition and functioning over the lifespan in patients with schizophrenia?. *The Journal of clinical psychiatry*, 75 Suppl 2, 34–38. https://doi.org/10.4088/JCP.13065su1.08

Hayaishi, O., Nıshızuka, Y., Tatıbana, M., Takeshıta, M., & Kuno, S. (1961). Enzymatic studies on the metabolism of beta-alanine. *The Journal of biological chemistry*, 236, 781–790.

Heaton, R. K., Baade, L. E., & Johnson, K. L. (1978). Neuropsychological test results associated with psychiatric disorders in adults. *Psychological bulletin*, 85(1), 141–162.

Heinrichs, R. W., & Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12(3), 426–445. https://doi.org/10.1037//0894-4105.12.3.426

Henke, H., Schenker, T. M., & Cuénod, M. (1976). Uptake of neurotransmitter candidates by pigeon optic tectum. *Journal of neurochemistry*, 26(1), 125–130.

Hietala, J., Syvälahti, E., Vilkman, H., Vuorio, K., Räkköläinen, V., Bergman, J., … Salokangas, R. K. (1999). Depressive symptoms and presynaptic dopamine function in neuroleptic-naive schizophrenia. *Schizophrenia research*, 35(1), 41–50. https://doi.org/10.1016/s0920-9964(98)00113-3

Hill M. (2015). Perspective: Be clear about the real risks. *Nature*, 525(7570), S14.https://doi.org/10.1038/525S14a

Hjorthøj, C., Stürup, A. E., McGrath, J. J., & Nordentoft, M. (2017). Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *The lancet. Psychiatry*, 4(4), 295–301. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30078-0

Ho, B. C., Andreasen, N. C., Ziebell, S., Pierson, R., & Magnotta, V. (2011). Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 68(2), 128–137. https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.199

Hor, K., & Taylor, M. (2010). Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *Journal of psychopharmacology* (Oxford, England), 24(4 Suppl), 81–90. https://doi.org/10.1177/1359786810385490

Horikoshi, T., Asanuma, A., Yanagisawa, K., Anzai, K., & Goto, S. (1988). Taurine and beta-alanine act on both GABA and glycine receptors in Xenopus oocyte injected with mouse brain messenger RNA. *Brain research*, 464(2), 97–105. https://doi.org/10.1016/0169-328x(88)90002-2

Horning, M. S., Blakemore, L. J., & Trombley, P. Q. (2000). Endogenous mechanisms of neuroprotection: role of zinc, copper, and carnosine. *Brain research*, 852(1), 56–61. https://doi.org/10.1016/s0006-8993(99)02215-5

Howes, O. D., Montgomery, A. J., Asselin, M. C., Murray, R. M., Valli, I., Tabraham, P., … Grasby, P. M. (2009). Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 66(1), 13–20. https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2008.514

Hu, M. L., Zong, X. F., Mann, J. J., Zheng, J. J., Liao, Y. H., Li, Z. C., …Tang, J. S. (2017). A Review of the Functional and Anatomical Default Mode Network in Schizophrenia. *Neuroscience bulletin*, 33(1), 73–84. https://doi.org/10.1007/s12264-016-0090-1

Ingvar, D. H., & Franzén, G. (1974). Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 50(4), 425–462. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1974.tb09707.x

International Schizophrenia Consortium (2008). Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature*, 455(7210), 237–241. https://doi.org/10.1038/nature07239

Itouji, A., Sakai, N., Tanaka, C., & Saito, N. (1996). Neuronal and glial localization of two GABA transporters (GAT1 and GAT3) in the rat cerebellum. *Brain research*. Molecular brain research, 37(1-2), 309–316. https://doi.org/10.1016/0169-328x(95)00342-p

Iversen, L. L., & Johnston, G. A. (1971). GABA uptake in rat central nervous system: comparison of uptake in slices and homogenates and the effects of some inhibitors. *Journal of neurochemistry*, 18(10), 1939–1950. https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1971.tb09600.x

Jablensky A. (1997). The 100-year epidemiology of schizophrenia. *Schizophrenia research*, 28(2-3), 111–125. https://doi.org/10.1016/s0920-9964(97)85354-6

Jablensky, A., Sartorius, N., Ernberg, G., Anker, M., Korten, A., Cooper, J. E,…Bertelsen, A. (1992). Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. Psychological medicine. *Monograph supplement*, 20, 1–97. https://doi.org/10.1017/s0264180100000904

Jauhar, S., Johnstone, M., & McKenna, P. J. (2022). Schizophrenia. *Lancet* (London, England), 399(10323), 473–486. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01730-X

Jauhar, S., McKenna, P. J., Radua, J., Fung, E., Salvador, R., & Laws, K. R. (2014). Cognitive-behavioural therapy for the symptoms of schizophrenia: systematic review and meta-analysis with examination of potential bias. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 204(1), 20–29. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.116285

Jauhar, S., McCutcheon, R., Borgan, F., Veronese, M., Nour, M., Pepper, F., … Howes, O. D. (2018). The relationship between cortical glutamate and striatal dopamine in first-episode psychosis: a cross-sectional multimodal PET and magnetic resonance spectroscopy imaging study. *The lancet. Psychiatry*, 5(10), 816–823. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30268-2

Javitt, D. C., & Zukin, S. R. (1991). Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *The American journal of psychiatry*, 148(10), 1301–1308. https://doi.org/10.1176/ajp.148.10.1301

Javitt, D. C., Zukin, S. R., Heresco-Levy, U., & Umbricht, D. (2012). Has an angel shown the way? Etiological and therapeutic implications of the PCP/NMDA model of schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 38(5), 958–966. https://doi.org/10.1093/schbul/sbs069

Jessen H. (1994). Taurine and beta-alanine transport in an established human kidney cell line derived from the proximal tubule. *Biochimica et biophysica acta*, 1194(1), 44–52. https://doi.org/10.1016/0005-2736(94)90201-1

Johns, L. C., & van Os, J. (2001). The continuity of psychotic experiences in the general population. *Clinical psychology review*, 21(8), 1125–1141. https://doi.org/10.1016/s0272-7358(01)00103-9

Johnstone, E. C., Crow, T. J., Frith, C. D., Carney, M. W., & Price, J. S. (1978). Mechanism of the antipsychotic effect in the treatment of acute schizophrenia. *Lancet (London, England)*, 1(8069), 848–851. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(78)90193-9

Johnstone, E. C., Crow, T. J., Frith, C. D., Husband, J., & Kreel, L. (1976). Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet (London, England)*, 2(7992), 924–926. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(76)90890-4

Jones, P. B., Rantakallio, P., Hartikainen, A. L., Isohanni, M., & Sipila, P. (1998). Schizophrenia as a long-term outcome of pregnancy, delivery, and perinatal complications: a 28-year follow-up of the 1966 north Finland general population birth cohort. *The American journal of psychiatry*, 155(3), 355–364. https://doi.org/10.1176/ajp.155.3.355

Jones, P., Rodgers, B., Murray, R., & Marmot, M. (1994). Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet (London, England)*, 344(8934), 1398–1402. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)90569-x

Jongsma, H. E., Turner, C., Kirkbride, J. B., & Jones, P. B. (2019). International incidence of psychotic disorders, 2002-17: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Public health*, 4(5), e229–e244. https://doi.org/10.1016/S2468-2667(19)30056-8

Jursky, F., & Nelson, N. (1999). Developmental expression of the neurotransmitter transporter GAT3. *Journal of neuroscience research*, 55(3), 394–399. https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4547(19990201)55:3<394::AID-JNR14>3.0.CO;2-E

Kalyankar, G. D., & Meister, A. (1959). Enzymatic synthesis of carnosine and related beta-alanyl and gamma-aminobutyryl peptides. *The Journal of biological chemistry*, 234, 3210–3218.

Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J., & Meltzer, H. (1988). Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Archives of general psychiatry*, 45(9), 789–796. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800330013001

Katthagen, T., Kaminski, J., Heinz, A., Buchert, R., & Schlagenhauf, F. (2020). Striatal Dopamine and Reward Prediction Error Signaling in Unmedicated Schizophrenia Patients. *Schizophrenia bulletin*, 46(6), 1535–1546. https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa055

Kendler K. S. (2016). Phenomenology of Schizophrenia and the Representativeness of Modern Diagnostic Criteria. *JAMA psychiatry*, 73(10), 1082–1092. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.1976

Khandaker, G. M., Barnett, J. H., White, I. R., & Jones, P. B. (2011). A quantitative meta-analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia. *Schizophrenia research*, 132(2-3), 220–227. https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.06.017

Kihara, M., Misu, Y., & Kubo, T. (1988). GABA transaminase inhibitors enhance the release of endogenous GABA but decrease the release of beta-alanine evoked by electrical stimulation of slices of the rat medulla oblongata. *Life sciences*, 42(19), 1817–1824. https://doi.org/10.1016/0024-3205(88)90019-7

Kirkbride, J. B., Errazuriz, A., Croudace, T. J., Morgan, C., Jackson, D., Boydell, J., Murray, R. M., & Jones, P. B. (2012). Incidence of schizophrenia and other psychoses in England, 1950-2009: a systematic review and meta-analyses. *PloS one*, 7(3), e31660. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031660

Koblan, K. S., Kent, J., Hopkins, S. C., Krystal, J. H., Cheng, H., Goldman, R., & Loebel, A. (2020). A Non-D2-Receptor-Binding Drug for the Treatment of Schizophrenia. *The New England journal of medicine*, 382(16), 1497–1506. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911772

Koch, M., & Schnitzler, H. U. (1997). The acoustic startle response in rats--circuits mediating evocation, inhibition and potentiation. *Behavioural brain research*, 89(1-2), 35–49. https://doi.org/10.1016/s0166-4328(97)02296-1

Komura, J., Tamai, I., Senmaru, M., Terasaki, T., Sai, Y., & Tsuji, A. (1996). Sodium and chloride ion-dependent transport of beta-alanine across the blood-brain barrier. *Journal of neurochemistry*, 67(1), 330–335. https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1996.67010330.x

Komura, J., Tamai, I., Senmaru, M., Terasaki, T., Sai, Y., & Tsuji, A. (1997). Brain-to-blood active transport of beta-alanine across the blood-brain barrier. *FEBS letters*, 400(1), 131–135. https://doi.org/10.1016/s0014-5793(96)01366-x

Kontro P. (1982). Effects of cations on taurine, hypotaurine, and GABA uptake in mouse brain slices. *Neurochemical research*, 7(11), 1391–1401. https://doi.org/10.1007/BF00966068

Kontro P. (1983). beta-Alanine uptake by mouse brain slices. *Neuroscience*, 8(1), 153–159. https://doi.org/10.1016/0306-4522(83)90034-9

Kontro, P., & Oja, S. S. (1978). Sodium dependence of taurine uptake in rat brain synaptosomes. *Neuroscience*, 3(8), 761–765. https://doi.org/10.1016/0306-4522(78)90072-6

Kremen, W. S., Seidman, L. J., Faraone, S. V., Toomey, R., & Tsuang, M. T. (2000). The paradox of normal neuropsychological function in schizophrenia. *Journal of abnormal psychology*, 109(4), 743–752. https://doi.org/10.1037//0021-843x.109.4.743

Krishtal, O. A., Osipchuk YuV, & Vrublevsky, S. V. (1988). Properties of glycine-activated conductances in rat brain neurones. *Neuroscience letters*, 84(3), 271–276. https://doi.org/10.1016/0304-3940(88)90519-8

Kupiecki, F. P., & Coon, M. J. (1957). The enzymatic synthesis of beta-aminoisobutyrate, a product of valine metabolism, and of beta-alanine, a product of beta-hydroxypropionate metabolism. *The Journal of biological chemistry*, 229(2), 743–754.

Lajtha, A., & Marks, N. (1969). Dynamics and significance of cerebral protein metabolism. *Diseases of the nervous system*, 30(2), 36–43.

Laruelle, M., Abi-Dargham, A., van Dyck, C. H., Gil, R., D'Souza, C. D., Erdos, J., … Innis, R. B. (1996). Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(17), 9235–9240. https://doi.org/10.1073/pnas.93.17.9235

Laube, B., Langosch, D., Betz, H., & Schmieden, V. (1995). Hyperekplexia mutations of the glycine receptor unmask the inhibitory subsite for beta-amino-acids. *Neuroreport*, 6(6), 897–900. https://doi.org/10.1097/00001756-199504190-00018

Lawrie, S. M., Whalley, H. C., Abukmeil, S. S., Kestelman, J. N., Donnelly, L., Miller, … Johnstone, E. C. (2001). Brain structure, genetic liability, and psychotic symptoms in subjects at high risk of developing schizophrenia. *Biological psychiatry*, 49(10), 811–823. https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)01117-3

Lehmann, A., & Hansson, E. (1987). Amino acid content in astroglial primary cultures from different brain regions during cultivation. *Neurochemical research*, 12(9), 797–800. https://doi.org/10.1007/BF00971518

Leppik, L., Kriisa, K., Koido, K., Koch, K., Kajalaid, K., Haring, L., … Zilmer, M. (2018). Profiling of Amino Acids and Their Derivatives Biogenic Amines Before and After Antipsychotic Treatment in First-Episode Psychosis. *Frontiers in psychiatry*, 9, 155. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.0015

Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., Engel, R. R., Li, C., & Davis, J. M. (2009). Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 373(9657), 31–41. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61764-X

Lewandowski, K. E., Cohen, B. M., & Ongur, D. (2011). Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychological medicine*, 41(2), 225–241. https://doi.org/10.1017/S0033291710001042

Lichtenstein, P., Yip, B. H., Björk, C., Pawitan, Y., Cannon, T. D., Sullivan, P. F., & Hultman, C. M. (2009). Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet (London, England)*, 373(9659), 234–239. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60072-6

Li, C. R., Chung, Y. C., Park, T. W., Yang, J. C., Kim, K. W., Lee, K. H., & Hwang, I. K. (2009). Clozapine-induced tardive dyskinesia in schizophrenic patients taking clozapine as a first-line antipsychotic drug. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 10(4 Pt 3), 919–924. https://doi.org/10.1080/15622970802481895

Liddle P. F. (1987). The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 151, 145–151. https://doi.org/10.1192/bjp.151.2.145

Lindström, L. H., Gefvert, O., Hagberg, G., Lundberg, T., Bergström, M., Hartvig, P., & Långström, B. (1999). Increased dopamine synthesis rate in medial prefrontal cortex and striatum in schizophrenia indicated by L-(beta-11C) DOPA and PET. *Biological psychiatry*, 46(5), 681–688. https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00109-2

Linscott, R. J., & van Os, J. (2013). An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. *Psychological medicine*, 43(6), 1133–1149. https://doi.org/10.1017/S0033291712001626

Liu, Q. R., López-Corcuera, B., Mandiyan, S., Nelson, H., & Nelson, N. (1993). Molecular characterization of four pharmacologically distinct gamma-aminobutyric acid transporters in mouse brain [corrected]. *The Journal of biological chemistry*, 268(3), 2106–2112.

Logan, W. J., & Snyder, S. H. (1972). High affinity uptake systems for glycine, glutamic and aspaspartic acids in synaptosomes of rat central nervous tissues. *Brain research*, 42(2), 413–431. https://doi.org/10.1016/0006-8993(72)90540-9

Lundgren, S., Andersen, B., Piskur, J., & Dobritzsch, D. (2007). Crystallization and preliminary X-ray data analysis of beta-alanine synthase from Drosophila melanogaster. *Acta crystallographica*. Section F, Structural biology and crystallization communications, 63(Pt 10), 874–877. https://doi.org/10.1107/S1744309107042984

MacCabe, J. H., Brébion, G., Reichenberg, A., Ganguly, T., McKenna, P. J., Murray, R. M., & David, A. S. (2012). Superior intellectual ability in schizophrenia:neuropsychological characteristics. *Neuropsychology*, 26(2), 181–190. https://doi.org/10.1037/a0026376

Malhotra, D., & Sebat, J. (2012). CNVs: harbingers of a rare variant revolution in psychiatric genetics. *Cell*, 148(6), 1223–1241. https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.039

Mannell, M. V., Franco, A. R., Calhoun, V. D., Cañive, J. M., Thoma, R. J., & Mayer, A. R.(2010). Resting state and task-induced deactivation: A methodological comparison in patients with schizophrenia and healthy controls. *Human brain mapping*, 31(3), 424–437. https://doi.org/10.1002/hbm.20876

Marconi, A., Di Forti, M., Lewis, C. M., Murray, R. M., & Vassos, E. (2016). Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. *Schizophrenia bulletin*, 42(5), 1262–1269. https://doi.org/10.1093/schbul/sbw003

Martin, D. L., & Smith, A. A., 3rd (1972). Ions and the transport of gamma-aminobutyric acid by synaptosomes. *Journal of neurochemistry*, 19(3), 841–855. https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1972.tb01398.x

Marwaha, S., & Johnson, S. (2004). Schizophrenia and employment - a review. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 39(5), 337–349. https://doi.org/10.1007/s00127-004-0762-4

Marwaha, S., Johnson, S., Bebbington, P., Stafford, M., Angermeyer, M. C., Brugha, T., … Toumi, M. (2007). Rates and correlates of employment in people with schizophrenia in the UK, France and Germany. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 191, 30–37. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.105.020982

Mathers, D. A., McCarthy, S. M., Cooke, J. E., Ghavanini, A. A., & Puil, E. (2009). Effects of the beta-amino acid antagonist TAG on thalamocortical inhibition. *Neuropharmacology*, 56(8), 1097–1105. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2009.03.008

Matheson, S. L., Shepherd, A. M., Pinchbeck, R. M., Laurens, K. R., & Carr, V. J. (2013). Childhood adversity in schizophrenia: a systematic meta-analysis. *Psychological medicine*, 43(2), 225–238. https://doi.org/10.1017/S0033291712000785

McAllister-Williams, R. H., Baldwin, D. S., Cantwell, R., Easter, A., Gilvarry, E., …Wieck, A., … endorsed by the British Association for Psychopharmacology (2017). British Association for Psychopharmacology consensus guidance on the use of psychotropic medication preconception, in pregnancy and postpartum 2017. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 31(5), 519–552. https://doi.org/10.1177/0269881117699361

McCutcheon, R., Beck, K., Jauhar, S., & Howes, O. D. (2018). Defining the Locus of Dopaminergic Dysfunction in Schizophrenia: A Meta-analysis and Test of the Mesolimbic Hypothesis. *Schizophrenia bulletin*, 44(6), 1301–1311. https://doi.org/10.1093/schbul/sbx180

McDonald, J. W., Penney, J. B., Johnston, M. V., & Young, A. B. (1990). Characterization and regional distribution of strychnine-insensitive [3H]glycine binding sites in rat brain by quantitative receptor autoradiography. *Neuroscience*, 35(3), 653–668. https://doi.org/10.1016/0306-4522(90)90336-3

McGrath, J. J., Saha, S., Al-Hamzawi, A., Alonso, J., Bromet, E. J., Bruffaerts, R., … Kessler, R. C. (2015). Psychotic Experiences in the General Population: A Cross-National Analysis Based on 31,261 Respondents From 18 Countries. *JAMA psychiatry*, 72(7), 697–705. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0575

McGrath, J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J. (2008). Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiologic reviews*, 30, 67–76. https://doi.org/10.1093/epirev/mxn001

Meacher, M., Nutt, D., Liebling, J., Murray, R. M., & Gridley, A. (2019). Should the supply of cannabis be legalised now?. *BMJ (Clinical research ed.)*, 366, l4473. https://doi.org/10.1136/bmj.l4468

MEJ Wadsworth Birth cohort studiesP Armitage, T Colton (Eds.), *Encyclopedia of Biostatistics (2nd edn.)*, John Wiley & Sons, Hoboken, NJ (2005) 2nd edn.

Mehta, T. M., & Van Lieshout, R. J. (2017). A review of the safety of clozapine during pregnancy and lactation. *Archives of women's mental health*, 20(1), 1–9. https://doi.org/10.1007/s00737-016-0670-0

Menon, V., & Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain structure & function*, 214(5-6), 655–667. https://doi.org/10.1007/s00429-010-0262-0

Minzenberg, M. J., Laird, A. R., Thelen, S., Carter, C. S., & Glahn, D. C. (2009). Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 66(8), 811–822. https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.91

Miyamoto, Y., Balkovetz, D. F., Leibach, F. H., Mahesh, V. B., & Ganapathy, V. (1988). Na+ + Cl- -gradient-driven, high-affinity, uphill transport of taurine in human placental brush-border membrane vesicles. *FEBS letters*, 231(1), 263–267. https://doi.org/10.1016/0014-5793(88)80744-0

Mori, M., Gähwiler, B. H., & Gerber, U. (2002). Beta-alanine and taurine as endogenous agonists at glycine receptors in rat hippocampus in vitro. The *Journal of physiology*, 539(Pt 1), 191–200. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2001.013147

Møller, P., & Husby, R. (2000). The initial prodrome in schizophrenia: searching for naturalistic core dimensions of experience and behavior. *Schizophrenia bulletin*, 26(1), 217–232. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033442

Muñoz, L. M., DeFeudis, F. V., & Fando, J. L. (1977). High-affinity binding of 3H-glycine and 14C-beta-alanine to synaptosomal-mitochondrial fractions of rat CNS regions; effects of strychnine. *Neuropharmacology*, 16(7-8), 537–540. https://doi.org/10.1016/0028-3908(77)90020-x

Murphey, W. H., Lindmark, D. G., Patchen, L. I., Housler, M. E., Harrod, E. K., & Mosovich, L. (1973). Serum carnosinase deficiency concomitant with mental retardation. *Pediatric research*, 7(7), 601–606. https://doi.org/10.1203/00006450-197307000-00001

Myles, N., Myles, H., Xia, S., Large, M., Kisely, S., Galletly, C., … Siskind, D. (2018). Meta-analysis examining the epidemiology of clozapine-associated neutropenia. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 138(2), 101–109. https://doi.org/10.1111/acps.12898

Nadi, N. S., McBride, W. J., & Aprison, M. H. (1977). Distribution of several amino acids in regions of the cerebellum of the rat. *Journal of neurochemistry*, 28(2), 453–455. https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1977.tb07771.x

Nakagawa, K., & Huxtable, R. J. (1985). The anticonvulsive actions of two lipophilic taurine derivatives. *Neurochemistry international*, 7(5), 819–824. https://doi.org/10.1016/0197-0186(85)90037-3

National Collaborating Centre for Mental Health (UK). (2014). Psychosis and Schizophrenia in Adults: Treatment and Management. *National Institute for Health and Care Excellence (UK)*.

Nozaki, S., Kato, M., Takano, H., Ito, H., Takahashi, H., Arakawa, R., … Suhara, T. (2009). Regional dopamine synthesis in patients with schizophrenia using L-[beta-11C]DOPA PET. *Schizophrenia research*, 108(1-3), 78–84. https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.11.006

Ochoa, S., Usall, J., Cobo, J., Labad, X., & Kulkarni, J. (2012). Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: a comprehensive literature review. *Schizophrenia research and treatment*, 2012, 916198. https://doi.org/10.1155/2012/916198

Ogita, K., Suzuki, T., & Yoneda, Y. (1989). Strychnine-insensitive binding of [3H]glycine to synaptic membranes in rat brain, treated with Triton X-100. *Neuropharmacology*, 28(11), 1263–1270. https://doi.org/10.1016/0028-3908(89)90220-7

Olabi, B., Ellison-Wright, I., McIntosh, A. M., Wood, S. J., Bullmore, E., & Lawrie, S. M. (2011). Are there progressive brain changes in schizophrenia? A meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Biological psychiatry*, 70(1), 88–96. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.01.032

Oloyede, E., Casetta, C., Dzahini, O., Segev, A., Gaughran, F., Shergill, S., … Taylor, D. (2021). There Is Life After the UK Clozapine Central Non-Rechallenge Database. *Schizophrenia bulletin*, 47(4), 1088–1098. https://doi.org/10.1093/schbul/sbab006

Palmer, B. W., Dawes, S. E., & Heaton, R. K. (2009). What do we know about neuropsychological aspects of schizophrenia?. *Neuropsychology review*, 19(3), 365–384. https://doi.org/10.1007/s11065-009-9109-y

Parker, I., Sumikawa, K., & Miledi, R. (1988). Responses to GABA, glycine and beta-alanine induced in Xenopus oocytes by messenger RNA from chick and rat brain. Proceedings of the Royal Society of London. Series B, *Biological sciences*, 233(1271), 201–216. https://doi.org/10.1098/rspb.1988.0019

Peroutka, S. J., & Synder, S. H. (1980). Relationship of neuroleptic drug effects at brain dopamine, serotonin, alpha-adrenergic, and histamine receptors to clinical potency. *The American journal of psychiatry*, 137(12), 1518–1522. https://doi.org/10.1176/ajp.137.12.1518

Perry, T. L., Hansen, S., Berry, K., Mok, C., & Lesk, D. (1971). Free amino acids and related compounds in biopsies of human brain. *Journal of neurochemistry*, 18(3), 521–528. https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1971.tb11980.x

PH Connell Amphetamine psychosis. *Maudsley monograph number 5 Oxford University Press, London (1958)*

Pillinger, T., McCutcheon, R. A., Vano, L., Mizuno, Y., Arumuham, A., Hindley, G., … Howes, O. D. (2020). Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *The lancet. Psychiatry*, 7(1), 64–77. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30416-X

Pomarol-Clotet, E., Honey, G. D., Murray, G. K., Corlett, P. R., Absalom, A. R., Lee, M., … Fletcher, P. C. (2006). Psychological effects of ketamine in healthy volunteers. Phenomenological study. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 189, 173–179. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.105.015263

Pomarol-Clotet, E., Salvador, R., Sarró, S., Gomar, J., Vila, F., Martínez, A., … McKenna, P. J. (2008). Failure to deactivate in the prefrontal cortex in schizophrenia: dysfunction of the default mode network?. *Psychological medicine*, 38(8), 1185–1193. https://doi.org/10.1017/S0033291708003565

Powers, A. R., 3rd, Gancsos, M. G., Finn, E. S., Morgan, P. T., & Corlett, P. R. (2015). Ketamine-Induced Hallucinations. *Psychopathology*, 48(6), 376–385. https://doi.org/10.1159/000438675

Poulton, R., Caspi, A., Moffitt, T. E., Cannon, M., Murray, R., & Harrington, H. (2000). Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: a 15-year longitudinal study. *Archives of general psychiatry*, 57(11), 1053–1058. https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.11.1053

Pullan, L. M., & Powel, R. J. (1992). Comparison of binding at strychnine-sensitive (inhibitory glycine receptor) and strychnine-insensitive (N-methyl-D-aspartate receptor) glycine binding sites. *Neuroscience letters*, 148(1-2), 199–201. https://doi.org/10.1016/0304-3940(92)90838-x

Radua, J., Ramella-Cravaro, V., Ioannidis, J., Reichenberg, A., Phiphopthatsanee, N., Amir, T., Yenn Thoo, H., Oliver, D., … Fusar-Poli, P. (2018). What causes psychosis? An umbrella review of risk and protective factors. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 17(1), 49–66. https://doi.org/10.1002/wps.20490

Raichle, M. E., & Snyder, A. Z. (2007). A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *NeuroImage*, 37(4), 1083–1099. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.02.041

Rajendra, S., Lynch, J. W., Pierce, K. D., French, C. R., Barry, P. H., & Schofield, P. R. (1995). Mutation of an arginine residue in the human glycine receptor transforms beta-alanine and taurine from agonists into competitive antagonists. *Neuron*, 14(1), 169–175. https://doi.org/10.1016/0896-6273(95)90251-1

Rajendra, S., Lynch, J. W., & Schofield, P. R. (1997). The glycine receptor. *Pharmacology & therapeutics*, 73(2), 121–146. https://doi.org/10.1016/s0163-7258(96)00163-5

Reichenberg A. (2010). The assessment of neuropsychological functioning in schizophrenia. *Dialogues in clinical neuroscience*, 12(3), 383–392. https://doi.org/10.31887/DCNS.2010.12.3/areichenberg

Reichenberg, A., Caspi, A., Harrington, H., Houts, R., Keefe, R. S., … Moffitt, T. E. (2010). Static and dynamic cognitive deficits in childhood preceding adult schizophrenia: a 30-year study. *The American journal of psychiatry*, 167(2), 160–169. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09040574

Roberts, E., & Bregoff, H. M. (1953). Transamination of gamma-aminobutyric acid and beta-alanine in brain and liver. *The Journal of biological chemistry*, 201(1), 393–398.

Rosanoff, A. J., Handy, L. M., Plesset, I. R., & Brush, S. (1934). The etiology of so-called schizophrenic psychoses, with special reference to their occurrence in twins. *The American Journal of Psychiatry*, 91, 247–286. https://doi.org/10.1176/ajp.91.2.247

Roseth, S., & Fonnum, F. (1995). A study of the uptake of glutamate, gamma-aminobutyric acid (GABA), glycine and beta-alanine in synaptic brain vesicles from fish and avians. *Neuroscience letters*, 183(1-2), 62–66. https://doi.org/10.1016/0304-3940(94)11115-y

Rosso, I. M., Bearden, C. E., Hollister, J. M., Gasperoni, T. L., Sanchez, L. E., Hadley, T., & Cannon, T. D. (2000). Childhood neuromotor dysfunction in schizophrenia patients and their unaffected siblings: a prospective cohort study. *Schizophrenia bulletin*, 26(2), 367–378. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033459

Salceda R. (1980). High-affinity taurine uptake in developing retina. *Neurochemical research*, 5(5), 561–572. https://doi.org/10.1007/BF00964993

Salgado-Pineda, P., Fakra, E., Delaveau, P., McKenna, P. J., Pomarol-Clotet, E., & Blin, O. (2011). Correlated structural and functional brain abnormalities in the default mode network in schizophrenia patients. *Schizophrenia research*, 125(2-3), 101–109. https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.10.027

Samara, M. T., Dold, M., Gianatsi, M., Nikolakopoulou, A., Helfer, B., Salanti, G., & Leucht, S. (2016). Efficacy, Acceptability, and Tolerability of Antipsychotics in Treatment-Resistant Schizophrenia: A Network Meta-analysis. *JAMA psychiatry*, 73(3), 199–210. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2955

Sandberg, M., & Jacobson, I. (1981). beta-Alanine, a possible neurotransmitter in the visual system?. *Journal of neurochemistry*, 37(5), 1353–1356. https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1981.tb04691.x

Sariaslan, A., Larsson, H., D'Onofrio, B., Långström, N., Fazel, S., & Lichtenstein, P. (2015). Does population density and neighborhood deprivation predict schizophrenia? A nationwide Swedish family-based study of 2.4 million individuals. *Schizophrenia bulletin*, 41(2), 494–502. https://doi.org/10.1093/schbul/sbu105

Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511(7510), 421–427. https://doi.org/10.1038/nature13595

Schmieden, V., Kuhse, J., & Betz, H. (1993). Mutation of glycine receptor subunit creates beta-alanine receptor responsive to GABA. *Science* (New York, N.Y.), 262(5131), 256–258. https://doi.org/10.1126/science.8211147

Schneider, F. C., Royer, A., Grosselin, A., Pellet, J., Barral, F. G., Laurent, B., … Lang, F. (2011). Modulation of the default mode network is task-dependant in chronic schizophrenia patients. *Schizophrenia research*, 125(2-3), 110–117. https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.11.013

Schon, F., & Kelly, J. S. (1975). Selective uptake of (3H)beta-alanine by glia: association with glial uptake system for GABA. *Brain research*, 86(2), 243–257. https://doi.org/10.1016/0006-8993(75)90700-3

Schultz W. (2016). Dopamine reward prediction error coding. *Dialogues in clinical neuroscience*,18(1),23–32. https://doi.org/10.31887/DCNS.2016.18.1/wschultz

Scriver, C. R., Pueschel, S., & Davies, E. (1966). Hyper-beta-alaninemia associated with beta-aminoaciduria and gamma-aminobutyricaciduaia, somnolence and seizures. *The New England journal of medicine*, 274(12), 635–643. https://doi.org/10.1056/NEJM196603242741201

Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., … Greicius, M. D. (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 27(9), 2349–2356. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007

Seeman P. (1987). Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Synapse* (New York, N.Y.), 1(2), 133–152. https://doi.org/10.1002/syn.890010203

Seeman, P., Lee, T., Chau-Wong, M., & Wong, K. (1976). Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature*, 261(5562), 717–719. https://doi.org/10.1038/261717a0

Shafer, A., & Dazzi, F. (2019). Meta-analysis of the positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) factor structure. *Journal of psychiatric research*, 115, 113–120. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.05.008

Shank, R. P., & Campbell, G. L. (1984). Amino acid uptake, content, and metabolism by neuronal and glial enriched cellular fractions from mouse cerebellum. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 4(1), 58–69. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.04-01-00058.1984

Shen, W., Mennerick, S., Covey, D. F., & Zorumski, C. F. (2000). Pregnenolone sulfate modulates inhibitory synaptic transmission by enhancing GABA(A) receptor desensitization. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 20(10), 3571–3579. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-10-03571.2000

Sidhu, H. S., & Wood, J. D. (1986). Three uptake systems in synaptosomes for nipecotic acid and beta-alanine. *Neuropharmacology*, 25(5), 555–558. https://doi.org/10.1016/0028-3908(86)90183-8

Singh, T., Poterba, T., Curtis, D., Akil, H., Al Eissa, M., Barchas, J. D., … Daly, M. J. (2022). Rare coding variants in ten genes confer substantial risk for schizophrenia. *Nature*, 604(7906), 509–516. https://doi.org/10.1038/s41586-022-04556-w

Siskind, D., McCartney, L., Goldschlager, R., & Kisely, S. (2016). Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 209(5), 385–392. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.177261

Spector, R., & Johanson, C. E. (2007). Vitamin transport and homeostasis in mammalian brain: focus on Vitamins B and E. *Journal of neurochemistry*, 103(2), 425–438. https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.04773.x

Spreng, R. N., Mar, R. A., & Kim, A. S. (2009). The common neural basis of autobiographical memory, prospection, navigation, theory of mind, and the default mode: a quantitative meta-analysis. *Journal of cognitive neuroscience*, 21(3), 489–510. https://doi.org/10.1162/jocn.2008.21029

Steen, R. G., Mull, C., McClure, R., Hamer, R. M., & Lieberman, J. A. (2006). Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 188, 510–518. https://doi.org/10.1192/bjp.188.6.510

Stroup, T. S., Olfson, M., Huang, C., Wall, M. M., Goldberg, T., Devanand, D. P., & Gerhard, T. (2021). Age-Specific Prevalence and Incidence of Dementia Diagnoses Among Older US Adults With Schizophrenia. *JAMA psychiatry*, 78(6), 632–641. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.0042

Sullivan, P. F., Kendler, K. S., & Neale, M. C. (2003). Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Archives of general psychiatry*, 60(12), 1187–1192. https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.12.1187

Tallan, H. H., Moore, S., & Stein, W. H. (1954). Studies on the free amino acids and related compounds in the tissues of the cat. *The Journal of biological chemistry*, 211(2), 927–939.

Tamura, S., Nelson, H., Tamura, A., & Nelson, N. (1995). Short external loops as potential substrate binding site of gamma-aminobutyric acid transporters. *The Journal of biological chemistry*, 270(48), 28712–28715. https://doi.org/10.1074/jbc.270.48.28712

Tan, C. Y., Wainman, D., & Weaver, D. F. (2003). N-, alpha-, and beta-Substituted 3-Aminopropionic acids: design, syntheses and antiseizure activities. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 11(1), 113–121. https://doi.org/10.1016/s0968-0896(02)00330-9

Tan, H. Y., Sust, S., Buckholtz, J. W., Mattay, V. S., Meyer-Lindenberg, A., Egan, M. F., … & Callicott, J. H. (2006). Dysfunctional prefrontal regional specialization and compensation in schizophrenia. *The American journal of psychiatry*, 163(11), 1969–1977. https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1969

Tan, K. M., & Candlish, J. K. (1998). Carnosine and anserine as modulators of neutrophil function. *Clinical and laboratory haematology*, 20(4), 239–244. https://doi.org/10.1046/j.1365-2257.1998.00123.x

Tandon, R., Heckers, S., Bustillo, J., Barch, D. M., Gaebel, W., Gur, R. E., … Carpenter, W. (2013). Catatonia in DSM-5. *Schizophrenia research*, 150(1), 26–30. https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.04.034

Tebecis A. K. (1973). Studies on the identity of the optic nerve transmitter. *Brain research*, 63, 31–42. https://doi.org/10.1016/0006-8993(73)90074-7

Thwaites, D. T., McEwan, G. T., Brown, C. D., Hirst, B. H., & Simmons, N. L. (1993). Na(+)- independent, H(+)-coupled transepithelial beta-alanine absorption by human intestinal Caco-2 cell monolayers. *The Journal of biological chemistry*, 268(25), 18438–18441.

Tiedje, K. E., Stevens, K., Barnes, S., & Weaver, D. F. (2010). Beta-alanine as a small molecule neurotransmitter. *Neurochemistry international*, 57(3), 177–188. https://doi.org/10.1016/j.neuint.2010.06.001

Traut, T. W., & Loechel, S. (1984). Pyrimidine catabolism: individual characterization of the three sequential enzymes with a new assay. *Biochemistry*, 23(11), 2533–2539. https://doi.org/10.1021/bi00306a033

Tremblay, N., Warren, R., & Dykes, R. W. (1988). The effects of strychnine on neurons in cat somatosensory cortex and its interaction with the inhibitory amino acids, glycine, taurine and beta-alanine. *Neuroscience*, 26(3), 745–762. https://doi.org/10.1016/0306-4522(88)90096-6

Trubetskoy, V., Pardiñas, A. F., Qi, T., Panagiotaropoulou, G., Awasthi, S., Bigdeli, T. B., Bryois, J., …Wu, Y., Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2022). Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature*, 604(7906), 502–508. https://doi.org/10.1038/s41586-022-04434-5

Tsukada, Y., Nagata, Y., Hirano, S., & Matsutani, T. (1963). Active transport of amino acid into cerebral cortex slices. *Journal of neurochemistry*, 10, 241–256. https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1963.tb05040.x

Ungvari, G. S., Gerevich, J., Takács, R., & Gazdag, G. (2018). Schizophrenia with prominent catatonic features: A selective review. *Schizophrenia research*, 200, 77–84. https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.08.008

van Erp, T. G., Hibar, D. P., Rasmussen, J. M., Glahn, D. C., Pearlson, G. D., Andreassen, O. A., … Turner, J. A. (2016). Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Molecular psychiatry*, 21(4), 547–553. https://doi.org/10.1038/mp.2015.63

van Erp, T., Walton, E., Hibar, D. P., Schmaal, L., Jiang, W., Glahn, D. C., … Turner, J. A. (2018). Cortical Brain Abnormalities in 4474 Individuals With Schizophrenia and 5098 Control Subjects via the Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis (ENIGMA) Consortium. *Biological psychiatry*, 84(9), 644–654. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.04.023

van Gennip, A. H., Abeling, N. G., Vreken, P., & van Kuilenburg, A. B. (1997). Inborn errors of pyrimidine degradation: clinical, biochemical and molecular aspects. *Journal of inherited metabolic disease*, 20(2), 203–213. https://doi.org/10.1023/a:1005356806329

van Haren, N. E., Hulshoff Pol, H. E., Schnack, H. G., Cahn, W., Brans, R., Carati, I., … Kahn, R. S. (2008). Progressive brain volume loss in schizophrenia over the course of the illness: evidence of maturational abnormalities in early adulthood. *Biological psychiatry*, 63(1), 106–113. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.01.004

Van Kuilenburg, A. B., Stroomer, A. E., Van Lenthe, H., Abeling, N. G., & Van Gennip, A. H. (2004). New insights in dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency: a pivotal role for beta-aminoisobutyric acid?. *The Biochemical journal*, 379(Pt 1), 119–124. https://doi.org/10.1042/BJ20031463

van Os, J., Hanssen, M., Bijl, R. V., & Ravelli, A. (2000). Strauss (1969) revisited: a psychosis continuum in the general population?. *Schizophrenia research*, 45(1-2), 11–20. https://doi.org/10.1016/s0920-9964(99)00224-8

Varese, F., Smeets, F., Drukker, M., Lieverse, R., Lataster, T., Viechtbauer, W., … Bentall, R. P. (2012). Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophrenia bulletin*, 38(4), 661–671. https://doi.org/10.1093/schbul/sbs050

Ventriglio, A., Ricci, F., Magnifico, G., Chumakov, E., Torales, J., Watson, C., … Bellomo, A. (2020). Psychosocial interventions in schizophrenia: Focus on guidelines. *The International journal of social psychiatry*, 66(8), 735–747. https://doi.org/10.1177/0020764020934827

Vogel F. Schizophrenia genesis: The origins of madness. *Am J Hum Genet*. 1991 Jun;48(6):1218. PMCID: PMC1683109.

Weber M. M. (1997). Aloys Alzheimer, a coworker of Emil Kraepelin. *Journal of psychiatric research*, 31(6), 635–643. https://doi.org/10.1016/s0022-3956(97)00035-6

Weidenauer, A., Bauer, M., Sauerzopf, U., Bartova, L., Nics, L., Pfaff, S., … Willeit, M. (2020). On the relationship of first-episode psychosis to the amphetamine-sensitized state: a dopamine D2/3 receptor agonist radioligand study. *Translational psychiatry*, 10(1), 2. https://doi.org/10.1038/s41398-019-0681-5

Welham, J., Isohanni, M., Jones, P., & McGrath, J. (2009). The antecedents of schizophrenia: a review of birth cohort studies. *Schizophrenia bulletin*, 35(3), 603–623. https://doi.org/10.1093/schbul/sbn084

Wheeler D. D. (1980a). A model for GABA and glutamic acid transport by cortical synaptosomes. *Pharmacology*, 21(2), 141–152. https://doi.org/10.1159/000137426

Wheeler D. D. (1980b). Sodium dependence of GABA transport in rat hypothalamic synaptosomes. *Journal of neuroscience research*, 5(4), 323–337. https://doi.org/10.1002/jnr.490050409

Whitfield-Gabrieli, S., Thermenos, H. W., Milanovic, S., Tsuang, M. T., Faraone, S. V., McCarley, R. W., … Seidman, L. J. (2009). Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(4), 1279–1284. https://doi.org/10.1073/pnas.0809141106

Williams, M., Risley, E. A., & Totaro, J. A. (1980). Interactions of taurine and beta-alanine with central nervous system neurotransmitter receptors. *Life sciences*, 26(7), 557–560. https://doi.org/10.1016/0024-3205(80)90319-7

Wing, L., & Shah, A. (2006). A systematic examination of catatonia-like clinical pictures in autism spectrum disorders. *International review of neurobiology*, 72, 21–39. https://doi.org/10.1016/S0074-7742(05)72002-X

Winnick, R. E., & Winnick, T. (1959). Carnosineanserine synthetase of muscle. I. Preparation and properties of soluble enzyme from chick muscle. *Biochimica et biophysica acta*, 31(1), 47–55. https://doi.org/10.1016/0006-3002(59)90437-8

Wisniewski, K., Fleisher, L., Rassin, D., & Lassmann, H. (1981). Neurological disease in a child with carnosinase deficiency. *Neuropediatrics*, 12(2), 143–151. https://doi.org/10.1055/s-2008-1059647

Yoshikawa, T., Naito, Y., Tanigawa, T., Yoneta, T., Yasuda, M., Ueda, S., … Kondo, M. (1991). Effect of zinc-carnosine chelate compound (Z-103), a novel antioxidant, on acute gastric mucosal injury induced by ischemia-reperfusion in rats. *Free radical research communications*, 14(4), 289–296. https://doi.org/10.3109/10715769109088958

Yoshino, Y., & Elliott, K. A. (1970). Protein-bound amide groups in brain. *Canadian journal of biochemistry*, 48(10), 1175–1178. https://doi.org/10.1139/o70-182

Yung, A. R., & McGorry, P. D. (1996). The initial prodrome in psychosis: descriptive and qualitative aspects. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 30(5), 587–599. https://doi.org/10.3109/00048679609062654

Zafra, F., Aragon, M. C., Valdivieso, F., & Gimenez, C. (1984). beta-Alanine transport into plasma membrane vesicles derived from rat brain synaptosomes. *Neurochemical research*, 9(5), 695–707. https://doi.org/10.1007/BF00964516

Zanelli, J., Mollon, J., Sandin, S., Morgan, C., Dazzan, P., Pilecka, I., … Reichenberg, A. (2019). Cognitive Change in Schizophrenia and Other Psychoses in the Decade Following the First Episode. *The American journal of psychiatry*, 176(10), 811–819. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18091088

Zhang, J., & Slaughter, M. M. (1995). Preferential suppression of the ON pathway by GABAC receptors in the amphibian retina. *Journal of neurophysiology*, 74(4), 1583–1592. https://doi.org/10.1152/jn.1995.74.4.1583

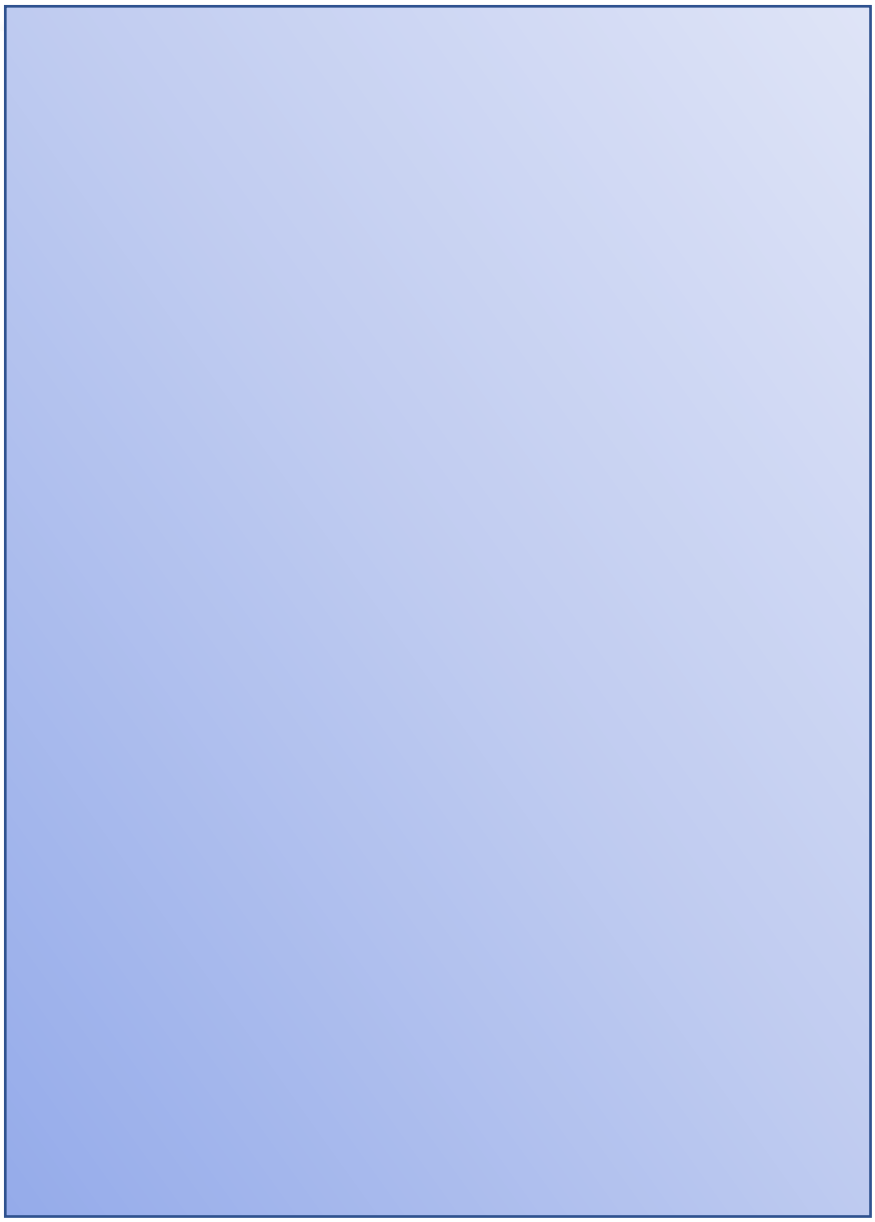
7. SİMGELER VE KISALTMALAR

AİR	Akustik irkilme refleksi
BAIBPAT	β-aminoizobutiratpiruvat aminotransferaz
BAKAT	β-alanin-α-ketoglutarat aminotransferaz
BAPAT	β-alanin-piruvat aminotransferaz
BDT	Bilişsel davranışçı terapi
dB	Desibel
DHP	Dihidropirimidinaz
DRD2	Dopamin reseptörü D2
DPD	Dihidropirimidin dehidrojenaz
GABA	γ-aminobütirik asit
GABA-T	GABA-transaminaz
GAT	GABA taşıyıcı
Ms	Milisaniye
MSS	Merkezi sinir sistemi
NMDA	N-metil-D-aspartat
OR	Odds Ratio
ÖUAİ	Ön Uyaran Aracılı İnhibisyon
PCP	Fensiklidin
UP	β-üreidopropionaz
WHO	World Health Organization

8. EKLER

EK1

Şekil 8.1 Etik kurul karar formu (Sayfa 1)



9. TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında bilgi ve tecrübesini, sabrını ve desteğini benden esirgemeyen değerli danışman hocam Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Gökhan GÖKTALAY'a,

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji ailesine katılmamda büyük destekleri olan saygıdeğer hocam Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sinan ÇAVUN'a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca desteğini her zaman hissettiğim, gerek bilimsel bilgi birikimi gerekse hayat tecrübeleri ile her zaman bana yol gösterici olan, saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Levent BÜYÜKUYSAL, Prof. Dr. Mine Sibel GÜRÜN ve Prof. Dr. M. Sertaç YILMAZ'a

Eğitimim süresince her türlü desteği veren, bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mehmet Cansev'e

Tez konumun belirlenmesinde ve hayata geçmesinde bilgi birikimi ile yol gösteren Uzm. Dr. İbrahim MAKİNECİOĞLU'na

Yüksek lisans eğitimim boyunca birlikte çalışma şansı bulduğum, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve desteklerini hiçbir zaman unutmayacağım sevgili arkadaşlarım Şule MERGEN, Vet. Hek. Y. Berkcan YANAR ve tüm Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı çalışma arkadaşlarıma,

Ve biran olsun desteğini benden esirgemeyen biricik eşim Diğdem YÖYEN ERMİŞ, canım oğlum Utku Ege Ermiş'e

Sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Erkan Ermiş
Doğum Yeri ve Tarihi : [redacted]
Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)
Lisans : Ege Üniversitesi Fen Fakültesi -Biyoloji (2003-2009)
Yüksek Lisans : Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi -Tıbbi Biyoloji (2013-2016)
: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi-Tıbbi Farmakoloji (2020- halen)
İletişim (e-posta) : [redacted]
Adres : [redacted]

Burslar ve Ödüller: Sözlü Bildiri 1.lik Ödülü. Türk Diyabet Derneği, Antalya, 22 Nisan 2018.
Arı Sütü ve İçeriğinde Bulunan 10-HDA Maddesinin Muhtemel Nöroprotektif Etkinliklerinin Sıçan Deneysel İnme Modelinde Araştırılması TUBİTAK 1001 projesi bursiyeri.

Projeler
Obezite Modeli Oluşturulan Sıçanlarda Apelin ve Apelin Reseptörü (APJ) Bursa Uludağ Üniversitesi Genel Araştırma Projesi (Araştırmacı) 2022

Arı Sütü ve İçeriğinde Bulunan 10-HDA Maddesinin Muhtemel Nöroprotektif Etkinliklerinin Sıçan Deneysel İnme Modelinde Araştırılması TUBİTAK 1001 projesi (Araştırmacı) Ekim 2020- 2022

Deneysel şizofreni modeli oluşturulmuş sıçanlarda Üridin'in etkisinin araştırılması Eylül 2020-2022

Meme kanserinin karaciğer metastazında karaciğer rezeksiyonunun immünolojik etkileri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı- Uzmanlık Tezi (Araştırmacı), Mayıs 2017-2020

Ratlarda greft bağımlı doku matriksmetalloproteinaz (MMP) ifadelenmesi, Başkent Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı (Araştırmacı), Kasım 2016

Karaciğer İskemi/Reperfüzyon Hasarı Modelinde Karaciğer ve Uzak organ Hasarında Endoplazmik Retikulum Stresinin Rolü, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı (Yüksek Lisans Tezi), Kasım 2015

in vitro Palmitik asit uygulanan Rat pankreatik beta hücrelerinde endoplazmik retikulum- mitokondriyal katlanmamış protein yanıtı, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı-TÜBİTAK 3501 Kariyer geliştirme projesi (Araştırmacı), Ekim 2016

Ventilatör ilişkili pnemonilerin önlenmesine yönelik nanoteknoloji destekli endotrakeal tüp tasarımı , Tübitak projesi (2013- Haziran 2017)

Sıçanlarda Posttravmatik Stres Bozukluğu Modelinde Oksitosin Uygulamasının Anksiyete, Depresyon ve Öğrenme-Bellek Üzerine Etkileri, Başkent Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı (Araştırmacı) (şubat 2017-mayıs 2017)

Kurkuminin Sıçan Trakea ve Mesane Düz Kası Üzerine Etkileri, Başkent Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı (Araştırmacı) Şubat 2017- Ağustos 2017)

Ön-ve Ard- Koşullamanın Sıçanlarda Barsak Anastomozundaki Etkileri (Kasım 2016-Haziran 2017)

8-OH-DPAT fiziksel morfin bağımlılığı geliştirilen farelerde kronik uyku kısıtlaması ile şiddetlenen yoksunluk belirtilerini azaltır. Başkent Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı (Araştırmacı) (Şubat 2016- Mayıs 2016)

Farelerde Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Modelinin Kognitif Bozukluk, Alzheimer Hastalığı İlişkisi, Başkent Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı (Araştırmacı) (Kasım 2014- Haziran 2015)

LPS ile İndüklenen Deneysel Sepsis Modelinde K-ATP Kanallarının Rolü, Başkent Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı (Araştırmacı) (Aralık 2014- Nisan 2015)

Farelerde uzun süre-tekrarlı koku uyaranının uzaysal bellek süreci üzerine etkisi ve bu süreçte 5-HT3 reseptörlerinin olası katkısı, Başkent Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı (Araştırmacı) (Mart 2014- Haziran 2014)

Sıçan testiküler torsiyon modelinde iskemi-reperfüzyonun neden olduğu testiküler hasar üzerine ozon tedavisi ve taurinin etkisi, Başkent Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı (Araştırmacı) , (Ocak 2014- Haziran 2014)

Sıçan Spinal Kord Hasarı Modelinde Ozon Tedavisinin Mesane Düz Kas Fonksiyonları Üzerine Etkisi, Başkent Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı (Araştırmacı) (Ocak – Mayıs 2013)

Ozon terapi parasetamol hepatotoksisitenin önlenmesinde dost mu, düşman mı? Başkent Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı (Araştırmacı) (Aralık 2012-Mayıs 2013)

Farelerde uzun süreli-tekrarlı koku uygulamasının epizodik bellek ve uzaysal bellek üzerine etkileri ve bu süreçte serotonin 5-HT4 reseptörlerinin olası katkısı, Başkent Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı (Araştırmacı) (Şubat 2013-Mayıs 2013)

Genç ve Yaşlıların Antihipertansif Bir İlaca Verdikleri Damar Yanıtı Farklı mıdır? , Başkent Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı (Araştırmacı)Kasım 2012-Mart 2013)

Sıçanlarda kronik hareket kısıtlama stresi ve doksisiklin uygulamasının izole torasik aorta preperatlarında izometrik yanıtlar üzerine etkileri, Başkent Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı (Araştırmacı) (Ocak- Eylül 2013)

C57/BL6 Farelerde Uzun Süreli Tekrarlı Koku uygulamasının Epizodik Bellek Üzerine Etkileri, Başkent Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı (Araştırmacı) (Şubat- Mayıs 2013)

Farelerde Uyku Yoksunluğu ve/veya 5-HT1A Agonisti Uygulamasının Fizyolojik Morfin Bağımlılığına Etkisi, Başkent Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı (Araştırmacı) (Kasım 2011- Nisan 2012)

Sıçanlarda Empati Kurma Davranışını Araştırmaya Yönelik Deneysel Bir Model Geliştirilmesi Sırasında Gözlenen Karbetosinin Olası Anksiyolitik Etkisi, Başkent Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı (Araştırmacı) (Mart –mayıs 2012)

Sıçanlarda Non-strerodial Antiinflamatuvar İlaçla Oluşturulan Deneysel Peptik ülser Modelinde Ozon Terapinin Koruyucu Etkisi, Başkent Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı (Araştırmacı) (Eylül 2011- Şubat 2012)

Sıçanda kardiyak önkoşullamanın koruyucu etkisinde Sumatriptanın rolü, Başkent Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı (Araştırmacı) (Şubat 2011- Haziran 2011)

Koku-ödül- bağımlılık:Farklıların benzerliği "C57BL/6 farelerde uzun süreli tekrarlayan koku uyaranının morfin bağımlılığı ölçütlerine etkisi'' Başkent Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı (Araştırmacı) (Ocak 2011- Haziran 2011)

Farelerde intraperitoneal uygulanan ozon terapinin orta serebral arter tıkanıklığına bağlı gelişen enfarkt alanı üzerine etkileri, Başkent Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı (Araştırmacı) (Şubat 2011- Haziran 2011)

Deneysel omurilik transeksiyon fare modelinde korpus kavernozum fonksiyonu üzerine uzun süreli oral tadalafil tedavisinin etkisi Başkent Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı (Araştırmacı) (Ağustos 2010- Mart 2011)

Sıçanlarda Bazı Genel Anestezik Ajanların Mitokondriyal KATP Kanalları Üzerindeki Rolünün Araştırılması, Başkent Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı (Araştırmacı) (Ağustos 2010- Aralık 2010)

Yayınlar

UTP'nin Raw 264.7 Hücre Hattında Canlılık Üzerine Etkileri
Erkan ERMİŞ, Zeynep CANSEV, Onur ETGÜ, Diğdem YÖYEN ERMİŞ, Barbaros ORAL

Ulusal Kongre-Sözlü Sunum

Erkan Ermiş, Pınar Baysan-Çebi, Hasibe Verdi, Güldal Esendağlı-Yılmaz, Yahya Ekici, F.Belgin Ataç (2017) Karaciğer İskemi/Reperfüzyon Hasarına Bağlı İnflamasyonda, Karaciğer ve Uzak Organlarda Endoplazmik Retikulum (ER) Stresinin Rolü. İmmünolojide Moleküller Sempozyumu, 18-21 Ekim 2018, İzmir

Erkan Ermiş, Pınar Baysan-Çebi, Hasibe Verdi, Güldal Esendağlı-Yılmaz, Yahya Ekici, F.Belgin Ataç (2017) Karaciğer İskemi/Reperfüzyon hasarında, karaciğer ve uzak organlarda endoplazmik retikulum stresinin rolü. 15. Ulusal Tıbbi Biyoloji ve Genetik Kongresi, 26-29 Ekim 2017, Fethiye

Ulusal Kongre-Poster Sunum

Verdi H, Baysan Çebi HP, Yılmaz Yalçın Y, **Erkan Ermiş**, Özkan T, Tulgar Kınık S, Akçil Ok M, Sunguroğlu A, Ataç FB (2017). in vitro Palmitik Asit uygulanan Rat Pankreatik Beta Hücrelerinde ER-Mitokondriyal Katlanmamış Protein Yanıtı (KPY). 15.Ulusal Tıbbi Biyoloji ve Genetik Kongresi, 26-29 Ekim 2017, Fethiye-Muğla

Ekin Efe, **Erkan Ermiş**, Tolga Reşat Aydos (2017) Kurkuminin Sıçan Trakea ve Mesane Düz Kası Üzerine Etkileri. 24. Ulusal Farmakoloji Kongresi, 17-20 Ekim 2017, Trabzon

Ş.Remzi Erdem, Nursu Erdoğan, Fulya Görgülü, Can Kerestecioğlu, Doğan Can Özer, İrem Saraçoğlu, Ulya Keskin, **Erkan Ermiş** (2013) C57/BL6 Farelerde Uzun Süreli Tekrarlı Koku uygulamasının Epizodik Bellek Üzerine Etkileri. 22. Ulusal Farmakoloji Kongresi, Antalya

Ulya Keskin, Oğuzhan Ekin Efe, **Erkan Ermiş**, Seda Çal, Ş.Remzi Erdem (2013) Sıçanlarda kronik hareket kısıtlama stresi ve doksisiklin uygulamasının izole torasik aorta preperatlarında izometrik yanıtlar üzerine etkileri. 22. Ulusal Farmakoloji Kongresi, Antalya

Nur Dilvin Özkan, Büşra Tosun, Çağrı Cansu, Seçkin Aydın, Denizhan Kılıç, Deniz Eda Orhan, Oğuzhan Ekin Efe, **Erkan Ermiş**, Tolga Reşat Aydos (2013) Sıçan Spinal Kord Hasarı Modelinde Ozon Tedavisinin Mesane Düz Kas Fonksiyonları Üzerine Etkisi. 22. Ulusal Farmakoloji Kongresi, Antalya

Uluslararası Kongre-Poster Sunum

Erkan Ermiş, Onur Etgü, Elif Özalp, Haluk Barboros Oral, Diğdem Yöyen Ermiş, Mehmet Cansev (2022) Effects of pyrimidines on viability, proliferation and polarization in RAW 264.7 macrophage cell line. 5th International Molecular Immunology and Immunogenetics Congress 20-22 October, 2022Dokuz Eylul Unıversıty, Sabancı Conventıon Center, Izmır Turkey

Afig Gojayev, Ece Tavukçuoğlu. Feyza Gül Özbay, **Erkan Ermiş**, Güneş Esendağlı, Derya Karakoç,(2021) Deneysel intraabdominal enfeksiyon modelinde splenektominin immünolojik etkileri INTERNATIONAL GEVHER NESIBE HEALTH SCIENCES CONFERENCE-VII April 16-17,2021/Kayseri, Turkey

Canan Bayraktar, Mehmet Alp Güner , **Erkan Ermiş** , Erkan Yurtcu , Özlem Darcansoy İşeri, (2019) Npas2 ve Per2 İfadelenmelerinin Doksorubisin Dirençli ve Parental Mcf-7 Hücre Hatlarında İncelenmesi. 20. Uluslararasi Katilimli Biyoteknoloji Kongresi, 10-12 Ekim 2019, Ankara

Yesim Korkmaz Kasap, **Erkan Ermis**, Erkan Yurtcu.(2019) The Genotoxic Effects Of Sti571 And Genistein On Chronic Myeloblastic Cells. International Molecular Immunology & Immunogenetics Congress IV (MIMIC IV), 27-29 Nisan 2019, Bursa

Erkan Ermiş, Pınar Baysan Cebi , Hasibe Verdi , Güldal Esendağlı Yılmaz , Yahya Ekici, F. Belgin Ataç (2018). The Role of Endoplasmic Reticulum Unfolded Protein Response in Liver and Distant Organs During Liver Ischemia/Reperfusion Injury. 16th Congress Of The Mıddle East Socıety For Organ Transplantatıon, Sheraton Hotel, 5-7 Eylül 2018, Ankara

Verdi H., Baysan-Cebi P., Yilmaz-Yalcin Y., **Ermis E.**, Oskan T., Tulgar-Kinik S., Akcil- Ok M., Sunguroglu A., Ataç F.B. (2017) The role of Parkin (PARK2) in endoplasmic reticulum stress, mitochondrion stress and autophagy in Rat pancreatic beta (INS-1E) cell line. The EMBO Conference, 25-28 Eylül 2017, Croatia, Dubrovnik

Verdi H, Yücelgen C, Şimşek D, Hatipoğlu H, Baysan ÇP, Yılmaz YY, **Ermiş E**., Ataç F. Effect Of Palmitic Acid On ER Stress In Rat Pancreatic beta (INS-1E) Cell Line. Structure and function of the Endoplasmic Reticulum Congress. EMBO Conference, 23-27 Ekim 2016 Berlin, Almanya