



**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANA BİLİM DALI**

KAPSAİSİNİN DENEYSEL ŞİZOFRENİ BENZERİ SEMPTOMLARA OLAN ETKİSİ

Doktora Tezi

Ferruh KARAMANGİL

Danışman
Prof. Dr. Süleyman Sırrı BİLGE

SAMSUN
2023

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANA BİLİM DALI



**KAPSAİSİNİN DENEYSEL ŞİZOFRENİ BENZERİ
SEMPTOMLARA OLAN ETKİSİ**

Doktora Tezi

Ferruh KARAMANGİL

Danışman

Prof. Dr. Süleyman Sırrı BİLGE

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi tarafından PYO.TIP.1904.21.015 proje numarası ile desteklenmiştir.

SAMSUN
2023

TEZ KABUL VE ONAYI

Ferruh KARAMANGİL tarafından, Prof. Dr. Süleyman Sırrı BİLGE danışmanlığında hazırlanan “KAPSAİSİNİN DENEYSEL ŞİZOFRENİ BENZERİ SEMPTOMLARA OLAN ETKİSİ” başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından 13.2.2023 tarihinde yapılan sınav sonucunda oy birliği ile başarılı bulunarak Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

	Unvanı Adı Soyadı Üniversitesi Ana Bilim/Ana Sanat Dalı	Sonuç
Başkan	Prof. Dr. Abdurrahman AKSOY Ondokuz Mayıs Üniversitesi Farmakoloji ve Toksikoloji Ana Bilim Dalı	☒ Kabul ☐ Ret
Üye	Prof. Dr. S.Sırrı BİLGE Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı	☒ Kabul ☐ Ret
Üye	Prof. Dr. Bilgen BAŞGUT Başkent Üniversitesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı	☒ Kabul ☐ Ret
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Arzu ERDAL Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı	☒ Kabul ☐ Ret
Üye	Dr. Öğr. Üyesi İLKNUR ERKÖSEOĞLU Karadeniz Teknik Üniversitesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı	☒ Kabul ☐ Ret

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Ahmet TABAK
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI

Hazırladığım Yüksek Lisans tezinin bütün aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara riayet ettiğimi, çalışmada doğrudan veya dolaylı olarak kullandığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin Kaynaklar'da gösterilenlerden oluştuğunu, her unsurun enstitü yazım kılavuzuna uygun yazıldığını ve TÜBİTAK Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu Yönetmeliği'nin 3. bölüm 9. maddesinde belirtilen durumlara aykırı davranılmadığını taahhüt ve beyan ederim.

Etik Kurul Gerekli mi ?

Evet ☒ (Gerekli ise ekler kısmına ekleyiniz)

Hayır ☐

13 / 02 / 2023

Ferruh KARAMANGİL

TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI

Tez Başlığı: KAPSAİSİNİN DENEYSEL ŞİZOFRENİ BENZERİ SEMPTOMLARA OLAN ETKİSİ

Yukarıda başlığı belirtilen tez çalışması için şahsım tarafından 03/01/2023 tarihinde intihal tespit programından alınmış olan özgünlük raporu sonucunda;

Benzerlik oranı : % 9

Tek kaynak oranı : % 1 çıkmıştır.

13 / 02 / 2023

Prof. Dr. Süleyman Sırrı BİLGE

ÖZET

TEZ BAŞLIĞINI GİRİNİZ KAPSAİSİNİN DENEYSEL ŞİZOFRENİ BENZERİ SEMPTOMLARA OLAN ETKİSİ

Ferruh KARAMANGİL
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı
Doktora, Şubat/2023
Danışman: Prof. Dr. Süleyman Sırrı BİLGE

Şizofreni toplumda sık karşılaşılan tedavisi zor bir psikiyatrik bozukluktur. Şizofrenide kullanılan ilaçlara karşı gelişen direnç ve tedavinin olası yan etkileri nedeniyle oluşan sınırlılıklar yeni ilaç hedeflerinin araştırılmasını gerektirmiştir. Şizofreni hastalarında görülen termoregülasyonunun bozulması ve ağrı uyarana karşı farklı yanıtlar ortaya çıkması TRPV1 kanallarının şizofreni patolojisinde olası rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmanın amacı farelerde ketamin ile indüklenen şizofreni modelinde TRPV1 kanal aktivatörü olan kapsaisinin etkisinin araştırılmasıdır. Şizofreni benzeri psikoz davranışını indüklemek için ketamin (10 mg/kg, i.p.) C57BL/6 farelere tek doz olarak uygulandı. TRPV1 kanal aktivatörü kapsaisin 0,1, 1 ve 3 mg/kg, i.p dozlarında ketaminle 30 dakika önce uygulandı.

Şizofreniden görülen bellek ve öğrenme bozukluğunu test etmek için yeni obje tanıma testi ve Y-Labirent testi kullanıldı, motor koordinasyon ve lokomotor aktiviteyi araştırmak için açık alan testi kullanıldı. Tüm deney gruplarında stereotipik davranış, şaşlanma ve tımar hareketleriyle değerlendirildi. Pozitif kontrol amacıyla risperidon (0,5 mg/kg, i.p.) kullanıldı. Ketamin, kontrol grubu ile kıyaslandığında yeni obje tanıma testinde yeni cisim keşfetmede harcanan süreyi anlamlı olarak azalttı. Kapsaisin 0,1 ve 1 mg/kg dozlarında ketamin grubuyla karşılaştırıldığında yeni cisim keşfetmede harcanan süre üzerinde anlamlı bir etki görülmezken, kapsaisin 3 mg/kg dozunda, ketaminle indüklenen yeni cisim keşfetmede harcanan azalmış süreyi anlamlı olarak engelledi. Ayrıca ketaminin Y-labirent testinde kol değişim sayısını kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı olarak azalttığı görüldü. Kapsaisin 0,1 ve 1 mg/kg dozlarında ketaminin azalttığı kol değişim sayısını etkilemezken, kapsaisin 3 mg/kg dozunda bu azalmayı anlamlı olarak engelledi. TRPV1 agonizmasının, şizofreni fare modelinde görülen ketaminle indüklenen psikozun hafıza ve motor koordinasyon üzerindeki olumsuz etkilerini azalttığı görülmüştür. TRPV1 kanallarının, merkezi sinir sistemindeki duyu nöronlarının çoğunda eksprese edildiği göz önüne alındığında, sonuçlarımız bu kanalların kapsaisin ile aktivasyonunun, ketaminle indüklenen psikozda düzenleyici rolü olduğunu önermektedir.

Anahtar Sözcükler: Şizofreni, TRPV1 kanalları, Kapsaisin, Ketamin, Fare

ABSTRACT

THE EFFECT OF CAPSAICIN ON EXPERIMENTAL SCHIZOPHRENIA-LIKE SYMPTOMS

Ferruh KARAMANGİL
Ondokuz Mayıs University
Institute of Graduate Studies
Department of Medical Pharmacology
Ph.D., February/2023
Supervisor: Prof. Dr. Süleyman Sırrı BİLGE

Schizophrenia is a common psychiatric disorder that is difficult to treat. Resistance to drugs used in schizophrenia and limitations due to their side effects necessitated the search for new drug targets. The disruption of thermoregulation and different responses to pain stimuli in patients with schizophrenia suggest that TRPV1 channels may have a possible role in the pathology of schizophrenia. This study aimed to investigate the effect of capsaicin, a TRPV1 channel activator, in a ketamine-induced schizophrenia model in mice. To induce schizophrenia-like psychotic behavior, ketamine (10 mg/kg, i.p.) was administered to C57BL/6 mice as a single dose. TRPV1 channel activator capsaicin was administered at 0.1, 1 and 3 mg/kg, i.p doses 30 minutes before ketamine.

The new object recognition test and the Y-maze test were used to test the memory and learning impairment seen in schizophrenia. The open field test was used to investigate motor coordination and locomotor activity. Stereotypical behavior in all experimental groups was evaluated by rearing and grooming movements. Risperidone (0.5 mg/kg, i.p.) was used as a positive control. Ketamine significantly reduced the time spent exploring new objects in the new object recognition test compared to the control group. There was no significant effect on the time spent on new object discovery at the 0.1 and 1 mg/kg doses of capsaicin compared to the ketamine group. In contrast, the 3 mg/kg dose of capsaicin significantly inhibited the reduced time spent on new object discovery from ketamine. In addition, it was observed that ketamine significantly decreased the number of arm changes in the Y-maze test compared to the control group. While capsaicin did not affect the number of arm changes reduced by ketamine at doses of 0.1 and 1 mg/kg, it was found that this decrease was significantly inhibited at a dose of 3 mg/kg capsaicin. TRPV1 agonism has been shown to reduce the negative effects of ketamine-induced psychosis on memory and motor coordination seen in the mouse model of schizophrenia. Given that TRPV1 channels are expressed in most sensory neurons in the central nervous system, our results suggest that capsaicin-induced activation of these channels has a regulatory role in ketamine-induced psychosis.

Keywords: Schizophrenia, TRPV1 channels, Capsaicin, Ketamine, Mouse

ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca bilgi ve rehberliğinden faydalandığım, her zaman yanımda olan değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. S. Sırrı Bilge'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez izleme komitemde görev alan ve gerekli her konuda yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Abdurrahman AKSOY ve Dr. Öğr. Üyesi Arzu Erdal'a çok teşekkür ederim.

Doktora eğitimim ve tez çalışmalarım esnasında yardımlarını esirgemeyen Dr. Ecz. Bahar AKYÜZ, Arş. Gör. Dr. Sinan ŞAFAK, Arş. Gör. Dr. M. Seçkin Şahin'e çok teşekkür ederim.

Eşsiz yol arkadaşlığı için eşim Yeliz KARAMANGİL'e ve varlığıyla beni onurlandıran evlatlarım Ayfer Deniz KARAMANGİL ve Can Yaman KARAMANGİL'e sonsuz teşekkür ederim.

Doktora tez çalışmamı PYO.TIP.1904.21.015 proje numarası ile destekleyen Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Yönetim Ofisi'ne teşekkür ederim.

Ferruh KARAMANGİL

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAYI	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	iv
ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Şizofreni	2
2.1.1. Şizofreniye genel bakış	2
2.1.2. Şizofreni Etiyopatogenezi	3
2.1.2.1. Şizofreni ve iyon kanalları	8
2.1.2.2. İyonotropik glutamat kanalları.....	9
2.1.2.3. Trp kanalları.....	11
2.1.3. Şizofreninin klinik seyri ve psikoz.....	14
2.1.4. Şizofreni tedavisinde kullanılan ilaçlar	14
2.1.4.1. Klasik antipsikotikler	14
2.1.4.2. İkinci nesil (atipik) antipsikotikler	15
2.2. Şizofreninin Deney Modelleri	16
2.2.1. Nörogelişimsel Şizofreni Modelleri.....	17
2.2.1.1. Gestasyonel MAM Modeli	17
2.2.1.2. Sosyal İzolasyon Modeli.....	17
2.2.2. Farmakolojik Şizofreni Modelleri.....	18
2.2.2.1. Amfetaminle indüklenen şizofreni modeli.....	18
2.2.2.2. Ketaminle indüklenen şizofreni modeli	18
2.2.2.3. MK-801'le indüklenen şizofreni modeli.....	18
2.2.2.4. Fensiklidin ile indüklenen Şizofreni modeli	18
2.3. TRPV1 agonisti kapsaisin	22
2.3.1. Kapsaisin Farmakoloji	22
2.3.1.1. Farmakokinetik	22
2.3.1.2. Kapsaisin etki mekanizması.....	23
2.3.1.3. Kapsaisin farmakolojik etkileri.....	24
3. MATERYAL VE METOT	26
3.1. Gereçler	26

3.1.1. Deney Hayvanları	26
3.1.2. Kimyasallar	26
3.2. Yöntemler	26
3.2.1. Deney Dizaynı ve İlaçların Uygulanması	26
3.2.1.1. Deney grupları	26
3.2.2. Davranış Testleri	28
3.2.2.1. Stereotipi testi	28
3.2.2.2. Yeni cisim tanıma testi	28
3.2.2.3. Y-labirent testi	29
3.2.2.4. Açık alan testi	30
3.2.3. İstatiksel Analiz	31
4. BULGULAR	32
4.1. Stereotipi testi	32
4.2. Yeni Cisim Tanıma Testi	34
4.3. Y-labirent Testi	34
4.4. Açık Alan Testi	35
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	43
EKLER	53
ÖZ GEÇMİŞ	54

SİMGELER VE KISALTMALAR

CB1	: Cannabinoid receptors type 1
DRG	: Dorsal root ganglion
ER	: Endoplasmic reticulum
NMDA	: N-methyl-D-aspartate
RTX	: Resiniferatoxin
TRP	: Transient receptor potential
TRPC	: Transient receptor cononcial
TRPM	: Transient receptor melastatin
TRPV	: Transient receptor vanilloid
MATRICES	: Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Santral sinir sisteminde dopaminerjik yollar ve bu yolların şizofreni semptomlarıyla olası ilişkisi (Howes ve Shatalina, 2022).	3
Şekil 2.2. Şizofrenide limbik sistemdeki dopamin aktivitesinin psikotik ve psikotik olmayan semptomlardaki farklı aktivitesinin gösterilmesi(Alcaro vd., 2007).....	4
Şekil 2.3. Şizofrenide olası mekanizmaların ve hücrel etkenlerin patoloji üzerindeki olası etkilerinin gösterilmesi (Comer vd., 2020).....	5
Şekil 2.4. NMDA reseptör blokajı ile ortaya çıkan değişikliklerin şematize edilmesi.	7
Şekil 2.5. Şizofreninin insan ve deneysel modellerde ortaya çıkmasına neden olan fensiklidinin olası etki mekanizması (Lahti, 1995).....	10
Şekil 2.6. Şizofreni fizyopatolojisinde rol oynadığı düşülen disinhibisyon hipotezi. Ketaminin şizofreniyi indüklemeye deneysel olarak kullanımı sonucu elde edilen sonuçların gösterilmesi (Lahti, 2001).	11
Şekil 2.7. Günümüze kadar tanımlanan TRP kanallarının alt sınıfları (Nilius ve Owsianik, 2011).....	12
Şekil 2.8. TRP kanallarının fare ve insan beyinde alt tiplerine göre dağılımı (Sawamura vd., 2017).	13
Şekil 2.9. Deneysel şizofreni modelleri (Ünal ve Arıcıoğlu, 2017).....	16
Şekil 2.10. TRPV1 kanallarının blokasyonu ve aktivasyonu sonucu ortaya çıkan etkilerin günümüze kadar deney modellerinde gösterilmiş sonuçları (Bujak vd., 2019).	24
Şekil 3.1. Kapsaisin grupları deney prosedürü.....	27
Şekil 3.2. Risperidon grubu deney prosedürü.	27
Şekil 3.3. Stereotipi davranışının gözlemlenmesi için kullanılan platform.	28
Şekil 3.4. Yeni cisim tanıma testinin gerçekleştirildiği platform ve kullanılan objeler. Sol panel alıştırma periyodunu, sağ panel testlerin gerçekleştiği gün kaydedildi.	29
Şekil 3.5. Deneylerin gerçekleştirildiği Y labirenti.	30
Şekil 3.6. Açık alan testinin gerçekleştirildiği platform.	31
Şekil 4.1. Tüm deney gruplarında stereotipik davranışların incelenmesi. Tüm veriler ortalama±standart hata olarak ifade edildi (n=18).	33
Şekil 4.2. Tüm deney gruplarında yeni cisim tanıma testi sonuçları. Tüm veriler ortalama±standart hata olarak ifade edildi (n=18).	34
Şekil 4.3. Tüm deney gruplarında Y-labirent testi sonuçları. Tüm veriler ortalama±standart hata olarak ifade edildi (n=18).	35
Şekil 4.4. Tüm deney gruplarında açık alan testi sonuçları. Katedilen mesafe ve sabit kalınan süre deney gruplarında araştırıldı. Tüm veriler ortalama±standart hata olarak ifade edildi (n=18).....	36

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Şizofreninin gelişimsel hayvan modelleri.....	20
Tablo 2.2. Şizofreninin farmakolojik indüklenen hayvan modelleri	20
Tablo 2.3. Şizofreni lezyona dayalı hayvan modeli	21
Tablo 2.4. Şizofreninin genetik hayvan modelleri	21
Tablo 3.1. Deney dizaynı ve kullanılan ajanlar.....	26



1. GİRİŞ

Şizofreni spektrum bozuklukları son 40 yıldır yoğun bir şekilde araştırılan ve farklı tedavi protokollerine sahip bir tanı kümesidir. Bu tanıyı almış hastaların tedavisinin zor olması ve şizofreni spektrum bozuklukları ile ilişkili semptomların çok faktörlü olması şizofreni tedavisi için yapılan araştırmaların önemini giderek artırmaktadır (Barch ve Ceaser, 2012; Silverstein ve Bellack, 2008).

Bu bozuklukların tedavisi ile ilgili yoğun araştırmalar yapılmış olmasına rağmen günümüzde şizofreni tedavisinde kullanılan ajanlar sınırlıdır. Yan etkiler nedeniyle kullanılan ajanların tedavideki başarısı yetersiz kalmaktadır. Günümüzde bu ajanlara alternatif olabilecek yeni nesil bileşikler araştırılrsa da klinik kullanıma giren ajan sayısı kısıtlıdır. Özellikle şizofreni hastalarında görülen genetik varyasyonun en sık iyon kanalları ve santral sinir sisteminde nörotransmisyonu etkileyen nöropeptidler üzerinde olması, bu sistemler üzerinde yapılan çalışmaları artırmıştır. Hücrel kalsiyum homeostazının her iki sistem üzerinde doğrudan etkisi vardır. Bu kanallardan biri olan TRP kanalları son yirmi yılda yoğun bir şekilde araştırılmıştır ancak şizofreni ve santral sinir sistemi hastalıkları üzerinde yapılan çalışmalar kısıtlıdır. Alt tiplerinin ve fonksiyonel rollerinin aydınlatılmasından sonra TRP kanalları olası yeni ilaç hedefi olarak bu hastalıklarda öne çıkmıştır. Özellikle hücrel iyon dengesi ve bu dengenin değişmesi sonucu nöronlardan salıverilen nöropeptid ve nörotransmitterlerle ortaya çıkan farklılıkların gösterilmesi TRP kanallarının regülatör rolünü göstermiştir. TRP kanallarının periferik sinir sistemi ile birlikte santral sinir sisteminin birçok farklı bölgesinde alt tip spesifik ekspresyon profilinin gösterilmesi ve dağılımlarının şizofreninin pozitif ve negatif semptomlarından sorumlu bölgelerle benzerlik göstermesi TRP kanallarının şizofreni patolojisi ve/veya tedavi üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle iyon dengesi ve nörotransmitter regülasyonu üzerindeki rolleri göz önünde bulundurulduğunda TRP kanal disregülasyonunun şizofreni fizyopatolojisi ile ilişkili olabileceğini ve bu kanala etkili ilaçların tedavide olası etkili olabileceklerini düşündürmektedir. Bu nedenle tez çalışmamızda ketamin ile indüklenen şizofreni modelinde, TRP kanallarının alt tipi olan TRPV1 kanallarının etkisini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

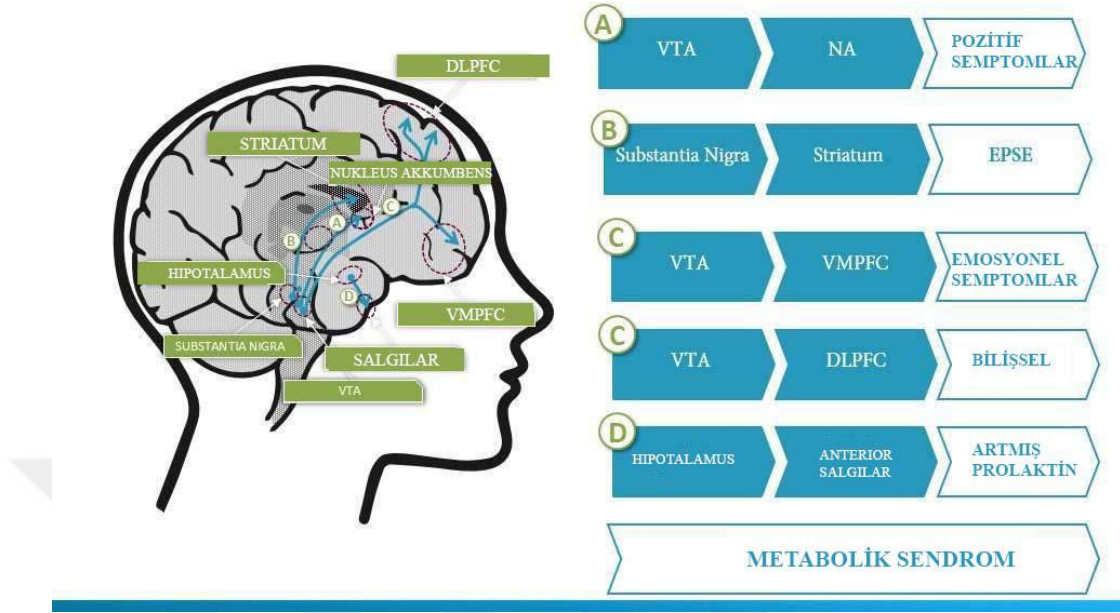
2.1. Şizofreni

Şizofreni özellikle ergenlik ve erken yetişkinlikte ortaya çıkan ciddi bir psikiyatrik bozukluktur. Avrupa birliği popülasyonunda tüm psikotik bozuklukların insidansı %1,2 olarak tespit edilmiştir (A Fasseeh vd., 2018). Altta yatan patolojinin nedeni belirsiz olmasına rağmen, yaygın kanıtlar genetik ve çevresel faktörlerin kombinasyonu ile oluştuğunu öne sürmektedir (Davis vd., 2016). Şizofreni belirtileri genellikle pozitif ve negatif semptomlar olarak ayrılmaktadır. Hastalığın pozitif semptomları olan halüsinasyonlar, sanrılar ve paranoya mevcut antipsikotik ilaçlarla en tedavi edilebilir olanlarıdır. Negatif semptomların mevcut tedaviler ile yanıt oranı düşüktür. Bilişsel içerikleri zayıf künt duygulanım ve düzensiz düşünce negatif semptomlara örnek olabilir (A. Fasseeh vd., 2018; Joseph vd., 2015).

2.1.1. Şizofreniye genel bakış

Yalnızca Avrupa da tahmini 5 milyon kişiden birinde şizofreni ve şizofreniyle ilişkili psikotik bozukluk görülmektedir (Fasseeh vd., 2018). Semptomlar genellikle ergenlikten erken yetişkinliğe kadar olan sürede başlar ve yaşam boyunca devam edebilir. Şizofreni, ana hatlarıyla belirtilen çok çeşitli semptomlardan oluşur. Bu semptomların sıklıkla dopaminerjik yollar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Şekil 2.1.). Şizofreni benzeri semptomlar başlangıçta "Dementia Praecox" (Erken zihin kaybı) olarak adlandırılmıştır. Bu tanım özellikle Kraepelin (1893) tarafından kullanılmış ve 1908'de Bleuler tarafından "Şizofreni" (bölünmüş zihin) olarak adlandırılmıştır. Batı dünyasında bugüne kadar bu tanım varlığını sürdürmüşken Japonya'da sendrom ilk olarak Bunretsu Byo'dan (Zihin bölünmesi hastalığı), Togo Shitcho Sho'ya (Bütünleşme bozukluğu) uzanan birçok farklı isimde adlandırılmıştır (Jablensky, 2022). Şizofreni Komisyonu (2012) tarafından yapılan bir araştırmada şizofreninin yalnız İngiltere'de yıllık tahmini 11,8 milyar sterlin toplam toplumsal maliyete sahip olduğu gösterilmiştir (Ride vd., 2019). Bu maliyet tedaviler ve terapiler, hastaneye yatış, sosyal yardım desteği ve istihdamdan elde edilen kazançlardan hareketle hesaplanmıştır. Ülke içerisinde sağlık harcamalarının kategorik sınıflandırılmasında ciddi anlamda yer kaplamaktadır. Tedavi alternatiflerinin genişletilerek hastalığın semptomlarının hafifletilmesi veya morbid faktörlerin önüne geçilmesinin bu rakam üzerinde önemli bir etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir.

ŞİZOFRENİNİN KAVRAMSALLAŞTIRILMASI



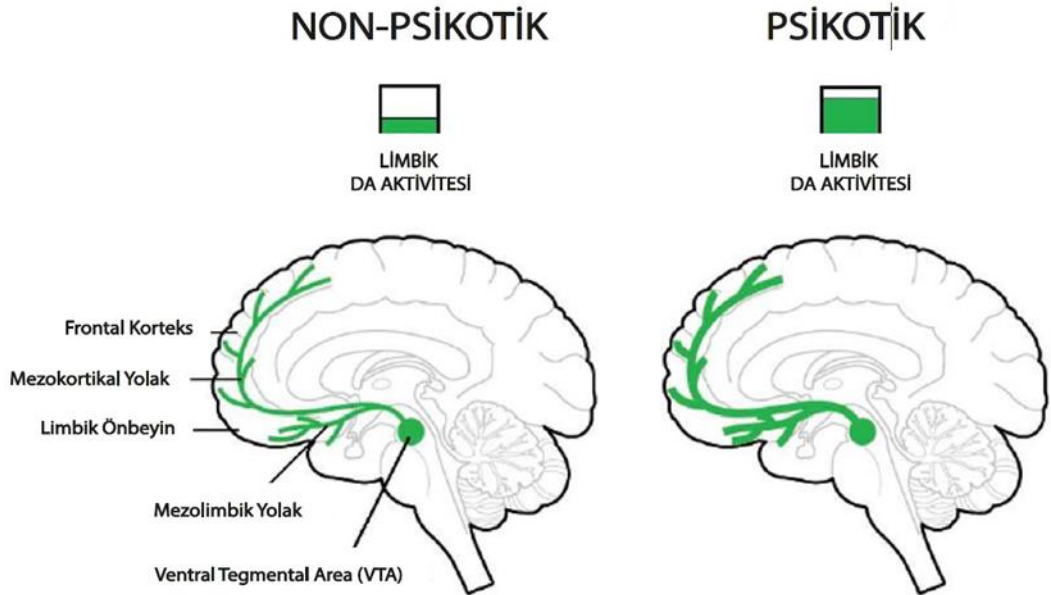
Şekil 2.1. Santral sinir sisteminde dopaminerjik yollar ve bu yolların şizofreni semptomlarıyla olası ilişkisi (Howes ve Shatalina, 2022).

2.1.2. Şizofreni Etyopatogenezi

Genetik risk faktörlerinin şizofreni gelişiminde büyük (~%80) katkısı vardır (Deng ve Dean, 2013). Şizofreninin genetik mimarisi karmaşıktır ve genetik varyantların kombinasyonunun kalıtsal olarak aktarılması hastalığın gelişim riskini artırır. Yapılan genetik temelli çalışmalarda 1 ve 11 numaralı kromozomlar arasında bir translokasyon varlığı bir İskoç ailesinde aile üyelerinin yaklaşık yarısında (34 kişiden 16'sı) şizofreni, bipolar bozukluk ve majör depresyon görülmesiyle yakından ilişkilendirilmiştir (Henriksen vd., 2017). Tanımlanan bu lokus Disrupted-in-schizophrenia-1 (DISC1) olarak adlandırılmış, DISC1 proteinin nörogelişim sırasında radyal göçü etkileyerek fosfodiesteraz (PDE4) regülasyonunu bozduğunu ve sonuç olarak glutamaterjik sinyallemeyi etkilediği bulunmuştur (Johnstone vd., 2010; Porteous vd., 2014).

Daha sonra yapılan çalışmalar ERBB4 ve NRG1 genlerinin NMDA reseptör sinyali ile etkileşmesinin gelişimsel temelli şizofreniyle ilgisi olabileceğini göstermiştir. Ayrıca bu genlerde ortaya çıkan tek nokta polimorfizmlerinin (SNP) şizofrenide rol oynadığı ve prefrontal kortekste kognitif etkilere neden olduğu gösterilmiştir (Nicodemus vd., 2010). Yapılan başka bir çalışmada katekol-O-metil

transferazı (COMT) kodlayan gende ortaya çıkan tek nokta poliformizminin (val-158-met) şizofreni ile yüksek oranda ilişkili olduğunu gösterilmiştir. COMT'un dopamin ve noradrenalin gibi katekolaminlerin metabolizmasında rol oynadığı göz önünde bulundurulduğunda bu polimorfizmin artan mezolimbik dopamin seviyelerine katkıda bulunarak semptomlara neden olabileceği olası görülmektedir. Psikotik semptomlara sahip kişilerde limbik dopamin aktivitesi artışının semptomlardan sorumlu olabileceği gösterilmiştir (Şekil 2.2). Ayrıca COMT, 22q11.2 lokusu içinde yer alarak, bu noktada ortaya çıkan delesyonların velokardiyofasiyal sendroma neden olduğu bilinmektedir. Bu sendrom şizofreni için %30 risk faktörü olarak düşünülmektedir (Harrison ve Weinberger, 2004).

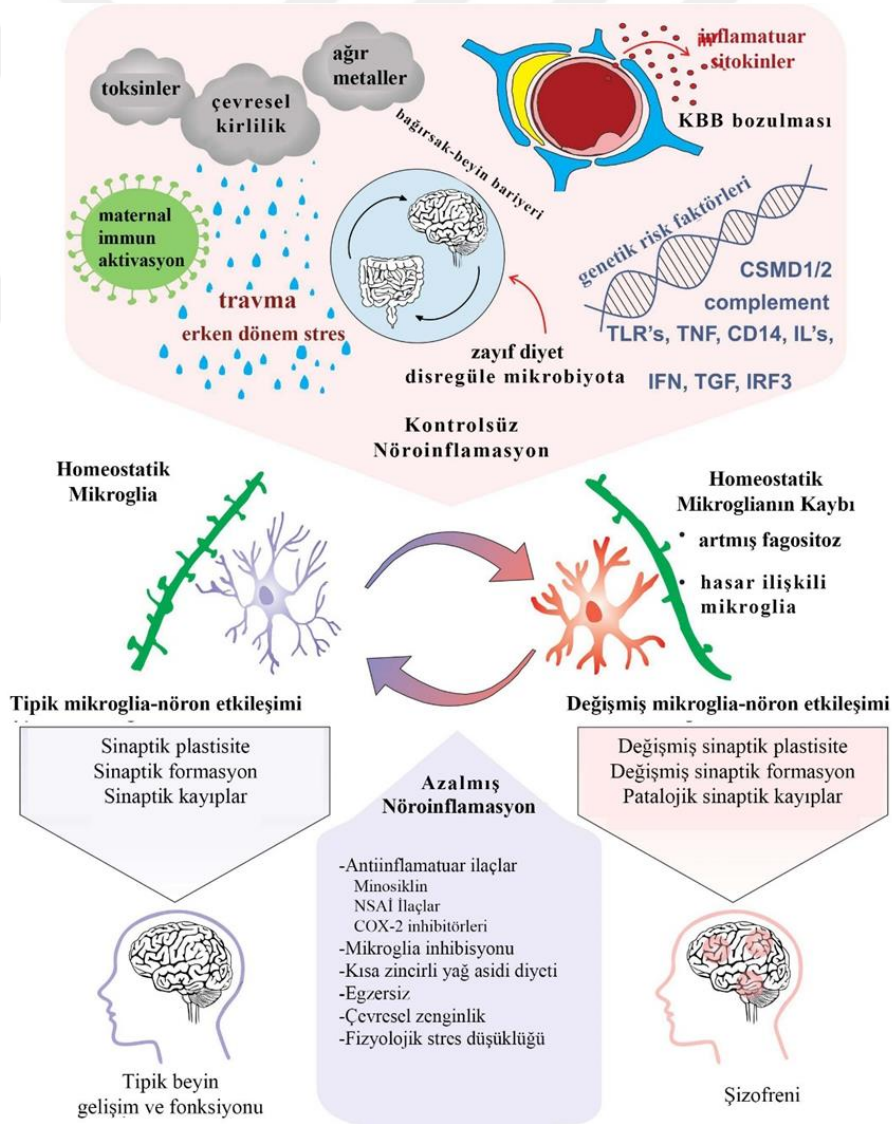


Şekil 2.2. Şizofrenide limbik sistemdeki dopamin aktivitesinin psikotik ve psikotik olmayan semptomlardaki farklı aktivitesinin gösterilmesi(Alcaro vd., 2007).

Genetik risk faktörlerinin birçok nörogelişimsel psikiyatrik bozukluğa neden olabileceği bilindiğinden aynı risk faktörlerinin şizofreni ile ilişkili olup olmadığı araştırılmıştır(Arango vd., 2013). Mevcut şizofreni hipotezi genetik yatkınlığa sahip kişilerin erken yaşam maruziyetleri sonucunda nörogelişimsel paternlerinde bozukluklar ortaya çıkması ve bunun sonucunda şizofrenik fenotipe neden olmasına dayanmaktadır. Bu faktörlerden biri olan kalsiyum homeostazı ve sinyalizasyonundan sorumlu olan L-tipi kalsiyum kanallarında görülen varyasyonun şizofreni ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir(Giegling vd., 2017). Madde bağımlılığı ve özellikle esrar kullanımının şizofreni semptomlarını şiddetlendirdiğinin keşfedilmesi üzerine madde

suistimalinin hastalığın patolojisine katkıda bulunduğu düşünülmektedir(Khokhar vd., 2018).

Çevresel risk faktörleri olan perinatal enfeksiyon, gebelik ve doğum komplikasyonları ve olumsuz yaşam olaylarının da şizofreninin ortaya çıkmasında etkisi olduğu bilinmektedir (McDonald, 2000). Yapılan çalışmalar yenidoğan, gestasyonel veya perinatal dönemde ortaya çıkan çevresel değişikliklerin şizofreni riskini artırdığı göstermiştir (Powell, 2010). Bu nedenle maternal stres, malnütrisyon, enfeksiyon veya immün aktivasyon, doğum sırasında obstetrik komplikasyonlar gibi erken yaşam maruziyetleri şizofreni gelişim riskini artırmaktadır(Debnath vd., 2015). Toksinler, kirlilik maruziyeti, ağır metaller, maternal immün aktivasyon, erken dönem stres, genetik risk faktörleri ve disregüle mikrobiyota sinaptik kayıplarla sonuçlanan nöroinflamasyona neden olmaktadır (Comer vd., 2020) (Şekil 2.3).

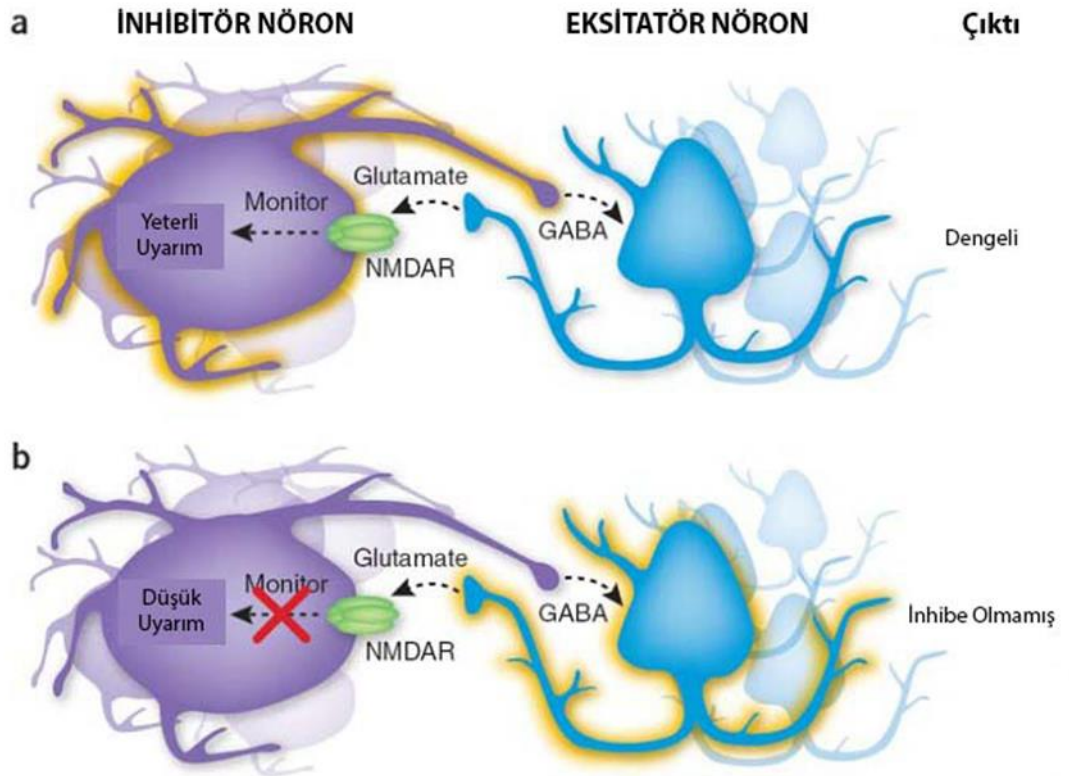


Şekil 2.3. Şizofrenide olası mekanizmaların ve hücresel etkenlerin patoloji üzerindeki olası etkilerinin gösterilmesi (Comer vd., 2020).

Sosyal izolasyonun da şizofreni patogeneğinde rolü bilinmektedir. Bir koloni içinde, sıçanlar tanımlanmış bir sosyal yapı sergilerler ve gelişimleri üzerinde kritik etkili bir hiyerarşi geliştirirler. Bu nedenle, sıçan yavrularının sütten kesilme çağından itibaren sosyal olarak yoksun bırakılması beyin gelişimini değiştirir ve yetişkinlikte davranışsal farklılıklara neden olur (Samsom ve Wong, 2015). Örneğin, kemirgenlerin sütten kesilme sonrası sosyal izolasyonu, spontan lokomotor hiperaktiviteyi, yeniliğe karşı gelişmiş tepkileri (neofobi), bilişsel bozuklukları, artan kaygı durumlarını ve saldırganlığı indükler (Felice Reddy vd., 2014; Hashimoto vd., 2012). Bu davranış değişiklikleri topluca 'izolasyon sendromu' olarak adlandırılmıştır. Anılan değişimlerin birçoğu şizofreninin bazı temel semptomlarına benzemektedir. İzolasyonla yetiştirilen sıçanlar, orta derecede caydırıcı yeni bir alana yerleştirildiklerinde, grup içinde barındırılan yavruardan sürekli olarak daha aktiftir (Li vd., 2017; Vafadari vd., 2019). Bu hiperaktivite tipik olarak artan yatay aktivite olarak ifade edilir ve alandaki ilk 15 dakikadan sonra belirgin olarak ortaya çıkar, bu da muhtemelen mezolimbik dopamin hiperaktivitesini yansıtan bir alışma yetersizliğini düşündürür ve pozitif semptomlar için bir indeks olarak kabul edilmektedir. İzolasyonun başlamasından sonraki 2-3 hafta içinde hiperaktivite ortaya çıksa da ölçülebilir ve tekrarlanabilir testlerle sürdürüldüğünün görülmesi, bu davranışın şizofreni tedavisinde kullanılan ilaçlara duyarlılığının incelenmesinde kullanılmıştır (Lee ve Zhou, 2019). Yakın tarihli bir çalışma, izolasyonun neden olduğu hiperaktivitenin, tercihli dopamin D3 reseptör antagonistleri S33084 ve S33138 tarafından ve daha az belirgin bir şekilde D2 reseptör antagonisti L741,626 tarafından azaltıldığını göstermiştir (Watson vd., 2011). Ek olarak, bilinen antipsikotikler haloperidol, olanzapin, risperidon ve varsayılan anti-şizofreni ajanı olan mGluR2/3 agonistleri LY404039 ve analogu LY379268'nun izolasyonun neden olduğu hiperaktiviteyi de tersine çevirdiği gösterilmiştir (Fabricius vd., 2010). Mevcut antipsikotik ilaçların pozitif semptomları tersine çevirmeye yönelik klinik eğilimi ve izolasyona bağlı lokomotor hiperaktivitenin mezolimbik dopamin hiperaktivitesinden kaynaklandığı göz önüne alındığında sosyal izolasyon ilacın tersine çevrilmesini test etmek için yüksek tahmin geçerliliği olan faydalı bir modeldir (Patil vd., 2007).

Sağlıklı insanlarda NMDA reseptör antagonisti olan ketaminin subanestezik dozlarda şizofrenide görülen kognitif bozukluğa neden olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. 2001 yılında Lahti ve ark. tarafından yapılan çalışmada şizofreni hastalarında ketamin kullanımı sonucunda semptomlarının kötüleştiği

gösterilmişti (Lahti, 2001). Düşük doz ketaminin sıçanlarda metabolize edilmesi sonucunda ortaya çıkan metabolit ilişkili AMPA reseptörü aktivasyonunun antidepresan etkilere neden olduğu Zhang tarafından 2016 yılında ortaya konmuştur(Zhang vd., 2016). Bunun tersine ketaminin yüksek dozlarda NMDA reseptörleri aracılığıyla ortaya çıkan psikomimetik etkilerin NMDA reseptör blokörü olan Betain ile engellendiği Lin tarafından 2016 yılında gösterilmiştir (Lin vd., 2016). Kemirgenlerde akut ve tekrarlı subanestezik ketamin uygulanmasının hafıza bozukluğuna, azalmış Prepulse İnhibisyon cevabı ve artmış ambulator aktiviteye neden olduğu birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir. Bu çalışmalar şizofreni patolojisinde NMDA reseptör hipofonksiyonunun rolünü ortaya çıkarmaktadır (Şekil 2.4.). Ayrıca ketaminin gaberjik inhibitör yanıtı azaltarak birçok eksitator yolağı aktive etmesi ve bunun sonucunda prefrontal kortekste dopamin miktarını artırması proprikotik etkiler ortaya çıkarmasına neden olduğu düşünülen mekanizmalardır.



Şekil 2.4. NMDA reseptör blokajı ile ortaya çıkan değişikliklerin şematize edilmesi.

Son yıllarda artan kanıtlar, glutamaterjik sistem işlev bozukluğunun şizofrenide görülen birincil patofizyolojik değişiklik olduğu fikrini desteklemektedir (McCutcheon vd., 2020).

Glutamatın şizofrenideki rolüne ilişkin bilgiler, NMDA reseptörünün non-kompetitif antagonistler tarafından bloke edilmesinin, şizofrenide görülen semptomlar olan sanrı ve halüsinasyonlara yol açtığına dair bulguları gösterir (Castañé vd., 2015). Ayrıca hem kronik hem de akut şizofreni hastalarında fensiklidin pozitif semptomları yeniden alevlendirir ve şiddetlendirir. Sağlıklı gönüllülerde düşük dozlarda progresif geri çekilme, konuşma yoksunluğu ve psikotik semptomların görülmesine neden olmaktadır (Domino ve Luby, 2012). Ek olarak, fensiklidinin akut ve kronik kullanımı, geriye dönüşlü olarak bilişsel performansı bozar (Jauhar vd., 2022).

Şizofrenide birden fazla nörotransmitter işlev bozukluğunun göstergesi olan değişiklikler gösterilmiş ve araştırmalar çoğunlukla dopamin, glutamat, serotonin ve γ -aminobütirik asit (GABA) sistemlerinde yapılmıştır (Abi-Dargham vd., 2009). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar inflamasyonun, nöropeptidlerdeki değişikliklerin ve nöronal uyarımından sorumlu olan diğer iyon kanallarında patolojiyle doğrudan ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu kanallardan olan TRP kanallarının özellikle santral sinir sisteminde yaygın olarak bulunması ve diğer iyon dengesinden sorumlu NMDA, AMPA, CB, Katp gibi iyon kanallarıyla etkileşiminin gösterilmesi, bu kanalları şizofreninin kompleks fizyopatolojisinde rol alabileceği fikrini güçlendirmektedir (Chahl, 2007). Ancak yapılan çalışmaların kısıtlılığı özellikle in vivo çalışmaların şizofreni modellerindeki eksikliği halen bu kanalların olası rolünün ne olduğunun anlaşılmasını kısıtlamaktadır. Bu nedenle hakkında en fazla bilgiye sahip olunan TRPV1 kanallarının bu sistemlerle etkileşimi göz önünde bulundurularak bu yönde yapılması gereken araştırmaların patolojinin aydınlatılmasına direkt katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

2.1.2.1. Şizofreni ve iyon kanalları

Şizofrenide iyon kanallarının rolünün sistematik olarak incelenmesi kısıtlıdır. Bununla birlikte, şizofrenide belirli iyon kanalı genleri veya proteinlerinin patofizyolojik, etiyolojik ve farmakolojik rolleri araştırılmıştır (Askland vd., 2011). Bu kanallar arasında en kapsamlı şekilde incelenen kalsiyumla aktive olan potasyum kanalı KCNN3'tür (Askland vd., 2011). Birkaç erken ilişkilendirme çalışması, şizofreni ve KCNN3'ün CAG (Sitozin-adenin-guanin) tekrar uzunluğu arasındaki ilişkiye dair kanıt bulmuştur (Badner ve Gershon, 2002). Daha yeni çalışmalarda şizofrenide bir dizi başka iyon kanalı geninin rolü olabileceği gösterilmiştir. Olası sorumlu genler hakkında yapılan (He vd., 2021; Trubetskoy vd., 2022; Zuccaro vd., 2021), çalışmalar

göz önünde bulundurulduğunda şizofreni ile çeşitli voltaj kapılı iyon kanalları (KCNH2, KCNE1, KCNE2CACNA1C, CACNA1B) arasındaki ilişkiye dair kanıtlar görülmüştür. Ayrıca Meier ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma, voltaj kapılı sodyum kanalı (SCN1A) polimorfizmi ile şizofrenide bozulmuş olduğu bilinen insan kısa süreli bellek performansı arasındaki ilişkiyi (üç bağımsız örnekte) desteklemiştir (Meier vd., 2012). Ayrıca daha sonra yapılan başka bir fMRI araştırması, tipik olarak işleyen bellek süreçlerinde yer alan ve şizofrenide rol oynayan beyin bölgelerinde SCN1A aleline bağlı aktivasyon farklılıklarını göstermiştir.

Şizofrenide iyon kanallarının etiyolojik veya patofizyolojik rolünü destekleyen moleküler genetik ve moleküler biyolojiden elde edilen kanıtlar iyon kanallarının insan için hastalık riskinde aracı olma ihtimalini desteklemektedir (Imbrici vd., 2013). Yaklaşık 410 insan geni iyon kanalı proteinlerini kodlar (Ensembl, Ensembl yayın 62, erişilen 04/29/11). İyon kanalları sinir uyarımı, hücre proliferasyonu, duyu iletim, öğrenme ve hafıza gibi süreçlerde önemli rollere sahiptir. En az 60 iyon kanalı geni kanalopatiler ile ilişkilendirilmiştir. Genetik mutasyonların kanal işlevini bozabileceği kanal aktivitesinin değiştirilmesi, kanal sentezinde veya membran hedeflemesinde değişiklik veya kanal iletkenliğinin değiştirilmesi gibi birkaç mekanizma vardır (van Loo ve Becker, 2020). Santral sinir sisteminde iyon kanalı proteinlerinin ekspresyonunun düzenlenmesi çeşitli mekanizmalarla gerçekleşir. Bu nedenle, iyon kanalları, beyin alt sistemlerinin ve devrelerinin işlevsel özgülüğünün büyük olasılıkla birincil moleküler aracılardır ve bu nedenle, karmaşık nöropsikiyatrik bozuklukların moleküler alt katmanlarının araştırılmasında rasyonel adaylardır.

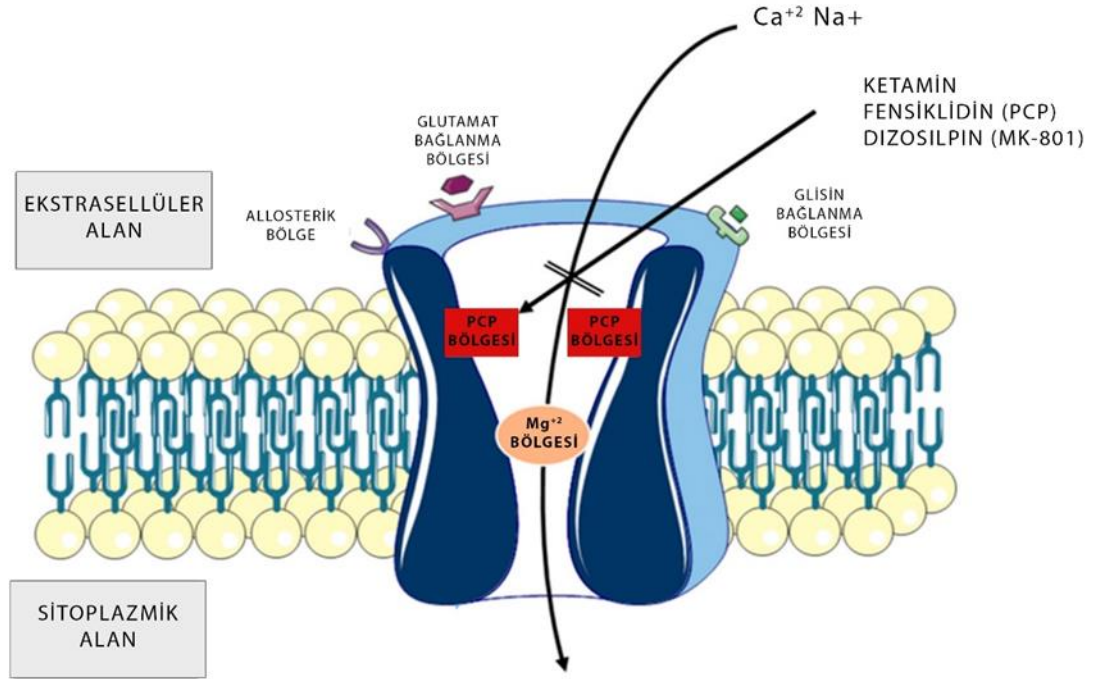
2.1.2.2. İyonotropik glutamat kanalları

Presinaptik nöronda, glutamin, glutaminaz tarafından glutamata dönüştürülür ve sinaptik aralığa salıverilmek üzere bir veziküler glutamat taşıyıcı ailesi (VGLUT1-3) tarafından veziküller içine alınır (Zhou ve Danbolt, 2014). Glutamat sinaptik aralığa salıverilir ve hem nöronlarda hem de astrositlerde iyonotropik veya metabotropik glutamat reseptörlerini aktive eder (Crupi vd., 2019).

Santral sinir sisteminde glutamat majör nörotransmitterdir. Glutamat NMDA, AMPA ve kâinat reseptörleri üzerinden birçok farklı yolağın aktivasyonuna ve aynı zamanda disinhibitör nöronlar aracılığıyla inhibisyonuna neden olmaktadır. Eksitator bir nörotransmitter olan glutamatın başta epilepsi olmak üzere birçok santral sinir sistemi hastalığında farklı mekanizmaları etkilediği gösterilmiştir. Aşırı

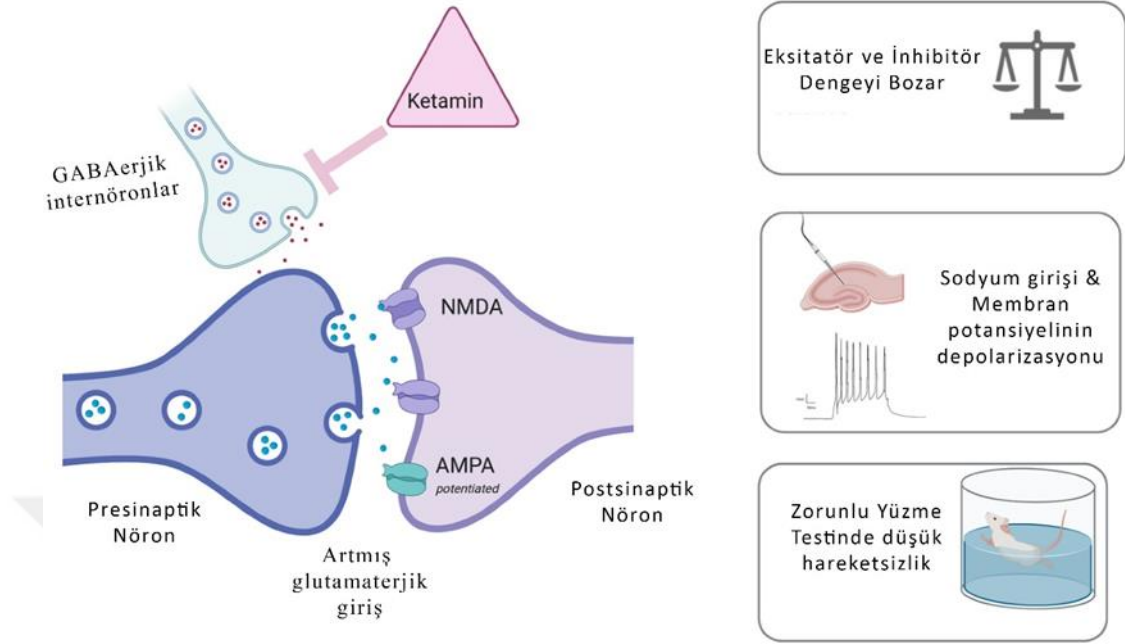
aktivasyonunun eksitotoksisitede ve azalmış aktivasyonun ise şizofreni, depresyon, bipolar bozukluk gibi birçok duygu durum bozukluğunda sorumlu mekanizma olduğu gösterilmiştir. Glutamat, etkilerini 14 alt sınıfa sahip metabotropik glutamat, 5 alt sınıfa sahip iyonotropik NMDA ve birçok alt üyesi bulunan iyonotropik AMPA ve kâinat reseptörleri üzerinden ortaya çıkarmaktadır. Özellikle iyonotropik NMDA reseptörleri şizofreni fizyopatolojisinde yoğun olarak araştırılmıştır. Fensiklidin ve ketamin gibi NMDA iyon kanalı blokörlerinin uzun süreli kullanımının şizofreni belirtilerine neden olduğunun bulunması tedavide kullanılan ajanların olası yan etkilerinin açıklanmasında ve aynı zamanda deneysel modellerin oluşturulmasında rol oynamıştır.

Fensiklidin ve ketamin NMDA reseptörlerini bloke ederek iyon kanalının sinyal yolağını bozmaktadır ve inhibitör nöronların sinyal iletiminin ortadan kalkmasıyla dopaminerjik yollaklarda inhibitör nöron dengesinin bozulmasına neden olmaktadır (Şekil 2.5.). İnhibitör nöron dengesinin bozulması pozitif semptomlardan sorumludur. Bu duruma disinhibisyon hipotezi adı verilir (Şekil 2.6.).



Şekil 2.5. Şizofreninin insan ve deneysel modellerde ortaya çıkmasına neden olan fensiklidinin olası etki mekanizması (Lahti, 1995).

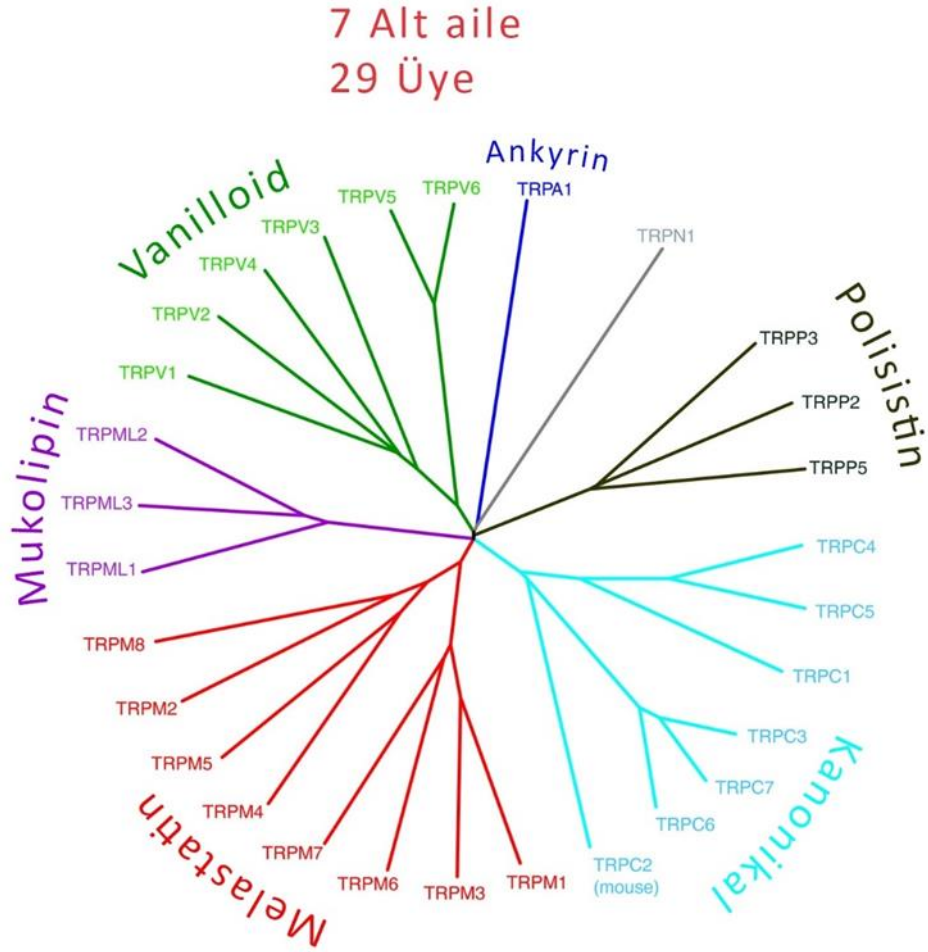
DİSİNHİBİSYON HİPOTEZİ



Şekil 2.6. Şizofreni fizyopatolojisinde rol oynadığı düşünülen disinhibisyon hipotezi. Ketaminin şizofreniyi indüklemeye deneysel olarak kullanımı sonucu elde edilen sonuçların gösterilmesi (Lahti, 2001).

2.1.2.3. Trp kanalları

Geçici reseptör potansiyeli (TRP) kanalları, ligand kapılı iyon kanalı reseptör ailesinin en son keşfedilen üyeleridir. Yapısal olarak ilişkili bu kanallar, doku boyunca geniş bir işlev yelpazesine hizmet ettikleri birçok dokuda eksprese edilir. Birkaç TRP kanalı hem uyarılabilir hem de uyarılabilir olmayan hücrelerde hayati polimodal hücrelerdir (yani termal, kimyasal ve mekanik sensörler) (Samanta vd., 2018). Dizi homolojisine dayalı olarak, memeli TRP üst ailesi yedi alt aileye ayrılabilir (Nilius ve Owsianik, 2011) (Şekil 2.7.): TRPC (Kanonik), TRPV (Vanilloid), TRPM (Melastatin), TRPA (Ankyrin), TRPP (Polycystin), TRPML (Mucolipin) (Venkatachalam ve Montell, 2007). Kümülatif raporlar, TRP kanallarının, noziseptif, nöropatik ve psikolojik ağrıya dönüşen çok çeşitli akut zararlı fiziksel, kimyasal ve mekanik uyarıların algılanmasındaki rolünü göstermektedir (Fallah vd., 2022).

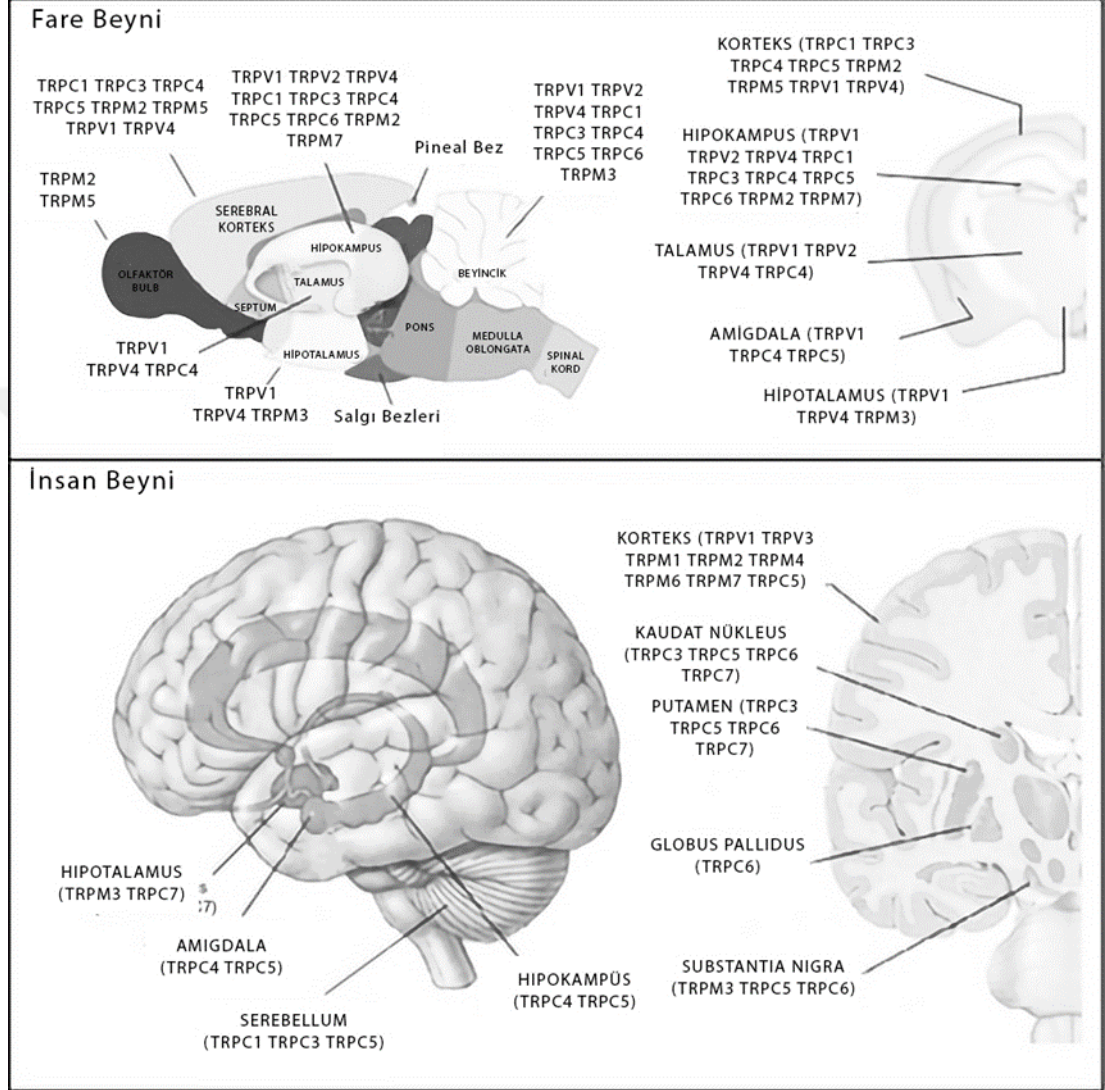


Şekil 2.7. Günümüze kadar tanımlanan TRP kanallarının alt sınıfları (Nilius ve Owsianik, 2011)

TRPV1, ilk olarak sıçan dorsal kök ganglion (DRG) cDNA kitaplığının kapsaisin ile fonksiyonel olarak taranmasıyla klonlanmıştır. Birçok dokuda varlığı gösterilmiştir (Sawamura vd., 2017) (Şekil 2.8.). En yüksek ekspresyon seviyesi duyu nöronlarındadır (Sanchez ve ark., 2004). Bununla birlikte, TRPV1 ağırlıklı olarak P maddesini (SP), kalsitonin geni ile ilgili peptidi (CGRP), sinir büyüme faktörü (NGF) reseptörü tirozin kinaz A'yı (TrkA) ifade eden Aδ ve C peptiderjik nöronlarında ve izolektin B4 (IB4) pozitifinde eksprese edilir (Bujak vd., 2019). Peptiderjik nöronlar, nörojenik ağrı ve inflamasyon gelişiminde önemlidir, peptiderjik olmayan nöronlar ise kronik ağrı gelişiminde kritik bir rol oynar.

TRPV1 ayrıca nöronal olmayan dokularda, yani epidermisin keratinositlerinde, düz kaslarda ve mesane ürotelyumunda, glial hücrelerde, karaciğerde ve polimorfonükleer granülositlerde, mast hücrelerinde ve makrofajlarda eksprese edilir (Nilius ve diğerleri, 2007). Bu dokularda değişen bir ekspresyon ve bu değişim kaynaklı fonksiyon değişimi; fonksiyonel mesane hastalığı, inflamatuvar mesane

hastalığı, osteoartrit, artrit, sistit, astım, meme kanseri, şizofreni, myastenik sendrom ve allodini migren ve genel olarak ağrıya yol açabilir (Brito vd., 2014). TRPV1, ısı (zararlı aralık > 43 C), voltaj, hücre dışı protonlar, kapsaisin, resiniferatoksin (RTX) ile aktive edilen nosiseptif afferent nöronların polimodal bir hücresel sensörüdür.



Şekil 2.8. TRP kanallarının fare ve insan beyinde alt tiplerine göre dağılımı (Sawamura vd., 2017).

Ayrıca, TRPV1, NGF, prostaglandinler, bradikinin (BK), serotonin, ATP, protein kinazlar (PKA, PKC), lipoksijenaz ürünleri ve adenosin (Pingle ve diğerleri, 2007) aracılığıyla inflamasyon sırasında aşırı duyarlılığa aracılık etmede hayati olarak kabul edilir. TRPV1-nakavt farelerden alınan kültürlenmiş duyuşal nöronlar, in vitro olarak kapsaisin, resiniferatoksin, proton ve termal (42°C-52°C) duyarlılık kaybı göstermiştir (Garami vd., 2011). Kapsaisin kaynaklı davranışsal tepkiler de transgenik farelerde mevcut değildir. Buna karşılık bu fareler zararlı mekanik uyarılara normal fizyolojik ve davranışsal tepkiler göstermiştir ve ayrıca bu fareler inflamasyon

sırasında termal hiperaljezi geliştirmemiştir (Bölcskei vd., 2005). TRPV1'in ağrı ve diğer sistematik hastalıklardaki rolü hakkında sürekli olarak yeni raporlar ortaya çıkmaktadır ancak TRPV1 reseptörünün en çarpıcı özelliği, hücreleri Ca^{2+} aşırı yüklenmesinden koruyan Ca^{2+} bağımlı duyarsızlaştırmadır.

2.1.3. Şizofreninin klinik seyri ve psikoz

Günümüzde şizofreninin tedavisinde atipik antipsikotik ilaçlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Şizofreninin klinik bir psikiyatrik hastalık olarak tanımlanmasından sonra klorpromazin, haloperidol, perfenazin, flufenazin gibi ekstrapiramidal etkilere sahip tedavisi 2000'li yıllara kadar uygulanmıştır (Farah, 2005). Fakat yeni nesil antipsikotik ilaçlar, düşük yan etki profillerine sahip olması ve hasta uyuncunu artırması sayesinde günümüzde altın standart tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir. Buna rağmen sıklıkla gözlenen polifarmasi ve ilaçlara karşı gelişen direnç, hastaların geçirdiği psikoz ataklarında farklı ajanlara ihtiyacı ortaya çıkarmaktadır.

Özellikle psikoz ataklarında potent antikolinergik ve antihistaminergik ilaçların yüksek dozlarda kullanıldığı görülmektedir. Ekstrapiramidal yan etkilere sahip ilaçların metabolik düzensizliklere neden oluşunun yeni nesil antipsikotiklerde de gözlenmesi şizofreni semptomlarını azaltacak ve metabolik etkilere neden olmayacak yeni ajanların gerekliliğini göstermektedir (Leo ve Del Regno, 2000).

2.1.4. Şizofreni tedavisinde kullanılan ilaçlar

Şizofreni tedavisinde kullanılan antipsikotik ilaçlar semptomlar üzerinde daha etkili ve daha kontrol edilebilir yan etkilere sahip ilaçların geliştirilmesinden sonra klasik ve atipik antipsikotikler olarak sınıflandırılmışlardır (Katzung, 2018).

Klorpromazin (1952) ve rezerpin (1954), klinikte kullanılan ilk antipsikotik bileşiklerdir (Katzung, 2018).

2.1.4.1. Klasik antipsikotikler

Klasik antipsikotikler şizofreninin negatif belirtilerine göre pozitif belirtiler üzerinde daha belirgin olumlu etkilere sahiptirler. Özellikle ekstrapiramidal yan etkileri belirgindir. Kimyasal yapılarına göre fenotiyazin türevleri, tiyoksanten türevleri, butirofenon türevleri olarak ayrılırlar (Kayaalp, 2012).

Fenotiyazinler yeni nesil antipsikotiklerin kullanımı artana dek en sık kullanılan antipsikotiklerdendir. Klorpromazin ve tiyoridazin en az güçlü olanlardır. Bu ilaçlar

sedasyon ve kilo alımı yan etkilerine sahiptir. Farmakolojik etkilerinde daha seçici olan perfenazin düşük dozlarda etkilidir. Atipik ilaçlar kadar etkili olduğu bildirilmiştir (Leo ve Del Regno, 2000).

Tioksanten türevleri için örnek molekül tiyotiksen olarak gösterilebilir.

Butirofenon türevleri haloperidol ile örneklendirilir. Diğer tipik antipsikotik ilaçlara göre yüksek ekstrapiramidal semptomlar göstermesine rağmen en yaygın kullanılan birinci nesil antipsikotik ilaçtır.

2.1.4.2. İkinci nesil (atipik) antipsikotikler

Klozapin, asenapin, olanzapin, ketiapin, paliperidon, risperidon, sertindol, ziprasidon, zotepin, breksipirazol, kariprazol ve aripirazol ikinci nesil antipsikotik ilaçlardır. Klozapin prototiptir. Paliperidon, risperidonun aktif metaboliti olan 9-hidroksirisperidondur.

Bu ilaçlar karmaşık etki mekanizmalarına sahiptir. 5-HT_{2A}-reseptör aktivitesini değiştirmek için D₂ reseptörleri üzerine olan etkisiyle birlikte, 5-HT_{1A} reseptöründe kısmi agonistler olarak hareket ederler. Bu da 5-HT_{2A} reseptör antagonizması ile sinerjik etkiler üretir. Çoğu 5-HT₆ veya 5-HT₇ reseptör antagonistleridir (Katzung, 2018).

Sulpirid ve sulpirit, başka bir atipik ilaç sınıfını oluşturur. D₂ ve D₃ reseptörleri için potansiyele sahiptirler, ancak aynı zamanda 5-HT₇ antagonistleridir. Bununla birlikte, serum prolaktin seviyelerinde belirgin artışa neden olur. Sülpirid, klozapin ve ketiapin aksine tardif diskineziye neden olabilir (Farah, 2005).

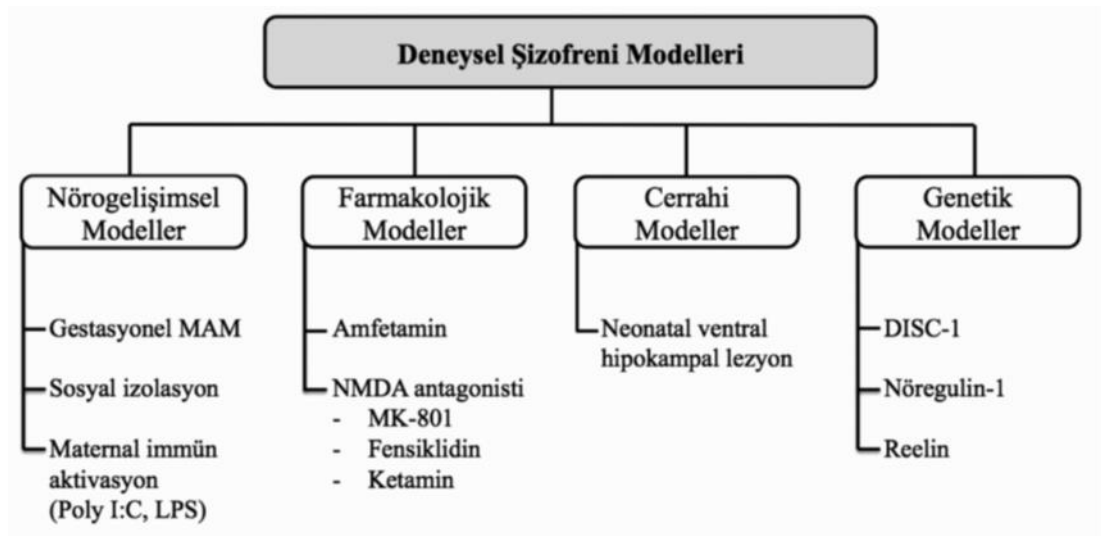
Kariprazin başka bir ikinci nesil ajanı temsil eder. D₂ / 5-HT₂ antagonizmasına ek olarak, kariprazin ayrıca D₃ reseptörü için seçiciliğe sahip bir D₃ parsiyel agonistidir. Kariprazinin D₃ reseptörü için seçiciliği, şizofreninin negatif semptomları üzerinde daha büyük etkilerle ilişkili olabilir (Katzung, 2018).

Glutamaterjik Antipsikotikler şizofreni tedavisinde henüz kullanıma girmemişlerdir. Bununla birlikte, birkaç molekül geç klinik testlerdedir. Bunlar arasında bir glisin taşıyıcı 1 (GlyT1) inhibitörü olan bitopertin bulunur. Glisin, NMDA reseptörlerinde glutamat ile gerekli bir ko-agonisttir. Çalışmalar standart antipsikotiklerle birlikte kullanılan bitopertinin şizofreninin negatif semptomlarını önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermiştir. Başka bir GlyT1 inhibitörü olan sarkoserin (N-metilglisin), standart bir antipsikotik ile kombinasyon halinde, şizofreninin hem negatif hem de pozitif semptomlarını iyileştirmede etkilidir (Katzung, 2018).

Metabotropik glutamat reseptör agonistleri araştırma aşamasında olan antipsikotik ajanlardır. Sekiz tip metabotropik glutamat reseptörü üç gruba ayrılır: grup 1 (mGluR1,5), grup 2 (mGluR2,3) ve grup 3 (mGluR4,6,7,8). mGluR2,3 glutamat salıverilmesini presinaptik olarak inhibe eder. Bir çeşit mGluR2,3 molekülü olan Pomaglumetad metiyonil, erken faz 2 çalışmalarında antipsikotik etkinlik göstermiştir. Şizofreninin negatif ve bilişsel semptomlarının tedavisi için diğer metabotropik glutamat reseptör agonistleri araştırılmaktadır (Katzung, 2018).

2.2. Şizofreninin Deney Modelleri

Şizofreni gibi kompleks psikiyatrik hastalıkların nörobiyolojik mekanizmalar haricinde özellikle davranışsal açıdan taklit edilebilmesi yeni tedavi araştırmaları için önemli bir basamak oluşturmaktadır. Şizofreni araştırmalarında kullanılan hayvan modelleri 4 ana başlık altında toplanmaktadır. Bu rodent modelleri mezolimbik dopamin fonksiyonundaki değişimlerin sosyal etkileşimdeki bozuklukların, hafıza ve bellek sorunlarının şizofreninin patolojisinde bulunan pozitif ve negatif semptomlar başlığı altında incelenmesine olanak sağlamaktadır (Jones vd., 2011). Özellikle negatif semptomların ve kognitif bozuklukların güncel antipsikotiklerle tedavi edilememesi ve psikoz benzeri davranışların sürmesi nedeniyle yeni ajanların araştırılmasında bu modellerin standart olarak kullanılmasına MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) birliği tarafından karar verilmiştir (Şekil 2.9.) (Vingerhoets vd., 2013).



Şekil 2.9. DeneySEL şizofreni modelleri (Ünal ve Aricioğlu, 2017)

2.2.1. Nörogelişimsel Şizofreni Modelleri

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar yenidoğan, gestasyonel veya perinatal dönemde ortaya çıkan çevresel değişikliklerin şizofreni riskini artırdığı göstermiştir (Powell, 2010). Bu nedenle maternal stres, malnütrisyon, enfeksiyon veya immün aktivasyon, doğum sırasında obstetrik komplikasyonlar gibi erken yaşam maruziyetleri şizofreni gelişim riskini artırmaktadır (Debnath vd., 2015).

Şizofrenide nörogelişimsel hipotez temel alınarak oluşturulan deneysel modeller genellikle prenatal ve erken postnatal dönemlerde çevresel manipülasyonlar veya bazı kimyasal madde uygulamaları ile santral sinir sisteminde kalıcı hasar oluşumu ve postpubertal dönemde bu hasar sonucu oluşan şizofreni fenotipinin incelenmesi esasına dayanmaktadır.

2.2.1.1. Gestasyonel MAM Modeli

Metilazoksimetanol asetat, Sikas bitkisinde bulunan antimitotik, DNA metilasyonuna neden olan özellikle nöroblast hücrelerin santral sinir sisteminde çoğalmasına engel olarak teratojenik etki gösteren bir bileşiktir (Lodge, 2013). Şizofreninin sıklıkla görülen patolojilerinden biri olan ventriküler genişlemenin gestasyonel gün 17'de (GD-17) MAM uygulanmış sıçanlarda ortaya çıkmasıyla oluştuğu görülmüştür. Bu nedenle gestasyonel MAM uygulamasının şizofreni modeli olarak kullanılması özellikle epigenetik araştırmalarda öne çıkmıştır (Hradetzky vd., 2011).

2.2.1.2. Sosyal İzolasyon Modeli

Bir koloni içinde, sıçanlar tanımlanmış bir sosyal yapı sergilerler ve gelişimleri üzerinde kritik etkili bir hiyerarşi geliştirirler. Bu nedenle, sıçan yavrularının sütten kesilme çağından itibaren sosyal olarak yoksun bırakılması beyin gelişimini değiştirir ve yetişkinlikte davranışsal farklılıklara neden olur (Samsom ve Wong, 2015). Bu süre içinde diğer sıçanlar ile görsel, kokusal ve işitsel iletişim devam etse bile sıçanların fiziksel ve dokusal olarak izole yetişmesi normal gelişme ve olgunlaşmayı olumsuz etkilemektedir. Kemirgenlerin sütten kesilme sonrası sosyal izolasyonu, spontan lokomotor hiperaktiviteyi, yeniliğe karşı gelişmiş tepkileri (neofobi), bilişsel bozuklukları, artan kaygı durumlarını ve saldırganlığı indükler (Lee ve Zhou, 2019). Bu model genellikle 21. günden sonra yeni sütten kesilen yavru sıçanların 8 hafta süre

ile diğer sıçanlardan sosyal olarak izole yetiştirilmesi şeklinde uygulanmaktadır (Ünal ve Aricioğlu, 2017).

2.2.2. Farmakolojik Şizofreni Modelleri

2.2.2.1. Amfetaminle indüklenen şizofreni modeli

Sıçanlarda kronik amfetamin uygulamasının lokomotor aktivite artışına neden olduğu ve bu etkinin tek doz amfetamin uygulamasına göre daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Haloperidol ve klozapin ön uygulamasının amfetaminin indüklediği lokomotor aktivite duyarlılığını engellediği bildirilmiştir. Amfetamin modeli şizofreninin pozitif semptomlarını başarı ile taklit ederken, negatif ve bilişsel semptomları modellemekten uzaktır (Ünal ve Aricioğlu, 2017).

2.2.2.2. Ketaminle indüklenen şizofreni modeli

Sağlıklı insanlarda NMDA reseptör antagonisti olan ketaminin subanestezik dozlarda şizofrenide görülen kognitif bozukluğa neden olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Kemirgenlerde akut ve tekrarlı subanestezik ketamin uygulanmasının hafıza bozukluğuna, azalmış Prepulse İnhibisyon cevabı ve artmış ambulator aktiviteye neden olduğu birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir. Ayrıca ketaminin GABAerjik inhibitör yanıtı azaltarak birçok eksitator yolağı aktive etmesi ve bunun sonucunda prefrontal kortekste dopamin miktarını artırması propsikotik etkiler ortaya çıkarmasına neden olduğu düşünülen mekanizmalardır (Ünal ve Aricioğlu, 2017).

2.2.2.3. MK-801'le indüklenen şizofreni modeli

MK-801 NMDA reseptör antagonisti olarak deney hayvanları modellerinde kullanılmaktadır. MK-801'in ve türevlerinin insanlarda psikoz benzeri etkilere sahip olduğu, kemirgenlerde ise bu semptomları taklit ettiği gösterilmiştir (Eyjolfsson vd., 2006). Örneğin, MK-801 akustik irkilme refleksinde artışa neden olmaktadır (Paine ve Carlezon, 2009).

2.2.2.4. Fensiklidin ile indüklenen Şizofreni modeli

Fensiklidin şizofreni benzeri semptomlara neden olduğu son elli yıllık bir dönemde bilinmektedir (McCutcheon vd., 2020). Fensiklidin insanlarda şizofrenide görülenlere benzer birkaç semptomu indüklediği için, şizofreninin deney hayvanı modeli geliştirilmesinde için kullanılmıştır. Akut fensiklidin uygulaması, kemirgenlerde hiperlokomosyona (Brigman, 2009), sosyal izolasyona ve bilişsel

fonksiyonların bozulmasına (Enomoto vd., 2007) neden olur. Bu nedenle, kronik fensiklidin kullanımının şizofreni semptomlarını daha doğru bir şekilde taklit etmek için kullanılabileceği 2000'li yıllarda kabul edilmiştir. (Jentsch ve Roth, 1999).



Tablo 2.1. Şizofreninin gelişimsel hayvan modelleri

Gelişimsel modeller		
Model	Gestasyonel mam	Sosyal izolasyon
Hayvan	Sıçan	Fare
Ajan/yöntem	Metilazoksimetanol	Postnatal sosyal izolasyon
Doz/uygulama yolu	25 mg/kg	
Mekanizma	Prefrontal korteks parvalbumin gabaerjik nöron sayısında düşüş	Azalmış dentritik sinaps yoğunluğu ve internöron kaybı
Semptom	Hafıza testinde performans düşüşü Sosyal etkileşimde azalma	Yeni cisim tanıma testi sonuçlarında düşüş Öğrenme yeteneğinde azalma
Referans	(Lodge, 2013)	(Li vd., 2017)

Tablo 2.2. Şizofreninin farmakolojik indüklenen hayvan modelleri

Farmakolojik indüklenen modeller				
Model	Amfetamin	Ketamin	Mk801	Fensiklidin
Hayvan	Sıçan	Sıçan/fare	Sıçan/fare	Sıçan/fare
Ajan/yöntem	Amfetamin	Ketamin	Mk-801 (dizosilpin)	Fensiklidin
Doz/uygulama yolu	1.5 mg/kg - 5 gün	Akut: 10-20 mg/kg Kronik: 30 mg/kg - 5 gün	Akut: 0.1 mg/kg Kronik: 0.1-0.5 mg/kg 5-10 gün	2-5 mg/kg 5-10 gün
Mekanizma	Mezolimbik dopaminerjik cevapta artış Prefrontal korteks asetilkolin fonksiyonunda azalma	Prefrontal korteks dopaminerjik aktivite artışı	Hipokampal hacim ve nöron sayısında azalma Miyelin kılıfta dejeneratif değişimler	Frontal korteks nöronlarında sinaps yoğunluğunda azalma Glutamat salıverilmesinde azalma
Semptom	Lokomotor aktivite artışı Hafıza testinde performans düşüşü	Lokomotor aktivite artışı Hafıza testinde performans düşüşü Stereotipik hareketlerde artış	Lokomotor aktivite artışı Sosyal etkileşimde azalma	Stereotipik hareketlerde artış Hafıza testinde performans düşüşü Öğrenme yeteneğinde azalma
Referans	(Hawken ve Beninger, 2014)	(Canever vd., 2010)	(Paine ve Carlezon, 2009)	(Jones vd., 2011)

Tablo 2.3. Şizofreni lezyona dayalı hayvan modeli

Postnatal Lezyon Modeli	
Model	Neonatal ventral hipokampal lezyon
Hayvan	Sıçan
Ajan/yöntem	İbotenik asit
Doz / uygulama yolu	0.3 ml
Mekanizma	Beyin türevli nörotrofik faktör mRNA ekspresyonunda azalma N-asetilaspartat seviyesinde düşüş
Semptom	Hafıza testinde performans düşüşü Pasif sakınma cevabında gecikme Sosyal etkileşimde azalma
Referans	(Lipska vd., 2003)

Tablo 2.4. Şizofreninin genetik hayvan modelleri

Genetik modeller					
Model	Neurogulin	Erb4	Disbindin	Reelin	Disc 1
Hayvan	Sıçan / fare	Sıçan / fare	Sıçan / fare	Sıçan / fare	Sıçan / fare
Ajan/yöntem	Transjenik deney havanı modeli	Transjenik deney havanı modeli	Transjenik deney havanı modeli	Transjenik deney havanı modeli	Transjenik deney havanı modeli
Doz / uygulama yolu					
Mekanizma	Genetik etken eksikliği Transkripsiyonel değişiklikler	Genetik etken eksikliği Transkripsiyonel değişiklikler	Genetik etken eksikliği Transkripsiyonel değişiklikler	Genetik etken eksikliği Transkripsiyonel değişiklikler	Genetik etken eksikliği Transkripsiyonel değişiklikler
Semptom	Lokomotor aktivite artışı Stereotipik hareketlerde artış Hafıza testinde performans düşüşü	Lokomotor aktivite artışı Stereotipik hareketlerde artış Hafıza testinde performans düşüşü	Lokomotor aktivite artışı Stereotipik hareketlerde artış Hafıza testinde performans düşüşü	Lokomotor aktivite artışı Stereotipik hareketlerde artış Hafıza testinde performans düşüşü	Lokomotor aktivite artışı Stereotipik hareketlerde artış Hafıza testinde performans düşüşü
Referans	(Lee ve Zhou, 2019)	(Lee ve Zhou, 2019)	(Lee ve Zhou, 2019)	(Lee ve Zhou, 2019)	(Lee ve Zhou, 2019)

2.3. TRPV1 agonisti kapsaisin

Kapsaisin kapsikum türü bitkilerde bulunan ve keskin baharat aroması kazandıran bir alkaloiddir. Kapsaisinin genel kullanımı özellikle doğuasya populasyonlarında ve geleneksel Çin tıbbında yaygındır. Ancak kapsaisinin keskin aromatik kokusu biyolojik aktivitenin araştırılmasını kısıtlamaktadır. Her ne kadar kapsaisinin aromatik olmayan sentetik analogları araştırılsa da kapsaisin bu bileşiklere çeşitli yönlerden üstünlük göstermektedir(Benítez-Angeles vd., 2020).

Özellikle kırmızı biberin içinde yüksek oranda bulunan kapsaisin kristal yapıda, lipofilik, renksiz bir bileşiktir. Molekül ağırlığı 305.40 gr/mol. Yağ, alkol taşıyıcılarda çözünebilen ve C₁₈H₂₇NO₃ yapısına sahip bir bileşiktir. İlk olarak 1876 yılında kristal yapısı Tresh tarafından gösterilmiş ve isimlendirilmiştir. 1919 yılında kapsaisinin moleküler yapısı Nelson ve Dawson tarafından ayrıntılandırılmıştır. Kapsaisinin sentetik yöntemlerle üretimi ve biber ekstraktlarından saf bir şekilde izolasyonu ayrıntılı bir şekilde tanımlanmıştır. Bileşiğin karakterizasyonu UV-Vis ve kromatografiyle gerçekleştirilmiştir(Ilie vd., 2019; O'Neill vd., 2012).

2.3.1. Kapsaisin Farmakoloji

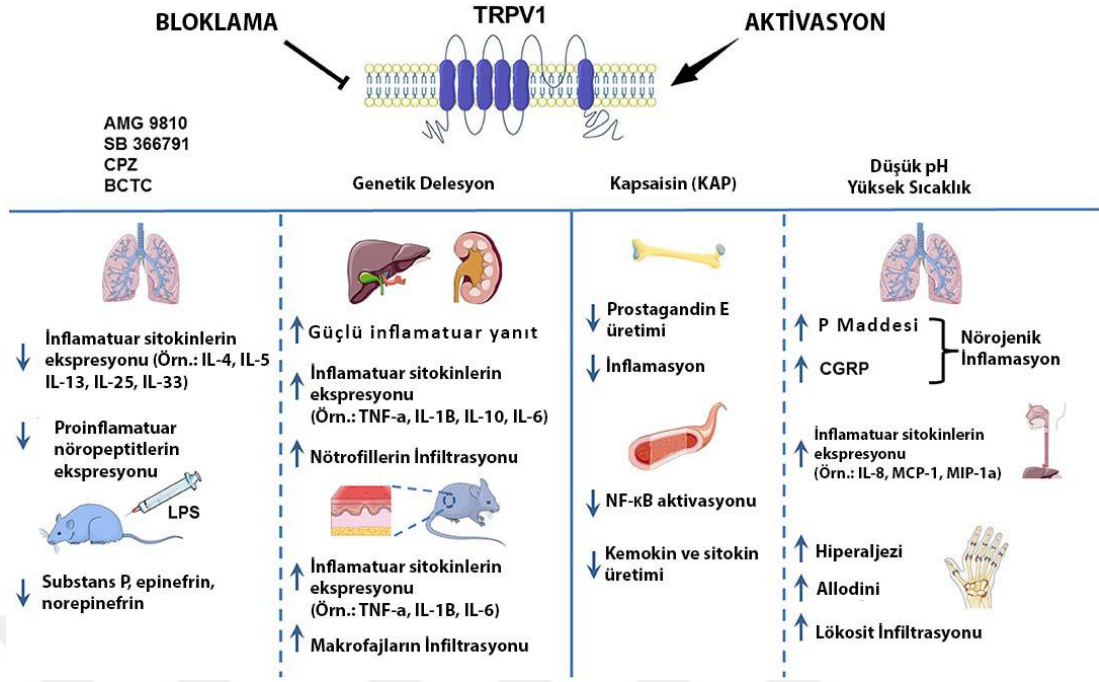
2.3.1.1. Farmakokinetik

Kapsaisin ciltten büyük oranda emilmektedir. Daha önce yapılan 12 hastalı çalışmada 3% kapsaisin solüsyonunun 3 farklı taşıyıcıyla (70%izopropilalkol, mineral yağ, 20% alkol içerisinde propilenglikol) hızlı bir şekilde ciltten emildiği ve cilt üzerine uygulandığında yarılanma ömrünün yaklaşık 24 saat olduğu gösterilmiştir. Daha sonra yapılan bir çalışmada kapsaisinin deney hayvanlarına oral yolla uygulanmasından sonra yaklaşık 94% oranında absorbe edildiği ve maksimum kan konsantrasyonuna en geç 1 saat içerisinde ulaştığı gösterilmiştir. Uygulanan kapsaisinin 24.4%'ün kan, karaciğer, böbrek ve barsakta 1 saat içerisinde tespit edilebildiği ve bu tespit süresinin 4 güne kadar sürdüğü gösterilmiştir. Kapsaisin metabolizmasının insan, kemirgen ve köpek mikrozomlarında benzerlik gösterdiği bulunmuştur. Kapsaisinin 16-OH Kapsaisin, 17-OH Kapsaisin ve 16,17-dihidro-kapsaisin olmak üzere 3 adet majör metaboliti bulunmaktadır. Yapılan in vitro çalışmalar insan cildinde kapsaisin biyotransformasyonun yavaş olduğu ve büyük bir kısmının değişmeden emildiğini ancak düşük miktarlarda vanililamin ve vanililasite dönüştüğü bulunmuştur. Bu sonuçlar CYP-450 enzimlerinin kapsaisinin ciltteki

metabolizmasıyla minimal düzeyde ilişkili olduğunu göstermektedir. Kapsaisinin büyük bir kısmı böbrekler yoluyla elimine edilirken küçük bir kısmı herhangi bir transformasyona uğramadan feçes ve idrar yoluyla atılır. (Rollyson vd., 2014).

2.3.1.2. Kapsaisin etki mekanizması

Son 20 yılda kapsaisin üzerinde birçok çalışma gerçekleştirilmiştir. Kapsaisinin vanilloid reseptörü olarak da bilinen Transiyel reseptör potansiyel vanilloid-1 kanallarına bağlandığı transiyel nöronlarda gösterilmiştir(Zhang vd., 2020). TRPV1 kanalı ilk olarak sıçanlarda tanımlanmış 238 aminoasit içeren 95 kilodalton moleküler ağırlığında 6 transmembranal bölgeden oluşan ve 5. ile 6. transmembran bölgelerinde por oluşturan bir reseptördür. Bu reseptör nonselektif, ligand duyarlı özellikle nosiseptif nöronların küçük liflerinde sıklıkla bulunan katyonik bir kanaldır. Yapılan çalışmalar TRPV1'in beyin, mesane, böbrek, barsak, keratinosid, glial hücreler, karaciğer, çekirdekli beyaz kan hücreleri, mast hücreleri ve makrofajlarda olduğunu göstermiştir (Marrone vd., 2017; Tóth vd., 2005; Yue vd., 2022). TRPV1 Na ve Ca iyonlarına duyarlı, plazma membranında endoplazmik retikulum ilişkili bölgede iyon alışverişini sağlayan ve hücre içi Ca seviyelerinin kontrol altında tutulmasına katkı sağlayan regülatör bir iyon kanalıdır. Bu kanal ayrıca endojen bileşiklerin yanı sıra birçok eksojen uyarana karşı yanıt vermektedir. Bu bileşiklerin başında kapsaisin olmakla birlikte kapsaisin yapısına yakından benzeyen olvanil, resiniferatoksin, endojen yağ asitleri agonistik etki göstermektedir. Ayrıca kapsazepin, iodoresiniferatoksin, lutenyum kırmızısı, SV-705498 gibi bileşikler TRPV1 antagonisti olarak tanımlanmıştır. Kapsaisinin TRPV1 kanallarına bağlanması hücre içi Ca miktarını artırırken birçok nöropeptidin salıverilmesine neden olur. Deney modellerinde TRPV1 kanallarının aktivasyonu ve blokasyonu ile birçok etki tanımlanmıştır (Bujak vd., 2019) (Şekil 2.10.). Kapsaisinin sensoryal nöronlarla etkileşimi ağrı, inflamasyon ve lokal sıcaklık hissinde değişikliğe neden olur. Cilde lokal uygulanması sonucunda sensoryal nöronlardan salıverilen P maddesini tüketerek analjezik etki gösterir. Bu mekanizma kapsaisinin yapı aktivite ilişkisinden yararlanılarak birçok TRPV1 sentetik ligandının geliştirilmesini sağlamıştır (Duarte vd., 2020). Kapsaisinin analjezik etkilerinin yanı sıra santral sinir sistemiyle ilgili son 20 yılda birçok çalışma yapılmıştır (Chung ve Campbell, 2016; Fattori vd., 2016). Ayrıca bu kanalların kapsaisin ile uyarımının beynin birçok bölgesinde nöropeptid ve iyon kanalları ile etkileşerek moleküler ve fonksiyonel değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir.



Şekil 2.10. TRPV1 kanallarının blokasyonu ve aktivasyonu sonucu ortaya çıkan etkilerin günümüze kadar deney modellerinde gösterilmiş sonuçları (Bujak vd., 2019).

2.3.1.3. Kapsaisin farmakolojik etkileri

Kapsaisin farmakolojik etkisi antik zamanlardan günümüze kadar uzanan bir geçmişe sahiptir. Son 20 yılda yapılan çalışmalar kapsaisin özellikle gastrointestinal kanal üzerine olan etkileri ve kilo kaybı, analjezik etkilerine yoğunlaşmıştır (Ellison vd., 1997; Fattori vd., 2016; Zhang vd., 2019). Kapsaisin gastrointestinal kanal için koruyucu etkileri öne sürülmüş olsa da birçok çalışma kapsaisin gastrik mukoza ülserasyonuna neden olduğunu öne sürmüştür. Bunun yanı sıra özellikle sensoral nöronlarda analjezik etki ortaya çıkarması cilt üzeri preparatlarının sayısını artırarak ağrı tedavisinde kullanılmalarını sağlamıştır. Lipid metabolizması ve yağ dokusu üzerindeki lipolitik etkilerinden dolayı zayıflatıcı etkisi obezite tedavisinde araştırılmaktadır. Bu etkilerinin yanı sıra son 5 yılda kapsaisin ve özellikle TRPV1 kanalının santral sinir sistemi ve santral sinir sistemi hastalıkları üzerine yapılan çalışmaları artmıştır.

Alzheimer hastalığında, kapsaisin uygulamasının nörodejenerasyonu hafiflettiği ve hafıza bozukluğunu azalttığı gösterilmiştir (Marrone vd., 2017). Kapsaisin Parkinson hastalığı ve depresyondaki yararlı etkileri de ayrıca farklı araştırmacılar tarafından gösterilmiştir. Kapsaisin inme hayvan modellerinde enfarktüs alanını azalttığı ve nörolojik sonuçları iyileştirdiği bulunmuştur (Chung ve Campbell, 2016). Bununla birlikte, hayvan epilepsi modellerinde kapsaisin hem proepileptik hem de

antiepileptik etkileri gösterilmiştir(van Loo ve Becker, 2020). Bu çelişkili sonuçlar, kapsaisinin sadece TRPV1 kanallarını değil aynı zamanda voltaj kapılı sodyum kanalları gibi farklı moleküler hedefleri de etkilemesinden kaynaklanabilir. Ek olarak, bu bileşiğin migren ve küme tipi baş ağrılarında ağrı giderici etkiler göstermesi kapsaisinin farklı fizyopatolojiye sahip bu hastalıklarda farklı etkiler açığa çıkardığını göstermektedir (Zhang vd., 2019). Özellikle depresyon, bipolar bozukluk ve şizofreni gibi kompleks nörofizyoloji gösteren hastalıklarda etkilerinin tam olarak aydınlatılamaması bu tezi güçlendirmektedir (Frias ve Merighi, 2016).



3. MATERYAL VE METOT

3.1. Gereçler

3.1.1. Deney Hayvanları

Deneylerde 8 haftalık 20-40 gr ağırlığında erkek C57BL/6 fareler kullanıldı. Deney hayvanları Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Merkezi'nden (DEHAM) temin edildi. Deneylere Ondokuzmayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulunun 17.09.2020 tarihli ve 68489742-604.01.03-E.15907 sayılı kararı ve 2020/50 kabul numaralı izniyle başlandı.

Tüm deneyler Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim dalında gerçekleştirilmiştir. Fareler standart bir kafeste 5'i aşmamak üzere barındırılmış ve hazır rodent yemi ile musluk suyu beslenmesinde, standart ortamda tutulmuştur. Deneylerde kullanılacak deney hayvanı sayısı 95% Güç olacak şekilde Güç Analizi yapılarak belirlendi.

3.1.2. Kimyasallar

Ketamin, kapsaisin (Sigma 360376), risperidon (Sigma R3030) Sigma'dan temin edildi. Kapsaisin ve Risperidon deneylerin yapılacağı gün 2% 96° Etanollü SF içerisinde çözülmüştür(Costanzo vd., 2014). Ketamin, kapsaisin ve risperidon uygulama dozları ve yolları literatürde bulunan çalışmalardan hareketle belirlendi.

3.2. Yöntemler

3.2.1. Deney Dizaynı ve İlaçların Uygulanması

3.2.1.1. Deney grupları

Deney gruplarına aşağıdaki işlemler gerçekleştirildi (Tablo 3.1.).

Tablo 3.1. Deney dizaynı ve kullanılan ajanlar.

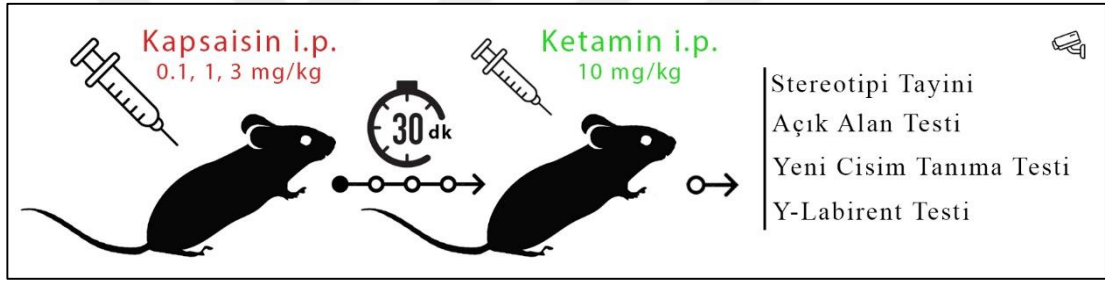
	n	Uygulanan ajan	Uygulama zamanı
Kontrol	18	2% 96° Etanollü SF 0.1 ml	Deneyden hemen önce
Ketamin	18	Ketamin 10 mg/kg	Deneyden hemen önce
Kapsaisin 0.1	18	Kapsaisin 0.1 mg/kg Ketamin 10 mg/kg	Deneyden 30 dakika önce Deneyden hemen önce
Kapsaisin 1	18	Kapsaisin 1 mg/kg Ketamin 10 mg/kg	Deneyden 30 dakika önce Deneyden hemen önce
Kapsaisin 3	18	Kapsaisin 3 mg/kg Ketamin 10 mg/kg	Deneyden 30 dakika önce Deneyden hemen önce
Risperidon	18	Risperidon 0.5 mg/kg Ketamin 10 mg/kg	Deneyden 15 dakika önce Deneyden hemen önce

Kontrol grubu: Bu grupta bulunan 18 deney hayvanına yalnızca çözücüler uygulandı (2% 96° Etanollü SF 0.1 ml.)

Ketamin 10 mg/kg, i.p. grubu: Bu grupta bulunan 18 deney hayvanına deneylerden hemen önce 10 mg/kg, i.p. ketamin 0.1 ml içerisinde uygulandı. Davranış testleri ilaç uygulamasından hemen sonra uygulandı

Kapsaisin 0.1 mg/kg, i.p. grubu: Bu grupta bulunan 18 deney hayvanına deneylerden 30 dakika önce 0.1 mg/kg, i.p. 0.1 ml içerisinde kapsaisin uygulandı. 30 dakikayı takiben deneylerden hemen önce 10 mg/kg, i.p. ketamin 0.1 ml içerisinde uygulandı. Davranış testleri ilaç uygulamasından hemen sonra uygulandı (Şekil 3.1.).

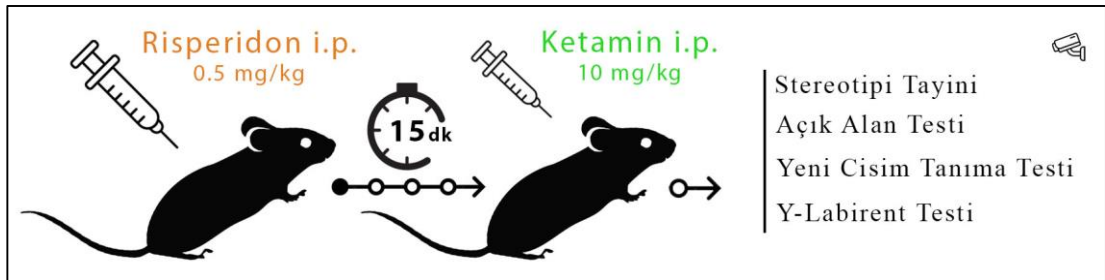
Kapsaisin 1 mg/kg, i.p. grubu: Bu grupta bulunan 18 deney hayvanına deneylerden 30 dakika önce 1 mg/kg, i.p. 0.1 ml içerisinde kapsaisin uygulandı. 30 dakikayı takiben deneylerden hemen önce 10 mg/kg, i.p. ketamin 0.1 ml içerisinde uygulandı. Davranış testleri ilaç uygulamasından hemen sonra uygulandı (Şekil 3.1.).



Şekil 3.1. Kapsaisin grupları deney prosedürü.

Kapsaisin 3 mg/kg, i.p. grubu: Bu grupta bulunan 18 deney hayvanına deneylerden 30 dakika önce 3 mg/kg, i.p. 0.1 ml içerisinde kapsaisin uygulandı. 30 dakikayı takiben deneylerden hemen önce 10 mg/kg, i.p. ketamin 0.1 ml içerisinde uygulandı. Davranış testleri ilaç uygulamasından hemen sonra uygulandı (Şekil 3.1.).

Risperidon 0.5 mg/kg, i.p. grubu: Bu grupta bulunan 18 deney hayvanına deneylerden 15 dakika önce 0.5 mg/kg, i.p. 0.1 ml içerisinde risperidon uygulandı. 15 dakikayı takiben deneylerden hemen önce 10 mg/kg, i.p. ketamin 0.1 ml içerisinde uygulandı. Davranış testleri ilaç uygulamasından hemen sonra uygulandı (Şekil 3.2.).



Şekil 3.2. Risperidon grubu deney prosedürü.

3.2.2. Davranış Testleri

3.2.2.1. Stereotipi testi

Camdan yapılmış aparat içerisinde arka iki ayak üzerine şahlanma ve tımar hareketleri kamera yardımıyla 60 dakika boyunca kaydedildi (Şekil 3.3.).

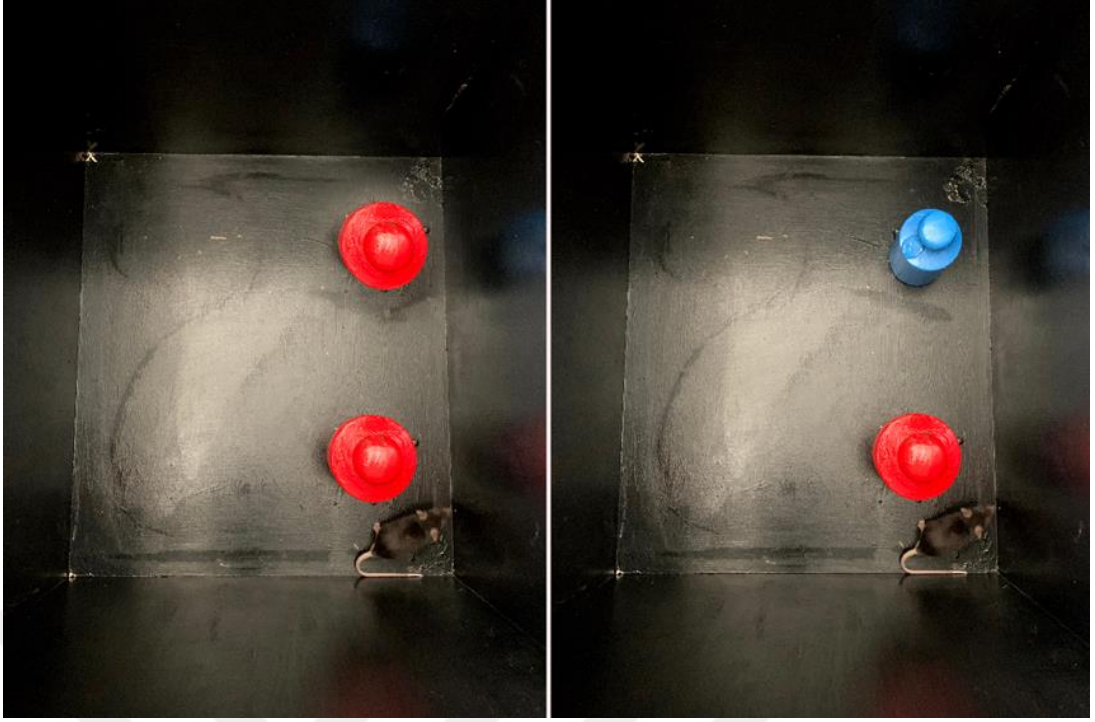
Şahlanma ve tımar hareketleri stereotipik davranış olarak kabul edildi. Aparat her bir hayvandan sonra koku kaynaklı hareketin engellenmesi için 70 % Etanol ile temizlendi (McDougall vd., 2017).



Şekil 3.3. Stereotipi davranışının gözlemlenmesi için kullanılan platform.

3.2.2.2. Yeni cisim tanıma testi

Yeni Cisim Tanıma Testi 50X50X50 cm boyutunda siyah cam platform aracılığıyla yapıldı (Şekil 3.4.). Yeni cisim tanıma testi alıştırmaya ve retansiyon olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Alıştırma testinin yapılacağı günde platformun içerisine 2 adet aynı şekil ve renkte olan eş cisim yerleştirildi. Deney hayvanları platforma yerleştirilerek 5 dk boyunca platformu keşfetmeleri sağlandı. Testlerin yapılacağı gün deney hayvanları platformda bulunan eş cisimlerden birinin değiştirilmesinden sonra platforma yerleştirilerek 5 dk boyunca platformu keşfetmeleri gözlemlendi. Bu sırada deney hayvanlarının fiziksel olarak cisimlere yaklaşma süresi cismi keşfetmede harcadığı süre olarak tanımlanmış ve her bir cisim için kaydedildi. Daha sonra yeni cisimde harcadığı sürenin toplam her iki cisimde harcanan süreye oranlanmasıyla ayıricılık indeksi belirlendi (Antunes ve Biala, 2011).



Şekil 3.4. Yeni cisim tanıma testinin gerçekleştirildiği platform ve kullanılan objeler. Sol panel alıştırma periyodunu, sağ panel testlerin gerçekleştiği gün kaydedildi.

3.2.2.3. Y-labirent testi

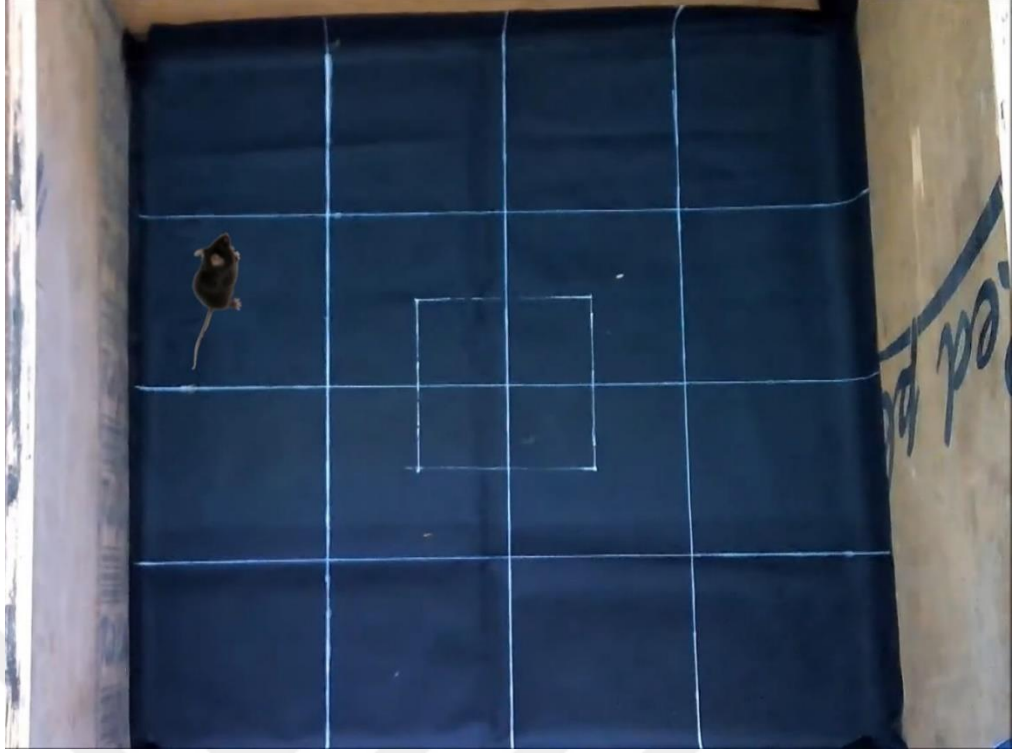
Deney hayvanlarında hafıza ve hafızada oluşan bozuklukların incelenmesinde spontan değiştirme davranışına dayanan Y-Labirent testi kullanıldı. Labirent test platformu 33X11X12 cm ebatlarında 3 eş koldan oluşan her bir kolun birbiriyle 120 derece açı ile ayrıldığı pleksiglas malzemeden oluşmaktadır (Şekil 3.5.). Deney hayvanları platformun merkezine konulduktan sonra 5 dk boyunca kol tercihleri kaydedildi. Hayvanın son üç kola giriş tercihi birbirinden farklı olduğunda bu durum spontan değişim davranışı olarak puanlandı.



Şekil 3.5. Deneylerin gerçekleştirildiği Y labirenti.

3.2.2.4. Açık alan testi

Kapsaisinın ketamin ile indüklenen hiperlokomosyona olan etkisi açık alan testi ile incelendi. Açık alan testi 35X30X23 cm ebatlarında 16 eş kareye bölünmüş pleksiglas platform ile gerçekleştirildi (Şekil 3.6.). Deney hayvanları platformun merkezine yerleştirildikten sonra 5 dk boyunca gözlemlenerek katedilen kare sayısı, iki kör gözlemci tarafından kaydedildi.



Şekil 3.6. Açık alan testinin gerçekleştirildiği platform.

3.2.3. İstatiksel Analiz

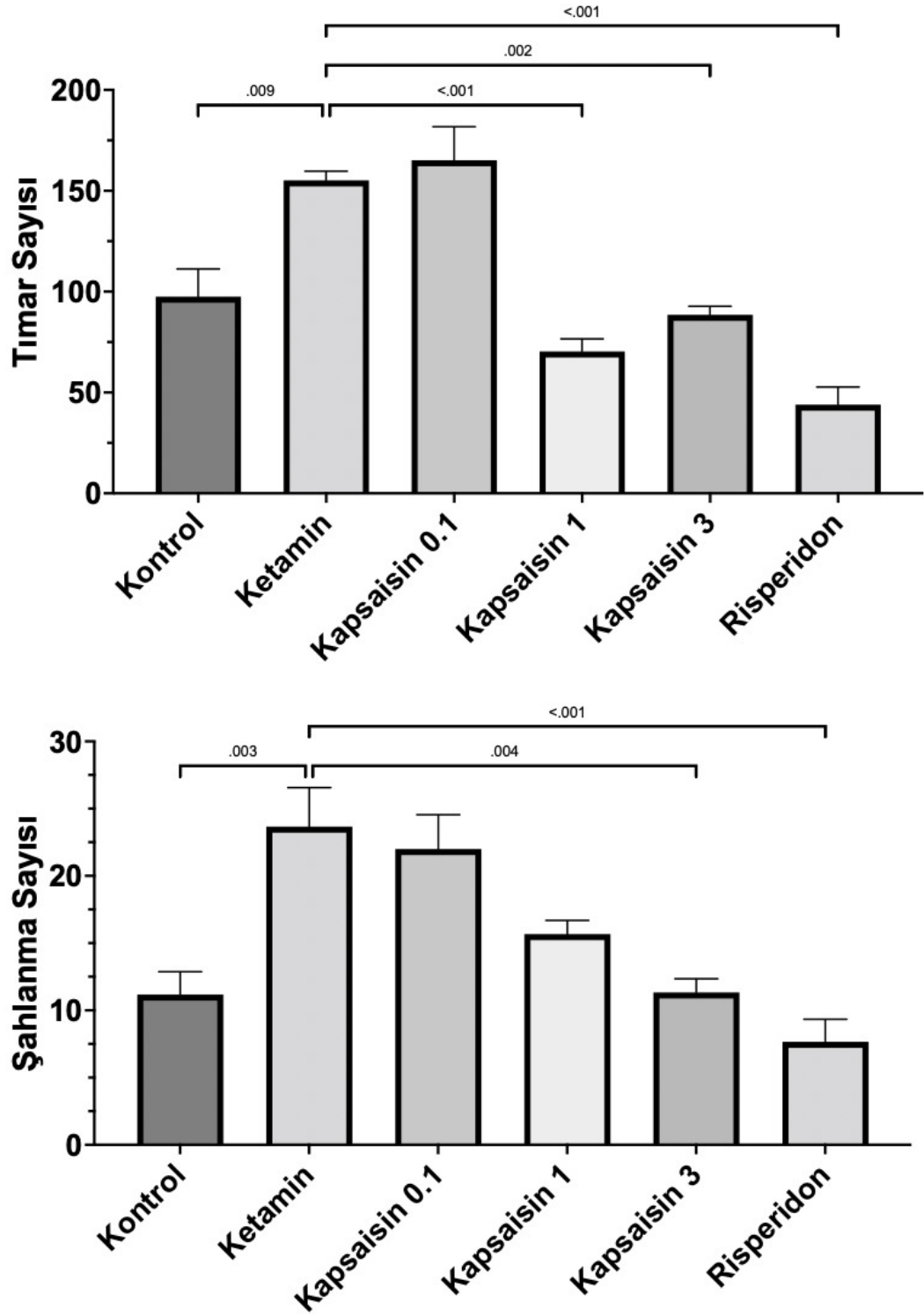
Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata (SEM) olarak ifade edildi. Veri analizleri GraphPad Prism yazılımı (v6.0) (GraphPad Software Inc., San Diego, Calif., ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro-Wilk's testi ile belirlendi. Veriler tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve post-hoc test için de Tukey-Kramer testi kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Stereotipi testi

Stereotipinin değerlendirilmesi için şahlanma ve tımar hareketleri sayıldı. Ketamin (155 ± 4.57) tımar sayısını kontrol (97.5 ± 13.8) grubuyla kıyaslandığında anlamlı olarak artırdı ($p=0.009$, şekil 4.3.). Kapsaisin 0.1 mg/kg (165 ± 16.6) ketamin ile artan tımar sayısındaki artış üzerinde anlamlı bir etki göstermedi ($p=0.984$, şekil 4.3.). Bunun aksine kapsaisin 1 (70.3 ± 6.27 , $p<0.001$, şekil 4.3.) ve 3 mg/kg (88.5 ± 4.23 , $p=0.002$, şekil 4.3.) ketaminle artan tımar sayısını anlamlı olarak azalttı. Risperidon (44 ± 8.73 , $p<0.001$, şekil 4.3.) ise ketaminle artan tımar sayısını anlamlı olarak azalttı.

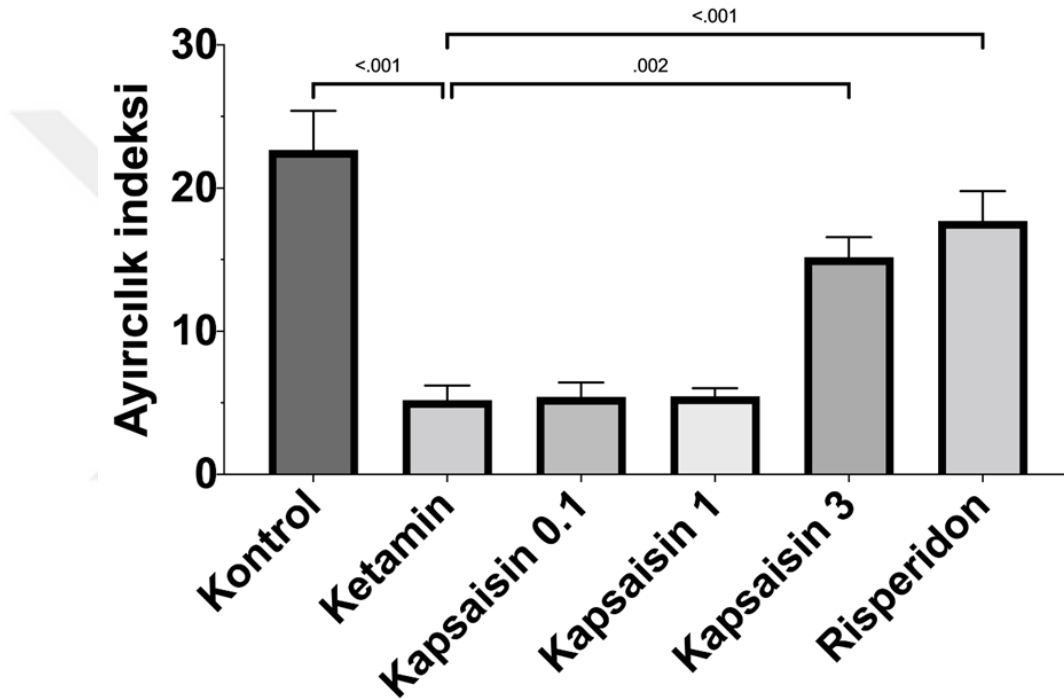
Ketamin (23.7 ± 2.89) kontrol (11.2 ± 1.70) grubuyla kıyaslandığında şahlanma sayısını anlamlı derecede artırdı ($p<0.001$, şekil 4.3.). Kapsaisin 0.1 mg/kg (22.0 ± 2.39) ve 1 mg/kg (15.7 ± 1.02 , $p=0.068$, şekil 4.3.) ketaminle artan şahlanma sayısını değiştirmedi. Kapsaisin 3 mg /kg (11.3 ± 1.02) ketaminle artan şahlanma sayısını anlamlı derecede engelledi ($p=0.02$, şekil 4.3.). Buna ek olarak risperidon (7.67 ± 1.67 , $p<0.001$, şekil 4.3.) ketaminle indüklenen şahlanma davranışını düşürdü.



Şekil 4.1. Tüm deney gruplarında stereotipik davranışların incelenmesi. Tüm veriler ortalama±standart hata olarak ifade edildi (n=18).

4.2. Yeni Cisim Tanıma Testi

Hafıza belleğin değerlendirilmesi için yeni cisim tanıma testi yapıldı. Ayırıcılık indeksini ketamin (5.19 ± 1.02) kontrol (22.7 ± 2.72) grubuyla kıyaslandığında anlamlı olarak azalttı ($p < 0.001$, Şekil 4.4.). Kapsaisin 0.1 (5.41 ± 1.02 , $p > 0.999$, Şekil 4.4.) ve 1 mg /kg (5.47 ± 0.56 , $p > 0.999$, Şekil 4.4.) ketaminin azalttığı ayırıcılık indeksi üzerinde anlamlı bir etki göstermedi. Kapsaisin 3 mg/kg (15.2 ± 1.41) ketaminle azalan ayırıcılık indeksini istatistiksel olarak engelledi ($p = 0.002$, Şekil 4.4.). Risperidon (17.7 ± 2.09) ketamin ile azalan ayırıcılık indeksini anlamlı şekilde engelledi ($p < 0.03$, Şekil 4.4.).

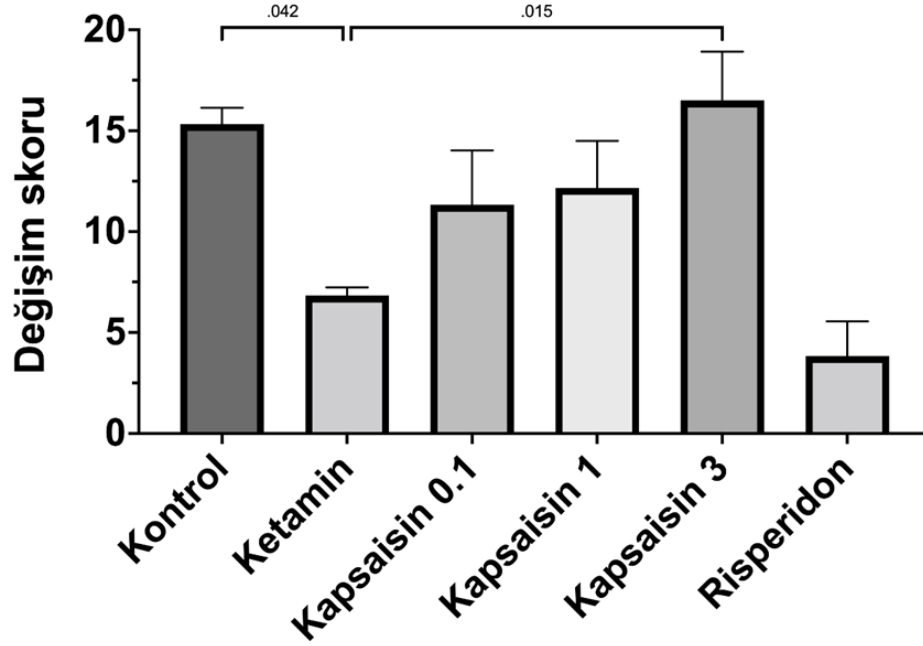


Şekil 4.2. Tüm deney gruplarında yeni cisim tanıma testi sonuçları. Tüm veriler ortalama±standart hata olarak ifade edildi (n=18).

4.3. Y-labirent Testi

Y-Labirent testiyle deney hayvanlarının alternatif kollara değişim skoru değerlendirildi. Spontan değişim davranışı daha önce 2 farklı platform koluna giriş sayısı göz önünde bulundurularak her bir yeni kol girişinin son 2 tercihten farklı oluşmasıyla puanlandı. Ketamin (6.83 ± 0.40) değişim skorunu kontrol (15.3 ± 0.80) grubuna göre anlamlı azalttı ($p = 0.042$, Şekil 4.5.). Kapsaisinin 0.1 (11.3 ± 2.69 , $p = 0.573$, Şekil 4.5.) ve 1 mg/kg (12.2 ± 2.33 , $p = 0.390$, Şekil 4.5.) dozlarında ketaminin azalttığı değişim skoru üzerinde bir etkisi olmadı. Kapsaisin 3 mg /kg (16.5 ± 2.42) ketaminle azalan değişim skorunu anlamlı artırdı ($p = 0.015$, Şekil 4.5.). Bunun aksine

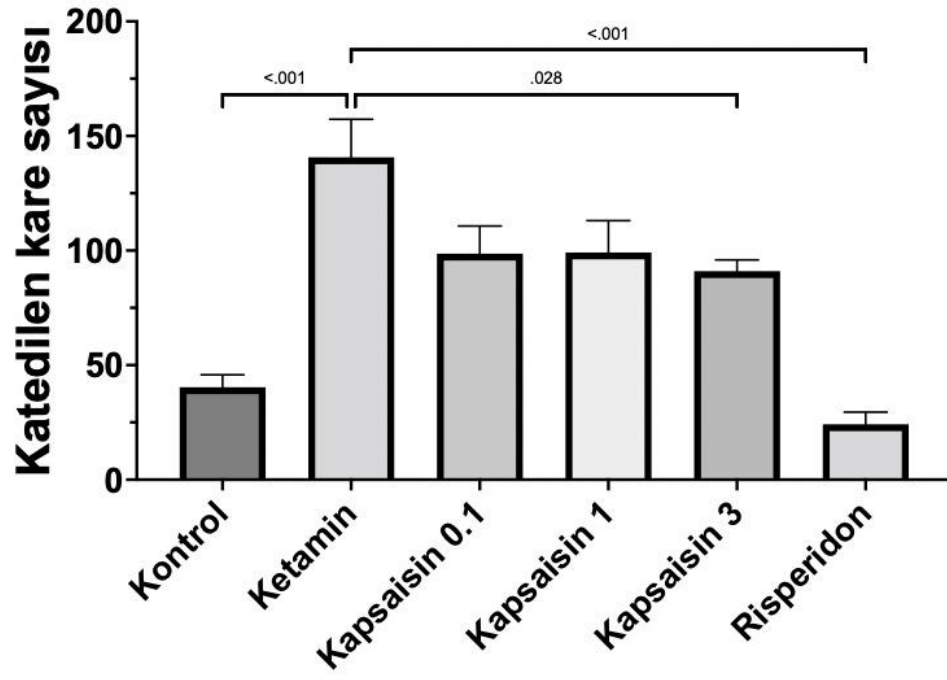
risperidon (3.83 ± 1.72 , $p=0.877$, Şekil 4.5.) ketaminle azalan değişim skorunu etkilemedi.



Şekil 4.3. Tüm deney gruplarında Y-labirent testi sonuçları. Tüm veriler ortalama±standart hata olarak ifade edildi (n=18).

4.4. Açık Alan Testi

Açık alan testiyle deney hayvanlarının hareket kabiliyeti kat edilen kare sayısı ve sabit kalma süresi ile değerlendirildi. Ketamin (140.6 ± 14.43) kat edilen kare sayısını kontrol (40.33 ± 5.6) grubuna göre anlamlı şekilde artırdı ($p < 0.001$, Şekil 4.6.). Kapsaisin 0.1 (98.7 ± 12.0 , $p=0.07$), 1 (99.2 ± 13.9 , $p=0.07$) ve 3 mg/kg (91 ± 4.91 , $p=0.07$) dozları ketaminle artan kat edilen kare sayısını anlamlı şekilde engelledi (Şekil 4.6.). Risperidon (24.2 ± 5.34 , $p=0.03$, Şekil 4.6.) ketaminle azalan kat edilen kare sayısını anlamlı şekilde engelledi.



Şekil 4.4. Tüm deney gruplarında açık alan testi sonuçları. Katedilen mesafe ve sabit kalınan süre deney gruplarında araştırıldı. Tüm veriler ortalama±standart hata olarak ifade edildi (n=18).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada ketaminle indüklenen şizofrenide görülen psikoz semptomları üzerine bir TRPV1 kanal agonisti olan kapsaisinin etkisi araştırıldı.

Kapsaisin ketamine bağlı lokomotor aktivitedeki artışı, stereotipik davranışlardaki artışı ve hafıza bellekteki bozulmayı engelledi. Çalışmamızda kullandığımız ve şizofreni tedavisinde antipsikotik bir ilaç olan risperidon ise ketaminin neden olduğu stereotipik davranıştaki artışı ve hafıza bellekteki bozulmayı motor aktivitede herhangi bir değişikliğe neden olmadan engelledi. Elde ettiğimiz sonuçlar kapsaisin'in ketaminin indüklediği şizofrenide görülen psikoz benzeri semptomları engellediğini göstermektedir.

Ketamin deney hayvanları modellerinde şizofreni semptomlarını taklit eden ve yeni ilaç araştırmaları için sıklıkla kullanılan bir ajandır (Chatterjee vd., 2012). Şizofreninin patofizyolojisinde glutamaterjik nörotransmisyonun disfonksiyonun rol aldığı bilinmektedir. (Howes vd., 2015). NMDA reseptör antagonizmasının şizofreninin pozitif, negatif ve kognitif semptomlarına neden olduğu ileri sürülmüştür. (Lee ve Zhou, 2019). NMDA ve diğer glutamat reseptörleri olan AMPA ve kainat reseptörleri dopaminerjik reseptörlerle birlikte şizofreninin tanımlanan pozitif, negatif ve bilişsel semptomlarının sorumlusu olarak gösterilmektedir.

Şizofreni kronik bir hastalık olmasına rağmen tek doz ketaminin sağlıklı bireylerde psikotik semptomlar ortaya çıkarması ve NMDA reseptör blokörü fensiklidinin suistimali sonucunda şiddetli ve kalıcı şizofreni benzeri psikotik semptomlara neden olması NMDA reseptörlerinin şizofreni patofizyolojisindeki rolünü desteklemektedir. Ketamin'in 5HT_{2A} reseptör ekspresyonunu artırdığı ve NMDA kanallarının blokajı ile frontoparietal korteks ve ventral tegmental alanda nöron uyarılabilirliğini artırarak şizofreni semptomlarına neden olduğu düşünülmektedir (Lisek vd., 2017). Nöron uyarılabilirliğinin, NMDA reseptör blokajı sonucu hücre içi ve dışı iyon dengesinin doğrudan değişmesiyle ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir (Yang vd., 2018).

Dopaminerjik ve glutamaterjik reseptörler üzerinden oluşturulan deneysel modellerde neticesinde ortaya çıkan eksitotoksikite ve hücre içi kalsiyum dengesinin bozulmasının şizofreni fizyopatolojisinde rol aldığı gösterilmiştir.

Lokomotor aktivite artışı şizofreninin pozitif semptomlarını taklit etmede kullanılan davranışsal bir parametredir (Chen vd., 2022). Şizofreni benzeri semptomlardan olan lokomotor aktivite değişimi açık alan testinde kat edilen kare sayısı ile değerlendirildi. Kat edilen kare sayısının dopaminerjik aktiviteyle ilişkili olduğu bilinmektedir.

Ketamin açık alan testinde kat edilen kare sayısını kontrol grubuna göre anlamlı olarak artırdı. Kapsaisin ketaminle artan lokomotor aktivite artışını anlamlı olarak azalttı. Risperidon beklendiği üzere ketaminle indüklenen lokomotor aktivite artışını engelledi.

Şizofreni benzeri semptomları oluşturmak üzere kullanılan ketaminle indüklenen psikoz modelinde artan lokomotor aktiviteden dopamin öncelikli sorumludur. Bununla birlikte ketamin ile NMDA reseptörlerinin antagonizması subkortikal ve limbik alanlarda bulunan inhibitör GABAerjik nöronlarda glutamat artışına neden olur. Glutamat artışı da dopamin kullanımını artırır ve nöronal eksitasyonun kolaylaşmasını sağlar (Brisch vd., 2014). Dopamin reseptör blokörü verilen hayvanlarda ketaminin lokomotor aktivite artışına neden olmaması NMDA antagonizmasının dopaminle ilişkisini destekler yöndedir. Bunun tersine ventral tegmental alanda bulunan NMDA reseptörlerinin blokajının prefrontal kortekste salgılanan dopamini azaltarak kognitif semptomlara neden olduğu ileri sürülmektedir. (Zhang vd., 2021). NMDA reseptörlerinin hücre içi kalsiyum regülasyonundan sorumlu diğer mekanizmalarla etkileşime girerek semptomları ortaya çıkardığı gösterilmiştir.

Hücre içi kalsiyumun dışarı atılmasında sorumlu olan birincil iyon kanalı TRP ailesidir. TRP kanalları artmış kalsiyum ve sodyum konsantrasyonuna bağlı olarak çalışan birer hücre membranı iyon kanalıdır. Özellikle sensöral nöronlarda eksprese olan TRP kanalları hücre içi kalsiyum ve sodyum dengesini sağlayarak birçok santral sinir sistemi yolağında yer almaktadır. Kapsaisinin TRP kanallarına bağlanması plazma membranının Sodyum ve kalsiyum iyonlarına geçirgenliğini artırmakta ve hücre içi kalsiyum düzeyini düşürerek endoplazmik retikulum üzerinden hücre içi Ca^{+} seviyelerini dengelemektedir (Eun vd., 2001).

Özellikle dopaminerjik yollarla kontrol edilen lokomotor aktivite artışı TRPV1 agonisti kapsaisinin hücre içi kalsiyum ve sodyum dengesini yeniden sağlamasıyla engellenebileceğini ileri sürebiliriz.

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda TRPV1 kanallarının korteks, hipokampus, bazal ganglia, serebellum, mezensefalon ve arka beyin bölgelerinde yoğun bir şekilde eksprese edildiğini göstermiştir (Shuba, 2021). İnsan parietel korteksinin 3. ve 5. seviyelerinde ayrıca TRPV1 reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir (Hudson vd., 2016). Sıçan beyinde kapsaisin ile TRPV1 kanallarının aktivasyonu ventral tegmental alandaki dopaminerjik nöronların uyarılmasıyla sonuçlanmaktadır. (Nazıroglu ve Demirdas, 2015). Buna ek olarak kapsaisinin ventral tegmental alana mikroenjeksiyonu dopamin salıverilmesine neden olmaktadır. TRPV1 reseptör antagonisti olan iodoresiniferatoksin ile dopamin salıverilmesinin engellenmesi bu durumu desteklemektedir. Lokomasyonla ilişkilendirilen Substansia nigra kompakta 'da bulunan dopaminerjik hücrelerin TRPV1 immunopozitif olması bu kanalların lokomotor hareketle ilişkilendirilmesine neden olmuştur. Sistemik kapsaisin uygulamasının sıçanlarda spontan lokomasyonu azaltması ve bu azalmanın TRPV1 antagonisti olan kapsazepinle engellenmesi de bu hipoteze destek sağlamaktadır.

Hafıza bozuklukları, keşfetme dürtüsündeki azalma ve öğrenme güçlükleri şizofreninin bilişsel semptomlarını taklit etmede kullanılan parametrelerdir. Ketaminle indüklenen şizofreni modelinde bilişsel semptomları değerlendirmek için yeni cisim tanıma testi ve Y-Labirent testi kullanılmıştır.

Yeni cisim tanıma testinde ketamin ayırıcılık indeksini kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı olarak azalttı. Kapsaisin ketaminle azalan ayırıcılık indeksindeki azalmayı engelledi. Risperidon ketamin ile azalan ayırıcılık indeksini anlamlı olarak engelledi. Yeni cisim tanıma testinin ölçüm parametresi olan ayırıcılık indeksi keşfetme zamanına bağlı hesaplanan bir değerdir. Enna Ceur ve Dela Cour 1988 yılında benzer ve yeni objeler arasında keşif süresine dayanan yeni cisim testinin hafıza ve belleğin değerlendirilmesinde kemirgenlerde kullanılabilecek bir model olduğunu ortaya atmıştır (Antunes ve Biala, 2011). Yeni cisim tanıma testinin ödüle bağlı olmaması ve etiyolojik olarak spontan keşfetme hareketine bağımlı olması görsel ve epizodik hafızayla ilişkilidir. MK-801 ve fensiklidin gibi NMDA antagonistlerinin yeni ve eski cisimlerdeki ayırıcılık indeksini anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir (Chan vd., 2019).

Y-Labirent testinde ketamin değişim skorunu kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalttı. Kapsaisin ketaminle azalan değişim skorunu anlamlı olarak artırdı. Risperidon ise ketaminle azalan değişim skorunu etkilemedi. Y-Labirent testinin değerlendirme parametresi olan değişim skoru farelerin sistematik olarak kollara

girme eğilimini değerlendirmektedir. Bu dürtü ayrıca farelerin her bir seferinde daha önceden girmedeği bir kola girmesiyle hafızayı yansıtmaktadır (Verma vd., 2020). Bu davranış zamansal hafızanın ve keşfetme arzusunun iyi bir belirteçidir. Spontan değişim davranışı her bir yeni kol girişinin son 2 tercihten farklı oluşmasıyla puanlanır.

Şizofrenide kısa ve uzun süreli hafıza, yeniyi keşfetme ve öğrenme belirgin olarak bozulmaktadır. Hafıza bozuklukları şizofreninin en belirgin semptomları arasında yer almaktadır (Guo vd., 2018). Özellikle kısa ve uzun süreli hafıza, keşfetme ve öğrenme davranışının şizofreni hastalarında şiddetli bir şekilde bozulması bu davranışların şizofreninin değerlendirilmesinde uygun birer parametre olduğunu göstermektedir.

Hafıza ve diğer bilişsel fonksiyonlar santral sinir sisteminde başlıca glutamaterjik sistem tarafından module edilmektedir. NMDA kanalları ve AMPA kanallarının aktivitesindeki değişiklik kısa ve uzun süreli hafıza ile yakından ilişkilidir. NMDA reseptörleri GABAerjik ve dopaminerjik ara nöronlar üzerinden etki göstererek hafıza, öğrenme ve keşfetmenin düzenlenmesine aracılık eder. Özellikle LTP (Long-term potentiation) hafızanın konsolidasyonunda temel rol oynamaktadır. (Zhang ve Ho, 2016). Bir glutamat reseptörü olan NMDA reseptörünün blokajı nöron içi kalsiyum artışı ile sonuçlanır. Artan kalsiyum GABAerjik ve dopaminerjik ara nöronların uyarımını artırarak nöron ölümüyle sonuçlanan eksitotoksistiteye neden olur. Artan hücre içi kalsiyumun diğer bir etkisi de ara nöronlardan GABA öncülü olan glutamat salıverilmesinin azaltılmasıdır. (Zhang ve Ho, 2016). glutamat seviyesinin fizyolojik düzeyin altına düşmesi inhibitör GABA üretiminin azalmasıyla sonuçlanır. Ortadan kalkan GABAerjik inhibisyon dopaminerjik nöronlarda aktivite artışına neden olur. Dopamin D2-D4 reseptörleri Gi kenetli reseptörlerdir. Beyinde anatomik olarak bilişsel fonksiyonlardan sorumlu tutulan hipokampus, enterorinal korteks, korpus callosum ve gri cevherde D2 reseptör lokalizasyonu oldukça yüksektir. Bu bölgelerde Gi kenetli D2 reseptörlerinin aşırı stimülasyonu inhibitör etki gösterdiğinden hafıza, keşfetme ve öğrenme gibi bilişsel fonksiyonlarda bozulmayla sonuçlanır.

Ketaminle NMDA blokajı dopaminerjik aktivite artışı ile LTPyi bozarak hafıza ve diğer bilişsel fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkiler ortaya çıkarmaktadır. Ketamin gibi diğer NMDA blokörleri olan fensiklidin ve dizosilpin olarak da bilinen MK-801 ile de hafıza bozukluğunun ortaya çıkması bu etkinin büyük çoğunlukla NMDA reseptörleri aracılığıyla gerçekleştiğini düşündürmektedir. Bunun tersine ventral

tegmental alanda bulunan NMDA reseptörlerinin blokajının prefrontal kortekse salgılanan dopamini azaltarak yine kognitif semptomlara neden olduğu bilinmektedir (Zhang vd., 2021).

NMDA antagonizması ile artan hücre içi kalsiyumun dışarı atılmasından TRP ve diğer ligand bağımlı kalsiyum kanalları sorumludur. TRP kanalları artmış kalsiyum ve sodyum konsantrasyonuna bağlı olarak çalışan birer iyon kanalıdır. Kapsaisin TRP kanallarına bağlanması membranların kalsiyum iyonlarına geçirgenliğini artırmakta ve hücre içi Ca^{+} seviyelerini düşürmektedir (Eun vd., 2001).

Elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda ketaminin ve hafıza, öğrenme ve keşfetmeyi bozması ve bu etkinin kapsaisinle engellenmesi literatürde TRPV1 kanallarının hafıza ve bellek üzerinde olumlu etkilerinin gösterildiği diğer çalışmalarla uymaktadır. Diğer sonuçlarımıza paralel olarak kapsaisin hafıza bellek üzerinde gösterdiği olumlu etki ketaminle indüklenen kognitif bozukluğun düzeltilmesinde TRPV1 kanallarının rolünü öne çıkarmaktadır.

Şizofreni benzeri semptomlardan biri olan Stereotipik spontan motor aktiviteleri değerlendirmek için şahlanma ve tımar hareketleri değerlendirildi. Ketamin tımar sayısını kontrol grubuna göre anlamlı olarak artırdı. Kapsaisin ketaminle indüklenen Tımar sayısındaki artışı anlamlı olarak azalttı. Risperidon ise ketaminle artan tımar sayısını anlamlı olarak azalttı. Ketamin kontrol grubuyla kıyaslandığında şahlanma sayısını anlamlı derecede artırdı. Kapsaisin ketaminle artan şahlanma sayısını anlamlı derecede azalttı. Benzer şekilde risperidon da ketaminle indüklenen şahlanma sayısını azalttı.

Tımar hijyenin sürdürülmesinde, termoregülasyon, sosyal iletişim ve uyarılmanın giderilmesi gibi diğer önemli fizyolojik süreçlerde yer alan doğuştan gelen bir davranıştır. Şahlanma kemirgenlerde yeniyi keşfetme, sosyal iletişim ve stresle ilişkilendirilmektedir. Şizofreninin belirgin bir semptomu olan stereotipi tekrarlayan, değişmeyen ve işlevsiz davranışlarla karakterizedir (Garner ve diğerleri, 2003; Ridley, 1994). Stereotipik davranışlar dopaminerjik, GABAerjik ve glutamaterjik etkileşim sonucu ortaya çıkar (Kalueff vd., 2015). Nigrostriatal ve mezolimbik sistemlerde önemli bir modülatör olan dopamin, lokomotor fonksiyon ve stereotipik davranışlar için kritik öneme sahiptir. Kemirgenlerde, dopamin D1 reseptörü agonistlerinin sistemik uygulaması, karmaşık davranışsal stereotipileri güçlendirir. Ketamin ve diğer NMDA antagonistlerinin tımar, şahlanma ve kendi

etrafında dönme gibi tekrarlı stereotipik davranışlarda anlamlı artışa neden olduğu gösterilmiştir (Davis vd., 2021).

Bir glutamat reseptörü olan NMDA reseptörünün blokajı nöron içi kalsiyum artışı ile sonuçlanır. Hücre içi kalsiyum düzeyindeki artış glutamatın ve dolayısı ile GABA'nın düzeyini azaltır. (Zhang ve Ho, 2016). Azalan GABA dopaminerjik nöronlarda aktivite artışına neden olur. Dopamin D1-D3-D5 reseptörleri Gq kenetli reseptörlerdir. Beynin motor fonksiyonlarından sorumlu tutulan serebellum ve beyin sapında D1 reseptör lokalizasyonu oldukça yüksektir. Bu bölgelerde Gq kenetli D1 reseptörlerinin aşırı stimülasyonu aktivatör etki gösterdiğinden motor fonksiyonlarda artışla sonuçlanır.

Ketaminin spontan motor aktiviteler olan tımar ve şahlanma davranışını şiddetli olarak artırıyor oluşu ve antipsikotik olarak kullanılan risperidonla azalıyor oluşu bu bilgilere paralellik göstermektedir. Her ne kadar tımar ve şahlanma davranışı serotonerjik sistemle de ilişkili olsa da son yıllarda yapılan çalışmalar bu davranışın ayrıca santral sinir sistemindeki sensöral nöronlarda bulunan TRP kanallarıyla ilişkili olduğu göstermiştir (Sakamoto vd., 2021). Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar TRPV1 kanallarının kapsaisin yüksek doz uygulamasıyla tımar ve şahlanma davranışını azalttığını göstermektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Ketamin şizofreninin belirtilerinden olan hiperlokomosyon, hafıza bellekte azalma, stereotipik davranışlarda artışa neden oldu.
2. Kapsaisin ketaminle indüklenen lokomotor aktivitedeki artışı ve stereotipiyi azalttı.
3. Kapsaisin ketaminle indüklenen kognitif fonksiyonlardaki bozukluğu engelledi.
4. Kapsaisin şizofrenide bozulan dopaminerjik, GABAerjik ve glutamaterjik disfonksiyon sonucu ortaya çıkan hücre içi kalsiyum değişikliğini TRP kanalları aracılığıyla regüle etmektedir.
5. TRP kanallarının şizofreni ile ilişkisinin araştırılması mevcut tedavilerin olası yan etkileri ve tedavide kullanılan mevcut ajanlara cevap alamama durumlarına alternatif olabilecek yeni terapötik moleküllerin ortaya çıkarılması açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

- Abi-Dargham, A., van de Giessen, E., Slifstein, M., Kegeles, L. S., ve Laruelle, M. (2009). Baseline and amphetamine-stimulated dopamine activity are related in drug-naïve schizophrenic subjects. *Biol Psychiatry*, 65(12), 1091-1093. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.12.007>
- Alcaro, A., Huber, R., ve Panksepp, J. (2007). Behavioral functions of the mesolimbic dopaminergic system: an affective neuroethological perspective. *Brain Res Rev*, 56(2), 283-321. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.07.014>
- Antunes, M., ve Biala, G. (2011). The novel object recognition memory: neurobiology, test procedure, and its modifications. *Cognitive Processing*, 13(2), 93-110. <https://doi.org/10.1007/s10339-011-0430-z>
- Arango, C., Fraguas, D., ve Parellada, M. (2013). Differential Neurodevelopmental Trajectories in Patients With Early-Onset Bipolar and Schizophrenia Disorders. *Schizophrenia Bulletin*, 40(Suppl 2), S138-S146. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt198>
- Askland, K., Read, C., O'Connell, C., ve Moore, J. H. (2011). Ion channels and schizophrenia: a gene set-based analytic approach to GWAS data for biological hypothesis testing. *Human Genetics*, 131(3), 373-391. <https://doi.org/10.1007/s00439-011-1082-x>
- Babbar, S., Marier, J.-F., Mouksassi, M.-S., Beliveau, M., Vanhove, G. F., Chanda, S., ve Bley, K. (2009). Pharmacokinetic Analysis of Capsaicin After Topical Administration of a High-Concentration Capsaicin Patch to Patients With Peripheral Neuropathic Pain. *Therapeutic Drug Monitoring*, 31(4), 502-510. <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e3181a8b200>
- Badner, J. A., ve Gershon, E. S. (2002). Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 7(4), 405-411. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001012>
- Barch, D. M., ve Ceaser, A. (2012). Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(1), 27-34. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.11.015>
- Beck, K., Hindley, G., Borgan, F., Ginestet, C., McCutcheon, R., Brugger, S., Driesen, N., Ranganathan, M., D'Souza, D. C., Taylor, M., Krystal, J. H., ve Howes, O. D. (2020). Association of Ketamine With Psychiatric Symptoms and Implications for Its Therapeutic Use and for Understanding Schizophrenia. *JAMA Network Open*, 3(5). <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.4693>
- Benítez-Angeles, M., Morales-Lázaro, S. L., Juárez-González, E., ve Rosenbaum, T. (2020). TRPV1: Structure, Endogenous Agonists, and Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(10). <https://doi.org/10.3390/ijms21103421>
- Blednov, Y. A., ve Harris, R. A. (2009). Deletion of vanilloid receptor (TRPV1) in mice alters behavioral effects of ethanol. *Neuropharmacology*, 56(4), 814-820. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2009.01.007>
- Bölcskei, K., Helyes, Z., Szabó, Á., Sándor, K., Elekes, K., Németh, J., Almási, R., Pintér, E., Pethő, G., ve Szolcsányi, J. (2005). Investigation of the role of TRPV1 receptors in acute and chronic nociceptive processes using gene-deficient mice. *Pain*, 117(3), 368-376. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.06.024>
- Brigman, J. L. (2009). Effects of subchronic phencyclidine (PCP) treatment on social behaviors and operant discrimination and reversal learning in C57BL/6J mice. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 3. <https://doi.org/10.3389/neuro.08.002.2009>
- Brisch, R., Saniotis, A., Wolf, R., Bielau, H., Bernstein, H.-G., Steiner, J., Bogerts, B., Braun, A. K., Jankowski, Z., Kumaritlake, J., Henneberg, M., ve Gos, T. (2014). The Role of

- Dopamine in Schizophrenia from a Neurobiological and Evolutionary Perspective: Old Fashioned, but Still in Vogue. *Frontiers in Psychiatry*, 5. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00047>
- Brito, R., Sheth, S., Mukherjee, D., Rybak, L., ve Ramkumar, V. (2014). TRPV1: A Potential Drug Target for Treating Various Diseases. *Cells*, 3(2), 517-545. <https://doi.org/10.3390/cells3020517>
- Bujak, J. K., Kosmala, D., Szopa, I. M., Majchrzak, K., ve Bednarczyk, P. (2019). Inflammation, Cancer and Immunity—Implication of TRPV1 Channel. *Frontiers in Oncology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01087>
- Castañé, A., Santana, N., ve Artigas, F. (2015). PCP-based mice models of schizophrenia: differential behavioral, neurochemical and cellular effects of acute and subchronic treatments. *Psychopharmacology*, 232(21-22), 4085-4097. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-3946-6>
- Chahl, L. A. (2007). TRP's: Links to schizophrenia? *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1772(8), 968-977. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2007.05.003>
- Chan, M., Austen, J. M., Eacott, M. J., Easton, A., ve Sanderson, D. J. (2019). The NMDA receptor antagonist MK-801 fails to impair long-term recognition memory in mice when the state-dependency of memory is controlled. *Neurobiology of Learning and Memory*, 161, 57-62. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2019.03.006>
- Chatterjee, M., Verma, R., Ganguly, S., ve Palit, G. (2012). Neurochemical and molecular characterization of ketamine-induced experimental psychosis model in mice. *Neuropharmacology*, 63(6), 1161-1171. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.05.041>
- Chen, P.-A., Wang, H.-Y., Sun, C.-L., Chen, M.-L., Chen, Y.-C., ve Ko, C.-Y. (2022). Neurobehavioral Differences of Valproate and Risperidone on MK-801 Inducing Acute Hyperlocomotion in Mice. *Behavioural Neurology*, 2022, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2022/1048463>
- Chung, M.-K., ve Campbell, J. (2016). Use of Capsaicin to Treat Pain: Mechanistic and Therapeutic Considerations. *Pharmaceuticals*, 9(4). <https://doi.org/10.3390/ph9040066>
- Comer, A. L., Carrier, M., Tremblay, M.-È., ve Cruz-Martín, A. (2020). The Inflamed Brain in Schizophrenia: The Convergence of Genetic and Environmental Risk Factors That Lead to Uncontrolled Neuroinflammation [Review]. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00274>
- Costanzo, M. T., Yost, R. A., ve Davenport, P. W. (2014). Standardized method for solubility and storage of capsaicin-based solutions for cough induction. *Cough*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/1745-9974-10-6>
- Crupi, R., Impellizzeri, D., ve Cuzzocrea, S. (2019). Role of Metabotropic Glutamate Receptors in Neurological Disorders. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00020>
- Davis, G. L., Minerva, A. R., Lario, A., Simmler, L. D., Rodriguez, C. I., ve Gunaydin, L. A. (2021). Ketamine increases activity of a fronto-striatal projection that regulates compulsive behavior in SAPAP3 knockout mice. *Nature Communications*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26247-2>
- Davis, J., Eyre, H., Jacka, F. N., Dodd, S., Dean, O., McEwen, S., Debnath, M., McGrath, J., Maes, M., Amminger, P., McGorry, P. D., Pantelis, C., ve Berk, M. (2016). A review of vulnerability and risks for schizophrenia: Beyond the two hit hypothesis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 65, 185-194. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.017>

- Debnath, M., Venkatasubramanian, G., ve Berk, M. (2015). Fetal programming of schizophrenia: Select mechanisms. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 49, 90-104. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.12.003>
- Deng, C., ve Dean, B. (2013). Mapping the pathophysiology of schizophrenia: interactions between multiple cellular pathways. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00238>
- Domino, E. F., ve Luby, E. D. (2012). Phencyclidine/Schizophrenia: One View Toward the Past, The Other to the Future. *Schizophrenia Bulletin*, 38(5), 914-919. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs011>
- Duarte, Y., Cáceres, J., Sepúlveda, R. V., Arriagada, D., Olivares, P., Díaz-Franulic, I., Stehberg, J., ve González-Nilo, F. (2020). Novel TRPV1 Channel Agonists With Faster and More Potent Analgesic Properties Than Capsaicin. *Frontiers in Pharmacology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01040>
- Ellison, N., Loprinzi, C. L., Kugler, J., Hatfield, A. K., Miser, A., Sloan, J. A., Wender, D. B., Rowland, K. M., Molina, R., Cascino, T. L., Vukov, A. M., Dhaliwal, H. S., ve Ghosh, C. (1997). Phase III placebo-controlled trial of capsaicin cream in the management of surgical neuropathic pain in cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*, 15(8), 2974-2980. <https://doi.org/10.1200/jco.1997.15.8.2974>
- Enomoto, T., Noda, Y., ve Nabeshima, T. (2007). Phencyclidine and genetic animal models of schizophrenia developed in relation to the glutamate hypothesis. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 29(4). <https://doi.org/10.1358/mf.2007.29.4.1075358>
- Eun, S.-Y., Jun Jung, S., Kyung Park, Y., Kwak, J., Jeong Kim, S., ve Kim, J. (2001). Effects of Capsaicin on Ca²⁺ Release from the Intracellular Ca²⁺ Stores in the Dorsal Root Ganglion Cells of Adult Rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 285(5), 1114-1120. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.5272>
- Eyolfsson, E. M., Brenner, E., Kondziella, D., ve Sonnewald, U. (2006). Repeated injection of MK801: An animal model of schizophrenia? *Neurochemistry International*, 48(6-7), 541-546. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2005.11.019>
- Fabrizius, K., Helboe, L., Fink-Jensen, A., Wörtwein, G., ve Steiniger-Brach, B. (2010). Pharmacological characterization of social isolation-induced hyperactivity. *Psychopharmacology*, 215(2), 257-266. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-2128-9>
- Fallah, H. P., Ahuja, E., Lin, H., Qi, J., He, Q., Gao, S., An, H., Zhang, J., Xie, Y., ve Liang, D. (2022). A Review on the Role of TRP Channels and Their Potential as Drug Targets_An Insight Into the TRP Channel Drug Discovery Methodologies. *Frontiers in Pharmacology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.914499>
- Farah, A. (2005). Atypicality of Atypical Antipsychotics. *The Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry*, 07(06), 268-274. <https://doi.org/10.4088/PCC.v07n0602>
- Fasseeh, A., Németh, B., Molnár, A., Fricke, F. U., Horváth, M., Kóczyán, K., Götze, Á., ve Kaló, Z. (2018). A systematic review of the indirect costs of schizophrenia in Europe. *European Journal of Public Health*, 28(6), 1043-1049. <https://doi.org/10.1093/eurpub/cky231>
- Fattori, V., Hohmann, M., Rossaneis, A., Pinho-Ribeiro, F., ve Verri, W. (2016). Capsaicin: Current Understanding of Its Mechanisms and Therapy of Pain and Other Pre-Clinical and Clinical Uses. *Molecules*, 21(7). <https://doi.org/10.3390/molecules21070844>
- Felice Reddy, L., Green, M. F., Rizzo, S., Sugar, C. A., Blanchard, J. J., Gur, R. E., Kring, A. M., ve Horan, W. P. (2014). Behavioral approach and avoidance in schizophrenia: An

- evaluation of motivational profiles. *Schizophrenia Research*, 159(1), 164-170. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.07.047>
- Frias, B., ve Merighi, A. (2016). Capsaicin, Nociception and Pain. *Molecules*, 21(6). <https://doi.org/10.3390/molecules21060797>
- Garami, A., Pakai, E., Oliveira, D. L., Steiner, A. A., Wanner, S. P., Almeida, M. C., Lesnikov, V. A., Gavva, N. R., ve Romanovsky, A. A. (2011). Thermoregulatory Phenotype of the Trpv1 Knockout Mouse: Thermoeffector Dysbalance with Hyperkinesis. *Journal of Neuroscience*, 31(5), 1721-1733. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4671-10.2011>
- Giegling, I., Hosak, L., Mössner, R., Serretti, A., Bellivier, F., Claes, S., Collier, D. A., Corrales, A., DeLisi, L. E., Gallo, C., Gill, M., Kennedy, J. L., Leboyer, M., Maier, W., Marquez, M., Massat, I., Mors, O., Muglia, P., Nöthen, M. M., . . . Rujescu, D. (2017). Genetics of schizophrenia: A consensus paper of the WFSBP Task Force on Genetics. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 18(7), 492-505. <https://doi.org/10.1080/15622975.2016.1268715>
- Guo, J. Y., Ragland, J. D., ve Carter, C. S. (2018). Memory and cognition in schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 24(5), 633-642. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0231-1>
- Harrison, P. J., ve Weinberger, D. R. (2004). Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Molecular Psychiatry*, 10(1), 40-68. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001558>
- Hashimoto, K., Distler, M. G., Opal, M. D., Dulawa, S. C., ve Palmer, A. A. (2012). Assessment of Behaviors Modeling Aspects of Schizophrenia in Csm1 Mutant Mice. *PLoS ONE*, 7(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051235>
- He, D., Fan, C., Qi, M., Yang, Y., Cooper, D. N., ve Zhao, H. (2021). Prioritization of schizophrenia risk genes from GWAS results by integrating multi-omics data. *Translational Psychiatry*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01294-x>
- Henriksen, M. G., Nordgaard, J., ve Jansson, L. B. (2017). Genetics of Schizophrenia: Overview of Methods, Findings and Limitations. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00322>
- Howes, O., McCutcheon, R., ve Stone, J. (2015). Glutamate and dopamine in schizophrenia: An update for the 21st century. *Journal of Psychopharmacology*, 29(2), 97-115. <https://doi.org/10.1177/0269881114563634>
- Howes, O. D., ve Shatalina, E. (2022). Integrating the Neurodevelopmental and Dopamine Hypotheses of Schizophrenia and the Role of Cortical Excitation-Inhibition Balance. *Biol Psychiatry*, 92(6), 501-513. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.06.017>
- Hradetzky, E., Sanderson, T. M., Tsang, T. M., Sherwood, J. L., Fitzjohn, S. M., Lakics, V., Malik, N., Schoeffmann, S., O'Neill, M. J., Cheng, T. M. K., Harris, L. W., Rahmoune, H., Guest, P. C., Sher, E., Collingridge, G. L., Holmes, E., Tricklebank, M. D., ve Bahn, S. (2011). The Methylazoxymethanol Acetate (MAM-E17) Rat Model: Molecular and Functional Effects in the Hippocampus. *Neuropsychopharmacology*, 37(2), 364-377. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.219>
- Hudson, A. S. R., Kunstetter, A. C., Damasceno, W. C., ve Wanner, S. P. (2016). Involvement of the TRPV1 channel in the modulation of spontaneous locomotor activity, physical performance and physical exercise-induced physiological responses. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 49(6). <https://doi.org/10.1590/1414-431x20165183>
- Ilie, M., Caruntu, C., Tampa, M., Georgescu, S.-R., Matei, C., Negrei, C., Ion, R.-M., Constantin, C., Neagu, M., ve Boda, D. (2019). Capsaicin: Physicochemical properties, cutaneous reactions and potential applications in painful and inflammatory conditions

- (Review). Experimental and Therapeutic Medicine. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7513>
- Imbrici, P., Camerino, D. C., ve Tricarico, D. (2013). Major channels involved in neuropsychiatric disorders and therapeutic perspectives. *Frontiers in Genetics*, 4. <https://doi.org/10.3389/fgene.2013.00076>
- Jablensky, A. (2022). The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 12(3), 271-287. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2010.12.3/ajablensky>
- Jauhar, S., Johnstone, M., ve McKenna, P. J. (2022). Schizophrenia. *The Lancet*, 399(10323), 473-486. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01730-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01730-x)
- Johnstone, M., Thomson, P. A., Hall, J., McIntosh, A. M., Lawrie, S. M., ve Porteous, D. J. (2010). DISC1 in Schizophrenia: Genetic Mouse Models and Human Genomic Imaging. *Schizophrenia Bulletin*, 37(1), 14-20. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq135>
- Jones, C. A., Watson, D. J. G., ve Fone, K. C. F. (2011). Animal models of schizophrenia. *British Journal of Pharmacology*, 164(4), 1162-1194. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01386.x>
- Joseph, B., Narayanaswamy, J. C., ve Venkatasubramanian, G. (2015). Insight in Schizophrenia: Relationship to Positive, Negative and Neurocognitive Dimensions. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 37(1), 5-11. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.150797>
- Kalueff, A. V., Stewart, A. M., Song, C., Berridge, K. C., Graybiel, A. M., ve Fentress, J. C. (2015). Neurobiology of rodent self-grooming and its value for translational neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(1), 45-59. <https://doi.org/10.1038/nrn.2015.8>
- Katzung, B. G. (2018). Basic & clinical pharmacology 14th. . McGraw-Hill.
- Kayaalp, O. (2012). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji
- Khokhar, J. Y., Dwiel, L. L., Henricks, A. M., Doucette, W. T., ve Green, A. I. (2018). The link between schizophrenia and substance use disorder: A unifying hypothesis. *Schizophrenia Research*, 194, 78-85. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.04.016>
- Lahti, A. (1995). Subanesthetic Doses of Ketamine Stimulate Psychosis in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 13(1), 9-19. [https://doi.org/10.1016/0893-133x\(94\)00131-i](https://doi.org/10.1016/0893-133x(94)00131-i)
- Lahti, A. (2001). Effects of Ketamine in Normal and Schizophrenic Volunteers. *Neuropsychopharmacology*, 25(4), 455-467. [https://doi.org/10.1016/s0893-133x\(01\)00243-3](https://doi.org/10.1016/s0893-133x(01)00243-3)
- Lee, G., ve Zhou, Y. (2019). NMDAR Hypofunction Animal Models of Schizophrenia. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00185>
- Leo, R. J., ve Del Regno, P. (2000). Atypical Antipsychotic Use in the Treatment of Psychosis in Primary Care. *The Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry*, 02(06), 194-204. <https://doi.org/10.4088/PCC.v02n0601>
- Li, B.-J., Liu, P., Chu, Z., Shang, Y., Huan, M.-X., Dang, Y.-H., ve Gao, C.-G. (2017). Social isolation induces schizophrenia-like behavior potentially associated with HINT1, NMDA receptor, and dopamine receptor 2. *NeuroReport*, 28(8), 462-469. <https://doi.org/10.1097/wnr.0000000000000775>
- Lin, J.-C., Lee, M.-Y., Chan, M.-H., Chen, Y.-C., ve Chen, H.-H. (2016). Betaine enhances antidepressant-like, but blocks psychotomimetic effects of ketamine in mice. *Psychopharmacology*, 233(17), 3223-3235. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4359-x>

- Lisek, M., Ferenc, B., Studzian, M., Pulaski, L., Guo, F., Zylinska, L., ve Boczek, T. (2017). Glutamate Deregulation in Ketamine-Induced Psychosis—A Potential Role of PSD95, NMDA Receptor and PMCA Interaction. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00181>
- Lodge, D. J. (2013). The MAM Rodent Model of Schizophrenia. *Current Protocols in Neuroscience*, 63(1). <https://doi.org/10.1002/0471142301.ns0943s63>
- Marrone, M. C., Morabito, A., Giustizieri, M., Chiurchiù, V., Leuti, A., Mattioli, M., Marinelli, S., Riganti, L., Lombardi, M., Murana, E., Totaro, A., Piomelli, D., Ragozzino, D., Oddi, S., Maccarrone, M., Verderio, C., ve Marinelli, S. (2017). TRPV1 channels are critical brain inflammation detectors and neuropathic pain biomarkers in mice. *Nature Communications*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/ncomms15292>
- McCutcheon, R. A., Abi-Dargham, A., ve Howes, O. D. (2019). Schizophrenia, Dopamine and the Striatum: From Biology to Symptoms. *Trends in Neurosciences*, 42(3), 205-220. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.12.004>
- McCutcheon, R. A., Krystal, J. H., ve Howes, O. D. (2020). Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment. *World Psychiatry*, 19(1), 15-33. <https://doi.org/10.1002/wps.20693>
- McDonald, C. (2000). Early and late environmental risk factors for schizophrenia. *Brain Research Reviews*, 31(2-3), 130-137. [https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(99\)00030-2](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(99)00030-2)
- McDougall, S. A., Moran, A. E., Baum, T. J., Apodaca, M. G., ve Real, V. (2017). Effects of ketamine on the unconditioned and conditioned locomotor activity of preadolescent and adolescent rats: impact of age, sex, and drug dose. *Psychopharmacology*, 234(18), 2683-2696. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4660-3>
- Meier, S., Demirkaya, T., Brusniak, W., Wolf, I., Liebsch, K., Tunc-Skarka, N., Nieratschker, V., Witt, S. H., Matthäus, F., Ende, G., Flor, H., Rietschel, M., Diener, C., ve Schulze, T. G. (2012). SCN1A Affects Brain Structure and the Neural Activity of the Aging Brain. *Biological Psychiatry*, 72(8), 677-683. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.03.017>
- Melis, M., ve Pistis, M. (2012). Hub and switches: endocannabinoid signalling in midbrain dopamine neurons. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 367(1607), 3276-3285. <https://doi.org/10.1098/rstb.2011.0383>
- Nazıroğlu, M., ve Demirdas, A. (2015). Psychiatric Disorders and TRP Channels: Focus on Psychotropic Drugs. *Current Neuropharmacology*, 13(2), 248-257. <https://doi.org/10.2174/1570159x13666150304001606>
- Nicodemus, K. K., Law, A. J., Radulescu, E., Luna, A., Kolachana, B., Vakkalanka, R., Rujescu, D., Giegling, I., Straub, R. E., McGee, K., Gold, B., Dean, M., Muglia, P., Callicott, J. H., Tan, H.-Y., ve Weinberger, D. R. (2010). Biological Validation of Increased Schizophrenia Risk With NRG1, ERBB4, and AKT1 Epistasis via Functional Neuroimaging in Healthy Controls. *Archives of General Psychiatry*, 67(10). <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.117>
- Nilius, B., ve Owsianik, G. (2011). The transient receptor potential family of ion channels. *Genome Biology*, 12(3), 218. <https://doi.org/10.1186/gb-2011-12-3-218>
- O'Neill, J., Brock, C., Olesen, A. E., Andresen, T., Nilsson, M., Dickenson, A. H., ve Dolphin, A. C. (2012). Unravelling the Mystery of Capsaicin: A Tool to Understand and Treat Pain. *Pharmacological Reviews*, 64(4), 939-971. <https://doi.org/10.1124/pr.112.006163>
- Oakes, M., Law, W. J., ve Komuniecki, R. (2019). Cannabinoids Stimulate the TRP Channel-Dependent Release of Both Serotonin and Dopamine to Modulate Behavior in *C. elegans*. *The Journal of Neuroscience*, 39(21), 4142-4152. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2371-18.2019>

- Paine, T. A., ve Carlezon, W. A. (2009). Effects of antipsychotic drugs on MK-801-induced attentional and motivational deficits in rats. *Neuropharmacology*, 56(4), 788-797. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2009.01.004>
- Patil, S. T., Zhang, L., Martenyi, F., Lowe, S. L., Jackson, K. A., Andreev, B. V., Avedisova, A. S., Bardenstein, L. M., Gurovich, I. Y., Morozova, M. A., Mosolov, S. N., Neznanov, N. G., Reznik, A. M., Smulevich, A. B., Tochilov, V. A., Johnson, B. G., Monn, J. A., ve Schoepp, D. D. (2007). Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial. *Nature Medicine*, 13(9), 1102-1107. <https://doi.org/10.1038/nm1632>
- Peng, G. S., Li, G., Tzeng, N. S., Chen, P. S., Chuang, D. M., Hsu, Y. D., Yang, S., ve Hong, J. S. (2005). Valproate pretreatment protects dopaminergic neurons from LPS-induced neurotoxicity in rat primary midbrain cultures: role of microglia. *Brain Res Mol Brain Res*, 134(1), 162-169. <https://doi.org/10.1016/j.molbrainres.2004.10.021>
- Porteous, D. J., Thomson, P. A., Millar, J. K., Evans, K. L., Hennah, W., Soares, D. C., McCarthy, S., McCombie, W. R., Clapcote, S. J., Korth, C., Brandon, N. J., Sawa, A., Kamiya, A., Roder, J. C., Lawrie, S. M., McIntosh, A. M., St Clair, D., ve Blackwood, D. H. (2014). DISC1 as a genetic risk factor for schizophrenia and related major mental illness: response to Sullivan. *Molecular Psychiatry*, 19(2), 141-143. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.160>
- Powell, S. B. (2010). Models of Neurodevelopmental Abnormalities in Schizophrenia. In *Behavioral Neurobiology of Schizophrenia and Its Treatment* (pp. 435-481). https://doi.org/10.1007/7854_2010_57
- Ride, J., Kasteridis, P., Gutacker, N., Aragon Aragon, M. J., ve Jacobs, R. (2019). Healthcare Costs for People with Serious Mental Illness in England: An Analysis of Costs Across Primary Care, Hospital Care, and Specialist Mental Healthcare. *Applied Health Economics and Health Policy*, 18(2), 177-188. <https://doi.org/10.1007/s40258-019-00530-2>
- Rollyson, W. D., Stover, C. A., Brown, K. C., Perry, H. E., Stevenson, C. D., McNees, C. A., Ball, J. G., Valentovic, M. A., ve Dasgupta, P. (2014). Bioavailability of capsaicin and its implications for drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 196, 96-105. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.09.027>
- Sakamoto, T., Ishio, Y., Ishida, Y., Mogi, K., ve Kikusui, T. (2021). Low maternal licking/grooming stimulation increases pain sensitivity in male mouse offspring. *Experimental Animals*, 70(1), 13-21. <https://doi.org/10.1538/expanim.20-0030>
- Samanta, A., Hughes, T. E. T., ve Moiseenkova-Bell, V. Y. (2018). Transient Receptor Potential (TRP) Channels. In *Membrane Protein Complexes: Structure and Function* (pp. 141-165). https://doi.org/10.1007/978-981-10-7757-9_6
- Sansom, J. N., ve Wong, A. H. C. (2015). Schizophrenia and Depression Co-Morbidity: What We have Learned from Animal Models. *Frontiers in Psychiatry*, 6. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00013>
- Sawamura, S., Shirakawa, H., Nakagawa, T., Mori, Y., ve Kaneko, S. (2017). *Frontiers in Neuroscience*
- TRP Channels in the Brain: What Are They There For? In T. L. R. Emir (Ed.), *Neurobiology of TRP Channels* (pp. 295-322). CRC Press/Taylor & Francis
- © 2018 by Taylor & Francis Group, LLC. <https://doi.org/10.4324/9781315152837-16>
- Shuba, Y. M. (2021). Beyond Neuronal Heat Sensing: Diversity of TRPV1 Heat-Capsaicin Receptor-Channel Functions. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.612480>

- Silverstein, S. M., ve Bellack, A. S. (2008). A scientific agenda for the concept of recovery as it applies to schizophrenia. *Clinical Psychology Review*, 28(7), 1108-1124. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2008.03.004>
- Takei, N., Veijola, J., Guo, J. Y., Moilanen, J. S., Jääskeläinen, E., Miettunen, J., Kyllönen, M., Haapea, M., Huhtaniska, S., Alaräisänen, A., Mäki, P., Kiviniemi, V., Nikkinen, J., Starck, T., Remes, J. J., Tanskanen, P., Tervonen, O., Wink, A.-M., Kehagia, A., . . . Murray, G. K. (2014). Longitudinal Changes in Total Brain Volume in Schizophrenia: Relation to Symptom Severity, Cognition and Antipsychotic Medication. *PLoS ONE*, 9(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101689>
- Terzian, A. L. B., Aguiar, D. C., Guimarães, F. S., ve Moreira, F. A. (2009). Modulation of anxiety-like behaviour by Transient Receptor Potential Vanilloid Type 1 (TRPV1) channels located in the dorsolateral periaqueductal gray. *European Neuropsychopharmacology*, 19(3), 188-195. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.11.004>
- Tian, Y.-H., Ma, S.-X., Lee, K.-W., Wee, S., Koob, G. F., Lee, S.-Y., ve Jang, C.-G. (2018). Blockade of TRPV1 Inhibits Methamphetamine-induced Rewarding Effects. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19207-2>
- Tóth, A., Boczán, J., Kedei, N., Lizanecz, E., Bagi, Z., Papp, Z., Édes, I., Csiba, L., ve Blumberg, P. M. (2005). Expression and distribution of vanilloid receptor 1 (TRPV1) in the adult rat brain. *Molecular Brain Research*, 135(1-2), 162-168. <https://doi.org/10.1016/j.molbrainres.2004.12.003>
- Trubetskoy, V., Pardiñas, A. F., Qi, T., Panagiotaropoulou, G., Awasthi, S., Bigdeli, T. B., Bryois, J., Chen, C.-Y., Dennison, C. A., Hall, L. S., Lam, M., Watanabe, K., Frei, O., Ge, T., Harwood, J. C., Koopmans, F., Magnusson, S., Richards, A. L., Sidorenko, J., . . . van Os, J. (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>
- Ünal, G., ve Arıcıoğlu, F. (2017). Experimental Schizophrenia Models: Psychopharmacological Perspective. *Türkiye Klinikleri Journal of Laboratory Animals*, 1(2), 105-114. <https://doi.org/10.5336/jlabanim.2017-59468>
- Vafadari, B., Mitra, S., Stefaniuk, M., ve Kaczmarek, L. (2019). Psychosocial Stress Induces Schizophrenia-Like Behavior in Mice With Reduced MMP-9 Activity. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00195>
- van Loo, K. M. J., ve Becker, A. J. (2020). Transcriptional Regulation of Channelopathies in Genetic and Acquired Epilepsies. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00587>
- Verma, V., Singh, D., ve Kh, R. (2020). Sinapic Acid Alleviates Oxidative Stress and Neuro-Inflammatory Changes in Sporadic Model of Alzheimer's Disease in Rats. *Brain Sci*, 10(12). <https://doi.org/10.3390/brainsci10120923>
- Vingerhoets, W. A. M., Bloemen, O. J. N., Bakker, G., ve van Amelsvoort, T. A. M. J. (2013). Pharmacological Interventions for the MATRICS Cognitive Domains in Schizophrenia: What's the Evidence? *Frontiers in Psychiatry*, 4. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00157>
- Watson, D. J. G., Marsden, C. A., Millan, M. J., ve Fone, K. C. F. (2011). Blockade of dopamine D3 but not D2 receptors reverses the novel object discrimination impairment produced by post-weaning social isolation: implications for schizophrenia and its treatment. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 15(04), 471-484. <https://doi.org/10.1017/s1461145711000435>

- Yang, Y., Ju, W., Zhang, H., ve Sun, L. (2018). Effect of Ketamine on LTP and NMDAR EPSC in Hippocampus of the Chronic Social Defeat Stress Mice Model of Depression. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00229>
- Yue, W. W. S., Yuan, L., Bráz, J. M., Basbaum, A. I., ve Julius, D. (2022). <https://doi.org/10.1101/2022.05.09.491211>
- Zhang, K., Xu, T., Yuan, Z., Wei, Z., Yamaki, V. N., Huang, M., Huganir, R. L., ve Cai, X. (2016). Essential roles of AMPA receptor GluA1 phosphorylation and presynaptic HCN channels in fast-acting antidepressant responses of ketamine. *Science Signaling*, 9(458). <https://doi.org/10.1126/scisignal.aai7884>
- Zhang, M., Ruwe, D., Saffari, R., Kravchenko, M., ve Zhang, W. (2020). Effects of TRPV1 Activation by Capsaicin and Endogenous N-Arachidonoyl Taurine on Synaptic Transmission in the Prefrontal Cortex. *Frontiers in Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00091>
- Zhang, M. W. B., ve Ho, R. C. M. (2016). Controversies of the Effect of Ketamine on Cognition. *Frontiers in Psychiatry*, 7. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2016.00047>
- Zhang, S., Wang, D., Huang, J., Hu, Y., ve Xu, Y. (2019). Application of capsaicin as a potential new therapeutic drug in human cancers. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 45(1), 16-28. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13039>
- Zhang, X.-Y., Guo, Z., Li, T.-P., ve Sun, T. (2021). Dietary capsaicin normalizes CGRP peptidergic DRG neurons in experimental diabetic peripheral neuropathy. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81427-w>
- Zhang, X., Zhao, Y., Du, Y., Sun, H., Zhang, W., Wang, A., Li, Q., Li, C., Wang, Y., Du, Z., Sun, H., ve Sun, L. (2021). Effect of ketamine on mood dysfunction and spatial cognition deficits in PTSD mouse models via HCN1–BDNF signaling. *Journal of Affective Disorders*, 286, 248-258. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.02.058>
- Zheng, J., Zheng, S., Feng, Q., Zhang, Q., ve Xiao, X. (2017). Dietary capsaicin and its anti-obesity potency: from mechanism to clinical implications. *Bioscience Reports*, 37(3). <https://doi.org/10.1042/bsr20170286>
- Zhou, Y., ve Danbolt, N. C. (2014). Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. *Journal of Neural Transmission*, 121(8), 799-817. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1180-8>
- Zuccaro, E., Murek, V., Kim, K., Chen, H.-H., Mancinelli, S., Oyler-Castrillo, P., Jiménez-Barrón, L. T., Gerhardinger, C., Brown, J. R., Byrnes, A., Neale, B. M., Levin, J. Z., Ziller, M. J., Lodato, S., ve Arlotta, P. (2021). <https://doi.org/10.1101/2021.09.10.459747>

EKLER

Etik Kurul Kararı



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı : 68489742-604.01.03-E.15907
Konu : Hadyek izini hk

21/09/2020

PROF.DR.S.SİRRI BİLGE
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ

Laboratuvar hayvanları üzerinde Araştırma amaçlı çalışma yapmak üzere başvuran Prof. Dr. S. Sırrı BİLGE'nin 2020/50 Kabul nolu "**Kapsaisinın deneysel şizofreni benzeri semptomlara olan etkisinin araştırılması.**" başlıklı projesi 17.09.2020 tarihli Kurul toplantısında OMU-HADYEK'in yönergesi kapsamında değerlendirilmiş ve Hayvan Hakları ve Deney Etik İlkelerine Uygun bulunmuştur. Karar onayı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-imzalıdır

Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ
HADYEK Başkanı

EK: ETİK KURUL KARARI 2020 – 50 S. BİLGE

Adres: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Rektörlüğü
Telefon: 0362 312 19 19 Faks: 0362 457 60 91
Elektronik Ağ: <http://www.omu.edu.tr/>



Kep Adresi:
omu@hs01.kep.tr

Hayriye ÇELİK
Dahili Tel: 2588

5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu'na uygun olarak Güvenli Elektronik İmza ile üretilmiştir.
Evrak teyidi <https://ebyssorgu.omu.edu.tr> adresinden 8AKS-TIRG-0VTY kodu ile yapılabilir.

ÖZ GEÇMİŞ

Ferruh KARAMANGİL, Samsun Anadolu Lisesi’ni bitirdikten sonra Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Eczacılık bölümünden 2010 yılında mezun oldu. 2011 yılında OMÜ LEE Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Doktora programına girdi. Mezuniyetinden bu yana Elif Eczanesi, Ladik’te Eczacı olarak görev yapan Ferruh Karamangil, orta derecede İngilizce bilmektedir. Temel ilgi alanları TRP kanalları, şizofreni, kapsaisin’dir (05/01/2023).

İletişim Bilgileri

ORCID ID : 0000-0001-5021-6879

Yayınlar:

1. Karamangil, F., Bilge, S.S. (2022, Ekim). “Ketamin ile indüklenen şizofreni modelinde TRPV1 kanal aktivatörü kapsaisinin yeni obje tanıma ve y labirent testinde etkisi”. 20. Ulusal Sinirbilim Kongresi, Acıbadem Üniversitesi, İstanbul
2. Karamangil, F., Bilge, S.S. (2022, Ekim). “TRPV1 kanalları, farelerde ketaminle indüklenen psikoz modelinde rol oynamaktadır.”. 20. Ulusal Sinirbilim Kongresi, Acıbadem Üniversitesi, İstanbul