

Glutamat Sistemi ve Şizofreni

Glutamatergic System and Schizophrenia

Osman Özdemir, Pınar Güzel Özdemir

Öz

Glutamat santral sinir sisteminin ana uyarıcı nörotransmitterdir. Glutamat öğrenme, bellek ve algı gibi birçok bilişsel fonksiyonlarda görev alır. Glutamat beyin gelişiminde, nöronal göçte, nöronal farklılaşmada, akson oluşumunda ve nöronal yaşamında önemli görev almaktadır. Glutamat birçok nörodejeneratif hastalıkta görülen eksitotoksosite ile ilişkilendirilmektedir. Şizofreni patogeneğinde glutamat disfonksiyonunun katkısı olduğunu düşündüren birçok kanıt bulunmaktadır. Fensiklidin ve ketamin gibi NMDA reseptör antagonistleri sağlıklı gönüllülerde hem pozitif hem de negatif belirtilere neden olabilmektedir. Ayrıca bu moleküller şizofreni hastalarında belirtileri arttırmaktadır. Bu nedenle şizofreninin N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör hipofonksiyonu ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Bu hipoteze göre NMDA reseptör hipofonksiyonu glutamat nöronları üzerindeki inhibisyonun azalmasına ve aşırı glutamat salınımına yol açmaktadır. Sonuçta, şizofreni hastalarında birçok beyin bölgesinde görülen hacim azalmasının NMDA reseptör aracılı glutamat nörotoksitesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Anahtar sözcükler: Şizofreni, glutamat, NMDA reseptörler hipofonksiyonu.

Abstract

Glutamate is the major excitatory neurotransmitter in the brain. It has a role several cognitive functions including learning, memory and perception. Glutamatergic neurotransmission is also involved in regulating neuronal migration, synaptogenesis, and the pruning neurons. Glutamatergic excitotoxicity has been implicated in various neuropsychiatric disorders. Accumulating evidence suggests that glutamatergic dysfunction may contribute to the pathogenesis of schizophrenia. The N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor antagonists such as phencyclidine and ketamine can cause both the positive and negative symptoms psychotic symptoms in normal humans, and worsen these symptoms in persons with schizophrenia. Hence, it has been hypothesized that schizophrenia may be associated with decreased NMDA-receptor activity. According to the hypothesis, NMDA receptor hypofunction can lead to decreased inhibition of glutamatergic neurons and excessive glutamate release. Finally, the reduction of gray matter in several brain regions seen in patients with schizophrenia has been suggested to be the result of neurotoxicity mediated by NMDA receptors.

Key words: Schizophrenia, glutamate, NMDA receptor hypofunction. .

ŞİZOFRENİDE birçok nörotransmitter suçlanmaktadır. Onyıllar boyunca şizofreni araştırmaları dopamin hipotezine odaklanmıştır. Bu hipoteze göre dopamin nörotransmitterindeki düzensizlikler hastalığın temel belirtilerinin nedenidir. İki nedenden dolayı şizofreni patofizyolojisinde dopamin suçlanmaktadır. Birincisi dopaminerjik agonistler psikotik belirtileri alevlendirmektedir. İkincisi antipsikotik etkinlik ile D2 dopamin

reseptör blokajı arasında ilişki bulunmaktadır. Çok sayıda çalışma şizofrenide dopamin disfonksiyonunu vurgulamasına rağmen dopamin hipotezi tek başına şizofrenide görülen tüm belirtileri açıklamaya yeterli değildir (Gargiula ve Landa De Gargiulo 2014, Frohlich ve Van Horn 2014, Howes ve ark. 2015). Çünkü antipsikotikler hastalığın pozitif belirtiler için etkili iken negatif belirtiler ve bilişsel bozukluklar tedaviye yeterli yanıt vermemektedir. Ayrıca şizofrenide dopaminerjik sisteme odaklanmış postmortem çalışmaların sonuçları genelde negatif olarak bildirilmiştir. Bu çalışmalarda striatal D2 reseptör artışı antipsikotik kullanımı ile ilişkilendirilmiştir. Bu veriler şizofrenide dopamin hipotezinin gözden geçirilmesine neden olmuş ve alternatif nörotransmitter sistemleri hastalığın patofizyolojisinde araştırılmış (Meador-Woodruff ve Kleinman 2002).

Glutamaterjik nöronal disfonksiyonun çeşitli nöropsikiyatrik bozuklulara yol açtığı kabul edilmektedir. Şizofrenide glutamat hipotezi beyin omirilik sıvısında glutamat düzeylerinin azalmasına, ve şizofreni hastalarında hipokampus ve talamusta NMDA, AMPA reseptör ekspresyonlarının azalmasına dayanır (Fatemi 2008). Bu hipotez başlangıçta yazarlar tarafından çok destek görmese de daha sonra bu teoriyi destekleyen birçok kanıt ortaya çıkmıştır (Ceylan ve Taşçı 1999, Belsham 2001, Gargiula ve Landa De Gargiulo 2014, Howes ve ark. 2015). Günümüzde şizofrenide glutamat disfonksiyonu olduğunu düşündüren birçok kanıt bulunmaktadır. Bu yazıda glutamat sistemi ele alındıktan sonra şizofreni hastalarında bu alanda yapılan çalışmaların özetlenmesi amaçlanmaktadır.

Glutamat Nörotransmisyonu (İletimi)

Glutamat presinaptik nöron terminallerinde kan beyin bariyerinden geçebilen, beyin omirilik sıvısında yüksek konsantrasyonlarda bulunan glutaminden glutaminaz enzimi aracılığı ile sentezlenir. Nöronlara ek olarak, astrositler glutamat prekürsörü olan glutamin için ana kaynaklardır (Dwivedi ve Pandey 2011). Sentezlenen glutamat veziküller glutamat taşıyıcı ailesi (VGLUT1-3) tarafından sinaptik aralığa salınmak için veziküllerle alınmaktadır (Belsham 2001, Dwivedi ve Pandey 2011, Shan ve ark. 2013, Hammond ve ark. 2014). Glutamat ayrıca N-asetil-L-aspartat-L-glutamat (NAAG)'ın astrositlerde üretilen karboksipeptidaz II (GCP II) tarafından NAA ve glutamata parçalanarak sentezlenebilmektedir (Bauer ve ark. 2008). Glutamat yüklü veziküller presinaptik membrana bağlanarak glutamati sinaptik boşluğa bırakırlar (Hammond ve ark. 2014). Glutamat, glutamat nöronlarında depolanan sinaptik veziküllerden salındığında presinaptik, postsinaptik ve astrositlerde bulunan reseptörler vasıtasıyla etki gösterir (Bauer ve ark. 2008, Dwivedi ve Pandey 2011, Tamminga ve ark. 2012, Shan ve ark. 2013, Hammond ve ark. 2014). Glutamatın etkisi sinaptik aralıkta sonlandığında postsinaptik ve daha çok presinaptik nöronlarında, astroglial bölgelerde, yerleşmiş bulunan plazma membran eksitator aminoasit taşıyıcıları (EAATs) tarafından geri alınır (Shan ve ark. 2013, O'Donovan ve ark. 2015). Presinaptik terminale geri alınan glutamat, glutamat dehidrogenaz aracılığı ile alfa-ketoglutarata dönüştürülerek sitrik asit döngüsüne girerek enerji üretimine katkıda bulunabilir, glutamin sentetaz aracılığı ile yeniden glutamine dönüştürülebilir, sinaptik aralığa tekrar dönebilir, ya da sistin/glutamat antiport sistemleri aracılığı ile extrasellüler aralığa salgılanabilir (Bauer ve ark. 2008, Hammond ve ark. 2014).

Glutamat Reseptör Ailesi

Moleküler yapıları, elektrofizyolojik ve farmakolojik özelliklerine göre glutamat reseptörleri iyonotropik ve metabotropik kanallar olmak üzere iki büyük gruba ayrılmaktadır. İyon kanalı bağımlı reseptörler olarak da bilinen ve Ca+2 aracılığı ile çalışan kanallar olan iyonotropik glutamat reseptörleri, AMPA (alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-izoksazol-propionik asit), kainat ve NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptörlerinden oluşmaktadır. AMPA reseptör ailesi dört farklı genin ürettiği, Ca+2 iyonlarına geçirgen proteinlerden oluşmaktadır (GluR1-4). Her bir AMPA reseptörü dört glutamat bağlanma alanına sahiptir. Genetiği değiştirilmiş farelerde AMPA reseptörlerinin Ca+2 geçirgenliği artırılarak epilepsi modelleri oluşturulmaktadır (Coyle ve ark. 2002). Kainat reseptörleri beş gen ailesi tarafından kodlanan ve her biri beş alt birimden (homomer) oluşan düşük afiniteye sahip GluR5-7 ve yüksek afiniteye sahip KA1-KA2 reseptörlerinden oluşmaktadır (Coyle ve ark. 2002, Bauer ve ark. 2008). NMDA reseptör alt birimleri NR1, NR2A-NR2D, olarak tanımlanan gen aileleri tarafından kodlanmaktadır. Ayrıca erken gelişim dönemlerinde sentezlenen NR3 geni tanımlanmıştır. Çeşitli ikincil mesajcıların aktivasyonu aracılığı ile elektriksel uyarıyı dolaylı olarak düzenleyen metabotropik reseptör ailesi (mGluR1-8) farmakolojik yapıları ve farklı sistemleri harekete geçiren sinyal ileti yollarına göre Grup I, II, III olmak üzere üç gruba ayrılır (Fatemi 2008, Fröhlich ve Van Horn 2014). Grup I mGluR1 ve mGluR5; grup II, mGluR3; ve grup III, mGluR4, mGluR6, mGluR7, ve mGluR8 içerir. Grup I mGlu reseptörlerin fosfolipaz C aktivasyonu yaptığı ve cAMP oluşumunu uyardığı; grup II ve III mGlu reseptörlerin ise cAMP ve adenilat siklaz inhibisyonu yaptığı gösterilmiştir (Meador-Woodruff ve Kleinman 2002, Bauer ve ark. 2008, Dwivedi ve Pandey 2011, Hammond ve ark. 2014). Grup I metabotropik glutamat reseptörleri daha çok postsinaptik somatodentritik alanda bulunurlar. Bunların eksitator glutamaterjik nörotransmisyon sırasında iyon kanallarının aktivasyonunu düzenledikleri, ligand bağımlı iyon kanallarını hızlandırmak için diğer postsinaptik glutamat reseptörleri ile etkileşim halinde oldukları kabul edilmektedir (Dwivedi ve Pandey 2011, Stahl 2013). Presinaptik yerleşimli olan grup II ve III mGlu reseptörler ise glutamat salınımını engelleyen otoreseptörler olarak görev yapmaktadırlar. Bu reseptörleri uyaran agonist ilaçlar glutamat salınımını azaltarak antikonvülzan, duyudurum dengeleyici ve glutamat eksitotoksitesine karşı koruyucu etkinlik gösterebilirler (Stahl 2013).

Glutamat reseptörleri birçok seviyede etkileşim halinde görünmektedir. Her bir glutamat reseptörünün glutamat salınımında kendine özgü bir role sahip olduğu bilinmektedir. NMDA reseptörleri en iyi bilinen reseptörlerdir. AMPA, kainat ve metabotropik reseptörleri tüm NMDA reseptörlerini etkileyebilmektedir. Dolayısıyla, NMDA reseptörleri teorik olarak şizofreni etyolojisinde suçlansa da herhangi bir glutamat reseptörünün bozukluğu NMDA reseptör fonksiyonlarında bozulma ile sonuçlanabilmektedir (Meador-Woodruff ve Kleinman 2002). Ligand kapılı iyon kanalları olan iyonotropik glutamat reseptörleri glutamat tarafından başlatılan eksitator postsinaptik iletimi düzenlemek için birlikte çalışırlar. Bu iyonotropik reseptörler nöronlarının depolarizasyonunu sağlayan Na ve Ca iyonlarına geçirgen olan katyon kanallarının açılmasını sağlar. Özellikle AMPA ve kainat reseptörleri, sodyumun hücre içine girmesine izin vererek nöronu depolarize eden hızlı ve eksitator nörotransmisyonu aracılık ederler. NMDA reseptörleri ile AMPA ve kainat reseptörleri (non-NMDA iGlu reseptörleri) arasında bazı farklılıklar bulunmaktadır (Coyle ve ark. 2002). NMDA reseptörleri

istirahat halinde dinlenme membran potansiyelinde kanallar Mg tarafından bloke edilerek kalsiyum geçişini engeller. Bu blokaj voltaj bağımlıdır ve hücre membranının AMPA ve kainat reseptörleri aktivasyonu yoluyla kısmi depolarizasyonu magnezyum iyonu blokajının kalkmasını sağlar (Meador-Woodruff ve Kleinman 2002). Kalsiyumun nöron içine girerek postsinaptik etkileri tetikleme için glutamatın bağlanması ihtiyaç duyulmaktadır. Fakat glutamat iyon kanallarının aktif hale gelebilmesi için aynı zamanda allosterik modülatör olarak etki eden yardımcı agonist glisin ve D-serin ligand bağlanma bölgesine yerleşmelidir. Bu nedenle NMDA reseptörlerinin işlevleri hem ligand kapılı hem de voltaj bağımlıdır (Dwivedi ve Pandey 2011). Kanallar açılınca kalsiyum akışı gen ekspresyonu ve ikincil mesajcıların aktivasyonu sağlayarak uzun süreli öğrenme, sinaptogenez ve diğer nöronal işlevlere katkıda bulunan uzun süreli potansiyalizasyonu oluşturur (Coyle ve ark. 2002, Dwivedi ve Pandey 2011, Stahl 2013). Nöronal plastisitede rol oynayan ve fazlalığında toksik etkileri bulunan, oksidatif stres ve hücre ölümüne yol açan Ca²⁺ iletiminde görev aldığı için NMDA reseptörleri sinaptik plastisite için hayati öneme sahiptir (Dwivedi ve Pandey 2011).

NMDA reseptörleri fizyolojik önemi bulunan birçok alt birim ve özgül bağlanma bölgelerine sahiptir. Bu bağlanma bölgeleri farklı alt birimler ile ilişkilidir ve afiniteleri alt birim bileşenlerine göre değişebilir. NR1 alt birimlerinin glisin bağlanması için; NR2 alt birimlerinin glutamat ve MK-801 bağlanması için daha yüksek afinite göstermektedir. Dolayısıyla farklı alt tip kombinasyonları reseptörlerin bağlanma özelliklerini ve alt tiplerle ilişkili elektro fizyolojik farklılıklarını belirleyebilmektedir.6 Reseptörlerin farmakolojik düzenlenmesi bağlanma bölgelerinin kendine özgü kombinasyonlarına da bağlıdır. Modülatör bağlanma alanları için protonlar (H⁺) ve dinorfin gibi poliaminlerin yanında çinko da bulunmaktadır. Zn²⁺ NMDA reseptör akımının, özellikle NR2A alt birimi için, güçlü bir inhibitördür. Ayrıca, NMDA reseptörlerinin yarışmalı olmayan fensiklidin, ketamin ve MK-801 gibi antagonistler için kanal içinde bağlanma bölgeleri bulunmaktadır (Bauer ve ark. 2008). Öğrenmeyi ve uzun süreli güçlendirmeyi bloke eden disosiyatif anesteziklerin etkisi kanal açıkken gerçekleşmektedir (Coyle ve ark. 2002, Bauer ve ark. 2008, Dwivedi ve Pandey 2011).

Glutamat ve Fonksiyonları

Glutamat ya da L-Glutamik asit (Glu) santral sinir sisteminin ana eksitator-uyarıcı nörotransmitteri olarak kabul edilmektedir. Yaklaşık olarak nöronların %60'ı ve sinapların %40'ı glutamaterjik yapıda olduğu belirtilmektedir (Fatemi 2008, Fiş ve Berkem 2009, Howes ve ark. 2015). Glutamat beyinde kognisyon, bellek ve algı gibi birçok fizyolojik fonksiyonlarda görev alan majör eksitator nörotransmitterdir (Ceylan ve Taşçı 1999, Dwivedi ve Pandey 2011). Glutamat beyin gelişiminde, nöronal göçte, nöronal farklılaşmada, akson oluşumunda ve nöronal yaşamında önemli görev almaktadır. Sinir sisteminde, nöroplastisitede, sinaptik etkinliğin ve sinaps yapılarının değişiminde merkezi rol oynamaktadır. Bu işlevler bellek ve diğer bilişsel fonksiyonlarla ilişkilidir (Coyle ve ark. 2002, Tamminga ve ark. 2012). NMDA reseptörleri bazı yazarlar tarafından bellek fonksiyonlarının temel bileşenleri olarak kabul edilmektedir. Bu reseptörler bellek oluşumuna yol açan hücre içi olaylar zincirini uzun süreli güçlendirme (LTP) olarak bilinen süreç aracılığı ile başlatır. Uzun süreli güçlendirme (LTP) ve uzun süreli depresyon (LTD) sinaptik plastisite için anahtar kavramlardır. Glutamat ve reseptörleri hareketin düzenlenmesi için önemlidir. Glutamat korteks piramidal hücrelerde, serebel-

lum, striatum, ve hareket için önemli olan kortikostriatal projeksiyonlarda yüksek oranlarda bulunmaktadır. Ayrıca NMDA antagonistlerinin hayvanlarda dopamin tüketimi sonrası ortaya çıkan hareketsizliği geriye döndürebildiği gösterilmiştir. Glutamatın ayrıca algıda rol aldığı düşünülmektedir. Uyarıcı aminoasit sistemleri çeşitli dokularda nöronal gelişimi uyarma veya inhibe etme potansiyeline sahiptir. Bu nedenle, gelişim aşamalarında bu sistemler nöronal plastisite oluşumunda yeterli nöronal bağlantıların oluşumunda önemlidir (Belsham 2001, Tamminga ve ark. 2012).

Glutamat ve Nöroplastisite

Nöroplastisite, çeşitli iç ve dış uyarılara bağlı olarak beyindeki nöronların ve bunların oluşturduğu sinapların yapısal özellikleri ve işlevlerindeki değişiklikler olarak tanımlanabilir (Kotan ve ark. 2009, Eker ve Eker 2009). Oluşan değişiklikler tek bir nöronla sınırlı kalmayıp sinaps düzeyine ulaşmışsa oluşan adaptif yanıt “sinaptik plastisite” olarak da adlandırılabilir. Sinaptik plastisite çok sayıda deneyimin gelecekteki duygu, düşünce ve davranışı değiştirebilmesini sağlayan özelliğidir. Bu işlemlerin sonucunda ilgili devrelerde etkinlik sinapslarda uzun süre değişikliklere neden olur, yeni bilgi depolanır, hatıralar oluşur (Malenka 2002). Sinaptik ileti nöronal aktiviteyi hem arttırabilir hem de azaltabilir. Bu değişiklikler milisaniyeler içinde gerçekleşebilir günler haftalar ve hatta daha uzun süre devam edebilir. Sinaptik plastisitenin geçici formları duysal uyarılara kısa süreli uyum, geçici davranış değişiklikleri ve kısa süreli bellek formları ile ilişkilidir. Daha uzun süreli değişiklikler olgunlaşmış sinir sisteminde uzun süreli bellek ile nöronal devrelerin oluşmasında önemli rol oynamaktadır. Bu farklı fonksiyonlar sinaptik plastisitenin farklı formlarıyla ilişkilidir. Merkezi sinir sisteminde nöroplastik yanıtlarla ilişkili değişiklikler şöyle sıralanabilir: 1. Dentritlerde dallanmanın azalması veya artması, 2. Dentritlerde kırılma, 3. Dentrit boylarında uzama, 4. Yeni sinaps oluşumu, 5. Var olan sinapsların artması veya azalması, 5. Yeni nöron oluşumu (nörogenez), 6. Nöron ölümü (apoptoz), 7. Temel beyin metabolitlerinde değişiklikler, 8. Mevcut nöronların hayatta kalma süresinde değişiklik, 9. Mevcut nöronların stres altında bozulmaya karşı dirençlerin artması, 10. Mevcut nöronların uyarıya karşı sinaps sonrası potansiyellerindeki değişiklikler, 11. Nörotrofik faktörlerin etkinliklerindeki değişiklikler.12 Böylece önceden var olan sinapslarda sinaptik iletimin etkinliği değişebilir ya da güçlenebilir, yeni sinaptik bağlantılar oluşabilir ya da var olanlar budanabilir veya ilgili nöronların uyarılabilirliği düzenlenebilir (Malenka 2002, Fiş ve Berkem 2009).

Gelen uyarının şiddeti ve süresi ile santral sinir sisteminde primer olarak yanıt verecek bölgenin özelliklerine bağlı olarak bu değişikliklerden biri veya birkaçı ortaya çıkabilir. Hipokampus nöroplastisitesi en yüksek beyin bölgelerinden biridir. Her türlü zihinsel egzersiz ile hipokampal hacimde ve yeni nöron oluşumu anlamına gelen nörogenezde artma görülürken, sürekli stres durumları hipokampal hacimde ve hipokampal nörogenezde azalmaya neden olur (Kotan ve ark. 2009, Eker ve Eker 2009). Hipokampusta uyarıcı sinapların tekrarlayıcı uyarımı saatler ya da günler boyunca devam eden sinaptik güçlenmede artışa neden olabilecektir. Bu uzun süre devam eden sinaptik güçlenme bellek oluşumunda ve davranışın değişimine yol açan deneyimlerden sorumlu LTP olarak adlandırılmaktadır. Ayrıca gelişim döneminde aktivite ve deneyim bağımlı sinaptik devrelerin düzenlenmesi ile gerçekleşen öğrenme LTP ile ilişkilidir (Malenka 2002, Fiş ve Berkem 2009). Çevresel değişikliklere uyum ancak “öğrenme” yolu ile

sağlanabilir. Öğrenme de sinaptik plastisite yolu ile gerçekleşir. Öğrenme iç ve dış uyarılara karşı santral sinir sisteminin verdiği en güçlü ve önemli adaptif yanıtıdır. Öğrenmenin oluşabilmesi için nöronlarda sinaptik iletimde meydana gelen uzun süreli artış anlamına gelen “uzun dönem potansiyalizasyon” (long-term potentiation=LTP) oluşması gerekmektedir. Kronik ve şiddetli stres oluşturan nedenler depresyon gibi olumsuz nöroadaptif değişikliklere neden olurken, kısa süreli ve belli bir düzeyde stres öğrenme için temel oluşturan LTP için gereklidir (Kotan ve ark. 2009). Bu duruma nöronal aktivite, stres cevabı ve adaptasyonda kritik rolleri olduğu bilinen minerokortikoid, glukokortikoid ve N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri aracılık eder. Stres nedeniyle kortizol ve glutamat gibi eksitator nörotransmitterlerin salınımı, reseptör sonrası döngülerin aktivasyonuna ve mitokondri aracılığı ile salınan kapkazlar yoluyla nekrotik ya da apoptotik hücre ölümüne yol açar. Mitokondri zarı üzerinde yer alan proapoptotik proteinler arasındaki denge hipokampal nöron hayatta kalımı açısından kritik öneme sahiptir. Sonuç; glutamat beyinde sinyal iletiminde ve ayrıca genetik, yapısal, ve sinaptik düzeylerde nöroplastisinin düzenlenmesinde merkezi bir yerde bulunmaktadır (Coyle ve ark. 2002, Kotan ve ark. 2009).

Glutamat ve Nörodejenerasyon

Glutamatın nörotoksik etkisi eksitator etkisiyle ilişkilidir. Bazı yazarlar nöronal dejenerasyonun glutamat reseptörlerinin nöronlarda fazla salgılanmasından kaynaklandığını öne sürmüşlerdir. Çünkü birçok nörodejeneratif hastalıkta eksitotoksisite programlı hücre ölümü ile bağlantılıdır. Glutamatın potent analoglarının deneysel çalışmalarda kullanılması nörodejeneratif hastalıkların ortaya çıkmasına yol açmaktadır. iGlu reseptörlerinin nörodejeneratif hastalıklarda rolünün arttığı bildirilmektedir. Spesifik iGlu reseptörleri ve başlattığı reaksiyonlar reseptör uyarımını takiben hücre ölüm sürecine aracılık etmektedir. Ayrıca, birçok moleküler yollar ve bunların nöronal hücre ölümünü önleyen ilişkili bileşenleri iGlu reseptörler aktivasyonu ile ilişkilidir. iGlu reseptörleri tarafından oluşturulan Ca aşırı yüklenmesi nörodejenerasyonda önemli role sahiptir (Ceylan ve Taşçı 1999, Coyle ve ark. 2002). iGlu reseptörlerinin aşırı aktivasyonu nekrozis ya da apoptozis aracılığı ile nöronlarda ölümüne yol açmaktadır. Nekroz iGlu reseptörlerinin aktivasyonu sonucu hücre içine aşırı katyon akışı ile ilişkilidir. Apoptozis ise yetersiz glutamat iletimi nedeni ile immatur nöronlarda meydana gelen dejenerasyon sonucu oluşmaktadır. Fakat apoptozis hem AMPA/KA hem de NMDA stimülasyonunu takip edebilir. iGlu reseptörleri apoptozisi aktive edebilir. Apoptotik hücre ölümü kaspaz aktivasyonu, kromatin yoğunlaşması, DNA ve hücre membran hasarı ile ilişkilidir. Kalpain ve kaspazlar tarafından oluşturulan proteoliz iGlu reseptör aktivasyonunu takiben ortaya çıkan ilk olaylardır. iGlu reseptör aktivasyonunu takiben nekrotik hücre ölümü reseptör duyarlılığındaki değişime bağlanır. Ayrıca, reaktif oksijen radikalleri iGlu reseptör aracılı nöronal hasarda önemli rol oynamaktadır. Glutamat toksisitesinin reaktif oksijen radikallerinin artması sonucu glutamat taşıyıcılarının (EAAT) inhibisyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Coyle ve ark. 2002). Sonuçta, ısrarlı ve aşırı glutamat aktivasyonu nekroz ve apoptozise neden olarak nöronal hasara yol açar.

Glutamat nörotransmitter eksitotoksisite Huntington hastalığı, Alzheimer hastalığı, amiyotrofik lateral skleroz (ALS) strok ve yaşlanmaya bağlı görülen bellek bozuklukları gibi çeşitli nöropsikiyatrik hastalıklarda suçlanmaktadır. Progresif kortikal nörodejenerasyonla karakterize Alzheimer hastalığı'nda iGlu reseptör aracılı eksitotoksisitenin

nörodejenerasyonda rol oynadığı ileri sürülmektedir. Alzheimer hastalığında AMPA reseptörlerinde kalsiyum akışkanlığının artışının dejenerasyona yatkınlaştırdığı düşünülmektedir. Huntington hastalığı iGlu reseptör aracılı nörodejenerasyon için tanımlanan diğer bir hastalıktır. Ratlarda glutamat agonistlerinin intrastriatal enjeksiyonu Huntington hastalığına benzer şekilde striatal nörodejenerasyona yol açmaktadır. Daha sonra yapılan çalışmalarda NMDA reseptör agonistlerinin Huntington hastalığına yatkınlık için daha etkili olduğunu göstermiştir. Huntington hastalığında striatal nöronlarda dinlenme membran potansiyeli devam ettirilemediği için kalsiyum hücre içine akışı artmakta ve hücre ölümü gerçekleşmektedir (Coyle ve ark. 2002). ALS hastalarında yaşam süresini uzattığı gösterilen riluzol iGlu reseptörlerini inhibe ederek glutamat nörotransmitter salınımını azaltmaktadır. Yaşlanmada görülen bellek bozukluklarının NMDA reseptörleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. NMDA reseptör blokajı ve hipokampal NR1 reseptörlerinin genlerinin değiştirilerek hasarlanması bellek bozukluklarına neden olmaktadır. NMDA reseptör aracılı olan uzun süreli güçlendirmenin (LTP) bozulması bu bellek bozukluklarıyla ilişkilendirilmiştir (Coyle ve ark. 2002).

Glutamat ve Şizofreni

Şizofrenide glutamat disfonksiyonu olduğunu destekleyen en güçlü kanıtlar katekolamin analoglarından farklı olarak, fensiklidin ve ketamin gibi yarışmalı olmayan NMDA reseptör antagonistlerinin sağlıklı gönüllülerde düşük dozlarda bilişsel bozukluklarla beraber pozitif ve negatif belirtileri içeren şizofreniyi andıran psikotik tabloya neden olabilesidir (Ishimaru ve Toru 1997, Coyle 2006, Howes ve ark. 2015). Ayrıca bu moleküllerin kısmi remisyonunda olan şizofreni hastalarında hem pozitif hem de negatif belirtileri arttırdığı gösterilmiştir. Fensiklidin ve ketamin dissosiyatif anestetik olarak geliştirilmiştir. Yan etkilerinden dolayı, özellikle postoperasyon sonrası birkaç saat süren ajitasyon ve deliryum, geniş bir kullanım alanı bulunamamıştır. Bu yüzden fensiklidin psikoza sadece pozitif belirtiler veren amfetamin psikozuna göre daha iyi bir şizofreni modeli sağlamıştır. Hayvanlarda fensiklidin ve diğer NMDA reseptör antagonistlerinin indüklediği lokomotor aktivite artışı, stereotipi ve rotasyon gibi şizofreni benzeri davranışlar bu moleküllerin indirekt dopaminomimetik etkilerine bağlanmıştır (Ishimaru ve Toru 1997, Gargiula ve Landa De Gargiulo 2014). Fensiklidin sağlıklı gönüllülerde ego sınırlarının kaybı, depersonalizasyon ve derealizasyon gibi belirtilere yol açabilmektedir. Hastalarda varsanı ve sanrı gibi pozitif belirtilerin yanı sıra afektif küntleşme, konuşmanın yoksullaşması, apati ve dikkat eksikliği gibi negatif belirtiler görülebilmektedir. Bu tablo bazı bireylerde antipsikotik tedavisine yanıt vermeyebilir ve birkaç gün ile bir kaç hafta devam edebilir. Fensiklidin intoksikasyonu olan hastaların şizofreniden ayrımı zor olabilmektedir (Frohlich ve Van Horn 2014). Düşük doz ketamin ayrıca şizofreni hastalarında görülen düşünce bozukluklarını tetikleyebilmektedir ve dezorganize davranışlara yol açabilmektedir. Görüntüleme çalışmalarında sağlıklı gönüllülerde fensiklidin ve ketamin verildikten sonra şizofrenide tanımlanan hipofrontaliteye benzer olarak frontal bölgede kan akımında ve glukoz kullanımında azalma olduğu bildirilmiştir (Dwivedi ve Pandey 2011).

Şizofrenide NMDA-R hipofonksiyonu

Başlangıçta fensiklidin psikozunun mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da NMDA-R farmakolojisinin keşfedilmesiyle birlikte bu psikomimetik etkinin

NMDA reseptör blokajı nedeniyle olduğu önerilmiştir (Frohlich ve Van Horn 2014). Spinal kordda NMDA tarafından indüklenen depolarizasyonun fensiklidin ve ketamin tarafından bloke edildiğinin birçok çalışmada gösterilmesi bu maddelerin iyon kanal blokleri olabileceğini düşündürmüştür. Fensiklidin NMDA reseptörü ile ilişkili iyon kanallarına açık durumda iken girmekte, kanalın derininde bulunan bağlanma bölgesine yerleşmekte ve kalsiyumun sitoplazma içine girmesini engellemektedir. MK-801 ve ketamin gibi diğer yarışmalı olmayan NMDA reseptör antagonistleri benzer özellikleri taşımakta böylece antikonvülzan ve nöroprotektif etkileri gerçekleşmektedir. Tüm bu maddeler hayvanlarda anormal davranışları ve insanlarda psikotik belirtileri ortaya çıkarmaktadır (Ishimaru ve Toru 1997). Ayrıca, fare çalışmalarında NMDA reseptör genlerinin değiştirilmesi hayvanlarda hiperaktivite ve şizofreni benzeri davranış değişikliklerine yol açmaktadır (Fatemi 2008). Dolayısıyla, bu farmakolojik ilişki şizofreninin azalmış NMDA reseptör aktivitesi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Meador-Woodruff ve Kleinman 2002, Coyle 2006).

Şizofrenide en yaygın olan hipotezlerden biri prefrontal bölgede ve limbik yapılarda azalmış NMDA reseptör işlevleri veya reseptör kaybı olduğunu kabul etmektedir (Meador-Woodruff ve Kleinman 2002, Coyle ve ark. 2002, Bauer ve ark. 2008, Frohlich ve Van Horn 2014, Howes ve ark. 2015). Bu hipoteze göre şizofreni özellikle internöronlarda NMDA reseptör kaybıyla ilişkilidir. Bu inhibisyon kaybı sekonder olarak glutamat iletiminde aşırı uyarıma neden olabilmektedir. NMDA reseptör hipofonksiyonu ayrıca uyarıcı nöronlarda aşağıya doğru (downstream) aşırı uyarıma yol açarak ve internöronlar üzerinde uyarıcı NMDA reseptörlerinin eksikliği daha fazla disinhibisyonun artmasına neden olarak kortikal bölgelerde aşırı glutamat salınımına yol açmaktadır. Tüm yolaklar üzerindeki net etki inhibisyon kaybıdır. Bu karmaşık disinhibisyon sendromu primer kortikolimbik yolaklarda aşırı uyarıma yol açmaktadır. Bu olanların şizofrenide psikotik, bilişsel, ve algısal bozukluklara katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Fiş ve Berkem 2009, Dwivedi ve Pandey 2011, Frohlich ve Van Horn 2014).

NMDA reseptörleri çeşitli ligandlar kullanılarak araştırılmıştır. Şizofreni hastalarının beyinlerinde kortikal alanda NMDA reseptörlerinin iyon kanallarına bağlanan ligandlarda artış bildirilmiştir. NMDA reseptörlerinin gen ifadesini inceleyen çalışmalarda bazı kortikal alanlarda belirli glutamat reseptör alt birimlerinde belirgin artış olduğu bildirilmiştir. Şizofrenik beyinlerde serebral kortexte glutamat reseptörlerinde artış tekrarlayan çalışmalarda bildirilmiştir. Birçok subkortikal yapılardaki glutamat düzeyleri ile bu subkortikal yapılardan projeksiyon alan kortikal bölgelerde glutamat reseptör bağlanması arasında anlamlı bir negatif ilişki olduğunu gösterilmiştir. Bu veriler şizofreni hastalarında glutamat hipofonksiyonu sonucu kompensatuvar olarak glutamat reseptörlerinde artış olduğunu düşündürmektedir (Ishimaru ve Toru 1997).

Şayet şizofreni belirtileri NMDA reseptör hipofonksiyonundan kaynaklanıyorsa NMDA reseptör fonksiyonunu arttıran ajanların belirtileri azaltması beklenir. Tam agonistler eksitotoksik etkide buldukları için çalışmalar daha çok NMDA reseptörleri üzerinde bulunan glisin düzenleyici bölgelerine etki eden d-serin ve glisin gibi co-agonist ajanlar üzerinde yapılmaktadır. Şizofreni hastalarında glisin, d-serin ve d-sikloserin gibi moleküllerin pozitif, negatif ve bilişsel belirtilere etkisinin araştırıldığı çalışmalarda tutarlı sonuçlar bildirilmemiştir (Coyle ve ark. 2002, Fatemi 2008, Hammond ve ark. 2014, Zink ve ark. 2014). Glisin, d-serin ve d-sikloserin gibi moleküllerin şizofreni hastalarında pozitif ve negatif belirtileri azalttığı (Fatemi 2008, Uzbay 2009,

Zink ve ark. 2014); bazı araştırmalarda d-serinin tipik antipsikotiklere eklenmesi ile negatif belirtilerde ve bilişsel fonksiyonlarda ve psikozda belirgin düzelme olduğu, buna karşın diğer bazı araştırmalarda glisin ve D-serin klozapine eklenmesi ile bilişsel ve negatif belirtilerde ek bir değişiklik olmadığı (Coyle ve ark. 2002) bildirilmiştir. Küçük örnekli bir çalışmada hastalara glisin verilmesi negatif belirtileri azaltmış, diğer çalışmalarda yine d-serin ve siklosporin verilmesi olumlu sonuç verse de daha sonra yapılan daha geniş örnekli çalışma d-serin pozitif, negatif, bilişsel belirtiler ve işlevseliğin genel değerlendirilmesi skorları üzerine olumlu etki göstermemiştir. Diğer bir çalışmada klozapin ile tedavi edilen hastalarda d-serin ya da glisin eklenmesi negatif ya da pozitif belirtilerin kötüleşmesine yol açmış (Hammond ve ark. 2014); çalışılan bir diğer ajan antitüberküloz olan d-sikloserinin negatif belirtilerde ve bilişsel fonksiyonlarda belirgin düzelme yaptığı, d-sikloserin klasik antipsikotiklere eklendiğinde negatif belirtilerde belirgin düzelme sağladığı, fakat bilişsel bataryada belirgin değişiklik yapmadığı bildirilmiştir (Coyle ve ark. 2002).

şizofrenide Glutamat Taşıyıcıları Bozuklukları

Glutamat nörotransmişyonu presinaptik ve postsinaptik reseptörlerin uyarılması aracılığı ile gerçekleşir. Büyük ölçüde, sinaptik glutamat düzeyleri glutamat reseptör aktivasyonunu belirler. Yüksek oranda sinaptik glutamat düzeyleri ve glutamat reseptörlerinin fazla miktarda uyarılması epileptik nöbetlere yol açabilir. Oysa veziküler glutamat salınımı öncesi düşük düzeyde sinaptik glutamat yüksek sinyal iletimi ve ideal düzeyde reseptör işlevi sağlar (Bauer ve ark. 2008). Fazla glutamatın sinapslardan paketlenme yoluyla geri alınması glutamat geri alım taşıyıcısı, eksitator aminoasit taşıyıcıları (EAAT1-5) ve veziküler glutamat taşıyıcıları (VGLUT1-2) olmak üzere iki farklı yolla olabilmektedir. Bu iki tip glutamat taşıyıcıları birbirinden farklıdır; glutamatın sinaptik aralıktan geri alınında büyük ölçüde sorumlu olan EAAT ailesi için enerji kaynağı olarak Na⁺/K⁺ ATPaz gereklidir. EAAT1 daha çok serebellum astrositlerinde ve daha az miktarda ön beyinde sentezlenmektedir. EAAT2 hem astrositlerde hem de nöronlarda olmak üzere beyinde daha geniş bir alanda sentezlenmektedir. EAAT2 genlerinin değiştirilmesiyle (knockout) nöropatoloji ve epilepsi modeli oluşturulmaktadır. EAAT3 birçok limbik alanda sentezlenen nöronal taşıyıcıdır. EAAT4 purkinje hücrelerinde, EAAT5 retinada sentezlenmektedir (Meador-Woodruff ve Kleinman 2002, Shan ve ark. 2013, O'Donovan ve ark. 2015). şizofreni hastalarının prefrontal korteksinde EAAT2 mRNA düzeylerinde azalma olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Diğer yandan sinaptik aralıktaki glutamatu paketleyerek veziküller içine alan VGLUT ailesi glutamata daha az afinite gösterir ve klorid bağımlıdır (Bauer ve ark. 2008). Ek olarak, onlar enerji kaynağı olarak hidrojen iyonu bağımlı ATPaz kullanır. Yapılan bazı çalışmalarda şizofreni hastalarında hipokampusta ve DLFPK te VGLUT1 mRNA ifadesinde azalma olduğunu göstermişlerdir (Dwivedi ve Pandey 2011, Hammond ve ark. 2014). Bu veriler şizofrenide glutamat sinapslarında glutamat geri alımıyla ilgili değişiklikler olabileceğini düşündürmektedir.

Glutamat ve şizofreninin Nörogelişimsel Hipotezi

şizofreninin nörogelişimsel hipotezi prenatal ve erken yaşam olaylarının yatkın kişilerde şizofreni gelişimi ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Anne karnında başlayan patolojik süreçlerin ergenlik döneminde şizofreni gelişimine neden olduğu yönünde kanıtlar

bulunmaktadır. Birinci ve ikinci trimester kadar erken dönemlerde başlayan bu nörogeleşimsel anormalliklerin geç adolosan ve erken erişkinlik dönemlerinde negatif ve pozitif belirtilere yol açtığı kabul edilmektedir (Fatemi 2008, Uzbay 2009, Hammond ve ark. 2014, Zink ve ark. 2014).

Şizofreninin nörogeleşimsel yönünü açıklamaya çalışan hipotezlerden birisi NMDA reseptör inhibisyonudur. Bazı yazarlar genetik ve nongenetik faktörlerin NMDA reseptör hipofonksiyonuna yol açabileceğini ve bu durumun zamanla beyinde şizofreniye gizli bir yatkınlık oluşturduğunu, bunun erişkinlik öncesi dönemde değil, erken erişkinlik döneminde psikotik belirtileri tetikleyebileceğini ileri sürmüştür. NMDA reseptörlerinde hipofonksiyon durumu şizofreni benzeri belirtileri açığa çıkarma potansiyeline sahiptir ve bu patolojik durum bazı vakalarda yapısal değişikliklere ve klinik bozulmaya yol açabilir. Bu hipotezi destekleyen hayvan çalışmaları bulunmaktadır. Ratlarda NMDA reseptör antagonisti olan MK-801 ya da fensiklidin ile NMDA reseptörlerinin yalnızca birkaç saat süresince bloke edilmesi geç fetal veya erken neonatal dönemde rat beyinlerinde apoptotik nörodejenerasyonu tetikleyebilmektedir. Diğer yandan, NMDA antagonistlerinin uygulanması erişkinlerde nekroza yol açabilmektedir. Bazı yazarlar bu nekroz nöronal bağlantı zincirleri psikotik belirtileri ortaya çıkarıcı etki ve NMDA reseptör antagonistlerinin nörotoksitesisi geç ergenlik dönemine kadar tam gelişmiş olmadığını öne sürmüştür (Fiş ve Berkem 2009, Dwivedi ve Pandey 2011).

NMDA reseptörü gelişimsel süreçte aksonların uygun dağılımı için önemlidir. Dahası NMDA reseptörleri ergenlik döneminde görülen ve şizofreni hastalarında normal olmadığı öne sürülen sinaptik budanma sürecinde önemli rol oynayabilir. Bilişsel fonksiyonlar NMDA reseptörlerinin kısmen aracılık ettiği plastisiteye bağlıdır ve şizofreni hastaları sıklıkla bilişsel defisitlere sahiptir. Sonuçta, şizofreni hastalarının birçok beyin bölgesinde görülebilen gri madde miktarında azalma NMDA aracılı nörotoksitesiyi düşündürmektedir. Belirti kümesi, bulgular ve şizofreni hipotezleri NMDA reseptör disfonksiyonu ile açıklanabilir. NMDA reseptörleri glutamat reseptörlerinin bir alt tipidir fakat diğer tüm alt tiplerle işlevsel açıdan ilişkilidir. Bu nedenle, NMDA reseptör anormallikleri şizofrenide ileri sürülmesine rağmen, görünürdeki NMDA reseptör bozuklukları NMDA ile etkileşim halinde olan başka bir reseptör alt tipinin anormalliği ile ilişkili olabilir (Meador-Woodruff ve Kleinman 2002, Fiş ve Berkem 2009, Zink ve ark. 2014).

Sonuç

Şizofreni patofizyolojisi daha önce dopamin anormalliklerine odaklanmasına rağmen glutamat sisteminin bu bozuklukta rol oynayabileceğine ait kanıtlar artmaktadır. Farmakolojik kanıtlar şizofrenide NMDA reseptörlerinin dâhil olduğunu düşündürmektedir. Şizofreni hastalarında glutamat nörotransmisyonunda özel beyin bölgelerinde reseptör ailesi ile ilgili bağlanma alanlarında yapısal değişikliklerden kaynaklanan bozulmalar ve gen ekspresyonunda değişiklik olabileceği bildirilmektedir (Meador-Woodruff ve Kleinman 2002). Glutamat salınımında, reseptör uyarımında ya da glutamat geriliminde olan değişiklikler sinaptik işlevlerde değişme ile sonuçlanabilir. İlginç olarak, çevresel stresler glutamat nörotransmisyonu değiştiren kortizol yükselmesine yol açabilir. Preklinik modellerde stress ve kortizol düzeylerinde artışlar presinaptik glutamat salınımında artışa yol açmıştır. Ayrıca, postsinaptik nöronda glutamat reseptör ekspresyonu strese yanıt olarak değişmektedir. Ek olarak, stres sinaptik uçlarda azalmaya yol

açmaktadır. Bunun yanında, stres glutamat geri alım taşıyıcılarının (EAAT) ekspresyonunu ve glutamatın sinaptik aralıktan geri alınımını değiştirmektedir. Böylece çevresel stress ve hormon salınımı glutamat nörotransmisyonu düzenleyebilmektedir (Eker ve Eker 2009, Hammond ve ark. 2014). Bu veriler ilgili reseptörlerin düzenlenmesini sağlayan yeni tedavi stratejilerinin şizofrenide terapötik etki sağlayabileceğini düşündürmektedir (Meador-Woodruff ve Kleinman 2002, Gargiula ve Landa De Gargiulo 2014).

Kaynaklar

- Bauer D, McCullumsmith RE, Meador-Woodruff JH (2008) A role for glutamate receptors, transporters, and interacting proteins in cortical dysfunction in schizophrenia. In *Cortical Deficits in Schizophrenia: From Genes to Function* (Ed. P O'Donnell):113-147. New York, Springer.
- Belsham B (2001) Glutamate and its role in psychiatric illness. *Hum Psychopharmacol*, 16:139-146.
- Ceylan ME, Taşçı D (1999) Şizofrenide NMDA ve GABA sistemi. *Şizofreni Dizisi*, 2:68-75.
- Coyle JT, Leski ML, Morrison JH (2002) Diverse role of L-Glutamic acid in brain signal transduction. In *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*, 5th ed. (Eds KL Davis, D Charney, JT Coyle, C Nemeroff):71-90. Philadelphia, Lippincott Williams-Wilkins.
- Coyle JT (2006) Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cell Mol Neurobiol*, 26:365-384.
- Dwivedi Y, Pandey GN (2011) Glutamatergic neurotransmission abnormalities and schizophrenia. In *Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorder* (Ed. MS Ritsner):87-304. New York, Springer.
- Eker MC, Eker OD (2009) Depresyon patofizyolojisinde hipokampusun rolü. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 1:11-21.
- Fatemi SH (2008) Schizophrenia. In *The Medical Basis of Psychiatry* (Eds SH Fatemi, PJ Clayton):85-108. Totowa, NJ, Humana Press.
- Fiş NP, Berkem M (2009) Nörotransmitter sistemlerinin gelişimi ve psikopatolojiye yansımaları. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*, 19:312-321.
- Frohlich J, Van Horn JD (2014) Reviewing the ketamine model for schizophrenia. *J Psychopharmacol*, 28:287-302.
- Gargiula PA, Landa De Gargiulo AI (2014) Glutamate and modeling of schizophrenia symptoms: review of our findings: 1990-2014. *Pharmacol Rep*, 66:343-352.
- Hammond JC, Shan D, Meador-Woodruff JH, McCullumsmith RE (2014) Evidence of glutamatergic dysfunction in the pathophysiology of schizophrenia. In *Synaptic Stress and Pathogenesis of Neuropsychiatric Disorders* (Eds. M Popoli, D Diamond, G Sanacora):265-294. New York, Springer.
- Howes O, McCutcheon R, Stone J (2015) Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. *J Psychopharmacol*, 29:97-115.
- Ishimaru MJ, Toru M (1997) The glutamate hypothesis of schizophrenia: therapeutic implications. *CNS Drugs*, 7:47-62.
- Kotan Z, Sarandol A, Eker SS, Akkaya C (2009) Depresyon, nöroplastisite ve nörotrofik faktörler. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 1:22-35.
- Malenka RC (2002) Synaptic plasticity. In *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*, 5th ed. (Eds KL Davis, D Charney, JT Coyle, C Nemeroff):147-157. Philadelphia, Lippincott Williams-Wilkins.
- Meador-Woodruff JH, Kleinman JE (2002) Neurochemistry of schizophrenia: glutamatergic abnormalities. In *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*, 5th ed. (Eds KL Davis, D Charney, JT Coyle, C Nemeroff):717-728. Philadelphia, Lippincott Williams-Wilkins.
- O'Donovan SM, Hasselfeld K, Bauer D, Simmons M, Roussos P, Haroutunian V et al. (2015) Glutamate transporter splice variant expression in an enriched pyramidal cell population in schizophrenia. *Transl Psychiatry*, 5:e579.
- Shan D, Lucas EK, Drummond JB, Haroutunian V, Meador-Woodruff JH, McCullumsmith RE (2013) Abnormal expression of glutamate transporters in temporal lobe areas in elderly patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 144:1-8.
- Stahl SM (2013) Stahl'ın Temel Psikofarmakoloji, Sinirbilimsel Temeli ve Pratik Uygulaması: Psikoz ve Şizofreni (Çeviri Ed. T Alkn). İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi.
- Tammaing CA, Southcott S, Sacco C, Wagner AD, Ghose S (2012) Glutamate dysfunction in hippocampus: relevance of dentate gyrus and CA3 signaling. *Schizophr Bull*, 38:927-935.
- Uzbay T (2009) Şizofreni tedavisinde yeni farmakolojik yaklaşımlar. *Türk Psikiyatri Derg*, 20:175-182.

Zink M, Englisch S, Schmitt A (2014) Antipsychotic treatment modulates glutamate transport and NMDA receptor expression. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 264(Suppl 1):S67-S82.

Osman Özdemir, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van; **Pınar Güzel Özdemir**, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van.

Yazışma Adresi/Correspondence: Osman Özdemir, Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Van, Turkey.

E-mail: drosmazoedemir@yahoo.com

Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir · No conflict of interest is declared related to this article

Çevrimiçi adresi / Available online: www.cappsy.org/archives/vol8/no4/

Geliş tarihi/Submission date: 2 Nisan/April 2, 2016 · **Kabul Tarihi/Accepted** 31 Mayıs/May 31, 2016
