



T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**BAZAL ÖN UYARAN ARACILI İNHİBİSYON DEĞERLERİNE GÖRE
SIRLANMIŞ SIÇANLARDAKİ FARMAKOLOJİK YANIT FARKLILIKLARI**

Dr. Sema ORAL

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2013



T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**BAZAL ÖN UYARAN ARACILI İNHİBİSYON DEĞERLERİNE GÖRE
SIRLANMIŞ SIÇANLARDAKİ FARMAKOLOJİK YANIT FARKLILIKLARI**

Dr. Sema ORAL

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Gökhan GÖKTALAY

Bursa-2013

İÇİNDEKİLER

Özet.....	iii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon Testi.....	2
Şizofreni Hastalığı.....	5
Şizofreni Etiyolojisi.....	6
Bireyselliğin Gösterilmesi Açısından Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon Testi ve Bazal İnhibisyon Değerlerine Göre Gruplama Yapılması...	16
Gereç ve Yöntem.....	19
Deney Hayvanları	19
Kimyasallar	19
Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyonun Ölçümü	20
Nörokimyasal Analiz	23
İstatistiksel Analiz	25
Bulgular	26
Sıçanların Gruplandırılması	26
Apomorfinin Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyona Etkisi	28
Amfetaminin Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyona Etkisi	29
MK-801'in Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyona Etkisi	31
Skopolaminin Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyona Etkisi	32

Nikotinin Ön Uyararı Aracılı İnhibisyona Etkisi	33
Kafeinin Ön Uyararı Aracılı İnhibisyona Etkisi	34
Gruplar Arası Doku Dopamin ve DOPAC Miktarları Karşılaştırması	36
Gruplar Arası Doku Amino Asit Miktarları Karşılaştırılması	36
Tartışma ve Sonuç.....	38
Kaynaklar	44
Teşekkür	50
Özgeçmiş.....	51

ÖZET

Bu çalışmada deneysel şizofreni çalışmalarında en sık kullanılan yöntemlerden biri olan ön uyarıcı aracılı inhibisyon (ÖUAİ) testi kullanılarak sıçanlar inhibisyon değerlerine göre 'düşük inhibisyonlu' ve 'yüksek inhibisyonlu' gruplara ayrıldı ve grupların şizofreni etiyolojisinde rolü olan farmakolojik maddelere verdikleri yanıtlar ve grupların nörokimyasal farklılıkları araştırıldı.

Deneylerde 250-350 gr ağırlığında erkek Sprague Dawley türü sıçanlar kullanıldı. Farmakolojik ajanların gruplara etkisini araştırmak için apomorfine (0,5 mg/kg ve 1 mg/kg), amfetamin (4 mg/kg), MK-801 (0,05 ve 0,15 mg/kg), skopolamin (0,4 mg/kg), nikotin (1mg/kg) ve kafein (10 mg/kg ve 30 mg/kg) kullanıldı. Gruplar arasında nörokimyasal farklılıkları değerlendirmek için; striatum, hipokampus ve frontal korteksde doku dopamin, DOPAC ve 15 farklı amino asit miktarları karşılaştırıldı.

Bazal değerlerine göre gruplandırığımız sıçanlarda apomorfine, MK-801, skopolamin ve nikotin sadece yüksek inhibisyonlu grubun ön ÖUAİ değerlerinde bozucu etki gösterirken; amfetamin hem düşük hem de yüksek grupta ÖUAİ değerlerini düşürücü etki gösterdi. Kafeinin her iki dozu yüksek grupta düşürücü etki gösterirken, düşük grupta ise 10 mg/kg dozu yükseltici etki gösterdi. Grupların nörokimyasal analizlerinde ise, düşük inhibisyonlu grupta yüksek inhibisyonlu grup arasında doku dopamin ve DOPAC düzeyleri bakımından anlamlı farklılık bulunmazken; bazı amino asit miktarlarında anlamlı farklılık elde edildi.

Bu çalışmadan elde edilen verilere göre, ön uyarıcı aracılı inhibisyon testi kullanılarak sıçanlar bazal inhibisyon değerlerine göre gruplara ayrılabilir ve bu grupların farmakolojik maddelere verdikleri yanıtlar farklılık gösterebilir.

Anahtar kelimeler: Ön uyarıcı aracılı inhibisyon, şizofreni, amino asit, dopamin, sıçan.

SUMMARY

Pharmacological Response Differences In Rats Sorted By Baseline Prepulse Inhibition Levels

In this study rats were grouped as “low inhibited” and “high inhibited” according to their basal inhibition values by using Prepulse Inhibition (PPI) which is most common method in the schizophrenia studies. Response differences of pharmacological agents and neurochemical differences were studied in those groups.

Male Sprague Dawley rats (250-350 g) were used in the study. To examine the effects of different pharmacological agents on the groups, apomorphine (0,5 mg/kg and 1 mg/kg), amphetamine (4 mg/kg), MK-801 (0,05 mg/kg and 0,15 mg/kg), scopolamine (0,4 mg/kg), nicotine (1 mg/kg) and caffeine (10 mg/kg and 30 mg/kg) were used. To evaluate the neurochemical differences among the groups, tissue dopamine, DOPAC and 15 different amino acids amounts were compared at striatum, hippocampus and frontal cortex.

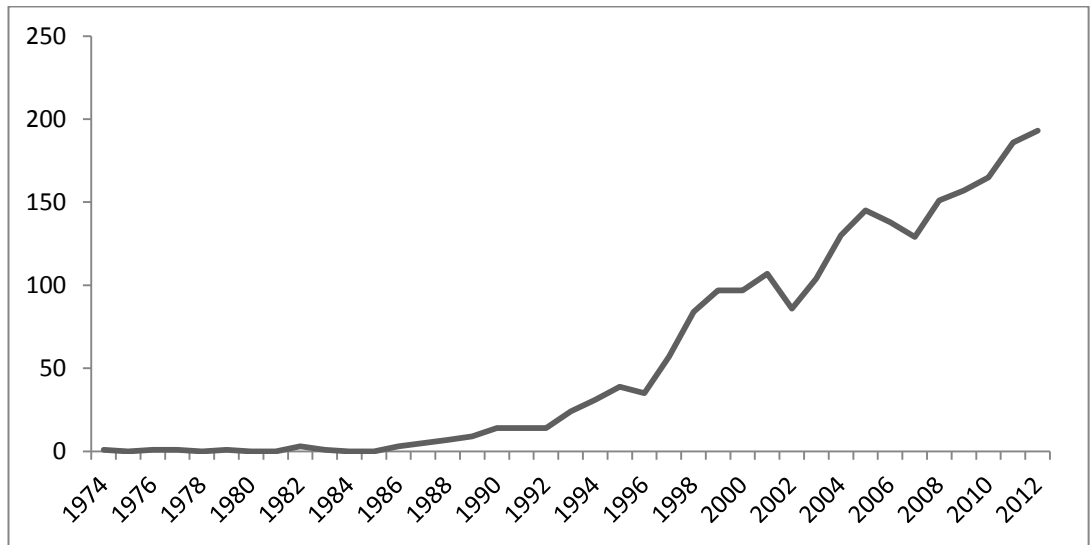
Amphetamine showed PPI disruption in both low and high inhibitory groups while apomorphine, MK-801, scopolamine and nicotine showed PPI disruption only at high inhibitory group. Caffeine was decreased PPI levels at two doses in high inhibitory group, however 10 mg/kg dose caffeine was increased PPI levels only in low inhibitory group. In neurochemical analysis showed that there were significant differences between low and high inhibitory groups for some amino acids but there was no significant difference on tissue dopamine and DOPAC levels.

According to the data obtained from this study showed that rats can be grouped with baseline inhibition value by using PPI and response differences of pharmacological agents to groups may vary.

Key words: Prepulse inhibition, schizophrenia, dopamine, amino acid, rat.

GİRİŞ

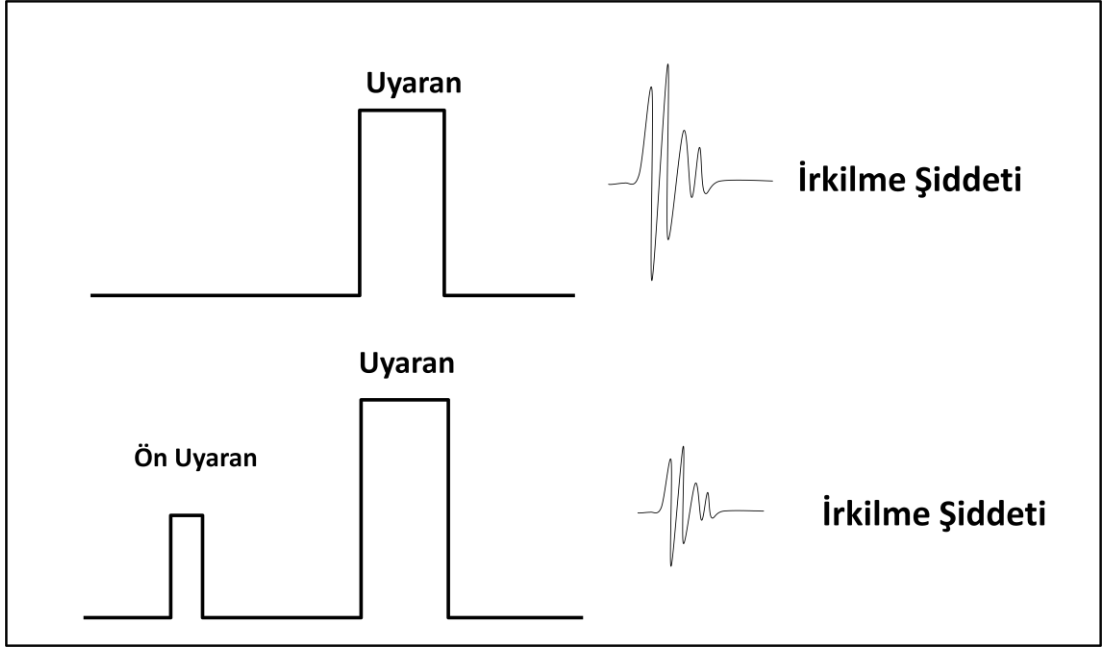
Şizofreni düşünce, algı ve duygulanım semptomlarının bulunduğu, kişinin uyum ve işlevsellik düzeyini belirgin olarak bozan, klinik görünümleri farklı kronik bir beyin hastalığıdır. Şizofreni hastalığı ile ilgili yapılan yoğun çalışmalara rağmen hala hastalığın net bir sebebi ve yapısal bozukluğu gösterilememiştir. Şizofreninin nörobiyolojik sebeplerini araştırmak, anlamak ve yeni tedavi stratejileri geliştirmek için deneysel hayvan modellerine ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle hayvan çalışmalarında, şizofreni hastalığının bütün belirtilerini aynı anda modellemek mümkün olmadığı için bazı fonksiyon bozukluklarını taklit etmek ve bu bozuklukları antipsikotik ilaçlar ile tedavi etmek tercih edilir araştırma yöntemleri arasında yer almaktadır. Ön uyaran aracılı inhibisyon fenomeni, şizofreni hastalığının etiopatogenezinin incelenmesinde ve yeni ilaç geliştirme çalışmalarında günümüzde en sık kullanılan yöntemlerden biridir (1-4). Bu fenomen üzerinden geliştirilen testin şizofreni hastalığının endofenotipik ve biyolojik bir göstergesi olması ve testin insanlar üzerinde de kullanılabilmesi önemini daha da artırmaktadır (5, 6). Fenomenin keşfinden bugüne kadar ÖUAİ ile bağlantılı çalışmalara ilgi giderek artmıştır. (Şekil-1).



Şekil-1: Pubmed'de yıllara göre 'ön uyaran aracılı inhibisyon' içerikli makale sayıları.

I. Ön Uyarın Aracılı İnhibisyon Testi

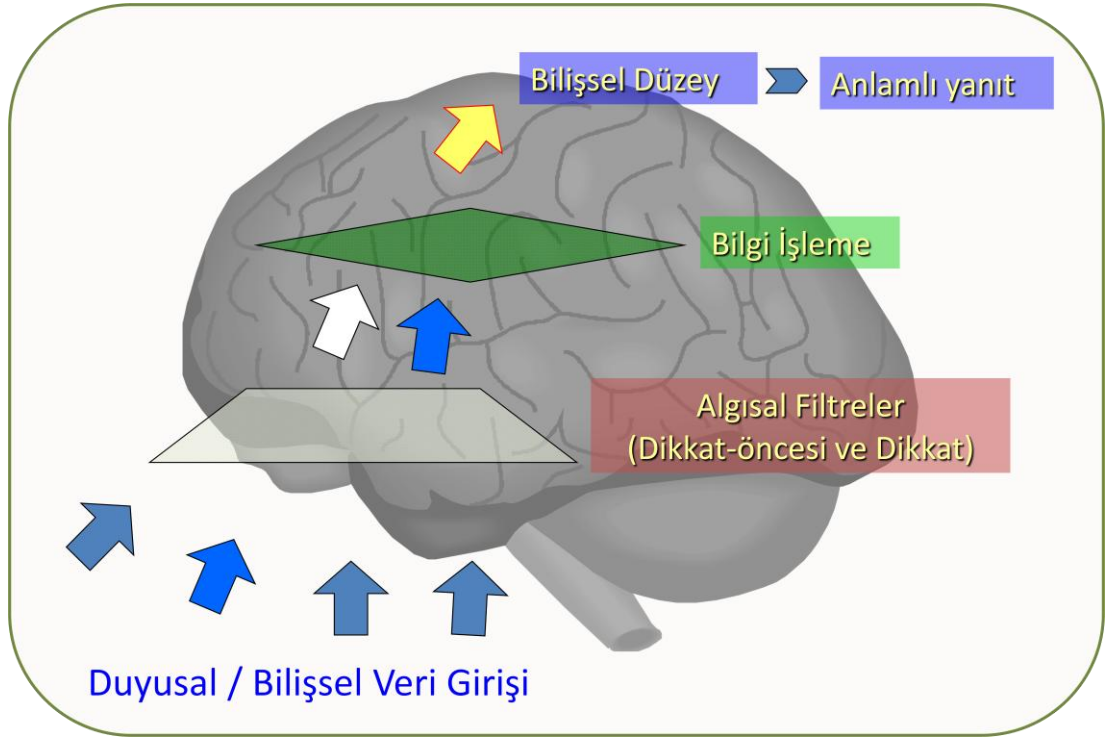
Ön uyarın aracılı inihibisyon, irkilme refleksi oluşturacak kadar kuvvetli bir sesli, görsel ya da dokunsal uyarın öncesinde verilen daha düşük şiddette ve kısa sürede bir ön uyarının (prepulse) irkilme refleksinde azalmaya neden olmasıdır (7) (Şekil-2). ÖUAİ, beynin normal bir fizyolojik fonksiyonu olan, kortikal ve limbik yapıların birlikte görev aldığı, dışarıdan gelen uyarıların işlenerek cevaba dönüştürülmesiyle ilişkili duysal, motor ve kognitif süzme fonksiyonunu gösteren önemli bir belirteçtir (2, 8, 9) (Şekil-3).



Şekil-2: Ön uyarın aracılı inihibisyonun şekilsel anlatımı. Ön uyarın varken irkilme şiddetinin azalması.

Başta şizofreni hastalığı olmak üzere bipolar bozukluk, Huntington Hastalığı, Tourette Sendromu ve obsesif-kompulsif bozukluk gibi birçok psikiyatrik hastalıkta ÖUAİ'nun bozulduğu gösterilmiştir (10-13). Duysal motor süzme fonksiyonunda meydana gelen bu bozulmanın beynin limbik korteks, striatum ve retikuler formasyonu içine alan beyin devrelerini ve monoaminerjik sistemi kapsadığı düşünülmektedir. Bu nedenle, monoaminerjik ve diğer beyin yollarının fonksiyonlarının bir göstergesi olarak ÖUAİ testinin kullanılması; bu testi şizofreninin biyolojik sebeplerinin

araştırılmasında kullanılan en temel metotlardan birisi haline getirmiştir (2, 14, 15). ÖUAI'da bozulma modelinin kullanılmasındaki amaç, şizofrenide meydana gelen olası monoaminerjik ve diğer beyin yollarının bozukluğunu değerlendirmek ve bu yollar üzerinden etki eden ilaçların şizofreni hastalığına olan etkilerini araştırmaktır (9).



Şekil-3: Duyusal motor süzme fonksiyonunun şekilsel gösterimi.

I.A. Ön Uyarın Aracılı İnhibisyondaki Bozulma ve Şizofreni Modellemeleri

ÖUAI'daki bozulma şizofreni etyolojisinde rolü olduğu düşünülen nörotransmitter sistemlere etkili farmakolojik ajanlarla yapılabilmektedir. Şizofreni ve dopaminerjik sistem arasındaki ilişki göz önüne alındığında, şizofreni modellemesinde en sık kullanılan yöntem dopaminerjik hiperaktivasyon sonucu ÖUAI'nun bozulmasıdır. Mezolimbik dopaminerjik sistem üzerinden ÖUAI'daki bozulma ilk olarak Swerdlow tarafından 1986 yılında gösterilmiştir (16). Sistemik dopamin agonisti apomorfin veya dopamin salınımını arttıran amfetamin verilmesi ÖUAI'da bozulmaya neden olmaktadır. Ayrıca direk ya da indirek dopaminerjik agonistlerle meydana

getirilen ÖUAI'daki bozulmanın bir antipsikotik olan haloperidol ile önlendiği gösterilmiştir (17).

Şizofreni hastalığında serotonerjik sistemdeki disfonksiyon bir başka önemli nörobiyolojik kuramdır. Mansbach (1989) ilk olarak serotonin salınımını arttıran 3,4-metilenedioksi-N-metilamfetamin (MDMA)'in ÖUAI'da bozulma meydana getirdiğini göstermiştir (18). Benzer şekilde 5-HT_{1A} reseptör agonisti maddelerin de ÖUAI'nu bozduğu rapor edilmiştir (19).

Şizofrenide bir başka modelleme çeşidi de non-kompetatif N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptör antagonisti ilaçlarla ön uyarıcı aracılı inhibisyonda bozulma meydana getirmektir. Yapılan çalışmalarda fensiklidin (PCP), dizosilpin (MK-801), ketamin gibi non-kompetatif NMDA reseptör antagonistleri kullanılarak ÖUAI'nun bozulabileceği gösterilmiştir (2, 20).

Şizofreni hastalarında sigara içme oranı genel nüfusa göre % 20-35 daha yüksektir. Sigara içme sıklığı ve şiddeti, psikotik belirtilerin şiddeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Şizofrenide görülen yaygın sigara içme davranışının nedenleri iyi bilinmemektedir; ancak birkaç olası mekanizmaları sürülmüştür. En çok kabul gören olası mekanizma, antipsikotik ilaçların yan etkilerini azaltmak, negatif belirtileri hafifletmek ve şizofreni ile ilişkili bilişsel bozuklukları iyileştirmek için kendi kendini tedavi etme biçimi olarak düşünülmektedir. Sigaranın şizofreniyle ilişkisi kolinerjik nikotinik sistem üzerinden ele alınmaktadır. Kolinerjik sistemin şizofreni hastalığındaki bozulmuş kognitif fonksiyonlarda önemli rol oynadığı bilinmektedir (21). Ön uyarıcı aracılı inhibisyon fenomeninin önemli bir kazanımı beyine giren duyu uyaranlarının aşırı yüklenmesini engelleyerek kognitif parçalanmayı da engellemesi varsayımıdır (22). Antikolinerjik ilaçların, bazal değerler dikkate alınmadan seçilen gruplar üzerinde ÖUAI değerlerinde bozucu etki gösterdiği daha önce gösterilmiştir (23, 24). Bu antikolinerjik ilaçlardan en yaygın kullanılanı skopolamindir. Ayrıca diğer muskarinik kolinerjik reseptör antagonisti olan triheksifenidil ve benztropinin de ÖUAI'nu bozduğu ortaya konmuştur (2, 25).

Şizofreni hastalarında kafein tüketiminin normalden fazla olması nedeni ile, kafein ve şizofreni hastalığı ilişkisini konu alan birçok çalışma

yapılmıştır. Kafeinin adenozerjik sistem üzerinden şizofreniyle olan bağlantısına rağmen, ÖUAI'da kafeinin bozucu etkisi gösterilememiştir (26, 27).

II. Şizofreni Hastalığı

II.A Şizofreninin Tanımı ve Tarihçesi

Şizofreni düşünce, algı ve duygulanım semptomlarının bulunduğu, kişinin uyum ve işlevsellik düzeyini belirgin olarak bozan, klinik görünümü farklı seyreden kronik mental bir hastalıktır (28). Davranış ve düşünce bozukluğuna neden olmasından dolayı, bireyin toplum içindeki işlevselliğini ve kişiler arası ilişkilerini olumsuz yönde etkiler. Hastalığın genç erişkin yaşlarda başlaması önemini daha da arttırmaktadır.

Şizofreni kelimesi Yunancada 'akıl bölünmesi' anlamına gelen şizo (schizein, bölünmüş) ve 'frenos' (phren, akıl) kelimelerinin birleşiminden gelir. Şizofreni hastalığı ilk olarak 1853 yılında Fransız hekim Bénédict Augustin Morel tarafından genç yaşta bir hastasının belirtilerini tanımladığı 'démence précoce' (erken bunama) olarak adlandırılmıştır. 'Dementia praecox' tanımı daha sonra Emil Kraepelin tarafından geliştirilmiş ve hastalığın tanımlanması yapılmıştır (1896). Şizofreni kelimesi ilk olarak 1911 yılında İsviçreli psikiyatr Eugen Bleuler tarafından kullanılmıştır. Bu hastalığının tanımlanmasında en çok katkı sağlayan isimlerden biri olan Alman psikiyatr Kurt Schneider, şizofreniyi diğer psikoz türlerinden ayırmış ve belirtilerini tanımlamıştır.

II.B. Şizofreninin Epidemiyolojisi

Şizofreni en sık görülen ve en iyi bilinen psikotik hastalıktır. Toplumda görülme sıklığı %1'dir (29, 30). Kadın ve erkeklerde görülme sıklığı yaklaşık aynı kabul edilse de başlama yaşı erkeklerde daha erkendir. Dünya üzerinde yaklaşık 60 milyon şizofren olduğu (31) Türkiye'de ise bu sayının yaklaşık 700 bin olduğu (%0.89) bildirilmektedir (32). Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 300 bin akut şizofreni atağı gözlenmektedir. Genel topluma göre ölüm oranları 8 kat yüksektir. Bunun nedeni, genellikle yüksek intihar oranı ve kardiyovasküler rahatsızlıklara bağlıdır. Bu kardiyovasküler

rahatsızlıkların nedeni olarak; genetik faktörler, yüksek sigara içiciliği ve sağlıksız diyet gibi uygunsuz yaşam tarzı ve kullanılan antipsikotiklerin yan etkileri sayılabilir. Şizofreninin doğrudan ve dolaylı maliyeti her yıl onlarca milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir (29).

II.C. Şizofreni Tanısı ve Tipleri

Klinik görünümü oldukça değişiklik gösteren hastalık için günümüzde en çok Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-IV ve International Classification of Diseases (ICD)-10 tanı kriterleri kullanılmaktadır. Şizofreni 6 ay ya da daha uzun süren bir hastalıktır. Bu 6 ayın en az bir ayında şizofreninin karakteristik semptomları olan hezeyan, halüsinasyon, dezorganize konuşma, dezorganize ve katatonik davranış ve negatif semptomlardan en az ikisinin bulunması gerekmektedir. Hastalık kişide toplumsal ve mesleki işlev bozukluğuna neden olmaktadır. Belirtilerin, diğer psikiyatrik hastalıklardan ve madde kullanımından dışlanması önemlidir.

DSM-IV'e göre şizofreni 5 alt tipe ayrılmıştır. Hezeyan ve halüsinasyonların baskın olduğu paranoid tip; dezorganize konuşma ve hareketlerin sık görüldüğü dezorganize tip; katalepsi, negativizm, uygunsuz postür alma, ekolali ve ekopraksinin baskın olduğu katatonik tip; diğer tiplerde karşılanamayan farklılaşmamış tip; tanıdaki belirtilerin daha hafif biçimlerinin görüldüğü rezidüel tip şizofreni alt tipleridir.

III. Şizofreni Etiyolojisi

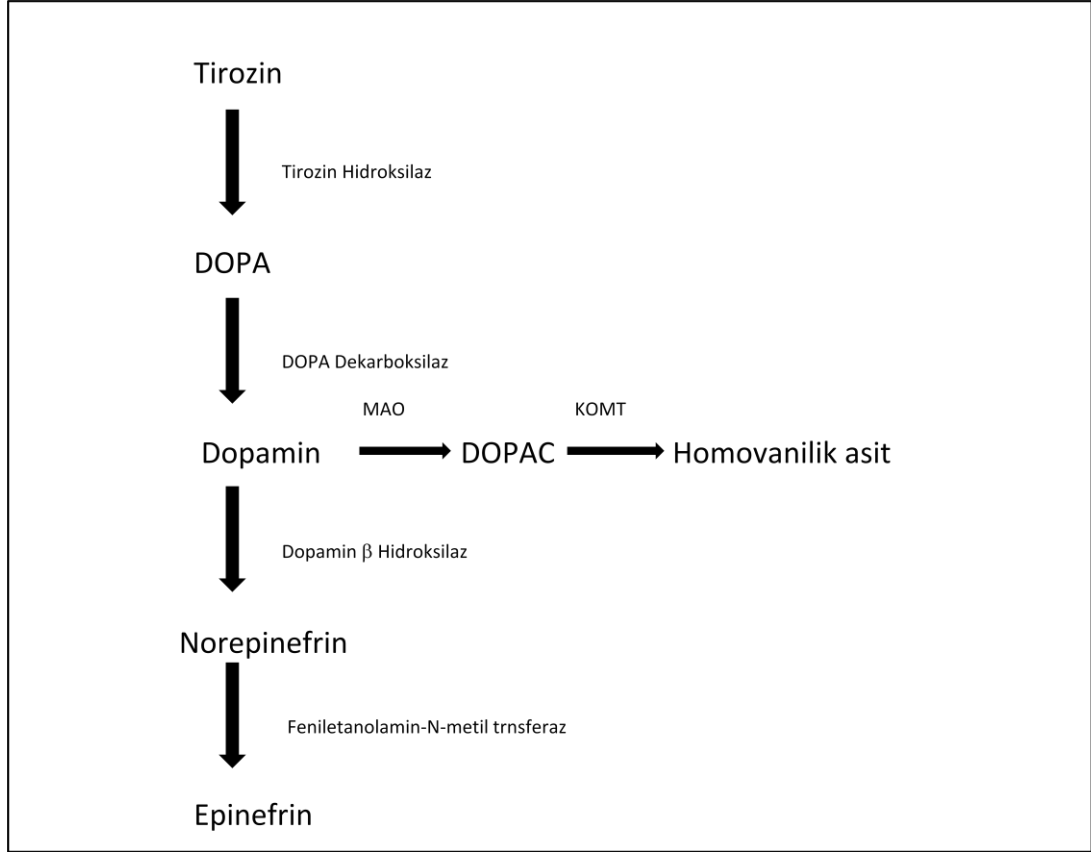
Şizofreniyle ilgili yapılan yoğun çalışmalara rağmen hala şizofreninin net bir sebebi ve yapısal bozukluğu gösterilememiştir. Ancak şizofreniyle ilişkili olan birçok hipotez öne sürülmüş ve bunları destekleyen çalışmalar yapılmıştır.

III.A. Şizofrenide Nörokimyasal Yolaklar ve Hipotezler

III.A.a. Dopamin Hipotezi

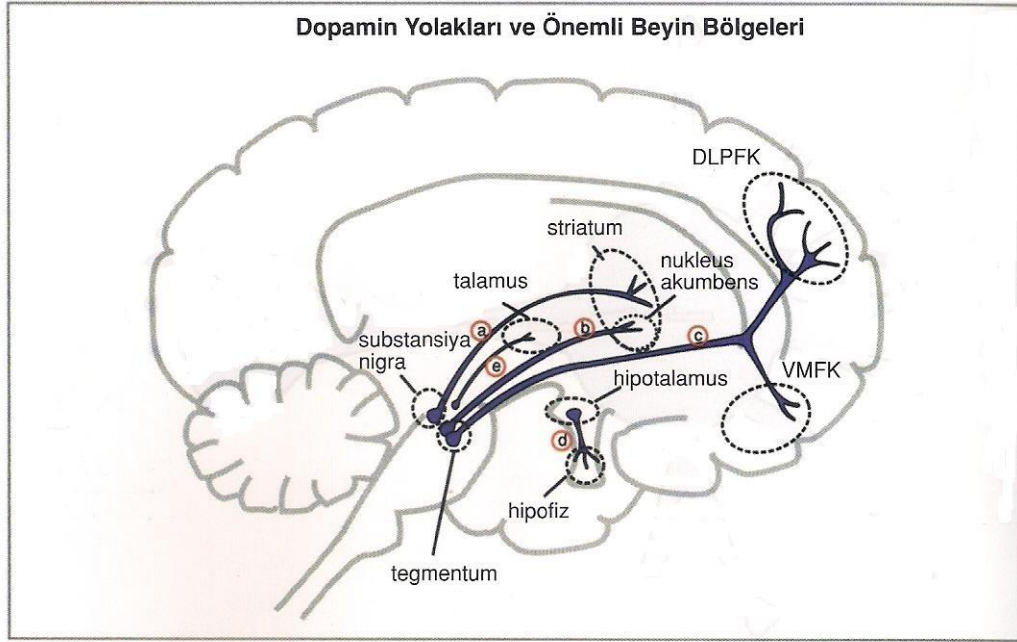
Dopamin, dopaminerjik nöronların hücre gövdelerinde tirozinden sentezlenen bir nörotransmitterdir. Tirozin önce tirozin hidroksilaz ile

dihidroksifenilalanin (DOPA)'e; DOPA da, DOPA dekarboksilaz ile dopamine dönüştürülür. Dopamin sinaptik veziküllerde depolanır. Sinaptik aralığa salınan dopaminin etkisi, dopamin taşıyıcı (DAT) sistemle presinaptik uca geri alınması ile sonlanır. Ayrıca dopamin nöron içerisinde monoamin oksidaz (MAO) A ve B tarafından, nöron dışında ise katekol-o-metil-transferaz (KOMT) ile de yıkılır. Sinapların uzağına kaçan dopamin ise norepinefrin taşıyıcıları (NET) tarafından yabancı substrat olarak kabul edilerek etkisi sonlandırılır (Şekil-4). Bilinen 5 farklı tipte dopamin reseptörü vardır. Özellikle D₂ reseptörü dopaminin salınımını kontrol eden otoresptör olarak görev alır.



Şekil-4 : Dopamin sentezi ve yıkılımı. **MAO**:Monoamin oksidaz; **KOMT**: Katekol-O-Metil-Transferaz.

Beyinde iyi bilinen 4 dopamin yolağı ve yeni keşfedilen beşinci bir yolak mevcuttur. Bunlar mezolimbik, mezokortikal, nigrostriatal, tuberoinfundibuler ve birden fazla bölgeden talamusu innerve eden yeni yolaktır (29) (Şekil-5).



Şekil-5: Dopaminerjik beyin yolları. **(a)** nigrostriatal yolak, **(b)** mezolimbik yolak, **(c)** mezokortikal yolak, **(d)** tuberoinfundibuler yolak, **(e)** yeni dopaminerjik yolak. **DLPFK:** Dorsolateral prefrontal korteks, **VMFK:** Ventromedial prefrontal korteks (29).

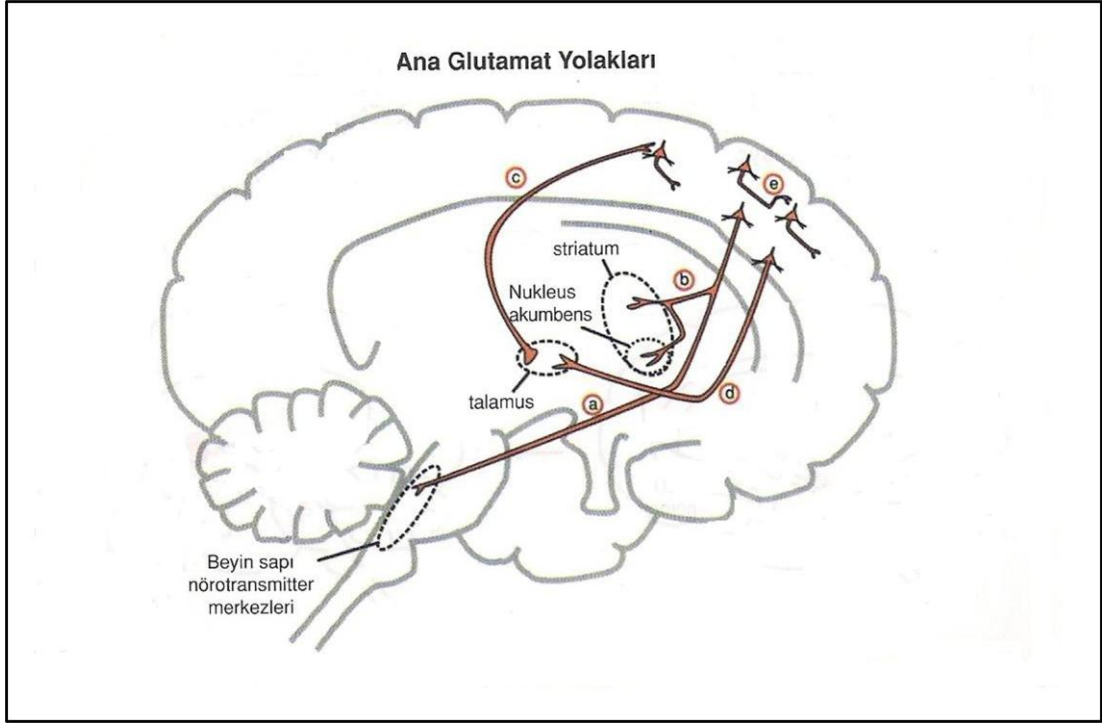
Günümüzde şizofreniyle ilgili dopamin hipotezinin temeli, dopaminerjik sistemdeki dopamin dengesizliği varsayımına dayanır. Beyin sapındaki ventral tegmental alanda bulunan dopaminerjik hücre gövdelerinden ventral striatumdaki nukleus akkumbense, hipokampus ve amigdala gibi limbik yapılara uzanan mezolimbik yolakta D_2 reseptörlerin hiperaktivasyonu sonucu şizofreninin pozitif bulgularının oluşmasına neden olduğu varsayılmaktadır. Ventral tegmental alandan başlayıp prefrontal kortekse uzanan dopaminerjik nöronlar tarafından oluşturulan mezokortikal yolaktaki D_1 reseptörleriyle ilişkili dopamin yetersizliği şizofreninin negatif, bilişsel ve afektif belirtilerinden sorumlu tutulmaktadır. Yine şizofrenide sıklıkla görülen sigara ve madde bağımlılığının nukleus akkumbensdeki dopaminerjik ödüllendirme sistemindeki bozukluğa bağlı olduğu düşünülmektedir (29, 33-35).

Dopamin varsayımı bazı gözlemlerle pekiştirilmiştir. Bunlardan ilki amfetamin gibi merkezi sinir sisteminde dopamin salınımını arttıran bir maddenin sağlıklı kişilerde psikotik belirtilere benzer belirtilere neden olması

ve şizofreni hastalarında belirtileri kötüleştirmesidir. Amfetamin ayrıca deney hayvanlarında şizofreniyi modellemede kullanılan ÖUAI'nu bozmaktadır. D₂ reseptörlerine antagonistik etki gösteren antipsikotiklerin şizofreni tedavisinde kullanılmaları, bu antipsikotiklerin D₂ resetör afinitesi ile klinik (özellikle pozitif semptomlar) etkinlik arasında doğrusal bir ilişki bulunması dopamin hipotezini destekleyen bir diğer bulgudur (36-38).

III.A.b.Glutamat Hipotezi

Glutamat beynin ana uyarıcı nörotransmitteridir. Glutamatın iyon kanalı içeren ve G proteinlerine bağlı 2 tip reseptör ailesi vardır. Ligant bağımlı iyon kanalı reseptörleri kendilerine bağlanan agonistlerin adıyla anılırlar; bunlar N-metil-D-aspartat (NMDA), alfa amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit (AMPA) ve kainat reseptörleridir. Metabotropik reseptörleri ise G proteinleriyle kenetli presinaptik ve postsinaptik glutamaterjik reseptörlerdir. Beyinde prefrontal korteksden başlayıp beyin sapına giden glutamaterjik yolaklar mevcuttur ve bu glutamaterjik yolaklar diğer nörotransmitterlerin salınımında ana düzenleyici rol oynamaktadır. Glutamaterjik yolaklar, özellikle mezolimbik dopaminerjik sistem üzerine baskılayıcı etkisini VTA' daki inhibitör etkili GABA ara nöronları üzerinden mezolimbik sistemdeki dopamin salıverilmesinin inhibisyonuna neden olarak etki gösterirler (29) (Şekil-6).



Şekil-6: Beyindeki Glutamaterjik yolların şematik gösterimi. **(a)** korteks-beyin sapı glutamat projeksiyonu, **(b)** kortiko-striatal glutamat yolağı, **(c)** talamo-kortikal glutamat yolları, **(d)** kortiko-talamik glutamat yolları, **(e)** kortiko-kortikal glutamaterjik yollar (29).

Şizofreni için öne sürülen hipotezde glutamat hipoaktivitesi yanında glutamat hiperaktivitesi ve bunun neden olduğu nörotoksite üzerinde de durulmaktadır. Şizofrenide glutamat hipoaktivitesi özellikle NMDA işlevinde azalma hipotezi üzerinden ele alınmaktadır; NMDA/glutamat reseptör antagonisti olan fensiklidin (PCP) ve ketamin gibi maddeler sağlıklı insanlarda şizofreninin pozitif belirtilerine benzer psikotik tablo meydana getirirken, şizofreni hastalarında belirtileri alevlendirirler (39-41). Diğer taraftan NMDA fonksiyonundaki bu azalma, glutamatın mezolimbik sistemde GABA internöronları aracılığıyla dopaminerjik sistem üzerine olan baskılayıcı etkisini ortadan kaldırdığı için, mezolimbik dopaminerjik hiperaktivite söz konusu olmaktadır ve şizofreninin pozitif semptomları meydana gelmektedir (34, 35). NMDA'nın korteksde dopamin üzerine oluşturduğu 'tonik eksitasyon' etkisi NMDA hipoaktivitesiyle ortadan kalkınca dopaminerjik hipoaktivite olur ve şizofreninin negatif bulguları açığa çıkar. Ayrıca yapılan çalışmalarda sağlıklı deneklerde ketamin verilmesi striatal sinaptik dopamin

seviyesini yükseltmiş ve ketamin kötüye kullanımında prefrontal korteksdeki D₁ reseptörlerinde up-regülasyon görülmüştür (42).

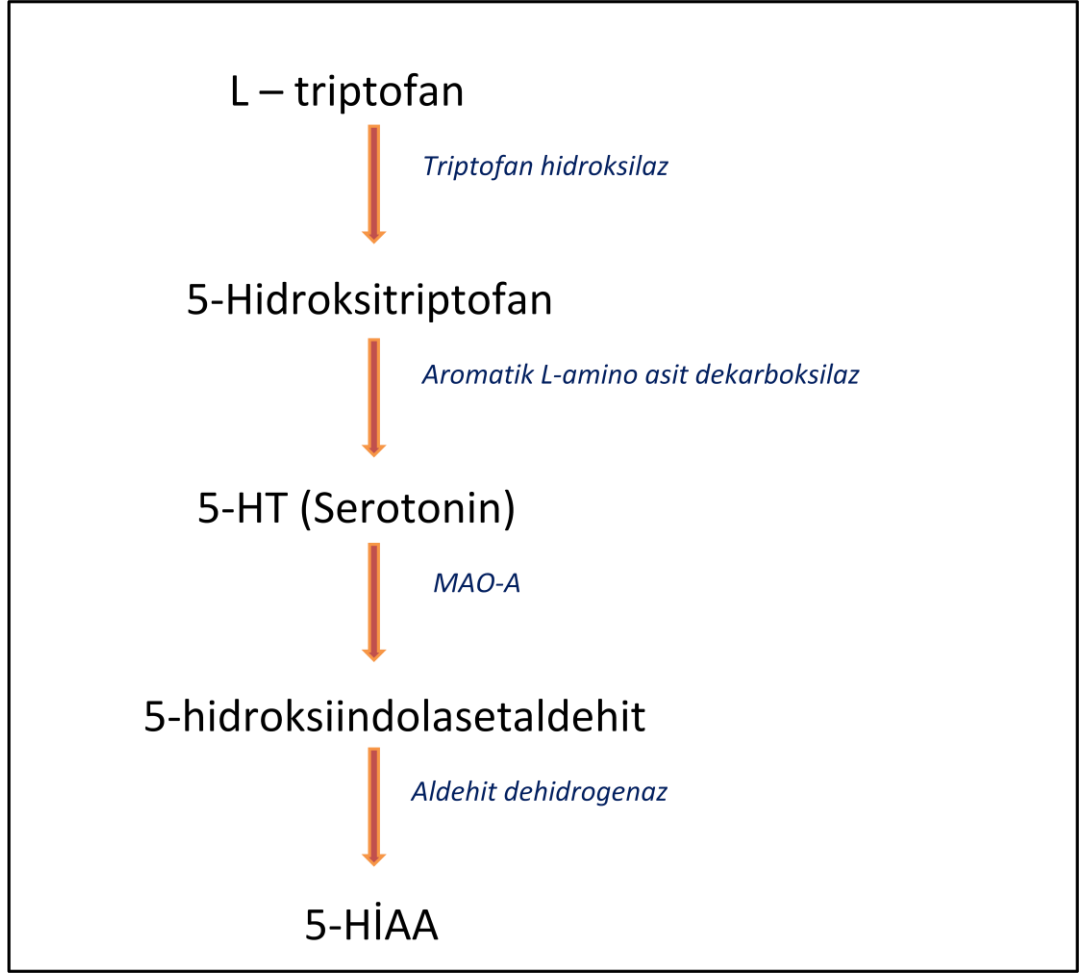
Glutamatın bir diğer işlevi NMDA reseptörleri üzerinden nöronal plastisite ve uzun süreli potansiyalizasyon (long term potentiation: LTP) gibi hayati işlevleri eksitatör nörotransmisyonla sağlamasıdır. Şizofrenideki temel bozukluk bu normal eksitasyonun kontrolden çıkması ve nöronun ölümüne sebep olan eksitotoksisteye neden olmasıdır. Glutamaterjik hiperaktivasyonun neden olduğu hücre içine aşırı kalsiyum girişinin, psikozun pozitif semptomlarına aracılık ettiği sanılmaktadır.

Glutamaterjik sistemin şizofreni hastalığıyla ilişkisini gösteren bir diğer kanıt, fensiklidin (PCP), dizosilpin (MK-801) ve ketamin gibi non-kompetatif NMDA reseptör antagonistleri ilaçların ÖUAI'da bozulma meydana getirmesidir (2, 20).

Bu veriler, şizofreni hastalığının etiyopatogenezinde glutamaterjik sistemin, özellikle NMDA reseptörlerinin rolü olduğunu önemli ölçüde düşündürmektedir. NMDA reseptörlerinin bu denli şizofrenide etkili olmasından dolayı yeni ilaç geliştirmede NMDA reseptörleri hedef noktası haline gelmiştir (29).

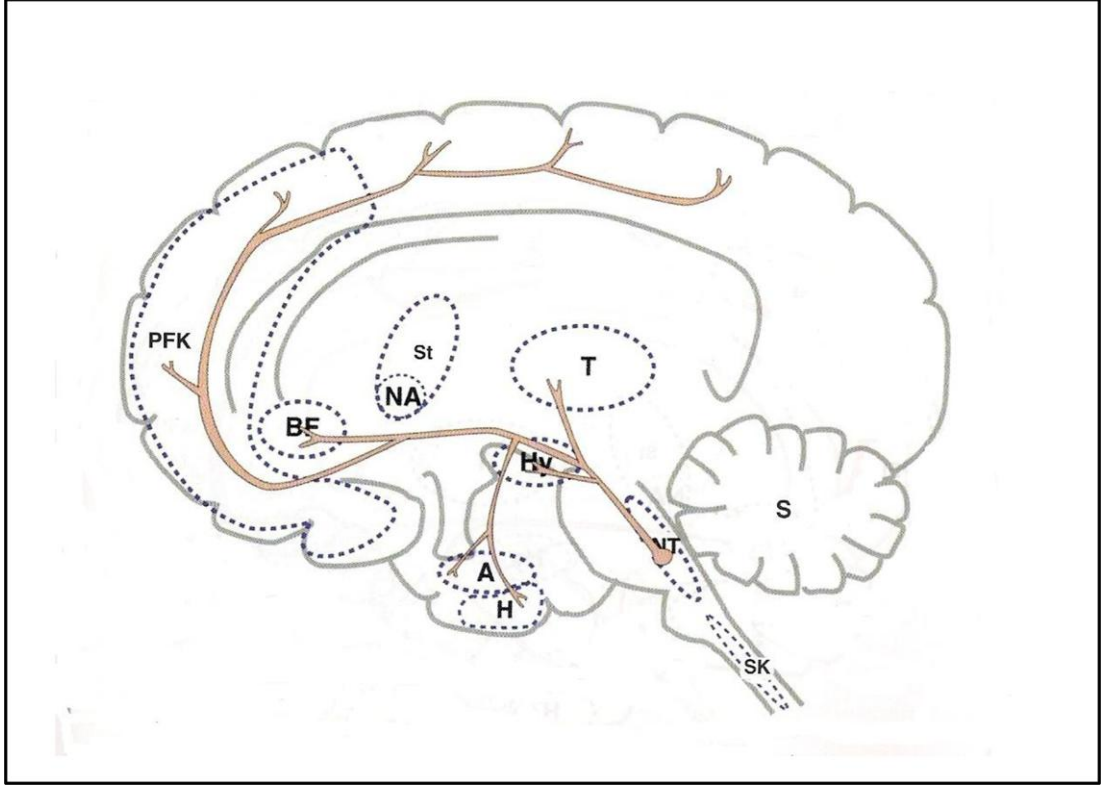
III.A.c. Serotonin Hipotezi

Serotonin (5-Hidroksitriptamin, 5-HT) esansiyel bir aminoasit alan triptofandan sentezlenir. Triptofan, triptofan hidroksilaz enzimi tarafından 5-hidroksitriptofana dönüştürülür. Bu enzim serotonin sentezinin hız kısıtlayıcı basamağıdır. 5- hidroksitriptofan da aromatik aminoasit dekarboksilaz enzimi tarafından serotonine (5-HT) dönüştürülür. Sentezlenen serotonin veziküllerde depolanır ve nöronal etkisini sinaptik aralığa veziküllerin boşaltılmasıyla gerçekleştirir. Etkisi ya nöron terminaline geri alınmasıyla ya da monoamin oksidaz-A (MAO-A) enzimiyle önce 5-hidroksiindolasetaldehite daha sonra da aldehit dehidrogenaz enzimiyle 5-hidroksi indol asetik asite (5-HIAA) dönüştürülerek sona erer (Şekil-7).



Şekil-7: Serotonin sentezi ve yıkımı.

Beyindeki serotonerjik nöronların büyük kısmı “raphe sistemi” içinde yerleşmiştir (Şekil-8). Serotoninin santral sinir sisteminde (SSS) ve periferde 14 farklı reseptör tipinin varlığı gösterilmiştir. Sadece 5-HT₃ reseptörleri iyon kanalı ile bağlantılıdır, diğerleri G proteini ile ilişkilidir. Serotonin nöronları, dopamin nöronlarıyla da sıkı etkileşim içindedir. Sinaps sonrası reseptör alt tipleri ve anatomik yerleşime göre dopaminin etkilerini arttırabilir ya da baskılayabilirler (43).



Şekil-8: Beyindeki serotonerjik yolların şematik gösterimi. **PFK:** Prefrontal korteks, **BF:** Bazal ön beyin, **St:** Striatum, **NA:** Nukleus akumbens, **T:** Talamus, **A:** Amigdala, **H:** Hipokampus, **Hy:** Hipotalamus, **NT:** Beyin sapı nörotransmitter merkezleri, **SK:** Spinal kanal, **S:** Serebellum (29).

Serotoninin şizofreni üzerine olan etkileri özellikle liserjik asit dietilamid (LSD) kullanılarak araştırılmıştır. 1950'li yıllarda kimyasal olarak serotonine benzeyen ve serotonin reseptör agonisti LSD enjeksiyonundan sonra halüsinasyon gözlenmesi şizofrenide serotonerjik hipotezi desteklemiştir. LSD'nin psikotik etkisinde 5-HT_{2A} reseptörleri sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca klozapin, risperidon ve olanzapin gibi antipsikotikler 5-HT_{2A} reseptörlerine dopaminerjik D₂ reseptörlerinden daha yüksek afinite göstermektedir. Aslında şizofrenideki serotonerjik hipotezin serotonin-dopamin hipotezi olarak değerlendirilebileceği de düşünülmektedir (34, 35).

III.A.d. Asetilkolin Hipotezi

Asetilkolin, kolin molekülüne kolinasetiltransferaz enzimi tarafından asetil koenzim-A dan alınan bir asetil grubunun eklenmesiyle sentezlenir. Sinaps aralığına salınan asetilkolinin etkisi asetilkolinesteraz enzimi tarafından hızla asetat ve koline yıkılarak sona erer. Serbest kalan kolin

sinaps öncesi nörona geri alınır. Kolinerjik reseptörlerin muskarinik ve nikotinik olmak üzere iki farklı tipi tanımlanmıştır.

Asetilkolin belleğin düzenlenmesinde rol oynayan ana nörotransmitterdir. Septo-hipokampal ve nukleus basalisdeki Meynart bölgesinde kolinerjik iletide meydana gelen bozulma sonucunda beyin hafıza fonksiyonunda bozulma olmaktadır. Asetilkolin bu lezyonlu bölgeyi iyileştirmektedir (44, 45). Kolinerjik sistem hafıza ve kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişki en iyi Alzheimer hastalığında gösterilmiştir. Ancak şizofrenide de görülen kognitif fonksiyondaki bozukluklar kolinerjik sistem şizofreni ilişkisini araştırmaya yönelmiştir. Yapılan post-mortem çalışmalarda, şizofreni hastalarında hipokampal ve kortikal $\alpha 7$ nikotinik asetilkolin reseptörlerinin kontrol grubuna göre daha düşük miktarda olduğu gösterilmiştir (46). Yine azalmış kolin asetil transferaz enzimiyle şizofrenide kognitif fonksiyonlarda bozulma olduğu gösterilmiştir (47). Bilgisayarlı tek foton emisyon tomografisi (Single photon emission computed tomography-SPECT) ile yapılan çalışmalarda tedavi edilmemiş şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre muskarinik asetilkolin reseptörleri (mAChR) frontal, temporal, oksipital korteks, striatum ve talamusda daha düşük bulunmuştur (48).

Kolinerjik sistemin şizofreni hastalığı üzerine etkisini gösteren bir başka önemli kanıt; antikolinerjik ilaçlarla yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Antikolinerjik bir ilaç olan skopolaminin deneklere verilmesi "antimuskarinik sendrom" olarak adlandırılan, kognitif fonksiyonlarda bozulma ve psikozun beraber görüldüğü bir klinik tablo oluşturabilmektedir. Bu belirtiler şizofreni hastalığının temel bozuklukları arasında yer aldığından, skopolamin ile oluşturulan modelin ideal bir şizofreni modellemesi olduğu ileri sürülmüştür (49). Gerçekten günümüzde antipsikotik ilaçlar psikoz tablosunu düzeltebilirken kognitif fonksiyonlarda düzelme oluşturmazlar, hatta kognitif fonksiyonları daha da bozarlar. Bu nedenle kolinerjik sistem üzerinden geliştirilmeye çalışan tedavi yaklaşımları hem psikozu engellemeye yönelik hem de kognitif fonksiyonları düzeltmeye yöneliktir. Bu bilgiler ışığında, donepezil, rivastigmin, galantamin gibi kolinesteraz inhibitörleri, muskarinik

ve nikotink agonistler tedavide kullanılmak üzere geliştirilen başlıca hedef ilaçlar haline gelmiştir (50). Şizofreni etyolojisinde önemli rolü olan kolinerjik sistemin yaygın olarak araştırılmasındaki bir başka önemli nokta, antipsikotiklerin ekstrapiramidal yan etkilerinin kolinerjik ajanlarla azaltılabileceği düşüncesidir (51).

Kolinerjik sistemin nikotink reseptörlerle ilgili bazı fonksiyonel bozuklukların şizofrenide gözlemlenen duyuusal motor süzme fonksiyonunu bozduğunu açıklayabildiği ileri sürülmektedir (52).

III.A.e. Adenozin Hipotezi

Pürin bazlarından biri olan adenine bir pentoz halkasının eklenmesi ile oluşan adenozin, tüm hücrelerde yaygın olarak bulunan ve önemli düzenleyici etkileri olan nöromodülatör bir moleküldür. Hücre içinde ve dışında devamlı sentezlenmektedir. Adenozin, etkilerini özgül reseptörleri aracılığı ile oluşturur. A_1 , A_2 ve A_3 isimli üç farklı reseptörü vardır. A_2 reseptörlerinin A_{2A} ve A_{2B} olmak üzere iki alt tipi tanımlanmıştır. G-proteine kenetli bu reseptörlerden A_1 ve A_3 adenilat siklazı inhibe ederken, A_2 aktive eder. Üretilen ve salıverilen adenozinin katabolizmasında, adenozin kinaz sadece hücre içinde görev alırken, adenozin deaminaz ise hem hücre içinde hem de hücre dışında görev alır. Fizyolojik koşullarda hücre içine alınan adenozin adenozin kinaz tarafından AMP'ye fosforillenir (53).

Adenozin, uykunun başlatılması ve sürdürülmesi, genel uyanıklık halinin kontrolü ve enerji ihtiyacına göre beyin kan akımının düzenlenmesi gibi fizyolojik koşulların yanı sıra, hipoksi iskemi gibi patolojik koşullarda hücrenin korunmasında da rol alan önemli bir moleküldür. Anksiyete, epilepsi, depresyon, Parkinson Hastalığı ve madde bağımlılığı gibi birçok hastalıkta önemli etkileri bulunan adenozinin şizofreniyle ilişkisi olduğuna dair önemli kanıtlar elde edilmiştir (53).

Adenozin bir nöromodülatör olarak diğer reseptör sistemleriyle çok fazla etkileşim içindedir. Adenozin A_1 ile dopamin D_1 , adenozin A_{2A} ile de dopamin D_2 reseptörleri arasında doğrudan bir antagonistik ilişki söz konusudur. A_{2A} - D_2 arasındaki bu antagonistik ilişkiden dolayı A_{2A} agonistlerinin şizofreni tedavisinde yararlı olabileceği düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda nöroleptiklerle birlikte adenozin gerilim blokörü dipiridamolün verilmesinin şizofreninin belirtilerinde yararlı olduğu gösterilmiştir (54). Ayrıca yapılan post-mortem çalışmalarda şizofreni hastalarının striatumunda A_{2A} reseptörlerinde artış olduğu gösterilmiştir ve bu artış şizofrenide görülen striatumdaki artmış D_2 fonksiyonuna yanıt olarak yorumlanmıştır (55).

Bir non-selektif adenozin antagonisti olan kafeinin en önemli özelliği psikostimulan etki göstermesidir. Şizofreni hastalarında çay kahve gibi fazla kafein içeren besinlerin sağlıklı bireylerden daha fazla tüketilmesi nedeni ile şizofreniyle kafein arasındaki ilişkiyi konu alan birçok çalışma yapılmıştır. Adenozin A_{2A} reseptör antagonisti kafein verilmesiyle şizofreni semptomlarının alevlendiği ve bir diğer adenozin antagonisti teofilin intoksikasyonunun da psikoza neden olduğu gösterilmiştir. Yine yapılan çalışmalarda adenozin analoglarının antipsikotik etkinliklerinin olduğu gösterilmiştir. Kafein şizofreninin pozitif semptomlarında artma meydana getirebildiği ileri sürülmektedir (56).

Adenozin reseptörlerinin bloke edilmesi dopaminerjik aktivitede artma meydana getirmektedir. Kafein, amfetamin gibi lokomotor aktiviteyi arttırmakta ve bu etki nöroleptiklerle önlenilmektedir (57). Ancak kafeinin adenozinerjik sistem üzerinden yukarıda bahsedilen etkileri olması rağmen ÖUAİ üzerine kafeinin net bir bozucu etkisi gösterilememiştir (26,27).

IV. Bireyselliğin Gösterilmesi Açısından ÖUAİ Testi ve Bazal İnhibisyon Değerlerine Göre Gruplama Yapılması

Ön uyaran aracılı inhibisyonu bozarak oluşturulan şizofreni modellemesi psikofarmakolojide en sık kullanılan yöntemlerden biridir. Bu şekilde oluşturulan modelleme genel olarak farmakolojik ajanlarla yapılmaktadır. Oysaki ÖUAİ testinin şizofreninin biyolojik bir göstergesi olarak kullanılması göz önüne alındığında, herhangi bir farmakolojik ajan kullanılmadan bazal ÖUAİ değerlerine göre denekler gruplara ayrılabilir. Literatürde ÖUAİ değerlerine göre 'düşük inhibisyonlu' ve 'yüksek

inhibisyonlu' diye gruplara ayrılarak yapılan çok fazla çalışma yer almamaktadır. Farmakolojik ajanlar kullanılmadan oluşturulan modellerin çoğu genellikle gen delesyonu yapılarak oluşturulmuş transgenik hayvan modelleridir (58-60).

Bazal değerlerine göre düşük ÖUAİ değerleri gösteren bireylerin, diğer yöntemlerle şizofreni modeli oluşturulan deneklere benzer özellikler sergileyeceği düşünülebilir.

Sağlıklı olduğu düşünülen bireylerin oluşturduğu bir popülasyon grubunda yapılan çalışmalar, ÖUAİ değerlerinin bireyler arasında farklılık oluşturduğunu göstermektedir. Popülasyonu belirleyen bireylerin sayısı arttıkça bu bireysel farklılık artmakta ve bu popülasyon içerisinde ÖUAİ değerlerine göre gruplar oluşturulabilmektedir (61). Bu gruplar, genel olarak "düşük inhibisyonlu" ve 'yüksek inhibisyonlu" olarak oluşturulup, çalışmalar bu gruplar üzerinden yürütülebilmektedir. Yapılan çalışmalar her iki grup arasında gerek ilaçlara verilen yanıtların, gerek ise davranışsal yanıtların farklı olduğuna dair ip uçları sunmaktadır. Bu çalışmalardan çıkan genel kanı düşük grupların şizofreniye yatkınlık oluşturabildiğini ve her iki grubun nörokimyasal olarak birbirinden ayrılabilceği şeklindedir (62-64).

Feifel (1999), dopaminerjik sistemin şizofreni üzerine etkilerini göz önüne alarak yaptığı çalışmasında bazal ÖUAİ değerlerine göre sıçanları 'yüksek inhibisyonlu' ve 'düşük inhibisyonlu' olarak gruplara ayırmış ve grupların dopaminerjik sistem üzerinden etki gösteren apomorfin ve haloperidole farklı yanıtlar verdiğini göstermiştir (63). Yine bir başka çalışmada Peleg-Raibstein ve arkadaşları (2012) dopaminerjik sistem üzerinden etki gösteren bir başka ilaç olan amfetaminin ÖUAİ değerlerine göre gruplama yaparak şizofreni hastalığındaki etkisini araştırmıştır. Ayrıca yaptığı çalışmasında beyin dokusunda 'düşük inhibisyonlu' ve 'yüksek inhibisyonlu' gruplar arasında nörokimyasal farklılıkların bulunduğunu göstermiştir (64).

Bazal ÖUAİ değerlerinin bireyselliği gösterdiğini vurgulayan bir başka çalışmada, selektif üretimle elde edilen bir fare türünde 'düşük inhibisyonlu' grup ile 'yüksek inhibisyonlu' grubun şizofreni hipotezlerindeki etkinlikleri

gösterilen ilaçlar olan haloperidol, amfetamin ve MK-801'in yanıt farklılıklarının olduğunu göstermiştir (65).

Şizofrenideki glutamaterjik hipotezi desteklemek amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Ancak bunlardan çok azı bazal ÖUAİ değerlerine göre gruplama yapılarak yapılan çalışmalardır. Acheson ve arkadaşları (2012) glutamaterjik sistem üzerinden etki gösteren pregabalinin (61), Swerdlow ve arkadaşları (2009), bir NMDA reseptör antagonisti olan memantin'in ÖUAİ değerlerine göre gruplandırılan insanlardaki etkilerini ele almıştır (66).

Kayır ve arkadaşları, bazal ÖUAİ değerlerine göre gruplama yaptıkları çalışmalarında düşük inhibisyonlu grubun alkol yoksunluğu belirtilerini daha şiddetli geçirdiğini (67), nikotine daha güçlü duyarlılaşma geliştirdiğini (68) ve sosyal etkileşim testinde diğer sıçanlarla daha az etkileşimde bulunduğunu (62) göstermişlerdir. Bu bulguların şizofreni hastalarında da benzer şekilde gözlenmesi ÖUAİ testinde "düşük inhibisyonlu" olarak ayrılan grubun şizofreniye yatkınlığın modeli olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir.

ÖUAİ testi, aslında yaygın olarak yeni bir antipsikotik ilacın etkisini araştırmak için kullanılmaktadır. Antipsikotik olarak denenen ajan etkisini, ÖUAİ'da bozulma modellemesi oluşturmak için kullanılan farmakolojik ajanla aynı biyolojik yolak üzerinden gösteriyorsa olumlu bir etki oluşacaktır. Dolayısı ile böyle bir çalışma için farklı yolaklar üzerinden etki eden ilaçları ayrı ayrı test etmek ya da bizim bu çalışmamızda kullandığımız gibi endojen olarak bozukluk olan gruplarda çalışmak daha doğru sonuç alınmasına neden olabilir. Yapılan çalışmalarda şizofreni tedavisinde kullanılan atipik antipsikotiklerden sertindol (69), ketiapine (70) ve klozapinin (71) bazal ÖUAİ değerlerine göre farklı yanıtlar oluşturduğu gösterilmiştir.

Yukarıda bahsedilen genel bilgiler çerçevesinde bu çalışmanın amacı; ÖUAİ testini kullanılarak literatürle uyumlu yeni bir model oluşturmak ("düşük" ve "yüksek" inhibisyonlu) ve bu deneysel modelde şizofreni etiyojisini açıklamaya yönelik çeşitli nörotransmitter sistemlere etkili farmakolojik ajanların oluşturduğu yanıtları karşılaştırmak ve eğer varsa nörokimyasal değişiklikleri ortaya konmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

I. Deneysel Hayvanlar

Çalışmada deneysel hayvanı olarak yetişkin (2-3 aylık), 250-350 gr ağırlığında erkek Sprague Dawley türü sıçanlar kullanıldı. Deneysel hayvanları Uludağ Üniversitesi Deneysel Hayvanlar Yetiştirme ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Çalışma öncesinde Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK) onayı alındı (tarih: 18.10.2011, numara: 2011-11/01).

Deneylerin her aşaması Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Deneysel Psikofarmakoloji Laboratuvarında gerçekleştirildi. Deneysel hayvanları en az 1 hafta öncesinde yetiştirme merkezinden alınıp, 12 saat aydınlık-karanlık periyodunun sağlandığı, sıcaklığın 22-25 °C, bağıl nemin %60 civarında, yem ve su alımlarının serbest olduğu bir ortamda tutuldu. Sıçanların sosyal etkileşimlerinin bozulmasının bu çalışmalar için önemli olduğu tesbit edildiğinden, deneysel hayvanları merkezinden alındığı şekilde üçerli gruplar halinde aynı kafeslerde tutulmaları sağlandı.

II. Kimyasallar

Dopaminerjik sistemin ÖUAİ testine olan etkisini araştırmak için seçici olmayan dopamin reseptör agonisti olan apomorfine (Sigma, St. Louise, MO, USA) ve indirek dopamin agonisti ve dopamin salınmasını arttıran amfetamin (Sigma, St. Louise, MO, USA) kullanıldı. Apomorfine ışık ve ısıdan çabuk etkilendiği için ışıktan korunarak %0.1'lik askorbik asit içeren + 4 °C'lık distile su içinde çözüldü ve enjeksiyon yapılana kadar bu şartlar altında saklandı. Daha sonra sıçanların cilt altına (subkutan, sc) 0,5 ve 1 mg/kg dozunda apomorfine enjeksiyon yapılarak bekleme yapılmadan sıçanlar test cihazına yerleştirildi. Amfetamin ise % 0,9'luk tuzlu su içinde çözülüp 4 mg/kg

dozunda cilt altına enjekte edildi. Enjeksiyondan sonra 10 dakika beklendi ve sıçanlar test cihazına yerleştirildi.

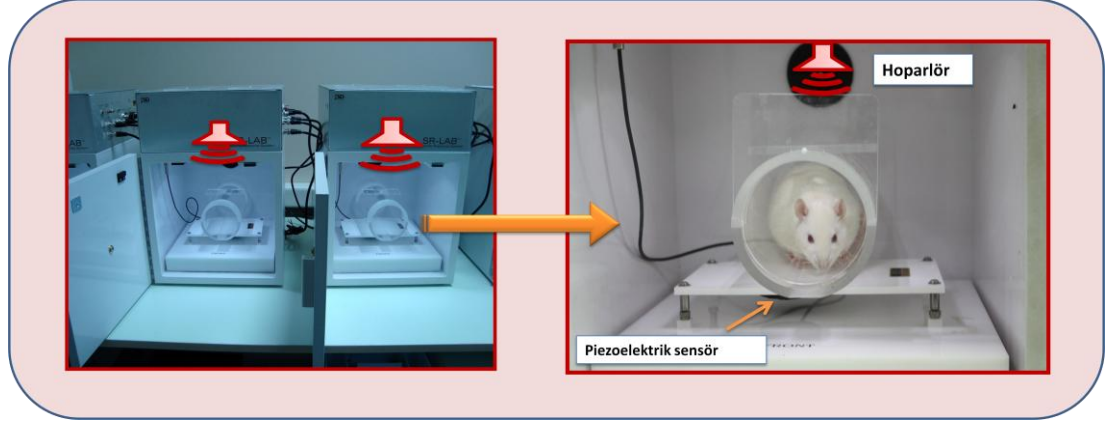
Glutamaterjik sistemin ÖUAİ testine olan etkisini değerlendirmek için, bir NMDA reseptör antagonisti olan MK-801 (dizosilpin) kullanıldı. MK-801 (Sigma, St. Louise, MO, USA) % 0,9'luk tuzlu su içinde çözülüp, cilt altına 0,05 mg/kg, 0,15 mg/kg dozunda enjekte edildi. Takiben sıçanlar 10 dakika bekleme süresinden sonra test cihazına yerleştirildi.

Kolinerjik sistemin ÖUAİ değerleri üzerine olan etkilerini test etmek için muskarinik asetilkolin reseptör antagonisti skopolamin ve nikotinik asetilkolin reseptörlerine agonistik etki gösteren nikotin kullanıldı. Skopolamin (Sigma, St. Louise, MO, USA) % 0,9'luk tuzlu su içinde çözülüp, 0,4 mg/kg olacak şekilde periton içine (intra peritoneal; i.p.), deneyden 30 dakika öncesinde enjekte edildi. Nikotin (Sigma, St. Louise, MO, USA) ise % 0,9'luk tuzlu su içinde çözülüp 1 mg/kg olacak şekilde cilt altına verildi ve sıçanlar bekleme yapılmadan teste alındı.

Adenozinerjik sistemin ÖUAİ testindeki etkisini araştırmak için ise kafeinin (Sigma, St. Louise, MO, USA) 10 mg/kg ve 30 mg/kg olan iki ayrı dozu cilt altına verilip, bekleme yapılmadan teste başlandı.

III. Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyonun Ölçümü

Ölçümler 4 adet irkilme refleksi ölçüm cihazıyla (SR-LAB, Startle Response System, San Diego Instruments) yapıldı. Bu cihaz dışarıdan gelen seslere karşı yalıtımlı olan düzenek içinde, hayvanın irkilme şiddetini ölçen piyezoelektrik algılayıcılar ve bu algılayıcılar üzerinde deneğin hareketini kısıtlayan bir kafes, sesli uyarının verildiği hoparlör ve sabit ışık kaynağından oluşmaktadır. Bu sistem bir bilgisayara bağlanmıştır ve kendisine ait olan bir yazılım ile kontrol edilmektedir. Piyezoelektrik algılayıcılar ve hoparlör sistemi çalışmalardan önce ses ölçüm cihazı ve titreşim üreten bir kalibrasyon cihazı ile kalibre edildi (Şekil-9).



Şekil-9: İrkilme refleksi ölçüm cihazı.

III.A. Deney Prosedürü

Deney prosedürüne bazal ÖUAİ değerlerinin ölçüldüğü üç basamak ile başlandı. İlk basamakta, sıçanların deneyden beş gün önce deneyin yapılacağı psikofarmakoloji laboratuvarına getirilerek laboratuvara ve deneyi yapacak kişiye alışması sağlandı (handling). Deneyden bir gün önce 15 dakika süren alıştırmaya periyodu yapıldı. Son basamakta sıçanların bazal irkilme değerleri ve ÖUAİ değerleri ölçüldü.

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

I) 40 ms süreli 120 dB şiddetinde uyarı

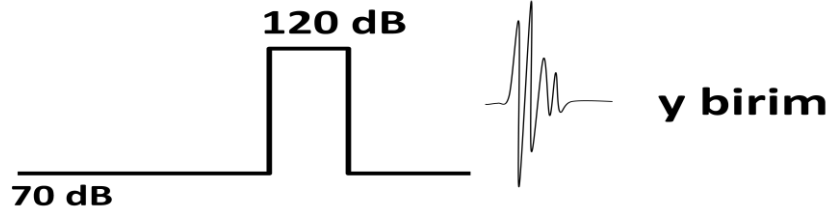
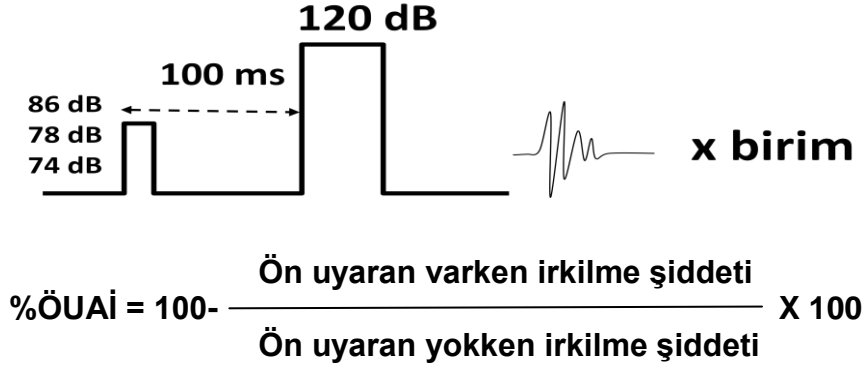
II) 20 ms süreli 74 dB şiddetinde ön uyarıyı takiben 100 ms sonra 40 ms süren 120 dB şiddetinde uyarı

III) 20 ms süreli 78 dB şiddetinde ön uyarıyı takiben 100 ms sonra 40 ms süren 120 dB şiddetinde uyarı

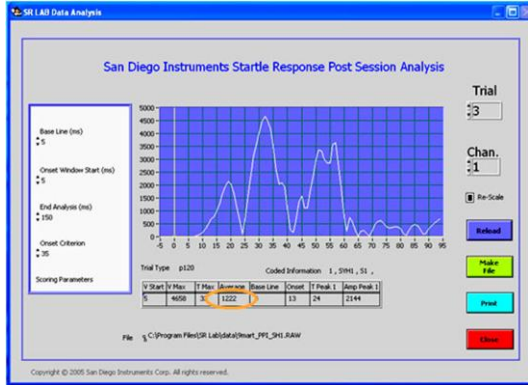
IV) 20 ms süreli 86 dB şiddetinde ön uyarıyı takiben 100 ms sonra 40 ms süren 120 dB şiddetinde uyarı

olacak şekilde uyarılar verildi (Şekil-10). Bloklar bittikten sonra beş kez 120 dB'lik uyarı verildi ve deney sonlandırıldı. Her bir uyarının arası rastgele olarak değiştirildi. İki uyarın arasındaki ortalama süre 15 sn olarak ayarlandı.

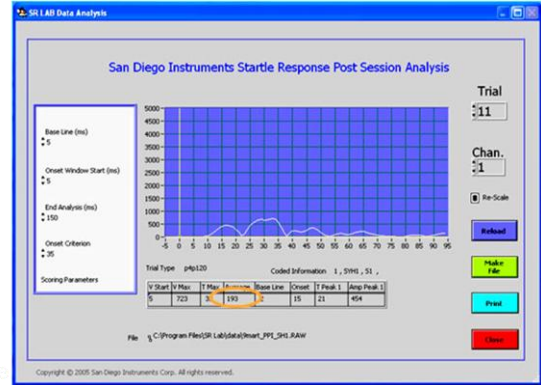
ÖUAİ hesaplaması her 3 ön uyarın için ayrı ayrı hesaplandı:



A



B



Şekil-10: İrkilme şiddeti ölçümünün bilgisayar görüntüsü. A) 120 dB sesli uyarana verilen irkilme cevabı B) 74 dB ön uyarın varken irkilme cevabı.

III.B. Grupların Belirlenmesi

Her deney için 24-40 adet sıçan kullanıldı. Her bir sıçan için her üç farklı ön uyarındaki (74, 78, 86 dB) ÖUAİ değerleri hesaplandı. İrkilme şiddeti 100 birimin altında olan hayvanlar duyma defisiti olduğu düşünülerek deney dışı bırakıldı. Sıçanlar 78 dB ön uyarındaki bazal değerlerine göre

sıralandı. Sıçanlar bu değerlerine göre düşük, orta, yüksek olacak şekilde üç gruba ayrıldı. Orta grup sıçanlar başka deneyde kullanılmak üzere ayrıldı. Bazal değerlerine göre düşük inhibisyonlu (n=7-14) ve yüksek inhibisyonlu (n=7-14) iki grubun istatistiksel olarak farklı olup olmadığı analiz edildi ve istatistiksel farklılık bulunduğunda deneyde kullanıldı. Gruplar arasındaki farmakolojik yanıt farklılıklarını incelemek için her iki gruptaki sıçanlara aynı dozda aynı şartlar altında ilaçlar verildi ve ÖUAİ değerleri ölçüldü.

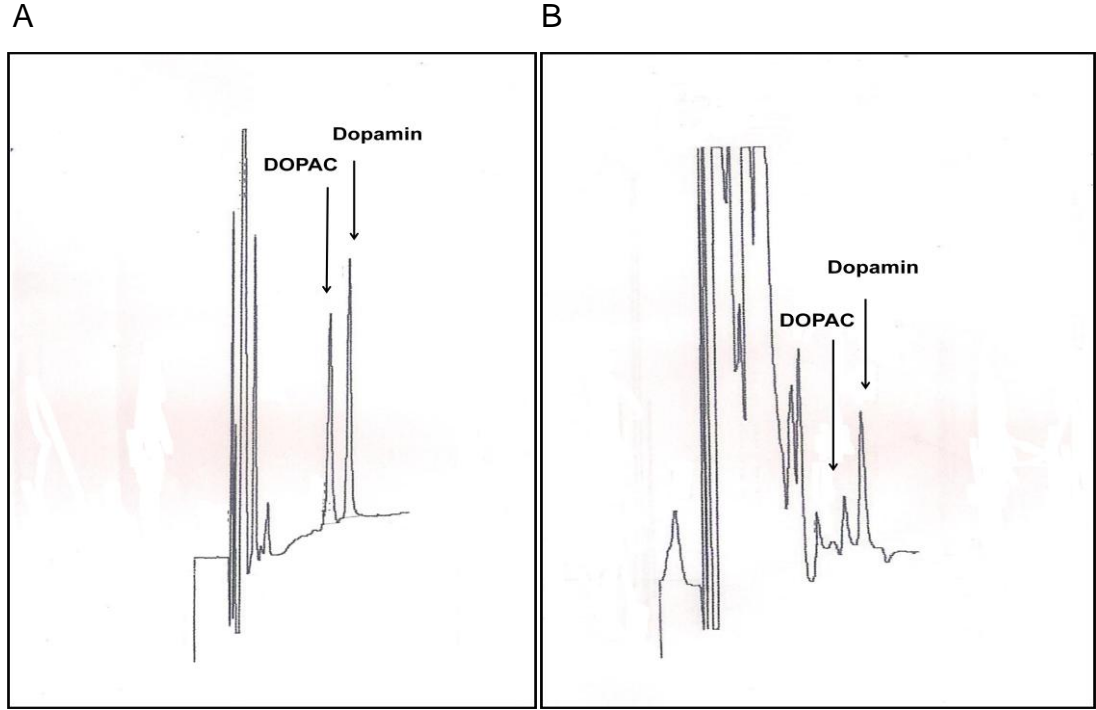
IV. Nörokimyasal Analiz

Bazal değerlerine göre düşük inhibisyonlu ve yüksek inhibisyonlu iki gruba ayrılan sıçanlarda gruplar arasında olası nörokimyasal farklılıklar, spesifik beyin bölgelerinde dopamin, dihidroksifenilasetik asit (DOPAC) ve aminoasitlerin düzeylerinin ölçülmesi ve bunların karşılaştırılması ile ortaya konmaya çalışıldı. Yüksek ve düşük inhibisyonlu gruptaki sıçanlar dekapite edilerek beyinleri süratle çıkarıldı. Frontal korteks, striatum ve hipokampus diseke edilerek 2 ml 0.4 N perklorik asit (HClO_4) içine alındı. Cam-cam doku homojenizatörü kullanılarak dokular homojenize edildi. Homojenatların mikrofüjde santrifüj edilmesi sonrası elde edilen supernatanlar doku dopamin, DOPAC ve amino asit düzeylerinin ölçümü için kullanıldı.

IV.A. Beyin Dokusunda Dopamin ve DOPAC Ölçümü

Doku dopamin ve DOPAC ölçümü için elektrokimyasal dedektör (Hewlett-Packard, 1049A, U.S.A.) bağlantılı yüksek performans sıvı kromatografisi (High-Performance Liquid Chromatography, HPLC) sistemi kullanıldı. Sistemde mobil faz olarak % 10 metanol (MeOH), 0,5 mM sodyum oktil sülfat (SOS) ve 0,1 mM etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) içeren 0,15 M sodyum fosfat (NaH_2PO_4) tamponu; analitik ayırım için ise C_{18} kolon kullanıldı. Mobil fazın akış hızı 1 ml/dak olarak ayarlandı. Dopamin ve DOPAC'ın elektrokimyasal dedeksiyonu, potansiyeli 0,7 V'a ayarlanan dedektör yardımı ile gerçekleştirildi. Örneklerdeki dopamin ve DOPAC miktarları, aynı koşullarda çalışılan standartların verdikleri piklerle

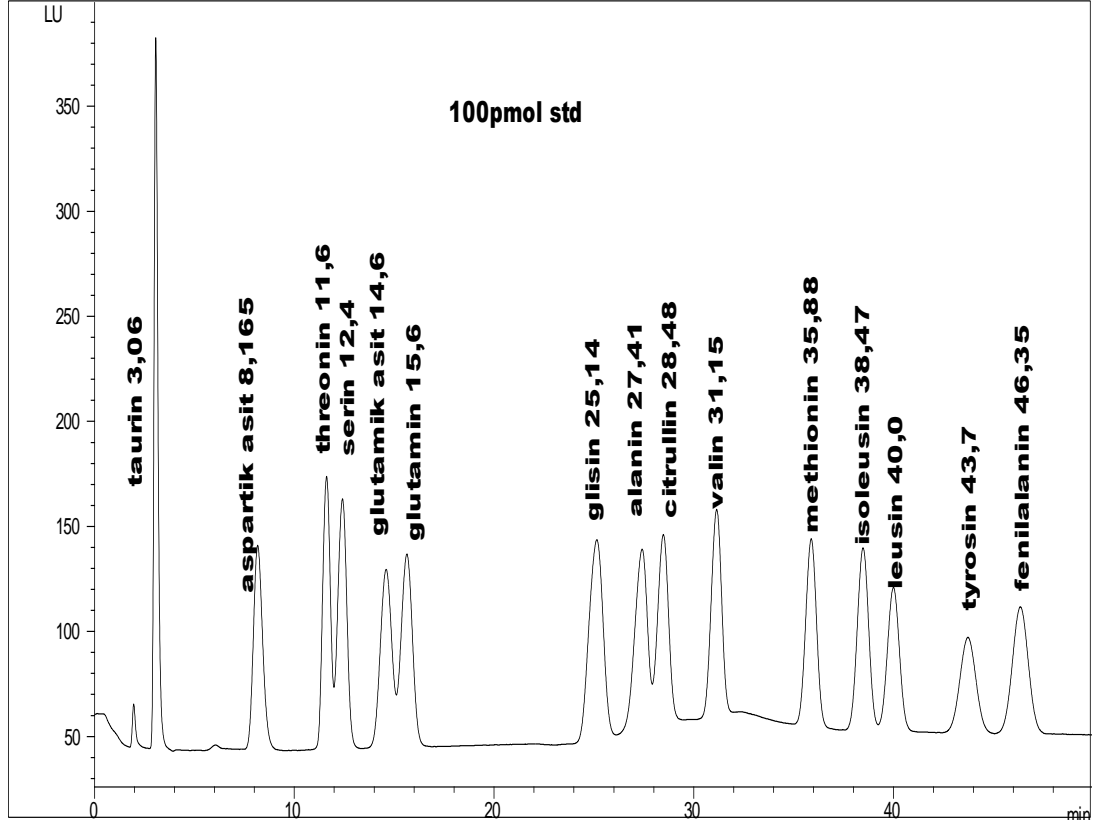
karşılaştırılarak hesaplandı ve doku total protein değerlerine göre düzeltildi (72) (Şekil-11A, B).



Şekil-11: DOPAC ve dopaminin HPLC kromotogramı. A) Standard 12,5 pmol DOPAC ve Dopamin pikleri, B) Doku örneğindeki DOPAC ve dopamin pikleri

IV.B. Beyin Dokusunda Amino Asit Ölçümü

Doku amino asit düzeyleri kolon sonrası türevlendirme birimi (Pickering Laboratories, Mountain View, CA, U.S.A.) bağlantılı yüksek performans sıvı kromatografisi (High-performance liquid chromatography, HPLC) sistemi kullanılarak ölçüldü (HP 1100 serisi, Hewlett-Packard, Palo Alto, CA, U.S.A.). Örneklerdeki amino asitlerin separasyonu gradient pompa sistemi ve Pickering Lityum iyon değiştirici (exchange) kolon kullanılarak gerçekleştirildi. Sistemde mobil faz olarak Li280, Li750 ve lithium regenerant (Pickering Laboratories) solüsyonları kullanıldı. Kolon sonrası türevlendirme ünitesinden çıkan amino asitler, eksitasyon ve emisyon dalga boyları sırası ile 330 nm ve 465 nm'ye ayarlanmış fluoresans detektör kullanılarak dedekte edildi. Örneklerdeki amino asitlerin miktarı, aynı koşullarda çalışılan standartların verdikleri piklerle karşılaştırılarak hesaplandı ve doku total protein değerlerine göre düzeltildi (73) (Şekil-12).



Şekil-12: 100 pmol amino asit standartının HPLC kromotografisi.

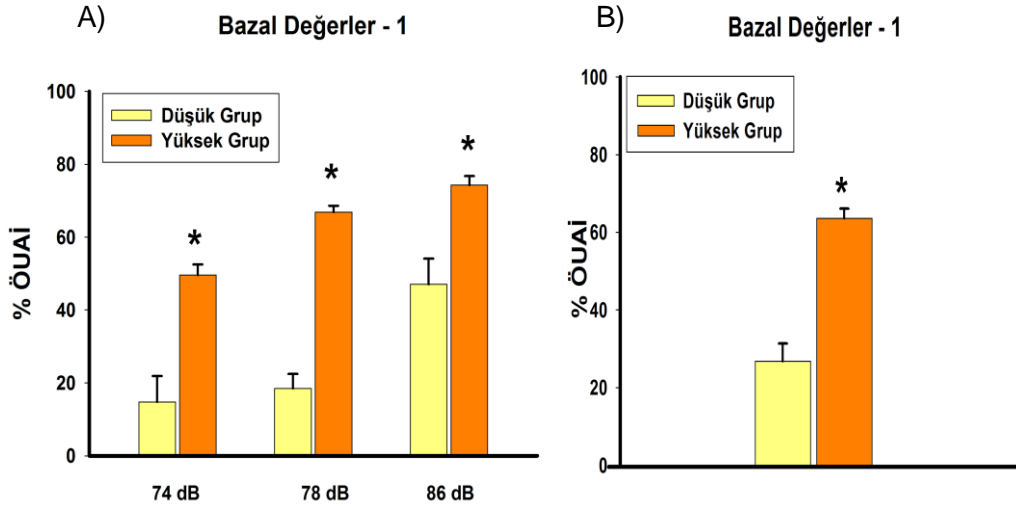
V. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizlerinde SPSS 13.0 paket programı kullanılmıştır. Çalışmada ölçümlle belirtilen sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma ile, kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde ile gösterilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılıma gösteren değişkenlerin 2 grup arası karşılaştırmalarında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (t testi), grup içi karşılaştırmalarında iki eş arasındaki farkın önemlilik testi (paired t test); normal dağılım göstermeyen değişkenlerde 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon testi kullanılmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

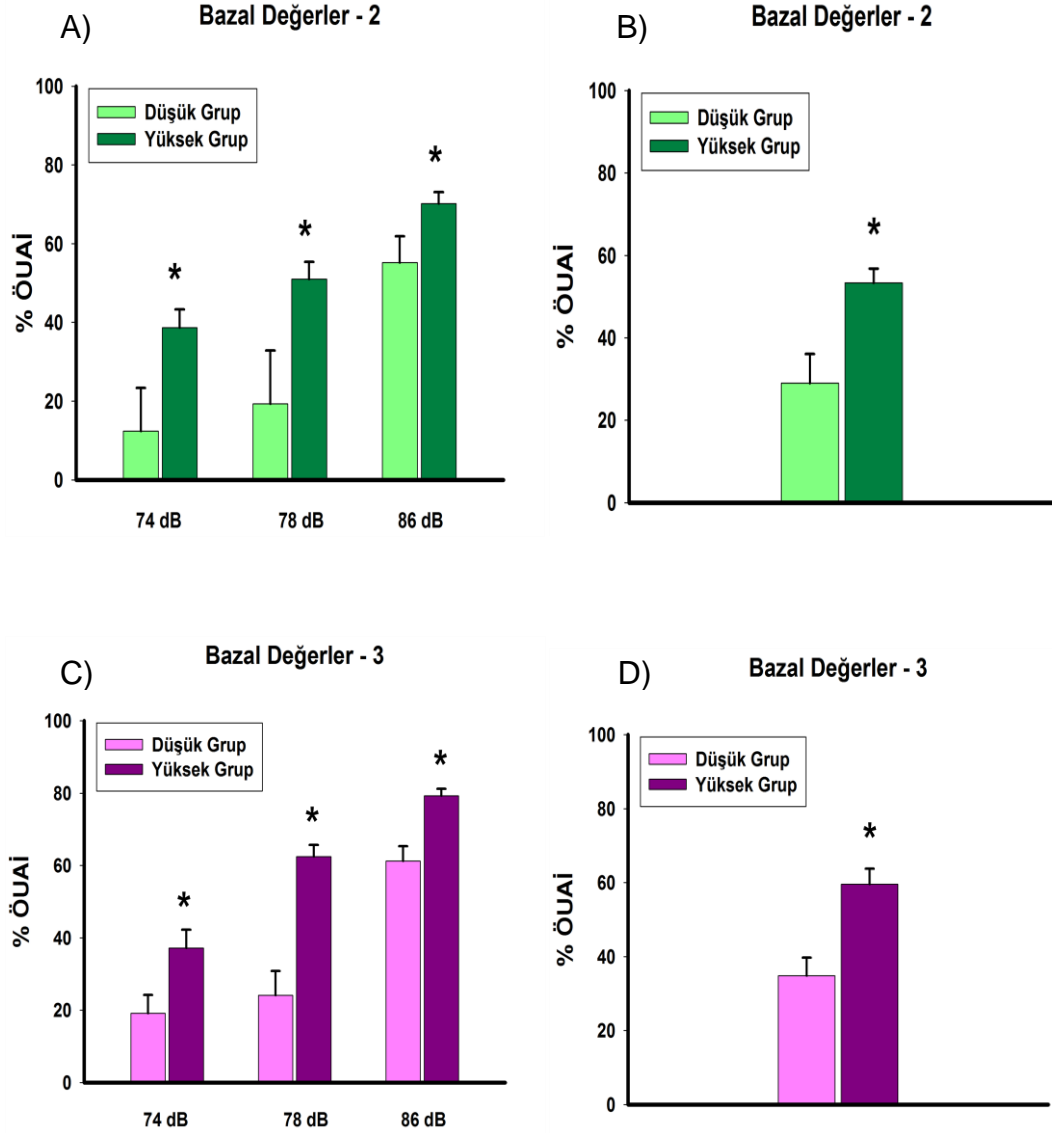
I. Sıçanların Gruplandırılması

Şizofreni etiyolojisinde sorumlu tutulan sistemler üzerinde etki gösteren farmakolojik ajanların ÖUAİ'na olan etkilerini araştırmak için her deney öncesi sıçanlar gruplara ayrıldı. 24-40 adet arasında sıçan irkilme refleksi ölçüm cihazında 74 dB, 78 dB, 86 dB ön uyarandaki ÖUAİ değerleri ölçüldü. Sıçanlar 78 dB'deki inhibisyon değerlerine göre en düşük inhibisyondan, en yüksek inhibisyona doğru sıralandı. En düşük 8 sıçan ve en yüksek 8 sıçan alınıp 'düşük grup' ve 'yüksek grup' olarak belirlendi. Daha sonra, oluşturulan gruplar arasında her üç ön uyarana verdikleri ÖUAİ değerlerinin birbirinden farklı ise farmakolojik ajanlarla deneye devam edildi (Şekil-13A). Ayrıca her üç ön uyarandan (74, 78, 86 dB) elde edilen ortalama ÖUAİ değerleri düşük ve yüksek inhibisyonlu gurplarda istatistiksel olarak anlamlıydı (Şekil-13B).

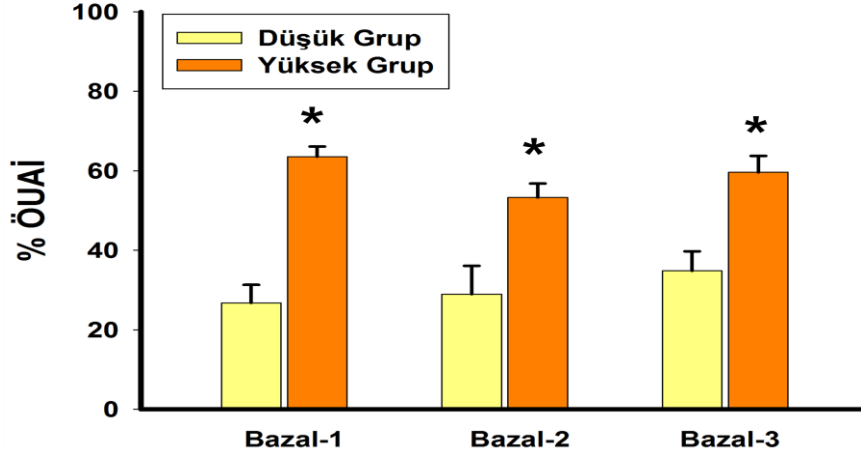


Şekil-13: Bazal ÖUAİ değerlerine göre ayrılmış düşük ve yüksek inhibisyonlu grupların grafiği; A, farklı şiddetteki ön uyaranda inhibisyon değerleri B, her üç ön uyarandaki inhibisyon değerlerinin ortalaması (* $p < 0.001$, $n = 8$).

Düşük ve yüksek inhibisyonlu gruptaki aynı sıçanların birer hafta arayla tekrar ÖUAI değerleri ölçüldü ve gruplar arasındaki anlamlı farklılığın 3. haftada da devam ettiği gözlemlendi (Şekil-14 A, B, C, D, Şekil-15).



Şekil-14: Düşük ve yüksek grubun tekrarlayan bazal ÖUAI ölçüm değerleri; A, 2. hafta farklı şiddetteki ön uyaranda inhibisyon değerleri; B, 2. hafta her üç ön uyarandaki inhibisyon değerlerinin ortalaması; C, 3. hafta farklı şiddetteki ön uyaranda inhibisyon değerleri; D, 3. hafta her üç ön uyarandaki inhibisyon değerlerinin ortalaması (* $p < 0.05$, $n = 8$).

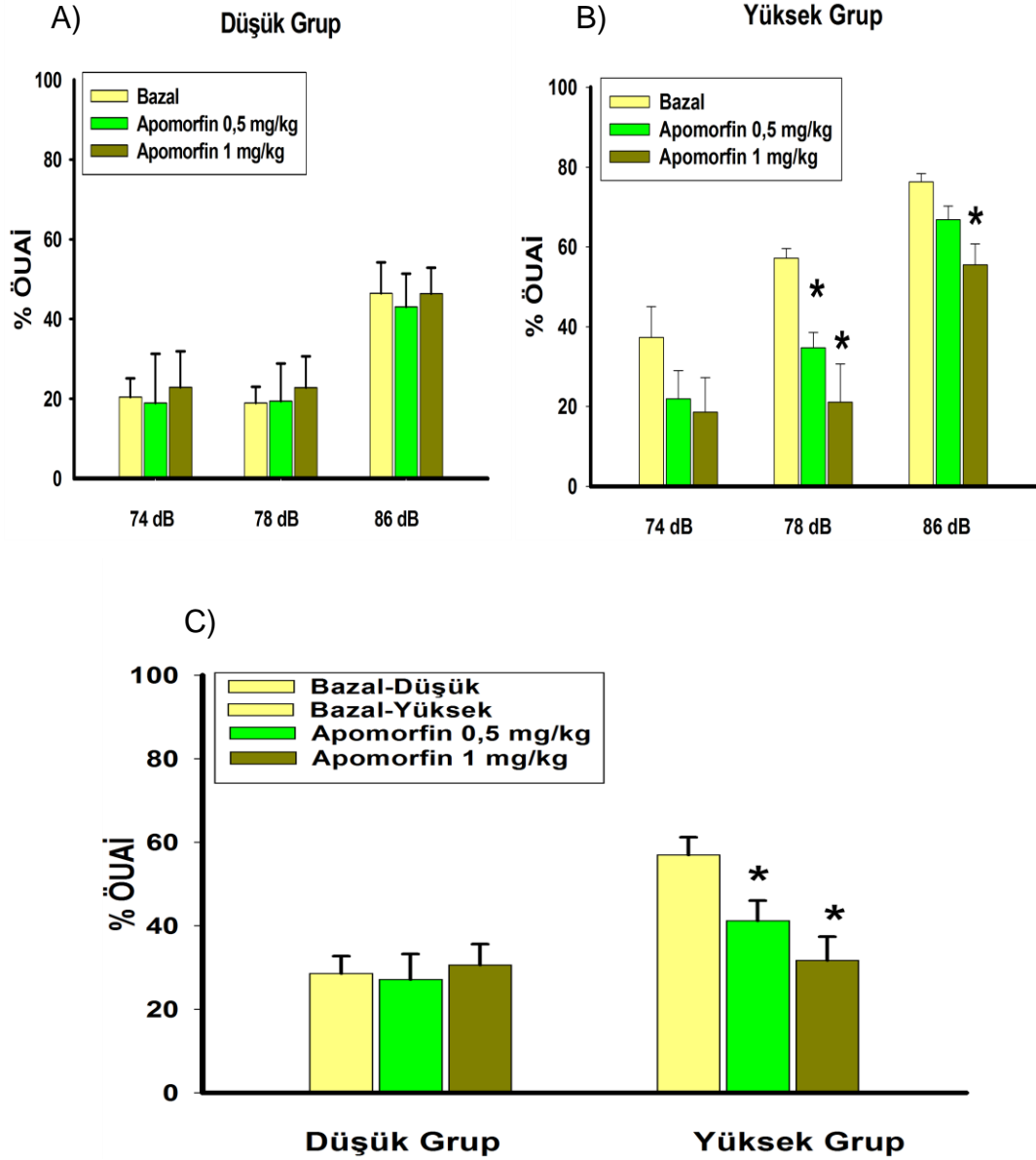


Şekil-15: Düşük ve yüksek grubun 1'er hafta arayla tekrarlayan bazal ÖUAİ ölçüm değerleri; bazal ÖUAİ değerlerine göre gruplar arası farklılığın devamı (* $p<0.05$, $n=8$).

II. Apomorfinin Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyona Etkisi

Apomorfinin ÖUAİ değerlerine olan etkisini değerlendirmek için istatistiksel olarak birbirinden anlamlı farklılık bulunan 'yüksek inhibisyonlu' ve 'düşük inhibisyonlu' iki grup elde edildi ($p<0.001$, $n=8$).

Yüksek inhibisyonlu ve düşük inhibisyonlu olarak ayrılan iki gruba apomorfinin 0,5 mg/kg ve 1 mg/kg iki farklı dozu birer hafta arayla aynı hayvanlara verildi. Apomorfin düşük inhibisyonlu grupta herhangi bir etki oluşturmazken, yüksek inhibisyonlu grubun ÖUAİ değerlerini anlamlı olarak düşürdü (Şekil-16 A, B, C)

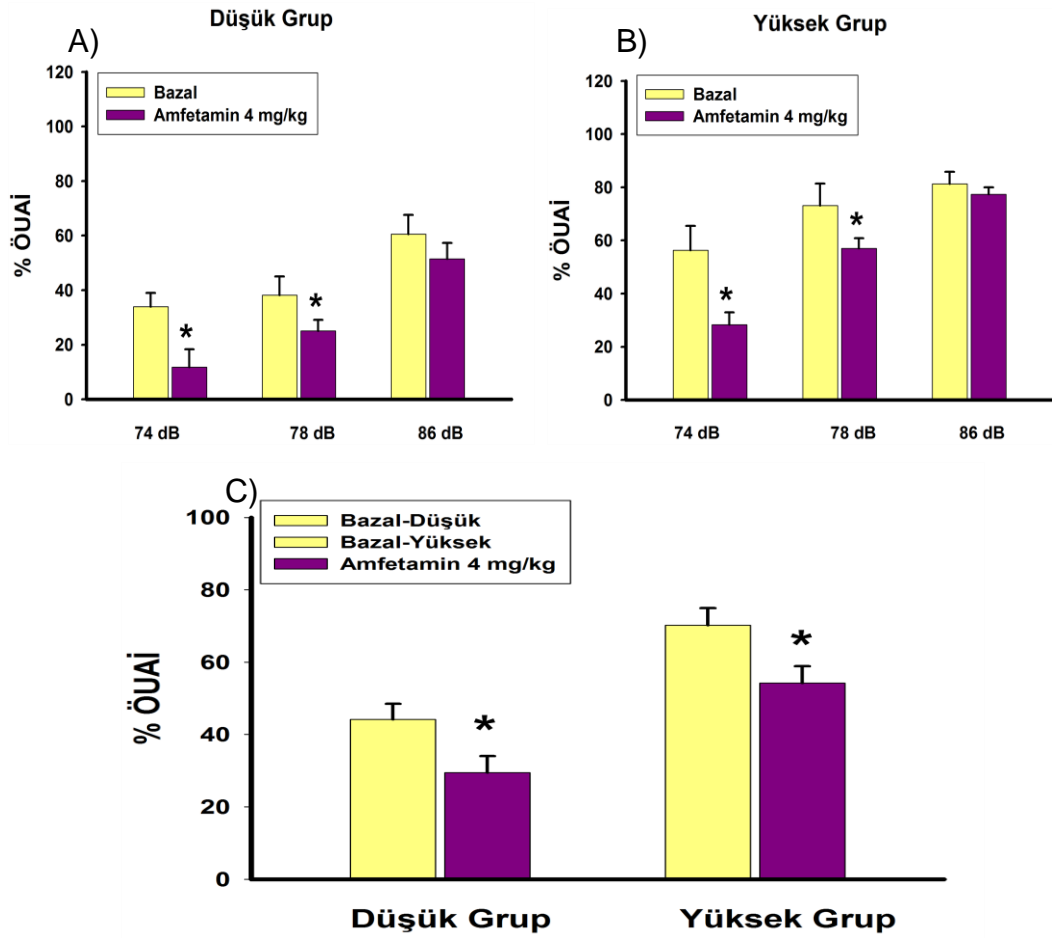


Şekil-16: Apomorfinin 0,5 mg/kg ve 1 mg/kg dozlarının ÖUAI'na etkisi A, düşük inhibisyonlu gruba etkisi B, yüksek inhibisyonlu gruba etkisi C, her üç ön uyarandaki inhibisyon değerlerinin ortalamasına etkisi (*p< 0.05, n=8).

III. Amfetaminin Ön Uyarın Aracılı İnhibisyona Etkisi

ÖUAI testi uygulanan 24 adet sıçan 78 dB ön uyarana verdikleri yanıtlara göre sıralandı. İnhibisyon değeri en yüksek 8 sıçan ve inhibisyon değeri en düşük 8 sıçan alınarak istatistiksel olarak anlamlı iki farklı grup elde edildi (p< 0.05, n=8).

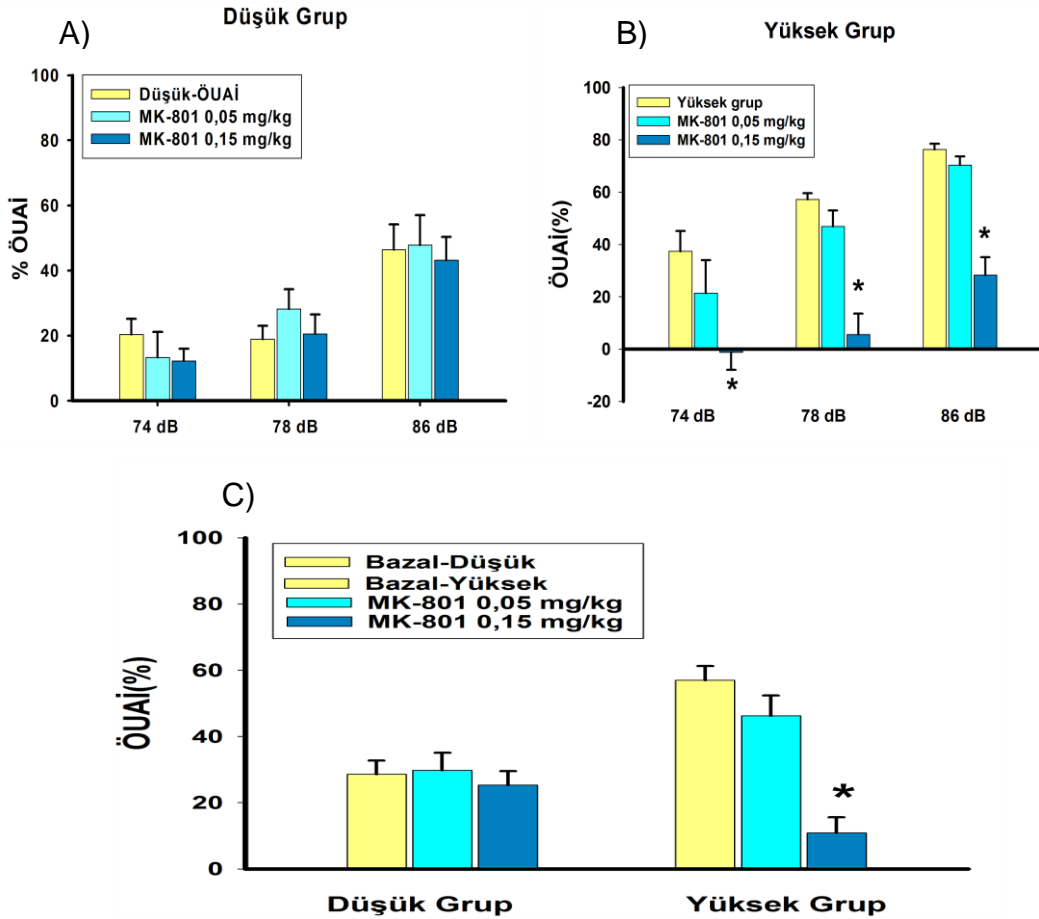
Yüksek ve düşük inhibisyonlu olarak ayrılan iki gruba amfetamin 4 mg/kg dozunda verildi. İrkilme refleksi ölçüm cihazında ÖUAI değerleri ölçüldü. Amfetamin 4mg/kg dozunda hem düşük inhibisyonlu hem de yüksek inhibisyonlu grupta 74 dB ve 78 dB'de ÖUAI değerlerini anlamlı derecede bozdu (Şekil-17A, B). Ayrıca her üç ÖUAI değerlerinin ortalaması alındığında amfetamin düşük inhibisyonlu ve yüksek inhibisyonlu iki grubunda ÖUAI değerlerinde anlamlı inhibisyona neden oldu (Şekil-17C).



Şekil-17: Amfetaminin 4 mg/kg dozunun ÖUAI'na etkisi A, düşük inhibisyonlu gruba etkisi B, yüksek inhibisyonlu gruba etkisi C, her üç ön uyarandaki inhibisyon değerlerinin ortalamasına etkisi. (* $p < 0.05$, $n=8$).

IV. MK-801'in Ön Uyararı Aracılı İnhibisyona Etkisi

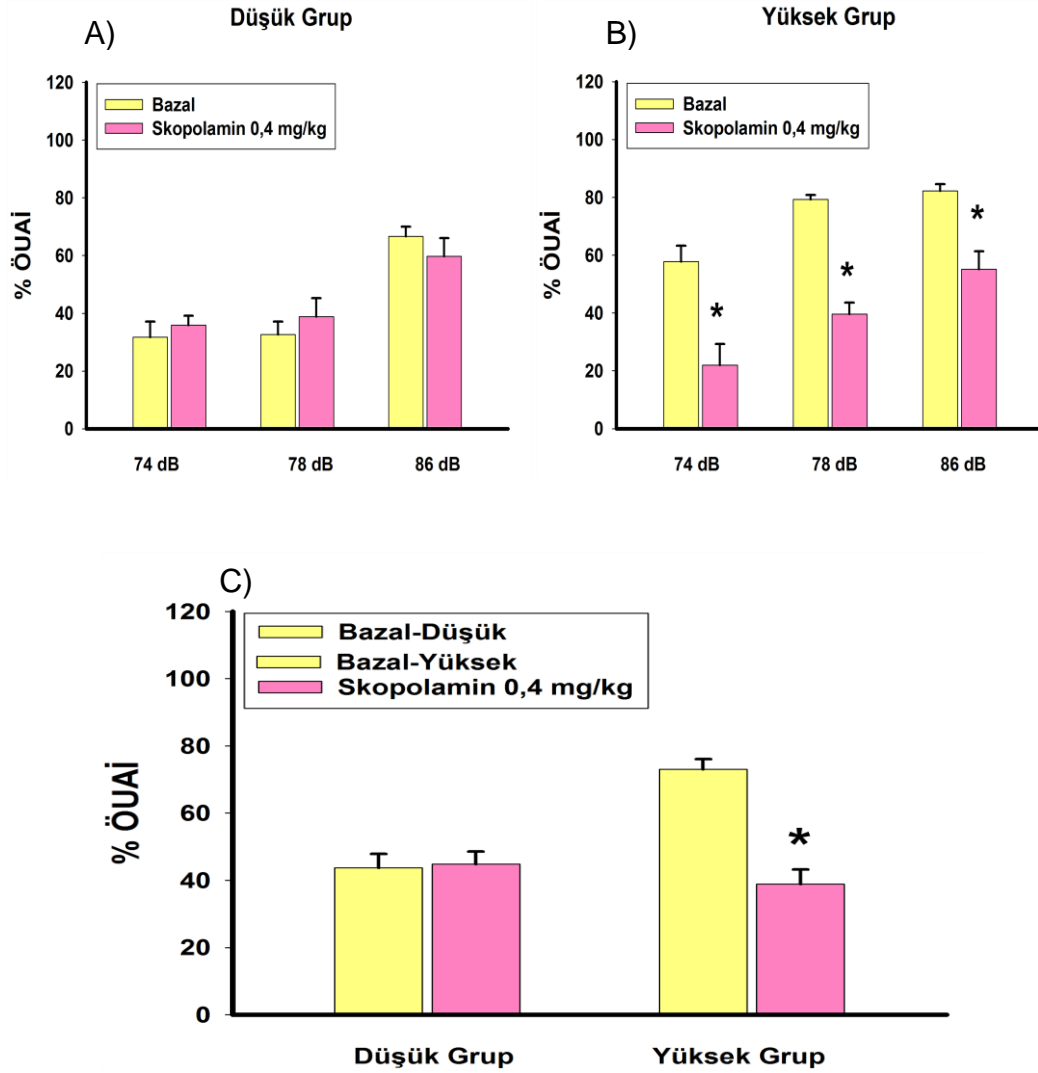
Düşük inhibisyonlu (n=8) ve yüksek inhibisyonlu (n=8) istatistiksel olarak farklı iki grup elde edildikten sonra MK-801'in gruplara olan etkisini karşılaştırmak için, 0,05 ve 0,15 mg/kg olmak üzere MK-801'in iki farklı farmakolojik dozu gruplara uygulandı ve ÖUAİ değerleri kaydedildi. MK-801'in her iki dozu düşük grupta anlamlı bir etki oluşturmazken, yüksek inhibisyonlu grupta sadece yüksek dozu her üç farklı desibeldeki ÖUAİ değerlerini bozdu (Şekil-18A, B). Yine farklı desibeldeki ÖUAİ değerlerinin ortalaması alınarak yapılan karşılaştırmada da MK-801 düşük gruba anlamlı etki göstermez iken, yüksek inhibisyonlu gruba sadece 0,15 mg/kg dozunda ÖUAİ değerlerinde düşürücü etki gösterdi (Şekil-18C).



Şekil-18: MK-801 0,05 mg/kg ve 0,15 mg/kg dozlarının ÖUAİ'na etkisi A, düşük inhibisyonlu gruba etkisi B, yüksek inhibisyonlu gruba etkisi C, her üç ön uyarandaki inhibisyon değerlerinin ortalamasına etkisi (*p< 0.05, n=8).

V. Skopolaminin Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyona Etkisi

Yüksek ve düşük inhibisyonlu olarak gruplandırılan iki gruptaki her sıçana ayrı ayrı skopolamin 0,4 mg/kg dozunda verildi ve 30 dakika sonra irkilme testi uygulandı. Skopolamin düşük gruba herhangi bir etki oluşturmazken, yüksek inhibisyonlu grupta her üç ÖUAI değerlerinde ve bunların ortalamasına anlamlı olarak bozucu etki gösterdi (Şekil-19A, B, C).

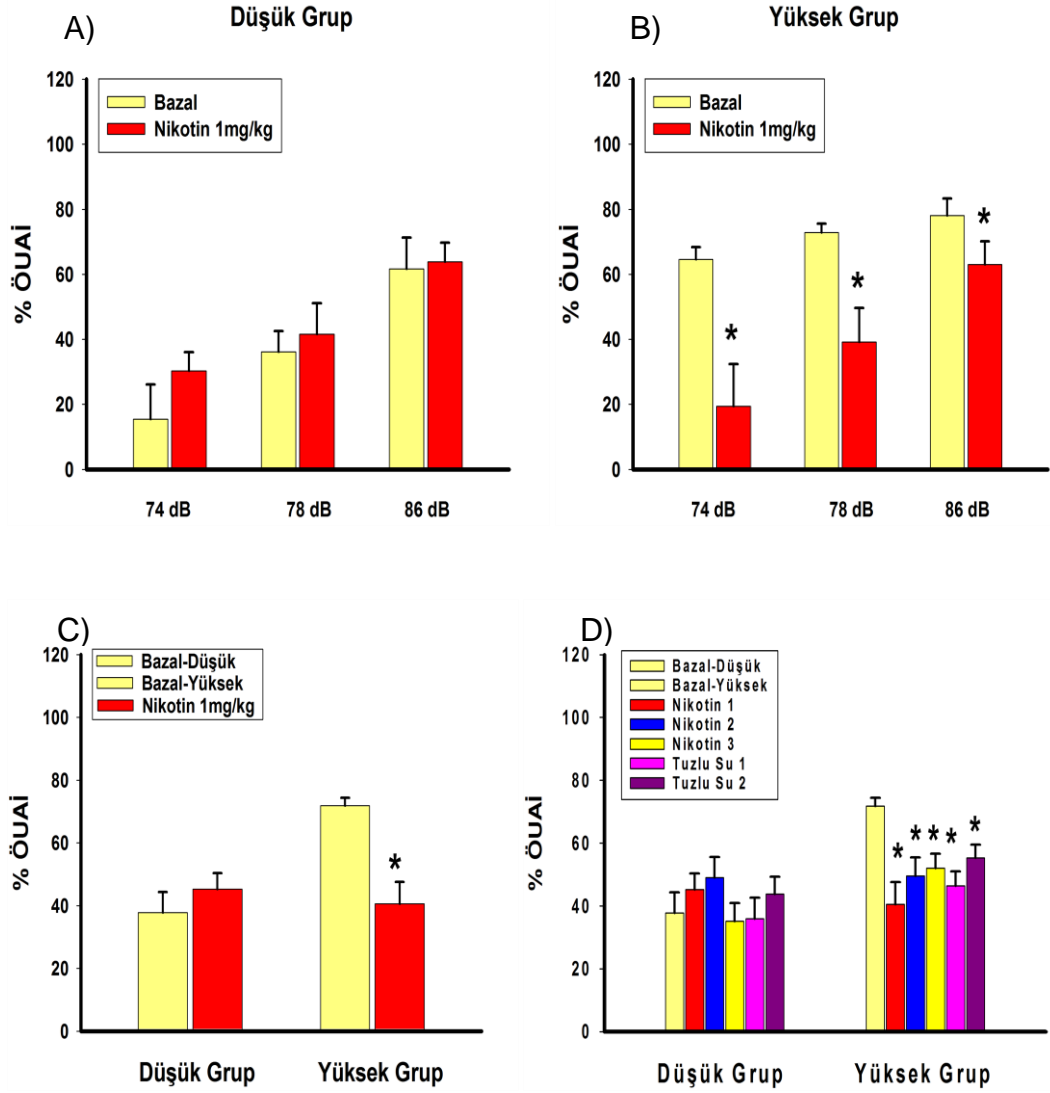


Şekil-19: Skopolamin 0,4 mg/kg dozunun ÖUAI'na etkisi A, düşük inhibisyonlu gruba etkisi B, yüksek inhibisyonlu gruba etkisi C, her üç ön uyarandaki inhibisyon değerlerinin ortalamasına etkisi (* $p < 0.001$, $n=8$).

VI. Nikotinin Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyona Etkisi

Nikotinin gruplara etkisinin farklılığını değerlendirmek için 24 adet sıçan ÖUAİ testi sonuçlarına göre 78 dB'deki inhibisyon değerlerine göre sıralandı. En yüksek ve en düşük inhibisyonlu 7'şer sıçanla yüksek ve düşük inhibisyonlu istatistiksel olarak anlamlı farklı iki grup oluşturuldu ($p < 0.05$, $n=7$).

Nikotinin ÖUAİ değerleri üzerine olan etkisini araştırmak için nikotinin 1 mg/kg dozu kullanıldı. İlk çalışmada her iki gruba nikotin (1 mg/kg; sc) verildi ve sıçanların ÖUAİ değerlerindeki değişimler karşılaştırıldı. Nikotinin akut etkisinde düşük gruba herhangi bir etki oluşturmazken, yüksek grubun her üç ÖUAİ değerlerinde anlamlı düşme meydana getirdi (Şekil-20 A, B, C). Kronik nikotinin uygulamasının etkisini değerlendirmek için aynı hayvanlara her gün nikotin (1 mg/kg; sc) verildi. Kronik nikotin uygulamasının 5. ve 9. günlerde ÖUAİ değerlerindeki değişimler karşılaştırıldı. Kronik enjeksiyonların bitimini takip eden 1. ve 3. haftalarda yapılan tuzlu su enjeksiyonları ile nikotin etkisinin devamlılığı araştırıldı. Kronik nikotin uygulaması düşük inhibisyonlu grupta bir etki oluşturmazken yüksek inhibisyonlu grupta gözlenen ÖUAİ değerlerindeki anlamlı düşme üç ölçüm boyunca devam etti. Bu etki nikotin uygulaması kesildikten sonra en az 3 hafta daha devam etti (Şekil-20 D).

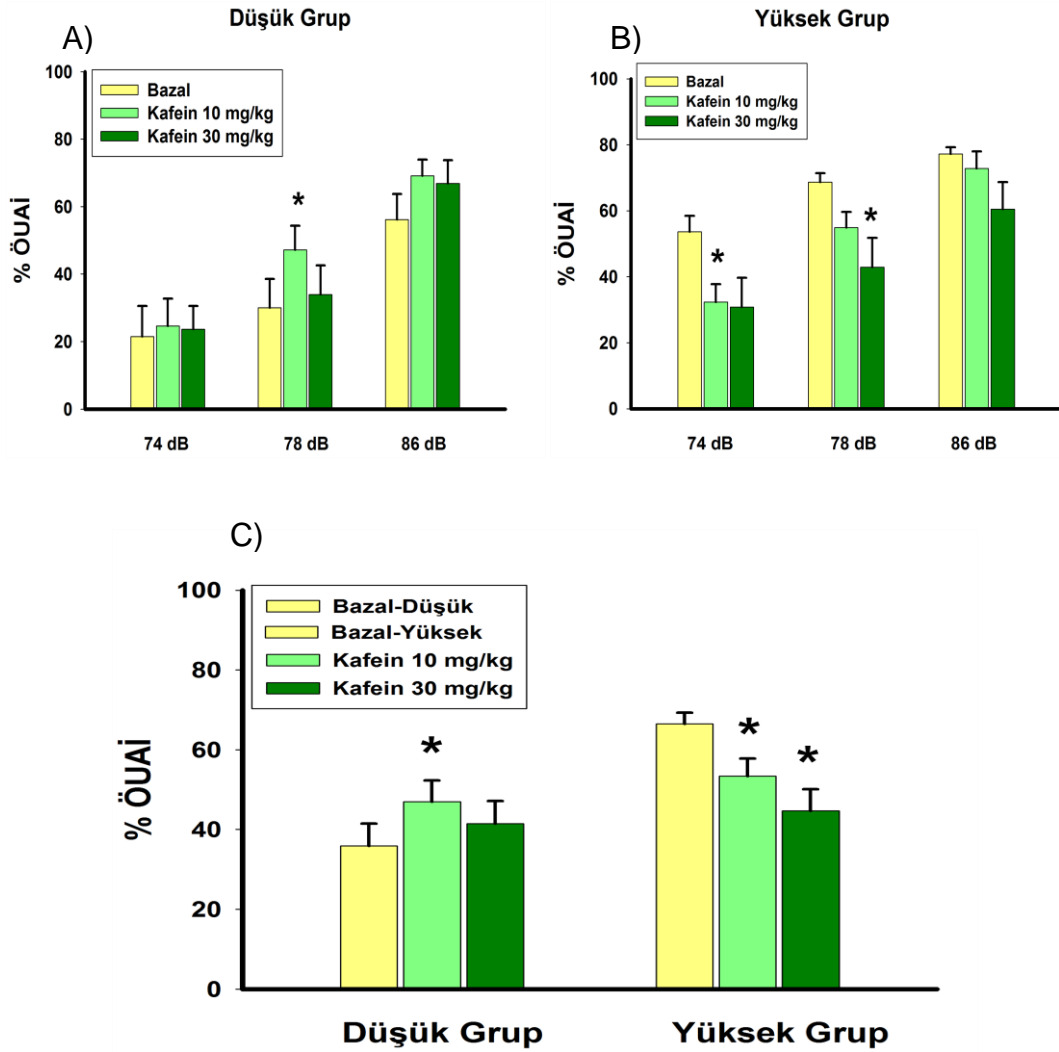


Şekil-20: Nikotinin 1 mg/kg dozunun ÖUAI'na etkisi A, düşük inhibisyonlu gruba akut etkisi B, yüksek inhibisyonlu gruba akut etkisi C, her üç ön uyarandaki inhibisyon değerlerinin ortalamasına akut etkisi D, kronik nikotin etkisi (nikotin 1; nikotin uygulamasının 1. günü, nikotin 2; nikotin uygulamasının 5. günü, nikotin 3; nikotin uygulamasının 9. günü, tuzlu su 1; kronik enjeksiyon sonrası 1. hafta, tuzlu su 2; kronik enjeksiyon sonrası 3. hafta) (* $p < 0.001$, $n=7$).

VII. Kafeinin Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyona Etkisi

Kafeinin ÖUAI değerlerine etkisini araştırmak için 28 adet sıçan ÖUAI değerlerinden 78 dB'e göre sıralandı. En yüksek 8 ve en düşük 8 sıçan yüksek inhibisyonlu ve düşük inhibisyonlu olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar arasında her üç ön uyarana ve ortalamalarına göre anlamlı farklılık bulundu ($p < 0.05$, $n=8$).

Yüksek ve düşük gruba kafeinin 10 mg/kg ve 30 mg/kg iki ayrı dozu verildi. Kafein düşük grupta yükselme eğilimi göstermiş olmasına rağmen sadece düşük dozu 78 dB'deki ÖUAİ değerinde anlamlı bir yükselmeye neden oldu. Yüksek inhibisyonlu grupta ise kafeinin her iki dozu ÖUAİ değerlerinde düşürücü etki göstermesine rağmen, düşük dozu 74 dB'de; yüksek dozu ise 78 dB'de anlamlı derecede düşürücü etki gösterdi (Şekil-21A, B). Üç farklı desibeldeki ön uyaranda meydana gelen inhibisyon değerlerinin ortalaması alınarak bakıldığında ise, kafeinin 10 mg/kg dozu ÖUAİ değerlerinde anlamlı derecede düzeltici etki gösterirken, her iki farklı dozu yüksek inhibisyonlu grupta bozucu etki gösterdi (Şekil-21C).



Şekil-21: Kafeinin 10 mg/kg ve 30 mg/kg dozlarının ÖUAİ'na etkisi A, düşük inhibisyonlu gruba etkisi B, yüksek inhibisyonlu gruba etkisi C, her üç ön uyarandaki inhibisyon değerlerinin ortalamasına etkisi (*p < 0.05, n=8).

VIII. Gruplar Arası Doku Dopamin ve DOPAC Miktarları Karşılaştırması

Yüksek ve düşük inhibisyonlu gruplar arasında nörokimyasal olarak farklılığı değerlendirmek için striatum, hipokampüs ve frontal korteksde doku dopamin ve DOPAC ölçümü yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren yüksek ve düşük inhibisyonlu iki grup elde edildi. Daha sonra her iki gruptaki sıçanların farklı beyin bölgesindeki dopamin ve DOPAC ölçümü yapıldı ve gruplar arası miktar karşılaştırması yapıldı. Striatum, hipokampüs ve frontal korteksde, doku dopamin ve DOPAC miktarları bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamadı (Tablo-1).

Tablo-1: Yüksek inhibisyonlu ve düşük inhibisyonlu gruplardaki striatum, hipokampüs ve frontal korteksdeki doku dopamin ve DOPAC değerleri ($p>0.05$, $n=14$).

	Striatum (pmol / mgr protein)		Hipokampüs (pmol / mgr protein)		Frontal Korteks (pmol / mgr protein)	
	Yüksek	Düşük	Yüksek	Düşük	Yüksek	Düşük
Dopamin	475,81±35,21	471,38±36,95	2,49±0,52	1,79±0,27	4,06±0,38	3,39±0,58
DOPAC	58,37±4,16	59,03±7,73	0,97±0,10	1,16±0,14	2,07±0,23	1,66±0,22

IX. Gruplar Arası Doku Amino Asit Miktarları Karşılaştırması

Yüksek ve düşük inhibisyonlu gruplar arasında nörokimyasal olarak farklılığı değerlendirmek için striatum, hipokampüs ve frontal korteksde dokusal amino asit ölçümü yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren yüksek ve düşük inhibisyonlu iki grup elde edildi. Taurin ve glutamin düşük grupta yüksek gruba göre her üç bölgede anlamlı derecede düşük miktardaydı. Glutamat ise hipokampüs ve frontal korteksde düşük grupta anlamlı derecede daha düşüktü. Glisin, alanin, serin, isolösin ise

düşük grupta sadece frontal korteksde anlamlı olarak daha düşük miktardaydı. Metionin ise hem striatum da hem de frontal korteksde düşük grupta istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Tirozin ise striatumda düşük grupta daha yüksek miktar da bulunmuşken, hipokampüs ve frontal korteksde düşük grupta daha düşük miktarda bulundu (Tablo-2).

Tablo-2: Yüksek inhibisyonlu ve düşük inhibisyonlu gruplardaki striatum, hipokampüs ve frontal korteksdeki doku amino asit değerleri (* p <0,05, **p <0,001, n=14).

Aminoasit	Striatum		Hipokampüs		Frontal Korteks	
	(nmol / mgr protein)		(nmol / mgr protein)		(nmol / mgr protein)	
	Yüksek	Düşük	Yüksek	Düşük	Yüksek	Düşük
Glutamat	54,08±4,01	46,42±2,05	65,23±4,62	51,55±1,96*	76,56±5,25	59,24±2,48*
Aspartik asit	7,54±0,42	7,58±0,33	8,35±0,54	7,56±0,25	13,35±0,53	12,07±0,35
Taurin	33,35±0,88	28,95±1,16*	28,27±1,09	24,77±0,66*	27,41±1,38	22,60±0,98*
Glutamin	22,16±1,46	18,70±0,88*	20,06±1,43	15,76±0,55*	23,22±1,36	18,96±1,18*
Glisin	3,78±0,20	3,78±0,36	4,78±0,26	4,39±0,16	4,40±0,14	3,86±0,16*
Sitrulin	0,20±0,02	0,21±0,03	0,20±0,03	0,16±0,02	0,15±0,02	0,13±0,01
Alanin	4,02±0,40	3,91±0,35	4,95±0,44	4,37±0,33	4,17±0,35	3,28±0,21*
Serin	5,45±0,29	5,65±0,59	6,15±0,37	5,48±0,22	6,12±0,27	5,30±0,19*
Lösin	0,40±0,03	0,40±0,06	0,40±0,03	0,33±0,02	0,42±0,03	0,34±0,01
İsolösin	0,17±0,02	0,19±0,05	0,18±0,02	0,14±0,01	0,20±0,02	0,14±0,01*
Tirozin	0,32±0,02	0,35±0,04*	0,38±0,03	0,34±0,03**	0,38±0,02	0,36±0,04**
Fenilalanin	0,40±0,03	0,39±0,03	0,40±0,04	0,43±0,04	0,35±0,03	0,38±0,05
Valin	0,37±0,03	0,41±0,06	0,46±0,04	0,39±0,02	0,42±0,02	0,37±0,02
Treonin	2,94±0,15	2,81±0,16	2,75±0,13	2,64±0,14	2,92±0,16	2,66±0,12
Metionin	0,08±0,01	0,04±0,01*	0,04±0,01	0,03±0,01	0,07±0,01	0,04±0,01*

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, psikofarmakoloji şizofreni modellemesinde en sık kullanılan yöntemlerden biri olan ön uyarın aracılı inhibisyon testi kullanılarak sıçanların 'düşük inhibisyonlu' ve 'yüksek inhibisyonlu' olarak gruplandırılabilirdiği ve şizofreni etiyojijisinde önemli olan farmakolojik maddeler verilerek grupların bu farmakolojik maddelere verdikleri yanıtlar arasında farklılıkların bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca sıçanların şizofreni etiyojijisinde etkin rol oynayan beyin bölgelerinden alınan dokularda yapılan nörokimyasal çalışmada, gruplar arasında bazı farklılıkların olduğu gösterilmiştir.

Dışarıdan gelen uyarıların işlenip anlamlı ve doğru olarak cevap verilmesi, beynin duysal motor süzme fonksiyonu olarak değerlendirilir. Şizofreni hastalarında, beynin ana işlevlerinden biri olan bu duysal motor süzme fonksiyonunda bozulma olduğu düşünölmektedir. Deneysel ve tanısal olarak beynin bu duysal motor süzme işlevini yansıtacak bir takım göstergelere ihtiyaç duyulmaktadır. Ön uyarın aracılı inhibisyon fenomenindeki bozulmanın şizofrenide bozulmuş olan beynin duysal motor süzme fonksiyonunu yansıttığı yapılan bir çok çalışmada gösterilmiştir (4, 5, 6) ve şizofreni tedavisinde kullanılan tipik ve atipik antipsikotiklerin bozulmuş olan ÖUAİ değerlerinde düzeltici etkisi gösterilmiştir (74, 75).

ÖUAİ değerlerinin farmakolojik ajanlarla düşürölmesi, ÖUAİ'nun bozulması olarak değerlendirilir ve bu bozulma deneysel şizofreni modeli olarak kabul edilir. Çalışmalar bu model üzerinden farmakolojik ajanlar kullanılarak yapılır. Oysa, düşük ÖUAİ'nun biyolojik ve endofenotipik belirteçlerden biri olarak değerlendirildiği göz önüne alındığında (5), denekler bazal ÖUAİ değerlerine göre duysal süzme işlemi bozuk yani "düşük" inhibisyonlu ve bu fonksiyonu normal ya da iyi olarak değerlendirilebilen yani "yüksek" inhibisyonlu olarak ayrılabilir.

Çalışmamızda her deney öncesinde bazal inhibisyon değerlerine göre sıçanlar 'düşük inhibisyonlu' ve 'yüksek inhibisyonlu' olacak şekilde

istatistiksel olarak anlamlı gruplara ayrıldı. Yapılan grupta düşük ve yüksek inhibisyonlu grubun tekrarlayan ölçümlerde de ÖUAİ değerleri bakımından anlamlı farklılığın devam ettiği görüldü. Literatürde ÖUAİ değerlerine göre grupta yapılarak yapılan çok fazla çalışma yer almamaktadır. ÖUAİ değerlerine göre yüksek ve düşük inhibisyonlu grupta yapılan çalışmalarda, grupların dopaminerjik ilaçlara (64, 67), glutamaterjik ilaçlara ve antipsikotiklere (70, 76) ÖUAİ değerleri bakımından farklı yanıtlar oluşturduğu gösterilmiştir. Bu çalışmadaki verilerin sonuçları da bu durumu destekler niteliktedir; ancak şizofreni etiolojisindeki birçok sistemin etkisinin gösterilmesi bakımından daha kapsamlı nitelik taşımaktadır.

Dopaminerjik hiperaktivitenin şizofreniyle olan ilişkisi belki de en iyi bilinen etiolojik nedenlerden biridir. ÖUAİ değerlerine göre grupta yapıldığımız sıçanların dopaminerjik sisteme verdikleri yanıtı görmek için bir dopamin agonisti olan apomorfin ve dopamin salınımını arttıran amfetamin kullanıldı. Apomorfin düşük inhibisyonlu gruba bir etki göstermezken, yüksek inhibisyonlu grubun ÖUAİ değerlerini bozucu etki gösterdi. Dopamin salınımını arttırıcı etkisi bulunan amfetamin ise hem düşük hem de yüksek grupta ÖUAİ değerlerini düşürücü etki gösterdi. ÖUAİ değerlerine göre grupta yapılarak yapılan bir çalışmada apomorfin hem düşük hem yüksek grubun ÖUAİ değerlerinde bozucu etki göstermiş olmasına rağmen (63), bizim bulgularımız Kayır'ın yaptığı çalışmaya paralel olarak, apomorfin sadece yüksek inhibisyonlu grupta ÖUAİ değerlerini düşürücü etki gösterdi (67). Peleg-Raibstein ise C57BL/6 türü farelerde yaptığı çalışmada bazal inhibisyon değerlerine göre 'düşük' ve 'yüksek' inhibisyonlu olarak grupta yapıldığı farelerde amfetaminin lokomotor etkisinin gruplar arasındaki farklılığını incelemiş ve gruplar arasında anlamlı farklılık bulmuştur (64). Bu bilgiler bize dopaminerjik sistem üzerinden etkili ilaçların grupta yapıldığında, gruplar arasında farklı yanıtlara neden olabileceğini göstermektedir.

Glutamaterjik hipofonksiyonu oluşturmak için en çok kullanılan yöntemlerden biri NMDA reseptör antagonisti olan MK-801 ile ÖUAİ değerlerinde bozulma oluşturulması modelidir. Yapılan çalışmalarda MK-

801'in, farklı türdeki sıçanlar ve farelerde farklı dozlarda ÖUAİ' nu bozucu etki oluşturduğu ve bu bozucu etkinin tipik ve atipik antipsikotiklerle geri döndürüldüğü gösterilmiştir (77, 78). Çalışmamızda MK-801' in ne düşük dozu (0,05 mg/kg) ne de yüksek dozu (0,15 mg/kg) düşük gruba bir etki oluşturmazken, sadece yüksek dozu yüksek inhibisyonlu grupta inhibisyonu düşürücü etki gösterdi. Hitzemann (2008) selektif üretimle yetiştirilen birçok fare türüyle yaptığı çalışmada, fareleri ÖUAİ değerlerine göre yüksek ve düşük inhibisyonlu olarak gruplamış ve MK-801'in ÖUAİ değerleri üzerine olan etkisinin gruplar arasında anlamlı farklılığın olmadığını göstermiştir; ancak bu sonucu NMDA reseptör yoğunluğuna bağlamıştır (65).

Bizim çalışmamızda MK-801'in düşük inhibisyonlu grupta ÖUAİ değerlerinde herhangi bir etki göstermeyip, yüksek inhibisyonlu grupta bozucu etki göstermesinin muhtemel sebebinin, zaten bozuk olan ÖUAİ fonksiyonun daha fazla bozulmaması olabilir. Düşük gruptaki bozukluğun dopaminerjik sistem üstünde mi yoksa glutamaterjik sistem üzerinde mi ya da her ikisinde mi olduğu açık değildir. Bunun açıklanabilmesi için ileri ve detaylı çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır. Yüksek gruptaki anlamlı azalmanın aslında beklenen bir sonuç olduğu düşünülebilir. Yüksek grubun ÖUAİ fonksiyonu iyi olarak gerçekleştirildiğinden, MK-801'in muhtemelen yukarıda bahsetmiş olduğumuz mezolimbik dopaminerjik hiperaktiviteye bağlı olarak bu grubun ÖUAİ değerlerini anlamlı olarak bozmaktadır.

Glutamaterjik sistemdeki NMDA hipofonksiyonunun şizofrenide görülen pozitif, negatif, kognitif ve affektif semptomlara neden olduğu düşünülmektedir (79). Bu da şizofrenide NMDA reseptörlerini ve glutamaterjik sisteme etkili ilaçları tedavide önemli hedef noktalarından birisi haline getirmektedir (80, 81).

Şizofrenideki kolinerjik sistem hipotezi ise son zamanlarda üzerinde en fazla çalışılan konulardandır. Tipik ya da atipik bir antipsikotiğin etkinliğini araştırmak için de ÖUAİ değerleri skopolaminle bozularak şizofreni modellenmesi oluşturulmaktadır (82, 83). Yapılan çalışmalarda skopolaminle bozulan ÖUAİ değerleri, tipik antipsikotik olan haloperidolle düzeltilmiş ve dopaminerjik agonist olan apomorfin ile bozulan ÖUAİ değerleri de

muskarinik agonistle antagonize edildiği gösterilmiştir (84). Bu çalışmada, skopolamin düşük inhibisyonlu gruba herhangi bir etki göstermezken, yüksek inhibisyonlu grupta ÖUAİ değerlerinde bozucu etki gösterdi. Bizim çalışmamıza paralel olarak, Maehara ve arkadaşları (2011) genetik olarak düşük ÖUAİ değerlerine sahip DBA/2 türü farelerle çalışma yapmış ve bu çalışmada skopolaminin ÖUAİ değerlerinde anlamlı bir bozucu etki oluşturmadığını göstermiştir (59). Bunun muhtemel sebebi zaten bozuk olan ÖUAİ fonksiyonunun daha fazla bozulmaması olabilir. Ancak, gerek Maehara ve arkadaşlarının yaptığı çalışma gerekse bizim çalışmamızdaki düşük gruptaki bozukluğun dopaminerjik sistem üstünde mi yoksa kolinerjik sistem üzerinde mi ya da her ikisinde mi olduğu açık değildir. Bunun açıklanabilmesi için ileri ve detaylı çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Nikotinin ÖUAİ değerlerini yükseltici ve şizofrenideki kognitif fonksiyonları düzeltici etkisinin olduğuna dair çalışmalar olmasına rağmen (52, 85), çalışmamızda bu verilerden farklı bir bulgu elde edildi. Yaptığımız çalışmada nikotinin akut etkisi düşük inhibisyonlu grupta ÖUAİ değerlerinde hafif bir yükselmeye sebep oldu, ancak bu yükselme anlamlı bir düzelmeye olarak değerlendirilmedi. Yüksek inhibisyonlu grupta ise, nikotinin ÖUAİ değerlerini bozucu etkisi görüldü ve bu etki kronik uygulamalarda devam etti. Nikotinin ÖUAİ'nu bozucu etkisi psikostimulan özelliğinin bir göstergesi olarak yorumlandı. Tekrarlayan dozlarda nikotin verilmesi sonrasında ÖUAİ'daki bozulmanın devam etmesi ise psikostimulan etkinin kronik etkiye yanıtı olarak yorumlandı.

Şizofreni hastalarında kafeinin sağlıklı bireylerden daha fazla tüketilmesinden dolayı, kafeinin şizofreni hastalığı üzerine olan etkilerini konu alan çalışmalar yapılmaktadır. Gruplama yapılmadan yapılan bir çalışmada kafeinin 10 mg/kg dozunun ÖUAİ değerleri üzerine olan herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiş (26, 27) olmasına rağmen bizim çalışmamızda 10 mg/kg dozundaki kafein düşük inhibisyonlu grupta yükseltici etki gösterirken, yüksek inhibisyonlu grupta düşürücü etki göstermiştir. Kafeinin ÖUAİ değerlerinde yaptığı bu düşürücü etki kafeinin kısa süreli psikostimulan etkisinin bir göstergesi olarak değerlendirilebilir. Ancak bu etkinin gerçek bir bozucu etki

olup olmadığını değerlendirmek için tekrarlayan dozlarda çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda 'düşük inhibisyonlu' ve 'yüksek inhibisyonlu' gruptaki sıçanların striatum, hipokampus ve frontal korteks bölgelerinde doku dopamin, DOPAC ve amino asit miktarı ölçümleri yapıldı ve gruplar arası karşılaştırması yapıldı. Striatum, hipokampus ve korteks doku dopamin ve DOPAC miktarları bakımından gruplar arası bir farklılık bulunmadı. Peleg-Raibstein (64) yaptığı çalışmada düşük inhibisyonlu grupta prefrontal korteksde doku dopamin ve DOPAC düzeylerini yüksek inhibisyonlu gruptan anlamlı derecede daha yüksek bulmuştur. Bu anlamlılık, çalışmasında 100 adet sıçan ÖUAİ değerlerine göre sıralanmış ve uçlardaki hayvanlar alınmasına bağlı olabilir. Kayır'ın yaptığı çalışmada bizim çalışmamızın sonuçlarına paralel olarak striatum, hipokampus ve korteks bölgesinde gruplar arası doku dopamin, serotonin ve noradrenalin konsantrasyonları bakımından bir farklılık bulamamış ve bu durumu, ön uyarıcı aracılı inhibisyon çalışmalarında nörokimyasal farkları ortaya koymada özellikle nukleus akkumbensin kullanılması gerektiği ancak bu yöntemle anatomik olarak bu bölgenin ayrılabilmesinin zor olduğu vurgulanmıştır (76). Ayrıca bazal koşullarda fark bulunamamış olmasına rağmen alkol yoksunluğu gibi beyinin oldukça şiddetli bir stres altında kalması durumunda korteks ve striatumda dopamin, hipokampusta ise serotonerjik sistemlerin düşük ve yüksek inhibisyonlu gruplarda farklı yönde etkilendiği gözlenmiştir (67).

Nörokimyasal çalışmaların bir başka aşamasında, sıçanların beyin dokusunda striatum, hipokampus ve frontal korteks bölgelerinde 15 farklı amino asit konsantrasyonlarına bakıldı. Düşük grupta frontal korteksde doku amino asit miktarları bakımından yüksek gruptan daha düşük miktarda bulundu ve bu düşüklük bazı amino asitlerde gruplar arasında anlamlı farklılık olarak değerlendirildi. Şizofrenideki amino asit miktarlarıyla ilişkili geçmişte yapılan çalışmaların bir çoğu genellikle plazma ve beyin omurilik sıvı miktarlarıyla çalışılmıştır. Daha çok glutamaterjik sistemle şizofreni arasındaki ilişkiden dolayı şizofrenide glutamat düzeylerini konu alan çalışmalar yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarının beyin

omurilik sıvısında glutamat miktarı daha düşük olduğu gösterilmiştir (86). Çalışmamızın sonuçlarında frontal korteks ve hipokampüste doku glutamat düzeyleri düşük grupta daha düşük bulundu. Bu durum düşük inhibisyonlu grubun şizofreniye yatkınlığıyla ilişkili olabileceği olarak yorumlanabilir. Yine bir başka amino asit olan glisin miktarı şizofrenlerin serumlarında daha düşük miktarda bulunmuştur (87) ve biz de buna paralel olarak frontal korteksde düşük grupta glisini daha düşük miktarda bulduk. Bir başka önemli sonuç ise dopamin sentezi için gerekli olan tirozin, hipokampus ve frontal korteksde düşük grupta daha düşük miktarda ölçülürken, striatumda daha yüksek ölçülmüştür. Belki de bu durum dopaminerjik hipotezin, korteksde dopaminerjik hipofonksiyonu, striatumda ise dopaminerjik hiperfonksiyonun bir göstergesi olarak yorumlanabilir.

Sonuç olarak, bulgularımız sıçanların ÖUAİ değerlerine göre “düşük” ve “yüksek” inhibisyonlu olarak gruplara ayrılabilirdiğini ve bu grupların farmakolojik maddelere farklı yanıtlar verdiğini göstermiştir. Bunun dışında bulgularımız farmakolojik şizofreni modeli yanında, ÖUAİ değerlerine göre deneysel gruplandırma yaparak endofenotipik model oluşturmanın mümkün olduğunu göstermektedir. Bu model kullanılarak yeni geliştirilen bir molekülün veya ilacın antipsikotik etkileri değerlendirilebilir.

KAYNAKLAR

1. Powell SB, Weber M, Geyer MA. Genetic models of sensorimotor gating: relevance to neuropsychiatric disorders. *Curr Top Behav Neurosci* 2012; 12:251-318.
2. Geyer MA, Krebs-Thomson K, Braff DL, Swerdlow NR. Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. *Psychopharmacology* 2001; 156 (2-3): 117-54.
3. Geyer MA, Swerdlow NR (eds). *Current Protocols in Neuroscience*. John Wiley & Sons, Inc. California 2005.
4. Uzbay IT. Şizofreni araştırmalarında kullanılan deneysel hayvan modelleri. Şizofreni – I, ME Ceylan, M Çetin (Eds), III. Baskı, İstanbul, Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri A.Ş. 2005; s. 147-67.
5. Gould TD, Gottesman II. Psychiatric endophenotypes and the development of valid animal models. *Genes Brain Behav* 2006; 5(2): 113-9.
6. Ishii R, Takahashi H, Kurimoto R, et al. Endophenotypes in schizophrenia: a review of electrophysiological studies. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 2012; 114(6):629-46.
7. Graham F. The more or less startling effects of weak prestimuli. *Psychophysiology* 1975; 12:238–248.
8. Braff DL, Geyer MA. Sensorimotor gating and schizophrenia: human and animal model studies. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:181–188.
9. Uzbay T. Şizofreni tedavisinde yeni bir hedef agmatin ve poliamin sistemi: Derleme. *Klinik Psikiyatri* 2009; 12:188-196.
10. Braff D, Stone C, Callaway E, Geyer M, Glick I, Bali L. Prestimulus effects on human startle reflex in normals and schizophrenics. *Psychophysiology* 1978; 15:339–343.
11. Swerdlow NR, Paulsen J, Braff DL, Butters N, Geyer MA, Swenson MR. Impaired prepulse inhibition of acoustic and tactile startle response in patients with Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58:192–200.
12. Castellanos FX, Fine EJ, Kaysen D, Marsh WL, Rapoport JL, Hallet M. Sensorimotor gating in boys with Tourette's syndrome and ADHD: preliminary results. *Biol Psychiatry* 1996; 39:33–41.
13. Swerdlow NR, Benbow CH, Zisook S, Geyer MA, Braff DL. A preliminary assessment of sensorimotor gating in patients with obsessive compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1993; 33:298–301.
14. Braff DL, Geyer MA, Swerdlow NR. Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology* 2001; 156:234–258.
15. Swerdlow NR, Weber M, Qu Y, Light GA, Braff DL. Realistic expectations of prepulse inhibition in translational models for schizophrenia research. *Psychopharmacology (Berl)* 2008; 199(3):331-88.

16. Swerdlow NR, Braff DL, Geyer MA, Koob GF. Central dopamine hyperactivity in rats mimics abnormal acoustic startle response in schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1986; 21(1):23-33.
17. Mansbach RS, Geyer MA, Braff DL. Dopaminergic stimulation disrupts sensorimotor gating in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 1988; 94(4) :507-14.
18. Mansbach RS, Braff DL, Geyer MA. Prepulse inhibition of the acoustic startle response is disrupted by methylenedioxyamphetamine (MDEA) in the rat. *Eur J Pharmacol* 1989; 167(1):49-55.
19. Rigdon GC, Weatherspoon JK. 5-Hydroxytryptamine 1a receptor agonists block prepulse inhibition of acoustic startle reflex. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 263(2):486-93.
20. Mansbach RS, Geyer MA. Effects of phencyclidine and phencyclidine biologs on sensorimotor gating in the rat. *Neuropsychopharmacology* 1989; 2(4):299-308.
21. Powchik P, Davidson M, Haroutunian V, et al. Postmortem studies in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1998; 24(3):325-41.
22. Thomsen M, Wess J, Fulton BS, Fink-Jensen A, Caine SB. Modulation of prepulse inhibition through both M(1) and M(4) muscarinic receptors in mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2010; 208(3):401-16.
23. Ukai M, Okuda A, Mamiya T. Effects of anticholinergic drugs selective for muscarinic receptor subtypes on prepulse inhibition in mice. *Eur J Pharmacol* 2004; 492(2-3):183-7.
24. Barak S, Weiner I. Towards an animal model of an antipsychotic drug-resistant cognitive impairment in schizophrenia: scopolamine induces abnormally persistent latent inhibition, which can be reversed by cognitive enhancers but not by antipsychotic drugs. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12(2):227-41.
25. Jones CK, Shannon HE. Muscarinic cholinergic modulation of prepulse inhibition of the acoustic startle reflex. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 294(3):1017-23.
26. Bakshi VP, Geyer MA, Taaid N, Swerdlow NR. A comparison of the effects of amphetamine, strychnine and caffeine on prepulse inhibition and latent inhibition. *Behav Pharmacol* 1995; 6(8):801-809.
27. Swerdlow NR, Eastvold A, Gerbranda T et al. Effects of caffeine on sensorimotor gating of the startle reflex in normal control subjects: impact of caffeine intake and withdrawal. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 151(4):368-78.
28. Köroğlu E, Güleç C (eds). *Psikiyatri temel kitabı*. Hekimler Yayın Birliği, Ankara. 2007.
29. Stahl SM. *Stahl'ın temel psikofarmakolojisi çev: İ.Tayfun Uzbay*. 3.baskı, İstanbul Tıp Kitabevi, 2012.
30. Saha S, Chant D, McGrath J. Meta-analyses of the incidence and prevalence of schizophrenia: conceptual and methodological issues. *Int J Methods Psychiatr Res* 2008; 17(1):55-61.
31. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med* 2005; 2(5):141.

32. Binbay T, Ulaş H, Elbi H, Alptekin K. Türkiye’de psikoz epidemiyolojisi: Yaygınlık tahminleri ve başvuru oranları üzerine sistematik bir gözden geçirme. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2011; 22(1):40-52.
33. Abi-Dargham A, Mawlawi O, Lombardo I, et al. Prefrontal dopamine D1 receptors and working memory in schizophrenia. *J Neurosci* 2002; 22(9):3708-19.
34. Faludi G, Dome P, Lazary J. Origins and perspectives of schizophrenia a research. *Neuropsychopharmacol Hung* 2011; 13(4):185-92.
35. Rubeša G, Gudelj L, Kubinska N. Etiology of schizophrenia and therapeutic options. *Psychiatr Danub* 2011; 23(3):308-15.
36. Lindenmayer JP. New pharmacotherapeutic modalities for negative symptoms in psychosis. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1995; 388:15-9.
37. Abi-Dargham A. Do we still believe in the dopamine hypothesis? New data bring new evidence. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; Suppl 1:S1-5.
38. Swerdlow NR, Stephany N, Wasserman LC, Talledo J, Shoemaker J, Auerbach PP. Amphetamine effects on prepulse inhibition across-species: replication and parametric extension. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28(4):640-50.
39. Luby ED, Cohen BD, Rosenbaum G, Gottlieb JS, Kelley R. Study of a new schizophrenomimetic drug; sernyl. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1959; 81(3):363-9.
40. Garey RE. PCP (phencyclidine): an update. *J Psychedelic Drugs* 1979; 11(4):265-75.
41. Mansbach RS, Geyer MA. Parametric determinants in pre-stimulus modification of acoustic startle: interaction with ketamine. *Psychopharmacology (Berl)* 1991; 105(2):162-8.
42. Vollenweider FX, Vontobel P, Oye I, Hell D, Leenders KL. Effects of (S)-ketamine on striatal dopamine: a [¹¹C]raclopride PET study of a model psychosis in humans. *J Psychiatr Res* 2000; 34(1):35-43.
43. Uzun Ö. Şizofreni: Farmakolojik Tedavi Kılavuzu, İstanbul; 2008.
44. Mandel RJ, Chen AD, Connor DJ, Thal LJ. Continuous physostigmine infusion in rats with excitotoxic lesions of the nucleus basalis magnocellularis: effects on performance in the water maze task and cortical cholinergic markers. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 251(2): 612-9.
45. Winkler J, Suhr S, Gage F, Thal L, Fisher L. Essential role of neocortical acetylcholine in spatial memory. *Nature* 1995; 375:484–487.
46. Guan ZZ, Zhang X, Blennow K, Nordberg A. Decreased protein level of nicotinic receptor alpha7 subunit in the frontal cortex from schizophrenic brain. *Neuroreport* 1999; 10(8):1779-82.
47. Powchik P, Davidson M, Haroutunian V, Gabriel SM, Purohit DP, Perl DP, Harvey PD, Davis KL. Postmortem studies in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1998; 24(3):325-41.
48. Raedler TJ, Knable MB, Jones DW et al. In vivo determination of muscarinic acetylcholine receptor availability in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160(1):118-27.

49. Barak S, Weiner I. Towards an animal model of an antipsychotic drug-resistant cognitive impairment in schizophrenia: scopolamine induces abnormally persistent latent inhibition, which can be reversed by cognitive enhancers but not by antipsychotic drugs. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12(2):227-41.
50. Friedman JI. Cholinergic targets for cognitive enhancement in schizophrenia: focus on cholinesterase inhibitors and muscarinic agonists. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 174(1):45-53.
51. Mitchell ES, Neumaier JF. 5-HT₆ receptor antagonist reversal of emotional learning and prepulse inhibition deficits induced by apomorphine or scopolamine. *Pharmacol Biochem Behav* 2008; 88(3):291-8.
52. Postma P, Gray JA, Sharma T et al. A behavioural and functional neuroimaging investigation into the effects of nicotine on sensorimotor gating in healthy subjects and persons with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 184(3-4):589-99.
53. Kayır H, Uzbay T. Santral Adenozinerjik Sistem ve Klinik Önemi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2004; 14:159-167.
54. Akhondzadeh S, Shasavand E, Jamilian H, Shabestari O, Kamalipour A. Dipyridamole in the treatment of schizophrenia: adenosine dopaminergic receptor interactions. *J Clin Pharm Ther* 2000; 25(2):131-7.
55. Kurumaji A, Toru M. An increase in [³H] CGS21680 binding in the striatum of postmortem brains of chronic schizophrenics. *Brain Res* 1998; 808(2):320-3.
56. Lara DR, Souza DO. Schizophrenia: a purinergic hypothesis. *Med Hypotheses* 2000; 54(2):157-66.
57. Lucas PB, Pickar D, Kelsoe J, Rapaport M, Pato C, Hommer D. Effects of the acute administration of caffeine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1990; 28(1):35-40.
58. Maekawa M, Takashima N, Matsumata M et al. Arachidonic acid drives postnatal neurogenesis and elicits a beneficial effect on prepulse inhibition, a biological trait of psychiatric illnesses. *PLoS One* 2009; 4(4):e5085.
59. Maehara S, Hikichi H, Ohta H. Behavioral effects of N-desmethylozapine on locomotor activity and sensorimotor gating function in mice-Possible involvement of muscarinic receptors. *Brain Res* 2011; 1418:111-9.
60. Dieckmann M, Freudenberg F, Klein S, Koch M, Schwabe K. Disturbed social behavior and motivation in rats selectively bred for deficient sensorimotor gating. *Schizophr Res* 2007; 97(1-3):250-3.
61. Acheson DT, Stein MB, Paulus MP, Geyer MA, Risbrough VB. The effect of pregabalin on sensorimotor gating in 'low' gating humans and mice. *Neuropharmacology* 2012; 63(3):480-5.
62. H Kayır, KG Ulusoy, G Göktaay. Low Baseline Prepulse Inhibition Predicts Reduced Social Interaction in Rats. *Güncel Psikiyatri ve Psikonörofarmakoloji* 2011; 1(3):17-21.

63. Feifel D. Individual differences in prepulse inhibition of startle as a measure of individual dopamine function. *Behav Neurosci* 1999; 113(5):1020-9.
64. Peleg Raibstein D, Hauser J, Lopez LH et al. Baseline prepulse inhibition on expression predicts the propensity of developing sensitization to the motor stimulant effects of amphetamine in C57BL/6 mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2012. [Epub ahead of print]
65. Hitzemann R, Malmanger B, Belknap J, Darakjian P, McWeeney S. Short-term selective breeding for high and low prepulse inhibition of the acoustic startle response; pharmacological characterization and QTL mapping in the selected lines. *Pharmacol Biochem Behav* 2008; 90(4):525-33.
66. Swerdlow NR, van Bergeijk DP, Bergsma F, Weber E, Talledo J. The effects of memantine on prepulse inhibition. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34(7):1854-64.
67. Kayir H, Yavuz O, Goktalay G, Yildirim M, Uzbay T. The relationship between baseline prepulse inhibition levels and ethanol withdrawal severity in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34(8): 1507-14.
68. Kayir H, Goktalay G, Yavuz O, Uzbay TI. Impact of baseline prepulse inhibition on nicotine-induced locomotor sensitization in rats. *Behav Brain Res* 2011; 216(1):275-80.
69. Holstein DH, Csomor PA, Geyer MA, Huber T, Brugger N, Studerus E, Vollenweider FX. The effects of sertindole on sensory gating, sensorimotor gating, and cognition in healthy volunteers. *J Psychopharmacol* 2011; 25(12):1600-13.
70. Swerdlow NR, Talledo J, Sutherland AN, Nagy D, Shoemaker JM. Antipsychotic effects on prepulse inhibition in normal 'low gating' humans and rats. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31(9):2011-21.
71. Vollenweider FX, Barro M, Csomor PA, Feldon J. Clozapine enhances prepulse inhibition in healthy humans with low but not with high prepulse inhibition levels. *Biol Psychiatry* 2006; 60(6):597-603.
72. Gürsoy M, Büyükuysal RL. Resveratrol protects rat striatal slices against anoxia induced dopamine release. *Neurochem Res* 2008; 33(9):1838-44.
73. Büyükuysal RL. Ischemia and reoxygenation induced amino acid release and tissue damage in the slices of rat corpus striatum. *Amino Acids* 2004; 27(1):57-67.
74. McCaughan J Jr, Mahjubi E, Decena E, Hitzemann R. Genetics, haloperidol-induced catalepsy and haloperidol-induced changes in acoustic startle and prepulse inhibition. *Psychopharmacology (Berl)* 1997; 134(2):131-9.
75. Weiss IC, Feldon J. Environmental animal models for sensorimotor gating deficiencies in schizophrenia: a review. *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 156(2-3):305-26.
76. Kayir H. Deneysel şizofreni ile alkol ve nikotin bağımlılığı arasındaki ilişkinin nöropsikofarmakolojik temellerinin araştırılması (Doktora tezi) Ankara, Gülhane Askeri Tıp Akademisi; 2007.

77. Bubeníková V, Votava M, Horáček J, Páleníček T, Dockery C. The effect of zotepine, risperidone, clozapine and olanzapine on MK-801 disrupted sensorimotor gating. *Pharmacol Biochem Behav* 2005; 80(4):591-6.
78. Bast T, Zhang W, Feldon J, White IM. Effects of MK801 and neuroleptics on prepulse inhibition: re examination in two strains of rat. *Pharmacol Biochem Behav* 2000; 67(3):647-58.
79. Javitt DC. Glutamate and schizophrenia: phencyclidine, N-methyl-D-aspartate receptors, and dopamine-glutamate interactions. *Int Rev Neurobiol* 2007; 78:69-108.
80. Uzbay İT. Şizofreni Tedavisinde Yeni Farmakolojik Yaklaşımlar. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2009; 20(2):175-182.
81. Moghaddam B, Javitt D. From revolution to evolution: the glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37(1):4-15.
82. Singer P, Yee BK. Reversal of scopolamine-induced disruption of prepulse inhibition by clozapine in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2012; 101(1):107-14.
83. Koda K, Ago Y, Yano K, et al. Involvement of decreased muscarinic receptor function in prepulse inhibition deficits in mice reared in social isolation. *Br J Pharmacol* 2011; 162(3):763-72.
84. Jones CK, Eberle EL, Shaw DB, McKinzie DL, Shannon HE. Pharmacologic interactions between the muscarinic cholinergic and dopaminergic systems in the modulation of prepulse inhibition in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 312(3):1055-63.
85. Acri JB, Morse DE, Popke EJ, Grunberg NE. Nicotine increases sensory gating measured as inhibition of the acoustic startle reflex in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1994; 114(2):369-74.
86. Kornhuber HH, Kornhuber J, Kim JS, Kornhuber ME [A biochemical theory of schizophrenia]. [Article in German]. *Nervenarzt* 1984; 55(11): 602-6.
87. Hons J, Zirko R, Ulrychova M et al. Glycine serum level in schizophrenia: relation to negative symptoms. *Psychiatry Res* 2010; 176(2-3):103-8.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım ve tezimin hazırlanmasında önemli katkılarda bulunan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Gökhan GÖKTALAY'a;

Uzmanlık eğitimimde ve tez çalışmalarımnda destek ve bilgilerini benden esirgemeyen başta Prof. Dr. R. Levent BÜYÜKUYSAL olmak üzere değerli Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Vahide SAVCI, Prof. Dr. M.Sibel GÜRÜN, Prof. Dr. Sinan ÇAVUN, Doç. Dr. Mehmet CANSEV ve Doç. Dr. M. Sertaç YILMAZ'a;

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarım Dr. Fulya ORHAN ve Dr. Hasret ÖZBÖLÜK'e, Kimyager Sami AYDIN'a, yüksek lisans ve doktora öğrencilerine;

Tezimin istatistiksel analizlerini yapan ve bana manevi desteğini esirgemeyen Öğr. Gör. M. Çağatay BÜYÜKUYSAL'a;

Hayatım boyunca her türlü maddi manevi desteklerini benden esirgemeyen fedakar anne babama ve değerli ablalarımna sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) tarafından desteklenmiştir. Proje No: T-2008/4.

ÖZGEÇMİŞ

1983 Bursa doğumluyum. İlköğrenimimi Karacabey Atatürk İlkokulu'nda, orta ve lise öğrenimimi ise Karacabey Anadolu Lisesi'nde aldım. 2001-2007 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde eğitim alıp, tıp doktoru ünvanını aldım. Ekim 2007- Aralık 2007 tarihleri arasında Tunceli Mazgirt İlçe Hastanesi'nde mecburi hizmette görev aldım. Aralık 2007- Haziran 2008 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalıştım. 20 Kasım 2008 tarihinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım.