

**T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ECZACILIK FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SIÇANLARDA MK-801 İLE OLUŞTURULMUŞ ŞİZOFRENİ
MODELİNDE VORTİOKSETİN'İN ŞİZOFRENİNİN
POZİTİF, NEGATİF VE KOĞNİTİF SEMPTOMLARI
ÜZERİNE ETKİLERİNİN DAVRANIŞSAL VE
MOLEKÜLER YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ**

**Hazırlayan
Nuh Mehmet BOZKURT**

**Danışman
Doç. Dr. Gökhan ÜNAL**

Yüksek Lisans Tezi

**Ağustos 2022
KAYSERİ**

**T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ECZACILIK FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SIÇANLARDA MK-801 İLE OLUŞTURULMUŞ ŞİZOFRENİ
MODELİNDE VORTİOKSETİN'İN ŞİZOFRENİNİN
POZİTİF, NEGATİF VE KOĞNİTİF SEMPTOMLARI
ÜZERİNE ETKİLERİNİN DAVRANIŞSAL VE
MOLEKÜLER YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ**

**Hazırlayan
Nuh Mehmet BOZKURT**

**Danışman
Doç. Dr. Gökhan ÜNAL**

Yüksek Lisans Tezi

**Bu Tez Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Tarafından
TYL-2022-11792 Kodlu Proje ile Desteklenmiştir**

**Ağustos 2022
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, tüm bilgilerin akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda akademik ve etik kuralların gerektirdiği gibi tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel kurallara uygun olarak atıfta bulunduğumu ve kaynaklar listesinde gösterdiğimi belirtirim.

Ad-Soyad: Nuh Mehmet Bozkurt

İmza:

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Sıçanlarda MK-801 ile Oluşturulmuş Şizofreni Modelinde Vortiksetin’in Şizofreninin Pozitif, Negatif ve Kognitif Semptomları Üzerine Etkilerinin Davranışsal ve Moleküler Yöntemlerle İncelenmesi” adlı Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Nuh Mehmet BOZKURT

Danışman

Doç. Dr. Gökhan ÜNAL

Eczacılık Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. M. Betül AYCAN

KABUL ve ONAY SAYFASI

Doç. Dr. Gökhan ÜNAL danışmanlığında **Nuh Mehmet BOZKURT** tarafından hazırlanan “**Sıçanlarda MK-801 ile Oluşturulmuş Şizofreni Modelinde Vortiksetin’in Şizofreninin Pozitif, Negatif ve Kognitif Semptomları Üzerine Etkilerinin Davranışsal ve Moleküler Yöntemlerle İncelenmesi**” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Farmakoloji **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:

JÜRİ

İMZA

Danışman: Doç. Dr. Gökhan ÜNAL

(Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji AbD)

Üye : Prof. Dr. Feyza ARICIOĞLU

(Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji AbD)

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Kübra KARABOĞA ARSLAN

(Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji AbD)

ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun tarih vesayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bilal AKYÜZ

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Eczacılık farmakoloji anabilim dalına geçiş yapıp, danışmanım olduğu günü akademik kariyerimin dönüm noktası olarak grdğim, çok kısa sürede bana inanılmaz bilgi, beceri ve tecrübe kazandıran, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, ilk günden beri bana güvenen ve birçok çalışmanın içinde bulunmamı sağlayan, çalışkanlığı, azmi ve başarısı ile her zaman örnek aldığım, üzerimde sayısız emeği olan, çok sevdiğim ve saygı duyduğum tez danışmanım saygıdeğer hocam Doç. Dr. Gökhan nal’a,

Lisans ve lisansüstü eğitimim boyunca her türlü bilgi ve tecrübelerini paylaşan, her zaman bilgi birikimleri, karakterleri ve duruşları ile örnek aldığım, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, gerek Eczacılık Fakültesi’nde gerekse İlaç Uygulama ve Araştırma Merkezi’nde çalışma imkanı sağlayan, bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan, Farmakoloji Anabilim Dalı’nda birlikte çalışmaktan büyük heyecan, mutluluk ve gurur duyduğum, çok sevdiğim, saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. M. Betül Aycan ve Dr. Öğr. Üyesi Eren Demirpolat’a,

Lisansüstü eğitimim süresince her daim bilgilerini paylaşan, yardımlarını esirgemeyen ve bana yol gösteren, Farmakoloji Anabilim Dalı’nın saygıdeğer ğretim yeleri Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Kübra Karaboğa Arslan ve Dr. Öğr. Üyesi Ebru Uzunhisarcıklı’ya,

TYL-2022-11792 proje kodu ile tez projemi destekleyen Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi’ne

Büyük fedakarlıklar göstererek bugünlere gelmemi sağlayan, hayatımın her aşamasında en büyük yardımcılarım olan, bilgi ve tecrübelerinden her daim yararlandığım, maddi ve manevi anlamda destekleriyle her zaman yanımda olan, aldığım her karara saygı gösteren ve kararlarımın arkasında duran, en önemlisi bana inanan, sevgi ve desteklerini her zaman arkamda hissettiğim, bugünlere ulaşmamda emekleri büyük olan canım annem Serpil Bozkurt, canım babam Halil Bozkurt ve canım ablam Ayşe Bozkurt’a,

İçtenlikle sonsuz teşekkür ederim.

Nuh Mehmet Bozkurt

Kayseri, Ağustos 2022

**SIÇANLARDA MK-801 İLE OLUŞTURULMUŞ ŞİZOFRENİ MODELİNDE
VORTİOKSETİN’İN ŞİZOFRENİNİN POZİTİF, NEGATİF VE KOGNİTİF
SEMPTOMLARI ÜZERİNE ETKİLERİNİN DAVRANIŞSAL VE
MOLEKÜLER YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ**

Mehmet BOZKURT

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Eczacılık Farmakoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi, Ağustos 2022

Danışman: Doç. Dr. Gökhan ÜNAL

ÖZET

Şizofreni, karmaşık semptomları ve nörobiyolojisi olan yıkıcı bir psikiyatrik hastalıktır. Dopaminerjik ve glutamaterjik sistemlerin nörobiyolojide merkezi rolleri olduğu düşünülmese de, serotonerjik düzensizliğin şizofreni patogenezinde katkıda bulunduğu bilinmektedir. Psikiyatrik hastalıklar arasında önemli bir yer tutan şizofreninin, günümüzde uygulanan farmakoterapi yöntemleri ile yeterince tedavisi sağlanamamaktadır. Şizofreni de mevcut tedavi yaklaşımları ile pozitif semptomlar önemli ölçüde azaltılabilse de negatif ve kognitif semptomların tedavisinde önemli bir başarı sağlanamamaktadır. Vortiksetin; 5-HT_{1A} reseptörünün agonisti, 5-HT_{1B} reseptörünün parsiyel agonisti, 5-HT₃, 5-HT₇ ve 5-HT_{1D} reseptör antagonist ve serotonin geri alım pompaları üzerine inhibitör etkisi olan yeni bir multimodal antidepresandır. Sınırlı sayıda çalışma, vortiksetinin şizofreninin, özellikle negatif ve kognitif semptomları üzerinde potansiyel bir terapötik etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda, sıçanlarda MK-801 ile oluşturulmuş şizofreni modelinde vortiksetin’in şizofreninin pozitif, negatif ve kognitif semptomları üzerine etkileri araştırılmıştır. Bu nedenle, Wistar albino sıçanlar serum fizyolojik, MK-801 (0,2 mg/kg), MK-801+vortiksetin (2,5 mg/kg), MK-801+vortiksetin (5 mg/kg), MK-801+vortiksetin (10 mg/kg), MK-801+risperidon (0,3 mg/kg), MK-801+haloperidol (1 mg/kg) (her grupta n=8) olarak gruplandırılmıştır. Sıçanlarda şizofreni benzeri davranışları değerlendirmek için lokomotor aktivite, sosyal etkileşim, yeni nesne tanıma, Y-labirent ve ön uyaran aracılı inhibisyon testleri ve moleküler mekanizmaları değerlendirmek için ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) testi yapılmıştır. Çalışmamızda MK-801’in sıçanlarda ön uyaran aracılı inhibisyonu, sosyal etkileşimi, yeni nesne tanıma ve Y-labirent testinde kognitif performansı azalttığı gösterilmiştir. Ön uyaran aracılı inhibisyon testinde vortiksetinin tüm dozları sensorimotor kapılamayı

bozmuştur. Yeni nesne tanıma ve Y-labirent testlerinde vortioksetin 5 ve 10 mg/kg kognitif bozulmayı geri çevirmiştir. Vortioksetin, sosyal etkileşim testinde MK-801'in neden olduğu sosyal eksiklikleri iyileştirmiştir. Çalışmamızda MK-801'in sıçanlarda GAD67 ve parvalbumin düzeylerini azalttığı ve bu azalmayı vortioksetinin geri çevirdiği gösterilmiştir. Çalışma sonucunda vortioksetinin sahip olduğu multimodal etki mekanizması ile şizofreninin özellikle kognitif ve negatif semptomları olmak üzere bu patoloji üzerine terapötik etki sağlayacağını düşünmekteyiz. Çalışmamızı farklı kemirgen şizofreni modellerinde doğrulamak ve bu etkilerin altında yatan olası mekanizmaları araştırmak ve in vivo etkinlik ve güvenilirlik testleri ile desteklemek faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Vortioksetin, MK-801, Şizofreni, Ön uyaran aracılı inhibisyon testi, Sosyal etkileşim testi, Yeni nesne tanıma testi

**THE INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF VORTIOXETINE ON THE
POSITIVE, NEGATIVE AND COGNITIVE SYMPTOMS OF
SCHIZOPHRENIA USING BEHAVIORAL AND MOLECULAR METHODS IN
SCHIZOPHRENIA MODEL CREATED WITH MK-801 IN RATS**

Mehmet BOZKURT

**Erciyes University, Graduate School of Healthy Sciences
Department of Pharmacology
Master's Thesis, August 2022
Supervisor: Assoc. Prof. Gökhan ÜNAL**

ABSTRACT

Schizophrenia is a devastating psychiatric disorder with complex symptoms and neurobiology. Although dopaminergic and glutamatergic systems are thought to have central roles in neurobiology, serotonergic dysregulation is known to contribute to the pathogenesis of schizophrenia. Schizophrenia, which has an important place among psychiatric diseases, cannot be adequately treated with current pharmacotherapy methods. Although positive symptoms can be significantly reduced with current treatment approaches in schizophrenia, no significant success can be achieved in the treatment of negative and cognitive symptoms. Vortioxetine; It is a new multimodal antidepressant with 5-HT_{1A} receptor agonist, 5-HT_{1B} receptor partial agonist, 5-HT₃, 5-HT₇ and 5-HT_{1D} receptor antagonist and inhibitory effect on serotonin reuptake pumps. A limited number of studies suggest that vortioxetine may have a potential therapeutic effect on the negative and cognitive symptoms of schizophrenia, in particular. In our study, the potential beneficial effects of vortioxetine on the positive, negative and cognitive symptoms of schizophrenia will be investigated in a MK-801-induced schizophrenia model in rats. Therefore, Wistar albino rats were treated with saline, MK-801 (0.2 mg/kg), MK-801+vortioxetine (2.5 mg/kg), MK-801+vortioxetine (5 mg/kg), MK-801+vortioxetine (10 mg/kg), MK-801+risperidone (0.3 mg/kg), MK-801+haloperidol (1 mg/kg) (n=8 in each group). Locomotor activity, social interaction, novel object recognition, Y-maze and prepulse inhibition tests will be performed to evaluate schizophrenia-like behaviors in rats, and ELISA test to evaluate molecular mechanisms. In our study, it was shown that MK-801 decreased pre-stimulus-mediated inhibition, social interaction, new object recognition and cognitive performance in Y-maze test in rats. In the pre-pulse inhibition test, all doses of vortioxetine impaired sensorimotor gating. In the new object recognition and Y-maze tests, vortioxetine 5 and

10 mg/kg reversed cognitive impairment. Vortioxetine improved social deficits caused by MK-801 in the social interaction test. In our study, it was shown that MK-801 decreased GAD67 and parvalbumin levels in rats and vortioxetine reversed this decrease. As a result of the study, we think that vortioxetine will provide a therapeutic effect on this pathology, especially cognitive and negative symptoms of schizophrenia, with its multimodal mechanism of action. It would be beneficial to validate our study in different rodent models of schizophrenia and to investigate the possible mechanisms underlying these effects and to support it with in vivo efficacy and safety tests.

Keywords: Vortioxetine, MK-801, Schizophrenia, Pre-pulse inhibition test, Social interaction test, Novel object recognition test

İÇİNDEKİLER

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI.....	ii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR	xii
TABLolar LİSTESİ.....	xiv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Şizofreni Tarihçesi	6
2.2. Şizofreni Epidemiyolojisi.....	8
2.3. Şizofreni Etiyolojisi	10
2.4. Klinik Bulgular	13
2.4.1 Pozitif Semptomlar	14
2.4.2. Negatif Semptomlar	15
2.4.3. Kognitif Semptomlar.....	15
2.5. Şizofreni Tanısı	16
2.6. Şizofreni Nörobiyolojisi.....	17
2.6.1. Nöroanatomik Değişiklikler.....	17
2.6.2. <i>In vivo</i> Beyin Fonksiyonlarındaki Değişiklikler	18
2.6.3. Beyin Fizyolojisindeki Değişiklikler	18
2.6.4. Şizofreni Nörobiyolojisinde Nörokimyasal Değişiklikler	20
2.6.4.1. Şizofreni Nörobiyolojisinde Dopaminerjik Sistem.....	20
2.6.4.2. Şizofreni Nörobiyolojisinde Glutamaterjik Sistem.....	26
2.6.4.3. Şizofreni Nörobiyolojisinde GABAerjik Sistem	34
2.6.4.4. Şizofreni Nörobiyolojisinde Kolinerjik Sistem.....	38
2.6.4.5. Şizofreni Nörobiyolojisinde Serotonerjik Sistem	38
2.7. Şizofreninin Mevcut Farmakolojik Tedavisi	44

2.7.1. Tipik Antipsikotikler	44
2.7.2. Atipik Antipsikotikler	45
2.8. Dopaminerjik Sistem İle İlgili Tedavi Yaklaşımları	47
2.9. Glutamaterjik Sistem ile İlgili Tedavi Yaklaşımları	48
2.10. GABAerjik Sistem ile İlgili Tedavi Yaklaşımları	49
2.11. Kolinerjik Sistem ile İlgili Tedavi Yaklaşımları	50
2.12. Serotonerjik Sistem ile İlgili Tedavi Yaklaşımları	51
2.13. Deneysel Şizofreni Modelleri	54
2.13.1. Nörogelişimsel Şizofreni Modelleri	55
2.13.2. Farmakolojik Şizofreni Modelleri	58
2.13.3. Cerrahi Şizofreni Modelleri	60
2.13.4. Genetik Modeller	61
2.14. Vortiksetin	62
2.14.1. Vortiksetin'in Farmakodinamik Özellikleri	62
2.14.2. Vortiksetin'in Farmakokinetik Özellikleri	65
3. GEREÇ VE YÖNTEM	66
3.1. Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar	66
3.2. Kullanılan Cihazlar	66
3.3. Deney Hayvanları	67
3.4. İlaç Uygulamaları ve Deney Dizaynı	67
3.5. Deney Grupları	68
3.6. Davranış Deneyleri	69
3.6.1. Yeni Nesne Tanıma Testi	69
3.6.2. Sosyal Etkileşim Testi	70
3.6.3. Lokomotor Aktivite Testi	72
3.6.4. Y-Labirent Testi	74
3.6.5. Ön Uyaran Aracılı İnhibisyon Testi	75
3.6.6. Dekapitasyon ve Beyin Doku Örnekleri	76
3.7. Moleküler Analizler	77
3.7.1. Moleküler Analizler İçin Ön Hazırlıklar	77
3.7.2. Total Protein Miktar Tayini	78
3.7.3. ELİSA	79
3.8. İstatistiksel Analiz	81

4. BULGULAR	82
4.1. Davranış Deneyleri ile İlgili Bulgular.....	82
4.1.1. Lokomotor Aktivite Testi.....	82
4.1.2. Sosyal Etkileşim Testi.....	86
4.1.3. Yeni Nesne Tanıma Testi.....	90
4.1.4. Y-Labirent Testi.....	92
4.1.5. Ön Uyaran Aracılı İnhibisyon Testi.....	93
4.2. Moleküler Analizler ile İlgili Bulgular	96
4.2.1. Beyin GAD67 Düzeyleri.....	96
4.2.1. Beyin Parvalbumin Düzeyleri.....	100
5. TARTIŞMA	104
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	113
7. KAYNAKÇA	115
EKLER	135

KISALTMALAR

5-HT	: 5-Hidroksitriptamin
a/h	: Ağırlık/Hacim
AChE	: Asetilkolinesteraz
AMPA	: α -Amino-3-Hidroksi-5-Metil-Izoksazol-4-Propiyonik Asit
ATP	: Adenozin Tri Fosfat
BCA	: Bikinkoninik Asit
Ca ⁺²	: Kalsiyum
Cl ⁻	: Klor
COMT	: Katekol-O-Metil Transferaz
D1-5	: Dopaminerjik reseptörler
DA	: Dopamin
DISC-1	: Şizofrenide Bozulan Protein-1 (Disrupted in Schizophrenia-1)
DSM	: Ruh Hastalıkları İçin Tanı ve İstatistik Kılavuzu
ELİSA	: Enzim Bağlı İmmünosorbent Tayini
EMA	: Avrupa İlaç Ajansı
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
fMRI	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GABA	: Gamma Amino Bütirik Asit
GAD	: Glutamik Asit Dekarboksilaz
GG	: Gebelik günü
Glut	: Glutamat
h/h	: Hacim/Hacim
i.p.	: İntraperitoneal
K ⁺	: Potasyum
LSD	: Liserjik Asit Dietil Esteri
M.Ö	: Milattan Önce
M.S	: Milattan Sonra
MAM	: Metilazoksimetanol Asetat
MAO	: Monoamin Oksidaz
Mg ⁺²	: Magnezyum
mGluR	: Metabotropik Glutamat Reseptörleri
MK-801	: Dizosilpin

NA	: Noradrenalin
Na ⁺	: Sodyum
nAChR	: Nikotinik Asetilkolin Reseptörleri
NMDA	: N-Metil-D-Aspartat
NRG-1	: Nöregulin-1
ÖUAİ	: Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyonu
PBS	: Fosfat Tamponlu Tuz Çözeltisi
PCP	: Fensiklidin
Poly I:C	: Poliinosinik:Polisitidilik Asit
SERT	: Serotonin Transportörü
VTA	: Ventral Tegmental Alan

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Şizofreni etiolojisinde rol oynadığı düşünülen şizofreni yatkınlık genleri.....	11
Tablo 2.	Şizofreninin pozitif semptomları.....	14
Tablo 3.	Şizofreninin negatif semptomları	15
Tablo 4.	Şizofreninin kognitif semptomları	16



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	DSM-5 kılavuzuna göre şizofreni tanısı için kriterler.....	17
Şekil 2.	Dopamin sentezi, yıkımı ve reseptörleri	22
Şekil 3.	Beyindeki beş dopaminerjik yolak.....	24
Şekil 4.	Dopaminerjik yollar ve şizofrenideki rolleri	26
Şekil 5.	Glutamat sentezi ve reseptörleri.....	28
Şekil 6.	Beyindeki beş ana glutamat yolağı.....	30
Şekil 7.	Şizofreninin pozitif semptomlarının NMDA reseptör hipofonksiyonu hipotezi	31
Şekil 8.	Şizofreninin negatif ve kognitif semptomlarının açıklanması için NMDA reseptör hipofonksiyonu hipotezi.....	32
Şekil 9.	GABA sentezi ve reseptörleri	35
Şekil 10.	GABAerjik yollar ve şizofreni semptomları	37
Şekil 11.	Serotonin sentezi, yıkımı ve reseptörleri.....	39
Şekil 12.	Vortiksetin multimodal etki mekanizması ve nörotransmitterler üzerine etkisi	64
Şekil 13.	Deney dizaynı ve akışı..	68
Şekil 14.	Yeni nesne tanıma testinin tanıma ve test evreleri.....	70
Şekil 15.	Sosyal etkileşim testinde sıçanların davranışları.....	72
Şekil 16.	Lokomotor aktivite testinde sıçan davranışları.	73
Şekil 17.	Y-labirent testi deneme ve değerlendirme aşamaları.	74
Şekil 18.	Ön uyaran aracılı inhibisyon testi için ses geçirmez kabinden ve kabin içerisinde deney hayvanının hareketsiz kalmasını sağlayan pleksiglas kafesten oluşan test düzeneği.	76
Şekil 19.	Dekapite edilen deney hayvanlarının beyin dokusunun dikeksiyonu ve frontal korteks, prefrontal korteks, dorsal hipokampus ve ventral hipokampus bölgelerinden kesit alma.	77
Şekil 20.	BCA yöntemi ile total protein miktar tayini.....	79
Şekil 21.	GAD67 ve parvalbumin düzeylerinin belirlenmesi amacıyla yapılan ELİSA testi.....	80
Şekil 22.	Lokomotor aktivite testinde tedavi gruplarının ilerleme kaydedilen toplam kare sayısına etkisinin kontrol ve MK-801 grupları ile karşılaştırılması.	82

Şekil 23.	Lokomotor aktivite testinde tedavi gruplarının şahlanma sayısına etkisinin tedavi kontrol ve MK-801 grupları ile karşılaştırılması.....	83
Şekil 24.	Lokomotor aktivite testinde tedavi gruplarının merkezde geçirilen süreye etkisinin kontrol ve MK-801 grupları ile karşılaştırılması.....	84
Şekil 25.	Lokomotor aktivite testinde tedavi gruplarının defekasyon sayısına etkisinin kontrol ve MK-801 grupları ile karşılaştırılması.....	85
Şekil 26.	Sosyal etkileşim testinde tedavi gruplarının koklama süresine etkisinin kontrol ve MK-801 grupları ile karşılaştırılması.....	86
Şekil 27.	Sosyal etkileşim testinde tedavi gruplarının takip etme süresine etkisinin kontrol ve MK-801 grupları ile karşılaştırılması.....	87
Şekil 28.	Sosyal etkileşim testinde tedavi gruplarının tırmanma süresine etkisinin kontrol ve MK-801 grupları ile karşılaştırılması.....	88
Şekil 29.	Sosyal etkileşim testinde tedavi gruplarının kaçınma süresine etkisinin kontrol ve MK-801 grupları ile karşılaştırılması.....	89
Şekil 30.	Deney gruplarının yeni nesne tanıma testinde eski ve yeni nesneler ile geçirdikleri süreler.....	90
Şekil 31.	Yeni nesne tanıma testinde tedavi gruplarının ayırt edicilik indisine etkisinin kontrol ve MK-801 grupları ile karşılaştırılması.....	91
Şekil 32.	Y-labirent testinde tedavi gruplarının alternasyon yüzdesine etkisinin kontrol ve MK-801 grupları ile karşılaştırılması.....	92
Şekil 33.	Ön uyaran aracılı inhibisyon testinde tedavi gruplarının inhibisyon yüzdesine etkisinin kontrol ve MK-801 grupları ile karşılaştırılması.....	94
Şekil 34.	Ön uyaran aracılı inhibisyon testinde tedavi gruplarının inhibisyon yüzdelерinin ortalamasına etkisinin kontrol ve MK-801 grupları ile karşılaştırılması.	95
Şekil 35.	Frontal korteksteki GAD67 düzeylerine tedavi gruplarının etkisinin kontrol ve MK-801 grupları ile karşılaştırılması.....	96
Şekil 36.	Prefrontal korteksteki GAD67 düzeylerine tedavi gruplarının etkisinin kontrol ve MK-801 grupları ile karşılaştırılması.....	97
Şekil 37.	Dorsal hipokampustaki GAD67 düzeylerine tedavi gruplarının etkisinin kontrol ve MK-801 grupları ile karşılaştırılması.....	98
Şekil 38.	Ventral hipokampustaki GAD67 düzeylerine tedavi gruplarının etkisinin kontrol ve MK-801 grupları ile karşılaştırılması.....	99

Şekil 39.	Frontal kortekste parvalbumin düzeylerine tedavi gruplarının etkisinin kontrol ve MK-801 grupları ile karşılaştırılması.....	100
Şekil 40.	Frontal kortekste parvalbumin düzeylerine tedavi gruplarının etkisinin kontrol ve MK-801 grupları ile karşılaştırılması.....	101
Şekil 41.	Frontal kortekste parvalbumin düzeylerine tedavi gruplarının etkisinin kontrol ve MK-801 grupları ile karşılaştırılması.....	102
Şekil 42.	Frontal kortekste parvalbumin düzeylerine tedavi gruplarının etkisinin kontrol ve MK-801 grupları ile karşılaştırılması.....	103



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Psikiyatrik hastalıklar sınıflandırmasında önemli bir yere sahip olan şizofreninin günümüzde kullanılan farmakoterapi yöntemleri ile tedavisi yeterli düzeyde sağlanamamaktadır. Güncel farmakoterapi ile şizofreninin pozitif semptomlarına karşı büyük ölçüde tedavi sağlanabilse de negatif ve kognitif semptomların tedavisinde önemli bir başarı sağlanamamaktadır. Vortiksetinin çok sayıdaki serotonin reseptörleri üzerine agonist/parsiyel agonist/antagonist karma etki göstermesinin yanında monoamin taşıyıcıları üzerine blokör olması nedeniyle yeni bir sınıf olan multimodal antidepresan olarak sınıflandırılmaktadır. Çeşitli çalışmalar vortiksetinin antidepresan ve anksiyolitik-benzeri etkilerinin yanında şizofrenide de önemli bir sorun olan kognitif bozuklukları düzeltebildiğini göstermektedir. Çalışmadaki hipotezimiz vortiksetinin sahip olduğu multimodal etki mekanizması ile şizofreninin özellikle kognitif ve negatif semptomları olmak üzere bu patoloji üzerine terapötik etki sağlayacağı yönündedir. Bu projenin amacı günümüzde mevcut tedavi yöntemlerinin çoğu zaman yetersiz kaldığı şizofreni patogenezinde farklı patolojilerde kognitif fonksiyonlar üzerine faydalı etkileri gösterilen vortiksetinin etkisinin ve olası etkinin altında yatan mekanizmanın aydınlatılmasıdır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan açıklamaya göre dünya genelinde prevalansı %0,7 olan şizofreni, psikiyatri hastalıkları arasında önemli bir yer tutan kompleks ve yıkıcı bir hastalıktır. Şizofreni hastalığını oluşturan semptomlar pozitif, negatif ve kognitif semptomlar olarak üç ana başlıkta toplanmaktadır. Pozitif semptomlar genellikle normal işlevlerin aşırılığını ifade etmekte ve şizofreni hastalarına özgü ortaya çıkan halüsinasyon, hezeyan, delüzyon, dil ve iletişimde bozulma ve abartılı tutum, dezorganize konuşma, dezorganize davranış, ajitasyon gibi semptomları ifade etmektedir. Negatif semptomlar ise normal işlevlerin azalması olarak değerlendirilir ve bu semptomlar küntleşmiş duygulanım, duygusal geri çekilme, zayıf sosyal etkileşim, soyut düşüncede zorlanma, stereotip düşünme, aloji, anhedoni, avolüsyondur. Pozitif ve negatif semptomlar yanısıra bu hastalarda kognitif semptomlar olarak öğrenme bellek ve

dikkat gibi fonksiyonlarda azalma görülmektedir (Tandon ve ark., 2009; Stahl, 2015). Şizofreni tedavisinde kullanılan ilaçlardan tipik antipsikotikler temel olarak güçlü dopaminerjik reseptör blokajına bağlı etki gösterirken, nispeten daha yeni ilaçlar olan atipik antipsikotikler ise dopaminerjik reseptör blokajının yanında diğer reseptörler üzerinden de (özellikle serotonerjik) etki göstermektedirler. Şizofreninin tedavisinde kullanılan mevcut ilaçlar hastalığın pozitif semptomlarında belirgin bir düzelme sağlasalar bile negatif ve kognitif semptomlarda yeterince etki gösterememektedirler. Bunun yanında tipik antipsikotiklerin kullanımı ile akatizi, tardif diskinezi gibi ekstrapiramidal yan etkiler ve atipik antipsikotiklerin kullanımı ile de agranülositoz, metabolik sendrom gibi önemli yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Şizofrenide mevcut durumda yeterli tedavi sağlanamaması nedeni ile bu alan yeni ilaç geliştirme açısından önemli bir hedef haline gelmiştir (Van Os ve ark., 2009; Naber ve Lambert, 2009).

Glutamaterjik hipoaktivite, şizofreninin patofizyolojisi hakkında en çok konuşulan hipotezlerden biridir. Beyindeki kortikal-beyin sapı yolundaki glutamaterjik N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptör fonksiyonunun azalmasına dayanır (Stahl, 2018). Önceki çalışmalar, dizosilpin (MK-801), Ketamin ve Fensiklidin (PCP) gibi NMDA reseptör antagonistlerinin uygulanmasının, sağlıklı gönüllülerde psikoz benzeri ifadeler ve kemirgenlerde şizofreni benzeri davranışsal ve nörobiyolojik değişiklikler ortaya çıkardığını göstermiştir (Boeijinga ve ark., 2007; Cadinu ve ark., 2018). NMDA reseptör antagonistlerinin akut uygulamasının, sıçanlarda yeni terapötik yaklaşımların antipsikotik benzeri etkilerini taramak için faydalı olduğu gösterilmiştir (Ünal ve Arıcıoğlu, 2020).

Atipik antipsikotiklerin önemli bir kısmının serotonerjik reseptörler üzerine antagonistik/parsiyel agonistik etki etmeleri nedeniyle serotoninin şizofreni fizyopatolojisindeki rolü üzerine çalışmalar hız kazanmıştır. Serotonin agonisti olan liserjik asit dietil esterinin (LSD) şizofreni de gözlenen psikoz benzeri etkilere yol açtığı ancak şizofreninin diğer semptomlarına nadiren sebep olduğu saptanmıştır. Serotonin agonisti olan m-klorofenilpiperazin ile yapılan bir çalışma bu ajanın tek doz uygulamasının anksiyete, vücut sıcaklığında artış, plazma kortizol düzeyinde artış ile sonuçlandığını fakat psikoz semptomlarını meydana getirmediğini göstermiştir (Steeds ve ark., 2015; De Gregorio, 2016). Serotonin ve ana metaboliti 5-hidroksi indol asetik asit miktarını araştıran bazı çalışmalar, beyin omurilik sıvısında çelişkili sonuçlara sahiptir (Keshavan ve ark., 2008). Serotonin hipotezi ile ilgili yapılan çalışmalarda en sık

rastlanan bulgular neticesinde subkortikal bölgede serotonerjik fonksiyonun artması ile pozitif semptomların fizyopatolojisi ve bu reseptörlerin antagonizması ile de tedavisi ilişkilendirilirken, prefrontal kortekste serotonerjik aktivitenin azalması ile de negatif semptomlar ve bu reseptörlerin agonizması ile de tedavisi ilişkilendirilmiştir (Quednow ve ark., 2009).

Vortioksetin, serotonin reseptörlerinin (5-HT) aktivasyonunu doğrudan modüle eden ve serotonin transpotörünün (SERT) inhibitörü olan bir antidepresandır (Trischler ve ark., 2014; Pehrson ve ark., 2018). Yapılan çalışmalardan elde edilen veriler vortioksetinin 5-HT1A reseptör agonisti, 5-HT1B reseptör parsiyel agonisti, 5-HT3, 5-HT7 ve 5-HT1D reseptör antagonisti, ayrıca da serotonin transportörünün (SERT) inhibitörü olduğunu göstermiştir (Westrich ve ark., 2012; Pehrson ve ark., 2018). Vortioksetin esas etkisini serotonerjik sistem üzerinden gösterse de dopamin, glutamat, noradrenalin, asetilkolin, histamin ve gama aminobütirik asit (GABA) gibi birçok nörotansmitter sistemi de etkilemektedir (Sowa-Kucma ve ark., 2017; Rx Media Pharma®, 2019). Vortioksetinin bu multimodal etki mekanizması ile antidepresan ve anksiyolitik etkileri gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca yapılan klinik ve prelinik çalışmalarda vortioksetinin kognitif fonksiyonlarda, öğrenmede ve hafızada iyileşmeler sağlayabileceği gösterilmiştir (Dziwota ve Olajossy, 2016; Frampton, 2016; Chen ve ark., 2018). Önceki çalışmalarda vortioksetinin, sıçanlarda akut ketamin uygulaması ile oluşturulan şizofreni modelinde sosyal ve kognitif eksiklikleri iyileştirdiği gösterilmiştir (Ünal ve Taşkiran, 2020). Bu çalışmada sıçanlarda akut ketamin uygulaması ile oluşturulan şizofreni modelinde vortioksetinin şizofreninin pozitif, negatif ve kognitif semptomları üzerine etkileri incelenmiştir. Sıçanlarda şizofreni benzeri davranışları değerlendirmek için sosyal etkileşim, yeni nesne tanıma ve ön uyaran aracılı inhibisyon testleri yapılmıştır. Vortioksetin, sosyal etkileşim testinde ketaminin neden olduğu sosyal semptomları azaltmıştır. Yeni nesne tanıma testinde, ketamin sıçanlarda ayırım indeksini düşürmüş ve vortioksetin bu durumu tersine çevirmiştir. Aynı çalışmada ketamin, serum fizyolojiğe kıyasla ön uyaran aracılı inhibisyonunu düşürürken, vortioksetin tedavisi, sıçanlarda ketaminin azaltmış olduğu ön uyaran aracılı inhibisyonunu şiddetlendirmiştir. Tüm bu verilere göre vortioksetinin şizofreni üzerinde, özellikle negatif ve kognitif semptomları üzerinde potansiyel bir terapötik etkisi olabileceği düşünülmektedir (Ünal ve Taşkiran, 2020). Farelerde oluşturulan otizm spektrum bozukluğu modelinde farelere vortioksetin

tedavisi uygulanmış ve tedavi sonrası gerçekleştirilen sosyal etkileşim testlerinde vortioksetinin farelerde sosyal koklama davranışını artırdığı görülmüştür (Witt ve ark., 2019). Preklinik bir çalışmada, sıçanlarda subkronik PCP uygulaması ile oluşturulmuş şizofreni modelinde vortioksetinin kognitif eksiklikleri iyileştirdiği gösterilmiştir (Pehrson ve ark., 2018). Alzheimer araştırmalarında kullanılan transgenik farelerde vortioksetinin kognitif performans ve anksiyete benzeri davranışlar üzerine etkilerini araştıran bir çalışmada, farelerde anksiyete benzeri davranışları tespit etmek için açık alan testi uygulanırken, kognitif durumu değerlendirmek için yeni nesne tanıma testi ve Morris su labirenti kullanılmıştır. Vortioksetin uygulaması, farelerde anksiyete tipi davranışları azaltarak anksiyeteyi etkili bir şekilde tersine çevirirken, tanıma hafızası ve uzaysal referans hafızasındaki bozuklukları da iyileştirmiştir (Jiang ve ark., 2020). Vortioksetin ile randomize, çift kör ve plasebo kontrollü yapılan bir klinik araştırmada vortioksetinin 10 ve 20 mg/kg dozları kullanılmış ve majör depresif bozukluğu olan bireylerde vortioksetinin kognitif fonksiyonları iyileştirdiği bildirilmiştir (McIntyre ve ark., 2014). Bunun yanısıra randomize, çift kör ve paroksetin (20 mg/gün) ile plasebo karşılaştırmalı klinik bir araştırmada majör depresif bozukluğu olan 152 hastaya 10 mg/gün vortioksetin verilmiş ve vortioksetinin kognitif performansı iyileştirdiği gösterilmiştir (Baune ve ark., 2018). Yapılan bir çalışmada sıçanlarda skopolamin ile indüklenen ve sıçanların sosyal ve nesne tanıma belleğinde bozulmalar meydana getiren bir model kullanılmış ve akut vortioksetin uygulamasının bu durumu tersine çevirdiği gösterilmiştir (Pehrson ve ark., 2016). Para-kloro-fenilalanin ile indüklenen hafıza kaybında kronik vortioksetinin uygulamasının bu durumu tersine çevirdiği bildirilmiştir (Sowa-Kucma ve ark., 2017). Yukarıda belirtilen tüm bilgiler bir arada ele alındığında; vortioksetinin beyindeki serotonerjik sistemdeki multimodal düzenleyici rolü nedeniyle şizofreni üzerinde faydalı bir etkisi olabileceği düşünülmüştür. Şimdiye kadar anlatılan tüm bilgiler ışığında glutamaterjik ve dopaminejik sistemler ile birlikte serotonerjik sistemin de şizofreni patogenezinde önemli role sahip olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda literatürde en sık kullanılan ve glutamaterjik NMDA reseptör antagonizması ile sıçanlarda deneysel şizofreni modeli oluşturan MK-801 ile indüklenmiş şizofreni modeli kullanılmıştır. Bu deney hayvanlarında multimodal bir antidepresan olan vortioksetinin üç farklı dozdaki etkisi ve bu üç farklı dozdaki etkinin iki farklı antipsikotik ilaç ile de karşılaştırmalı olarak incelenmesi hedeflenmiştir. Bu hedefe ulaşmak için

davranışsal semptomları değerlendirmede ön uyaran aracılı inhibisyon (ÖUAI) testi, yeni nesne tanıma testi, sosyal etkileşim testi ve Y-labirent testi; moleküler değişikliklerin incelenmesinde ise GABAerjik parametreler olan parvalbumin ve GAD67 seviyelerinin belirlenmesi amacıyla ELISA kitlerinin kullanılması planlanmıştır. Mevcut çalışma dizaynı ile vortiksetinin şizofreni üzerine etkinliği literatürde kabul görmüş ve iyi valide edilmiş bir modelde tipik (haloperidol) ve atipik (risperidon) antipsikotik ilaçlar ile kıyaslanarak hem davranışsal hem moleküler düzeyde detaylı bir şekilde incelenmesi planlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Şizofreni Tarihçesi

Şizofreni mazisi insanlık tarihine kadar uzanmaktadır. Şizofreni hastalığının semptomlarını konu edinmiş ilk belgeler M.Ö. 15. yüzyıla dayanmaktadır (Erkoç ve Aker, 1998). 15. yüzyılda Hint Veda yazılı metinlerinde saptanan şizofreniye özgü davranışlar, eski Çince metinlerde, Yunan mitolojisine ait eski yapıtlarda ayrıca Tevrat ve Talmut'ta da bulunmaktadır. Bu metinlerde çıplak dolaşan, öz bakımını yapamayan, yaşamlarını amaçsız bir şekilde devam ettiren, aşırı şekilde din ile meşgul olan, kendisini tanrı veya peygamber zanneden ya da birileri tarafından zehirlenmekten korkan kişilerden bahsedilmektedir (Soygür ve ark., 2007).

Psikiyatrik hastalıkları fizyopatolojik bir durum olarak tanımlayan M.Ö. 500'lü yıllarda Hipokrat olmuştur. M.S. 200'lü yıllarda Arateus ve Saranus şizofreni tanısı ile eşleşen bazı vakalar tanımlanmıştır(Öztürk ve Uluşahin, 2015).

Ortaçağ Avrupa'sında ise psikiyatrik hastalığı olanların şeytan, cadı ve kötü ruhların esiri olduğuna inanılmıştır. Tanrının gazabına uğramış olduğu düşünülen psikiyatri hastaları toplumdan dışlanmış, birtakım cezalara, işkencelere ve hatta ölüm cezasına çarptırılmıştır (Işık, 2006; Öztürk ve Uluşahin, 2015).

Aydınlanma çağı ile birlikte çeşitli görüşler ortaya atılmış ve şizofreninin yeni bir hastalık olduğu ile ilgili araştırmalar başlamıştır (Lieberman, 2006; Öztürk ve Uluşahin, 2015). 1793 yılında Fransız Philippe Pinel psikiyatri hastalıklarını 5 grupta incelemiştir. Pinel, bu hastaların çoğunu demans adını verdiği düşünme yetisinin kaybolması ya da bozulması olarak adlandırdığı sınıfa dahil etmiştir (Nasrallah ve Smeltzer, 2002; Öztürk ve Uluşahin, 2015; Işık ve ark., 2015).

1800'lerde İngiltere'de John Haslam ve George Man, içe kapanma ve düşünce bozukluğu ile karakterize birçok olgu tanımlamıştır fakat şizofreni olduğu düşünülen hastalığa bir ad

koyamamıştır (Nasrallah ve Smeltzer, 2002; Öztürk ve Uluşahin, 2015; Işık ve ark., 2015).

İlk halüsinasyon terimini kullanan ise Fransız psikiyatrist Dominique Esquirol'dür (Öztürk ve Uluşahin, 2015).

“Demence Precoce” terimini ilk kullanan Fransız psikiyatrist Benedict Augustin Morel, 1860 yılında yayınladığı “Akıl Hastalıkları” kitabında hastalarındaki kognitif semptomları ayrıntılı bir şekilde anlatmıştır (Özmenler ve Battal, 1998).

1871 yılında Ewald Hecker bizzar davranışlarla kendini gösteren “hebefreni”yi tanımlarken, 1874 de ise Karl Kahlbaum “katatoni”yi tanımlamıştır (Öztürk, 1997).

Alman psikiyatrist Krapelin 1899’da sanrılar, varsanılar, düşünce yapısında bozulma, negativizm, efektif küntlük, stereotipi ile karakterize tablonun tek bir hastalık olduğunu ve “demantia praecox” olarak adlandırılması gerektiğini savunmuştur (Öztürk ve Uluşahin, 2015).

1911 yılında İsviçreli Eugen Bleuler “dementia praecox” tanımlamasını yetersiz bulmuş ve “şizofreni grubu hastalıklar” terimi ile değiştirilmesi gerektiğini savunmuştur. Eski Yunancada akıl yarılması, zihnin bölünmesi anlamına gelen şizofreni terimiyle Bleuler düşünce, duyu ve davranış arasındaki bölünmeyi vurgulamıştır (Işık, 2007). Bleuler, şizofreninin başlıca belirtilerini 4 ana başlıkta toplamıştır ve bu belirtiler “4A belirtisi” olarak tanımlanmıştır. Bunlar ise kapanma (Autism), duygulanım bozukluğu (Affect), çağrışım bozuklukları (Asosiation) ve ikilem (Ambivalence) iken bunlara “birincil belirtiler” denmesi gerektiğini söylemiştir; sanrı, varsanı, katatoni ve motor bozuklukların ise “ikincil belirtiler” olduğunu söylemiştir (Ceylan ve Çetin, 2005; Işık, 2007; Öztürk ve Uluşahin, 2008).

Alman psikiyatır Kurt Schneider 1930’larda, şizofreni hastalarına özgü olmayan fakat şizofreni tanısı koymak için öneme sahip olan “Birinci Sıra Semptomlar” olarak kabul görmüş “Schneiderian Semptomlarını” tanımlamıştır. “Birinci Sıra Semptomlar” arasında işitsel halüsinasyonlar, kendi düşüncelerinin yüksek sesle söylendiğini işitmek, kendisine emir veren seslerin işitilmesi, kendisini yönlendiren seslerin işitilmesi, kendisiyle kavga eden seslerin işitilmesi, dış güçler tarafından bedeninin etkilendiğini

düşünmek, düşünce çalınması, düşünce sokulması, düşünce yayınlanması şeklindeki sanrılar ve varsanırlardır (Kaplan ve Sadock, 2015).

DSM 3'ün yayınlanmasına kadar özellikle İngiltere ve Almanya başta olmak üzere Avrupa'da yaygın olarak Schneider'in ölçütleri kullanılırken, Amerika'da ise Bleuler'in ölçütleri kullanılmaktadır (Köroğlu ve Güleç, 2007; Polat, 2010).

1952 yılında Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından yayımlanan DSM 1 sınıflanmasında, şizofreni için “şizofrenik reaksiyonlar” şeklinde bir tanımlama kullanılmıştır (Eaton ve ark., 1988).

1968 yılında yayımlanmış olan DSM 2'de ise “reaksiyon” terimi yerine “şizofrenik bozukluklar” tanımı tercih edilmiştir (Eaton ve Harrison, 2000; Soygür ve ark., 2007).

Şizofreni tanı kriterleri için ilk resmi tanı sistemi 1980 yılında yayımlanmış olan DSM 3'te yer almıştır (Soygür ve ark., 2007). Ayrıca aynı yıl Timothy Crown yayımladığı makalesinde, şizofreninin pozitif ve negatif olmak üzere iki semptomu olduğundan söz etmiştir (Köroğlu ve Güleç, 2007).

1994'te yayımlanan ve 2000'de güncellemeye gidilen DSM 4'te şizofreni, “Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar” başlığı altında ele alınmıştır (Brown ve ark., 2005; Soygür ve ark., 2007).

Günümüzde güncelliğini koruyan ve 2013 yılında yayımlanmış olan DSM 5'te ise “Şizofreni Spektrum ve diğer psikotik bozukluklar” bölümünde “şizofreni spektrumu” tanımlanmıştır (Eaton ve Chen, 2006).

2.2. Şizofreni Epidemiyolojisi

Bir hastalığın toplumdaki dağılımı genellikle insidans ve prevalans terimleriyle ifade edilmektedir (Tandon ve ark., 2008) İnsidans; bir olayın belli bir toplumda ve belirli bir zaman içerisinde görülme sıklığıdır (İlaç ve Eczacılık Sözlüğü 2014). İnsidans oranı ise yeni tanı konulan hasta sayısı/popülasyon sayısı/zaman dilimi şeklinde hesaplanmaktadır (Tandon ve ark., 2008). Prevalans ise belli bir zaman diliminde, belli bir toplumda var olan olgu sayısıdır (İlaç ve Eczacılık Sözlüğü 2014). Şizofreni insidansını belirlemek amacıyla yapılan birçok araştırmanın sonucu incelendiğinde 0.11/1000/yıl ila

0.7/1000/yıl arasında değişmektedir. Şizofreni nokta prevalansı ise 0.21-0,7 arasında değişmektedir (Öztürk ve Uluşahin, 2015). Dünya Sağlık Örgütü'nün açıklamış olduğu verilere göre şizofreni insidansı Avrupa ve Asya için %0,85'tir (Karakuş ve ark., 2017). Ülkemizde yapılan bir meta analize göre toplumdaki şizofreni prevalansı 1000 kişide 8,9 olarak tespit edilmiştir (Binbay ve ark., 2011). TürkSch Projesinin bir bölümünde yayımlanan ve İzmir'de gerçekleştirilen bir çalışmada yaşam boyu şizofreni yaygınlığının oranı %0,74 olarak tespit edilmiştir (Binbay ve ark., 2012).

Şizofreni hastalığında kadın-erkek arasında hastalığın insidansı ve prevalansı bakımından önemli bir fark olmadığı düşünülürken, son çalışmalarda erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Cinsiyete bağlı (erkek-kadın) oranın farklı çalışmalarda 0.9 ile 2.4 olduğu bildirilmektedir (Öztürk ve Uluşahin, 2015). Ayrıca cinsiyetler arasında hastalığın başlama yaşı ve prognozu açısından da fark görülmektedir. Erkek hastalarda hastalığın gidişatı kadınlara göre daha kötüdür. En sık ortaya çıktığı yaş aralığı erkek hastalarda 15-25 yaş iken; kadınlarda ise bu yaş aralığı 25-35 yaştır. Kadınlarda ortaya çıkma yaşı menopoza öncesi döneme denk gelen 40-45 yaşlarında ikinci bir zirve yaparak bimodal dağılım gösterir. Kadınlarda şizofreninin ileri yaşlarda ortaya çıkması östrojenin koruyucu etkisine bağlanmıştır ve bu durum hayvan deneylerinde de gözlemlenmiştir (Kaplan ve Sadock, 1998; Işık, 2006; Köroğlu ve Güleç, 2007; Saka ve Atbaşoğlu, 2007; Binbay ve ark., 2011).

Şizofreni tüm toplumlarda ve her sosyoekonomik sınıfta görülebilen bir psikotik bozukluk olmasına karşın sosyoekonomik düzeyi düşük veya düzensizlik gösteren kesimlerde daha sık görüldüğüne dair veriler mevcuttur (Arıhan, 1998; Güleç ve Köroğlu, 2007; Öztürk ve Uluşahin, 2015). Sosyoekonomik düzeyi yüksek olanlarda görülme sıklığı %0,5 iken düşük olanlarda bu oran 5 kat daha fazladır (Vassos ve ark., 2012). Bu durum "Kayma Hipotezi" ile açıklanmaktadır. Bu hipoteze göre; doğum öncesi yetersiz bakım, strese daha fazla maruziyet, maddi yetersizliklere bağlı öz bakımda eksiklik ve enfeksiyon gibi nedenlerle şizofreni gelişme riski artmaktadır (Soygür ve ark., 2007; Öztürk ve Uluşahin, 2015).

Ayrıca kentsel yerleşimde kırsal yerleşime göre daha çok hastalık görüldüğü saptanmıştır. Riski artıran faktörler tam olarak belirlenememiş olsa da esrar vb maddelerin kullanımı, prenatal-perinatal sağlık, stres, yoksulluk, sosyal iletişimdeki farklılık, çevresel toksinler,

bazı hastalıklar ve D vitamini eksikliği gibi faktörlerin şizofreni gelişme riskini artırabileceği düşünülmektedir (Janoutova ve ark., 2016).

2.3. Şizofreni Etiyolojisi

Şizofreni farklı etiyolojik sebeplerin bir araya gelmesiyle oluşan, birçok klinik görünümü olan multifaktöriyel bir hastalıktır (Walker ve ark., 2004; Işık, 2006; Köroğlu ve ark., 2008). Yapılan birçok araştırmaya rağmen hastalığın etiyolojisi net bir biçimde aydınlatılamamıştır. Bu nedenle şizofreni etiyolojisi ile ilgili araştırmalar tüm hızıyla devam etmektedir (Işık, 2006; Köroğlu ve ark., 2008). Şizofreniye neden olduğu düşünülen risk faktörleri çeşitli başlıklar altında toplanabilir.

Genetik: Şizofreni hastalarının bir bölümünün aile bireylerinde hastalığın görülmesi şizofreninin genetik/kalıtımsal temelinin incelenmesine neden olmuştur (Janoutova ve ark., 2016). Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları ile genetik alt yapının şizofreni etiyolojisindeki rolü gösterilmiştir (Murray ve Castle, 2009). Şizofrenik bireylerle yapılan aile çalışmalarında gösterilmiştir ki akrabalık derecesi arttıkça hastalık riski de artmıştır (Sadock ve ark., 2015). Anne veya babadan birinin şizofreni olması durumunda bu bireylerin çocuklarının hasta olma riski ortalama %13,15'tir. Anne ve babanın her ikisi de hasta ise bu risk ortalama %40,5'tir. Bir şizofreni hastasının birinci derece akrabalarında bu risk ortalama %9 iken, ikinci derece akrabalarında ise bu risk %4'tür (Freedman ve ark., 2001; Keshawan ve ark., 2005; Öztürk ve Uluşahin, 2015). Yapılan ikiz çalışmaları incelendiği zaman çift yumurta ikizlerinden biri hastalandığı zaman diğer bireyin şizofreni olma riski %10-15 artmaktadır. Tek yumurta ikizlerinde ise bu risk 40-50 oranında artmaktadır ve bu durum kalıtımın etkisini göstermektedir (Gottesman ve ark., 1997; Sullivan ve ark., 2003; Merikangas ve Karayiorgou, 2015).

Genetik çalışmalardaki gelişmeyle birlikte birçok araştırmacı şizofreninin genetik etiyolojisi altında yatan mekanizmalar ve bu mekanizmalarda rol oynayabilecek genleri araştırmıştır. Yapılan bu araştırmalar sonucunda Nöregulin-1 (NRG-1), Disbindin, D₁-D₄ reseptörleri, şizofreni de bozulan protein-1 (Disrupted in schizophrenia-1, DISC-1), katekol-o-metil transferaz (COMT) ve metabotropik glutamat reseptörleri (mGluR) gibi birçok genin ve/veya bu genler aracılığıyla üretilen proteinlerin şizofreni etiyopatogenezinde rol oynayabileceği gösterilmiştir (Li ve ark., 2000; Tan ve ark., 2007; Nicodemus ve ark., 2007; Lewandowski ve ark., 2007; Hanninen 2007; Duan ve ark.,

2007; Chubb ve ark., 2008). Bu genlerin her biri şizofreni patogenezinde belli oranlarda rol oynasa da hiçbir genin tek başına şizofreni gelişiminde majör katkısı tespit edilememiştir (Tandon, 2008).

Cinsiyet: Şizofreni görülme sıklığı erkeklerde daha fazladır ve bu oran 1.4'tür (Aleman ve ark., 2003). Ayrıca kadın hastalarda hastalığın seyri erkeklere göre daha iyidir (Kültür ve Mete, 1997).

Yaş: Şizofreni erkeklerde daha çok 15-25 yaş aralığında ortaya çıkarken, kadınlarda ise 25-35 yaş aralığında ortaya çıkmaktadır. Ayrıca kadınlarda ikinci pik 40-45 yaş aralığında görülmektedir (Kaplan, 2004).

Tablo 1. Şizofreni etiyolojisinde rol oynadığı düşünülen şizofreni yatkınlık genleri

Disbindin (dystrobrevin binding protein 1)	PPP3CC
Nöregülin (NRG1)	PRODH2
DISC-1 (disrupted in schizophrenia 1)	AKT1
DAOA (d-amino asit oksidaz aktivatör)	ERBB4
DAO (d-amino asit oksidaz)	FEZ1
RSG4 gen (G protein sinyal düzenleyicisi)	MUTED
KOMT (katekol-o-metil transferaz)	Nur77
CHRNA7 (alfa-7 nikotinik kolinerjik reseptör)	Spinofilin
GAD1 (glutamik asit dekarboksilaz 1)	Kalsion
BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör)	Tirozin hidroksilaz
MAO-A (monoamin oksidaz A)	Dopamin-D ₂ reseptör (D ₂ R)
GRM3 (mGluR3)	Dopamin-D ₃ reseptör (D ₃ R)

Sosyoekonomik Düzey: Ekonomik düzey düştükçe şizofreni görülme oranı artmaktadır. Bu durumu açıklayan ilk yaklaşım, ekonomik düzeyin düşmesiyle birlikte doğum öncesi bakım sorunlarının, enfeksiyona bağlı hastalıkların ve stresörler ile başa çıkmada zorlanma gibi sorunların arttığını ve bu nedenle şizofreniye yatkınlığın arttığını bildirmiştir. Diğer yaklaşım ise genetik yatkınlığı olan bireylerin şizofreniyi kuşaktan kuşağa aktararak yeti yitimi yaratmasıyla bu bireylerin alt sınıflara dopru bir kayma yaşadığını varsaymaktadır (McGrath ve ark., 2004; Ertuğrul, 2006).

Doğum Mevsimi: Şizofreni gelişimi ile mevsimler arasında ilişki incelenmiş ve ilkbahar-sonbahar başlarında veya kış aylarında doğmuş olanlarda hastalık riskinin arttığı tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda bu durum; bu dönemlerde prenatal enfeksiyon riskinin artmasına, prenatal beslenme yetersizliklerine ve mutasyona bağlanmıştır (Tarrey ve ark., 1997; Mcgrath ve Welham, 1999; Özdemir ve Doğan, 2014).

Kentleşme ve Göç: Şehirde doğma veya şehirde büyüme birçok araştırmaya göre şizofreni riskini artırmaktadır (Pedersen ve Montensen, 2001). Kentte doğmanın veya kentte büyümenin bu riski 2 ila 4 kat artırdığı saptanmıştır (Özdemir ve Doğan, 2014). Bunun yanı sıra göç ile ilgili yapılmış araştırmada ise birinci kuşakta göç eden kişiler arasında rölatif risk oranı 2.7’dir. İkinci kuşakta göç eden kişilerde ise bu oran 4.5’tir (Cantor-Graae ve Selten, 2005).

Esrar: Şizofreni gelişimini artıran bir diğer risk faktörü de esrar kullanımıdır. Psikotik hastalıkların oluşumunu esrar kullanımı ortalama 1,75 kat artırdığı raporlanmıştır (McGrath ve ark., 2004; Semple ve ark., 2005).

Gebelik ve Doğum: Şizofreni riski ile gebeliğin ilk ve ikinci trimesterleri süresince meydana gelen maternal enfeksiyonlar ve beslenme yetersizlikleri arasında ilişki bulunmuştur (Meyer ark., 2007; Penner ve Brown, 2007). Maternal dönemde görülen influenza, rubella ve toksoplazma enfeksiyonları şizofreni ile ilişkilendirilmiştir (Mednick ve ark., 1988; Brown ve ark., 2005). Bu durumun hastalık etiyopatogenezindeki rolü net olarak aydınlatılamasa da artmış immün cevap ve oluşan sitokinlerin fetustaki beyin gelişimini negatif olarak etkilediği düşünülmektedir (Arıcıoğlu ve ark., 2016). Annenin gebeliğin ilk trimesteri süresince karşı karşıya kaldığı yetersiz beslenme ve kötü hayat şartları hastalık riskini artırmaktadır. Bu durumun mekanizması da “strese duyarlılık” ve buna bağlı gelişen hiperdopaminerjik nöropatolojiye eğilim olarak açıklanmaktadır (Tandon ve ark., 2008). İleri yaşta baba olma ve baba olma yaşı arttıkça şizofreni riski ortalama 2 kat artmaktadır (Wohl-Gorwood, 2007). Bu durum hasara uğramış spermatogenezin de nova mutasyonlarda artmasıyla açıklanmaktadır (Byrne ve ark., 2003; Perrin ve ark., 2007).

Nörodejeneratif Teoriler: Nörodejeneratif kurama göre hastalık meydana geldikten sonra beynin belli bölgelerinde yozlaşma olmakta ve klinik bulgular giderek ağırlaşmaktadır. Yeni tanı konmuş hastalarda negatif semptomlar daha nadir ve hafiftir.

Kronik hastalarda ise negatif belirtiler ön planda ve ağırdır (Powchik ve ark., 1998; Ertuğrul, 2005). Ayrıca tedavi uygulanmayan hastalarda kognitif semptomlarda daha fazladır (Lieberman, 1999). Tüm bu bulgular nörodejeneratif kuramı desteklenmektedir (Soygür ve ark., 2007). Bazı fizyopatolojik süreçlerin şizofrenideki nörodejenerasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Lieberman, 1999). Bunlar arasında dopamin kaynaklı nörokimyasal duyarlılıkta artma, piramidal nöronların GABA ara nöronlarındaki inhibisyonunda azalma, NMDA reseptörlerinin işlevlerinde azalma, antioksidan mekanizmalarında oluşan bozulmalar sonucu oksijen radikallerinde artma, membran fosfolipid yapısı ve metabolizmasında bozulmaların varlığı tespit edilmiştir (Lieberman, 1999).

Nörogelişimsel Teoriler: Nörogelişimsel kuram beyin gelişimi sırasında nörotransmitter reseptörlerinin yapılanmasında, sinaptik güçlenmede ve nöronal güçte meydana gelen aksamaların şizofreniye sebep olduğunu iddia etmektedir (Kochunov ve Hong, 2014). Yapılan araştırmalarda şizofreni hastalarında, merkezi sinir sisteminin tamir mekanizması olan gliozisin bulunmadığı ve kortikal hücre dizilimlerinde anormalliklerin varlığı tespit edilmiştir. Hastalığın ilk evresinde de tüm bu bulguların varlığı nörogelişimsel teoriyi desteklemektedir (Harrison, 1999; Esen-Danacı ve ark., 2018).

Nörotransmitter Odaklı Teoriler: Şizofreni etiyolojisindeki biyokimyasal parametreler incelendiği zaman şizofreni hastalarında çok sayıda nörotransmitterin işlevinde meydana gelen aksaklığın şizofreni semptomları ile ilişki olduğu belirlenmiştir. Bu teori için önemli olan nörotransmitterler; dopamin, serotonin, noradrenalin, GABA ve glutamattır (Ertuğrul, 2005; Kaplan ve ark., 2005).

2.4. Klinik Bulgular

Şizofreni birçok psikiyatrik semptomun bir araya gelmesiyle meydana gelen bir hastalıktır. Ancak bu semptomların hiçbiri şizofreniye özgü olmamakla birlikte birçok psikiyatrik hastalıkta da görülebilir (Tandon ve ark., 2009; Sadock ve ark., 2009). Pozitif, negatif ve kognitif semptomlar olmak üzere şizofreni hastalarında gözlemlenen belirtiler 3 ana kategoride incelenmektedir. Pozitif semptomlar şizofreni hastalarında meydana gelen delüzyon, halüsinasyon gibi belirtileri ifade ederken bu semptomlar sağlıklı bireylerde gözlemlenmez. Negatif semptomlar ise normal işlevlerin azalması olarak tanımlanmaktadır. Örneğin; motivasyonda azalma, duygusal küntleşme, duygusal

çekilme, soyut düşünmede zorlanma, stereotip ve spontan düşünememe. Şizofreni hastalarında sözel epizodik bellek, dikkat, öğrenme, yürütücü işlevler veya işlem hızı alanlarındaki bozukluklar ise kognitif semptomlar olarak adlandırılmaktadır (Tandon ve ark., 2009; Stahl, 2015).

2.4.1 Pozitif Semptomlar

Sağlıklı bireylerde görülmeyen fakat şizofreni hastalarında meydana gelen semptomlar için “pozitif semptomlar” terimi kullanılır. Pozitif semptomlar zihnin gerçeklik ile bağlantısının kesilmesiyle birlikte ortaya çıkan başta halüsinasyonlar ve delüzyonlar olmak üzere çeşitli durumları kapsar. Delüzyonlar genellikle algı veya deneyimlerin yanlış yorumlanmasıyla ilgilidir. Delüzyonların en sık karşılaşılan şekilleri takip edilme düşüncesi, perseküsyon (kötülük görme) ve referans (yanlış bir şekilde bir şeyin kendisini ima ettiğini düşünmek, alınma) delüzyonlardır (Tandon ve ark., 2009; Stahl, 2015). Halüsinasyon ise bireylerdeki algısal bozulmalar sonucu ortaya çıkan bir başka pozitif semptomdur. İşitsel, görsel, koku, tat, dokunsal gibi herhangi bir duyusal türden olabilirken, en yaygın karşılaşılan işitsel halüsinasyondur. Pozitif semptomlar genellikle normal işlevlerin aşırılığını ifade eder. Delüzyonlar ve halüsinasyonlar yanısıra dil, konuşma ve davranışlarını kontrol etmede bozulmalar veya abartılar görülebilir (Tandon ve ark., 2009; Stahl, 2015; Sadock ve ark., 2015; Öztürk ve Uluşahin, 2018).

Tablo 2. Şizofreninin pozitif semptomları

Delüzyonlar
Halüsinasyonlar
Dil ve iletişimde bozulma ve abartılı tutum
Dezorganize konuşma
Dezorganize davranış
Katatonik davranış
Ajitasyon

2.4.2. Negatif Semptomlar

Sağlıklı bireylere göre davranış, motivasyon, ilgi ve istekte meydana gelen azalma şizofreninin “negatif semptomları” olarak adlandırılır. Şizofrenide negatif semptomlar primer veya sekonder olabilir. Hastalık prognozuna göre ortaya çıkan semptomlar primer negatif semptomlar olarak değerlendirilir. Sosyal dışlanma, antipsikotik tedavinin neden olduğu ekstrapiramidal semptomlar, çevresel uyaranların eksikliği gibi hastalık dışındaki faktörlerin etkisi ile meydana gelen semptomlar sekonder negatif semptomlar olarak değerlendirilir (Wagman ve ark., 2008; Stahl, 2015). DSM-5’e göre şizofreni tanısı koymak için 5 temel semptomdan birisi negatif semptomdur. Negatif semptomun en temel 5 çekirdek semptomu ise afektif küntleşme, aloji, asosyallık, anhedoni ve avolüsyon’dur (Millan, 2014; Stahl, 2015).

Tablo 3. Şizofreninin negatif semptomları

Aloji (düşünme ve konuşmanın akıcılık ve yaratıcılığında kısıtlılık)
Duygulanımda küntleşme (duygu çeşitliliğinde azalma)
Asosyallık
Anhedoni (zevk alamama)
Avolüsyon (hedefe yönelik davranışlara başlamada zorlanma)
Duygusal geri çekilme
Soyut düşüncede zorlanma
Spontanlıkta azalma
Stereotip düşünme
Dikkatte azalma

2.4.3. Kognitif Semptomlar

Sağlıklı bireylere göre şizofreni hastalarının kognitif testlerdeki performansı daha düşüktür (Goldberg ve ark., 1990; Keefe ve Harvey, 2012). Şizofreni patolojisindeki önemi giderek artan kognitif semptomlar DSM-5 tanı kriterleri içerisinde yer almıştır (Keefe ve Harvey, 2012). Yapılan araştırmalar sonucu şizofrenide görülen kognitif bozuklukların, negatif veya pozitif semptomlardan dolayı oluşmadığı aksine kendisinin bir semptom grubu olduğu gösterilmiştir (Keefe ve Harvey, 2008). Yapılan incelemeler sonucunda şizofreni hastalarında en çok rastlanan kognitif semptomlar; çalışma

belleğinde bozulma, dikkat ve uyanıklıkta azalma, problem çözmede güçlük, sözel öğrenme ve bellekte bozulma, görsel öğrenme ve bellekte bozulma, işlem hızı ve sosyal bellek tiplerinde bozulmadır (Green ve ark., 2004; Keefe ve Harvey, 2012; Stahl, 2015).

Tablo 4. Şizofreninin kognitif semptomları

Hedef ortaya koymada eksiklik ve problem
Dikkati yönlendirmede eksiklik ve problem
Dikkati toplamada eksiklik ve problem
İşlevleri değerlendirmede eksiklik ve problem
Performansı takip etmede eksiklik ve problem
Öncelikleri saptamakta yaşanan eksiklik ve problem
Sosyal ipuçlarına göre davranışları düzenlemekte yaşanan eksiklik ve problem
Seri öğrenmede eksiklik ve problem
Sözel akıcılıkta eksiklik ve problem
Problem çözme yetisinde eksiklik

2.5. Şizofreni Tanısı

Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından yayınlanan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı DSM-5'e göre şizofreni tanı kriterleri şu şekilde tanımlanmaktadır: En az bir ay aktif faz belirtileri ile devam eden ve en az 6 ay süren, prodromal veya rezidüel belirti ve bulgular (Kriter A ve B). Kriter A; en az bir ay süre günün önemli bir bölümünde şu bulgulardan en az ikisi mevcut olmalıdır: Delüzyonlar, halüsinasyonlar, dezorganize konuşma, çoğunlukla dezorganize ya da katatonik davranışlar ve negatif semptomlar. Bu bulgulardan en az biri delüzyonlar, halüsinasyonlar veya dezorganize konuşma olmalıdır. Kriter B; işlevsellikte önemli bozulma (Şekil 1) (Millan ve ark., 2014; Stahl, 2015).



Şekil 1. DSM-5 kılavuzuna göre şizofreni tanısı için kriterler (Stahl, 2007)

2.6. Şizofreni Nörobiyolojisi

2.6.1. Nöroanatomik Değişiklikler

İn vivo görüntüleme tekniklerinin günümüzde büyük bir hızla gelişmesiyle birlikte manyetik rezonans görüntüleme (MRI) teknolojileri gibi çeşitli teknolojilerle beyindeki yapısal değişimler tespit edilebilmektedir. MRI araştırmaları şizofreni hastalarında tüm beyin hacminin azaldığını göstermektedir. Bunun yanı sıra gri maddenin azaldığı ve ventrikül hacimlerinin arttığı gösterilmiştir. Başta hipokampus, amigdala, superior temporal girus gibi temporal lob yapıları ile prefrontal korteks, talamus, anterior singulat korteks ve korpus kallosumda bu azalmalar belirgin bir şekilde gözlenmiştir (Keshavan ve ark., 2008). Bir başka araştırmada ise gri madde yoğunluğunun medial temporal lob ve superior temporal girusta azaldığı tespit edilmiştir (Honea ve ark., 2005). Medial temporal lobdaki azalma pozitif semptomlar ile ilişkilendirilmiştir. Superior temporal girustaki azalma ise kognitif bozukluklar ile ilişkilendirilmiştir (Antonova ve ark., 2004; Keshavan ve ark., 2008). Şizofreni hastalarında yapılan farklı bir çalışmada ise beyaz maddenin hacminin azaldığı gösterilmiştir. Beyaz maddedeki bu azalma hastalıkta

görülen disosiyatif düşünme ve kognitif bozuklukların sebebi olarak düşünülmektedir (Chang ve ark., 2007).

2.6.2. *In vivo* Beyin Fonksiyonlarındaki Değişiklikler

Pozitron emisyon tomografisi (PET) ve fonksiyonel magnetik rezonans (fMRI) gibi nörogörüntüleme teknolojileri yardımıyla *in vivo* bölgesel beyin fonksiyonlarındaki değişiklikler tespit edilir. Yapılan araştırmalarda kognitif fonksiyonlarda dorsolateral prefrontal kortesin şizofreni hastalarında normalden daha az çalıştığı bildirilmiştir (Keshavan ve ark., 2008). Bunun yanı sıra şizofreni hastalarında prefrontal kortikal aktivitede de genel bir düşüş söz konusudur (Davidson ve Heinrichs, 2003). Yapılan fMRI çalışmaları hipokampus gibi temporal lob bölgeleri ile prefrontal korteks arasında kesintisiz bir iletişim olduğunu fakat şizofrenide bu iletişimin hasar gördüğü gösterilmiştir (Meyer-Lindenberg ve ark., 2005).

2.6.3. Beyin Fizyolojisindeki Değişiklikler

Nörofizyolojik çalışmalar genelde istirahat halinde ya da deneysel paradigmalara alındıklarında scalp elektrotlarından yararlanılarak deneklerde beyin elektriksel aktivitesinin yorumlanması prensibine dayanır. Sağlıklı kişilere göre şizofreni hastalarında uyumsuzluk negativitesi, ön uyaran aracılı inhibisyon, uyku bozuklukları, göz hareket anomalileri, nöronal uyum bozuklukları gibi nörofizyolojik değişkenlerde bozukluk olduğu tespit edilmiştir. Bu bozukluklardan bazıları aşağıda açıklanmıştır.

Uyumsuzluk negativitesi (Mismatch Negativity), yinelenen standart bir ses dizisinin arkasından şiddet, süre ve frekans gibi bir özelliği değişmiş bir ses işitildiğinde meydana gelen yanıtı denmektedir. Birinin farklı olan uyarıyı seçmesi ve buna yanıt vermesi için uygulanan teste dikkatini vermesi gerekmemektedir. Bu nedenle bu paradigmanın duyuşsal bilgi işlemenin ön dikkat aşamasını ifade ettiğı düşünülmektedir (Keshavan ve ark., 2008). Uyumsuzluk negativitesindeki azalma birçok meta analizde şizofreni için tekrarlanabilir bir bulgu olduğu belirtilmiştir (Umbricht ve Krljes, 2005). Uyumsuzluk negativitesinin duyuşsal bellek ile ilgili olduğu düşünülmektedir ve bu durumun glutamaterjik NMDA reseptör hipofonksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. NMDA antagonistleri ile uyumsuzluk negativitesindeki azalma primatlarda indüklendiğı için bu durum bu hipotezi desteklemektedir (Javitt ve ark., 2008). Uyumsuzluk

negativitesinin beyinde özellikle primer ve sekonder işitsel korteks ile dorsolateral prefrontal kortekste üretildiği tespit edilmiştir (Näätänen ve Alho, 1995). Dorsolateral prefrontal kortekste oluşan fonksiyon kayıplarının şizofreni hastalarında uyumsuzluk negativitesinin bozulmasına sebep olduğu düşünülmektedir (Sato ve ark., 2003). Bunun yanı sıra şizofreni hastalarındaki bozulmuş dil ve anlatımın nörofizyolojik alt yapısının bu paradigma ile aydınlatılabileceği düşünülmektedir (Pulvermüller ve Shtyrov, 2006).

Ani ve kuvvetli bir işitsel, dokunsal veya görsel uyaran normal şartlarda refleks olarak irkilme cevabı ile sonuçlansa da bu uyarandan 30-120 ms önce bir ön uyaran verildiği zaman bu irkilme refleksi azalmaktadır (Braff ve Light, 2005; Turetsky ve ark. 2007). Bu ön uyarının neden olduğu inhibisyon sensimotor kapılama işlemini yansıtırken, şizofrenide bu inhibisyon oranı azalmaktadır (Braff ve Light, 2005). Deneysel şizofreni modellerinden elde edilen bilgiler amfetamin, bromokriptin gibi dopamin agonistleri veya MK-801 gibi NMDA antagonistleri ile oluşturulan farmakolojik modellerde Kortiko-striato-pallido-pontin ve kortiko-striatopallido-talamik devreler tarafından düzenlenen ön uyaran aracılı inhibisyonun bozulduğunu göstermiştir (Mansbach ve ark, 1989). Şizofreni de görülen azalmış ön uyaran aracılı inhibisyonda striatum, hipokampus, talamus ile frontal ve pariyetal kortikal bölgelerin etkisi nörogörüntüleme teknikleri ile aydınlatılmaya çalışılmıştır (Kumari ve ark., 2003; Valls-Sole ve ark., 2004). Hastalığın başlangıç evrelerinde ön uyaran aracılı inhibisyonda daha belirgin bozulmalar mevcutken ve bu bozulmalar tipik antipsikotikler ile düzeltilemezken, atipik antipsikotikler bu konuda daha başarılıdır (Geyer, 2006; Kumari ve Sharma, 2002). Ön uyaran aracılı inhibisyondaki bozulmanın şizofrenide dikkat dağınıklığı ve düşünce bozukluğu ile sonuçlandığı bildirilmiştir (Geyer, 2006). Şizofreni hastalarında bozulan bir diğer nörofizyolojik fenotipte gözlerin hareket eden bir objeyi düzgün bir şekilde takip edememesi ile karakterize anormal göz seğirmeleridir (Holzman ve ark., 1988). Ekstraretinal hareket işlem yolağında oluşan fonksiyon kaybının bu takip etme bozukluğundan sorumlu olabileceği düşünülmüştür (Hong ve ark., 2005). Şizofreni hastalarında bozulan bir diğer nörofizyolojik parametre de antisakkadik göz hareketinde meydana gelen bozulmadır. Bu bozukluğun tespit edilmesi için yapılan testte kişinin ekranın merkezinde bulunan sabit bir noktaya bakması istenir ve bu noktanın sağında veya solunda oluşacak yeni görüntünün tersi yönünde gözlerini çevirmesi istenir. Kişi şizofreni hastası ise otomatik refleks bakışını engelleyemez ve yeni uyarının verildiği

tarafa doğru bakışlarını çevirir (Turetsky ve ark., 2007). İşlem belleği kapasitesi ve o anki işlem bellek yükü ile bu göz hareketlerindeki başarı oranı arasında bir bağlantı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bu durumun frontal aktivitedeki bozulmalar ile azaldığı tespit edilmiştir (Calkins ve Iacono, 2000; Hutton ve Ettinger, 2006). Metilfenidat gibi dopamin reuptakeni inhibe ederek sinaptik aralıkta dopamin düzeyini artıran maddeler ve nikotin gibi kolinomimetik etkili maddeler bu hata oranını azaltır. Bu verilere bakıldığı zaman antisakkadik göz hareketlerinin kontrolünde kolinerjik ve dopaminerjik sistemin rol aldığı sonucuna varılmaktadır (Hutton ve Ettinger, 2006; Turetsky ve ark., 2007). Bütün bu fizyolojik değişikliklerin nörokimyasal alt yapısı çok karmaşık olsa da glutamaterjik (ÖUAİ, uyumsuzluk negativitesi, göz hareket bozuklukları), serotonerjik (uyumsuzluk negativitesi), kolinerjik (göz hareket bozuklukları), dopaminerjik (ÖUAİ) ve GABAerjik (ÖUAİ) sistemlerin bu değişikliklerde önemli pay sahibi olduğu düşünülmektedir (Javitt ve ark., 2008).

2.6.4. Şizofreni Nörobiyolojisinde Nörokimyasal Değişiklikler

Anatomik ve fizyolojik değişikliklerin yanısıra şizofreni nörobiyolojisinde çeşitli nörotransmitterlerin düzeylerinde de değişimler yaşanmaktadır. Şizofreni nörobiyolojisinde özellikle dopaminerjik ve glutamaterjik sistemdeki değişiklikler dikkat çekiyor olsada bunun yanısıra GABAerjik, kolinerjik ve serotonerjik sistemlerdeki değişikliklerde şizofreni nörobiyolojisinde önemli rol oynamaktadır. Yukarıda sözü edilen nörotransmitterler ile şizofreni arasındaki bağlantı aşağıda açıklanmaya çalışılmıştır.

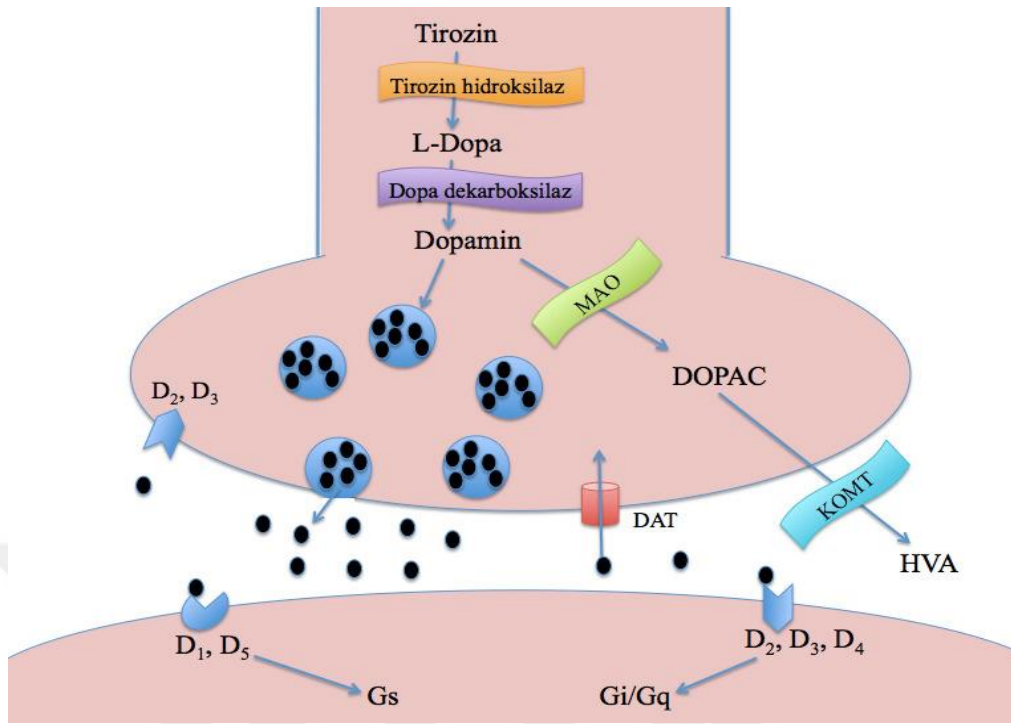
2.6.4.1. Şizofreni Nörobiyolojisinde Dopaminerjik Sistem

Arvid Carlson tarafından 1957'de tanımlanan dopamin katekolamin yapısında bir nörotransmitterdir. Santral sinir sisteminde yaygın bir şekilde bulunan dopamin beyindeki katekolamin düzeylerinde yarısını oluşturur. Dopaminin nörotransmitter görevi yanısıra santral sinir sisteminde nörohormon olarak da kullanılmaktadır. Dopaminerjik nöronlar hücre gövdelerinde tirozin aminoasidinden hareketle sentezledikleri dopamini nörotransmitter olarak kullanır. Hız kısıtlayıcı enzim olan tirozin hidroksilaz tirozini L-DOPA'ya çevirir. Ardından dopa dekarboksilaz enzimi ile L-DOPA dopamine dönüştürülür. Sentezi tamamlanan dopamin presinaptik uçta veziküler monoamin

taşıyıcıları ile özel veziküllerde paketlenir. Bu özel veziküllerden ATP bağımlı olarak sinaptik aralığa salıverilir.

Sinaptik aralığa verilen dopamin presinaptik ya da postsinaptik uçta bulunan kendine özgü reseptörlere bağlanır ve etkini bu reseptörler üzerinden gösterir. Metabotropik reseptör ailesi içerisinde bulunan ve 5 alt tipi olan dopamin reseptörleri; D₁, D₂, D₃, D₄ ve D₅ reseptörleridir. G_s proteini ile kenetli olan D₁ ve D₅ reseptörleri aktive olduktan sonra bulundukları hücrede eksitator bir etki yaratmaktadır. G_i/G_o proteini ile kenetli olan D₂, D₃ ve D₄ reseptörleri ise aktive olduktan sonra bulundukları hücrede inhibitör bir etki yaratmaktadır. D₁ ve D₅ tipi dopaminerjik reseptörler sinapta sadece postsinaptik yerleşim gösterir. D₂, D₃ ve D₄ tipi dopaminerjik reseptörler ise hem postsinaptik hem de presinaptik yerleşim gösterir. Günümüze kadar en detaylı şekilde araştırılmış olan dopamin D₂ reseptörleri iken D₁, D₃ ve D₄ reseptörlerinin kliniğe katkıları henüz tam bilinmemektedir. D₂ reseptörleri presinaptik bölgede yerleşip otoreseptör olarak da görev alabilirler. Ortamda dopamin yok iken dopamin salıverilmesini indükleyen, ortamda dopamin artınca da salıverilmesini inhibe eden D₂ otoreseptörleridir.

Dopamin nöronu dopamin taşıyıcısı adı verilen presinaptik bir pompaya sahiptir. Dopamin taşıyıcı ile dopaminin sinaptik etkisi tekrar kullanılmak amacıyla depolanacağı presinaptik uca geri alınarak sonlandırılır. Dopamin taşıyıcı yoğunluğu dopamin nöronlarının akson uçlarında dengeli bir dağılıma sahip değildir. Örneğin prefrontal kortekste dopamin taşıyıcı göreceli olarak daha azdır. Bu durumda dopamin etkisi başka mekanizmalarla sonlandırılır. Sinaptik veziküllerden kaçmış olan dopamin nöron içerisinde monoamin oksidaz A veya B ile yıkılır. Nöron dışında ise dopamin katekol-o-metil-transferaz ile yıkılır. Sinapsların uzağına kaçmış olan dopaminde norepinefrin taşıyıcıları tarafından yalancı substrat olarak kabul edilir ve geri alınır, böylece dopaminin etkisi sonlanmış olur (Şekil 2).



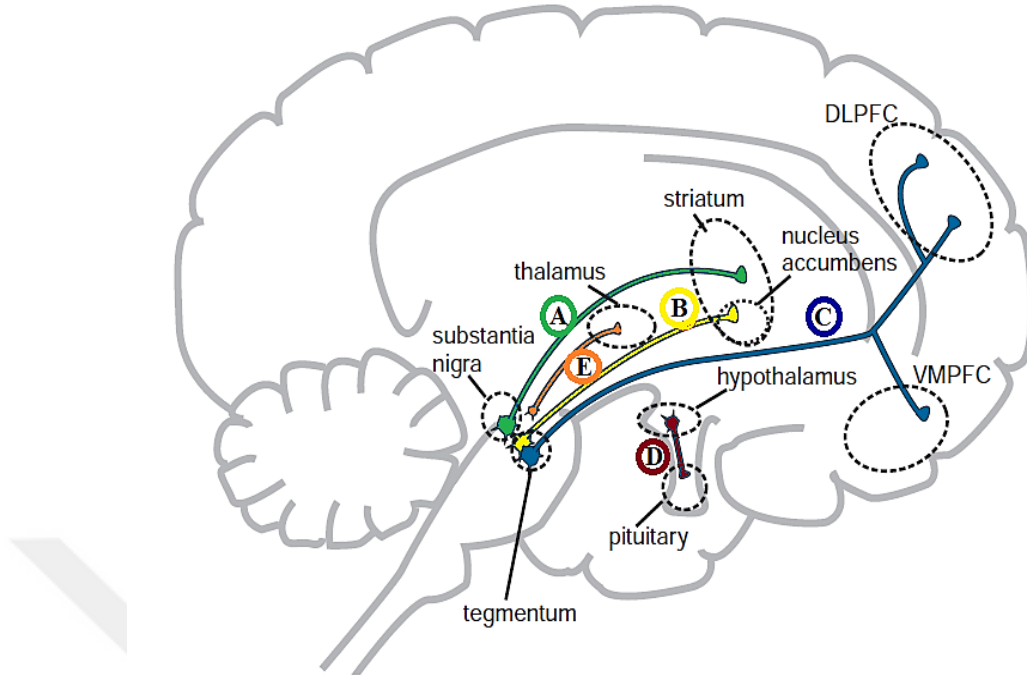
Şekil 2. Dopamin sentezi, yıkımı ve reseptörleri

Şizofreni fizyopatolojisi göz önüne alındığında en iyi bilinen ve en eski teori dopamin hipotezidir. Dopamin hipotezi hakkındaki çoğu kanıt aşırı limbik dopaminerjik aktivitenin psikozun patolojisinin alt yapısını oluşturduğunu düşündürmektedir (Carlsson, 1977; Carlsson ve Carlsson, 2006; Keshavan ve ark., 2008). Birçok antipsikotik ilaç santral sinir sisteminde, özellikle mezolimbik ve striatal-frontal sistemde, postsinaptik D₂ reseptörleri güçlü bir şekilde bloke eder. Ayrıca bu durum Aripiprazol ve bifeprunoks gibi parsiyel dopamin agonistlerinde de gözlenir. Levodopa, amfetaminler, bromokriptin ve apomorfin gibi dopaminerjik aktiviteyi artıran ilaçlar ya şizofrenideki psikozu alevlendirir ya da bazı hastalarda psikoz oluşturur (Laruelle ve ark., 1996). Antipsikotik ilaçlarla tedavi edilmemiş şizofreni hastalarının beyinlerinde postmortem dopamin reseptör yoğunluğunun arttığı bulunmuştur. Şizofreni hastalarında yapılan bazı postmortem şizofreni çalışmaları nükleus akkumbens, kaudat ve putamende dopamin düzeylerinin ve D₂ reseptör yoğunluğunun arttığını bildirmektedir (Weinberger ve McClure, 2002). Görüntüleme çalışmaları, amfetaminle oluşan striatal dopamin salıverilmesinde artış, striatal D₂ reseptörlerinin ekstraselüler dopamin ile işgalinde artış ve artmış striatal dopamin sentez ve salıverilmesi ile uyumlu diğer ölçümler gösterdi (Grace, 1991; Guillin ve ark., 2007).

Bununla birlikte, dopamin hipotezi şizofreninin tüm yönlerini tam olarak açıklamaktan uzaktır. Kognitif bozukluk ve şizofreninin negatif semptomlarının altında yatan mekanizmanın azalmış kortikal veya hipokampal dopaminerjik aktivite olduğu öne sürülmüştür. Şizofrenik kişilerde kortikal, limbik, nigral ve striatal dopaminerjik nörotransmisyonun postmortem ve *in vivo* görüntüleme çalışmaları, bu bölgelerde azalmış dopaminerjik aktivite ile uyumlu bulgular bildirmiştir. Postmortem çalışmalarda, medial temporal korteks, dorsolateral prefrontal korteks ve hipokampüste azalmış dopaminerjik innervasyon ve anterior singulat kortekste dopaminin bir metaboliti olan DOPAC düzeylerinde azalma bildirilmiştir. Görüntüleme çalışmaları çalışan bellek bozuklukları ile korelasyon gösteren artmış prefrontal D₁ reseptör düzeyleri saptamıştır (Katzung ve ark., 2014).

Bazı atipik antipsikotik ilaçların D₂ reseptörler üzerine çok daha az etkili olmasına rağmen şizofrenide etkili olması, dikkati diğer dopamin reseptörlerine ve dopaminerjik olmayan reseptörlere yöneltmiştir. Serotonin reseptörleri (özellikle 5-HT_{2A} alt tipi) sinerjistik etkilere aracılık edebilir veya D₂ antagonizmasının ekstrapiramidal sonuçlarına karşı koruyabilir. Bu değerlendirmelerin sonucunda, araştırmaların yönü, bazı transmitter-reseptör sistemleri üzerine (örneğin serotonin ve glutamat) etkiyebilen maddelere daha fazla odaklanmaya dönmüştür. Atipik antipsikotik ilaçlar zayıf dopamin D₂ reseptör antagonizması ve daha güçlü 5-HT_{2A} reseptör blokajı özelliğine sahiptirler (Katzung ve ark., 2014).

Mezolimbik, mezokortikal, nigrostriatal ve tuberoinfundibuler dopamin yolları beyinde iyi bilinen dopamin yollarıdır. Bunun yanı sıra yeni tanımlanmış dopamin yolağı ise talamik dopamin yolağıdır (Şekil 3) (Brisch ve ark. 2014).



Şekil 3. Beyindeki beş dopaminerjik yolak. (a) nigrostriatal yolak, (b) mezolimbik yolak, (c) mezokortikal yolak, (d) tuberoinfundibuler yolak, (e) talamik yolak (Stahl, 2007)

Mezolimbik dopamin yolağı: Beyin sapındaki ventral tegmental alanda (VTA) dopaminerjik hücre gövdelerinden çıkan aksonların beynin limbik bölgesinin bir bölümü olan ventral striatumdaki nükleus akumbense uzanmasıyla oluşur. Mezolimbik dopamin yolağı şizofreninin halüsinasyon ve delüzyon gibi pozitif semptomları ile ilişkilidir. Bunun yanı sıra bu yolak motivasyon, haz ve dürtü gibi davranışlar içinde önemlidir. Ayrıca bu yolak ödüllendirme, uyanıklık, lokomotor hareketlerin başlatılması gibi fizyolojik olaylarda rol oynar (Şekil 5, Brisch ve ark., 2014; Stahl, 2015).

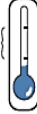
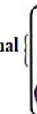
Mezokortikal dopamin yolağı: Ventral tegmental alandaki hücre gövdelerinden kaynaklanan bir başka yolak prefrontal kortekse uzanır ve mezokortikal yolak olarak adlandırılır. Mezokortikal yolağın dorsolateral prefrontal kortekse uzanan dallarının kognitif fonksiyonları ve yürütücü işlevleri kontrol ettiği düşünülür. Mezokortikal yolağın ventromedial prefrontal kortekse uzanan dallarının ise duygu durumunu ve affektü düzenlediği varsayılmaktadır. Dorsolateral prefrontal kortekse uzanan mezokortikol yolaktaki dopaminerjik aktivitedeki azalma sonucu şizofreninin kognitif ve negatif semptomlarının ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ventromedial prefrontal kortekse uzanan mezokortikol yolaktaki dopaminerjik aktivitedeki azalma sonucu ise şizofreninin negatif ve afektif semptomlarının ortaya çıktığı düşünülmektedir. Mezokortikal yolakta devam

eden dejeneratif süreç semptomlardaki ilerleyici kötüleşmeyi de açıklar (Şekil 5, Brisch ve ark., 2014; Stahl, 2015).

Nigrostriatal dopamin yolağı: Beyin sapındaki substansia nigradaki dopaminerjik hücre gövdelerinden çıkıp bazal gangliyon veya striatumdaki aksonlarda sonlanan ve motor aktivitenin koordinasyonundan sorumlu olduğu düşünülen dopamin yolağı nigrostriatal dopamin yolağıdır. Nigrostriatal dopamin yolağında dopamin düzeylerinin düşmesi rijidite, akinezi/bradikinezi ve tremor ile karakterize Parkinson hastalığı gibi hareket bozukluklarının ortaya çıkmasına neden olur. Bazal gangliyonlarda oluşan dopamin eksikliği ise akatizi ve distoni ile sonuçlanır. Nigrostriatal dopamin yolağında dopamin düzeylerinin artması diskinezi ve tikler gibi çeşitli hiperkinetik hareket bozuklukları ile sonuçlanır. Tedavi edilmeyen şizofreni hastalarında bu yolağın kısmen korunduğu düşünülmektedir. Ayrıca antipsikotik ilaç kullanımıyla birlikte dopaminerjik aktivitenin baskılanması sonucu ekstrapiramidal yan etkiler gözlenebilir (Şekil 5, Brisch ve ark., 2014; Stahl, 2015).

Tuberoinfundibuler dopamin yolağı: Hipotalamustan ön hipofize uzanan dopaminerjik nöronlar tuberoinfundibuler dopaminerjik yolak olarak adlandırılır. Normalde bu nöronlar aktiftir ve prolaktin salgısını baskılar. Doğum sonrası bu nöronların etkinliği azalır ve prolaktin salgısı artarak anne sütü yapımı uyarılır. Bu nöronların çalışması ilaç ya da lezyonlarla bozulursa prolaktin seviyeleri yükselerek galaktore, amenore ve cinsel işlevlerde bozulma gibi diğer sorunlara neden olabilir. Bu tür problemlere dopamin D₂ reseptörlerini bloke eden birçok antipsikotik ilaç tedavisi sonrası rastlanabilir (Şekil 5, Brisch ve ark., 2014; Stahl, 2015).

Talamik dopamin yolağı: Son araştırmalar talamusu uyaran bir dopamin yolağının varlığını primatlarda göstermiştir. Bu yolak periaküaduktal gri cevher, ventral mezensefalon, çeşitli hipotalamik çekirdekler ve lateral parabrakial çekirdek gibi birçok alandan kaynaklanır. Talamik yolağın işlevi henüz bilinmemektedir. Bu yolağın uyku ve uyanıklık mekanizmaları ile talamustan korteks ve diğer beyin bölgelerine iletilen bilginin süzülmesinde görev aldığı varsayılmaktadır. Bu yolağın şizofrenide bozulup bozulmadığına dair net bir bilgi yoktur (Şekil 4) (Brisch ve ark., 2014; Stahl, 2015).

Mezolimbuk Yolak	DLPFK'ye Uzanan Mezokortikal Yolak	VMPFK'ye Uzanan Mezokortikal Yolak	Nigrostriatal Yolak	Tuberoinfundibuler Yolak
normal {  FAZLA	normal {  AZ	normal {  AZ	normal {  NORMAL	normal {  NORMAL
 pozitif semtomlar	 bilişsel semtomlar	 afektif semtomlar		
	 (SIGH) negatif semtomlar	 (SIGH) negatif semtomlar		

Şekil 4. Dopaminerjik yolaklar ve şizofrenideki rolleri (Stahl, 2007)

2.6.4.2. Şizofreni Nörobiyolojisinde Glutamaterjik Sistem

Memeli beyin ve omuriliğinde eksitator bir görev üstlendiği düşünölen glutamatın bu rolü 1950'lerde tespit edilmiştir. Santral sinir sisteminin ana eksitator nörotransmitteri olduğu ve postsinaptik yerleşim gösteren iyonotropik reseptörler aracılığı ile bu etkisini gösterdiği de 1970'lerde açıklanmıştır. 1980'lerin sonuna doğru ise glutamatın etkisini metabotropik reseptörler üzerinden de gösterebildiği keşfedilmiştir (Meldrum, 2000).

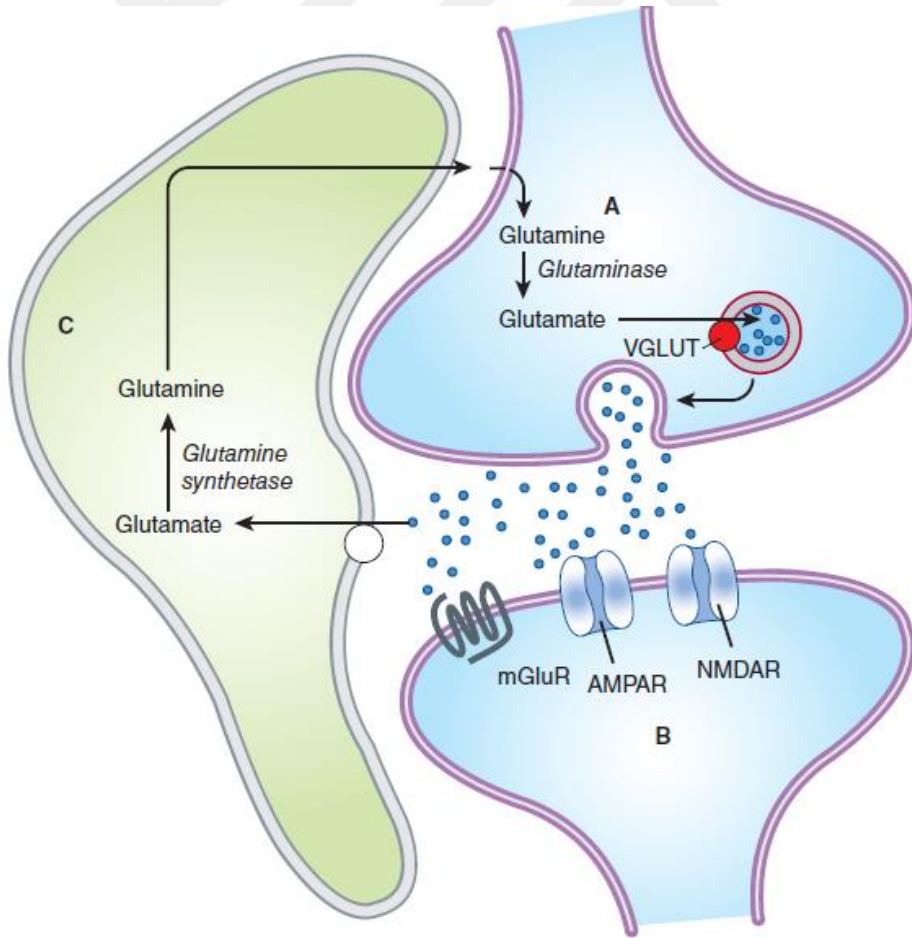
Eksitator sinaptik ileti glutamat vasıtasıyla gerçekleşir. Glutamat eksitator sinaptik veziküllerde çok yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Glutamat sinaptik aralığa kalsiyuma bağımlı eksositoz ile salıverilir. Salıverilmiş olan glutamat postsinaptik glutamat reseptörleri ile etkileşir ve çevredeki glia hücrelerinde bulunan glutamat transporterleri tarafından temizlenir. Glialarda glutamat glutamin sentaz tarafından glutamine dönüştürölür. Daha sonra gliadan salınır ve sinir ucu tarafından alınır. Burada glutaminaz enzimi tarafından yeniden glutamata dönüştürölür. Veziküler glutamat taşıyıcısı tarafından sinaptik veziküller içinde yüksek glutamat konsantrasyonu sağlanır (Meldrum, 2000; Katzung ve ark., 2014; Stahl, 2015; Ganong ve ark., 2019).

Presinaptik aralığa salıverilen glutamat etkisini iyonotropik ya da metabotropik glutamat reseptörlerine bağlanarak gösterir. İyonotropik reseptörler, NMDA (N-metil-D-aspartat), AMPA (α -amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4-propiyonik asit) ve kainik asit'tir. İyonotropik reseptörleri tümü dört alt birimden meydana gelir. Bütün nöronlarda mevcut olan AMPA reseptörleri dört alt birimin birleşmesiyle oluşan heterotetramerdir (GluA1-GluA4). AMPA reseptörlerin çoğu GluA2 alt birimi içerir. AMPA reseptörleri Na^+ ile K^+ 'a geçirgen iken Ca^{+2} 'a geçirgen değildir (Meldrum, 2000; Katzung ve ark., 2014; Stahl, 2015; Ganong ve ark., 2019).

Kâinat reseptörleri AMPA reseptörleri kadar üniform dağılmazlar. AMPA reseptörleri hipokampus, serebellum ve omurilikte yüksek oranda eksprese edilir. Kâinat reseptörleri Na^+ ile K^+ 'a geçirgen iken Ca^{+2} 'a geçirgen değildir (Meldrum, 2000; Katzung ve ark., 2014; Stahl, 2015; Ganong ve ark., 2019).

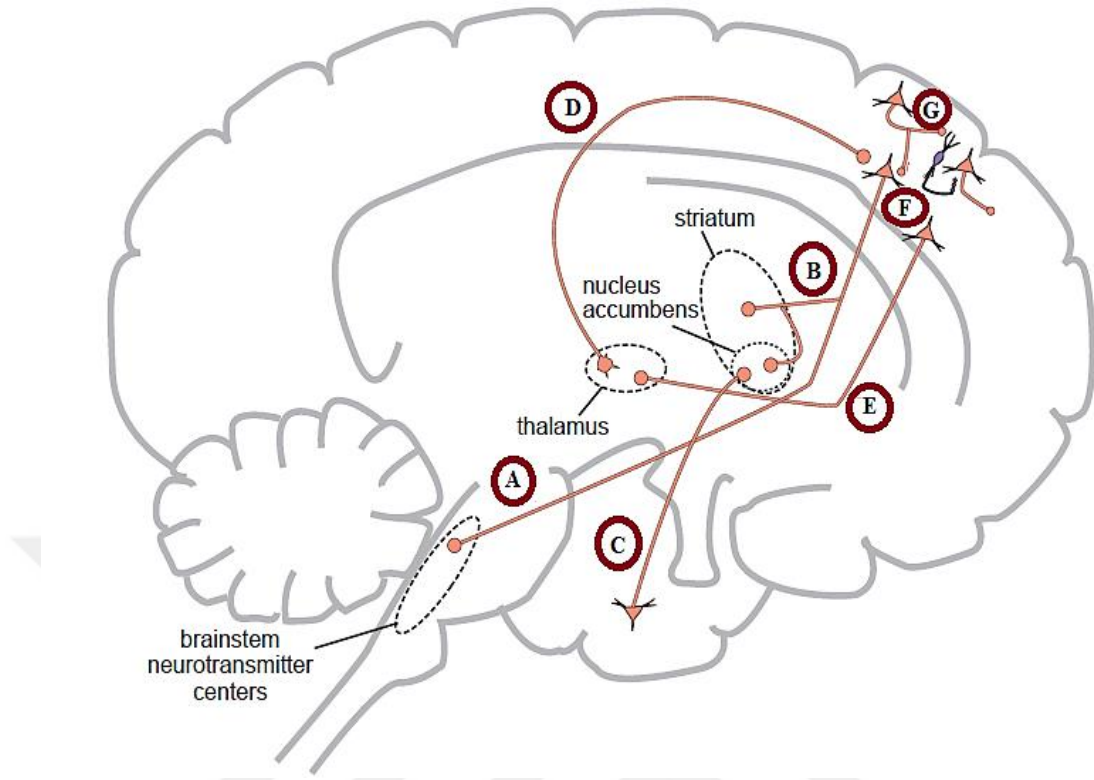
NMDA reseptörleri AMPA reseptörleri gibi yaygın bir şekilde bulunur ve santral sinir sistemindeki nöronların tümünde bulunur. Tüm NMDA reseptörleri GluN1 alt biriminin varlığına gereksinim duyar. Kanal bir veya iki NR2 alt birimi içerir (GluN2A-GluN2D). AMPA ve kâinat reseptörlerinin tersine, tüm NMDA reseptörleri Na^+ ile K^+ 'a geçirgen olduğu gibi Ca^{+2} 'a da yüksek geçirgendir. NMDA reseptör fonksiyonu için glutamatın bağlanması yanısıra ayrı bir yere glisin de bağlanması gerekmektedir. Glisin bağlanma yeri ortamda mevcut olan glisin ile doyurulmuş olduğu için glisin bağlanmasının fizyolojik rolü net değildir. İstirahat membran potansiyelinde AMPA ve kâinat reseptör aktivasyonu kanalın açılmasına sebep olurken NMDA reseptör aktivasyonu kanalı açmaz. Bunun sebebi, NMDA kanalının ekstraselüler Mg^{+2} tarafından voltaja bağımlı şekilde bloke edilmesidir. Sinapsın yoğun aktivasyonunda ya da komşu sinapslar tarafından aktivasyonunda olduğu gibi, nöron güçlü bir şekilde depolarize edildiğinde, Mg^{+2} kovulur ve kanal açılır. Bunun için NMDA reseptör kanalının açılabilmesi için glutamat reseptöre bağlanmalı ve membran depolarize edilmelidir. Kanalın açılmasına eşlik eden hücre içi Ca^{+2} artışı, sinaptik güçte uzun süreli bir artışa neden olur ve bu durum uzun süreli potansiyalizasyon olarak adlandırılır. Bu durum saatlerce ve hatta günlerce sürebilir ve genellikle öğrenme ve belleğin altında yatan önemli bir hücresel mekanizma olduğu düşünülmektedir (Meldrum, 2000; Katzung ve ark., 2014; Stahl, 2015; Ganong ve ark., 2019).

Metabotropik glutamat reseptörleri, G proteini ile kenetli reseptörlerdir. Metabotropik reseptörleri (MGluR1-MGluR8) üç grupta incelenir (I,II,III). Grup I reseptörler postsinaptik yerleşim gösterir ve nonselektif bir katyon kanalını aktive ederek nöronal eksitasyona sebep olduğu düşünülmektedir. Bu reseptörler fosfolipaz C'yi aktive ederek inositol trifosfat aracılı hücre içi Ca^{+2} salımını sağlarlar. Grup II ve III reseptörler ise presinaptik sinir uçlarında yerleşim gösterir ve inhibitör otoresptörler olarak görev yaparlar. Bu reseptörlerin aktivasyonu Ca^{+2} kanallarının inhibisyonuna ve bunun sonucunda transmitter salımının inhibisyonuna neden olur. Bu reseptörler, sadece sinapsın yinelenen stimülasyonu esnasında glutamat konsantrasyonlarının yüksek düzeylere eriştiği durumlarda aktive edilir. Bu reseptörlerin aktivasyonu adenilil siklaz inhibisyonuna ve cAMP üretiminin azalmasına yol açar (Şekil 5, Meldrum, 2000; Katzung ve ark., 2014; Stahl, 2015; Ganong ve ark., 2019).



Şekil 5. Glutamat sentezi ve reseptörleri (Katzung ve ark., 2014)

Son yıllarda glutamatın şizofreni patofizyolojisinde anahtar bir rol oynadığı düşünülmektedir. Çünkü dopaminerjik yollar üzerinde glutamatın düzenleyici rolü olduğu aydınlatılmış durumdadır. Glutamat şizofreni için geliştirilen tedavilerde yeni ve önemli bir psikofarmakolojik hedeftir. Yapılan araştırmalar NMDA reseptör aracılı glutamat iletimindeki azalmanın şizofreni patolojisi ile sonuçlanabileceğini göstermiştir (Moghaddam, 2003; Olney ve Farber, 1995). Bu teori NMDA reseptörünün non-kompetitif inhibitörü olan PCP ve ketamin'in şizofreni hastalarında psikoza ve kognitif bozukluğu alevlendirmesi ile kanıtlanmıştır (Javitt ve Zukin, 1991). Ayrıca PCP ve MK-801'in kemirgenlerde ve primatlarda akut uygulanması lokomotor aktiviteyi artırırken akut veya kronik olarak uygulanması ise kognitif bozukluklara yol açar. Postmortem araştırmalar prefrontal korteks ve hipokampus gibi çeşitli beyin bölgelerinde başta NMDA reseptörleri olmak üzere glutamat reseptörlerinin ekspresyonlarındaki azalmayı tespit etmiştir (Harrison ve ark., 2003). NMDA reseptör agonistlerinin akut uygulanması sonucu deney hayvanlarında gözlenen psikoz benzeri davranışlar, kronik uygulanması sonucu ise negatif ve kognitif semptomlara benzer davranışların ortaya çıkması bu hipotezi destekleyen verilerdir (Neill ve ark., 2014). Bu bilgiler ışığında şizofreni patofizyolojisinde bir NMDA reseptör hipofonksiyonu olduğu kabul edilmiş ve bu bilgilerin dopamin hipotezini tamamladığı düşünülmektedir. Buna göre korteksin çeşitli bölgelerinden beynin orta ve uç bölgelerine uzanan glutamaterjik yollar, ventral tegmental alanlardan beynin çeşitli bölgelerine uzanan dopaminerjik nöronların aktivitesini düzenlemektedir. Bu durumu açıklayan 5 glutamaterjik yolağın varlığı bilinmektedir (Şekil 6) (Meldrum, 2000; Katzung ve ark., 2014; Stahl, 2015; Ganong ve ark., 2019).



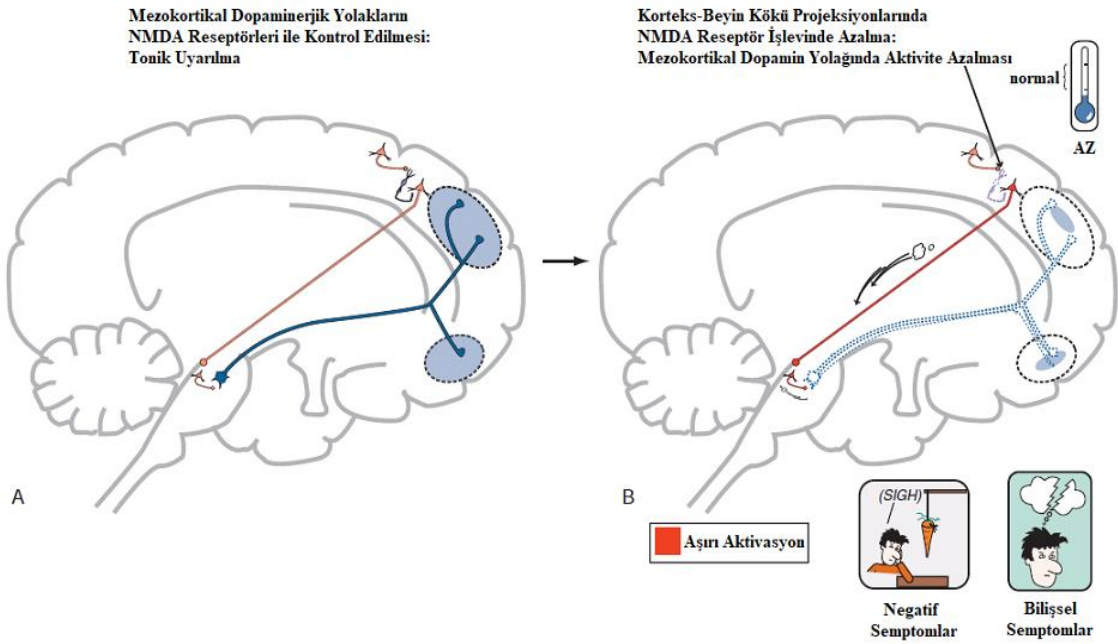
Şekil 6. Beyindeki beş ana glutamat yolağı. (a) korteks-beyin sapı glutamat yolağı, (b) kortiko-striatal glutamat yolağı, (c) talamo-kortikal glutamat yolağı, (d) kortiko- talamik glutamat yolağı, (e) kortiko-kortikal glutamat yolağı (Stahl, 2007)

Korteks-beyin sapı glutamat yolağı: Bir glutamaterjik yolak çoğunlukla 5. katmanda bulunan kortikal piramidal nöronlardan beyin sapındaki nörotransmitter merkezlerine, serotonin için rapheye, dopamin için ventral tegmental alana ve substansia nigraya, norepinefrin için lokus seruleusa uzanır. Bu yolak korteks-beyin sapı-glutamat yolağıdır. Bu yolak nörotransmitter salıverilmesinin ana düzenleyicisidir. Bu inici korteks-beyin sapı-glutamat yolağı mezolimbik dopaminerjik yolak üzerinde fren görevi yapar. Fren görevini ise ventral tegmental alandaki inhibitör GABA aranöronlar üzerinden dopaminerjik nöronlarla haberleşerek gerçekleştirir. Böylece mezolimbik yolakta dopamin salımı üzerine tonik bir baskı oluşur (Schwartz ve ark., 2012; Stahl, 2015).

Şizofreni için önemli olan hipotezlerden biri bu yolaktaki NMDA reseptörleri ile ilgilidir. NMDA reseptör antagonisti PCP gibi bir maddeyle bu reseptörün işlevi sağlıklı bireylerde inhibe edildiği zaman şizofreninin pozitif semptomlarına benzeyen bir tablo oluşur ve sağlıklı bireylerde halüsinasyon ve delüzyonu içeren psikotik bir durum meydana gelir. Aynı durum NMDA reseptör antagonisti ketamin ile de gözlenir (Schwartz ve ark., 2012; Stahl, 2015).

ve mezokortikal dopamin nöronları adını alan ventral tegmental alandaki dopaminerjik nöronlarla direkt sinaps yapar. Bu durum korteks-beyin sapı glutamat nöronlarının mezolimbik dopamin nöronlarını aracı GABA nöronları üzerinden kontrol etmesinden farklıdır. Korteks-beyin sapı glutamat nöronları normalde mezokortikal dopaminerjik nöronların etkinliğini artırmakta ve onları tonik olarak uyarmaktadır (Schwartz ve ark., 2012; Stahl, 2015).

Bu nöronal aktivitenin sonucunda korteks-beyin sapı glutamat nöronlarının mezokortikal dopaminerjik nöronlarla sinaps yaptığı noktada NMDA reseptör aktivitesinde azalma olursa dopaminerjik nöronlar uyarıcı kaynaklarından mahrum kalıp hipoaktif hale gelirler. Bu durum varsayımsal olarak mezokortikal nöronların neden hipoaktif olduğunu ve kognitif, negatif ve afektif semptomlarla ilişkisini açıklamaktadır (Şekil 8) (Schwartz ve ark., 2012; Stahl, 2015).



Şekil 8. Şizofreninin negatif ve kognitif semptomlarının açıklanması için NMDA reseptör hipofonksiyonu hipotezi (Stahl, 2007)

Kortiko-striatal glutamat yolağı: Piramidal nöronlardan striatuma uzanan glutamaterjik çıktılardan kaynak alan ikinci inen yolak kortiko-striatal glutamat yolağı olarak adlandırılır. Serebral korteksin beşinci katmanında bulunan piramidal nöronlardan kaynaklanan kortiko-striatal yolak, beynin davranışsal ve işlevsel çıktılarında motor rol

oynayan kortiko-striato-talamo-kortikal döngülerin ilk dalıdır. Normalde striatuma uzanan kortiko-striatal glutamaterjik nöronlar striatumdaki GABAerjik nöronlarda sonlanır. GABAerjik nöronlar ise daha sonra talamusa uzanır ve talamustaki GABAerjik nöronlar, bir tür duyuşal filtre oluşturmak suretiyle talamustan geçip kortekse giden kortikal bilgi işleme süreçlerinde karışıklık veya yük oluşturabilecek aşırı duyuşal trafiği önlemiş olur. Dopamin, kortiko-striato-talamo-kortikal döngüsünde, talamusa projeksiyon yapan GABAerjik nöronları baskılayarak, talamik filtrenin etkinliğini azaltmaktadır. Dopaminin bu etkisi striatuma giden kortiko-striatal glutamat uzantılarından kaynaklanan uyarıcı girdilerin etkisine zıt yöndedir (Schwartz ve ark., 2012; Stahl, 2015).

Talamo-kortikal glutamat yolakları: Glutamatın çıkan yolaklarından biri, talamustan başlayarak piramidal nöronları innerve eden ve talamo-kortikal yolak olarak adlandırılan yolaktır. Bu yolak, kortiko-striato-talamo-kortikal döngüsünün talamustan kortekse çıkan dalını oluşturmaktadır ve sadece kortikal motoru oluşturan orijinal piramidal nöronlara, kortiko-striato-talamo-kortikal döngüsünde gerçekleşen bilgi işleme sürecine ilişkin geri bildirim sağlamakla kalmayıp, aynı zamanda korteks boyunca diğer piramidal nöronlara ve bunların kortiko-striato-talamo-kortikal döngülerine dağılan girdisini de sağlamaktadır. Sağlıklı çalışan talamik filtre, talamustan kortekse aşırı miktarda duyuşal girdi ulaşmasını önleyerek, bilgi işleme sürecinin düzenli bir biçimde gerçekleştirilebilmesini sağlamaktadır. İnen korteks-beyin sapı glutamat yolaklarının ventral tegmental alanda NMDA reseptörlerinin azalması durumunda, mesolimbik dopaminerjik aktivitede aşırı artış meydana gelmektedir. Buna bağlı olarak şizofreninin pozitif semptomları görülür. Dopaminerjik aktivite artışı, talamik filtrelemeyi azaltarak talamusa aşırı miktarda duyuşal girdinin ulaşmasına izin vermektedir. Bunun sonucunda, bu girdilerin, çıkan talamo-kortikal nöronlar aracılığıyla da korteks tarafından alınmasına sebep olmaktadır. Bunun yanısıra inen korteks-beyin sapı-glutamat yolaklarındaki NMDA reseptörlerinde işlev azalması da gözlenir. Böylece, talamik filtreyi oluşturan GABAerjik nöronlar üzerindeki uyarıcı etkisi azalır. Mezolimbik nöronlardan kaynaklanan aşırı dopamin etkisiyle talamik filtrenin bozulması birleşince, kortekse aşırı miktarda ve karmakarışık bir şekilde bilgi sızmaya başlar. Bu durum, kortikal düzeyde kendini halüsinasyonlar olarak gösterebileceği gibi, aynı zamanda şizofrenin kognitif,

afektif ve diğer kortikal semptomlarının ve negatif semptomlarının da sebebi olabilir (Coyle, 2006; Schwartz ve ark., 2012; Stahl, 2015).

Kortiko-talamik glutamat yolları: İnen glutamaterjik yolların üçüncüsü büyük oranda korteksin altıncı katmanındaki nöronlardan kaynaklanan, talamusa doğru uzanarak, buraya duysal veya diğer türlerdeki girdileri sağladığı düşünülen kortiko-talamik yoldur. Kortiko-talamik yolak, glutamaterjik nöronlar aracılığıyla talamusa gelen bir kısım duysal girdi ile temsil edilmektedir. Bu düzeydeki NMDA reseptör işlevinde azalma, doğrudan talamik filtrede aşırı duysal yüklenme ve kortikal glutamaterjik girdilerde bozukluk oluşturup kortekse ulaşan bilgide karmaşaya neden olabilir (Coyle, 2006; Schwartz ve ark., 2012; Stahl, 2015).

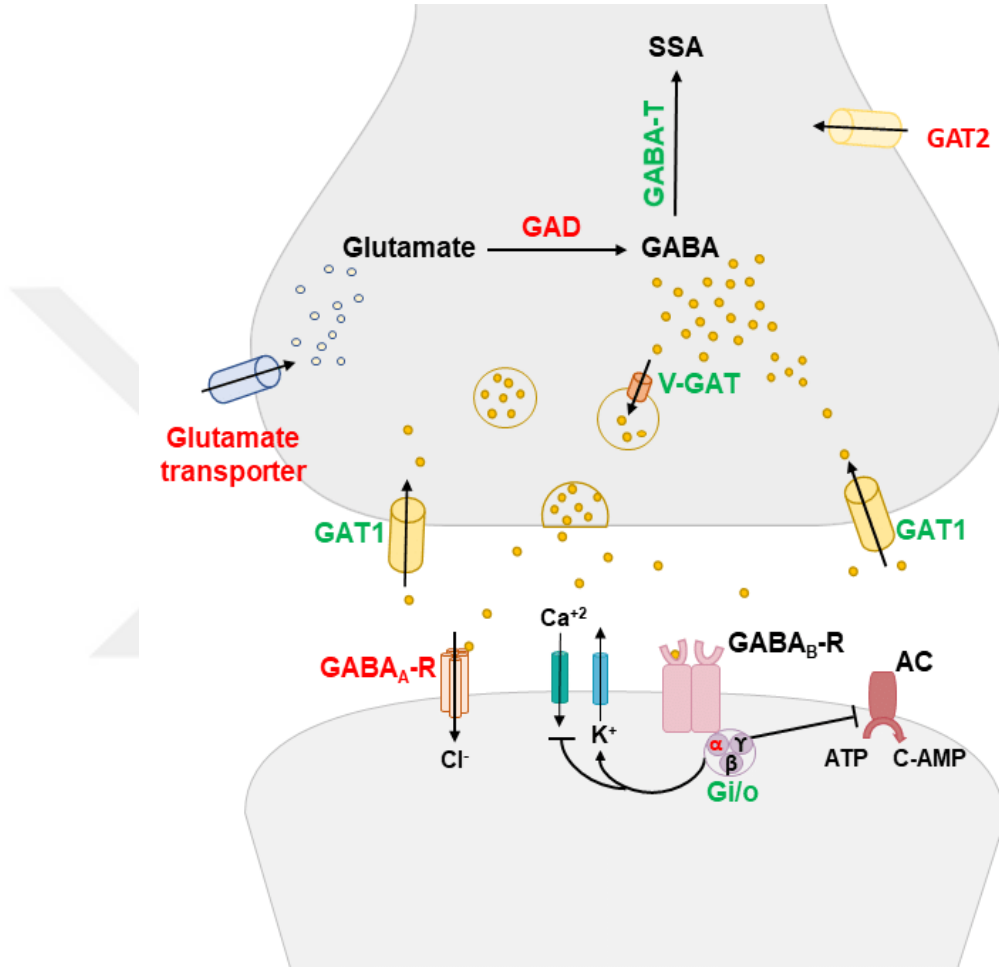
Kortiko-kortikal glutamat yolları: piramidal bir nöron, bir diğer piramidal nöronla glutamat vasıtasıyla iletişim kurar. Bu nöronlardan kaynaklanan yollar kortiko-kortikal glutamaterjik yolak olarak adlandırılır. Korteksteki piramidal nöronlar hem ileriye hem de geriye doğru iletişimlerinde glutamati kullanırlar; sadece diğer piramidal nöronlara bilgi iletmeyi değil, aynı zamanda onlardan bilgi almayı da glutamat aracılığıyla gerçekleştirirler. Kortiko-kortikal glutamat yolağının, korteksin kendi içerisinde haberleşme ve koordinasyonundan sorumlu olduğu varsayılmaktadır (Coyle, 2006; Schwartz ve ark., 2012; Stahl, 2015).

2.6.4.3. Şizofreni Nörobijolojisinde GABAerjik Sistem

GABA beyindeki temel inhibitör nörotransmitter olup hem presinaptik hem de postsinaptik inhibisyona aracılık eder. Vücut sıvılarında β -aminobütirat olarak bulunan GABA, beyin birçok kısmında sinir uçlarında bulunan glutamat dekarboksilaz (GAD) enzimi tarafından glutamatın dekarboksilasyonu ile oluşturulur. GABA, esasen sitrik asit döngüsünde süksinik semialdehide ve sonrasında süksinat transminasyon ile metabolize edilir. Transaminasyonu katalize eden enzim GABA-T'dir. Ayrıca GABA, GABA taşıyıcı protein yoluyla aktif olarak geri alınır. Veziküler GABA taşıyıcı protein GABA ve glisini veziküllere aktarır (Katzung ve ark., 2014; Stahl, 2015; Ganong ve ark., 2019).

GABA_A, GABA_B ve GABA_C olmak üzere 3 tip GABA reseptör alt tipi tespit edilmiştir. GABA_A ve GABA_C reseptörleri iyonotropik reseptörlerdir ve aktivasyonları hızlı inhibitör postsinaptik potansiyellere aracılık eden Cl⁻ iyonlarının sinir hücrelerine girişini

sağlar. GABA_B reseptörleri, hücre içine K⁺ ve Ca²⁺ girişini değiştirmek üzere G-proteinleri yoluyla bağlanan G protein kenetli reseptörlere örnektir. G_i bir K kanalını açmak için adenilil siklazı inhibe eder ve G_o hücre içine Ca²⁺ girişini inhibe eder veya geciktirir (Şekil 9) (Katzung ve ark., 2014; Stahl, 2015; Ganong ve ark., 2019).



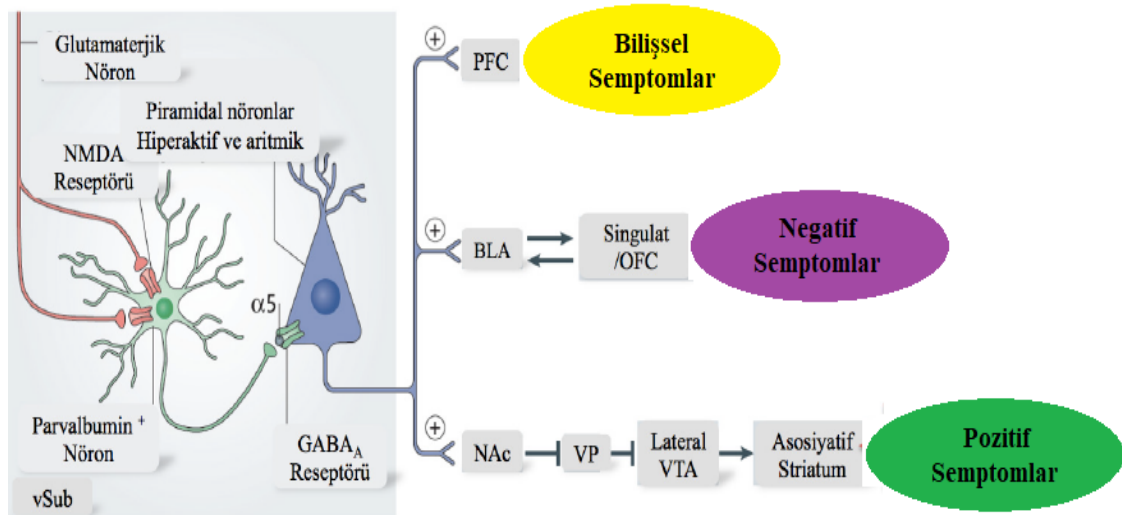
Şekil 9. GABA sentezi ve reseptörleri (Katzung ve ark., 2014)

Postmortem araştırmalar göstermiştir ki prefrontal kortekste GABA sentezinin en önemli bileşeni olan glutamik asit dekarboksilazın (GAD) gen düzeyindeki ekspresyonu azalmıştır (Lewis ve ark., 2005). Bunun yanısıra GABA sentezindeki azalmaya karşılık olası bir kompensatuar mekanizmayla GABA_A reseptör sayısında bir artış meydana gelmiştir (Jarskog ve ark., 2007). Ayrıca bazı araştırmalarda prefrontal korteks ve hipokampusta parvalbümin pozitif GABA_A reseptörli ara nöronlarda bir azalma olduğu gösterilmiştir (Heckers ve Konradi, 2015; Lewis ve ark., 2012). Şizofreni

nöropatolojisindeki bu değişikliklerle birlikte nöronal senkronizasyon bozuklukları görülür ve sonuçta çalışan bellekte hatalar gözlenir (Lewis ve Gonzalez-Burgos, 2006).

Şizofrenili bireylerde fonksiyonel bozukluğun en yoğun gözlemlendiği dokulardan biri hipokampustur. Yapılan araştırmalarda şizofrenide hipokampusun işlevlerinde anormallikler olduğu belirlenmiş ve bu durumun şizofreni de gözlenen pozitif, negatif ve kognitif semptomların sebebi olabileceği düşünülmüştür (Heckers ve Konradi, 2015). Hipokampusun yaklaşık %90'ı glutamaterjik piramidal hücrelerden meydana gelmektedir. Yüksek bazal ateşlenme oranına sahip olan bu glutamaterjik nöronlar hem hipokampus iç bölgelerini hem de ventral tegmental alan gibi beynin diğer hedef bölgelerini uyararak normal fizyolojik fonksiyonların gerçekleşmesini sağlamaktadır. Hipokampusun büyük bir bölümünün eksitator glutamaterjik nöronlardan meydana gelmesine rağmen bu dokunun %10'luk kısmını oluşturan ve inhibitör etkili olan GABAerjik ara nöronlar sayesinde glutamaterjik nöronlarla eksitator-inhibitör dengenin kurulması sağlanır. Glutamaterjik nöronların fonksiyonları GABAerjik ara nöronlar tarafından düzenlenerek glutamaterjik ateşlemenin belirli bir ahenk ile çalışması sağlanır. Hipokampustaki nöronal ağ belirli bir uyum içerisinde çalışırsa bu durum sağlıklı bir şekilde yürütülen yüksek zihinsel fonksiyonla sonuçlanır (Heckers ve Konradi, 2015).

Hipokampusta GABAerjik ara nöronlarda oluşabilecek bir problem neticesinde bu nöronların eksitator piramidal nöronların aktivitesini baskılayamayacağı varsayılmaktadır. Eksitator piramidal nöronlarda meydana gelen aktivite artışı hipokampusun hiperaktif hale geçmesiyle sonuçlanır. Hiperaktif hipokampustan çıkan glutamaterjik nöronlarında hem hipokampus içi hem de diğer dokuları aşırı uyarması beklenir ve bunun sonucunda şizofreninin pozitif, negatif ve kognitif semptomlarının oluştuğu düşünülmektedir (Şekil 11) (Grace, 2016).



Şekil 10. GABAerjik yollar ve şizofreni semptomları (Grace, 2016).

Kalsiyum bağlayan bir protein olan parvalbumini içeren GABAerjik ara nöronlar hipokampustaki tüm GABAerjik nöronların %20'sini oluşturur. Bu ara nöronlar bilginin geçici şifrelenmesi ve yeniden elde edilmesinde önemli rol oynarlar. Yapılan araştırmalarda şizofreni hastalarının hipokampuslarında total nöron sayısında belirgin bir değişiklik yok iken piramidal olmayan GABAerjik ara nöronların sayısında bir azalma söz konusudur (Heckers ve Konradi, 2015). GABA sentezinden sorumlu olan glutamat dekarboksilaz (GAD) enziminin iki farklı izoformu vardır ve bunlar GAD65 ve GAD67'dir. Şizofreni hastalarının hipokampusunda bu iki parametrede azalma olduğu tespit edilmiştir (Heckers ve ark., 2002). Bunun yanısıra bazı araştırmalar şizofrenide parvalbumin içeren ara nöronların sayısında da bir azalma olduğunu göstermiştir (Konradi ve ark., 2011; Zhang ve Reynolds, 2002). Birçok araştırmada kemirgenlerde PCP, MK-801 gibi NMDA reseptör antagonisti uygulamasının hipokampusta parvalbumin içeren GABAerjik nöron kayıplarına yol açtığı bildirilmiştir. Ayrıca kemirgenlerde PCP, MK-801 gibi NMDA reseptör antagonisti uygulamasının hipokampusta GAD65 ve GAD67 ekspresyonlarında azalmalara sebep olduğu bildirilmiştir (Abdul-Monim ve ark., 2007; Braun ve ark., 2007; Jenkins ve ark., 2008; Jenkins ve ark., 2010). Tüm bu bilgiler GABAerjik sistemde oluşan hasarın şizofreni nörobiyolojisinde önemli bir rol oynadığını ayrıca beyinde GABAerjik aktivitenin bir göstergesi olan GAD65, GAD67 ve parvalbumin miktarındaki azalmanın şizofreninin tekrar edilebilir bulguları arasında yer aldığını göstermektedir (Heckers ve Konradi, 2015).

2.6.4.4. Şizofreni Nörobiyolojisinde Kolinerjik Sistem

Alfa-7-nikotinik kolinerjik reseptörlerin, şizofreni hastalarında duyuşal süzme disfonksiyonunun ailesel aktarımı ile ilişkili olabileceğı düşünölmüştür. Şizofreni hastalarındaki öğrenme etkinliğı ve doğruluğı ile ilgili sorunların alfa-7-nikotinik kolinerjik reseptörlerdeki bozukluklardan kaynaklanabileceğı düşünölmektedir. Bunun yanı sıra alfa-7-nikotinik kolinerjik reseptörlerdeki bozukluk delüzyonal düşünme ve sosyal geri çekilmeye neden olabilir. Ayrıca şizofreni hastalarında sigara kullanım oranının fazla olması alfa-7-nikotinik kolinerjik reseptörlerin aktive edilebilmesi için gerekli olan yüksek nikotin konsantrasyonu ile ve reseptörlerin hızlı duyarsızlaşması ile de uyum göstermektedir. Bu sebepten dolayı alfa-7-nikotinik kolinerjik reseptörlerle ilgili olarak şizofrenideki kognitif işlevleri artırmayı hedefleyen birçok hipotez ortaya atılmıştır. Doğal bir alkaloid derivasyonu ve alfa-7-nikotinik kolinerjik reseptör parsiyel agonisti olan DMXB-A, şizofreni hastalarındaki kognitif semptomlar üzerine olumlu sonuçları vermiştir. Alfa-7-nikotinik kolinerjik reseptör agonisti olan ABT089, MEM3454, SSR180711 için testler devam etmektedir (Stahl, 2015).

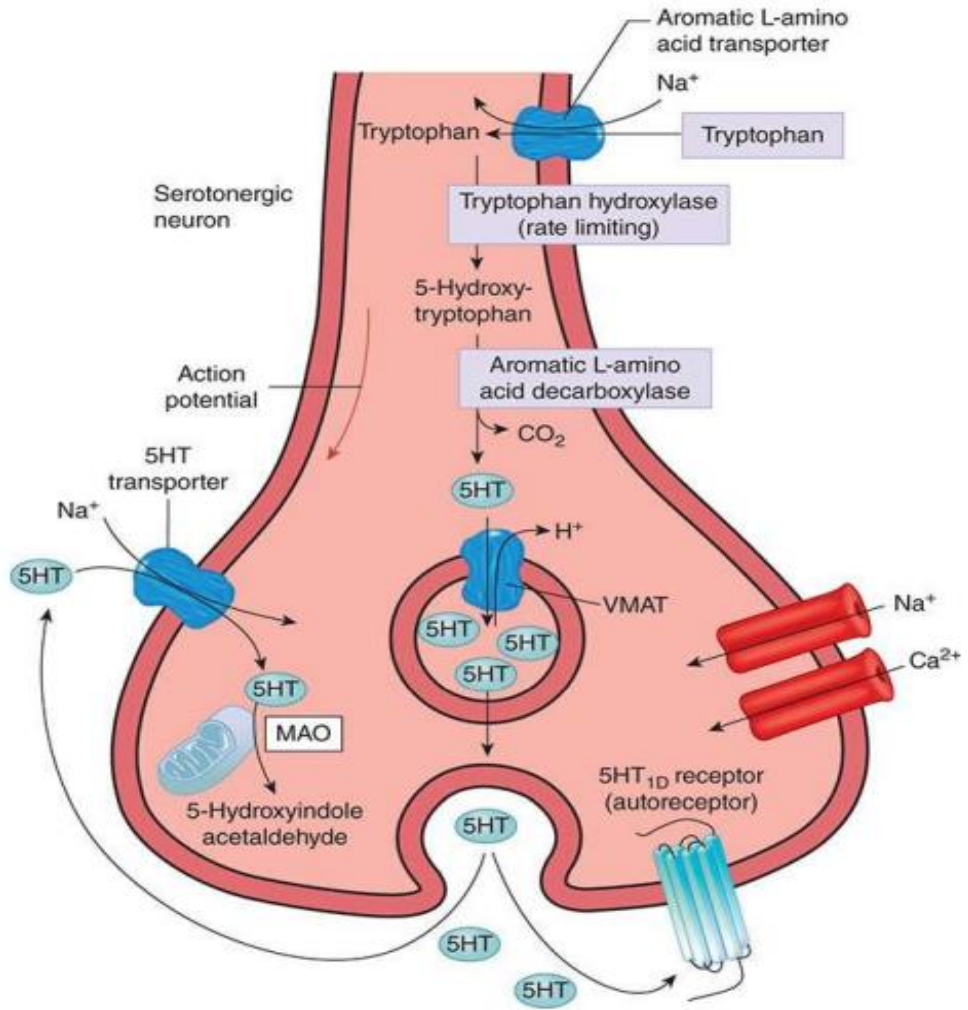
Muskarinik-1 (M₁) reseptör antagonizması gösteren antipsikotiklerin sedasyonda ve kognitif bozukluklarda olumlu sonuçlar gösterdiği bildirilmiştir. Bununla birlikte bir muskarinik-1 reseptör agonistinin şizofrenideki ve diğer kognitif bozukluklardaki etkilerinin değerlendirilmesi düşünölmüştür. Muskarinik reseptör antagonisti olan klozapinin metaboliti olan ACP104, M₁ agonistidir ve bir dopamin parsiyel agonisti olması da muhtemeldir. ACP104 ile yapılan şizofreni çalışmaları devam etmektedir (Stahl, 2015).

2.6.4.5. Şizofreni Nörobiyolojisinde Serotonerjik Sistem

5-hidroksitriptamin yani serotonin en yüksek konsantrasyonlarda kan trombositlerinde, enterokromaffin hücrelerinde ve myenterik pleksusta mevcuttur. Ayrıca hipotalamus, limbik sistem, neokorteks, serebellum ve omurilik dahil merkezi sinir sisteminin geniş bir kısmına uzantı yapan beyin sapı içerisindeki orta hat Rafe çekirdeklerinde de bulunur (Katzung ve ark., 2014; Stahl, 2015; Ganong ve ark., 2019).

Serotonin, essansiyel aminoasid olan triptofandan sentezlenir. Triptofan triptofan hidroksilaz tarafından 5-hidroksitriptofana çevrilir ve hız kısıtlayıcı bir basamaktır. 5-

hidroksitriptofan aromatik L-aminoasit dekarboksilaz ile serotonine çevrilir. Serotonin, veziküler monoamin taşıyıcı protein ile taşınır. Salgılanan serotoninin çoğu selektif serotonin taşıyıcı protein ile yeniden yakalanır. Serotonin sinir terminaline geri döndüğünde veziküllere alınabilir veya 5-hidroksiindolasetik asit oluşturmak üzere MAO tarafından inaktive edilir (Şekil 11) (Katzung ve ark., 2014; Stahl, 2015; Ganong ve ark., 2019).



Şekil 11. Serotonin sentezi, yıkımı ve reseptörleri (Katzung ve ark., 2014)

Şizofreninin serotonerjik sistem ile ilgili olabileceğini iddia eden ve 1950’li yıllarda ortaya atılan şizofrenide serotonin hipotezi halüsinojen bir madde olan LSD’nin serotonin vasıtasıyla etki etmesi esasına dayanmaktadır (Uzbay, 2009). 1962’li yıllarda Wolley tarafından yapılan çalışmalarda beyin serotonin düzeylerindeki artışın çeşitli psikotik durumları şiddetlendirebileceği ile ilgili görüşler mevcuttur. Şizofreni hastalarında

serotonin antagonisti olan sinanserinin ve metiserjidi gibi ilaçlarla yapılan tedaviler sonucunda herhangi bir terapötik yarar sağlanmazken psikotik belirtiler daha da şiddetlenebilmektedir. Bu çelişkili sonuçların ardından 1970'li yıllarda ortaya atılan ve günümüzde hala önemini koruyan şizofrenide dopamin hipotezi gündeme gelmiştir. Fakat sonraki yıllarda bu ajanların serotonerjik reseptörler üzerinde LSD tipi karma agonist-antagonist etki gösterdiği anlaşılmış ve bu çelişkili sonuçların bu durumdan kaynaklandığı anlaşılmıştır (Baumeister ve Hawkins, 2004). Şizofreni hastalarında yapılan postmortem çalışmalarda beynin çeşitli bölgelerinde serotonin düzeylerinin farklı olması, serotonerjik nöronların yapı ve fonksiyonlarındaki farklılıklar ve serotonin reseptörlerinin farklı izotiplerinin saptanmasıyla durum daha karmaşık bir hal almıştır (Kırlı ve Yargıcı, 1996). Serotonerjik sistem beyinde yaygın dağılım göstermektedir. Serotonin hipotezi ile ilgili yapılan çalışmalarda en sık rastlanan bilgiler neticesinde subkortikal bölgede serotonerjik fonksiyonun artması ve antagonizması pozitif semptomların fizyopatolojisi ve tedavisi ile ilişkilendirilirken, prefrontal kortekste serotonerjik aktivitenin azalması ve agonizması ise negatif semptomların fizyopatolojisi ve tedavisi ile ilişkilendirilmiştir (Quednow ve ark., 2009). Atipik antipsikotiklerin önemli bir kısmının serotonerjik reseptörler üzerine antagonistik/parsiyel agonistik etki etmeleri nedeniyle serotoninin şizofreni fizyopatolojisindeki rolü üzerine çalışmalar hız kazanmıştır. Serotonin agonisti olan LSD'nin şizofreni de gözlenen psikoz benzeri etkilere yol açtığı ancak şizofreninin diğer semptomlarına nadiren sebep olduğu saptanmıştır. Serotonin agonisti olan m-klorofenilpiperazin ile yapılan bir çalışma bu ajanın tek doz uygulamasının anksiyete, vücut sıcaklığında artış, plazma kortizol düzeyinde artış ile sonuçlandığını fakat psikoz semptomlarını meydana getirmediğini göstermiştir (Steeds ve ark., 2015). Serotonin depoları üzerine boşaltıcı bir etki gösteren fenfluramin ile yapılan çalışmada şizofreninin negatif semptomları düzelmiştir ve bu durumdan hareketle potent ve selektif 5-HT₂ antagonistlerinin şizofreninin negatif semptomları üzerine etkili olabileceği düşünülmüştür. Serotonin antagonisti olan ritanserinin ile yapılan çalışmada şizofreninin negatif semptomlarında tespit edilen düzelmeler bu düşüncüyü desteklemiştir (Mita ve ark., 1986). Ancak dopamin düzeylerinde artışa neden L-Dopa ve amfetamininde şizofreninin negatif semptomlarında düzelme sağlanması, bu semptomların dopamin düzeylerindeki azalmaya da bağlanabileceğini düşündürmüştür. Tüm bu durumlar göz önüne alındığı zaman

serotonin şizofreni patofizyolojisi ve tedavisindeki yerinin dopaminerjik sistemi düzenlemesiyle ilgili olabileceği saptanmıştır (Abi-Dargham ve ark., 1997).

Serotonin reseptörleri; 5-HT₁, 5HT₂, 5-HT₃, 5HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ ve 5-HT₇'dir. 5-HT₃ hariç diğerleri G protein kenetli reseptörleridir ve adenilil siklazı veya fosfolipaz C'yi etkiler. 5-HT₁ reseptörlerinin alt tipleri 5-HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5HT_{1E} ve 5-HT_{1F}'dir. 5HT₂ reseptörlerinin alt tipleri 5-HT_{2A}, 5HT_{2B} ve 5-HT_{2C}'dir. 5-HT₅ reseptörlerinin alt tipleri ise 5HT_{5A} ve 5-HT_{5B}'dir. 5-HT_{1A}, 5HT_{1B} ve 5-HT_{1D} reseptörleri presinaptiktir. 5-HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ ve 5-HT₇ reseptörleri ise postsinaptiktir (Katzung ve ark., 2014; Stahl, 2015; Ganong ve ark., 2019).

5-HT₁ Reseptörleri: Serotonin reseptör ailesinin en geniş alt grubunu oluşturan 5-HT₁ reseptörlerinin insanda 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F} olmak üzere 5 alt tipi saptanmıştır (Dean ve ark., 2006). 5-HT₁ reseptör grubu içerisinde üzerinde en çok durulan 5-HT_{1A} reseptörleri olmuştur. Limbik sistemde yoğun bir şekilde bulunan 5-HT_{1A} reseptörleri otoreseptör görevi üstlenmektedir. Postsinaptik yerleşim gösteren 5-HT_{1A} reseptörleri kortikal piramidal nöronların inhibisyonuna yol açar. Yapılan çalışmalarda bu durumun hormonları, kognitif işlevleri, depresyonu ve anksiyeteyi düzenlediği düşünülmektedir. Depresyon ve anksiyete tedavisinde kontrolün sağlanması için 5-HT_{1A} reseptörlerinin kritik bir rol üstlendiği düşünülmektedir. Bunun yanısıra 5-HT_{1A} reseptörlerinin aracılık ettiği bir yolak üzerinden prefrontal korteksten dopamin salımının arttığı bildirilmiştir (Algül ve ark., 2010). 5-HT_{1A} reseptörleri serotonin nöronlarının somatodentridik alanında yerleşim gösterirken, otoreseptör olarak rol oynamaktadır ve serotonin salımını bloke etmektedir. Serotonin 5-HT_{1A} reseptörlerine bağlanır ve serotonin salımını inhibe ederse, dopamin nöronları üzerinde yerleşim gösteren postsinaptik 5-HT_{2A} reseptörleri aktive olamaz, bu durum sonucunda dopamin nöronları inhibe olma yeteneklerini kaybeder (disinhibisyon) ve böylece dopamin salımı artmaktadır. Şizofreni hastalarında gözlenen kognitif, affektif ve negatif semptomların atipik antipsikotiklere bağlı bir şekilde düzelme göstermesinin nedeni de bu durumdur. Bunun yanısıra 5-HT_{1A} agonizması glutamat salımını azaltır, bunun sonucunda mezolimbik yolakta dopamin salımı azalır ve dolaylı yoldan şizofreninin pozitif semptomlarında da azalma gözlenir (Stahl, 2015). Şizofreni hastalarında meydana gelen kognitif semptomlardan 5-HT_{1A}'nın sorumlu tutulduğu birçok çalışma bulunmaktadır.

Ayrıca yapılan genetik araştırmalarda şizofreni de 5-HT1D VE 5-HT1F reseptörlerinin rol aldığı da saptanmıştır (Dean ve ark., 2006).

5-HT2 Reseptörleri: Serotonin reseptör ailesinin bir diğerk alt tipi 5-HT2 reseptörleridir ve 5-HT2A, 5-HT2B ve 5-HT2C olarak üç alt gruba ayrılır. 5-HT2A ve 5-HT2C reseptörleri neokortekste yaygın bir şekilde bulunurken, periferde ise trombosit ve düz kas hücrelerinde yaygın bir şekilde bulunur. 5-HT2B ise beyinde sınırlı bir dağılım gösterirken daha çok düz kaslarda dağılım göstermektedir. Yapılan çalışmalarda 5-HT2A reseptör alt tipinin farelerde korteksin piramidal nöronlarında, presinaptik aksonlarında ve GABAerjik internöronlarında dağılım gösterdiği saptanmıştır. 5-HT2C reseptör alt tipi ise frontal korteksin internöronlarında dağılım göstermektedir. Yapılan çalışmalar mianserin ve mirtazapin gibi bazı antidepresan ve antipsikotiklerin terapötik etkilerini 5-HT2A ve 5-HT2C reseptörleri üzerinden gösterdiklerini bildirmiştir. Ayrıca yapılan bazı araştırmalar şizofrenide bozulan işlemsel ve kognitif bellek süreçlerinde 5-HT2A reseptörlerinin rol oynadığını göstermektedir. Antipsikotikler şizofreninin pozitif semptomlarına karşı terapötik etkilerini nükleus akkumbensta dopamin iletimini azaltarak gösterirler. 5-HT2C agonistlerinde benzer etkiler gösterdiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda 5-HT2C reseptörlerinin hem dopamin hem noradrenalin salımını düzenlediğı ve obezite, duygudurumu ve kognitif işlevlerde rol oynadığı gösterilmiştir (Algöl ve ark., 2010).

5-HT3 Reseptörleri: Serotonin reseptör ailesinin bir diğerk üyesi olan 5-HT3 reseptörlerinin iki alt tipi tanımlanmıştır ve bunlar 5-HT3A ve 5-HT3B reseptörleridir. Hipokampus, hipotalamus, amigdala, neokorteks ve beyin sapında yerleşim gösteren 5-HT3 reseptörleri, ayrıca periferde ise enterik sinir sisteminde yerleşim göstermektedir. Yapılan çalışmalar 5-HT3 reseptör antagonistlerinin ventral tegmental alanda dopamin nöronlarını inhibe ettiğini göstermektedir. Ayrıca 5-HT3 reseptör agonistleri ile yapılan çalışmalarda bu ilaçların somatodendritik dopamin salımına yol açtığı gösterilmiştir. 5-HT3 reseptörlerinin mezokortikolimbik sistemin düzenlenmesinde önemli rolü vardır. Alkol bağımlılığı olan bireylerin EEG'sinde gözlenen alfa aktiviteden 5-HT3 reseptörlerinin sorumlu tutulabileceğı düşünülmektedir. Ondansetron, granisetron gibi antiemetik olan 5-HT3 reseptör agonistlerinin erken dönem alkolizmin tedavisinde etkili olabileceğı düşünülmektedir. Ayrıca 5-HT3 reseptör agonistlerinin morfin, eroin gibi bağımlılık yapan maddelerin yoksunluk belirtilerinin giderilmesinde de etkili olabileceğı

yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. 5-HT3 reseptörlerinin anksiyete ve kognitif işlevler üzerine olan rolü ise hala araştırılmaktadır (Mikicks ve ark., 2009).

5-HT4 Reseptörleri: Serotonin reseptör ailesinin bir diğer üyesi 5-HT4 reseptörleridir ve birçok izoformu saptanmıştır. Hipokampus, striatum, substantia nigra ve superior kollikulusta dağılım gösteren 5-HT4 reseptörlerinin depresyon, anksiyete ve bipolar bozukluk ile olan ilişkileri araştırılmaya devam etmektedir (Lucas ve ark., 2007).

5-HT5 Reseptörleri: Serotonin reseptör ailesinin bir diğer üyesi olan 5-HT5 reseptörlerinin iki alt tipi tanımlanmıştır ve bunlar 5-HT5A ve 5-HT5B reseptörleridir. Merkezi sinir sisteminde dağılım gösteren 5-HT5 reseptörleri özellikle hipokampus, serebellum, talamus, serebral korteks, amigdala ve bazal gangliyonlarda yaygın dağılım göstermektedir. 5-HT5A reseptörleri sirkadiyen ritimde rol oynarken başta REM dönemi olmakla birlikte uykunun düzenlenmesinde de kritik görev almaktadır. 5-HT5A reseptör geninde meydana gelen bir polimorfizmin şizofreni patofizyolojisinde rol oynayabileceği çeşitli genetik çalışmalarda saptanmıştır (Birkett ve ark., 2000).

5-HT6 Reseptörleri: Serotonin reseptörlerinin bir alt tipi olarak tanımlanmış olan 5-HT6 reseptörleri hipokampus, serebral korteks, nükleus akkumbens ve striatumda yaygın bir dağılım göstermektedir. Ayrıca 5-HT6 reseptörlerine serebral korteks ve hipokampusta serotonerjik nöronlar tarafından innerve edilen GABAerjik nöronlarda da rastlanmıştır ve bu durum göz önüne alındığı zaman 5-HT6 reseptörleri GABAerjik nöronlar vasıtasıyla çeşitli nörotransmitter sistemler ile etkileşebilmektedir. Çeşitli antipsikotik ve antidepresan ilaçla yapılan çalışma bu ilaçların 5-HT6 reseptörleri üzerine etkisi olduğunu göstermiştir. Yapılan çalışmalar monoaminerjik nörotransmisyonu artırma yoluyla 5-HT6 reseptör antagonistlerinin depresyon tedavisinde kullanılabileceğini göstermektedir. Ayrıca 5-HT6 reseptörlerinin uzun dönemli belleğin oluşmasını düzenleyen beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) gibi nörotrofik faktörlerin salımını düzenlediği düşünülmektedir (Hirano ve ark., 2006).

5-HT7 Reseptörleri: Serotonin reseptör ailesinin bir diğer üyesi olan 5-HT7 reseptörlerinin 5-HT7A, 5-HT7B, 5-HT7C ve 5-HT7D olmak üzere dört farklı izoformu tespit edilmiş olmakla birlikte doku dağılımları ve fonksiyonları henüz tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. Fakat 5-HT7 reseptörlerinin öğrenme, hafıza, duygudurumu ve hipokampal aktivite ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar 5-HT7

reseptörlerinin depresyonun fizyopatolojisinde rol alabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte yapılan bir çalışma da amisülpiridin antidepresan etkisini 5-HT_{7A} reseptör inhibisyonu ile ilişkilendirmiştir. Şizofreni tanısı konmuş bireylerde 5-HT₇ reseptörünün azaldığı yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bunun yanısıra yapılan çalışmalarda şizofreni tanısı konmuş bireylerde antipsikotik tedavi sonrası 5-HT₇ reseptörlerinin kortekste arttığı da tespit edilmiştir. Ayrıca klozapin ile yapılan çalışmalarda klozapinin 5-HT₇ reseptörlerine yüksek afinite göstermesi antipsikotik etkinin 5-HT₇ reseptörleri ile ilişkilendirilmesine neden olmuştur (Dean ve ark., 2006; Abbas ve ark., 2009).

2.7. Şizofreninin Mevcut Farmakolojik Tedavisi

Şizofreni farmakoterapisinde kullanılan ilaçlar etki mekanizmasına göre tipik ve atipik antipsikotikler olmak üzere 2 kategoride incelenir.

2.7.1. Tipik Antipsikotikler

1950 tarihine kadar şizofreni hastalarının uzun süreli hastane yatışları söz konusu olmakla birlikte yalnızca semptomatik tedavi uygulamaları yapılabilmekteydi. Ayrıca bu hastalara nadiren de olsa prefrontal lökotomi, elektrokonvulsif terapi ve insülin koma terapisi gibi çeşitli tedavi protokolleri uygulanmıştır (Tandon ve ark., 2010). 1950 tarihine gelindiğinde ise klorpromazin'in antipsikotik etkinliği keşfedilmiş ve şizofreni tedavisinde büyük bir adım atılmıştır. Klorpromazin şizofreni tedavisinde kullanılan ilk ilaç olması yanısıra şizofreni nörobiyolojisinin bir kısmının aydınlatılması içinde devrim niteliğinde bir ilaç olmuştur (Carlsson, 1978). Yapılan araştırmalar sonucunda klorpromazinin reseptörlere heterojen bir şekilde bağlandığı gösterilmiş fakat antipsikotik etkiyi dopamin reseptörleri üzerinden gerçekleştirdiği sonucuna varılmıştır. Yapılan çalışmalar klorpromazinin antipsikotik etkisini özellikle dopaminerjik D₂ reseptörleri üzerinden gösterdiğini bildirmiştir. Bu gelişmeyle birlikte şizofreni fizyopatolojisini açıklamak adına çok önemli bir dönüm noktası olan ve günümüzde de hala geçerliliğini koruyup en çok kabul gören hiperdopaminerjik aktivite hipotezi ortaya çıkmıştır (Davis ve Kahn, 1991; Seeman ve Lee, 1995). Bu hipotezin ortaya atılmasıyla birlikte yeni antipsikotiklerin geliştirilmesi amacıyla yapılan çalışmalar başlamıştır. Klorpromazin ve tiyoridazin gibi ilk geliştirilen antipsikotikler terapötik etkilerini yüksek dozlarda göstermiştir. Çünkü ilk geliştirilen antipsikotiklerin D₂ reseptörlerine afiniteleri oldukça düşük iken diğer reseptörlerle etkileşimleri de bir o kadar fazladır. Bunun

sonucunda klorpromazin ve tiyoridazin gibi ilk geliştirilen antipsikotikler ile tedavi sonucunda çok sayıda yan etki gözlemlenmiştir. Bununla birlikte D₂ reseptör seçiciliği daha fazla olan ve yüksek potensli ilaçlar geliştirilmeye çalışılmış ve bunun sonucunda haloperidol ve flufenazin gibi antipsikotik ilaçlar ortaya çıkmıştır (Agid ve ark., 2008). Terapötik etkilerini dopaminerjik D₂ reseptör antagonizması ile gösteren bu ilaçların çok sayıda türevleri geliştirilmiştir. 1990'lı yıllara gelindiğinde ise yeni nesil veya atipik antipsikotikler olarak adlandırılan ilaç moleküllerinin keşfi ile bu ilaçlara da klasik veya tipik antipsikotikler adı verilmiştir.

1950 ila 1990 yılları arasında geliştirilen antipsikotikler klinikte istenilen sonucu verememiştir. Şizofreni de mezolimbik dopaminerjik yolakta artan dopaminerjik aktivite bu ilaçlar tarafından baskılanır ve bunun sonucunda pozitif semptomlarda düzelmeler meydana gelir. Fakat bu ilaçlar şizofreninin negatif ve kognitif semptomları için yeterli etki gösterememektedir. Negatif semptomlar ve kognitif semptomların nedeni olarak gösterilen mezokortikal yolaktaki azalmış dopaminerjik aktivite D₂ reseptör blokajı yapan bu ilaçlarla daha da kötüleşebilmektedir. Ayrıca antipsikotiklerin önemli yan etkilere sebep olduğu da bilinmektedir. Bu yan etkilerin başında nitrostriatal yolaktaki dopaminerjik aktivitenin antipsikotikler tarafından baskılanması sonucu ortaya çıktığı düşünülen parkinsonizm, akatizi ve tardif diskinezi gelmektedir (Agid ve ark., 2008).

Tipik antipsikotik kullanımına bağlı ortaya çıkan önemli yan etkilerden biri de hiperprolaktinemi sonucu ortaya çıkan galoktore ve amenore gibi klinik durumlardır. Bu durumun altında yatan mekanizma ise tuberoinfundibular yolaktaki dopaminerjik blokajdır. Bu yan etkiler dışında gözlenen diğer yan etkiler ise; hipotansiyon, baş dönmesi, sersemlik, ağız kuruluğu ve kilo alımıdır (Lally ve MacCabe, 2015).

2.7.2. Atipik Antipsikotikler

1960'lı yıllarda şizofreni tedavisine giren ve atipik antipsikotik ailesinin ilk üyesi olan klozapin, 10 yıl boyunca yaygın bir şekilde kullanılmıştır. Klozapin kullanan bazı hastalarda ani ölümlerin görülmesi ve bu durumun agranülositoza bağlı olduğunun anlaşılmasıyla birlikte 1970'li yıllarda klozapin kullanımı durdurulmuştur (İdanpaan-Heikkilä ve ark., 1975). Klozapin tipik antipsikotiklere yanıt vermeyen hastalara fayda sağlamış ve tipik antipsikotiklerin etki edemediği negatif semptomları da düzeltmiştir. Ayrıca klozapin ekstrapiramidal yan etkilere çok az neden olmuş ve hiperprolaktinemi

yapmamıştır (Agid ve ark., 2008). Yapılan araştırmalar klozapinin dopaminerjik D₂ reseptörlerine düşük afinite gösterdiğini bildirmiştir. Bu bilgiler klozapinin ekstrapiramidal yan etkilere yol açmamasının ve hiperprolaktinemi yapmamasının nedenini açıklayabilmektedir ancak negatif semptomlardaki ve dirençli vakalardaki yararını yeteri düzeyde açıklayamamaktadır (Kapur ve Remington, 2001). Yapılan çalışmalar klozapinin serotonerjik 5-HT₂ reseptörlerine olan afinitesinin dopaminerjik D₂ reseptörlerine olan afinitesine göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (Meltzer ve ark., 1989). Bu bilgiler ışığında “güvenli klozapin” geliştirmek amacıyla serotonin-dopamin antagonisti etkiye sahip yeni atipik antipsikotikler geliştirilmeye çalışılmıştır ve bu çalışmalar sonucunda risperidon, olanzapin, ketiypapin gibi atipik antipsikotik moleküller sentezlenmiştir. Atipik antipsikotiklerin sentezlenmesiyle birlikte 5-HT₂ reseptörlerinin ön plana çıkması sonucu dopaminerjik D₂ reseptör antagonizması sorgulanmaya başlamıştır. Bundan hareketle selektif 5-HT₂ antagonisti ritanserin gibi yeni moleküller geliştirilmiş fakat istenen antipsikotik etkiyi bu moleküller oluşturamamıştır (Den Boer ve ark., 2000).

5-HT₂/D₂ reseptör antagonizması 2000’li yıllara kadar atipik antipsikotiklerin geliştirilmesindeki öncü model olmuştur. Daha sonra amisülpirid, sülpirid ve remoksipiridin gibi atipik antipsikotiklerin geliştirilmesiyle birlikte atipiklik için 5-HT₂/D₂ reseptör antagonizmasının şart olmadığı anlaşılmıştır. Çünkü bu ilaçlar atipik antipsikotik etki profiline sahip olmasına rağmen 5-HT₂ reseptörlerine bağlanmamaktadır (Agid ve ark., 2008).

Atipik antipsikotiklerin geliştirilmesi için kabul gören bir diğer hipotezde D₂ reseptörlerine farklı derecelerde afinite göstermenin atipik antipsikotik etki için kilit bir rol oynadığıdır. Buna göre hızlı disosiasyon sabitine sahip ilaçlar D₂ reseptörlerine karşı düşük afinite göstermekte ve atipik antipsikotik etki profili göstermektedir (Kapur ve Seeman, 2001). Risperidon gibi bazı ilaçlar dışında bu hipotez atipik antipsikotiklerin çoğunun reseptör afinitelerini açıklamıştır (Seeman, 2002).

Antipsikotiklerin etki mekanizmalarının aydınlatılması amacıyla ortaya atılan bir diğer hipotez ise “bölgesel seçicilik” hipotezidir. Bu hipoteze göre bir antipsikotik ilacın tipik veya atipik oluşunu belirleyen o antipsikotiğin beynin farklı bölgelerine farklı derecede afinite göstermesiyle ilgilidir. Bölgesel seçicilik hipotezine göre atipik antipsikotikler

beynin limbik bölgeleri başta olmak üzere çeşitli bölgelerine daha fazla bağlanmalarıyla klinik üstünlüklerini göstermektedir. Yapılan çalışmalar bazı atipik antipsikotiklerin diğer bölgelere göre limbik bölgelerdeki D₂ reseptörlerine daha fazla bağlandığını göstermiştir. Fakat bu durum tüm atipik antipsikotikler için geçerli olmadığı için atipikliğin mekanizması henüz net olarak aydınlatılamamıştır (Gründer ve ark., 2003; Olsson ve ark., 2004).

2.8. Dopaminerjik Sistem İle İlgili Tedavi Yaklaşımları

Dopaminerjik D₁ Reseptör Antagonistleri: Flupentiksol ve zuklopentiksol dopaminerjik D₁ ve dopaminerjik D₂ reseptörlerine eşit afinite göstermektedir. Klozapin ise düşük D₂ reseptör afinitesi yanısıra yüksek oranda D₁ reseptör afinitesi göstermektedir. Buradan hareketle D₁ ve D₂ reseptörlerine selektif antagonistlerin şizofreni tedavisinde bir alternatif olabileceği düşünülmüştür. Fakat yapılan klinik çalışmalardan henüz olumlu bir sonuç alınamamıştır (Agid ve ark., 2008; Tauscher ve ark., 2014; Arnsten ve ark., 2018).

Dopaminerjik D₁ Reseptör Agonistleri: Prefrontal kortekste dopaminerjik D₁ reseptörleri yüksek oranda eksprese edilmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalar prefrontal kortekste dopaminerjik D₁ reseptörlerindeki hipoaktivitenin şizofrenideki negatif ve kognitif semptomlar ile sonuçlanacağını göstermektedir (Okuba ve ark., 1997). Dopaminerjik D₁ reseptör tam agonisti dihidreksidin ile yakın zamanda yapılan bir çalışma dihidreksidinin şizofreni hastalarındaki dikkat bozukluğu üzerine olumlu etkileri olduğunu göstermiştir (Girgis ve ark., 2016). Bu bilgiler ışığında şizofreninin negatif ve kognitif semptomları üzerine dopaminerjik D₁ reseptör agonistlerinin olumlu etkiler yapabileceği düşünülmüştür.

Dopaminerjik D₃ Reseptör Antagonistleri ve Kısmi Agonistleri: Yapılan çeşitli birçok çalışma ile dopaminerjik D₃ reseptörlerinin nükleus akumbens ve prefrontal korteks dahil ventral ön beyinde yerleşim gösterdiği bildirilmiştir. Herhangi bir tedavi protokolü uygulanmayan şizofreni hastalarında yapılan postmortem çalışmalar bu hastaların bazal gangliyon ve ventral ön beyinlerinde dopaminerjik D₃ reseptör ekspresyonunun arttığını göstermektedir (Gurevich ve ark., 1997). SB-277011 ve S33138 gibi D₃ reseptör antagonistleri ile yapılan prelinik ve klinik çalışmalarda D₃ reseptör antagonistlerinin ön uyarıcı aracılı inhibisyon, kognitif ve sosyal bozuklarda etkili olabileceği yönünde rapor

mevcuttur. Ayrıca birçok antipsikotik'in dopaminerjik D₃ reseptörlerine afinite gösterdiği de bilinmektedir (Reavill ve ark., 2000; Joyce ve Millan, 2005; Gross ve ark., 2013).

2.9. Glutamaterjik Sistem ile İlgili Tedavi Yaklaşımları

NMDA Reseptör Pozitif Allosterik Modulatorleri (PAM): Şizofreni hastalarının mevcut antipsikotik tedavisine glisin, D-sikloserin ve D-serin gibi NMDA reseptörlerinin glisin bölgesine bağlanan agonistler eklendiği zaman bu kombine tedavinin şizofreninin negatif ve kognitif semptomlarını önleyebileceği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Goff ve Coyle, 2001). Yapılan bazı klinik çalışmalarda ise plasebo ile glisin ve D-sikloserin karşılaştırılmış fakat aralarında herhangi bir fark gözlenmemiştir (Buchanan ve ark., 2007).

mGluR Agonistleri: Glutamat reseptörlerinin metabotropik glutamat reseptörleri (mGluR) olarak adlandırılan sınıfı glutamat sinapslarındaki nöronal iletiyi de kontrol etmektedir. Presinaptik mGluR2/3'ler glutamat salımını engelleyen otoreseptörlerdir ve bu nedenle bu etkiyi oluşturmak için selektif bir presinaptik mGluR2/3 agonisti ile uyarmak, presinaptik glutamat nöronlarından glutamat salımını durdurabilir (Hu ve ark., 1999). Mezolimbik dopaminerjik ileti metabotropik glutamat reseptörleri tarafından dolaylı bir şekilde modüle edilir. mGluR2/3 reseptör agonistleri glutamat salıverilmesini nükleus akumbensta modüle ederek antipsikotik etkiye benzer bir etki ortaya çıkarır (Agid ve ark., 2008). LY2040023 bir mGluR2/3 agonistidir ve yapılan bir çalışmada limbik bölgelerde presinaptik glutamat salıverilmesini azaltmak suretiyle antipsikotik etki oluşturduğu bildirilmiştir. LY2040023 ile yapılan bir diğer çalışma da ise LY2040023, plasebo ve olanzapin ile karşılaştırılmıştır. Çift kör yapılan ve yaklaşık 4 hafta süren çalışmanın ardından LY2040023 şizofreninin pozitif ve negatif semptomlarına karşı plaseboya göre anlamlı derecede iyileşme sağlamıştır (Patil ve ark., 2007). Bir başka çalışmada ise deneysel şizofreni modeli oluşturulmuş ardından tedavi seçeneği olarak mGlu2/3 agonisti LY379268 tercih edilmiştir ve çalışmanın sonucunda LY379268'ün şizofreninin kognitif semptomları üzerine etkili olduğu sonucuna varılmıştır (Wieronska ve ark., 2013). Ayrıca yapılan prelinik çalışmalarda hem mGlu2 hem de mGlu5 PAM'larının şizofreni semptomlarına etkili olabileceği bildirilmiştir (Ellaithy ve ark., 2015).

AMPA/Kâinat Reseptör Antagonistleri/Ampakinler: İyon akışını ve nöronal depolarizasyonu düzenleyerek NMDA reseptör aktivasyonunu indükleyen glutamat reseptör alt tipi ampakinlerdir. AMPA reseptörlerinin pozitif allosterik modülatörleri olan ve glutamaterjik nörotransmisyonu kolaylaştıran ampakinler uzun süreli potensiyalizasyon sağlar. Yapılan çalışmalarda ampakinlerin öğrenme ve bellek fonksiyonlarını düzenlediği bildirilmiştir (Ward ve ark., 2015). Yapılan bir çalışmada klozapin uygulanan şizofreni hastalarına ek olarak bir ampakin olan CX-516 uygulandığı zaman negatif ve kognitif semptomlarda düzelmeler gözlenmiştir (Marenco ve Weinberger, 2006).

Glisin Geri Alım İnhibitörleri: Glisin taşıyıcı tip I ve tip II önemli glisin geri alım pompalarıdır. Bu pompalar sinaptik aralıktan glisin geri alımı yoluyla glisinin etkisini azaltır. Glisin geri alım pompalarının inhibisyonu sonucu glisin konsantrasyonu sinaptik aralıkta artar ve bunun sonucu olarak nöronlarda NMDA iletimi artar. Sarkozin, selektif ve potent bir glisin tip I geri alım inhibitörüdür. Yapılan bir çalışmada antipsikotik tedavi alan şizofreni hastalarında tedaviye sarkozin eklenmesiyle birlikte negatif ve kognitif semptomlarda anlamlı düzelmeler görülmüştür. Bunun yanısıra şizofreni hastalığının akut alevlenme döneminde sarkozinin tek başına uygulanması şizofreni semptomlarının totalinde düzelmeye sağlarken, antipsikotik tedaviye ek olarak sarkozin uygulanması pozitif semptomları plaseboya göre anlamlı derece de düzeltmiştir (Gopalakrishna ve ark., 2016). Bir başka glisin geri alım inhibitörü olan bitopertin ile yapılan bir çalışma da ise şizofreninin negatif semptomlarına karşı bitopertinin başarılı olduğu bildirilmiştir (Umbricht ve ark., 2014).

2.10. GABAerjik Sistem ile İlgili Tedavi Yaklaşımları

Şizofrenide dopamin regülasyonunda rol oynadığı düşünülen bir diğer etmen de GABAerjik hipofonksiyondur. Yapılan son araştırmalar GABA_A reseptörünün α_5 alt tipine odaklanmıştır. GABA_A reseptörünün α_5 alt tipi hipokampusta yüksek oranda ekspresyon göstermekte ve tonik inhibitör akımlardan sorumlu tutulmaktadır (Stefanits ve ark., 2018). Alfa₅ GABA_A knockout farelerle yapılan bir çalışmada fareler hipokampus hipereksitabilitesine sebep olan azalmış tonik inhibisyon göstermekte ve elde edilen bu veriler şizofreni hastalarından ulaşılan bilgiler ile paralellik göstermektedir (Glykys ve Mody, 2006; Glykys ve ark., 2008; Bossong ve ark., 2018). Bu bilgiler α_5 alt tipine

selektif GABA agonistlerinin şizofreni tedavisi için geliştirilebilir olduğunu göstermiştir. GABAA reseptörünün α_5 alt tiplerine etki eden pozitif allosterik modölatörler nörogelişimsel şizofreni modelinde denenmiştir. Gestasyonel metilazoksimetanol (MAM) asetat ile oluşturulan şizofreni modelinde GABAA reseptörünün α_5 alt tipine etki eden pozitif allosterik modölatörlerin dopamin aktivitesini kontrol düzeyine düşürdüğü tespit edilmiştir (Gill ve ark., 2011).

2.11. Kolinerjik Sistem ile İlgili Tedavi Yaklaşımları

Alfa-7-Nikotinik Kolinerjik Agonistler: Alfa-7-nikotinik kolinerjik reseptörlerin, şizofreni hastalarında duyuşal süzme disfonksiyonunun ailesel aktarımı ile ilişkili olabileceğı düşünölmüştür. Şizofreni hastalarındaki öğrenme etkinliğı ve doğruluğı ile ilgili sorunların alfa-7-nikotinik kolinerjik reseptörlerdeki bozukluklardan kaynaklanabileceğı düşünölmektedir. Bunun yanı sıra alfa-7-nikotinik kolinerjik reseptörlerdeki bozukluk delüzyonal düşünme ve sosyal geri çekilmeye neden olabilir. Ayrıca şizofreni hastalarında sigara kullanım oranının fazla olması alfa-7-nikotinik kolinerjik reseptörlerin aktive edilebilmesi için gerekli olan yüksek nikotin konsantrasyonu ile ve reseptörlerin hızlı duyarsızlaşması ile de uyum göstermektedir. Bu sebepten dolayı alfa-7-nikotinik kolinerjik reseptörlerle ilgili olarak şizofrenideki kognitif işlevleri artırmayı hedefleyen birçok hipotez ortaya atılmıştır. Doğal bir alkaloid derivasyonu ve alfa-7-nikotinik kolinerjik reseptör parsiyel agonisti olan DMXB-A, şizofreni hastalarındaki kognitif semptomlar üzerine olumlu sonuçları vermiştir. Alfa-7-nikotinik kolinerjik reseptör agonisti olan ABT089, MEM3454, SSR180711 için testler devam etmektedir (Stahl, 2015).

Alfa-4 Beta-2 Parsiyel Agonistleri: Alfa-4 beta-2 nikotinik asetilkolin reseptörü, ödöl merkezi ile ilişkili mezolimbik yolak üzerinde bulunmaktadır. Alfa-4 beta-2 nikotinik asetilkolin reseptörü, sigara kullanımında ödöl merkezinin kontrolünde görev almaktadır. Alfa-4 beta-2 nikotinik asetilkolin reseptör parsiyel agonisti olan vareniklin, sigara bırakma tedavisi onay almıştır. Ayrıca alfa-4 beta-2 nikotinik asetilkolin parsiyel agonisti olan SSR591813 ve TC1827 gibi maddelerle de yapılan test çalışmaları devam etmektedir. Şizofreni hastaları incelendiğı zaman kardiyometabolik riski artıran ve beklenen yaşam süresini kısaltan bir eylem olan sigara içme eğilimlerinin yüksek olduğı görölmüştür. Şizofrenik olmayan ya da psikotrop ilaç kullanmayan hastalarda yapılan

birçok çalışma sonucunda vareniklin sigara bırakma tedavisinde onay almıştır. Alfa-4 beta-2 nikotinik asetilkolin parsiyel agonistlerinin antipsikotik tedavisi alan şizofreni hastalarında hangi mekanizma ile sigara kullanımını azalttığını belirlemek için ileri düzey çalışmalara ihtiyaç vardır (Stahl, 2015).

Muskarinik-1 Agonistleri: Muskarinik-1 (M_1) antagonizması gösteren antipsikotiklerin sedasyonda ve kognitif bozukluklarda olumlu sonuçlar gösterdiği bildirilmiştir. Bununla birlikte bir muskarinik-1 agonistinin şizofrenideki ve diğer kognitif bozukluklardaki etkilerinin değerlendirilmesi düşünülmüştür. Muskarinik antagonist olan klozapinin metaboliti olan ACP104, M_1 agonistidir ve bir dopamin parsiyel agonisti olması da muhtemeldir. ACP104 ile yapılan şizofreni çalışmaları devam etmektedir (Stahl, 2015).

2.12. Serotonerjik Sistem ile İlgili Tedavi Yaklaşımları

5-HT_{1A} Agonist ve Antagonistleri: 5-HT_{1A} reseptörleri üzerine etkili olan atipik antipsikotiklerin teorik olarak probilişsel, anksiyolitik ve antidepresan etkilerinin olacağı düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada antipsikotik tedavisine ilave olarak buspiron ve tandospiron gibi 5-HT_{1A} parsiyel agonistlerinin eklenmesiyle şizofrenide kognitif semptomlarda iyileşmeler görülmüştür. Bunun yanısıra 5-HT_{1A} parsiyel agonisti/serotonin geri alım inhibitörü olan vilazodok ile yapılan çalışmada da şizofrenide kognitif iyileşmeler gözlemlenmiştir. Bu amaçla yapılan çalışmalarda kullanılan diğer ajanlar ise 5-HT_{1A} antagonisti lekozotan ve AV965'tir (Stahl, 2015).

Yapılan bir çalışmada 5-HT_{1A} reseptör etkinliğinin prefrontal kortekste dopamin iletimine etkisi incelenmiş olup, bu amaçla klozapin, olanzapin ve risperidon tedavisi uygulanan sıçanlara ilave olarak 5-HT_{1A} antagonisti olan WAY-100635 uygulanmıştır. Uygulanan atipik antipsikotikler 5-HT_{2A} ve D₂ reseptörlerini bloke ederek prefrontal kortekste dopamin salımını artırmıştır. 5-HT_{1A} antagonisti olan WAY-100635'in eklenmesiyle dopamin salımı daha da artmıştır. Randomize çift kör ve plasebo kontrollü yapılan bir çalışmada 49 şizofreni hastasının mevcut antipsikotik tedavisine ilave olarak plasebo veya buspiron verilmiş ve buspiron tedavisi alan grupta kognitif işlevlerde pozitif değişimler gözlemlenmiştir (Rollema ve ark., 1997; Ichikawa ve ark., 2001; Sumiyoshi ve ark., 2007).

Yeni serotonin 2A/D2 Antagonistleri: Serotonin dopamin antagonizması hipotezine göre bir antipsikotiğin atipik olması için 5-HT_{2A} reseptörüne gösterdiği afinitenin dopamin D₂ reseptörüne gösterdiği afiniteden büyük olması gerekmektedir. Bu hipotezden hareketle ilk atipik antipsikotik olan klozapin geliştirilmiş ve ardından olanzapin, risperidon, ketiyapin ve ziprasidon gibi serotonin-dopamin antagonisti atipik antipsikotikler geliştirilmiştir (Yağcıoğlu, 2007).

M-100907, selektif 5-HT_{2A} reseptör antagonistidir ve yapılan bir çalışma da haloperidol ile karşılaştırılmış fakat şizofreni tedavisinde herhangi bir etkisi olmadığı saptanmıştır. Bu durum yalnızca 5-HT_{2A} antagonizması ile atipik antipsikotiklerin etkisinin açıklanamayacağını göstermiştir. 5-HT_{2A} reseptör antagonisti risanserin ve selektif dopamin D₂ reseptör antagonisti raklopridin ile yapılan bir çalışma ise 5-HT_{2A} ve D₂ reseptör antagonizmasının şizofreninin pozitif, negatif ve kognitif semptomlarına karşı etkili olabileceğini göstermiştir. (Wadenberg ve ark., 1996).

Ritanserin tek başına uygulandığı zaman beyinde dopamin salıverilmesini etkilemezken, rokloprid ile uygulandığı zaman prefrontal kortekste dopamin salımını artırmaktadır. Sıçanlarda yapılan bir diğer çalışmada ise M-100907 ve haloperidol birlikte uygulanmış ve bu durum kortikal dopamin salımı üzerine sinerjistik etki göstermiştir. Fakat yüksek doz haloperidol uygulaması ile çalışma tekrarlanınca aynı sonuç gözlenmemiştir ve bu durum bu etki için güçlü 5-HT_{2A} antagonizması ile zayıf D₂ reseptör blokajının bir arada olması gerektiğini göstermektedir. (Liegeois ve ark., 2002).

Yeni serotonin-dopamin antagonistleri üzerine de çalışmalar devam etmektedir. Bunlardan biri iloperidondur ve iloperidon güçlü bir alfa-1 antagonistidir. Yakın zamanda geliştirilen bir diğer serotonin-dopamin antagonisti asenapindir. Asenapin ise yapısal olarak güçlü bir alfa-2 antagonistidir. Çeşitli 5-HT reseptör alt tipleri için kuvvetli etkiler göstermekle birlikte bu iki etkin maddeninde şizofreninin pozitif, negatif ve kognitif semptomlarına karşı etkili olduğu gösterilmiştir. (Stahl, 2015).

5HT_{2C} Agonist veya Antagonistleri: Bazı atipik antipsikotiklerin 5-HT_{2C} üzerinde gösterdikleri etkiyle probilişsel ve antidepresan özellikleri olduğu düşünülmektedir. 5-HT_{2C} antagonisti bir ilacın mezolimbik dopamin yolağında dopamin salımını azaltarak pozitif semptomları azaltması beklenir ve 5-HT_{2C} reseptör agonisti olan Vabicaserin ile yapılan çalışmalar şizofreni tedavisi için umut vermektedir. (Stahl, 2015).

Mezokortikal dopamin yolağında 5-HT_{2C} agonistlerinin dopamin salımını artırması beklenir. Ayrıca mezokortikal dopamin yolağında 5-HT_{2C} agonistlerinin norepinefrin salımını da indüklemesi beklenir. Tüm bu etkiler sonucunda 5-HT_{2C} agonistlerinin kognitif seviyeyi artırması ve depresyonu azaltması beklenmektedir. (Stahl, 2015).

5-HT_{2C} reseptörlerinin beslenme davranışı ve obezite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda 5-HT_{2C} reseptör knockout farelerde obezite ve yeme davranışında artma gözlenmiştir. Fenfluramin, metaklorofenilpiperazin gibi 5-HT_{2C} reseptör agonistleri ile yapılan çalışmalarda bu ilaçların kilo alımını ve gıda tüketimini azalttığı bildirilmiştir. Atipik antipsikotik kullanımı sonucu ortaya çıkan kilo alımında 5-HT_{2C} antagonizmasının kritik bir öneme sahip olduğu düşünülmektedir. Güçlü bir 5-HT_{2C} reseptör antagonisti olmasına rağmen ziprasidonun kilo artışına sebep olmaması, kilo alımı ile ilgili önemli olan diğer farmakolojik özelliklerinin (antikolinerjik veya antihistaminik etki) belirgin olmamasıyla açıklanmaya çalışılmaktadır (Yağcıoğlu, 2007).

5-HT₃ Antagonistleri: 5-HT₃ antagonistlerinin şizofreninin özellikle negatif ve kognitif semptomları üzerine etkili olabileceği düşünülmektedir ve çalışmalar bu yönde devam etmektedir. Ondansetron, tropisetron, granisetron gibi çeşitli 5-HT₃ antagonisti ilaçlarla randomize, çift kör ve plasebo kontrollü yapılan birtakım klinik araştırmada 5-HT₃ antagonistlerinin probilişsel özellikleri saptanmıştır ve şizofreninin negatif semptomlarına karşı da iyileştirici olduğu tespit edilmiştir (Shiina ve ark., 2010; Akhondzadeh ve ark., 2009). Yapılan bir diğer çalışmada ratlarda oluşturulan şizofreni modelinde antipsikotik moleküller olan risperidon ve ketiapine karşılık 5-HT₃ antagonisti tropisetron denenmiş ve yeni nesne tanıma testinde tropisetron ciddi düzelme sağlamıştır (Poddar ve ark., 2018). Yapılan bir diğer çalışmada ise ratlarda PCP ile indüklenmiş şizofreni modeli oluşturulmuş ve 5-HT₃/5-HT₆ çift reseptör antagonisti FPPQ kullanılmıştır. Bu çalışma sonucunda FPPQ'nun, PCP'nin neden olduğu hiperlokomosyona, gama artışına ve mPFC, dorsal hipokampus ve nükleus akumbensteki yüksek frekanslı salınımlara karşı koyduğu bildirilmiştir (Castane ve ark., 2022). Son zamanlarda gerçekleştirilen bir araştırmada FPPQ'nun, yeni nesne tanıma testinde PCP'nin neden olduğu kısa süreli bellek eksikliklerini doza bağlı olarak önlediği bulmuştur. (Zajdel ve ark., 2021). Ayrıca antidepresan bir ilaç olan vortiksetin ile yapılan çalışmalarda vortiksetinin prokognitif etkisi, prefrontal korteksin GABAerjik

internöronlarında 5-HT3 reseptörlerini bloke etmesine bağlanmıştır (Castane ve ark., 2022).

5-HT6 Antagonistleri: 5-HT6 antagonistleri üzerine hala çalışmalar devam etmekle birlikte fizyolojik olarak beyin kökenli nörotropik faktör (BDNF) gibi nörotropik faktörlerin salımı ve/veya üretiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Klozapin, olanzapin, ketiyapin, zotepin, loksapin ve sertindol gibi atipik antipsikotiklerin 5-HT6 antagonist özelliklerinin olduğu bildirilmiştir. Bu etki BDNF salımını artırabilir fakat bu durumun antipsikotiklerle görülen herhangi bir protropik etkiye katkı sağlıyor mu sağlamıyor mu bilinmemektedir. Selektif 5-HT6 reseptör antagonisti olan GW742457 ile yapılan çalışmalar şizofreni, depresyon gibi psikiyatrik hastalıklarda devam etmektedir (Stahl, 2015).

5-HT7 Antagonistleri: 5-HT7 reseptörlerinin fizyolojik rolleri üzerinde hala çalışılmaya devam etmektedir. Ancak klozapin, risperidon, paliperidon, ketiyapin, ziprasidon, zotepin, sertindol, loksapin ve siyamemazin gibi atipik antipsikotiklerin 5-HT7 antagonist etkileri olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar 5-HT7 reseptörlerinin sirkadiyen ritim, uyku, anksiyete ve depresyon gibi çeşitli fizyolojik olaylarda rol aldığını düşündürmektedir. Selektif 5-HT7 antagonistleri şizofreni tedavisi için geliştirilmeye devam etmekle birlikte bunun yanı sıra uyku, duygu durumu ve anksiyete bozuklukları gibi psikiyatrik hastalıklarda da kullanılmak üzere geliştirilmekte ve bu yöndeki terapötik etkilerinin belirlenebilmesi için çalışmalar devam etmektedir. (Stahl, 2015).

2.13. Deneysel Şizofreni Modelleri

Deneysel hayvan çalışmaları, prelinik araştırmalarda sıklıkla tercih edilmektedir. Bu durumun başlıca sebepleri; karmaşık psikiyatrik hastalıkların fizyopatolojisinin aydınlatılması, psikiyatrik hastalıklar için yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesi ve hastalık modellerinin insana göre daha kısa zamanda oluşmasıdır. Deneysel hayvan çalışmalarında oluşturulan modelin klinikteki patolojiyi ne ölçüde yansıttığını belirlemek için 3 ana geçerlilik kriteri vardır. Bu 3 ana geçerlilik kriteri; görünüşsel (semptomatik homoloji), yapısal (modelin hastalıktaki nörobiyolojik değişiklikleri ve patolojiyi taklit etmesi) ve öngörüşel (etkisi bilinen bir ilacın etkisini ne ölçüde yansıttığı) geçerliliğidir (Jones ve ark., 2011). Deney hayvanlarında oluşturulan şizofreni modelleri bakımından incelendiğinde; hayvanlarda şizofreninin negatif, pozitif ve kognitif semptomlarını temsil

eden sosyal geri çekilme, strese olan kırılganlık, ödüle karşı normal olmayan cevap, öğrenme ve bellekteki bozukluk gibi durumlar yapısal geçerliliği oluşturmaktadır. Hipokampal ve kortikal bağlantının bozulması, hipokampal ve kortikal fonksiyonların bozulması, limbik dopamin regülasyonunda düzensizlik, mezolimbik dopamin yolağında aktivite artışı, mezokortikal dopamin yolağında aktivite azalması, kortikal glutamaterjik yolakta aktivite azalması gibi durumlarda yapısal geçerliliği oluşturmaktadır. Tipik veya atipik bir antipsikotik ilacın modelde meydana gelen değişiklikleri ne ölçüde kliniğe paralel bir şekilde geri çevirelebildiği ise öngörüselsel geçerliliği oluşturmaktadır (Jones ve ark., 2011; Ünal ve ark. 2017). Deneysel şizofreni modelleri; nörogelişimsel (gestasyonel MAM, sosyal izolasyon, maternal immün aktivasyon), farmakolojik (NMDA antagonistleri, amfetamin), cerrahi (neonatal ventral hipokampal lezyon) ve genetik (DISC-1, nöregulin-1, reelin, disbindin) modeller olarak 4 temel kategoride toplanmaktadır.

2.13.1. Nörogelişimsel Şizofreni Modelleri

Şizofreni epidemiyolojisi ve etiyolojisinde değinildiği gibi çalışmalar göstermiştir ki prenatal ve postnatal dönemde anne ve bebeğin maruz kaldığı çevresel etmenler şizofreni riskini artırmaktadır. Bu risk faktörlerinin başlıcaları; maternal stres, maternal kötü beslenme, çeşitli enfeksiyonlar, immün aktivasyon ve doğum esnasında gerçekleşen komplikasyonlardır. Bu minvalde oluşan nörogelişimsel şizofreni hipotezi, genetik yatkınlığı olan kişilerde bu tip risk faktörlerine erken dönemde maruziyetin, nöronal gelişim ve bağlantılarda kalıcı değişikliklere neden olduğunu ve bunun sonucunda bu değişikliklerin ileriki dönemlerde şizofreni fenotipini ortaya çıkardığını bildirmiştir. Nörogelişimsel hipotez temel alınarak oluşturulan deneysel şizofreni modelleri çoğunlukla prenatal ve erken postnatal dönemlerde çevresel manipülasyonlar veya kimyasal ajan uygulamalarıyla santral sinir sisteminde kalıcı değişiklik ve postpubertal dönemde bu değişiklik sonucu oluşan şizofreni fenotipinin incelenmesi esasına dayanır (Tandon ve ark., 2008; Desbonnet ve ark., 2012; Ratajczak ve ark., 2013). Nörogelişimsel şizofreni modellerinin başlıcaları; gestasyonel metilazoksimetanol (MAM) asetat, süten kesilme sonrası sosyal izolasyon ve maternal poliiinosinik:polisitidilik asit (Poly I:C) ya da liposakkarit gibi ajanlarla immün sistemin aktivasyonu ile oluşturulan maternal immün aktivasyon modeli.

Gestasyonel Metilazoksimetanol Asetat Modeli: Metilazoksimetanol (MAM) asetat, fetüste glial hücreleri ve periferik hayati organları etkilemezken sadece santral sinir sisteminde yer alan nöroblast hücrelerinde antiproliferatif etkisi olan bir bileşiktir (Cattabeni ve ark., 1997; Ünal ve ark., 2017). Gestasyonel metilazoksimetanol (MAM) asetat modelinde gebelik günlerine paralel olarak çeşitli beyin bölgelerinin gelişiminin hız ve derecesi değişmektedir. Bu sebepten ötürü hangi günlerde gebe sıçana metilazoksimetanol (MAM) asetat uygulanacağı çok önemlidir. Kortikal nörojenez gebeliğin 15. gününde (GG15) maksimum düzeyde olduğu için gebeliğin 15. gününde (GG15) metilazoksimetanol (MAM) asetat ile meydana getirilecek bir hasar bu bölgede maksimum hücre kaybına yol açmaktadır. Gebeliğin 15. gününde metilazoksimetanol (MAM) asetat ile oluşturulan şizofreni modelinde, sıçanlarda serebellum ve hipokampus hacimlerinin azaldığı ve mikroensefali, yaygın kortikal displazi ve korteks kütlelerinde azalma şeklinde morfolojik değişiklikler yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Cattabeni ve ark., 1989; Cattabeni ve ark., 2017). Gebeliğin 17. gününde (GG17) oluşturulan metilazoksimetanol asetat modelinde ise talamus, hipotalamus ve bazı kortikal bölgelerin kalınlıklarında incelmeler olduğu tespit edilirken, toplam beyin kütlelerinde yaklaşık %11 azaldığı gösterilmiştir (Flagstad ve ark., 2004; Ünal ve ark., 2017). Ancak tüm bu değişikliklere karşın striatal hücre kaybı meydana gelmemiştir. Ayrıca gebeliğin 17. gününde (GG17) oluşturulan metilazoksimetanol asetat modelinde amfetamin ile indüklenen lokomotor aktivitenin arttığı gösterilmiş, bunun yanı sıra nükleus akumbensta dopamin salımı artmış, prefrontal kortekste ise değişmemiştir. Ayrıca hipokampusta parvalbumin içeren GABAerjik nöronların azaldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Flagstad ve ark., 2004; Penschuck ve ark., 2006; Ünal ve ark., 2017). Gebeliğin 17. gününde (GG17) oluşturulan metilazoksimetanol asetat modelinde sıçanlarda ön uyarıcı aracılı inhibisyonun bozulduğu çalışmalarda gösterilmişken, gebeliğin 15. gününde (GG15) oluşturulan metilazoksimetanol asetat modelinde ise sıçanlarda ön uyarıcı aracılı inhibisyonun bozulmadığı tespit edilmiştir (Moore ve ark., 2006; Hazane ve ark., 2009; Ünal ve ark., 2017). Gestasyonel MAM modelinin kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkilerini incelediğimizde ise gebeliğin 15. gününde (GG15) oluşturulan metilazoksimetanol asetat modeli sıçanlarda uzamsal öğrenme ve belleğin bozulduğu gösterilmişken, gebeliğin 17. gününde (GG17) oluşturulan metilazoksimetanol asetat modeli sıçanların ise bu fonksiyonlarında herhangi bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Gestasyonel MAM modelleri için genel kanaat 15. gün ve öncesi MAM uygulamasının

beyin morfolojisi ve davranış bakımından etkili bir model olabileceğidir. Fakat en ideal strateji olarak 17. gün uygulanan MAM modelidir. Gestasyonel MAM modelinin pozitif ve kognitif semptomlar bakımından kabul edilebilir bir görünüşsel geçerliliğinin yanısıra, yapısal geçerlilik kriterlerini de taşıdığı düşünülmektedir. Gestasyonel MAM modellerinde antipsikotik ilaç kullanılan çalışma sayısının az olması ise öngörüşel geçerlilik bakımından soru işaretleri bulundurmaktadır (Gourevitch ve ark., 2004; Jones ve ark., 2011; Ünal ve ark., 2017).

Maternal İmmün Aktivasyon Modeli: Prenatal sürecin birinci ve ikinci trimesterlerinde oluşan kızamıkçık, toksoplazma ve influenza gibi çeşitli enfeksiyonların maternal immün aktivasyona yol açtığı ve bu durumun şizofreni riskini artırdığı bildirilmiştir. Sentetik bir RNA virüsü olan Poly I:C prenatal dönemde gebe sıçanlara uygulandığı zaman bu durumun erişkinlik döneminde sıçanlarda şizofreni benzeri davranışlara yol açtığı gösterilmiştir. Poly I:C uygulaması sonucu gebe sıçanda maternal immün aktivasyon başlar ve bunun sonucu olarak plasenta, amniyotik sıvı ve fetüs beyin dokusunda proinflamatuvar sitokinlerde artış gözlenir. Maternal sitokinlerden özellikle interlökin-8'in (IL-8) gebelikteki şizofreni vakalarına neden olduğu gösterilmiştir. Proinflamatuvar sitokinlerdeki artış sonucunda fetal beyinde mikrogliya aktive olur ve bu durum beyaz cevherde azalmayı ve nöronal apoptozu tetikler. Tüm bu süreçler sonucunda kemirgenlerin erişkinlik dönemlerinde şizofreni patolojisini yansıtan davranışsal ve yapısal değişiklikler meydana gelir. Davranışsal değişiklikler kendini ön uyaran aracılı inhibisyon, sosyal etkileşim ve kognitif fonksiyonlardaki bozukluklar ile gösterirken, yapısal değişiklikler ise prefrontal korteks ve hipokampal hacimdeki azalma ile kendini gösterir. Maternal immün aktivasyon modeli oluşturulan sıçanlarda antipsikotik ilaç uygulamasının sıçanlardaki davranışsal ve moleküler parametrelerden bazılarını düzelttiği gösterilmiştir. Maternal immün aktivasyon bu bilgiler ışığında şizofreninin davranışsal, yapısal ve öngörüşel geçerlilik kriterlerini karşılamaktadır (Lim ve ark., 2012; Ratajczak ve ark., 2013; Arıcıoğlu ve ark., 2016; Ünal ve ark., 2017).

Sosyal İzolasyon: Şizofreni modeli oluşturmak için kullanılan bir diğer yöntemde sütten kesilme sonrası sosyal izolasyondur. 21. günün ardından sütten yeni kesilen yavru sıçanların diğer sıçanlardan sosyal yönden 8 hafta boyunca izole olarak yetiştirilmesi ile uygulanmaktadır. Bu zaman zarfında görsel, işitsel ve kokusal olarak diğer sıçanlarla iletişim devam edebilir ancak önemli olan fiziksel ve dokunsal izolasyonu sağlamaktır.

Çünkü normal büyüme ve gelişmeyi olumsuz yönde etkileyen durum fiziksel ve dokunsal izolasyondur. Sosyal izolasyon modeli oluşturulan sıçanlarda yapılan araştırmalarda stres ile indüklenen lokomotor aktivite de artış olduğu, ön uyaran aracılı inhibisyon ve kognitif fonksiyonlarda ise bozulmalar olduğu bildirilmiştir. Moleküler analiz açısından bakıldığında zaman ise şizofreninin en önemli moleküler parametrelerinden biri olan parvalbumin düzeylerindeki azalmanın sosyal izolasyon modelinde oluşmadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Kaalund ve ark., 2013; Ünal ve ark., 2017).

2.13.2. Farmakolojik Şizofreni Modelleri

Deneysel şizofreni modeli oluşturmak için tercih edilen en önemli farmakolojik modeller dopaminerjik hiperaktivite ve glutamaterjik hipoaktivite oluşumu esasına dayanan farmakolojik modellerdir. Farmakolojik şizofreni modeli oluşturmak amacıyla dopaminerjik hiperaktiviteye yol açan amfetamin veya glutamaterjik NMDA reseptörlerini bloke ederek glutamaterjik hipoaktiviteye yol açan MK-801, Ketamin ve PCP en çok tercih edilen ilaçlardır.

Amfetamin Modeli: Amfetamin ile indüklenen psikoz, 1950’li yılların başında ilk kez insanlarda tespit edilmiştir. Kronik amfetamin uygulaması ise sıçanlarda akut psikostimülan ile indüklenen lokomotor aktivite artışına yol açmıştır. Kronik amfetamin uygulaması sonucu gözlenen lokomotor aktivite artışı tek doz amfetamin uygulamasına göre çok daha belirgindir (Featherstone ve ark., 2007). Düşük doz klozapin veya haloperidol ön uygulaması amfetaminin indüklediği lokomotor aktivite artışını engellemektedir (Meng ve ark., 1998). Ayrıca kronik amfetamin uygulaması sıçanlarda insanlardaki gibi negatif semptomlara neden olmamıştır (Sams-Dodd, 1996). Kognitif işlevler üzerine yapılan çalışmalarda genel kanaat amfetamin modelinin şizofreninin kognitif semptomlarını yeterince yansıtmadığı olsa da bazı çalışmalarda öğreme ve bellek fonksiyonlarının bozulduğu gösterilmiştir. Pozitif semptomlar amfetamin modelinde yeterince taklit edilse de negatif ve kognitif semptomlar amfetamin modelinde yeterince taklit edilememektedir. Yani amfetamin modeli davranışsal geçerlilik kriterlerini kısmen sağlamaktadır (Russing ve ark., 2003; Featherstone ve ark., 2008).

Glutamaterjik Hipofonksiyon Modelleri: Son zamanlarda yapılan araştırmalar, şizofreni patofizyolojisinde glutamaterjik hipoaktivitenin önemini göstermiştir (Coyle ve ark., 2003). Çeşitli çalışmalar göstermiştir ki ketamin, PCP gibi NMDA reseptör

antagonistleri sağlıklı bireylerde halüsinasyon ve delüzyon gibi şizofreni benzeri davranışlara yol açmaktadır (Krystal ve ark. 1994; Ünal ve ark., 2017). Bunun yanısıra PCP'nin akut veya aralıklı kronik uygulamaları kognitif fonksiyonlarda bozulmalara sebep olmaktadır (Cosgrove ve ark., 1991; Ünal ve ark., 2017). Sıçanlarda lokomotor aktivite ve sosyal geri çekilme PCP uygulaması ile artarken, ön uyarıcı aracılı inhibisyon ve kognitif fonksiyonlarda ise bozulmalar görülmüştür (Sams-Dodd, 1996; Fletcher ve ark., 2005; Kalinichev ve ark., 2008). PCP benzeri etkiler oluşturan bir diğer NMDA reseptör antagonisti de MK-801'dir. Sıçanlarda MK-801 uygulaması lokomotor aktivitede artışa neden olurken, ön uyarıcı aracılı inhibisyon ve sosyal etkileşimde ise bozulmalara neden olur. NMDA reseptör antagonistlerinin akut uygulaması şizofreninin pozitif semptomlarını yeterince taklit etse de negatif ve kognitif semptomlarını yeterince yansıtamaz. Bu nedenle pozitif semptomlar yanısıra negatif ve kognitif semptomları da oluşturmak için deney hayvanlarına genellikle 7 gün boyunca günde 2 doz NMDA antagonisti uygulanır. Buna ek olarak subkronik uygulamanın ardından genellikle 7 günlük arınma süreci bırakılır. Bunun nedeni NMDA antagonistlerinin akut etkisinden deney hayvanlarını arındırmak ve psikotik durumdan bağımsız bir şekilde kognitif semptomları değerlendirmektir (Amitai ve ark., 2009; Neill ve ark., 2014). Subkronik PCP uygulaması sonucu çalışma belleği, görsel bellek, problem çözme, dikkat ve işleme hızı gibi çeşitli bellek tiplerinin bozulduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca subkronik PCP uygulamasının negatif semptomlara benzer davranışlara da yol açtığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Kronik MK-801 uygulaması sonucu oluşturulan şizofreni modelinde de elde edilen veriler PCP ile paralellik göstermektedir. Farklı süreler boyunca kronik MK-801 uygulamasının çeşitli tiplerdeki öğrenme ve bellek fonksiyonları üzerinde bozulmalara yol açtığı yapılan araştırmalarda gösterilmiştir. Ayrıca MK-801 modeli şizofreninin negatif semptomlarını da başarılı bir şekilde yansıtır. Yapılan çalışmalarda MK-801 veya PCP ile oluşturulan şizofreni modellerinde meydana gelen davranış değişiklikleri atipik antipsikotikler ile geri çevrilmiştir (Amitai ve ark., 2009; Paine ve ark., 2009; Li ve ark., 2011; Neill ve ark., 2014). Yapılan çalışmalarda kronik PCP uygulamasının dopamin seviyelerini prefrontal kortekste düşürdüğü bildirilmiştir (Ünal ve ark., 2017). Ayrıca kronik PCP uygulaması sonucu hipokampus ve prefrontal kortekste şizofreninin tekrarlanabilir bulgularından olan parvalbumin içeren GABAerjik nöronlarda azalmalarda bildirilmiştir. Kronik MK-801 uygulaması hipokampusta CA1 bölgeleri ve dentat girusta parvalbumin pozitif nöron kaybına neden

olurken, prefrontal bölgede bu etkileri göstermediği bildirilmiştir. Ayrıca bu durumun açıklandığı çalışmada MK-801'in yol açtığı değişiklikler haloperidol uygulaması ile geri çevrilmiştir (Abdul-Monim ve ark., 2007; Braun ve ark., 2007). Bunun yanısıra yapılan araştırmalar sıçanlarda kronik PCP uygulaması sonucu GABA sentezinde görevli olan GAD65 ve GAD67 enzimlerinin mRNA düzeylerinde azalma olduğunu göstermiştir. Glutamaterjik hipofonksiyon hipotezinden yola çıkarak oluşturulan MK-801 ve PCP modelleri şizofreni modeli oluşturmak için günümüzde yaygın kullanılmaktadır. Çünkü MK-801 ve PCP ile oluşturulan şizofreni modeli görünüşsel, yapısal ve öngörüşel geçerlilik kriterlerini önemli ölçüde karşılamaktadır (Bullock ve ark., 2009; Ünal ve ark., 2017).

2.13.3. Cerrahi Şizofreni Modelleri

Cerrahi şizofreni modeli oluşturmak amacıyla en çok tercih edilen yöntem neonatal ventral hipokampal lezyon modelidir.

Neonatal Ventral Hipokampal Lezyon Modeli: Sıçanlarda neonatal ventral hipokampal lezyon modeli Lipska ve Weinberger'in yer aldığı çalışma grubu tarafından 1990 yılında geliştirilmiştir. Şizofreni hastalarında yapılan nörogörüntüleme çalışmaları sonucu ventriküler genişleme ve hipokampal değişikliklerin saptanmasıyla neonatal ventral hipokampal lezyon modelinin temelleri atılmıştır (Lipska ve ark., Ünal ve ark., 2017). Doğumdan 7 gün sonra sıçanlara ibotenik asit ve eksitotoksin gibi çeşitli kimyasalların ventral hipokampusa lokal enjeksiyonu ile birlikte puberte döneminde sıçanlarda şizofreni benzeri davranışlar ve yapısal değişiklikler meydana gelmiştir (Tseng ve ark., 2009; Ünal ve ark., 2017). Neonatal ventral hipokampal lezyon modeli sonucu meydana gelen anormallikler ventral hipokampusun gelişimi ile ilişkili olmakla birlikte gelişimin farklı dönemlerinde ortaya çıkmaktadır. Doğumdan sonra 25. gün itibarıyla sıçanlarda çalışan ve uzamsal bellek bozuklukları meydana gelmiştir. Doğumdan sonra 35. gün itibarıyla sıçanlarda agresif davranışlarda artma ve sosyal etkileşimde bozulmalar gözlemlenmiştir. Stres ve psikostimülana karşı lokomotor aktivitedeki artış, ödüle karşı artan cevap ve ön uyaran aracılı inhibisyonadaki bozulmalar ise doğumdan sonra 56. gün itibarıyla ortaya çıkmıştır (Tseng ve ark., 2009; Le ve ark., 2003; Ünal ve ark., 2017). Neonatal ventral hipokampal lezyon modeli sonucu oluşan davranış değişikliklerinden kimisi antipsikotikler ile geri çevrilirken kimisi de antipsikotik tedaviye cevap

vermemiştir (Sams-Dodd, 1997; Ünal ve ark., 2017). Neonatal ventral hipokampal lezyon modeli sıçanların erişkinlik döneminde beyin dokuları incelendiğinde, GAD67 mRNA seviyelerinde azalma, GABA_A reseptör seviyelerinde ise artma görülmüş ve bu durum GABA_Aerjik hipoaktiviteyi düşündürmektedir. Tüm bu durumlar göz önüne alındığında neonatal ventral hipokampal lezyon modeli davranışsal, yapısal ve öngörüsül geçerlilik kriterlerini belli ölçüde karşılamaktadır (Lipska ve ark., 2003; Endo ve ark., 2007; Ünal ve ark., 2017).

2.13.4. Genetik Modeller

Şizofreniye yol açtığı düşünülen genler, insanlarda gerçekleştirilen genetik araştırmalar sonucunda tanımlanmıştır. Bu durum araştırmacılar da genetik manipölasyonlar ile deney hayvanlarında şizofreni modeli oluşturabilecekleri fikrinin doğmasına sebep olmuştur. Hiçbir gen mutasyonu tek başına şizofreni oluşumuna neden olmazken, her bir genetik mutasyon belli oranlarda şizofreni oluşumuna katkı sağlamaktadır. Genetik şizofreni modellerinin başlıcaları; DISC-1, Nöregulin-1, Disbindin, Reelin ve Kalsineurin genlerinin silinmesi ya da susturulmasıyla oluşturulan modellerdir (Lu ve ark., 2011; Ünal ve ark., 2017).

Şizofrenide Bozulan Protein-1 (DISC-1): Araştırmalar, DISC-1'in beyin gelişimi süresince yüksek oranda ekprese edildiğini göstermekte ve hem embriyonik hem de postnatal sinir sisteminin gelişim ve olgunlaşmasında rol oynadığını göstermektedir. DISC-1 gen ekspresyonunda meydana gelen düzensizlik veya protein yapısındaki değişikliklerin nörogenezde hatalara sebep olduğu ve bu durumun şizofreniye neden olduğu düşünülmektedir (Shen ve ark., 2008; Brandon ve ark., 2009; Desbonnet ve ark., 2009; Ünal ve ark., 2017).

Nöregulin-1 (NRG-1): Nöregulin-1 geni şizofreni ile ilişkili olduğu düşünülen ilk gendir. Nöregulin-1 geninin nöronal gelişim, nöronal göç ve glia proliferasyonu gibi çeşitli gelişim süreçlerinde rol oynadığı gösterilmiştir. Bunun yanında NRG-1 mRNA düzeylerinin şizofreni hastalarında arttığı bildirilmiştir. Yapılan araştırmalar sonucunda Nörogulin-1 geninin prefrontal korteksin piramidal hücrelerinde glutamaterjik NMDA reseptörlerini inhibe ettiği gösterilmiştir. NRG-1 knockout farelerde NMDA reseptör ekspresyonunda azalma, ön uyarıcı aracılı inhibisyon da bozulma ve lokomotor aktivitede artma gözlemlenmiştir (Stefansson ve ark., 2002; Gu ve ark., 2005; Lu ve ark., 2011)

Disbindin: Son yıllarda şizofreni için en gelecek vadeden genlerden biri disbindin genidir. Şizofreni tanısı konmuş kişilerde disbindin mutasyonları ile şizofreni arasında güçlü bir bağ olduğu bildirilmiştir. Şizofreni hastalarının beyin dokularında yapılan araştırmalarda hipokampus ve prefrontal kortekste disbindin gen ve protein ekspresyonlarındaki azalmalar gösterilmiştir (Lu ve ark., 2011).

Reelin: Sinaptik fonksiyon ve sinaptik plastisitede rol oynadığı bilinen reelin şizofreni gelişimine aday genler arasındadır (Hikida ve ark., 2007).

Kalsineurin: Kalsiyum ve kalmodulin bağımlı bir protein fosfataz olan kalsineurin, sinaptik iletim ve plastisite gibi çeşitli nöronal süreçlerin düzenlenmesinde rol oynarken merkezi sinir sisteminde de görevlidir. Kalsineurin fonksiyonunda oluşan bir değişikliğin şizofreni patogenezinde önemli bir etmen olabileceği düşünülmektedir (Hikida ve ark., 2007).

2.14. Vortiksetin

Vortiksetin 2013 tarihinde Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından majör depresif bozukluk tedavisinde kullanılmak üzere onay almış multimodal etki mekanizmasına sahip yeni bir antidepresan ilaçtır (Trischler ve ark., 2014; Sanchez ve ark., 2015; Pehrson ve ark., 2018). Vortiksetin beyaz veya açık bej renkli, suda çözünabilen, molekül ağırlığı 298,45 g/mol olan, C₁₈H₂₂N₂S kapalı formülüne ve 1-[2-(2,4 dimetil-fenilsülfanil)-fenil]-piperazin yapısına sahip bis-arilsülfanilamin bileşiğidir (Boulanger ve ark., 2014)

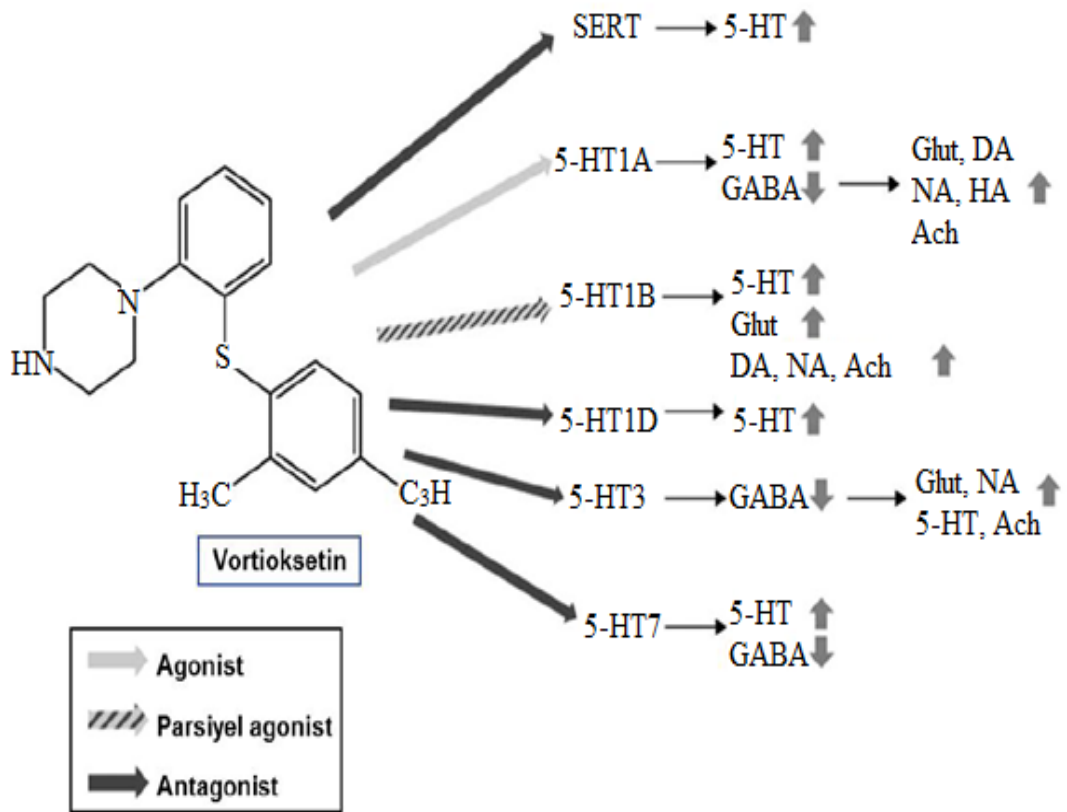
2.14.1. Vortiksetin'in Farmakodinamik Özellikleri

Vortiksetin, serotonin reseptörlerinin (5-HT) aktivasyonunu doğrudan modüle eden ve serotonin transpotörünün (SERT) inhibitörü olan bir antidepresandır (Trischler ve ark., 2014; Pehrson ve ark., 2018). Yapılan çalışmalardan elde edilen veriler vortiksetinin 5-HT_{1A} reseptör agonisti, 5-HT_{1B} reseptör parsiyel agonisti, 5-HT₃, 5-HT₇ ve 5-HT_{1D} reseptör antagonisti, ayrıca da serotonin transportörünün (SERT) inhibitörü olduğunu göstermiştir (Westrich ve ark., 2012; Pehrson ve ark., 2018). Vortiksetin esas etkisini serotonerjik sistem üzerinden gösterse de dopamin, glutamat, noradrenalin, asetilkolin, histamin ve GABA gibi birçok nörotansmitter sistemi etkileyerek göstermektedir (Şekil

12) (Sowa-Kucma ve ark., 2017; Rx Media Pharma®, 2019). Vortioksetinin bu multimodal etki mekanizması ile antidepresan ve anksiyolitik etkileri gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca yapılan klinik ve prelinik çalışmalar vortioksetinin kognitif fonksiyonlarda, öğrenmede ve hafızada iyileşmeler sağlayabileceği gösterilmiştir (Dziwota ve Olajosy, 2016; Frampton, 2016; Chen ve ark., 2018).

Vortioksetin, sıçanlarda akut ketamin uygulaması ile oluşturulan şizofreni modelinde sosyal ve kognitif eksiklikleri iyileştirmiştir. Sıçanlarda akut ketamin uygulaması ile oluşturulan şizofreni modelinde vortioksetinin şizofreninin pozitif, negatif ve kognitif semptomları üzerine etkileri incelenmiştir. Sıçanlarda şizofreni benzeri davranışları değerlendirmek için sosyal etkileşim, yeni nesne tanıma ve ön uyarıcı aracılığı inhibisyon testleri yapılmıştır. Vortioksetin, sosyal etkileşim testinde ketaminin neden olduğu sosyal eksikliği azaltmıştır. Yeni nesne tanıma testinde, ketamin sıçanlarda ayırım indeksini düşürmüş ve vortioksetin bu durumu tersine çevirmiştir. Aynı çalışmada ketamin, saline kıyasla ön uyarıcı aracılığı inhibisyonunu düşürürken, vortioksetin tedavisi, sıçanlarda ketaminin azaltmış olduğu ön uyarıcı aracılığı inhibisyonunu şiddetlendirmiştir. Tüm bu verilere göre vortioksetinin şizofreni üzerinde, özellikle negatif ve kognitif semptomları üzerinde potansiyel bir terapötik etkisi olabileceği düşünülmektedir (Ünal ve Taşkıran, 2020). Farelerde oluşturulan otizm spektrum bozukluğu modelinde farelere vortioksetin tedavisi uygulanmış ve tedavi sonrası gerçekleştirilen sosyal etkileşim testlerinde vortioksetinin farelerde sosyal koklama davranışını artırdığı görülmüştür (Witt ve ark., 2019). Prelinik bir çalışmada, sıçanlarda subkronik PCP uygulaması ile oluşturulmuş şizofreni modelinde vortioksetinin kognitif eksiklikleri iyileştirdiği gösterilmiştir (Pehrson ve ark., 2018). Alzheimer araştırmalarında kullanılan transgenik farelerde vortioksetinin kognitif performans ve anksiyete benzeri davranışlar üzerine etkilerini araştıran bir çalışmada, farelerde anksiyete benzeri davranışları tespit etmek için açık alan testi uygulanırken, kognitif durumu değerlendirmek için yeni nesne tanıma testi ve Morris su labirenti kullanılmıştır. Vortioksetin uygulaması, farelerde anksiyete tipi davranışları azaltarak anksiyeteyi etkili bir şekilde tersine çevirirken, tanıma hafızası ve uzaysal referans hafızasındaki bozuklukları da iyileştirmiştir (Jiang ve ark., 2020). Vortioksetin ile randomize, çift kör ve plasebo kontrollü yapılan bir klinik araştırmada vortioksetinin 10 ve 20 mg/kg dozları kullanılmış ve majör depresif bozukluğu olan bireylerde vortioksetinin kognitif fonksiyonları iyileştirdiği bildirilmiştir (McIntyre ve ark., 2014).

Bunun yanısıra randomize, çift kör ve paroksetin (20 mg/gün) ile plasebo karşılaştırmalı klinik bir araştırmada majör depresif bozukluğu olan 152 hastaya 10 mg/gün vortioksetin verilmiş ve vortioksetinin kognitif performansı iyileştirdiği gösterilmiştir (Baune ve ark., 2018). Yapılan bir çalışmada sıçanlarda skopolamin ile indüklenen ve sıçanların sosyal ve nesne tanıma belleğinde bozulmalar meydana getiren bir model kullanılmış ve akut vortioksetin uygulamasının bu durumu tersine çevirdiği gösterilmiştir (Pehrson ve ark., 2016). Para-kloro-fenilalanin ile indüklenen hafıza kaybında kronik vortioksetinin uygulamasının bu durumu tersine çevirdiği bildirilmiştir (Sowa-Kucma ve ark., 2017).



Şekil 12. Vortioksetin multimodal etki mekanizması ve nörotransmitterler üzerine etkisi (SERT: Serotonin Transportörü, 5-HT: Serotonin, Glut: Glutamat, DA: Dopamin, NA: Noradrenalin, Ach: Asetilkolin, HA: Histamin)

2.14.2. Vortioksetin'in Farmakokinetik Özellikleri

Vortioksetin oral yolla alındıktan sonra yavaş absorbe edilir fakat absorpsiyonu iyi düzeydedir. Mutlak biyoyararlanım türler arası değişken olup insanda ortalama %75'tir. Mutlak biyoyararlanım sıçanda %10 olarak, köpekte ise %48 olarak rapor edilmiştir (Areberg ve ark., 2012; Garnock-Jones, 2014; R_x Media Pharma®, 2019). Vortioksetin maksimum plazma konsantrasyonuna (C_{max}) 7-11 saatte erişir. Farmakokinetik parametreler üzerine yiyeceklerin herhangi bir etkisi saptanmamıştır (Sowa-Kucma ve ark., 2017).

Tek doz vortioksetin uygulamasının ardından ortalama dağılım hacmi (V_{ss}) 2600 litre olarak saptanmıştır ve vortioksetin yoğun olarak ekstrasvasküler dağılım göstermektedir (Chen ve ark., 2013). Vortioksetin plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır ve bu oran yaklaşık %98-%99'dur. Ayrıca plazma proteinlerine bağlanma, vortioksetinin plazma konsantrasyonlarından bağımsız bir şekilde gerçekleşir (Sowa-Kucma ve ark., 2017).

Vortioksetin, başta CYP2D6 olmak üzere CYP3A4/5 ve CYP2C9 ile katalizlenen oksidasyona uğrar. Ardından ise glukuronik asit konjugasyonu ile karaciğerde büyük oranda metabolize edilir. Büyük oranda CYP2D6 izoenzimi yoluyla inaktif metaboliti oluşur ve majör metabolitinin herhangi bir farmakolojik etkisi tespit edilmemiştir. Vortioksetinin CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ve CYP3A4/5'i inhibe edici veya indükleyici bir etkisi saptanmamıştır. Vortioksetin zayıf bir P-glikoprotein substratı ve inhibitörüdür (Estala ve ark., 2017; Sowa-Kucma ve ark., 2017; R_x Media Pharma®, 2019).

Vortioksetinin insanda yaklaşık ortalama yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) 66 saat iken, bu oran köpekte yaklaşık 8 saat, sıçanda ise yaklaşık 3 saattir. Vortioksetinin oral klirensi 33 litre/saat'tir. Vortioksetinin vücutta birikim göstermediği düşünülmektedir. Vortioksetinin inaktif metabolitleri genellikle böbrek yoluyla atılır. İnaktif metabolitlerin ortalama 2/3'ü idrar ile, ortalama 1/3'ü ise feçes ile atılır (Areberg ve ark., 2012; R_x Media Pharma®, 2019).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar

<u>Kimyasal Malzeme</u>	<u>Üretici Firma</u>
(+)-MK-801 Maleat	Selleck Chemical, ABD
Vortiooksetin	Lundbeck, Danimarka
Risperidon	Janssen-Cilag, Belçika
Haloperidol	Aris, Türkiye
Serum fizyolojik	Koçak Farma, Türkiye
Ketamin	Pfizer, ABD
Ksilazin	Bayer, Almanya
Fosfat Tamponlu Tuz Çözeltisi (PBS)	Sigma-Aldrich, ABD
Proteaz İnhibitörü	Thermo Scientific, ABD
Pierce™ BCA Protein Test Kiti	Thermo Scientific, ABD
Rat GAD67 Elisa Kiti	Shanghai Sunred Biological Technology, Çin
Rat Parvalbumin Elisa Kiti	Shanghai Sunred Biological Technology, Çin

3.2. Kullanılan Cihazlar

<u>Cihaz</u>	<u>Üretici Firma</u>
Ön Uyarıcı Aracı İnhibisyon Test Düzenegi	San Diego Instruments, ABD
Lokomotor Aktivite Test Düzenegi	-
Sosyal Etkileşim Test Düzenegi	-
Yeni Nesne Tanıma Test Düzenegi	-
Y-labirent Test Düzenegi	-
Cerrahi Set	İsolab, Almanya
Eppendorf ve Portüp	İsolab, Almanya
-80 °C Derin Dondurucu	Thermo Scientific, ABD
Santrifüj	Hermle, Almanya
Otomatik Pipet Seti	Eppendorf, Almanya – Gilson, ABD
Plate Okuyucu	Synergy HTX, ABD
Doku Öğütücü	-
Çeşitli Cam Malzemeler	İsolab, Almanya

3.3. Deney Hayvanları

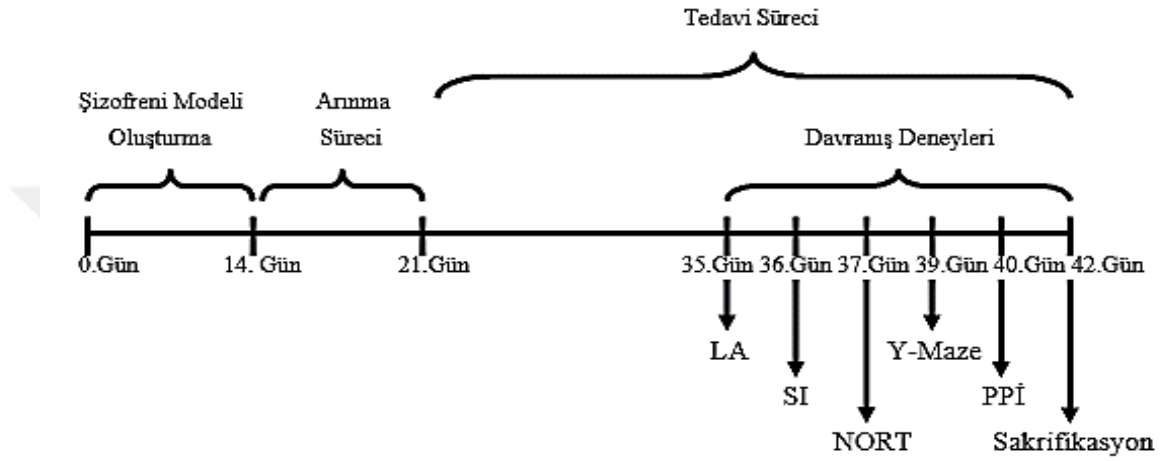
Çalışmamızda dişi Wistar Albino sıçanlar kullanılmış olup tercihen 10-12 haftalık ve 180-250 gram ağırlığında olan sıçanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Erciyes Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi tarafından ten hayvanlarımız çalışma boyunca aynı merkezde bulunmuştur. Çalışma boyunca fiziksel koşulları; oda sıcaklığı 25 °C, nem oranı %55-60 ve 12 saat aydınlık-12 saat karanlık siklusu olacak şekilde ayarlanmıştır. 7 deney grubu ve her grupta 8 sıçan olacak şekilde randomize gruplama yapılmıştır ve barınma kafeslerinde 4 sıçan birlikte barındırılmıştır. Sıçanlar ad libitum standart hayvan yemi ve musluk suyu ile beslenmiştir. Davranış deneyleri Erciyes Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi Beyin Araştırmaları Birimi laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. ELİSA analizleri ise Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi ve Erciyes Üniversitesi İlaç Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirilmiştir. Gerçekleştirilen tüm deneyler Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu yönergelerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 07.04.2021 tarihli, 04 sayılı ve 21/80 karar numaralı toplantısında çalışmamız etik kurallar bakımından uygun bulunmuştur.

3.4. İlaç Uygulamaları ve Deney Dizaynı

Şizofeni modeli oluşturmak amacıyla (+)-MK-801 Maleat (Selleck Chemical, ABD), şizofreni modeli oluşturulmuş sıçanlarda tedavi amacıyla Vortiksetin (Lundbeck, Danimarka), Risperidon (Janssen-Cilag, Belçika), Haloperidol (Aris, Türkiye) ve çözücü olarak serum fizyolojik (Koçak Farma, Türkiye) kullanılmıştır. MK-801 (0,2 mg/kg), Vortiksetin (2,5 mg/kg), Vortiksetin (5 mg/kg), Vortiksetin (10 mg/kg), Risperidon (0,3 mg/kg) ve Haloperidol (1 mg/kg) dozlarda uygulanmıştır. Tüm çözeltiler serum fizyolojik içerisinde ve enjeksiyon hacmi 0,1 ml/100 g olacak şekilde hazırlanmıştır.

Sıçanlarda şizofreni modeli oluşturmak amacıyla 14 gün boyunca günde tek doz intraperitoneal (i.p.) MK-801 (0,2 mg/kg) enjekte edilmiştir. MK-801'in son enjeksiyonunun ardından, MK-801'in kronik etkilerinin ortadan kalkması için 7 günlük bir arınma periyodu gerçekleştirildi. Daha sonra Vortiksetin (2,5 mg/kg), Vortiksetin (5 mg/kg), Vortiksetin (10 mg/kg), Risperidon (0,3 mg/kg) ve Haloperidol (1 mg/kg) tedavileri 21 gün boyunca günde tek doz i.p. uygulanmıştır. Tedavinin 14. gününden

İtibaren davranış testleri yapılmıştır. Tüm davranış testlerinden 30 dakika önce tedavi gruplarına göre tedaviler uygulanmış ve ardından davranış testleri yapılmıştır. Sıçanlar son davranış testinin ardından 24 saat sonra dekapitasyon yöntemi kullanılarak kurban edilmiş ve moleküler analizler için makroskopik diseksiyon ile frontal korteks, prefrontal korteks, dorsal hipokampus ve ventral hipokampus dokuları diseksiyon edilmiştir (Şekil 13).



Şekil 13. Deney dizaynı ve akışı. LA: Lokomotor aktivite testi. SI: Sosyal etkileşim testi. NORT: Yeni nesne tanıma testi. PPİ: Ön uyaran aracılı inhibisyon testi.

3.5. Deney Grupları

Kontrol Grubu (n=8): Model oluşturulan gruba paralel olarak ve diğer gruplara tedavi uygulandığı tüm zaman dilimlerinde 0,1 ml/100 g olacak şekilde serum fizyolojik intraperitoneal (i.p) olarak uygulanmıştır.

MK-801 Grubu (n=8): Model oluşturmak amacıyla 0,2 mg/kg MK-801 14 gün boyunca saat 09:00'da günde 1 kez olmak üzere toplam 14 doz uygulanmıştır.

MK-801 + Vortiksetin (2,5 mg/kg) Grubu (n=8): MK-801 ile model oluşumunun (14.gün) ardından 7 günlük arınma sürecinden sonra (21. günden itibaren) 21 gün boyunca ve davranış testlerinden 30 dakika önce günde 2,5 mg/kg i.p. uygulanmıştır.

MK-801 + Vortiksetin (5 mg/kg) Grubu (n=8): MK-801 ile model oluşumunun (14.gün) ardından 7 günlük arınma sürecinden sonra (21. günden itibaren) 21 gün

boyunca ve davranış testlerinden 30 dakika önce günde tez doz olacak şekilde 5 mg/kg i.p. uygulanmıştır.

MK-801 + Vortioksetin (10 mg/kg) Grubu (n=8): MK-801 ile model oluşumunun (14.gün) ardından 7 günlük arınma sürecinden sonra (21. günden itibaren) 21 gün boyunca ve davranış testlerinden 30 dakika önce günde tez doz olacak şekilde 10 mg/kg i.p. uygulanmıştır.

MK-801 + Risperidon (0,3 mg/kg) Grubu: MK-801 ile model oluşumunun (14.gün) ardından 7 günlük arınma sürecinden sonra (21. günden itibaren) 21 gün boyunca ve davranış testlerinden 30 dakika önce günde tez doz olacak şekilde 0,3 mg/kg i.p. uygulanmıştır.

MK-801 + Haloperidon (1 mg/kg) Grubu: MK-801 ile model oluşumunun (14.gün) ardından 7 günlük arınma sürecinden sonra (21. günden itibaren) 21 gün boyunca ve davranış testlerinden 30 dakika önce günde tez doz olacak şekilde 1 mg/kg i.p. uygulanmıştır.

3.6. Davranış Deneyleri

3.6.1. Yeni Nesne Tanıma Testi

Diğer hayvanlarda olduğu gibi sıçanlarda da yeni yerleri ve nesneleri keşfetme isteği bulunmaktadır. Yeni nesne tanıma testi ile hedef şizofrenideki görsel öğrenme ve hafıza eksikliğini ölçmektir. Bu test yeni ve aşina nesnelerin spontan keşfine dayanır. Yeni nesne tanıma testi 50x50x30 cm ölçülerinde ve siyah pleksiglastan yapılan bir deney düzeneğinde gerçekleştirilir. Test ilk günü alıştırma, ikinci günü ise test günü olmak üzere iki günde gerçekleştirilir. Her test tamamlandığında deney hayvanlarının değişiminden önce düzenek ve nesneler %70'lik (a/h) etanol ile silinmiş ve düzenek kuruduktan sonra yeni hayvanlar teste alınmıştır. Tüm deneyler kamera ile kayıt altına alınmıştır.

Birinci gün deney hayvanları için alıştırma günüdür. Aynı kafeste barınan tüm hayvanlar hep birlikte düzeneğe alınır ve 1 saat boyunca ortamda hiçbir nesne olmadan test düzeneğine alışmaları sağlanır. Bu alışma süreci diğer tüm gruplar için ayrı ayrı yapılır.

İkinci gün ise test günüdür ve test 3 dakikadan oluşan iki farklı aşamada gerçekleştirilir. Birinci üç dakikalık aşamada özdeş iki nesne düzeneğin çapraz köşelerine yerleştirilir ve hayvan düzeneğe alınır. Deney hayvanının serbest bir şekilde gezinerek bu iki nesneyi tanıması beklenmektedir. Bundan dolayı bu aşama tanıma evresi olarak da adlandırılır. Daha sonra 1 saat ara verilir ve bu esnada hayvanlar kafeslerinde bekletilir. 1 saatin ardından özdeş nesnelerden biri değiştirilir ve aynı hayvan yeniden deney düzeneğine alınır. Düzeneğe alınan hayvanın üç dakika boyunca iki nesne ile de serbestçe vakit geçirmesi sağlanır. İki nesneye karşı hayvanların ilgilerinin değerlendirildiği bu evre de test evresi denir. Sıçanların yeni nesneye karşı ilgilerinin eski nesneye karşı ilgilerinin oranı görsel öğrenme ve öğrenme bellek fonksiyonunun bir ölçüsü olarak kabul edilir. Bu oran ayırt edicilik indeksi olarak adlandırılır ve aşağıdaki formül ile hesaplanır (Şekil 14).

$$\text{Ayırt Edicilik İndeksi} = \frac{\text{Yeni nesne ile geçen süre} - \text{Eski nesne ile geçen süre}}{\text{Yeni nesne ile geçen süre} + \text{Eski nesne ile geçen süre}}$$



Şekil 14. Yeni nesne tanıma testinin tanıma ve test evreleri. Tanıma evresinde sıçanlar özdeş iki nesne ile zaman geçirmektedir. Test evresinde ise sıçanlar birbirinden farklı iki nesne ile zaman geçirmektedir.

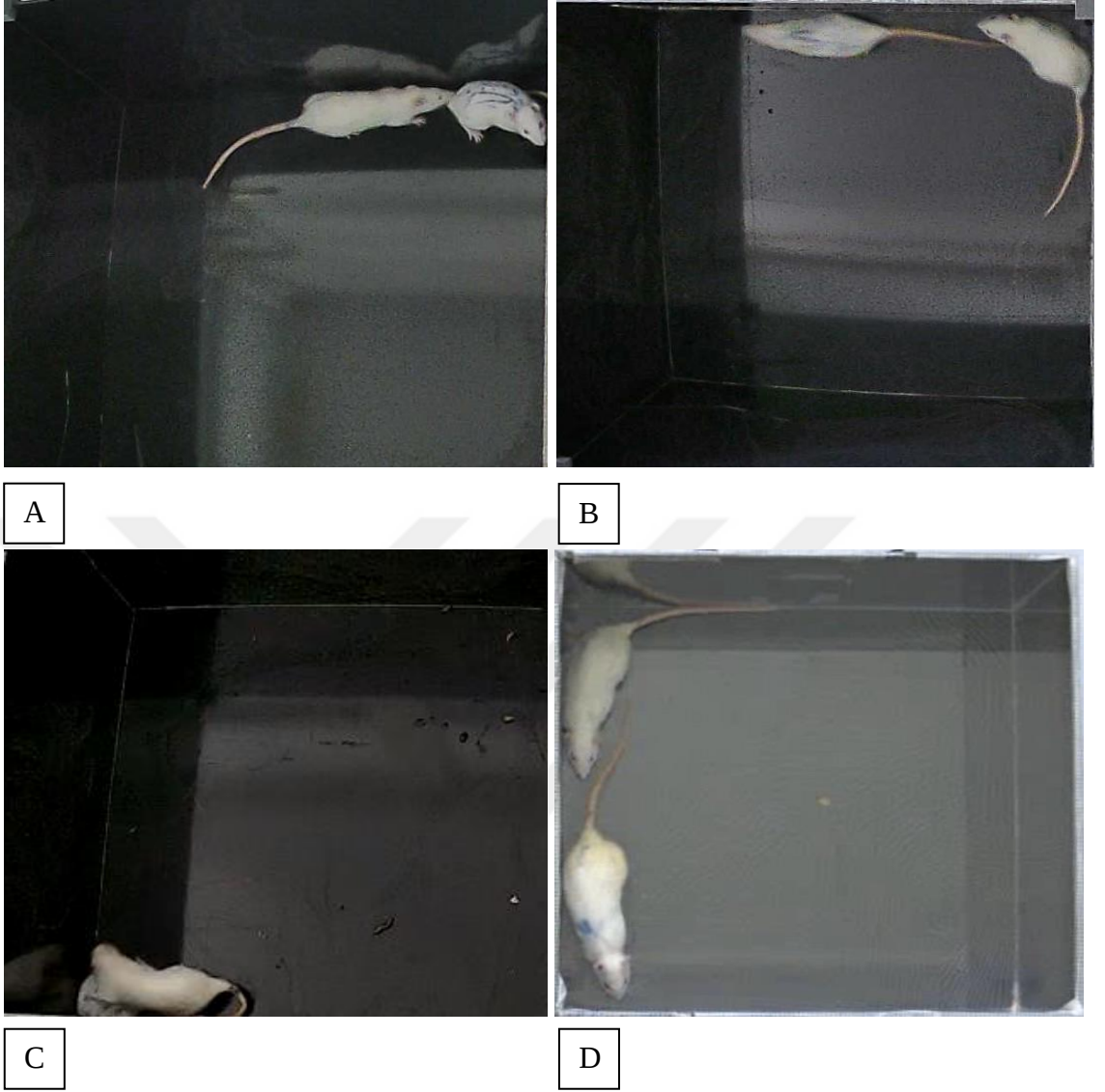
3.6.2. Sosyal Etkileşim Testi

Depresyon, otizm spektrum bozuklukları, bipolar bozukluklar, obsesif kompulsif bozukluklar ve şizofreni dahil olmak üzere çeşitli nöropsikiyatrik hastalık sosyal davranış ve sosyal tanıma kesintileri ile karakterizedir. Şizofrenideki sosyal davranış ve sosyal tanımadaki bozuklukların tespiti için yapılan sosyal etkileşim testi birbiri ile daha önce hiç karşılaşmamış olan iki hayvanın birbiri ile uyumu, takip etme, koklama, tırmanma,

kaçınma gibi davranışlarının gözlemlenmesi esasına dayanır. Sosyal etkileşim testi 50x50x40 cm ölçülerinde ve siyah pleksiglastan yapılan bir deney düzeneğinde gerçekleştirilir. Sosyal etkileşim testi yarı karanlık bir ortamda yapılır. Test ilk günü alıştırmaya, ikinci günü ise test günü olmak üzere iki günde gerçekleştirilir. Her test tamamlandığında deney hayvanlarının değişiminden önce düzenek %70'lik (a/h) etanol ile silinerek temizlenir.

Birinci gün deney hayvanları için alıştırmaya günüdür. Sosyal etkileşim testinin yapılacağı düzeneğe hayvanlar tek tek alınır ve 10 dakika boyunca test düzeneğine alışmaları sağlanır. Daha sonra düzenek %70'lik (a/h) etanol ile silinerek temizlenir ve diğer hayvan alışma testine alınır. Bu protokol tüm hayvanlar için uygulanır ve test günü tamamlanır.

Deneyin ikinci günü ise test günüdür. Sıçanlar cinsiyetlerine ve ağırlıklarına uygun olarak gruplandırılır. Birbiri ile daha önce hiç karşılaşmamış iki sıçan test düzeneğine bırakılır. Ayrıca sıçanların ayırt edilmesi amacıyla teste alınan sıçanlardan birinin sırtı renkli kalem ile işaretlenir. Sosyal etkileşim testi için 10 dakika boyunca bilgisayar destekli kamera ile sıçanların davranışları kayıt altına alınır. Daha önce hiç karşılaşmamış fakat aynı test düzeneğinde bulunan iki sıçanın koklama, tırmanma, takip etme ve kaçınma hareketleri değerlendirilip skorlanmıştır. Hayvanlardaki birbirini takip etme, koklama ve tırmanma hareketleri sosyal etkileşim olarak değerlendirilirken, kaçınma hareketi ise sosyal çekilme olarak değerlendirilmiştir (Şekil 15).

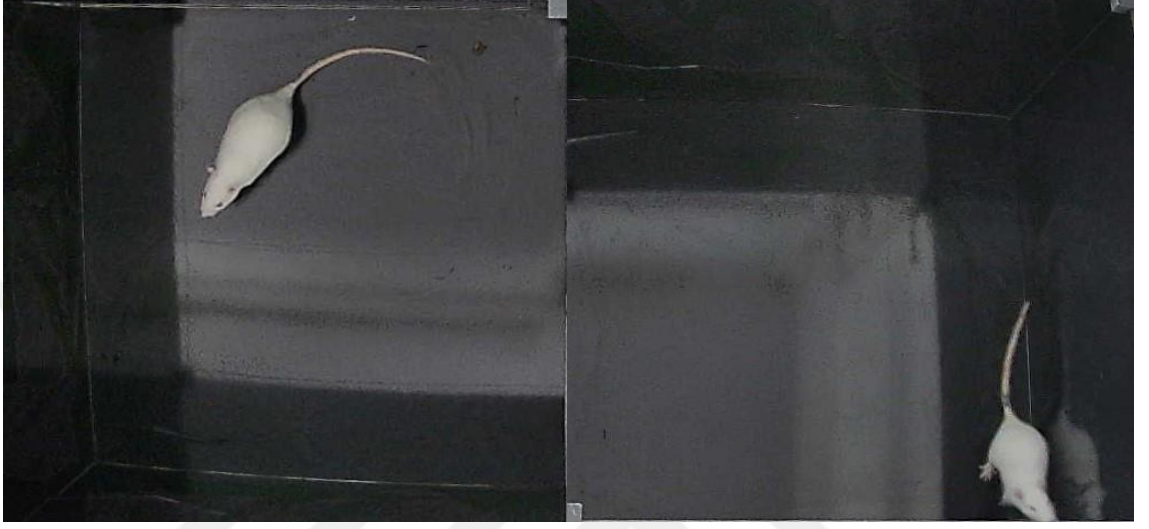


Şekil 15. Sosyal etkileşim testinde sıçanların davranışları. (A) koklama, (B) takip etme, (C) tırmanma, (D) kaçma.

3.6.3. Lokomotor Aktivite Testi

Herhangi bir uygulama öncesi deney hayvanının duygusal durumunu tespit etmek ve/veya herhangi bir uygulama sonrası deney hayvanının duygu durumunda meydana gelen değişimi tespit etmek amacıyla kullanılan bir testtir. Ayrıca anksiyeteye bağlı gelişen duyguların, lokomotor aktivitenin ve sedasyonun saptanması içinde kullanılan testtir. Açık alana bırakılan deney hayvanlarında anksiyete davranışı iki faktör tarafından tetiklenir. Bunlardan ilki deney hayvanının barındığı ortamdan alınıp bilmediği bir ortama tek başına bırakılmasıdır. Diğeri ise deney hayvanının bırakıldığı ortamın geniş

olmasıdır ve bu geniş alan korkusu agorofobi olarak adlandırılır. Test 50x50x40 cm ölçülerinde ve siyah pleksiglastan yapılan bir deney düzeneğinde gerçekleştirilir. Test 10 dakika sürer ve her hayvan testi tamamladıktan sonra yüzey %70'lik etanol ile silindikten sonra diğer hayvan düzeneğe alınır (Şekil 16).



Şekil 16. Lokomotor aktivite testinde sıçan davranışları. Lokomotor aktivite testinde (A) merkezde zaman geçirme ve (B) şahlanma hareketi.

Test süresi boyunca hayvanın bir kareden diğerine geçişi horizontal düzlemdeki hareketleri olarak değerlendirilirken, arka ekstremiteleri üzerinde yükselmesi ise vertikal düzlemdeki hareketleri olarak değerlendirilir. Ayrıca kaşınma sayısı ve defekasyon sayısı da saptanabilir. Çizgi geçme sayısı hayvanın lokomotor aktivitesi ile doğru orantılı iken, arka ekstremiteleri üzerinde yükselme sayısı da çevreyi keşfetme davranışı ile doğru orantılıdır. Bunun yanı sıra hayvanın düzeneğin merkezinde mi yoksa kenarlarında mı daha fazla vakit geçirdiği de önemlidir. Çünkü alıştığı ortamdan farklı bir ortama alınan hayvanın anksiyetesi fazla veya ortama adaptasyonu düşükse düzeneğin merkezine doğru gitmekten kaçınacak, daha az hareket edecek ve defekasyon sayısı artacaktır. Aksine anksiyetesi düşük veya ortama hemen adapte olacak olursa düzeneğin merkezinde daha fazla vakit geçirecek, daha çok hareket edecek ve defekasyon sayısı daha az olacaktır.

3.6.4. Y-Labirent Testi

Kemirgenlerde (sıçan, fare) uzamsal çalışma (öğrenme) ve referans belleğin değerlendirilmesi için Y-labirent testi kullanılır. Basit bir tasarıma sahip olan Y-labirent testi ile kısa süreli belleğin değerlendirilmesi yapılır. Y-labirent test düzeneğinin iki kolunun uzunluğu 30 cm iken bir kolu ise 40 cm uzunluğundadır. Kolların genişliği 10 cm iken, kollar 20 cm yüksekliğindeki duvarla çevrilidir ve üstü açıktır. Y-labirent test düzeneğinin kolları arasında 120°'lik açı olacak şekilde dizaynı yapılmıştır. Ayrıca test düzeneğinin kolları A, B, C şeklinde isimlendirilmiştir. Uzamsal çalışma belleğinin bir ölçümü olan spontan alternasyon, sıçanların labirentin 3 kolunda serbestçe dolaşmasına izin verilerek değerlendirilebilir. Bu davranış, labirentte daha önce gidilmemiş kolları keşfetmesiyle gerçekleştirilir. İyi bir çalışma belleğine sahip olan sıçan, daha önce gittiği labirent kollarını hatırlayacak ve daha az ziyaret edilen kollara gitme eğilimi gösterecektir. Bu testte, sıçan labirentte belirli bir pozisyonda yerleştirildikten sonra 8 dk boyunca kolları serbestçe keşfetmeye bırakılacaktır ve video kaydı alınacaktır. Sıçanın 4 ekstremitelerinin tümü labirent kolu içerisinde olduğunda o kola girdiği kabul edilecektir. Spontan alternasyon, kolların hepsine ardışık girişler olarak tanımlanır. Alternasyon yüzdesi aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır (Şekil 17).

$$\text{Alternasyon Yüzdesi} = \frac{\text{Alternasyon Sayısı}}{\text{Kollara Toplam Giriş Sayısı} - 2} \times 100$$

Örneğin; bir sıçanın 8 dakika boyunca girdiği kollar “ABCACABCBCA” şeklinde ise bu sıçanın alternasyon sayısı 5’tir (**ABC BCA CAC ACA CAB ABC BCB BCA**). Kollara toplam giriş sayısı da 11 olduğuna göre alternasyon yüzdesi formülünden [(5/9) x 100] %55,55 bulunur. Elde edilen yüzde sıçanın hangi kolları ziyaret ettiğini hatırladığını gösterdiği için iyi bir çalışma belleğine sahip olduğu kabul edilecektir.



Şekil 17. Y-labirent testi deneme ve değerlendirme aşamaları.

3.6.5. Ön Uyarar Aracılı İnhibisyon Testi

Ön uyarar aracılı inhibisyon testinde hedeflenen; tek başına irkilme refleksine neden olabilen bir ses uyararından önce, tek başına irkilme refleksine neden olmayacak zayıf şiddette bir ses uyarar verilerek meydana gelecek irkilme refleksinin baskılanmasıdır. İrkilme refleksinin ön uyarar aracılı inhibisyonu şizofreni modeli oluşturulmuş deney hayvanı çalışmalarında kullanılan en önemli parametredir. Bunun nedeni bu parametrenin şizofreni hastalarında da ölçülebilir olmasıdır. Hem şizofreni hastalarında hem de şizofreni modeli oluşturulmuş deney hayvanlarında bu mekanizmanın bozulduğu ayrıca uyarar öncesi verilen ön uyararın irkilme refleksini inhibe edemediği gösterilmiştir. Ön uyarar aracılı inhibisyon irkilmenin plastisitesidir. Testin esası; irkilme refleksini oluşturan sesli bir uyarı verilmeden önce ön uyarar verilmesine ve daha sonra asıl uyarıya deney hayvanının ne boyutta bir irkilme refleksiyle karşılık verdiğinin ölçülmesine dayanır. Sağlıklı sıçanlarda ön uyarar sonrası verilen esas uyarıya cevaben oluşan irkilme refleksinin şiddeti daha düşük iken, şizofreni modeli oluşturulmuş deney hayvanlarında ön uyarar sonrası verilen esas uyarıya cevaben oluşan irkilme refleksinin şiddeti ya daha yüksektir ya da ön uyararda oluşan şiddetle aynıdır. Çalışmamızda sıçanlardaki ön uyarar aracılı inhibisyonun saptanması amacıyla bilgisayar destekli test düzeneği (San Diego Instruments, ABD) kullanılmıştır. Ön uyarar aracılı inhibisyon test düzeneği 39x38x58 cm ölçülerinde iki adet ses yalıtımlı kabin, özel bir yazılım programı ve bir adet kontrol panelinden meydana gelmektedir. Kabinler ise temelde bir sıçanın hareketsiz kalmasını sağlayan pleksiglas kafes, irkilme refleksinin aktarımını sağlayan ve irkilme refleksini ölçen piezoelektrik algılayıcılar ve ses uyararları üreten ve geniş ses aralığına sahip hoparlörlerden oluşmaktadır.

Ön uyarar aracılı inhibisyon testi 3 gün süren bir işlemdir. İlk gün sıçanlar ön uyarar aracılı inhibisyon test düzeneğine alınır ve hayvanların 5 dakika boyunca 70 dB’lik bazal ses varlığında test ortamına alışması sağlanır. İkinci gün ise deney hayvanları 5 dakika boyunca 70 dB’lik bazal ses varlığında test düzeneğinde tutulduktan sonra 120 dB’lik 5 adet uyarar verilerek irkilme refleksleri ölçülür. Buradaki amaç deney hayvanlarının işitme ve motor hareketlerinin test edilmesiyle birlikte irkilme refleksi 20 mV olarak belirlenen eşik değerin altında ise bu hayvanların deney dışı bırakılmasıdır. Üçüncü gün ise testin gerçekleştirildiği gündür. Deney hayvanlarının 70 dB’lik bazal ses varlığında 5 dakikalık alışma döneminin ardından test aşağıdaki protokole göre gerçekleştirilmiştir.

- 1) 40 ms süreli 120 dB şiddetinde sesli uyarı (5 tekrar)
- 2) 20 ms süreli 74 dB şiddetinde ön uyarı takiben 100 ms sonra 40 ms süren 120 dB şiddetinde uyarı (10 tekrar)
- 3) 20 ms süreli 78 dB şiddetinde ön uyarı takiben 100 ms sonra 40 ms süren 120 dB şiddetinde uyarı (10 tekrar)
- 4) 20 ms süreli 86 dB şiddetinde ön uyarı takiben 100 ms sonra 40 ms süren 120 dB şiddetinde uyarı (10 tekrar)
- 5) Sadece Arka alan sesi (Sıçanın kafes içerisindeki hareketlerinin kontrol edilmesi için)
- 6) 40 ms süreli 120 dB şiddetinde sesli uyarı (5 tekrar)

Ön uyarı aracılı inhibisyon testi birbirini takip eden 6 aşamada tamamlanmıştır. Her aşama içindeki denemeler ortalama 20 saniyelik periyotlar ile uygulanmıştır. İrkilme cevapları 120 dB şiddetindeki uyarının başlamasının ardından 1 ms aralıklar ile 100 ölçümün ortalaması olarak tanımlanır. Ön uyarı aracılı inhibisyon yüzdesi her bir ön uyarı şiddeti için aşağıda belirtilen formüle göre hesaplanmıştır (Şekil 18).

$$\%ÖUAİ = \frac{\text{Ön Uyarı Varlığında Oluşan İrkilme Yanıtları Ortalaması}}{\text{Sadece Uyarı Varlığında Oluşan İrkilme Yanıtları Ortalaması}} \times 100$$



Şekil 18. Ön uyarı aracılı inhibisyon testi için ses geçirmez kabinden ve kabin içerisinde deney hayvanının hareketsiz kalmasını sağlayan pleksiglas kafesten oluşan test düzeneği.

3.6.6. Dekapitasyon ve Beyin Doku Örnekleri

Sıçanlar son davranış deneyinin ardından dekapitasyon yöntemi kullanılarak kurban edilmiştir. Dekapitasyon işlemi ketamin/ksilazin (90/10 mg/kg) anestezisi altında

yapılmıştır. Moleküler analizler için kullanılacak olan beyin dokuları hızlı bir şekilde diseksiye edilmiştir. Çıkarılan tam beyin dokusu buzda tutulan plaka yüzeyine alınmış ve makroskopik diseksiyon ile frontal korteks, prefrontal korteks, dorsal hipokampus ve ventral hipokampus dokuları çıkarılmıştır. Çıkarılan bu dokular ivedilikle etiketlenmiş 2 ml'lik ependorflara alınmış ve muhafaza edilmek üzere -80 °C derin dondurucuya kaldırılmıştır.



Şekil 19. Dekapite edilen deney hayvanlarının beyin dokusunun diseksiyonu ve frontal korteks, prefrontal korteks, dorsal hipokampus ve ventral hipokampus bölgelerinden kesit alma.

3.7. Moleküler Analizler

3.7.1. Moleküler Analizler İçin Ön Hazırlıklar

2 ml'lik ependorflarda bulunan beyin dokuları üzerine 500 µl fosfat tamponlu tuz çözeltisi ve proteaz inhibitör kokteyli eklenmiştir. Doku öğütücü yardımı ile manuel olarak dokuların homojenizasyonu sağlanmıştır. Daha sonra elde edilen homojenat 4°C 15000 g'de 20 dakika santrifüj edilmiştir. Bu işlem sonucu elde edilen süpernatant temiz ependorfa alınmış ve -80°C de muhafaza edilmiştir.

Fosfat Tamponlu Tuz Çözeltisi (PBS) Hazırlanışı: Fosfat tamponlu tuz çözeltisi elde etmek için her bir tablet (Phosphate buffered saline tablets, Sigma-Aldrich, ABD) 200 ml distile suda çözülmüştür.

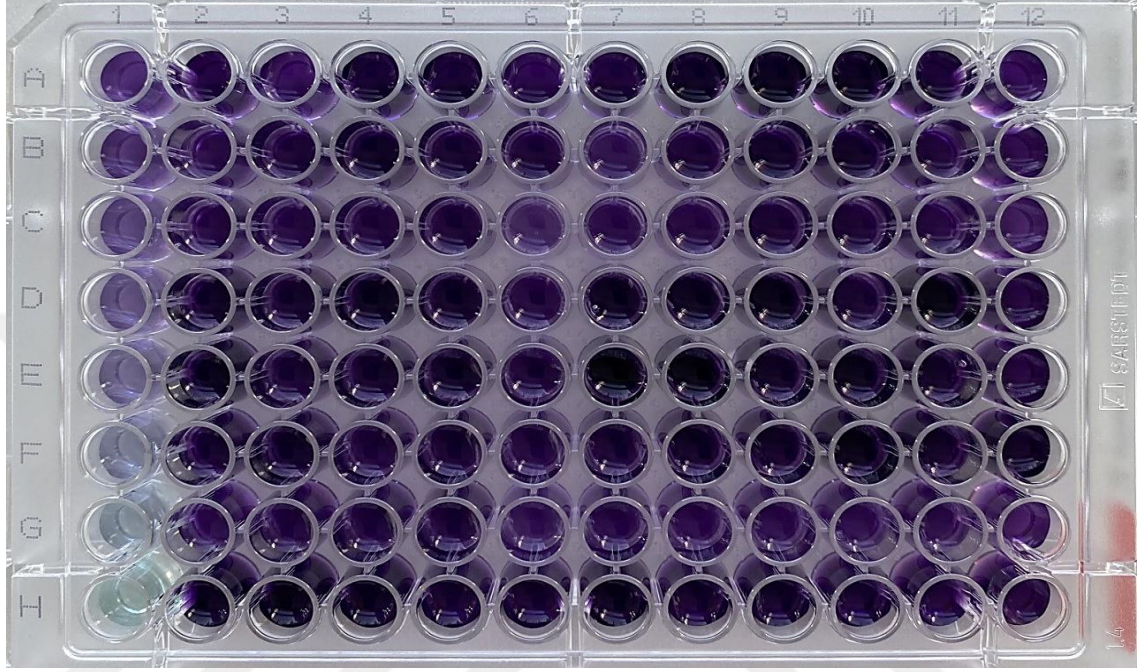
Proteaz İnhibitör Kokteyli Hazırlanışı: Protein inhibitör kokteyli elde etmek için her bir tablet (Pierce protease inhibitor tablets, Thermo Scientific, ABD) 50 ml fosfat tamponlu tuz çözeltisinde çözülmüştür.

3.7.2. Total Protein Miktar Tayini

Total protein miktar tayini için bikinkoninik asit (BCA) yöntemi kullanılmıştır. Bu amaçla Pierce™ BCA Protein Test Kiti (Thermo Scientific™, ABD) kullanılmıştır. Thermo Scientific™ Pierce™ BCA Protein Test Kiti, total proteinin kolorimetrik ve kantitatif tespiti için bikinkoninik aside (BCA) dayalı bir formülasyondur. Bu yöntemde ölçüm iki reaksiyon aşaması sonrası gerçekleştirilir. Birinci reaksiyon biüret reaksiyonudur ve alkali bir ortamda protein tarafından Cu^{+2} 'nin Cu^{+1} 'e indirgenmesi esasına dayanır. İkinci reaksiyon ise indirgenmiş Cu^{+1} iyonunun iki BCA molekülü ile şelasyon yapması esasına dayanır. Bu reaksiyon sonucunda mor renkli bir kompleks oluşur ve bu mor rengin şiddeti protein miktarı ile doğru orantılıdır. Bu suda çözünür kompleks, geniş bir çalışma aralığında artan protein konsantrasyonları (20-2000 µg/ml) ile 562 nm'de neredeyse lineer olan güçlü bir absorbans sergiler. Protein konsantrasyonları, standart bir proteinin konsantrasyonları referans alınarak hesaplanır ve genellikle standart olarak sığır serum albümini (BSA) kullanılır. Konsantrasyonu bilinen bir standart proteinin bir dizi seri dilüsyonu ile çeşitli konsantrasyonlarda standartlar hazırlanır ve bilinmeyen örnek (protein) konsantrasyonları bu standart eğriye göre belirlenir. Test tüpü prosedürü ve mikropate prosedürü olmak üzere iki tahlil yöntemi sunulmakla birlikte bizim tercih ettiğimiz yöntem mikropate prosedürü olmuştur ve mikropate prosedürü aşağıdaki şekilde gerçekleştirilmiştir.

- 1) 2000 µg/ml konsantrasyonundaki BSA standartından hareketle seri dilüsyonlar ile 2000, 1500, 1000, 750, 500, 250, 125, 25 ve 0 (blank) µg/ml konsantrasyonlarındaki standartlar hazırlanmıştır.
- 2) 50 kısım BCA Reaktif A ile 1 kısım BCA Reaktifi B (50: 1, Reaktif A: B) karıştırılarak çalışma reaktifi (working reagent) hazırlanmıştır.
- 3) Her bir standart veya bilinmeyen numuneden 25 µL bir mikropate kuyusuna pipetlenmiştir.
- 4) Her kuyuya 200 µL çalışma reaktifi (working reagent) eklendi ve bir plate çalkalayıcıda plate 30 saniye boyunca iyice çalkalanmıştır.

- 5) Plate'in üzeri kapatılmış ve 37 °C'de 30 dakika inkübe edilmiştir.
- 6) Plate oda sıcaklığına soğutulmuş ve bir plate okuyucuda 562 nm'de absorbası ölçülmüştür.



Şekil 20. BCA yöntemi ile total protein miktar tayini.

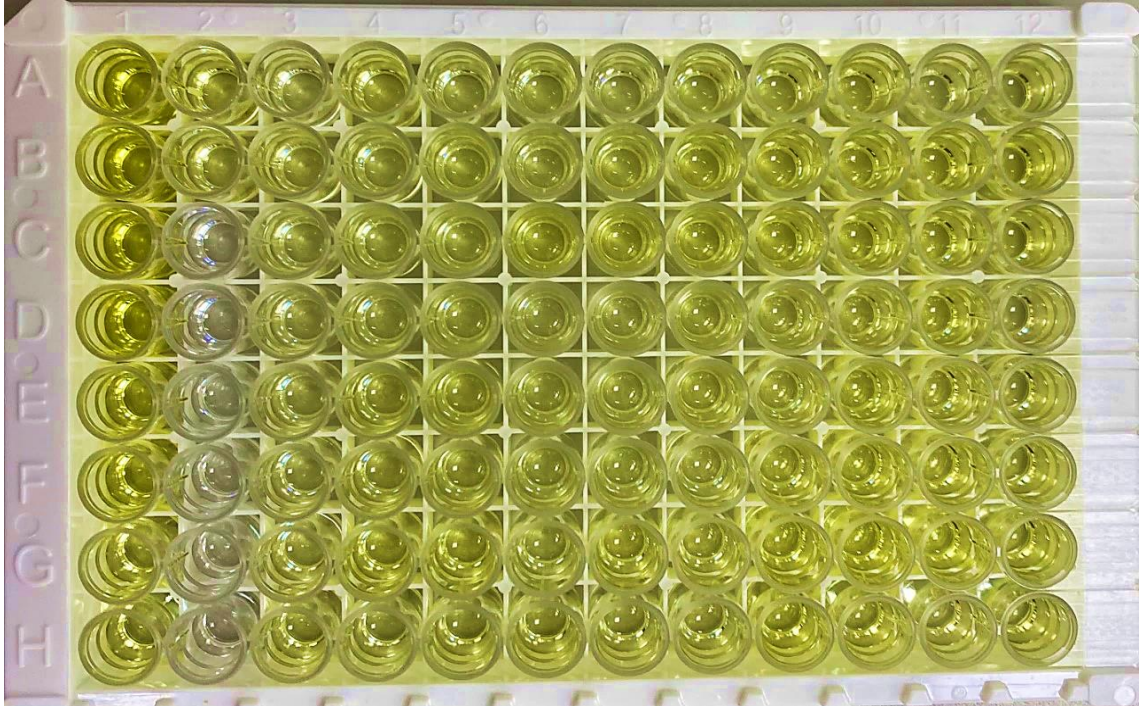
3.7.3. ELİSA

Beynin frontal korteks, prefrontal korteks, dorsal hipokampus ve ventral hipokampus bölgelerindeki glutamat dekarboksilaz 67 (GAD67) ve parvalbumin düzeylerini ölçmek amacıyla sandviç ELİSA (enzim bağlı immünosorbent tayini) yöntemi tercih edilmiştir. Bu amaçla Sunred ELİSA Test Kitleri (Shanghai Sunred Biological Technology, Çin) kullanılmıştır. Çalışmalarımız Erciyes Üniversitesi İlaç Uygulama ve Araştırma Merkezi Farmakoloji Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Numunelerdeki GAD67 ve parvalbumin seviyelerini ölçmek için kullandığımız kit, çift antikorlu sandviç ELİSA prensibi ile çalışmaktadır. ELİSA kitlerinin çalışma basamakları aşağıda verilmiştir.

- 1) Test kiti orijinal bir standart reaktif sağlamaktadır ve bu standart talimatlara göre seri dilüsyonlarla çeşitli konsantrasyonlara seyreltilmiştir. İncelenen maddeye özgü antikor ile kaplanmış 96 kuyucuktan oluşan mikropłakanın ilk 10 kuyusu standartlar için ayrılmıştır ve değişik konsantrasyonlardaki standartlar yüksek konsantrasyondan düşük

konsantrasyona doğru mikrolakaya eklenmiştir. Daha sonra bu kuyulara 50 µl Streptavidin-HRP eklenmiştir.

- 2) Bir kuyu ise blank olarak kullanılmıştır. Bu kuyuya yalnızca Kromojen solüsyonu A ve B ve durdurma solüsyonu eklenmiştir.
- 3) Daha sonra test kuyuları için numunelerden 40 µl eklenmiştir. Ardından kullanılan kite göre içerisinden çıkan antibody solüsyonundan 10 µl eklenmiştir. Daha sonra kuyulara 50 µl Streptavidin-HRP eklenmiş ve mikrolakanın üzeri kapatılıp, hafifçe çalkalanmıştır. İşlem sonrası mikrolaka 37 ° C'de 60 dakika inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası her bir kuyu yıkama solüsyonu ile yıkanmış ve daha sonra her kuyuya 50µl kromojen solüsyonu A, ardından 50µl kromojen solüsyonu B eklenmiştir. Yavaşça karıştırıp, 37 °C'de ışıktan uzakta 10 dakika inkübe edilmiştir. Reaksiyonu durdurmak için her kuyucuğa 50µl Durdurma Solüsyonu eklenmiştir ve mavi olan renk hemen sarıya dönüşmüştür.
- 4) Durdurma solüsyonu eklendikten sonra 15 dakika içerisinde ölçüm yapılmıştır. Ölçüm mikrolaka okuyucuda 450 nm dalga boyunda yapılmıştır. Numunelerin optik dansite değerleri, standart eğri ve denklem kullanılarak numunelerde aranan parametrelerin konsantrasyon değerlerine ulaşılmıştır.



Şekil 21. GAD67 ve parvalbumin düzeylerinin belirlenmesi amacıyla yapılan ELİSA testi

3.8. İstatistiksel Analiz

Çalışmalarımız sonucu elde edilen verilerin tüm istatistiksel analizleri için Windows işletim sistemi tabanlı GraphPad Prism 8.0 programı kullanılmıştır. Veriler ortalama $\pm$ standart hata olarak sunulmuş olup $p < 0,05$ olduğu durumlarda verimiz istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalar tek yönlü ve çift yönlü varyans analizi (one-way ANOVA ve two-way ANOVA) ile gerçekleştirilmiş olup post hoc test olarak Dunnett testi kullanılmıştır. Bunun yanısıra yeni obje tanıma testinde eşleştirilmiş Student-t testi de kullanılmıştır. Ayrıca tüm grafikler için GraphPad Prism 8.0 programı kullanılmıştır.

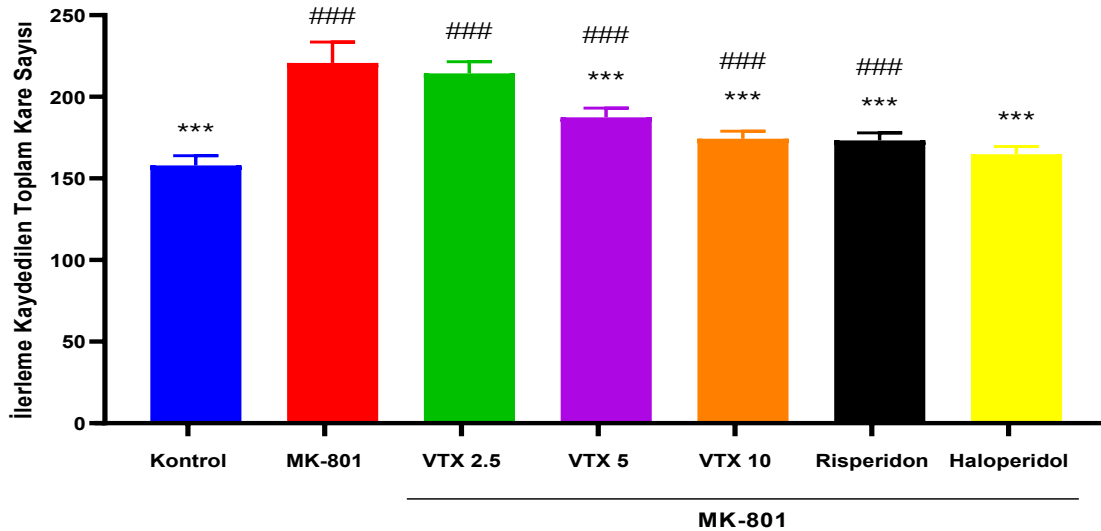


4. BULGULAR

4.1. Davranış Deneyleri ile İlgili Bulgular

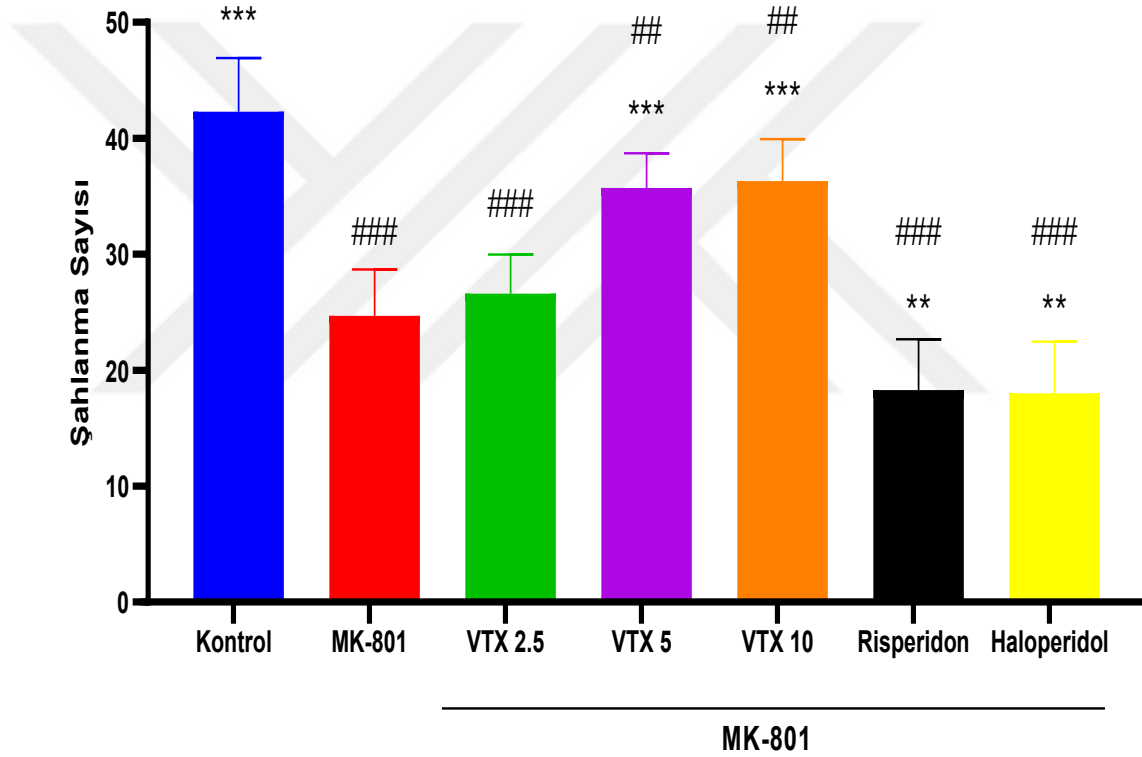
4.1.1. Lokomotor Aktivite Testi

Lokomotor aktivite testinde ilerleme kaydedilen toplam kare sayıları değerlendirildiği zaman kontrol grubu 157.9 ± 6.08 , MK-801 grubu 220.8 ± 12.71 , vortiksetin 2.5 grubu 214.3 ± 7.27 , vortiksetin 5 grubu 187.4 ± 5.62 , vortiksetin 10 grubu 174.3 ± 4.66 , risperidon grubu 173.3 ± 4.62 , haloperidol grubu 164.8 ± 4.75 kare ilerlemiştir. Tüm bu sonuçlar ışığında gruplar arası anlamlı fark olup olmadığı değerlendirildiğinde ise kontrol-haloperidol, MK-801-vortiksetin 2.5, vortiksetin 10-risperidon, vortiksetin 10-haloperidol ve risperidon-haloperidol dışındaki tüm gruplar arasında anlamlı fark olduğu gözlenmiştir ($p < 0.05$ ve $F(6, 63) = 118,3$).



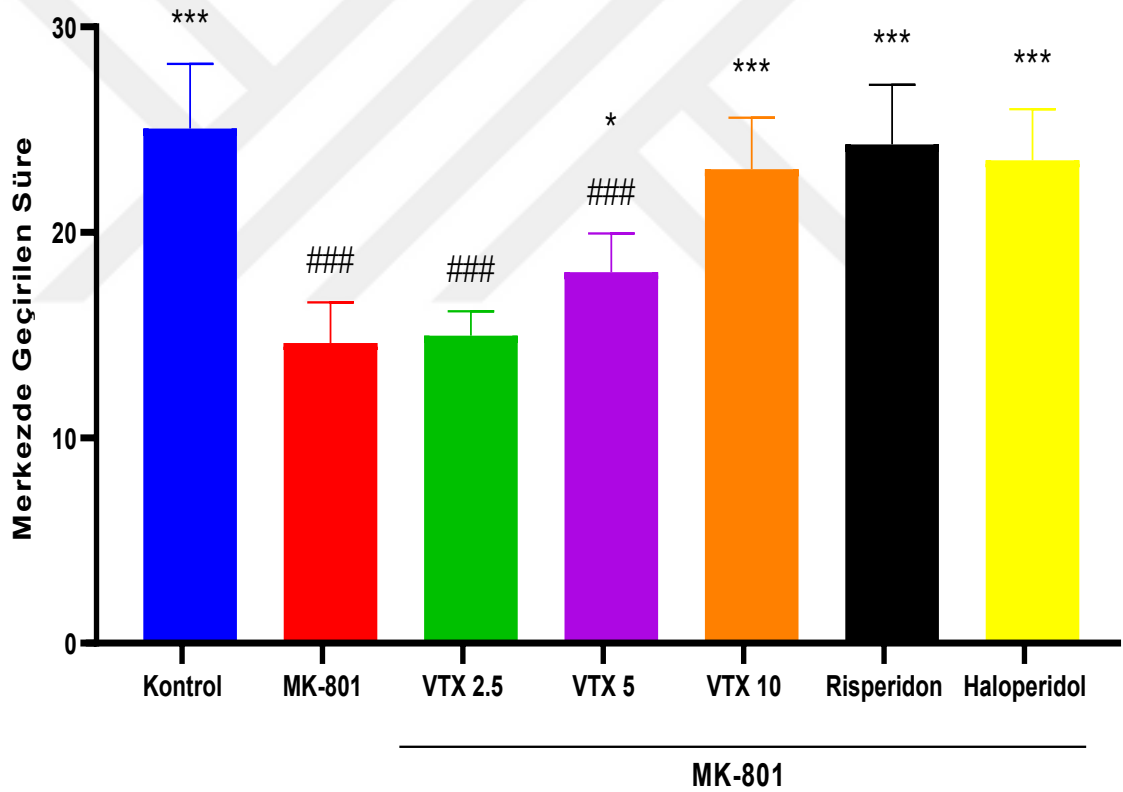
Şekil 22. Lokomotor aktivite testinde tedavi gruplarının ilerleme kaydedilen toplam kare sayısına etkisinin kontrol ve MK-801 grupları ile karşılaştırılması. Değerler ortalama $\pm$ standart hata şeklinde gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmalar tek yönlü ANOVA ve post hoc Dunnett's testi kullanılarak yapıldı. Kontrol grubu ile kıyaslandığında ####: $p < 0.001$, MK-801 grubu ile kıyaslandığında ***: $p < 0.001$ 'dir.

Lokomotor aktivite testinde şahlanma sayıları değerlendirildiği zaman kontrol grubu 42.3 ± 4.62 , MK-801 grubu 24.7 ± 4.00 , vortioksetin 2.5 grubu 26.6 ± 3.37 , vortioksetin 5 grubu 35.7 ± 3.02 , vortioksetin 10 grubu 36.3 ± 3.62 , risperidon grubu 18.3 ± 4.37 , haloperidol grubu 18 ± 4.47 kere şahlanma davranışı göstermiştir. Tüm bu sonuçlar ışığında gruplar arası anlamlı fark olup olmadığı değerlendirildiğinde ise MK-801 vortioksetin 2.5, vortioksetin 5-vortioksetin 10 ve risperidon-haloperidol dışındaki tüm gruplar arasında anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$ ve $F(6, 63) = 56,77$).



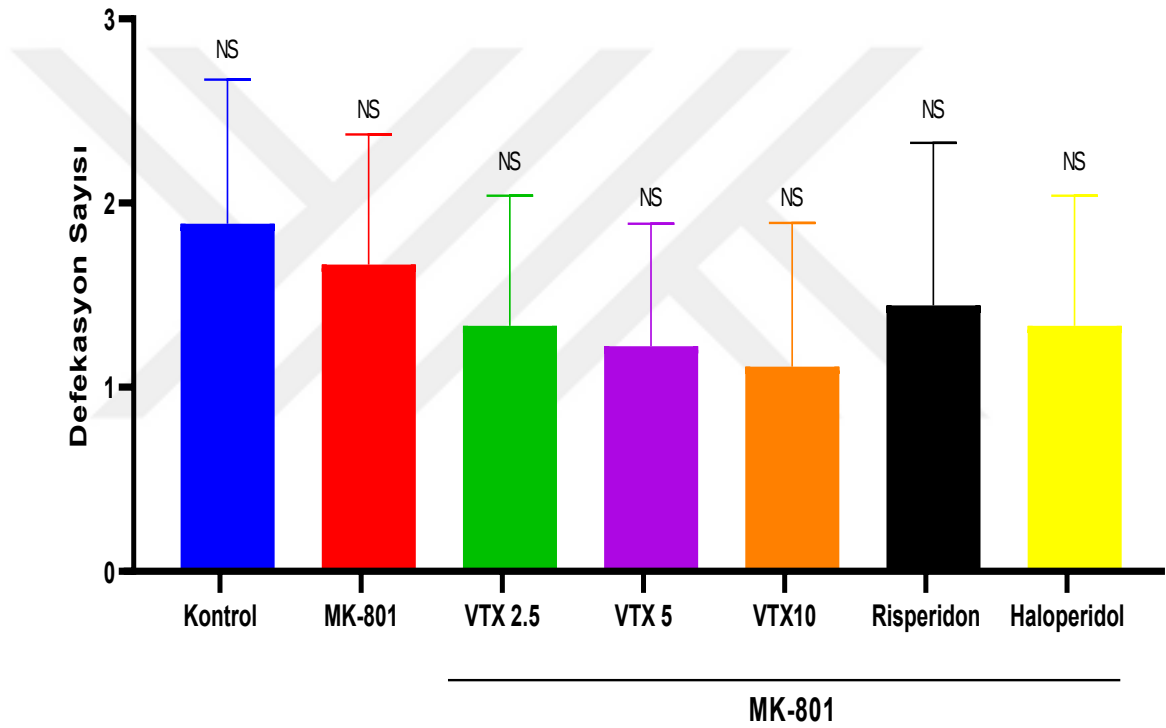
Şekil 23. Lokomotor aktivite testinde tedavi gruplarının şahlanma sayısına etkisinin tedavi kontrol ve MK-801 grupları ile karşılaştırılması. Değerler ortalama $\pm$ standart hata şeklinde gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmalar tek yönlü ANOVA ve post hoc Dunnett's testi kullanılarak yapıldı. Kontrol grubu ile kıyaslandığında ####: $p < 0.001$, ##: $p < 0.01$ MK-801 grubu ile kıyaslandığında ***: $p < 0.001$, **: $p < 0.01$ 'dir.

Lokomotor aktivite testinde merkezde geçirilen süre değerlendirildiği zaman kontrol grubu 25.04 ± 3.14 , MK-801 grubu 14.61 ± 1.98 , vortiksetin 2.5 grubu 14.96 ± 1.18 , vortiksetin 5 grubu 18.06 ± 1.89 , vortiksetin 10 grubu 23.08 ± 2.49 , risperidon grubu 24.27 ± 2.90 , haloperidol grubu 23.50 ± 2.48 saniye merkezde zaman geçirmiştir. Tüm bu sonuçlar ışığında gruplar arası anlamlı fark olup olmadığı değerlendirildiğinde ise kontrol-vortiksetin 10, kontrol-risperidon, kontrol-haloperidol, MK-801-vortiksetin 2.5, vortiksetin 2.5-vortiksetin 5, vortiksetin 10-risperidon, vortiksetin 10-haloperidol ve risperidon-haloperidol grupları dışındaki tüm gruplar arasında anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$ ve $F(6, 63) = 35,84$).



Şekil 24. Lokomotor aktivite testinde tedavi gruplarının merkezde geçirilen süreye etkisinin kontrol ve MK-801 grupları ile karşılaştırılması. Değerler ortalama $\pm$ standart hata şeklinde gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmalar tek yönlü ANOVA ve post hoc Dunnett's testi kullanılarak yapıldı. Kontrol grubu ile kıyaslandığında ####: $p < 0.001$, MK-801 grubu ile kıyaslandığında ***: $p < 0.001$ 'dir.

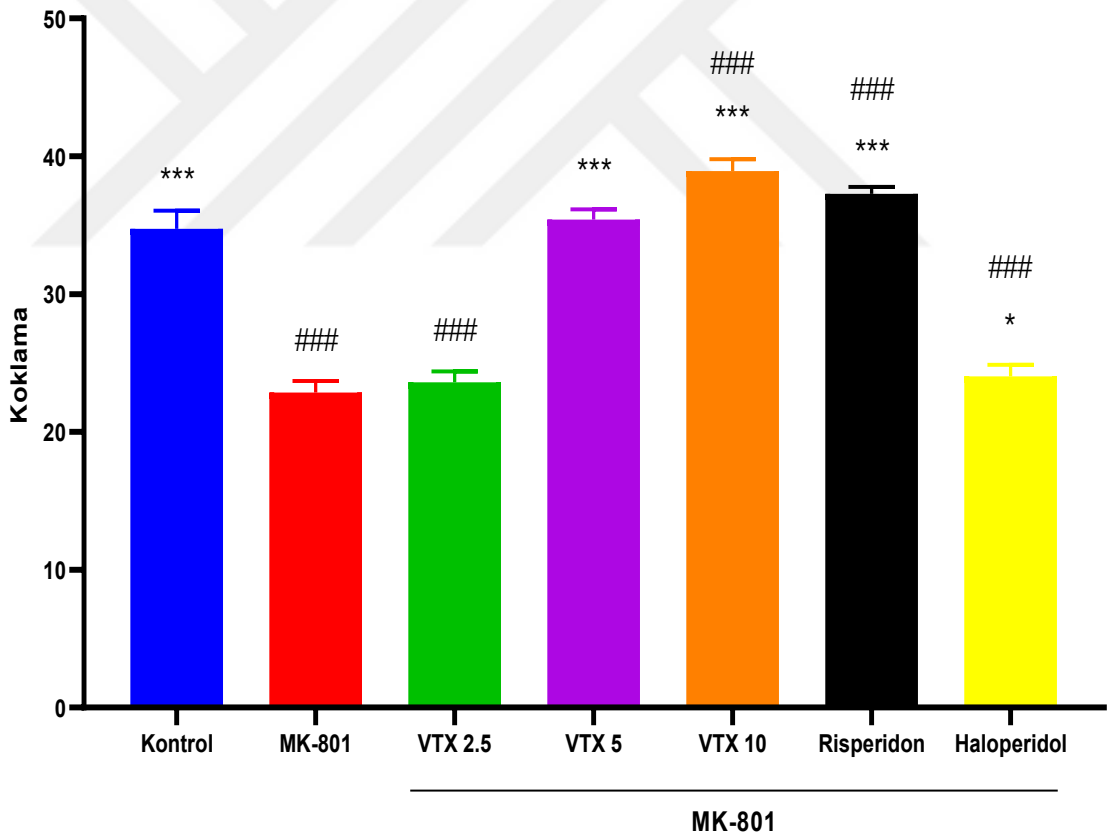
Lokomotor aktivite testinde test boyunca hayvanlarda gözlenen defekasyon sayıları değerlendirildiği zaman kontrol grubu 1.88 ± 0.78 , MK-801 grubu 1.66 ± 0.70 , vortiksetin 2.5 grubu 1.33 ± 0.70 , vortiksetin 5 grubu 1.22 ± 0.66 , vortiksetin 10 grubu 1.11 ± 0.78 , risperidon grubu 1.44 ± 0.88 , haloperidol grubu 1.33 ± 0.70 kere defekasyon gerçekleştirmiştir. Tüm bu sonuçlar ışığında gruplar arası anlamlı fark olup olmadığı değerlendirildiğinde hiçbir grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0.05$ ve $F(6, 56) = 1,146$).



Şekil 25. Lokomotor aktivite testinde tedavi gruplarının defekasyon sayısına etkisinin kontrol ve MK-801 grupları ile karşılaştırılması. Değerler ortalama $\pm$ standart hata şeklinde gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmalar tek yönlü ANOVA ve post hoc Dunnett's testi kullanılarak yapıldı. Kontrol grubu ve MK-801 grubu ile kıyaslandığında ns: $p > 0.05$ 'tir.

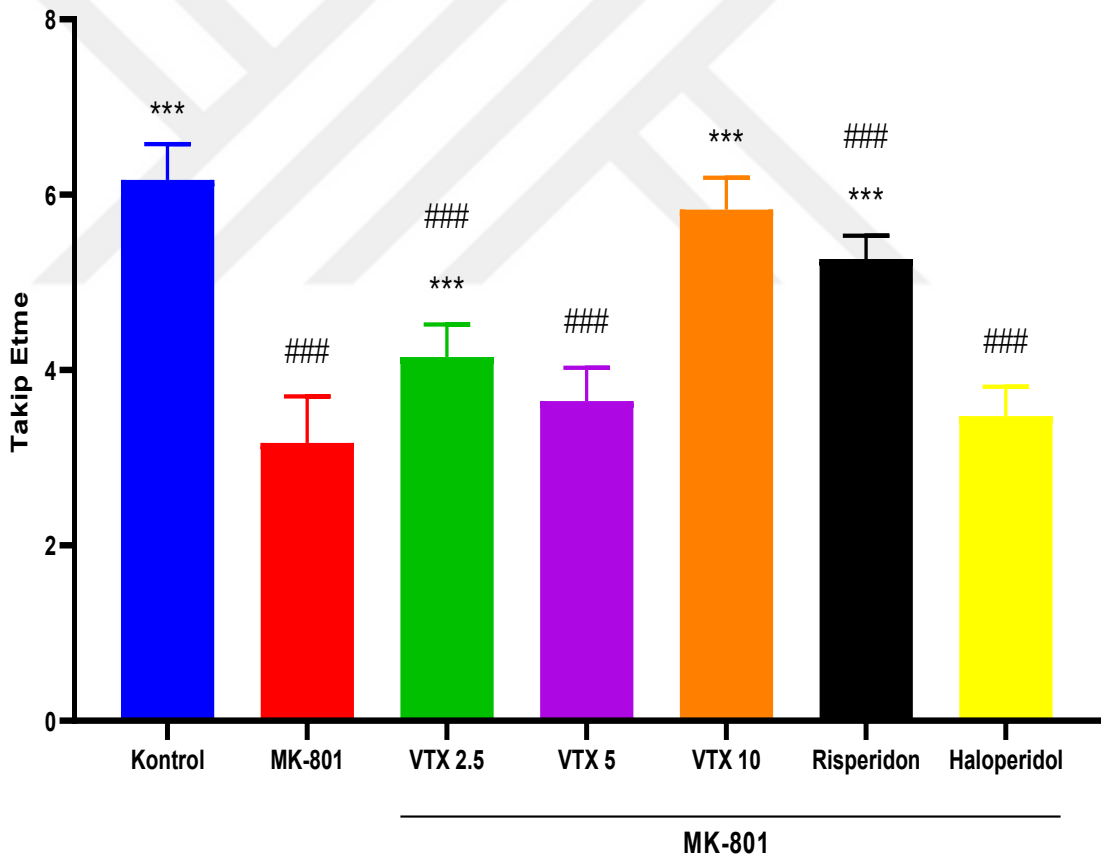
4.1.2. Sosyal Etkileşim Testi

Sosyal etkileşim testinin önemli bir göstergesi bir hayvanın diğerini koklama davranışdır. Sosyal etkileşim testinde koklama süreleri değerlendirildiği zaman kontrol grubu 34.72 ± 1.32 , MK-801 grubu 22.86 ± 0.82 , vortiksetin 2.5 grubu 23.60 ± 0.78 , vortiksetin 5 grubu 35.41 ± 0.72 , vortiksetin 10 grubu 38.92 ± 0.86 , risperidon grubu 37.26 ± 0.52 , haloperidol grubu 24.04 ± 0.82 saniye koklama davranışı gerçekleştirmiştir. Tüm bu sonuçlar ışığında gruplar arası anlamlı fark olup olmadığı değerlendirildiğinde ise kontrol-vortiksetin 5, MK-801-vortiksetin 2.5, MK-801-haloperidol, vortiksetin 2.5-haloperidol grupları dışındaki tüm gruplar arasında anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.0001$ ve $F(6, 49) = 538,1$).



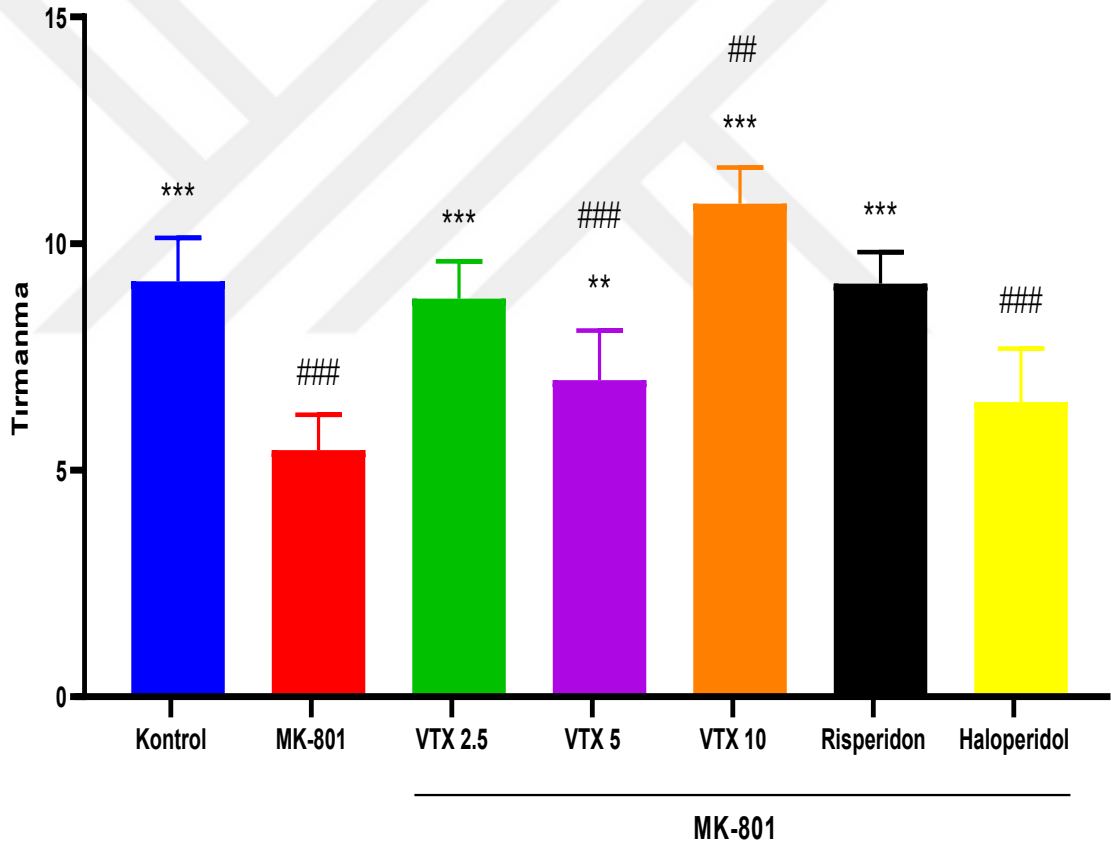
Şekil 26. Sosyal etkileşim testinde tedavi gruplarının koklama süresine etkisinin kontrol ve MK-801 grupları ile karşılaştırılması. Değerler ortalama $\pm$ standart hata şeklinde gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmalar tek yönlü ANOVA ve post hoc Dunnett's testi kullanılarak yapıldı. Kontrol grubu ile kıyaslandığında ###: $p < 0.001$, MK-801 grubu ile kıyaslandığında ***: $p < 0.001$ ve *: $p < 0.05$ 'tir.

Sosyal etkileşim testinin önemli bir diğer göstergesi de bir hayvanın diğerini takip etmesi davranışıdır. Sosyal etkileşim testinde takip etme süreleri değerlendirildiği zaman kontrol grubu 6.18 ± 0.40 , MK-801 grubu 3.16 ± 0.53 , vortiksetin 2.5 grubu 4.15 ± 0.37 , vortiksetin 5 grubu 3.64 ± 0.38 , vortiksetin 10 grubu 5.82 ± 0.36 , risperidon grubu 5.26 ± 0.26 , haloperidol grubu 3.47 ± 0.33 saniye takip etme davranışı gerçekleştirmiştir. Tüm bu sonuçlar ışığında gruplar arası anlamlı fark olup olmadığı değerlendirildiğinde ise kontrol-vortiksetin 10, MK-801-vortiksetin 5, MK-801-haloperidol, vortiksetin 2.5-vortiksetin 5, vortiksetin 5-haloperidol, vortiksetin 10-risperidon grupları dışındaki tüm gruplar arasında anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ($P < 0,0001$ ve $F(6, 49) = 78,07$).



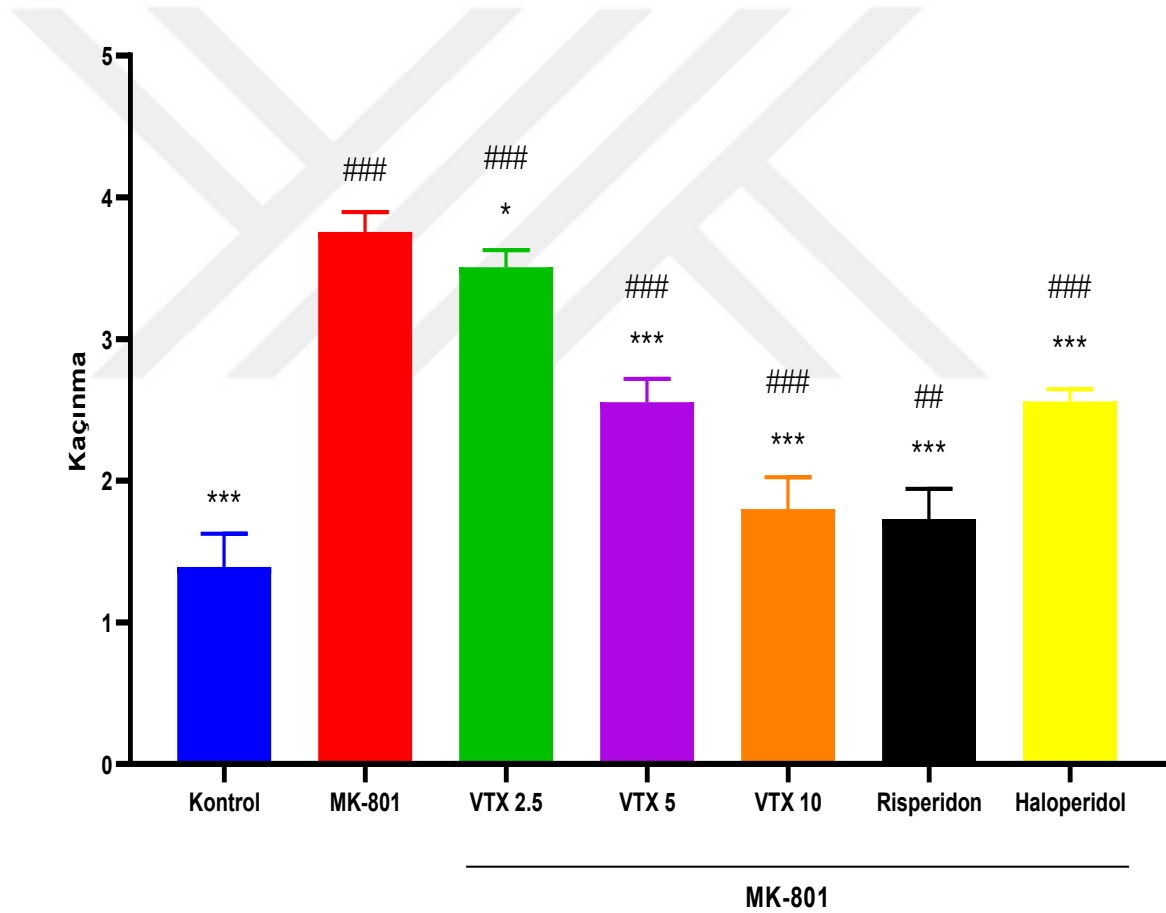
Şekil 27. Sosyal etkileşim testinde tedavi gruplarının takip etme süresine etkisinin kontrol ve MK-801 grupları ile karşılaştırılması. Değerler ortalama $\pm$ standart hata şeklinde gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmalar tek yönlü ANOVA ve post hoc Dunnett's testi kullanılarak yapıldı. Kontrol grubu ile kıyaslandığında ###: $p < 0.001$, MK-801 grubu ile kıyaslandığında ***: $p < 0.001$ 'dir.

Sosyal etkileşim testinin önemli bir diğer göstergesi ise bir hayvanın diğerinin üzerine tırmanmasıdır. Sosyal etkileşim testinde tırmanma süreleri değerlendirildiği zaman kontrol grubu 9.16 ± 0.95 , MK-801 grubu 5.44 ± 0.78 , vortiksetin 2.5 grubu 8.78 ± 0.81 , vortiksetin 5 grubu 6.98 ± 1.09 , vortiksetin 10 grubu 10.88 ± 0.79 , risperidon grubu 9.11 ± 0.70 , haloperidol grubu 6.50 ± 1.18 saniye tırmanma davranışı gerçekleştirmiştir. Tüm bu sonuçlar ışığında gruplar arası anlamlı fark olup olmadığı değerlendirildiğinde ise kontrol-vortiksetin 2.5, kontrol-risperidon, MK-801-haloperidol, vortiksetin 2.5-risperidon, vortiksetin 5-haloperidol grupları dışındaki tüm gruplar arasında anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ($P < 0,0001$ ve $F(6, 49) = 33,49$).



Şekil 28. Sosyal etkileşim testinde tedavi gruplarının tırmanma süresine etkisinin kontrol ve MK-801 grupları ile karşılaştırılması. Değerler ortalama $\pm$ standart hata şeklinde gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmalar tek yönlü ANOVA ve post hoc Dunnett's testi kullanılarak yapıldı. Kontrol grubu ile kıyaslandığında ###: $p < 0.001$ ve ##: $p < 0.01$, MK-801 grubu ile kıyaslandığında ***: $p < 0.001$ ve **: $p < 0.01$ 'dir.

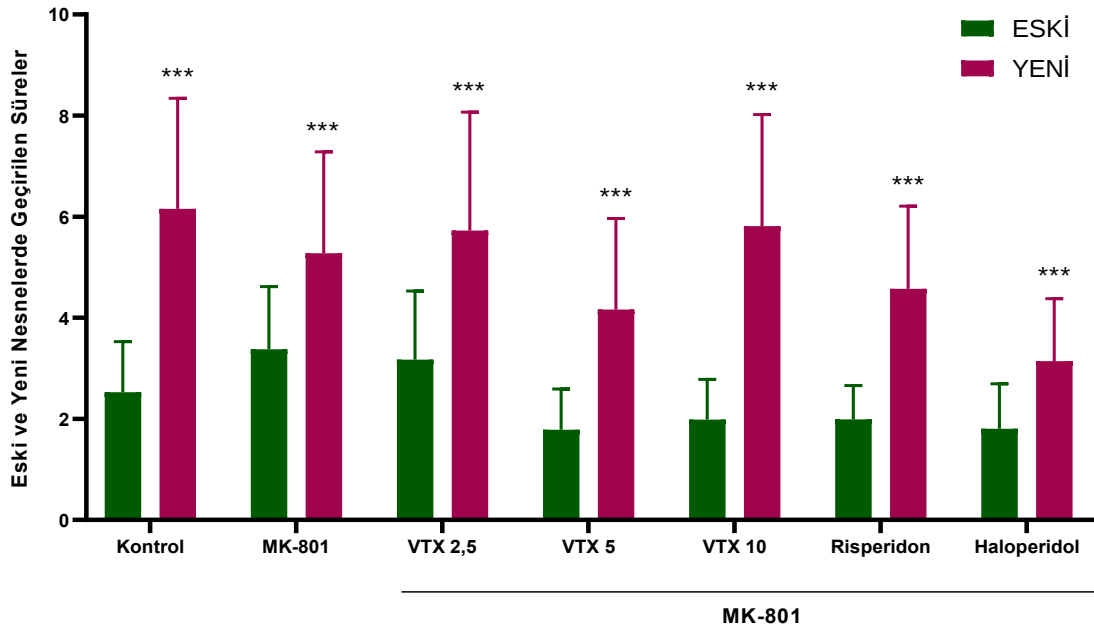
Sosyal etkileşim testi yapılan deney hayvanlarında sosyal geri çekilmenin göstergesi de kaçınma davranışdır. Sosyal etkileşim testinde kaçınma süreleri değerlendirildiği zaman kontrol grubu 1.39 ± 0.23 , MK-801 grubu 3.75 ± 0.14 , vortiksetin 2.5 grubu 3.50 ± 0.12 , vortiksetin 5 grubu 2.55 ± 0.16 , vortiksetin 10 grubu 1.80 ± 0.22 , risperidon grubu 1.73 ± 0.21 , haloperidol grubu 2.55 ± 0.08 saniye kaçınma davranışı gerçekleştirmiştir. Tüm bu sonuçlar ışığında gruplar arası anlamlı fark olup olmadığı değerlendirildiğinde ise MK-801-vortiksetin 2.5, vortiksetin 5-haloperidol, vortiksetin 10-risperidon grupları dışındaki tüm gruplar arasında anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ($P < 0,0001$ ve $F(6, 49) = 208,2$).



Şekil 29. Sosyal etkileşim testinde tedavi gruplarının kaçınma süresine etkisinin kontrol ve MK-801 grupları ile karşılaştırılması. Değerler ortalama $\pm$ standart hata şeklinde gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmalar tek yönlü ANOVA ve post hoc Dunnett's testi kullanılarak yapıldı. Kontrol grubu ile kıyaslandığında ###: $p < 0.001$ ve #: $p < 0.01$, MK-801 grubu ile kıyaslandığında ***: $p < 0.001$ ve *: $p < 0.05$ 'tir.

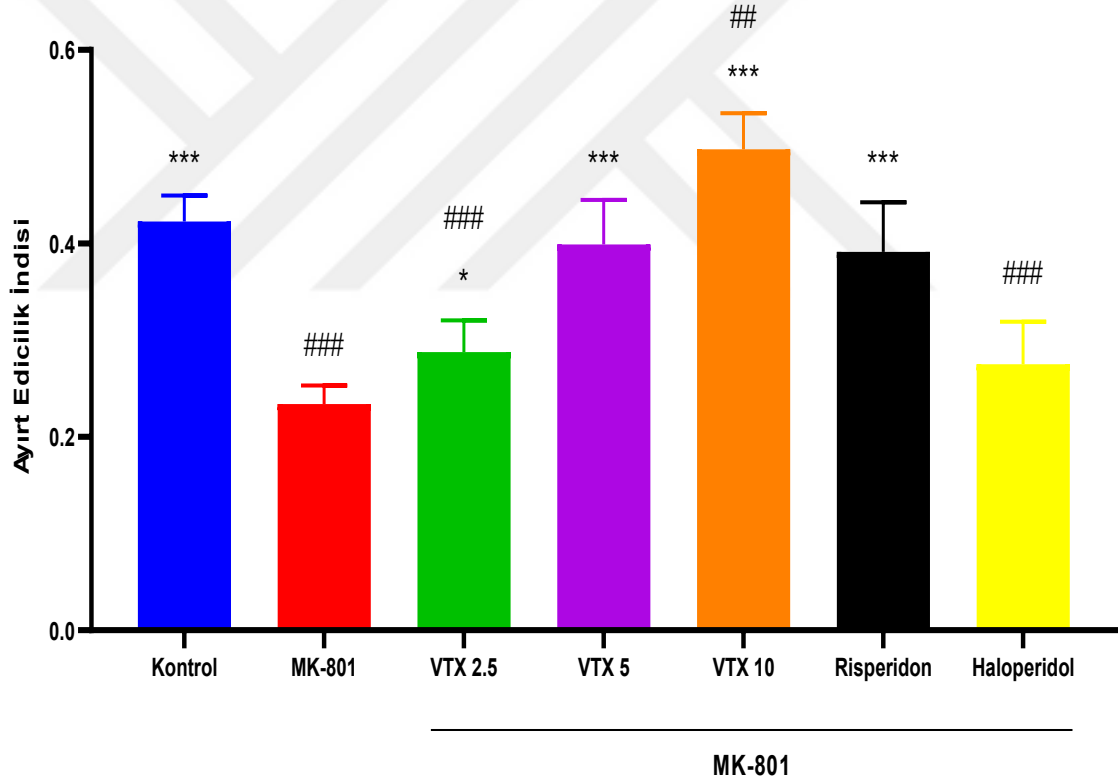
4.1.3. Yeni Nesne Tanıma Testi

Yeni nesne tanıma testinde deney hayvanlarının eski ve yeni nesne ile geçirdikleri süreler değerlendirildiği zaman kontrol grubu eski nesne ile 2.52 ± 1.00 , yeni nesne ile 6.15 ± 2.18 saniye geçirmiştir. MK-801 grubu eski nesne ile 3.37 ± 1.24 , yeni nesne ile 5.27 ± 2.00 saniye geçirmiştir. Vortioksetin 2.5 grubu eski nesne ile 3.17 ± 1.35 , yeni nesne ile 5.72 ± 2.34 saniye geçirmiştir. Vortioksetin 5 grubu eski nesne ile 1.78 ± 0.80 , yeni nesne ile 4.16 ± 1.79 saniye geçirmiştir. Vortioksetin 10 grubu eski nesne ile 1.98 ± 0.79 , yeni nesne ile 5.81 ± 2.20 saniye geçirmiştir. Risperidon grubu eski nesne ile 1.99 ± 0.66 , yeni nesne ile 4.57 ± 1.63 saniye geçirmiştir. Haloperidol grubu eski nesne ile 1.80 ± 0.88 , yeni nesne ile 3.14 ± 1.23 saniye geçirmiştir. Tüm bu sonuçlar ışığında deney gruplarının yeni ve eski nesne ile geçirdikleri süreler incelendiği zaman tüm grupların yeni nesne ile anlamlı derecede daha çok vakit geçirdiği tespit edilmiştir; kontrol ($p < 0.0001$), MK-801 ($p < 0.001$), vortioksetin 2.5 ($p < 0.001$), vortioksetin 5 ($p < 0.001$), vortioksetin 10 ($p < 0.001$), risperidon ($p < 0.001$) ve haloperidol ($p < 0.0001$)'dir.



Şekil 30. Deney gruplarının yeni nesne tanıma testinde eski ve yeni nesneler ile geçirdikleri süreler. Değerler ortalama $\pm$ standart hata şeklinde gösterildi. Eski ve yeni nesneler ile geçirilen süreler her grubun kendi içerisinde eşleştirilmiş Student's-t testi ile karşılaştırıldı. Eski nesneler ile karşılaştırıldığında ***: $p < 0.001$ 'dir.

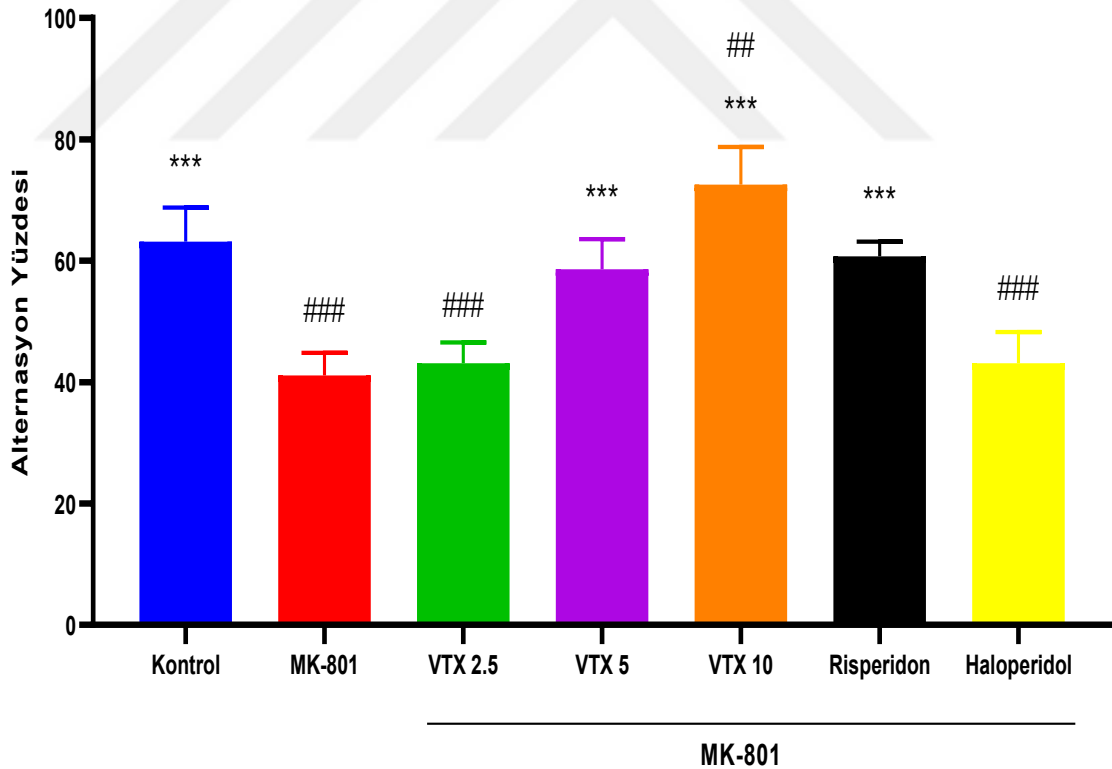
Yeni nesne tanıma testinde deney hayvanlarının eski nesneyi tanıyıp yeni nesneyi ayırt etmeleri beklenir. Eski nesneye göre yeni nesneyi ayırt etme dereceleri ise ayırt edicilik indisi ile belirlenir. Deney gruplarının ayırt edicilik indisleri incelendiği zaman kontrol grubu 0.42 ± 0.02 , MK-801 grubu 0.23 ± 0.01 , vortiksetin 2.5 grubu 0.28 ± 0.03 , vortiksetin 5 grubu 0.39 ± 0.04 , vortiksetin 10 grubu 0.49 ± 0.03 , risperidon grubu 0.39 ± 0.05 , haloperidol grubu 0.27 ± 0.04 ayırt edicilik indisine sahiptir. Tüm bu sonuçlar ışığında gruplar arası anlamlı fark olup olmadığı değerlendirildiğinde ise kontrol-vortiksetin 5, kontrol-risperidon, MK-801-vortiksetin 2.5, MK-801-haloperidol, vortiksetin 2.5-haloperidol, vortiksetin 5-risperidon grupları dışındaki tüm gruplar arasında anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.0001$ ve $F(6, 48) = 46,34$).



Şekil 31. Yeni nesne tanıma testinde tedavi gruplarının ayırt edicilik indisine etkisinin kontrol ve MK-801 grupları ile karşılaştırılması. Değerler ortalama $\pm$ standart hata şeklinde gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmalar tek yönlü ANOVA ve post hoc Dunnett's testi kullanılarak yapıldı. Kontrol grubu ile kıyaslandığında ###: $p < 0.001$ ve #: $p < 0.01$, MK-801 grubu ile kıyaslandığında ***: $p < 0.001$ ve *: $p < 0.05$ 'tir.

4.1.4. Y-Labirent Testi

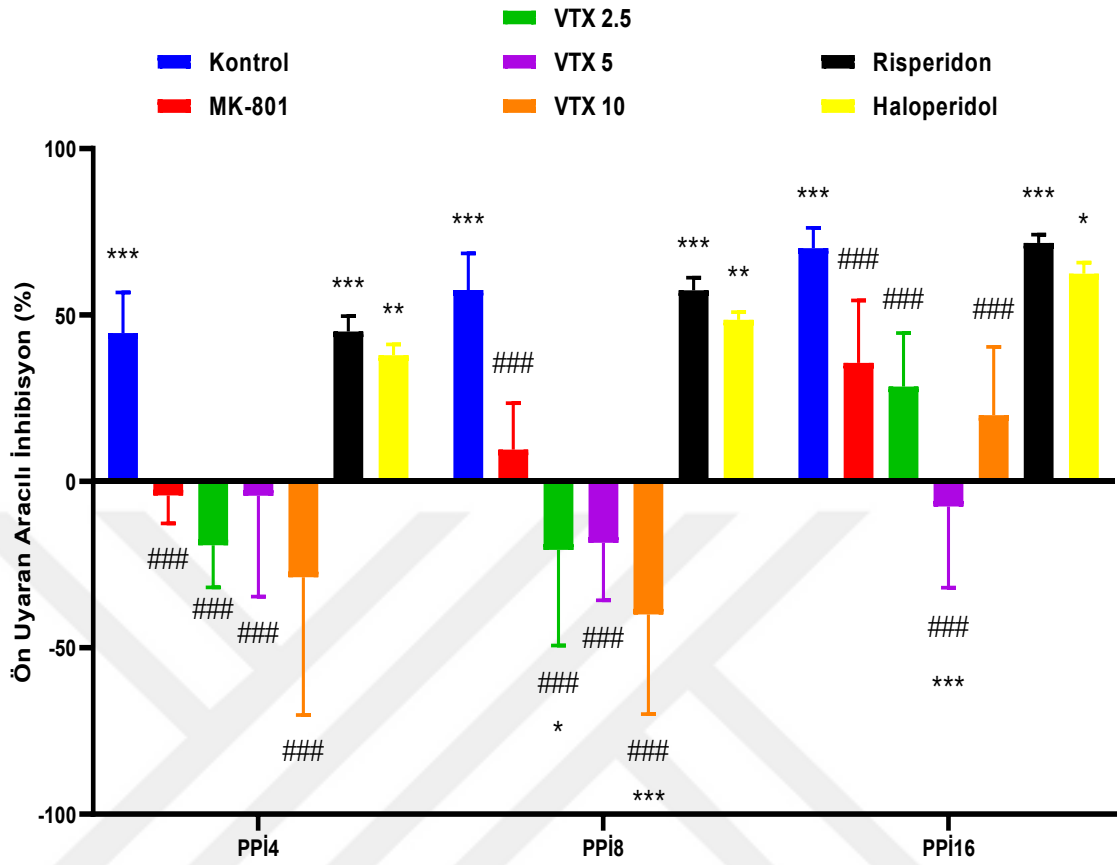
Y-labirent testi deney hayvanlarında uzamsal belleğin değerlendirilmesinde kullanılan bir davranış deneyidir. Y-labirent testinde uzamsal belleğin değerlendirilmesinde kullanılan parametre ise alternasyon yüzdesidir. Deney gruplarının alternasyon yüzdeleri incelendiği zaman kontrol grubu 63.12 ± 5.61 , MK-801 grubu 41.12 ± 3.72 , vortiksetin 2.5 grubu 43.12 ± 3.44 , vortiksetin 5 grubu 58.62 ± 4.92 , vortiksetin 10 grubu 72.57 ± 6.18 , risperidon grubu 60.75 ± 2.37 , haloperidol grubu 43.12 ± 5.13 alternasyon yüzdesine sahiptir. Tüm bu sonuçlar ışığında gruplar arası anlamlı fark olup olmadığı değerlendirildiğinde ise kontrol-vortiksetin 5, kontrol-risperidon, MK-801-vortiksetin 2.5, MK-801-haloperidol, vortiksetin 2.5-haloperidol, vortiksetin 5-risperidon grupları dışındaki tüm gruplar arasında anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.0001$ ve $F(6, 48) = 53.32$).



Şekil 32. Y-labirent testinde tedavi gruplarının alternasyon yüzdesine etkisinin kontrol ve MK-801 grupları ile karşılaştırılması. Değerler ortalama $\pm$ standart hata şeklinde gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmalar tek yönlü ANOVA ve post hoc Dunnett's testi kullanılarak yapıldı. Kontrol grubu ile kıyaslandığında ###: $p < 0.001$ ve #: $p < 0.01$, MK-801 grubu ile kıyaslandığında ***: $p < 0.001$ 'dir.

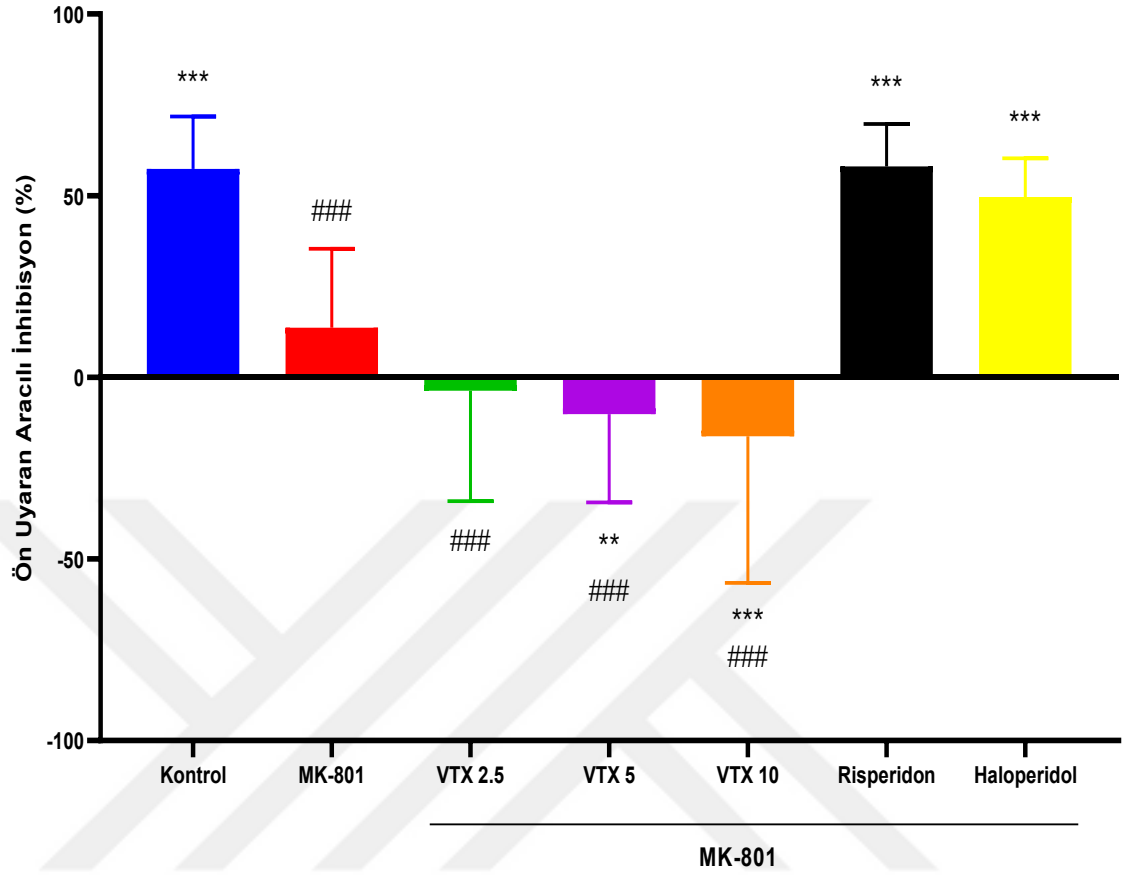
4.1.5. Ön Uyarar Aracılı İnhibisyon Testi

Ön uyarar aracılı inhibisyon testi deney hayvanlarının sensorimotor kapılama fonksiyonlarının değerdendirilmesi için kullanılan bir davranış deneyidir. Ön uyarar aracılı inhibisyon testinde sensorimotor kapılama fonksiyonlarının değerdendirilmesi için testteki bazal gürültünün 4, 8 ve 16 dB üstleri olan 74, 78 ve 86 dB ön uyarar şiddetlerinde deney hayvanlarının irkilme yanıtları ölçölür ve bu ön uyararların sadece uyararın (120 dB) oluşturduğu yanıtları ne ölçüde inhibe ettiğı hesaplanır. Deney gruplarının +4 dB'lik ön uyarardan sonraki uyarar için inhibisyon yüzdeleri incelendiğı zaman kontrol grubu 44.57 ± 12.24 , MK-801 grubu -4.19 ± 8.42 , vortiooksetin 2.5 grubu -19.13 ± 12.74 , vortiooksetin 5 grubu -4.25 ± 30.39 , vortiooksetin 10 grubu -28.78 ± 41.43 , risperidon grubu 45.08 ± 4.55 , haloperidol grubu 37.95 ± 3.22 inhibisyon yüzdesine sahiptir. Deney gruplarının +8 dB'lik ön uyarardan sonraki uyarar için inhibisyon yüzdeleri incelendiğı zaman kontrol grubu 57.56 ± 10.95 , MK-801 grubu 9.60 ± 13.90 , vortiooksetin 2.5 grubu -20.52 ± 28.79 , vortiooksetin 5 grubu -18.48 ± 17.20 , vortiooksetin 10 grubu -39.94 ± 29.93 , risperidon grubu 57.39 ± 3.82 , haloperidol grubu 48.53 ± 2.35 inhibisyon yüzdesine sahiptir. Deney gruplarının +16 dB'lik ön uyarardan sonraki uyarar için inhibisyon yüzdeleri incelendiğı zaman kontrol grubu 70.06 ± 6.10 , MK-801 grubu 35.61 ± 18.77 , vortiooksetin 2.5 grubu 28.50 ± 16.09 , vortiooksetin 5 grubu -7.56 ± 24.34 , vortiooksetin 10 grubu 19.96 ± 20.49 , risperidon grubu 71.68 ± 2.48 , haloperidol grubu 62.42 ± 3.29 inhibisyon yüzdesine sahiptir. Tüm bu sonuçlar ışığında gruplar arası anlamlı fark olup olmadığı değerdendirildiğinde MK-801 uygulanan sıçanların kontrol grubuna kıyasla ön uyarar şiddetlerinde +4 dB ($p < 0.001$), +8 dB ($p < 0.0001$) ve +16 dB ($p < 0.001$) uyararın oluşturduğu irilmeyi daha az inhibe ettiğı tespit edilmiştir. Tedavi gruplarından risperidonun MK-801'in ön uyarar aracılı inhibisyonda yaptığı bozukluğu +4 dB ön uyarar şiddetinde ($F(6, 49) = 18.22$ ve $p < 0.001$), +8 dB ön uyarar şiddetinde ($F(6, 49) = 40.22$ ve $p < 0.0001$) ve +16 dB ön uyarar şiddetinde ($F(6, 49) = 29.05$ ve $p < 0.001$) geri çevirdiğı tespit edilmiştir. Tedavi gruplarından haloperidolun MK-801'in ön uyarar aracılı inhibisyonda yaptığı bozukluğu +4 dB ön uyarar şiddetinde ($F(6, 49) = 18.22$ ve $p < 0.01$), +8 dB ön uyarar şiddetinde ($F(6, 49) = 40.22$ ve $p < 0.01$) ve +16 dB ön uyarar şiddetinde ($F(6, 49) = 29.05$ ve $p < 0.5$) geri çevirdiğı tespit edilmiştir. MK-801'in ön uyarar aracılı inhibisyonda yaptığı azalmayı vortiooksetin uygulanan tedavi gruplarının ise geri çevirmediğı tespit edilmiştir.



Şekil 33. Ön uyarıcı inhibitör testinde tedavi gruplarının inhibitör yüzdesine etkisinin kontrol ve MK-801 grupları ile karşılaştırılması. Değerler ortalama $\pm$ standart hata şeklinde gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmalar tek yönlü ANOVA ve post hoc Dunnett's testi kullanılarak yapıldı. Kontrol grubu ile kıyaslandığında ###: $p < 0.001$, MK-801 grubu ile kıyaslandığında ***: $p < 0.001$, **: $p < 0.01$ ve *: $p < 0.05$ 'tir.

Ön uyarıcı inhibitör testinde yüzde inhibitörlerin ortalamaları incelendiği zaman MK-801 uygulanan deney hayvanlarının kontrol grubundakilere göre ön uyarıcı inhibitörü anlamlı derecede düşürdüğü ($p < 0.0001$) risperidon ve haloperidol tedavisinin ise MK-801'in etkisini geri çevirdiği ($p < 0.0001$) tespit edilmiştir ($F(6, 161) = 44,98$). Ön uyarıcı inhibitör testinde yüzde inhibitörlerin ortalamaları incelendiği zaman MK-801'in yapmış olduğu etkiyi vortiksetin 2.5, vortiksetin 5 ve vortiksetin 10 gruplarının hiçbirinin geri çeviremediği görülmüştür.

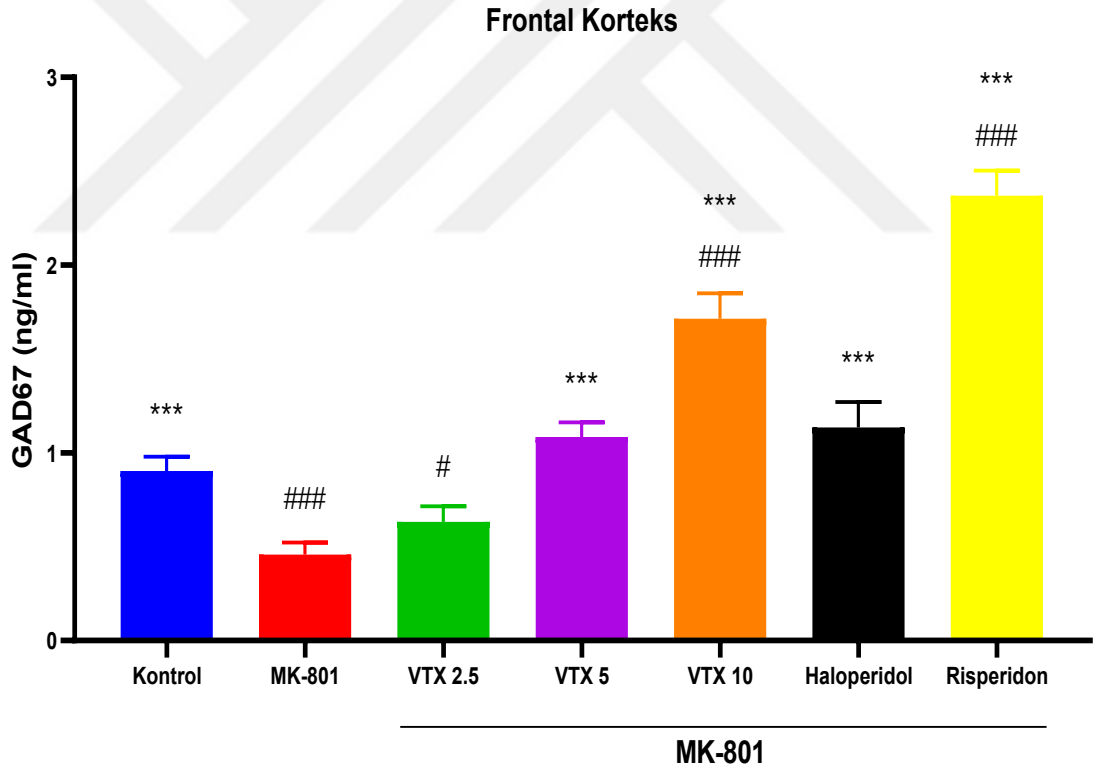


Şekil 34. Ön uyarıcı aracılı inhibisyon testinde tedavi gruplarının inhibisyon yüzdelерinin ortalamasına etkisinin kontrol ve MK-801 grupları ile karşılaştırılması. Değerler ortalama $\pm$ standart hata şeklinde gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmalar tek yönlü ANOVA ve post hoc Dunnett's testi kullanılarak yapıldı. Kontrol grubu ile kıyaslandığında ###: $p < 0.001$, MK-801 grubu ile kıyaslandığında ***: $p < 0.001$ **: $p < 0.01$ 'dir.

4.2. Moleküler Analizler ile İlgili Bulgular

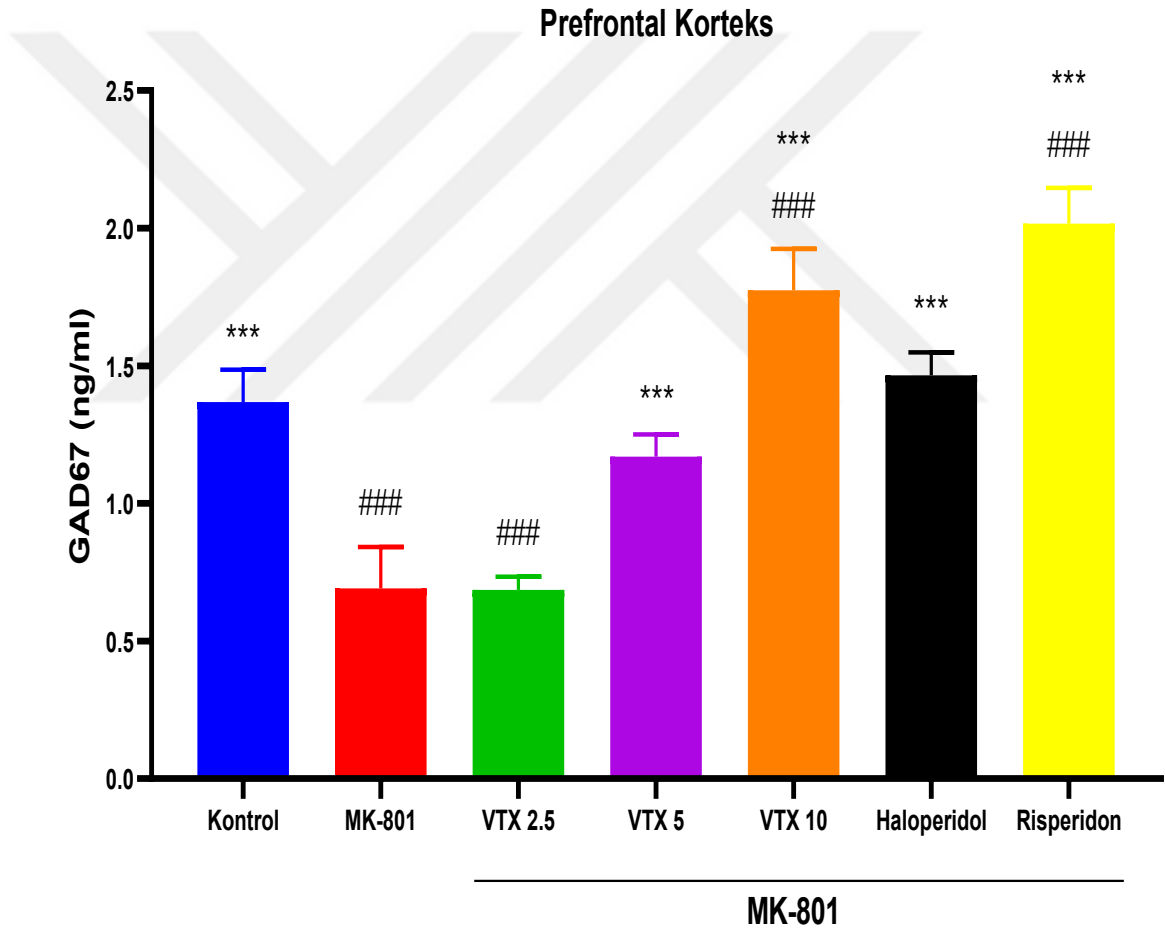
4.2.1. Beyin GAD67 Düzeyleri

ELİSA kiti kullanarak yapılan ölçümler incelendiği zaman frontal kortekste GAD67 düzeyi kontrol grubu için 0.90 ± 0.07 ng/ml, MK-801 grubu için 0.45 ± 0.06 ng/ml, vortiksetin 2.5 grubu için 0.63 ± 0.08 ng/ml, vortiksetin 5 grubu için 1.08 ± 0.07 ng/ml, vortiksetin 10 grubu için 1.71 ± 0.13 ng/ml, haloperidol grubu için 1.13 ± 0.13 ng/ml, risperidon grubu için 2.37 ± 0.13 ng/ml olarak hesaplanmıştır. Tüm bu sonuçlar ışığında gruplar arası anlamlı fark olup olmadığı değerlendirildiğinde ise kontrol-vortiksetin 2.5, kontrol-haloperidol, MK-801-vortiksetin 2.5 ve vortiksetin 5-haloperidol grupları dışındaki tüm gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.0001$ ve $F(6, 21) = 158.5$).



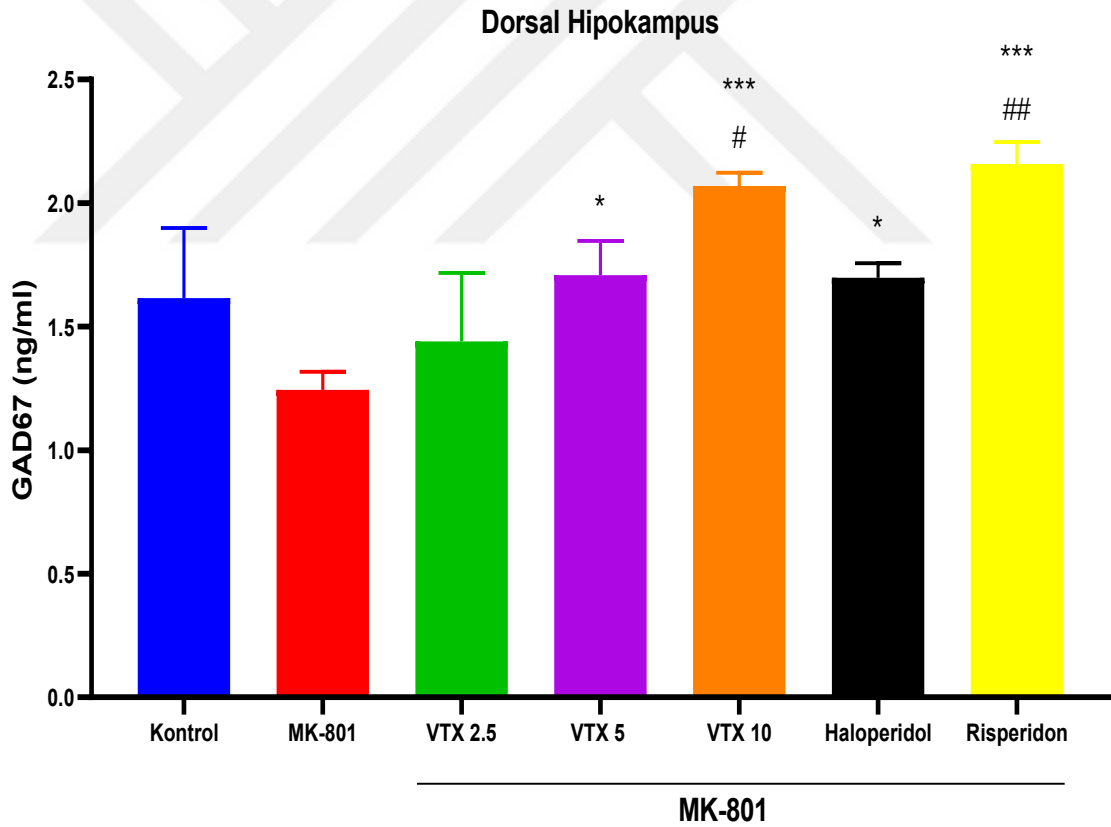
Şekil 35. Frontal kortekste GAD67 düzeylerine tedavi gruplarının etkisinin kontrol ve MK-801 grupları ile karşılaştırılması. Değerler ortalama $\pm$ standart hata şeklinde gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmalar tek yönlü ANOVA ve post hoc Dunnett's testi kullanılarak yapıldı. Kontrol grubu ile kıyaslandığında ###: $p < 0.001$, #: $p < 0.05$, MK-801 grubu ile kıyaslandığında ***: $p < 0.001$ ve **: $p < 0.01$ 'dir.

ELİSA kiti kullanarak yapılan ölçümler incelendiği zaman prefrontal kortekste GAD67 düzeyi kontrol grubu için 1.36 ± 0.11 ng/ml, MK-801 grubu için 0.69 ± 0.14 ng/ml, vortiksetin 2.5 grubu için 0.68 ± 0.04 ng/ml, vortiksetin 5 grubu için 1.17 ± 0.07 ng/ml, vortiksetin 10 grubu için 1.77 ± 0.15 ng/ml, haloperidol grubu için 1.46 ± 0.08 ng/ml, risperidon grubu için 2.01 ± 0.12 ng/ml olarak hesaplanmıştır. Tüm bu sonuçlar ışığında gruplar arası anlamlı fark olup olmadığı değerlendirildiğinde ise kontrol-vortiksetin 10, kontrol-haloperidol, MK-801-vortiksetin 2.5 ve vortiksetin 10-risperidon grupları dışındaki tüm gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.0001$ ve $F(6, 21) = 78,41$).



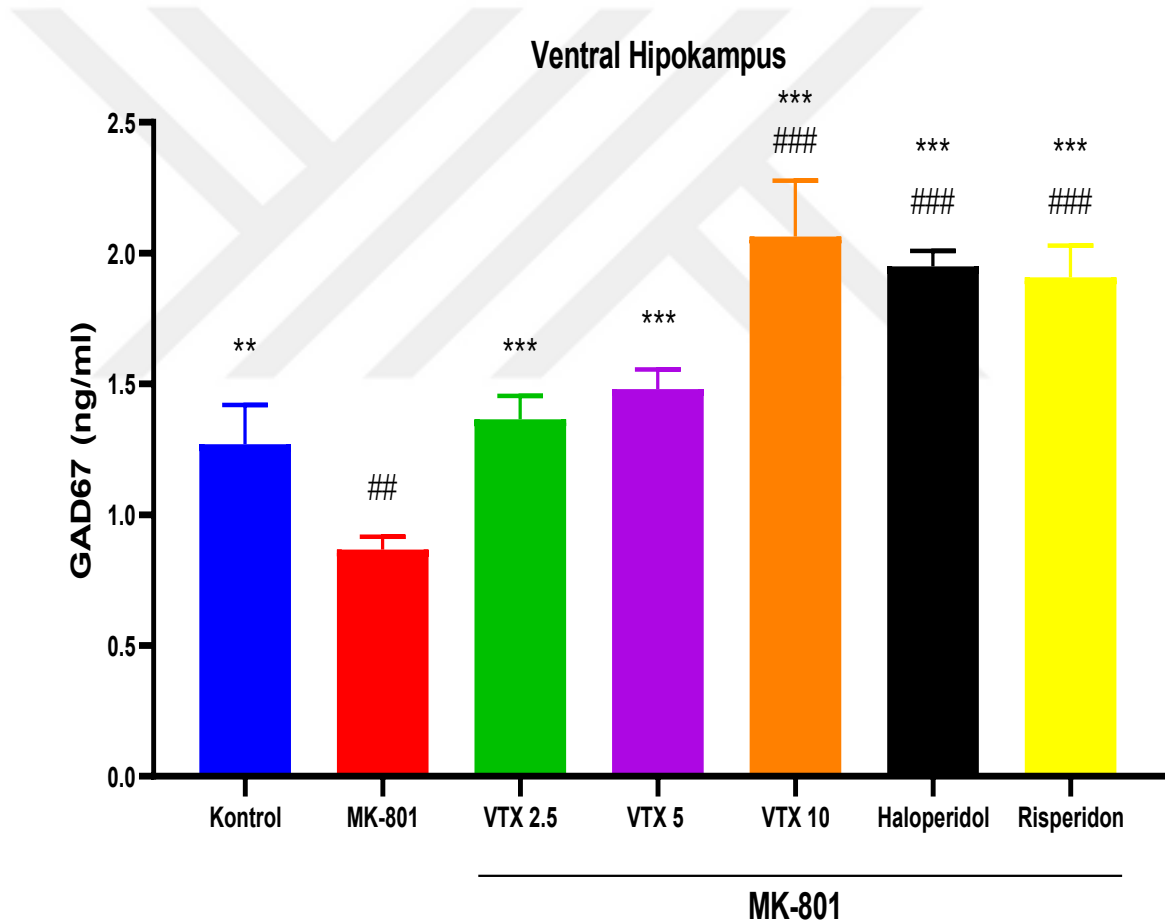
Şekil 36. Prefrontal kortekste GAD67 düzeylerine tedavi gruplarının etkisinin kontrol ve MK-801 grupları ile karşılaştırılması. Değerler ortalama $\pm$ standart hata şeklinde gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmalar tek yönlü ANOVA ve post hoc Dunnett's testi kullanılarak yapıldı. Kontrol grubu ile kıyaslandığında ###: $p < 0.001$, MK-801 grubu ile kıyaslandığında ***: $p < 0.001$ 'dir.

ELİSA kiti kullanarak yapılan ölçümler incelendiği zaman dorsal hipokampusteki GAD67 düzeyi kontrol grubu için 1.61 ± 0.28 ng/ml, MK-801 grubu için 1.24 ± 0.07 ng/ml, vortioksetin 2.5 grubu için 1.44 ± 0.27 ng/ml, vortioksetin 5 grubu için 1.70 ± 0.13 ng/ml, vortioksetin 10 grubu için 2.06 ± 0.05 ng/ml, haloperidol grubu için 1.69 ± 0.05 ng/ml, risperidon grubu için 2.15 ± 0.08 ng/ml olarak hesaplanmıştır. Tüm bu sonuçlar ışığında gruplar arası anlamlı fark olup olmadığı değerlendirildiğinde ise kontrol-MK-801, kontrol-vortioksetin 2.5, kontrol-vortioksetin 5, kontrol-haloperidol, MK-801-vortioksetin 2.5, vortioksetin 2.5-vortioksetin 5, vortioksetin 2.5-haloperidol, vortioksetin 5-vortioksetin 10, vortioksetin 5-haloperidol, vortioksetin 10-haloperidol ve vortioksetin 10-risperidon grupları dışındaki tüm gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.0001$ ve $F(6, 21) = 14,96$).



Şekil 37. Dorsal hipokampustaki GAD67 düzeylerine tedavi gruplarının etkisinin kontrol ve MK-801 grupları ile karşılaştırılması. Değerler ortalama $\pm$ standart hata şeklinde gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmalar tek yönlü ANOVA ve post hoc Dunnett's testi kullanılarak yapıldı. Kontrol grubu ile kıyaslandığında ##: $p < 0.01$, #: $p < 0.05$, MK-801 grubu ile kıyaslandığında ***: $p < 0.001$, *: $p < 0.05$ 'tir.

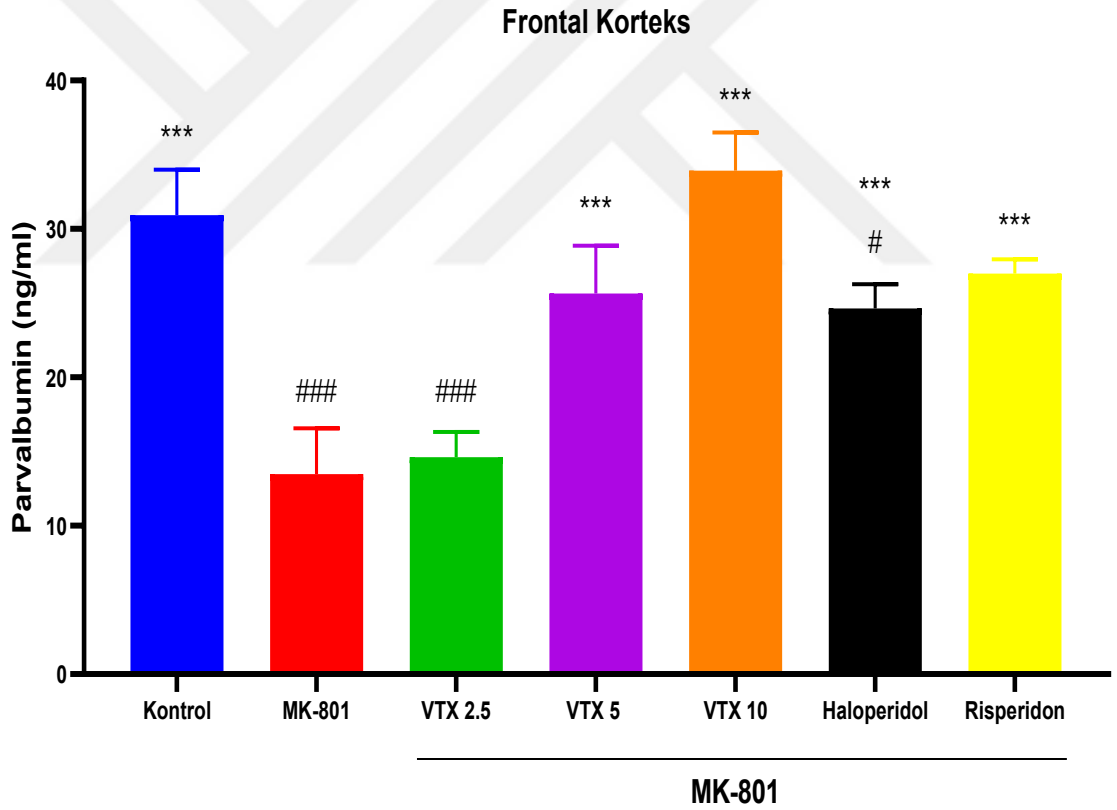
ELİSA kiti kullanarak yapılan ölçümler incelendiği zaman ventral hipokampustaki GAD67 düzeyi kontrol grubu için 1.26 ± 0.15 ng/ml, MK-801 grubu için 0.86 ± 0.04 ng/ml, vortiksetin 2.5 grubu için 1.36 ± 0.09 ng/ml, vortiksetin 5 grubu için 1.48 ± 0.07 ng/ml, vortiksetin 10 grubu için 2.06 ± 0.21 ng/ml, haloperidol grubu için 1.94 ± 0.05 ng/ml, risperidon grubu için 1.90 ± 0.12 ng/ml olarak hesaplanmıştır. Tüm bu sonuçlar ışığında gruplar arası anlamlı fark olup olmadığı değerlendirildiğinde ise kontrol-vortiksetin 2.5, kontrol-vortiksetin 5, vortiksetin 2.5-vortiksetin 5, vortiksetin 10-haloperidol, vortiksetin 10-risperidon ve haloperidol-risperidon grupları dışındaki tüm gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.0001$ ve $F(6, 21) = 51,35$).



Şekil 38. Ventral hipokampustaki GAD67 düzeylerine tedavi gruplarının etkisinin kontrol ve MK-801 grupları ile karşılaştırılması. Değerler ortalama $\pm$ standart hata şeklinde gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmalar tek yönlü ANOVA ve post hoc Dunnett's testi kullanılarak yapıldı. Kontrol grubu ile kıyaslandığında ###: $p < 0.001$, ##: $p < 0.01$, MK-801 grubu ile kıyaslandığında ***: $p < 0.001$, **: $p < 0.01$ 'dir.

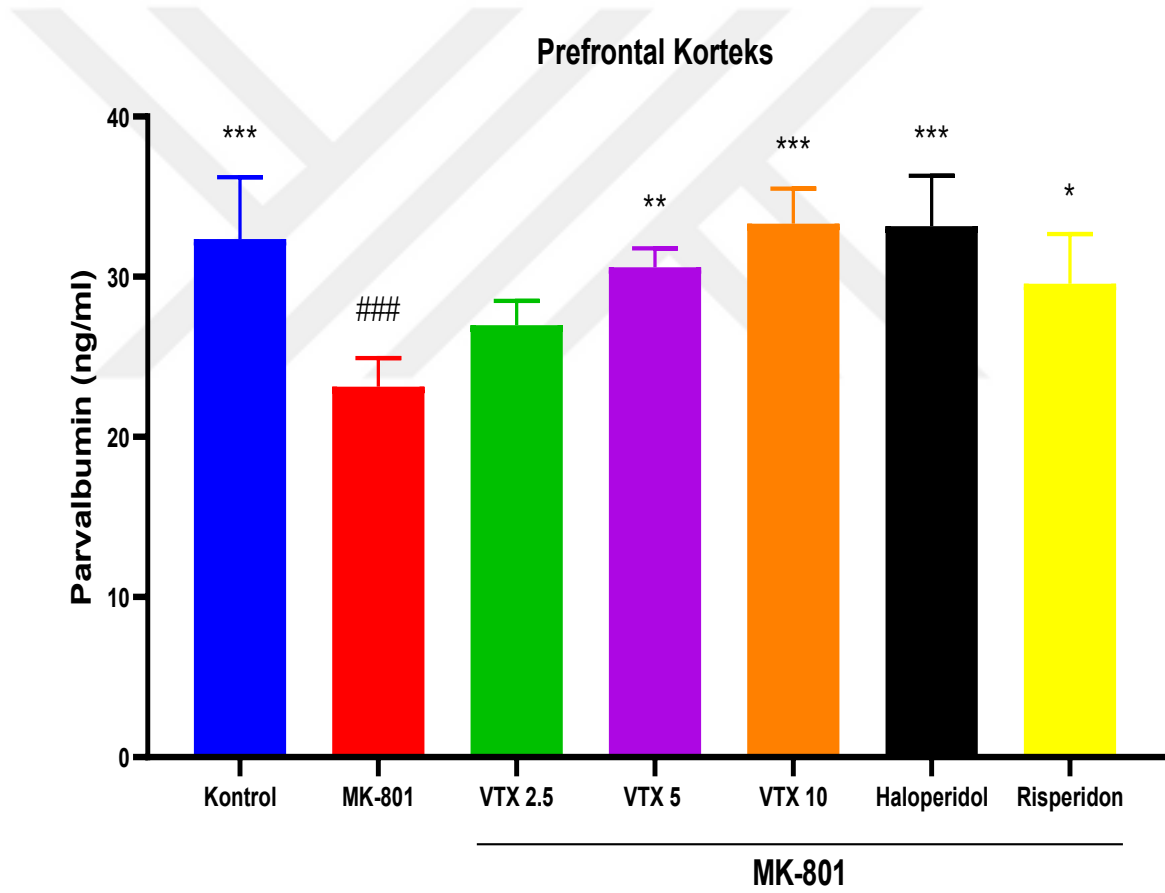
4.2.1. Beyin Parvalbumin Düzeyleri

ELİSA kiti kullanarak yapılan ölçümler incelendiği zaman frontal kortekste parvalbumin düzeyi kontrol grubu için 30.92 ± 3.07 ng/ml, MK-801 grubu için 13.47 ± 3.10 ng/ml, vortiksetin 2.5 grubu için 14.61 ± 1.71 ng/ml, vortiksetin 5 grubu için 25.65 ± 3.21 ng/ml, vortiksetin 10 grubu için 33.93 ± 2.57 ng/ml, haloperidol grubu için 24.65 ± 1.63 ng/ml, risperidon grubu için 26.99 ± 0.96 ng/ml olarak hesaplanmıştır. Tüm bu sonuçlar ışığında gruplar arası anlamlı fark olup olmadığı değerlendirildiğinde ise kontrol-vortiksetin 5, kontrol-vortiksetin 10, kontrol-risperidon, MK-801-vortiksetin 2.5 vortiksetin 5-haloperidol, vortiksetin 5-risperidon ve haloperidol-risperidon grupları dışındaki tüm gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.0001$ ve $F(6, 21) = 39,10$).



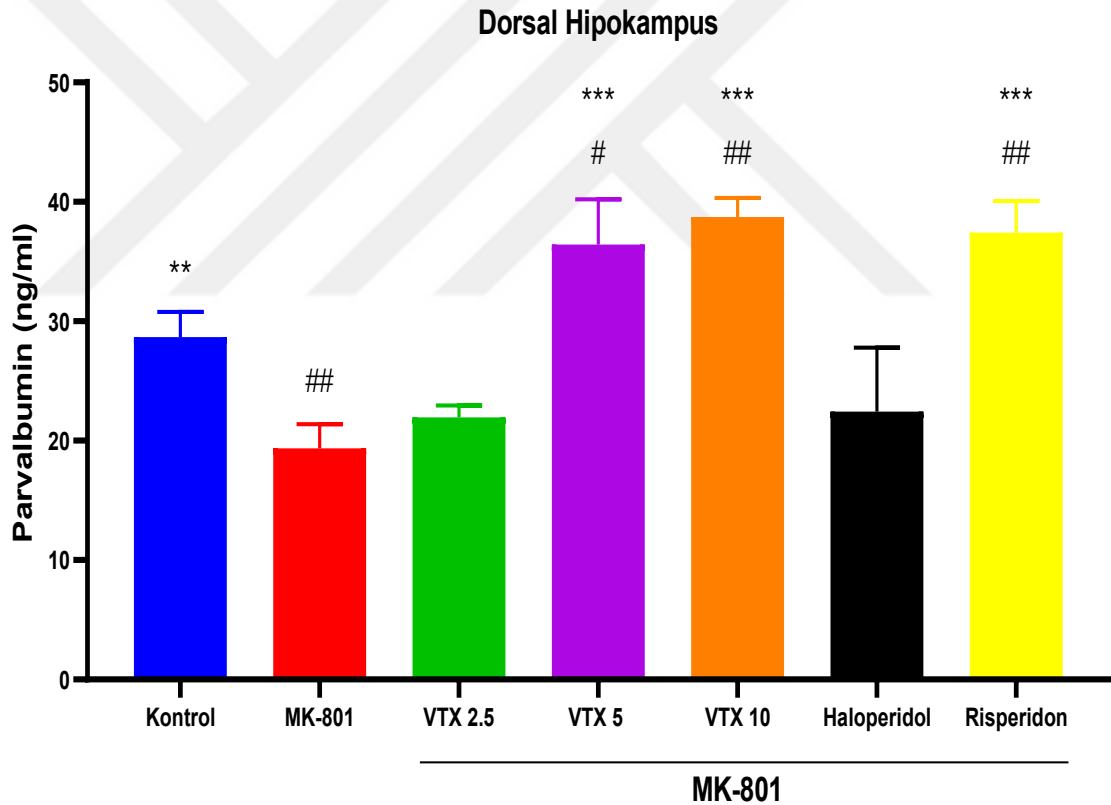
Şekil 39. Frontal kortekste parvalbumin düzeylerine tedavi gruplarının etkisinin kontrol ve MK-801 grupları ile karşılaştırılması. Değerler ortalama $\pm$ standart hata şeklinde gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmalar tek yönlü ANOVA ve post hoc Dunnett's testi kullanılarak yapıldı. Kontrol grubu ile kıyaslandığında ###: $p < 0.001$, #: $p < 0.05$, MK-801 grubu ile kıyaslandığında ***: $p < 0.001$ 'dir.

ELİSA kiti kullanarak yapılan ölçümler incelendiği zaman prefrontal kortekste parvalbumin düzeyi kontrol grubu için 32.34 ± 3.86 ng/ml, MK-801 grubu için 23.12 ± 1.79 ng/ml, vortiksetin 2.5 grubu için 26.97 ± 1.51 ng/ml, vortiksetin 5 grubu için 30.59 ± 1.17 ng/ml, vortiksetin 10 grubu için 33.31 ± 2.18 ng/ml, haloperidol grubu için 33.15 ± 3.15 ng/ml, risperidon grubu için 29.57 ± 3.09 ng/ml olarak hesaplanmıştır. Tüm bu sonuçlar ışığında gruplar arası anlamlı fark olup olmadığı değerlendirildiğinde ise kontrol-MK-801, MK-801-vortiksetin 5, MK-801-vortiksetin 10, MK-801-haloperidol, MK-801-risperidon, vortiksetin 2.5-vortiksetin 10, vortiksetin 2.5-haloperidol grupları arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.0001$ ve $F(6, 21) = 8.41$).



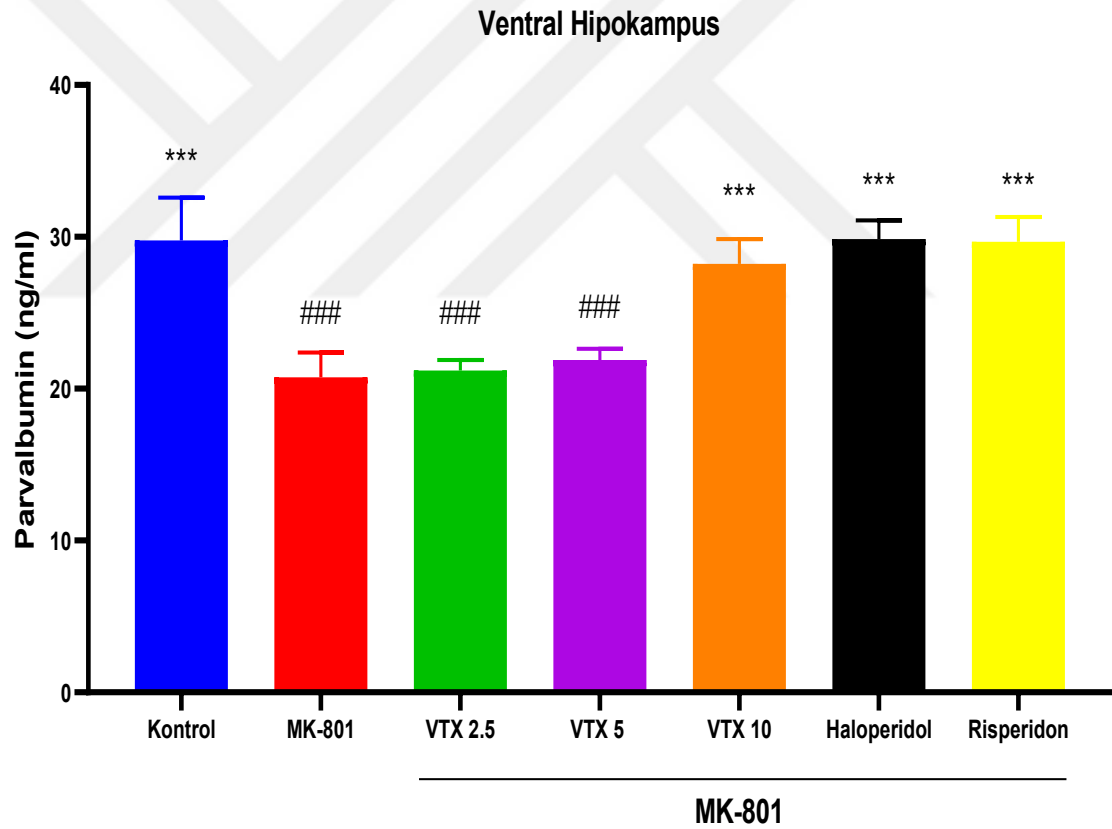
Şekil 40. Prefrontal kortekste parvalbumin düzeylerine tedavi gruplarının etkisinin kontrol ve MK-801 grupları ile karşılaştırılması. Değerler ortalama $\pm$ standart hata şeklinde gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmalar tek yönlü ANOVA ve post hoc Dunnett's testi kullanılarak yapıldı. Kontrol grubu ile kıyaslandığında ###: $p < 0.001$, MK-801 grubu ile kıyaslandığında ***: $p < 0.001$, **: $p < 0.01$, *: $p < 0.05$ 'tir.

ELİSA kiti kullanarak yapılan ölçümler incelendiği zaman dorsal hipokampusteki parvalbumin düzeyi kontrol grubu için 28.65 ± 2.10 ng/ml, MK-801 grubu için 19.34 ± 2.02 ng/ml, vortiksetin 2.5 grubu için 21.93 ± 0.99 ng/ml, vortiksetin 5 grubu için 36.40 ± 3.78 ng/ml, vortiksetin 10 grubu için 38.7 ± 1.60 ng/ml, haloperidol grubu için 22.41 ± 5.35 ng/ml, risperidon grubu için 37.40 ± 2.64 ng/ml olarak hesaplanmıştır. Tüm bu sonuçlar ışığında gruplar arası anlamlı fark olup olmadığı değerlendirildiğinde ise kontrol-vortiksetin 2.5, kontrol-haloperidol, MK-801-vortiksetin 2.5, MK-801-haloperidol, vortiksetin 2.5-haloperidol ve vortiksetin 5-vortiksetin 10, vortiksetin 5-risperidon, vortiksetin 10-risperidon grupları dışındaki tüm gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.0001$ ve $F(6, 21) = 30,48$).



Şekil 41. Dorsal hipokampustaki parvalbumin düzeylerine tedavi gruplarının etkisinin kontrol ve MK-801 grupları ile karşılaştırılması. Değerler ortalama $\pm$ standart hata şeklinde gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmalar tek yönlü ANOVA ve post hoc Dunnett's testi kullanılarak yapıldı. Kontrol grubu ile kıyaslandığında ##: $p < 0.01$, MK-801 grubu ile kıyaslandığında ***: $p < 0.001$, **: $p < 0.01$ 'dir.

ELİSA kiti kullanarak yapılan ölçümler incelendiği zaman ventral hipokampusteki parvalbumin düzeyi kontrol grubu için 29.77 ± 2.80 ng/ml, MK-801 grubu için 20.74 ± 1.64 ng/ml, vortiksetin 2.5 grubu için 21.19 ± 0.69 ng/ml, vortiksetin 5 grubu için 21.90 ± 0.72 ng/ml, vortiksetin 10 grubu için 28.21 ± 1.63 ng/ml, haloperidol grubu için 29.86 ± 1.21 ng/ml, risperidon grubu için 29.67 ± 1.63 ng/ml olarak hesaplanmıştır. Tüm bu sonuçlar ışığında gruplar arası anlamlı fark olup olmadığı değerlendirildiğinde ise kontrol-vortiksetin 10, kontrol-haloperidol, MK-801-vortiksetin 2.5, MK-801-vortiksetin 5, vortiksetin 2.5-vortiksetin 5, vortiksetin 10-haloperidol, vortiksetin 10-risperidon, haloperidol-risperidon grupları dışındaki tüm gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.0001$ ve $F(6, 21) = 29,17$).



Şekil 42. Ventral hipokampusteki parvalbumin düzeylerine tedavi gruplarının etkisinin kontrol ve MK-801 grupları ile karşılaştırılması. Değerler ortalama $\pm$ standart hata şeklinde gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmalar tek yönlü ANOVA ve post hoc Dunnett's testi kullanılarak yapıldı. Kontrol grubu ile kıyaslandığında ###: $p < 0.001$, MK-801 grubu ile kıyaslandığında ***: $p < 0.001$ 'dir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, sıçanlarda MK-801 ile oluşturulmuş şizofreni modelinde son yıllarda yeni bir multimodal antidepresan olarak kullanıma giren vortiksetinin şizofreninin pozitif, negatif ve kognitif semptomları üzerine olası faydalı etkileri değerlendirilmiştir. Ayrıca sıçanlarda MK-801 ile oluşturulmuş şizofreni modelinde vortiksetinin etkilerini tipik ve atipik antipsikotik ilaç olan haloperidol ve risperidon ile karşılaştırma fırsatı da bulunmuştur. NMDA antagonisti olan MK-801'in diğer NMDA antagonistlerine benzer şekilde şizofreni benzeri semptomlara yol açtığı uzun süredir bilinmektedir (Mansbach ve Geyer, 1989; Neill ve ark., 2014). Subkronik MK-801 uygulaması ile şizofreni modeli oluşturulan çalışmamızda sıçanlardaki şizofreni benzeri semptomları incelemek için çeşitli davranış testleri kullanılmıştır. Sensimotor kapılamayı ve şizofrenideki pozitif semptomları test etmek amacıyla ön uyaran aracılı inhibisyon testi, görsel öğrenme ve belleği ve şizofreninin kognitif semptomlarını test etmek amacıyla yeni nesne tanıma testi, uzamsal öğrenme ve belleği ve şizofreninin kognitif semptomlarını test etmek amacıyla Y-labirent testi, sosyal geri çekilme ve şizofreninin negatif semptomlarını test etmek içinde sosyal etkileşim testi kullanılmıştır.

Görsel öğrenme ve bellekte oluşan bozukluklar şizofreni hastalarında kognitif semptomların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Peririnal korteks ve hipokampus görsel öğrenme ve bellekte, insan ve kemirgenlerde önemli rol oynayan beyin bölgeleridir (Callahan ve ark.,2014). Translasyonel bir gösterge olan yeni nesne tanıma testi, şizofrenideki kognitif semptomları araştıran kurumlar tarafından klinik öncesi çalışmalarda tavsiye edilmekte olan bir davranış testidir (Callahan ve ark.,2014). Kemirgenlerdeki keşifçi içgüdüden hareketle ortaya çıkan yeni nesne tanıma testi, görsel öğrenme ve belleği değerlendiren bir kognitif davranış testidir ve ayrıca yeni nesne tanıma testi uzamsal olmayan bir davranış testidir. MK-801, ketamin gibi NMDA reseptör antagonistlerinin akut veya kronik uygulamasının görsel öğrenme ve belleği bozduğu gösterilmiştir. NMDA reseptör antagonistleri sonucu bozulan görsel öğrenme

ve bellek atipik antipsikotiklerle geri çevrilebilmektedir (Neill ve ark., 2010). Yeni nesne tanıma testi bulguları incelendiğinde MK-801 ile indüklenen görsel öğrenme ve bellekteki bozulma kontrol grubu ile kıyaslandığı zaman anlamlı ve literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir. Yeni nesne tanıma testinde MK-801 ile şizofreni modeli oluşturulmuş sıçanlarda tedavi gruplarına baktığımız zaman ise haloperidolün görsel öğrenme ve bellekteki bozulmayı geri çeviremediği gözlenirken, vortioksetin 2.5 mg/kg grubunun bu durumu geri çevirdiği fakat vortioksetin 5 mg/kg, vortioksetin 10 mg/kg ve risperidon gruplarının MK-801 ile meydana gelen bozulmayı anlamlı derecede geri çevirdiği gözlemlenmiştir. Vortioksetin 10 mg/kg grubundaki görsel öğrenme ve bellekteki artış kontrol grubuna göre de anlamlı düzeydedir. Birkaç çalışmada vortioksetinin prokognitif etkileri depresyon hastaları veya çeşitli kemirgen modellerinde gösterilmiştir (Mahableshwarkar ve ark., 2015; Smagin ve ark., 2016). Ünal ve ark. (2020), sıçanlarda ketamin ile oluşturulmuş şizofreni modelinde ketaminin görsel öğrenme ve belleği bozduğunu, vortioksetin 10 mg/kg tedavisinin ise bu durumu tersine çevirdiğini bildirmiştir (Ünal ve Taşkiran, 2021). Bruno ve ark. (2020) şizofreni hastalarında yaptıkları pilot çalışmada vortioksetinin kognitif güçlendirici etkisini göstermiştir (Bruna ve ark., 2020). Klinik öncesi bir çalışmada, sıçanlarda subkronik PCP uygulaması ile indüklenen şizofreni modelinde vortioksetinin kognitif eksiklikleri iyileştirdiği bildirilmiştir (Pehrson ve ark., 2018). Daha önceki çalışmalarda vortioksetinin prokognitif etkileri prefrontal korteksteki serotonerjik, glutamaterjik, GABAerjik veya histaminerjik zenginleştirmeler ile açıklanmaya çalışılmıştır (Neill ve ark., 2010; Bétry ve ark., 2015). Çalışmamız sıçanlarda MK-801 ile oluşturulmuş şizofreni modelinde 3 farklı dozda vortioksetin uygulamasının yapıldığı ve bu 3 dozda vortioksetinin prokognitif etkisinin gösterildiği ilk çalışmadır. Rogoz ve ark. (2016) tarafından yapılan çalışmada farelerde yeni nesne tanıma testinde MK-801 ile indüklenen bozuklukta risperidonun etkisi incelenmiş ve ayırt edicilik indisi MK-801 ile bozulurken risperidon bu durumu ortadan kaldırmıştır (Rogoz ve ark., 2016). Bir başka çalışmada risperidon, MK-801'in neden olduğu nesne tanıma bellek açıklığını ortadan kaldırmıştır (Rogoz, 2013). Bu bağlamda çalışmamızda elde ettiğimiz veriler literatür bilgisi ile paraleldir. Cunyon ve ark. (2016) tarafından yapılan çalışmada MK-801 uygulaması sonucu farelerde kognitif bozukluk meydana geldiği saptanmış ve ayırt edicilik indisinin azaldığı gösterilmiştir. Bu bozukluğun haloperidol ile düzeldiği yapılan çalışmada yer almıştır (Cunyon ve ark., 2016). Karasawa ve ark. (2007) tarafından yapılan çalışmada

ise haloperidolün, MK-801 kaynaklı kognitif bozukluklarda etkisiz olduğu sonucuna varılmıştır (Karasawa ve ark., 2007). Bu konu ile ilgili literatürde farklı sonuçlar yer almasıyla birlikte bizim yapmış olduğumuz çalışmada MK-801'in indüklediği kognitif bozukluklarda haloperidolün etkisiz olduğu sonucuna varılmıştır.

Şizofreninin ana semptomlarından birisi de sosyal geri çekilme, motivasyon kaybı gibi çeşitli semptomlarla kendini gösteren negatif semptomlardır (Tandon ve ark., 2009). Negatif semptomların fizyopatolojik temeli net olarak bilinmese de frontal korteksin negatif semptomların ortaya çıkmasında rolü büyüktür (Semkovska ve ark., 2009). MK-801, ketamin gibi NMDA reseptör antagonistlerinin sıçan ve farede motivasyon kaybına ve sosyal geri çekilmeye neden olduğu bildirilmiştir (Neill ve ark., 2010; Neill ve ark., 2016). Yapılan çalışmalarda subkronik NMDA reseptör antagonisti uygulaması sonrası kemirgenlerde takip etme, koklama ve tırmanma gibi sosyalliğin göstergesi olan davranışlar azalırken, kaçınma gibi sosyal geri çekilmenin göstergesi olan davranışlar artmıştır (Kaminska ve Rogoz, 2015; Neill ve ark., 2016). Çalışmamızda MK-801 uygulaması ile indüklediğimiz şizofreni modelinde MK-801 grubunun kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha az koklama, takip etme ve tırmanma davranışları sergilemesi ve bunun yanı sıra anlamlı derecede daha fazla kaçınma davranışı sergilemesi literatür ile paralellik göstermektedir. Ayrıca bu durum oluşturduğumuz modelin negatif semptomlar bakımından şizofreni fizyopatolojisini yansıttığını da göstermektedir. Sosyal etkileşim testinde koklama davranış bulguları incelendiği zaman MK-801 grubunda koklama kontrole göre anlamlı derecede düşmüştür. Tedavi gruplarında ise vortiksetin 2.5 mg/kg bu durumu geri çeviremezken, haloperidol sınırlı bir düzelme sağlamıştır. Vortiksetin 5 mg/kg, vortiksetin 10 mg/kg ve risperidon ise MK-801'in etkisini geri çevirmiştir. Sosyal etkileşim testinde takip etme davranışı incelendiği zaman MK-801 grubunda takip etme kontrole kıyasla anlamlı derecede düşmüştür. Tedavi gruplarında ise vortiksetin 5 mg/kg ve haloperidol bu durumu geri çeviremezken, vortiksetin 2.5 mg/kg, vortiksetin 10 mg/kg ve risperidon MK-801'in etkisini düzeltmiştir. Sosyal etkileşim testinde tırmanma davranışı bulguları incelendiği zaman MK-801 grubunda tırmanma kontrole göre anlamlı derecede daha azdır. Vortiksetin 2.5 mg/kg, vortiksetin 5 mg/kg, vortiksetin 10 mg/kg ve risperidon bu durumu tersine çevirirken, haloperidol etkisizdir. Sosyal geri çekilmenin göstergesi olan kaçınma davranışı incelendiğinde ise MK-801 grubunun kaçınma davranışında ciddi bir artış vardır. Bu durumu vortiksetin 5 mg/kg,

vortioksetin 10 mg/kg, risperidon ve haloperidol düzeltmiştir. Sams Dodd ve ark. (1999) NMDA reseptör antagonizması sonucu sıçanlarda sosyal eksikliklerin meydana geldiğini ve NMDA reseptör antagonistleri ile oluşturulan modellerin ön görüşsel ve görünüşsel geçerliliğe sahip olduğunu bildirmiştir (Dodd ve ark.,1999). Şu ana kadar vortioksetinin kemirgenlerde sosyal davranışlar üzerine etkisini araştıran sınırlı çalışma vardır. Witt ve ark., (2019) otizm spektrum bozukluğu modeli oluşturdukları farelerde vortioksetinin sosyal koklama davranışını geçici olarak arttırdığını bildirmiştir (Witt ve ark., 2019). Ünal ve ark. (2021) sıçanlarda ketamin ile indüklenen şizofreni modelinde vortioksetinin takip etme ve koklama davranışlarında anlamlı bir etkisi olmadığını, kaçınma davranışını ise düzelttiğini bildirmiştir (Ünal ve Taşkiran, 2021). Başka bir çalışmada ise spesifik bir 5-HT7 reseptör antagonistinin ketamin kaynaklı sosyal eksikliği iyileştirdiği gösterilmiştir (Holuj ve ark., 2015). Vortioksetinin sosyal etkileşimdeki güçlendirici etkisi ise farmakolojik olarak SERT inhibisyonuna, 5-HT1B parsiyel agonisti olmasına ve 5-HT7 antagonisti olmasına bağlanmıştır (Witt ve ark., 2019). Cunyon ve ark. (2016) MK-801 uygulaması sonucu farelerde sosyal etkileşimin bozulabileceğini ve haloperidolün bu kusurlu sosyal etkileşimi düzeltebileceğini göstermiştir (Cunyon ve ark., 2016). Bir diğer çalışmada ise zebra balıklarında MK-801 kaynaklı sosyal etkileşim bozukluklarının haloperidol tarafından geri çevrilemediği gösterilmiştir (Seibt ve ark., 2011). Yapılan bir çalışmada ratlarda MK-801 ile indüklenen şizofreni modelinde risperidon MK-801 kaynaklı sosyal etkileşim eksikliğini giderememiştir (Huang ve ark., 2014). Cunyon ve ark. (2016) MK-801 uygulaması sonucu farelerde sosyal etkileşimin bozulabileceğini ve risperidonun bu kusurlu sosyal etkileşimi düzeltebileceğini göstermiştir (Cunyon ve ark., 2016). Bu bağlamda yapılan çalışmalara bakıldığında zaman zaman risperidon ve haloperidol ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır. Antipsikotik ilaçların şizofreninin pozitif semptomlarına karşı etkileri bilinirken, negatif ve kognitif semptomlara karşı da etkilerinin sınırlı olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da MK-801'in neden olduğu sosyal etkileşim bozukluğu risperidon ile düzelirken, haloperidol ile sınırlı düzelmiştir.

Dikkat, kognitif fonksiyonlar ve günlük hayatın idame ettirilmesinde rol oynayan sensörimotor kapılamanın şizofrenili bireylerde bozulduğu ortaya konmuştur. Ön uyaran aracılı inhibisyon sensöriyel uyaranları kapsarken bunun yanı sıra motor cevabı da kapsamaktadır. Bu nedenle ön uyaran aracılı inhibisyon sensörimotor kapılama

fonksiyonunu gösteren, insanda ve sıçan, fare gibi kemirgenlerde geçerliliği olan, validasyonu iyi yapılmış translasyonel bir modeldir (Callahan ve ark., 2014). Kortiko-talamo-pallido-striatal nöronal döngüler ön uyarıcı aracılı inhibisyon ile bağlantılıdır. Şizofrenide kortiko-talamo-pallido-striatal nöronal döngünün, dolayısıyla ön uyarıcı aracılı inhibisyonun bozulduğu gösterilmiştir. Apomorfine gibi dopaminerjik reseptör agonistleri ve ketamin, MK-801 gibi glutamaterjik reseptör antagonistleri sıçan ve farede kortiko-talamo-pallido-striatal nöronal döngüdeki bozulmayı taklit ederek şizofrenideki pozitif semptomların modellenmesine olanak sağlar (Mansbach ve ark., 1998; Mansbach ve Geller, 1998). Ketamin, MK-801 gibi glutamat antagonistlerinin akut, subkronik ya da kronik uygulanması sonucu oluşan bu bozulma ortalama 6 saat sürmektedir (Martinez ve ark., 1999). Çalışmamızın ön uyarıcı aracılı inhibisyon testi verileri incelendiği zaman MK-801 grubunda anlamlı derecede bozulma olduğu ve bozulmanın sadece risperidon ve haloperidol tedavileri ile geri çevrildiği görülmektedir. Vortiksetin gruplarının ise bozulmayı daha da şiddetlendirdiği tespit edilmiştir. Bildiğimiz kadarıyla vortiksetinin beynin sensörimotor kapılama mekanizmasına etkisini araştıran tek bir çalışma vardır. Bu çalışmada Ünal ve ark. (2020) vortiksetinin tek başına uygulandığı zaman sensörimotor kapılama fonksiyonunda bir değişiklik yapmadığını bildirmiştir (Ünal ve Taşkiran, 2020). Bununla birlikte ketamin ile indüklenen sensörimotor kapılama bozukluğu vortiksetin ile şiddetlenmiştir (Ünal ve Taşkiran, 2020). Bu literatür bilgisi ile bizim çalışmamızdaki bulgular paralellik göstermektedir. Limbik sistem gibi subkortikal bölgelerde artan serotonerjik aktivite şizofrenideki pozitif semptomlardan sorumlu tutulmuştur (Steeds ve ark., 2015). Vortiksetinin multimodal serotonerjik güçlendirici etkileri ve sensörimotor kapılamanın kortiko-pallido-striatal-talamik kontrolü birlikte düşünüldüğü zaman vortiksetin ve MK-801'in sensörimotor kapılama üzerindeki sinerjik yıkıcı etkisinin teorik bilgilerle paralellik gösterdiği görülmektedir (D'Agostino ve ark., 2015; Swerdlow ve ark., 2016). Kaygısız ve ark., (2021) tarafından yapılan çalışmada apomorfine ile oluşturulan ön uyarıcı aracılı inhibisyon eksikliği haloperidol ile tersine çevrilmiştir (Kaygısız ve ark., 2021). Sıçanlarda immün-inflamatuar yolla oluşturulmuş şizofreni modelinde sensörimotor kapılamanın bozulduğu ve bu durumun haloperidol ile düzeldiği gösterilmiştir (Cunyan ve ark., 2016). Bu bakımdan çalışmamızda yer alan ön uyarıcı aracılı inhibisyon bulguları literatür ile örtüşmektedir. Takakuwa ve ark. (2020) tarafından yapılan bir çalışmada MK-801 ile oluşturulan şizofreni modelinde MK-801 sensörimotor kapılamayı bozmuş ve bu durumu risperidon tersine çevirmiştir (Takakuwa

ve ark., 2020) Varty ve ark. (1999) tarafından yapılan çalışmada da MK-801'den kaynaklanan ön uyaran aracılı inhibisyon eksikliği risperidon ile giderilmiştir (Varty ve ark., 1999). Bu bağlamda çalışmamızda yer alan ön uyaran aracılı inhibisyon bulguları literatür ile paralellik göstermektedir.

Kognitif performansın değerlendirilmesi amacıyla yapılan davranış deneylerinden biri de Y-labirent testidir. Bu test ile öğrenme ve kısa bellek değerlendirilmektedir. Sıçan, fare gibi kemirgenlerin Y-labirent testindeki performansının hipokampus, serebral korteks, striatum gibi beyin bölgeleri ile bağlantısı gösterilmiştir. Y-labirent testinin özellikle hipokampus orijinli uzamsal belleğin değerlendirilmesi için iyi bir yöntem olabileceği gösterilmiştir (D' Hooge ve Deyn, 2001). Literatür incelendiği zaman birçok araştırma ketamin, MK-801 gibi NMDA antagonistlerinin kemirgenlerde uzamsal öğrenme ve bellek performansını olumsuz etkilediğini bildirmiştir (Wass ve ark., 2006; Didriksen ve ark., 2007; Jonhunen ve ark., 2017). Çalışmamızda kullandığımız subkronik MK-801 uygulaması uzamsal belleği bozmuş ve bu durum literatür ile karşılaştırıldığı zaman oluşturduğumuz modelin kognitif semptomlar bakımından şizofreni fizyopatolojisini yansıttığını göstermektedir. MK-801 grubunun alternasyon yüzdesini kontrol grubu ile karşılaştırdığımız zaman MK-801 grubunda anlamlı bir düşüş görülmektedir. Vortioksetin 2.5 mg/kg ve haloperidol tedavisi bu durumu tersine çeviremezken, vortioksetin 5 mg/kg, vortioksetin 10 mg/kg ve risperidon bu durumu iyileştirmiştir. Vortioksetin ile ilgili literatür taraması yapıldığı zaman vortioksetinin uzamsal bellekteki etkisini araştıran çalışmaların sınırlı sayıda olduğu görülmektedir. Jiang ve ark. (2020) tarafından transgenik Alzheimer fare modelinde yapılan çalışmada vortioksetinin tanıma ve uzamsal bellekteki bozulmayı düzelttiği gösterilmiştir (Jiang ve ark., 2020). Samur ve ark (2022) tarafından rotenon ile indüklenen Parkinson modelinde yapılan çalışmada tanıma ve uzamsal referans bellekteki bozulma vortioksetin ile düzelmiştir (Samur ve ark., 2022). Bir diğer çalışmada ise PCP uygulaması ile birlikte serotonin depleasyonu oluşturulmuş ve bunun sonucunda ratlarda kognitif problemler ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada vortioksetin uzamsal öğrenme ve bellekteki sorunları iyileştirmiştir (Jardin ve ark., 2014). Bildiğimiz kadarıyla bu bağlamda MK-801 ile indüklenen şizofreni modelinde vortioksetinin uzamsal bellekteki etkisini araştıran ilk çalışmayız. Chay ve ark. (2016) tarafından yapılan çalışmada MK-801 kaynaklı uzamsal öğrenme ve bellek bozukluğu haloperidol ile düzelmemiştir. Literatür bilgisi ile çalışmamızda elde ettiğimiz

bulgular bu bağlamda örtüşmektedir. Amfetamin ile indüklenmiş şizofreni modelinin kullanıldığı bir çalışmada bozulmuş uzamsal bellek risperidon ile düzelmemiştir (El-Sisi ve ark., 2016). Eneni ve ark. (2020) tarafından yapılan bir çalışmada ise risperidon, ketamin ile indüklenmiş şizofreni modelinde bozulmuş uzamsal belleği onarmıştır (Eneni ve ark., 2020). Bu konuda yaptığımız literatür taramalarının sonuçları çelişkili olup, çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular risperidonun uzamsal bellekteki MK-801 kaynaklı bozulmayı iyileştirebileceği yönündedir. Antipsikotik ilaçların şizofreninin pozitif semptomlarına karşı etkileri bilinirken, negatif ve kognitif semptomlara karşı da etkilerinin sınırlı olduğu bilinmektedir.

Sıçan, fare gibi deney hayvanlarında herhangi bir uygulama öncesinde hayvanın genel aktivitesini saptamak ve uygulama sonrası hayvanın motor performansındaki değişimi belirlemek için en çok tercih edilen testlerden birisi de lokomotor aktivite testidir. Ayrıca lokomotor aktivite testi ile deney hayvanlarına uygulanan maddenin sedatif veya hipnotik bir aktiviteden sorumlu olup olmadığı da görülebilir. Sıçan, fare gibi deney hayvanlarında ketamin, MK-801 gibi glutamat antagonistlerinin neden olduğu hiperlokomosyon, şizofreninin pozitif semptomlarının önemli bir korelasyonu olarak kabul edilmiştir. Ayrıca şizofreni hastalarının yaklaşık %65'inin pozitif belirtilerle ilişkilendirilebilecek anksiyete semptomları gösterdiği tespit edilmiştir (Temmingh ve Stein, 2015). Önceki çalışmalara paralel olarak sonuçlarımız subkronik MK-801 uygulamasının lokomotor aktivitede artış yarattığını göstermektedir. İlerleme kaydedilen toplam kare sayısı incelendiği zaman MK-801 grubu kontrol grubuna oranla anlamlı derecede daha fazla hareket etmiştir. Bu durumu vortiksetin 2.5 mg/kg düzeltmezken, haloperidol çok ufak bir düzelme sağlamıştır. Vortiksetin 5 mg/kg, vortiksetin 10 mg/kg ve risperidon ise MK-801'in neden olduğu hiperlokomosyonu anlamlı düzeyde geri çevirmiştir. Şahlanma sayısına bakıldığı zaman MK-801 grubunun vertikal yöndeki hareketliliği kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşmüştür. Risperidon ve haloperidol vertikal yöndeki şahlanma sayısını daha da azaltmıştır. MK-801'in neden olduğu şahlanma sayısındaki azalma ise vortiksetin 5 mg/kg ve vortiksetin 10 mg/kg ile anlamlı derecede artmıştır. Defekasyon sayıları karşılaştırıldığı zaman gruplar arası fark gözlenmemiştir. Merkezde geçirilen süreler incelendiği zaman MK-801 grubunun merkezde geçirdiği süre kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşmüştür. Vortiksetin 5 mg/kg, vortiksetin 10 mg/kg, risperidon ve haloperidol tedavileri ise bu durumu tersine çevirmiştir. Ayrıca tedavi

grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığı zaman herhangi bir sedatif veya hipnotik etkiden de söz etmek mümkün değildir. Literatür taraması yapıldığı zaman MK-801'in indüklediği hiperaktiviteye karşı vortiksetinin etkisini araştıran tek bir çalışma çıkmıştır. Hillhouse ve ark. (2018) tarafından gerçekleştirilen çalışmada MK-801'in yaptığı hiperlokomosyon bizim çalışma bulguları ile örtüşürken, vortiksetinin bu etkiye karşı etkisiz bulunması bizim çalışma verileri ile çelişmektedir. İki çalışma arasındaki temel fark Hillhouse ve ark. (2018) lokomotor aktivite testinin olduğu gün MK-801 ile hiperlokomosyonu tetiklemiştir. Bizim yaptığımız çalışmada ise subkronik MK-801 uygulaması sonrası bir hafta arınma sürecinin ardından testlere başlanmıştır. Chen ve ark. (2022) yapmış olduğu çalışmada risperidon, MK-801 ile indüklenen hiperlokomosyonu tamamen ortadan kaldırmıştır. Bu bağlamda çalışmamızda elde ettiğimiz veriler literatür bilgisi ile paraleldir. Lei ve ark. (2018) tarafından yapılan çalışmada ise MK-801'in neden olduğu hiperlokomosyon haloperidol tedavisi ile ortadan kaldırılmıştır. Ayrıca aynı çalışmada MK-801'in neden olduğu anksiyetenin haloperidol tarafından giderildiği gösterilmiştir (Lei ve ark., 2018).

Yapılan postmortem çalışmalarda prefrontal kortekste GABA sentezinin majör bileşeni olan GAD'ın gen düzeyinde ekspresyonunun şizofrenide azaldığı gösterilmiştir (Lewis ve ark., 2005). Ayrıca yapılan çalışmalarda parvalbumin taşıyan GABAerjik aranöronların hem prefrontal kortekste hem de hipokampusta azaldığı tespit edilmiştir (Heckers ve Konradi, 2015; Lewis ve ark., 2012). Şizofreni fizyopatolojisinde görülen bu değişikliklerin nöronal senkronizasyon bozukluklarına yol açabileceği ve bu durumunda çalışan bellekte meydana gelecek hatalara neden olabileceği varsayılmaktadır (Lewis ve Gonzalez-Burgos, 2006). Hipokampusta yer alan parvalbumin içeren aranöronlar güçlü bir şekilde glutamaterjik NMDA nöronlar ile uyarılmaktadır. Parvalbumin içeren nöronlar ise GABA_A reseptörlerinin $\alpha 5$ alt tipi vasıtasıyla inhibitör dengeyi kurarak hipokampusun belirli bir ritimde çalışmasını sağlamaktadır. Şizofrenide sayısı belirgin bir şekilde azalan parvalbumin içeren GABAerjik nöronlar piramidal hücrelerin aktivitesini baskılayamaz ve hipokampustan çıkan bu nöronların nükleus akumbens, bazolateral amigdala ve prefrontal korteks gibi dokuları fazla uyarması şizofreninin pozitif, negatif ve bilişsel semptomlarına neden olmaktadır (Heckers ve Konradi, 2015; Grace, 2016). Şizofreni hastalarının hipokampuslarında GABA sentezinden sorumlu olan GAD enziminin izoformu GAD65 ve GAD67'nin azaldığı gösterilmiştir (Heckers ve ark.,

2002). Yapılan birçok çalışma göstermiştir ki kemirgenlerde akut veya kronik NMDA reseptör antagonisti uygulaması hipokampusta parvalbumin içeren GABAerjik nöron kayıplarına yol açmış ve GAD65 ve GAD67 ekspresyonlarında azalmaya sebep olmuştur (Abdul-Monim ve ark., 2007; Braun ve ark., 2007; Jenkins ve ark., 2008; Jenkins ve ark., 2010). Daha önceki çalışmalardan elde edilen bu bulgular incelendiği zaman çalışmamızda subkronik MK-801 uygulaması ile meydana gelen parvalbumin ve GAD67 düzeylerindeki azalmanın literatür ile uyumlu olduğu gösterilmiştir. Parvalbumin ve GAD67 ekspresyonundaki azalmanın şizofreninin tekrarlanabilir bulguları arasında kabul edilmesi ve çalışmamızdan elde edilen sonuçların buna paralel olması kullandığımız modelin yapısal geçerlilik kriterlerini sağladığını göstermektedir. Çalışmamızda MK-801 uygulaması sonucu GAD67 ve parvalbumin düzeyleri frontal korteks, prefrontal korteks, dorsal hipokampus ve ventral hipokampus bölgelerinde anlamlı derecede azalmıştır. GAD67 ve parvalbumindeki bu azalma vortiksetin 5 mg/kg ve vortiksetin 10 mg/kg ile frontal korteks, prefrontal korteks ve dorsal hipokampusta tersine çevrilmiştir. Ventral hipokampusta ise vortiksetin 2.5 mg/kg, vortiksetin 5 mg/kg ve vortiksetin 10 mg/kg GAD67'deki azalmayı tersine çevirirken parvalbumindeki azalmayı vortiksetin 10 mg/kg tersine çevirmiştir. Çalışmamız sıçanlarda MK-801 ile oluşturulmuş şizofreni modelinde 3 farklı doz vortiksetinin GAD67 ve parvalbumin düzeylerine etkisini araştıran ilk çalışmadır. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara göre MK-801 uygulaması ile meydana gelen parvalbumin ve GAD67 düzeylerindeki azalma vortiksetin 5 mg/kg ve vortiksetin 10 mg/kg ile tersine çevrilmiştir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda, sıçanlarda MK-801 ile oluşturulan şizofreni modelinde vortioksetinin şizofreninin pozitif, negatif ve kognitif semptomları üzerine etkileri davranışsal ve moleküler olarak incelenmiştir. Sıçanlarda MK-801'in neden olduğu sosyal ve kognitif eksiklikleri vortioksetinin iyileştirdiği bildirilmiştir. Bunun yanısıra vortioksetinin şizofrenide sensorimotor kapılama fonksiyonunu kötüleştirebileceği bildirilmiştir. Güncel farmakoterapi ile şizofreninin pozitif semptomlarına karşı büyük ölçüde tedavi sağlanabilse de negatif ve kognitif semptomların tedavisinde önemli bir başarı sağlanamamaktadır. Çalışmamızdan elde edilen bulgular neticesinde vortioksetinin şizofreninin negatif ve kognitif semptomları üzerine etkisinin araştırılmaya değer olduğu ileri sürülmüştür. Bunun yanısıra vortioksetinin sensorimotor kapılama üzerindeki bozucu etkisinin daha ileri çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir. Çalışmamız sıçanlarda MK-801 ile oluşturulmuş şizofreni modelinde 2.5, 5 ve 10 mg/kg olmak üzere 3 farklı dozda vortioksetin uygulamasının yapıldığı ve bu 3 dozda vortioksetinin prokognitif etkisinin gösterildiği ilk çalışmadır. Vortioksetinin beynin sensörimotor kapılama mekanizmasına etkisini araştıran tek bir çalışma vardır ve bu çalışmada 10 mg/kg olmak üzere tek doz vortioksetin kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda ise 2.5, 5 ve 10 mg/kg olmak üzere 3 farklı dozda vortioksetin uygulaması yapılmıştır ve bu üç dozda da vortioksetin sensorimotor kapılama fonksiyonunu bozmuştur. Çalışmamız sıçanlarda MK-801 ile oluşturulmuş şizofreni modelinde vortioksetinin sosyal etkileşim testindeki etkisini ve uzamsal bellekteki etkisini araştıran ilk çalışmadır. Çalışmamız sıçanlarda MK-801 ile oluşturulmuş şizofreni modelinde 3 farklı doz vortioksetinin GAD67 ve parvalbumin düzeylerine etkisini araştıran ilk çalışmadır. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara göre MK-801 uygulaması ile meydana gelen parvalbumin ve GAD67 düzeylerindeki azalma vortioksetin 5 mg/kg ve vortioksetin 10 mg/kg ile tersine çevrilmiştir. Vortioksetinin etkilerinin daha iyi anlaşılması ve şizofreni tedavisi için daha ileri tedavi stratejilerinin üretilmesi için vortioksetinin yararlı etkilerinin altında yatan

mekanizmaya odaklanmak değerli olacaktır. Kliniğe projeksiyon sağlamak ve vortioksetinin pozitif semptomlardaki dezavantajlarını baskılamak için antipsikotikler ile vortioksetin kombinasyonlarının bulunduğu deney grupları kullanılabilirdi. Bu yönü ile çalışmamız eksik kalmıştır. Özetle vortioksetinin olası tedavi protokolüne kazandırılmasının faydalı olacağı düşünölmekte ve bu konuda çalışma bulgularımızın ümit vaad ettiği görölmektedir.



7. KAYNAKÇA

- Abbas A, Hedlund P, Huang XP, Tran TB, Meltzer HY, Roth BL. Amisulpride is a potent 5-HT₇ antagonist: relevance for antidepressant actions in vivo. *Psychopharmacology* 2009; 205:119-128.
- Abi-Dargham A, Laruelle M, Aghajanian GK, Charney D, Krystal J. The role of serotonin in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997; 9:1-17.
- Abou-Saleh MT. Neuroimaging in psychiatry: an update. *Journal of Psychosomatic Research*. 2006;61(3):289-93.
- Abramowski D, Rigo M, Duc D, Hoyer D, Staufenbiel M. Localization of the 5-hydroxytryptamine_{2C} receptor protein in human and rat brain using specific antisera. *Neuropharmacol*. 1995; 34(12): 1635–1645.
- Adell A, Celada P, Artigas F. The role of 5HT_{1B} receptors in the regulation of serotonin cell firing and release in the rat brain. *J Neurochem*. 2001; 79(1): 172–182.
- Adesnik H, Scanziani M. Lateral competition for cortical space by layer-specific horizontal circuits. *Nature*. 2010; 464(7292): 1155–1160.
- Algül A, Alpay MA, Semiz ÜB, Çetin M. Reseptörler. In *Temel Psikofarmakoloji* (Ed N Yüksel):66-71. Ankara, Türkiye Psikiyatri Derneği, 2010.
- Alptekin K, Akdede BBK, Kitis A. Sizofreni ve yaşlanma: Sizofrenide klinik belirtilerin ve bilissel işlevlerin yaşla ilişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2004; 15: 91-97.
- Amargos-Bosch M, Bortolozzi A, Puig MV, et al. Co-expression and in vivo interaction of serotonin_{1A} and serotonin_{2A} receptors in pyramidal neurons of prefrontal cortex. *Cereb Cortex*. 2004; 14(3): 281–299.
- Amerikan Psikiyatri Birliği. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V)*. Çeviri: Köroğlu E. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, (DSM-V-TR) Tanı Ölçütleri Basvuru Elkitabı, 5. Baskı. Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2014; 49-51.
- Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları Bilimsel Çalışma Birimleri Dizisi No:22; 2018. 1-13 p.
- Antunes M, Biala G. The novel object recognition memory: neurobiology, test procedure, and its modifications. *Cogn Process*. 2012; 13(2): 93-110.

- Areberg J, Luntang-Jensen M, Sogaard B, Nilausen DØ. Occupancy of the serotonin transporter after administration of Lu AA21004 and its relation to plasma concentration in healthy subjects. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2012; 110(4): 401–404.
- Arıhan G. Sizofreni epidemiyolojisi, Çizgi Yayınevi, 1998; 1(2): 64-74 s.
- Arıcıoğlu F, Özkartal CS, Unal G, Dursun S, Cetin M, Muller N. Neuroinflammation in schizophrenia: a critical review and the future. *Bull Clin Psychopharmacol.* 2016;26:429-437.
- Assié MB, Lomentach H, Ravailhe V, Faucillon V, Newman-Tancredi A. Rapid desensitization of somatodendritic 5HT_{1A} receptors by chronic administration of the high-efficacy 5HT_{1A} agonist, F13714: a microdialysis study in the rat. *Br J Pharmacol.* 2006; 149(2): 170–178.
- Ballanger B, Strafella AP, van Eimeren T, et al. Serotonin 2A receptors and visual hallucinations in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2010; 67(4): 416–421.
- Bang-Andersen B, Ruhland T, Jorgensen M, et al. Discovery of 1-[2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine (Lu AA21004): a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J Med Chem.* 2011; 54(9): 3206–3221.
- Baumeister A, Hawkins M. The serotonin hypothesis of schizophrenia: a historical case study on the heuristic value of theory in clinical neuroscience. *J History Neurosci* 2004; 13:277-291.
- Bétry C, Etiévant A, Pehrson A, Sánchez C, Haddjeri N. Effect of the multimodal acting antidepressant vortioxetine on rat hippocampal plasticity and recognition memory. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2015; 58: 38-46.
- Bétry C, Pehrson AL, Etiévant A, Ebert B, Sánchez C, Haddjeri N. The rapid recovery of 5HT cell firing induced by the antidepressant vortioxetine involves 5HT₃ receptor antagonism. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013; 16(5): 1115–1127.
- Binbay T, Ulas H, Elbi H, Alptekin K. Türkiye’de Psikoz Epidemiyolojisi: Yaygınlık Tahminleri ve Basvuru Oranları Üzerine Sistemik Bir Gözden Geçirme. *Türk Psikiyatri Derg.* 2011;40–52.
- Binbay, T., Alptekin, K., Elbi, H., Zağlı, N., Drukker, M., Tanık, F. A., ... & Van Os, J. (2012). İzmir kent merkezinde şizofreni ve psikotik belirtili bozuklukların

- yaşamboyu yaygınlığı ve ilişkili oldukları sosyodemografik özellikler. *Türk Psikiyatri Derg*, 23, 149-160.
- Birkett JT, Arranz MJ, Munro J, Osbourn S, Kerwin RW, Collier DA. Association analysis of the 5-HT5A gene in depression, psychosis and antipsychotic response. *Neuroreport* 2000; 11:2017–2010.
- Boeijinga PH, Soufflet L, Santoro F, Luthringer R. Ketamine effects on CNS responses assessed with MEG/EEG in a passive auditory sensory-gating paradigm: an attempt for modelling some symptoms of psychosis in man [published correction appears in *J Psychopharmacol*. 2007; 21(8): 900]. *J Psychopharmacol*. 2007; 21(3): 321-337.
- Bonaventure P, Kelly L, Aluisio L, et al. Selective blockade of 5-hydroxytryptamine (5HT)₇ receptors enhances 5HT neurotransmission, antidepressant-like behavior and rapid eye movement sleep suppression induced by citalopram in rodents. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007; 321(2): 690–698.
- Brown AS, Bresnahan M, Susser ES. Schizophrenia: Environmental Epidemiology. In: Sadock BJ, Sadock VA, Kaplan HI, eds. *Kaplan&Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*. 8th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 1371-80.
- Brown AS, Cohen P, Harkavy-Friedman J, Babulas V, Malaspina D, Gorman JM, Susser ES. Prenatal rubella, premorbid abnormalities, and adult schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2001;49:473-486.
- Brown AS, Schaefer CA, Quesenberry Jr CP, Liu L, Babulas VP, Susser ES. Maternal exposure to toxoplasmosis and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry*. 2005;162:767-773.
- Bruinvels AT, Palacios JM, Hoyer D. Autoradiographic characterisation and localisation of 5-HT_{1D} compared to 5-HT_{1B} binding sites in rat brain. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 1993; 347(6): 569–582.
- Bruno A, Zoccali RA, Troili GM, et al. Vortioxetine on Cognition in Schizophrenia: A Pilot Study. *J Clin Psychopharmacol*. 2020; 40(4): 381-385.
- Cadinu D, Grayson B, Podda G, Harte MK, Doostdar N, Neill JC. NMDA receptor antagonist rodent models for cognition in schizophrenia and identification of novel drug treatments, an update. *Neuropharmacology*. 2018; 142: 41-62.

- Callahan PM, Hutchings EJ, Kille NJ, Chapman JM, Terry AV, Jr. Positive allosteric modulator of $\alpha 7$ nicotinic-acetylcholine receptors, PNU-120596 augments the effects of donepezil on learning and memory in aged rodents and non-human primates. *Neuropharmacol.* 2013;67:201-212.
- Callahan PM, Terry Jr AV, Tehim A. Effects of the nicotinic $\alpha 7$ receptor partial agonist GTS-21 on NMDA-glutamatergic receptor related deficits in sensorimotor gating and recognition memory in rats. *Psychopharmacol.* 2014;231:3695-3706.
- Carhart-Harris RL, Muthukumaraswamy S, Roseman L, et al. Neural correlates of the LSD experience revealed by multimodal neuroimaging. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016; 113(17): 4853–4858.
- Ceci A, Fodritto F, Borsini F. Repeated treatment with fluoxetine decreases the number of spontaneously active cells per track in frontal cortex. *Eur J Pharmacol.* 1994; 271(1): 231–234.
- Celada P, Puig MV, Artigas F. Serotonin modulation of cortical neurons and networks. *Front. Integr Neurosci.* 2013; 7: 25.
- Ceylan ME, Çetin M. Araştırma ve Uygulamada Biyolojik Psikiyatri. İstanbul, Yerküre, 2005. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Ankara, Nobel Yayın Dağıtım 2008;11:242-316.
- Chubb JE, Bradshaw NJ, Soares DC, Porteous DJ, Millar JK. The DISC locus in psychiatric illness. *Mol Psychiatry.* 2008;13:36-64.
- Citrome L. Vortioxetine for major depressive disorder: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antidepressant—what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract.* 2014; 68(1): 60–82.
- Cornea-Hebert V, RiadM, Wu C, Singh SK, Descarries L. Cellular and subcellular distribution of the serotonin 5-HT_{2A} receptor in the central nervous system of adult rat. *J Comp Neurol.* 1999; 409(2): 187–209.
- Crow T. Positive and negative symptoms in schizophrenia, *Br J Psychiatry,* 1980; 155 (7): 26-31.
- D'Agostino A, English CD, Rey JA. Vortioxetine (brintellix): a new serotonergic antidepressant. *P T.* 2015; 40(1): 36–40.

- Davis JM, Janicak PG. Risperidone: a new, novel (and better?) antipsychotic. *Psychiatr Ann* 1996; 26:78-87.
- De Gregorio D, Comai S, Posa L, Gobbi G. d-Lysergic Acid Diethylamide (LSD) as a Model of Psychosis: Mechanism of Action and Pharmacology. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(11): 1953.
- de Groote L, Klomp makers AA, Olivier B, Westenberg HG. An evaluation of the effect of NAS-181, a new selective 5-HT(1B) receptor antagonist, on extracellular 5-HT levels in rat frontal cortex. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2003; 367(2): 89–94.
- De Groote L, Klomp makers AA, Olivier B, Westenberg HG. Role of extracellular serotonin levels in the effect of 5HT1B receptor blockade. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003; 167(2): 153–158.
- Dean B, Pavey G, Thomas D, Scarr E. Cortical serotonin₇,1D and 1F receptors: effect of schizophrenia, suicide and antipsychotic drug treatment. *Schizophr Res* 2006; 88:265-274.
- Duan J, Martinez M, Sanders AR, Hou C, Burrell GJ, Krasner AJ, Schwartz DB, Gejman PV. DTNBP1 (Dystrobrevin binding protein 1) and schizophrenia: association evidence in the 3' end of the gene. *Hum Hered*. 2007;64:97-106.
- E. Vassos, C. B. Pedersen, R. M. Murray, D. A. Collier, and C. M. Lewis, “Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia,” *Schizophr. Bull.*, vol. 38, no. 6, 2012;1118–23.
- Eaton WW, Chen C, Epidemiology. In: Lieberman JA, Stroup TS, Perkins DO, eds. *The American Psychiatric Publishing textbook of schizophrenia*. 1st ed. Ed. Washington, DC: American Psychiatric Pub.;2006; 17-37.
- Eaton WW, Harrison G. Ethnic disadvantage and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2000; 407:38-43.
- Eaton WW, ve ark. In: M.T. Tsuang MT, P.B. Jones, editor. *Textbook of Psychiatric Epidemiology*: Wiley-Blackwell; 2011. p. 263-87.
- Egeland M, Warner-Schmidt J, Greengard P, Svenningsson P. Co-expression of serotonin 5-HT(1B) and 5-HT(4) receptors in p11 containing cells in cerebral cortex, hippocampus, caudateputamen and cerebellum. *Neuropharmacology*. 2011; 61(3): 442–450.

- Erkoç S, Aker T. Şizofreni Monografı-I. Okuyanıs Yayın, İstanbul. 1998; 6-21.
- Ertan T. Psikiyatrik hastalıkların epidemiyolojisi. Türkiye’de Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar Sempozyumu (Eds. M Uğur, İ Balcıoğlu, N Kocabaşoğlu):25-30. İstanbul, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, 2008.
- Ertuğrul A. Şizofreni etiyolojisi. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi. 2005;1(12):6-14.
- Esen-Danacı A, Böke Ö, Saka MC, Erol A, Ulusoy-Kaymak S. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, Çalışma Birimleri Dizisi 22; 2018. 297-303 p
- Fénelon G, Soulas T, Zenasni F, Cleret, de Langavant L. The changing face of Parkinson’s disease-associated psychosis: a cross-sectional study based on the new NINDS-NIMH criteria. *Mov Disord*. 2010; 25(6): 763–766.
- Feng J, Cai X, Zhao J, Yan Z. Serotonin receptors modulate GABA(A) receptor channels through activation of anchored protein kinase C in prefrontal cortical neurons. *J Neurosci*. 2001; 21(17): 6502–6511.
- Fink KB, Gothert M. 5HT receptor regulation of neurotransmitter release *Pharmacol Rev*. 2007; 59(4): 360–417.
- Fiş N, Merkem M. Nörotransmitter sistemlerinin gelişimi ve psikopatolojiye yansımaları. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2009; 19:312-321.
- Freedman R, Adler LE, Leonard S. Alternative phenotypes for the complex genetics of schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 1999; 551–8.
- Gartside SE, Hajos-Korcsok E, Bagdy E, Harsing LG Jr, Sharp T, Hajos M. Neurochemical and electrophysiological studies on the functional significance of burst firing in serotonergic neurons. *Neurosci*. 2000; 98(2): 295–300.
- Gehlert DR, Gackenhimer SL, Wong DT, Robertson DW. Localization of 5-HT₃ receptors in the rat brain using [3H] LY278584. *Brain Res*. 1991; 553(1): 149–154.
- Gerard C, Martres MP, Lefevre K, et al. Immuno-localization of serotonin 5-HT₆ receptor-like material in the rat central nervous system. *Brain Res*. 1997; 746(1–2): 207–219.

- Goldberg TE, Ragland JD, Torrey EF, Gold JM, Bigelow LB, Weinberger DR. Neuropsychological assessment of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47:1066-1072.
- Goodfellow NM, Bailey CD, Lambe EK. The native serotonin 5-HT (5A) receptor: electrophysiological characterization in rodent cortex and 5-HT(1A)-mediated compensatory plasticity in the knock-out mouse. *J Neurosci*. 2012; 32(17): 5804–5809.
- Gottlieb JP, Keller A. Intrinsic circuitry and physiological properties of pyramidal neurons in rat barrel cortex. *Exp Brain Res*. 1997; 115(1): 47–60.
- Griffiths RR, Richards WA, Johnson MW, McCann UD, Jesse R. Mystical-type experiences occasioned by psilocybin mediate the attribution of personal meaning and spiritual significance 14 months later. *J Psychopharmacol*. 2008; 22(6): 621–632.
- Gronier BS, Rasmussen K. Electrophysiological effects of acute and chronic olanzapine and fluoxetine in the rat prefrontal cortex. *Neurosci Lett*. 2003; 349(3): 196–200.
- Güleç C, Köroğlu E, 2007, *Psikiyatri Temel Kitabı*, 2007; 16(1): 321-353.
- Hajos M, Gartside SE, Varga V, Sharp T. In vivo inhibition of neuronal activity in the rat ventromedial prefrontal cortex by midbrain-raphé nuclei: role of 5-HT_{1A} receptors. *Neuropharmacology*. 2003; 45(1): 72–81.
- Hänninen K, Katila H, Saarela M, Rontu R, Mattila KM, Fan M, Hurme M, Lehtimäki T. Interleukin-1 beta gene polymorphism and its interactions with neuregulin-1 gene polymorphism are associated with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2007;258:10-15.
- Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain*. 1999;593–624.
- Hirano K, Piers TM, Searle KL, Miller ND, Rutter AR, Chapman PF. Procognitive 5-HT₆ antagonist in the that forced swimming tes: potential therapeutic utility in mood disorders associated with Alzheimer's disease. *Life Sci* 2009; 84:558-562.
- Hołuj M, Popik P, Nikiforuk A. Improvement of ketamine-induced social withdrawal in rats: the role of 5-HT₇ receptors. *Behav Pharmacol*. 2015; 26: 766-775.

- Huot P, Johnston TH, Darr T. Increased 5-HT_{2A} receptors in the temporal cortex of parkinsonian patients with visual hallucinations. *Mov Disord*. 2010; 25(10): 1399–1408.
- Insel T, Cuthbert B, Garvey M, et al. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry*. 2010; 167(7): 748–751.
- Isık E. Güncel Sizofreni. 1.baskı, Ankara: Format Matbaacılık, 2006; 18-223.
- Isık E, Coşkunol H, Evren C, Işık U. Şizofreni ve Alkol Madde Bağımlılığı. İstanbul, Sigma Publishing.2015.
- Janoutová J, Janáčková P, Šery O, Zeman T, Ambroz P, Kovalová M, Vařechová K, Hosák L, Jiřík V, Janout V. Epidemiology and risk factors of schizophrenia. *Neuro Endocrinol Lett*. 2016;37:1-8.
- Kaplan & Sadock . Klinik Psikiyatri. Synopsis of Psychiatry .Ninth edition.’den. Çeviri editörü: Hamdullah Aydın . Syf: 134-154 bGkİ.
- Kaplan HI, Sadock JB, Kaplan ve Sadocks, 1998, Synopsis of Psyciathry, Behavioral Science/Clinical Psyciatry, USA, 1998; (8): 375-456 p.
- Kaplan HI, Sadock JB. Kaplan ve Sadock, Klinik Psikiyatri, Synopsis of Psychiatry, İstanbul, Günes Kitabevi, 2005; 9: 134-154 p.
- Keefe RS, Harvey PD. Cognitive impairment in schizophrenia. In: Geyer M., Gross G. (eds) Novel Antischizophrenia Treatments. Handbook of Experimental Pharmacology. Springer, Berlin;2012, p:11–37.
- Keefe RS, Harvey PD. Implementation considerations for multisite clinical trials with cognitive neuroscience tasks. *Schizophr Bull*. 2008;34:656-663.
- Keefe RS, Meltzer HA, Dgetluck N, Gawryl M, Koenig G, Moebius HJ, Lombardo I, Hilt DC. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of encenicline, an $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonist, as a treatment for cognitive impairment in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol*. 2015;40:3053-3060.
- Kendler KS. Genetics of schizophrenia. *American Psychiatric Association Annual Review*. 1986;5:25-41.

- Keshavan MS, Diwadkar VA, Montrose DM, Rajarethinam R, Sweeney JA. Premorbid indicators and risk for schizophrenia: A selective review and update. In: Schizophrenia Research. 2005; 45–57.
- Keshavan MS, Tandon R, Boutros NN, Nasrallah HA. Schizophrenia, "just the facts": what we know in 2008 Part 3: neurobiology. Schizophr Res. 2008; 106(2-3): 89-107.
- Kety SS, Wender PH, Jacobsen B, Ingraham LJ, Janson L, Faber B, et al. Mental Illness in the Biological and Adoptive Relatives of Schizophrenic Adoptees: Replication of the Copenhagen Study in the Rest of Denmark. Arch Gen Psychiatry. 1994;442–55.
- Kırlı S, Yargıcı N. Şizofrenide serotonin hipotezi ve serotonerjik ajanlar. Düşünenadam Dergisi 1996; 46-51
- Kochunov P, Hong LE. Neurodevelopmental and neurodegenerative models of schizophrenia: white matter at the center stage. Schizophrenia bulletin. 2014;40(4):721-8.
- Kotlicka-Antczak M, Gmitrowicz A, Sobów TM, Rabe-Jabłońska J. Obstetric complications and Apgar score in early-onset schizophrenic patients with prominent positive and prominent negative symptoms. J Psychiatr Res. 2001;249–57.
- Köroglu E, Güleç C. Psikiyatri Temel Kitabı, Hekimler Yayın Birliği, Ankara. 2007; 184-204.
- Kubota Y. Untangling GABAergic wiring in the cortical microcircuit. Curr Opin Neurobiol. 2014; 26: 7–14.
- Kuman A, Vlachos I, Aersen A, Boucsein C. Challenges of understanding brain function by selective modulation of neuronal subpopulations. Trends Neurosci. 2013; 36(10): 579–586.
- Lewandowski KE. Relationship of catechol-O-methyltransferase to schizophrenia and its correlates: evidence for associations and complex interactions. Harv Rev Psychiatry. 2007;15:233-244.
- Li N, Lee B, Liu RJ, et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. Science. 2010; 329(5994): 959–964.

- Lieberman JA. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biological Psychiatry*. 1999; 729–39.
- Lieberman, A. J. *Textbook of Schizophrenia*. The American Psychiatric Publishing. Washington DC and London, 2006; 303–326.
- Lucas G, Rymar VV, Du J, Mnie-Filali O, Bisqaard C, Manta S et al. Serotonin 4 receptor agonist are putative antidepressants with a rapid onset of action. *Neuron* 2007; 55:712-725.
- Lundberg J, Tiger M, Landén M, Halldin C, Farde L. Serotonin transporter occupancy with TCAs and SSRIs: a PET study in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012; 15(8): 1167–1172.
- Maeng S, Zarate CA, Du J, et al. Cellular mechanisms underlying the antidepressant effects of ketamine: role of alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptors. *Biol Psychiatry*. 2007; 63(4): 349–352.
- Mahableshwarkar AR, Zajecka J, Jacobson W, Chen Y, Keefe RS. A Randomized, Placebo-Controlled, Active-Reference, Double-Blind, Flexible-Dose Study of the Efficacy of Vortioxetine on Cognitive Function in Major Depressive Disorder [published correction appears in *Neuropsychopharmacology*. 2016 Nov;41(12):2961]. *Neuropsychopharmacology*. 2015; 40(8): 2025-2037.
- Mahoney JJ 3rd, Kalechstein AD, De La Garza R, Newton TF. Presence and persistence of psychotic symptoms in cocaine- versus methamphetamine-dependent participants. *Am J Addict*. 2008; 17(2): 83–98.
- Manji HK, Quiroz JA, Sporn J, et al. Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression. *Biol Psychiatry*. 2003; 53(8): 707–742.
- Mansbach RS, Geyer MA, Braff DL. Dopaminergic stimulation disrupts sensorimotor gating in the rat. *Psychopharmacol*. 1988;94:507-514.
- Mansbach RS, Geyer MA. Effects of phencyclidine and phencyclidine analogs on sensorimotor gating in the rat. *Neuropsychopharmacol*. 1989;2:299-308.
- Marazziti D, Baroni S, Pirone A, et al. Serotonin receptor of type 6 (5-HT₆) in human prefrontal cortex and hippocampus post-mortem: an immunohistochemical and immunofluorescence study. *Neurochem Int*. 2013; 62(2): 182–188.

- Martinez ZA, Ellison GD, Geyer MA, Swerdlow NR. Effects of sustained phencyclidine exposure on sensorimotor gating of startle in rats. *Neuropsychopharmacology*. 1999; 21(1): 28-39.
- McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia - An Overview. *JAMA Psychiatry*. 2020; 201–10.
- McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiologic reviews*. 2008;30(1):67-76.
- McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med*. 2004;2:13-35.
- McGrath J, Welham J. Season of birth and schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of data from the Southern Hemisphere. *Schizophr Res*. 1999;35:237-242.
- Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonett D. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45:189-192.
- Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y, Ichikawa J. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27:1159-1172.
- Meltzer HY, Stahl SM. The dopamine hypothesis of schizophrenia: a review. *Schizophr Bull*. 1976; 2(1): 19–76.
- Merikangas KR, Karayiorgou M. Genetics of psychiatric disorders: Advances in genetic epidemiology and molecular genetics. *Psychiatry*. 2015;1:258-75.
- Meyer JH, Wilson AA, Sagrati S, et al. Serotonin transporter occupancy of five selective serotonin reuptake inhibitors at different doses: an 11C-DASB positron emission tomography study. *Am J Psychiatry*. 2004; 161(5): 826–835.
- Meyer JH. Imaging the serotonin transporter during major depressive disorder and antidepressant treatment. *J Psychiatry Neuosci*. 2007; 32(2): 86–102.
- Meyer U, Yee BK, Feldon J. The neurodevelopmental impact of prenatal infections at different times of pregnancy: the earlier the worse? *Neuroscientist*. 2007;13:241-256.

- Mikicks E, Vas J, Aliczki M, Halasz J, Haller J. Interactions between the anxiogenic effect of CB1 genedisruption and 5-HT₃ neurotransmission. *Behav Pharmacol* 2009; 20:265-272.
- Millan MJ, Fone K, Steckler T, Horan WP. Negative symptoms of schizophrenia: clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models and prospects for improved treatment. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24:645-692.
- Mita T, Hanada S, Nishino N, Kuno T, Nakai H, Yamadori T et al. Decreased serotonin S₂ and increased dopamine D₂ receptors in chronic schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1986; 24:1407-1414.
- Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry* 2005; 10:79-104.
- Moazen-Zadeh E, Bayanati S, Ziafat K, Rezaei F, Mesgarpour B, Akhondzadeh S. Vortioxetine as adjunctive therapy to risperidone for treatment of patients with chronic schizophrenia: A randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Psychopharmacol*. 2020; 34(5): 506-513.
- Morales M, Battenberg E, Bloom FE. Distribution of neurons expressing immunoreactivity for the 5HT₃ receptor subtype in the rat brain and spinal cord. *J Comp Neurol*. 1998; 402(3): 385–401.
- Morales M, Battenberg E, de Lecea L, Bloom FE. The type 3 serotonin receptor is expressed in a subpopulation of GABAergic neurons in the rat neocortex and hippocampus. *Brain Res*. 1996; 731 (1–2): 199–202.
- Mork A, Pehrson A, Brennum LT, et al. Pharmacological effects of Lu AA21004: a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012; 340(3): 666–675.
- Muller D, Joly M, Lynch G. Contributions of quisqualate and NMDA receptors to the induction and expression of LTP. *Science*. 1988; 242(4886): 1694–1697.
- Naber D, Lambert M. The CATIE and CUtLASS studies in schizophrenia: results and implications for clinicians. *CNS Drugs*. 2009; 23(8): 649-659.
- Nasrallah A, Smeltzer D. Sizofreni Güncel Tanı ve Tedavi Kitabı. Astra Zeneca; 2002;13-24.

- Neill JC, Barnes S, Cook S, Grayson B, Idris NF, McLean SL, Snigdha S, Rajagopal L, Harte MK. Animal models of cognitive dysfunction and negative symptoms of schizophrenia: focus on NMDA receptor antagonism. *Pharmacol Ther.* 2010;128:419-432.
- Neill JC, Grayson B, Kiss B, Gyertyan I, Ferguson P, Adham N. Effects of cariprazine, a novel antipsychotic, on cognitive deficit and negative symptoms in a rodent model of schizophrenia symptomatology. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016;26:3-14.
- Neill JC, Harte MK, Haddad PM, Lydall ES, Dwyer DM. Acute and chronic effects of NMDA receptor antagonists in rodents, relevance to negative symptoms of schizophrenia: a translational link to humans. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24:822-835.
- Neumaier JF, Sexton TJ, Yracheta J, Diaz AM, Brownfield M. Localization of 5-HT(7) receptors in rat brain by immunocytochemistry, in situ hybridization, and agonist stimulated cFos expression. *J Chem Neuroanat.* 2001; 21(1): 63–73.
- Nicodemus KK, Kolachana BS, Vakkalanka R, Straub RE, Giegling I, Egan MF, Rujescu D, Weinberger DR. Evidence for statistical epistasis between catechol-O-methyltransferase (COMT) and polymorphisms in RGS4, G72 (DAOA), GRM3, and DISC1: influence on risk of schizophrenia. *Hum Genet.* 2007;120:889-906.
- Nikiforuk A, Hołuj M, Kos T, Popik P. The effects of a 5-HT_{5A} receptor antagonist in a ketamine-based rat model of cognitive dysfunction and the negative symptoms of schizophrenia. *Neuropharmacology.* 2016; 105: 351-360.
- Nocjar C, Roth BL, Pehek EA. Localization of 5-HT(2A) receptors on dopamine cells in subnuclei of the midbrain A10 cell group. *Neuroscience* 2002; 111:163-176.
- Oliver KR, Kinsey AM, Wainwright A, Sirinathsinghji DJ. Localization of 5-HT(5A) receptor-like immunoreactivity in the rat brain. *Brain Res.* 2000; 867(1–2): 131–142.
- Özmenler N, Battal S, Şizofreni Tarihçesi, Yüksel N. editör, Çizgi Tıp Yayınevi, 1998:5-16.
- Öztürk O, Ulusahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları Gözden Geçirilmiş ve Yenilenmiş 13. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 2015; 189-247.
- Öztürk O. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, Hekimler Yayın Birliği, Ankara. 1997; 175-419.

- Peddie CJ, Davies HA, Colyer FM, Stewart MG, Rodriguez JJ. A subpopulation of serotonin 1B receptors colocalize with the AMPA receptor subunit GluR2 in the hippocampal dentate gyrus. *Neurosci Lett*. 2010; 485(3): 251–255.
- Peddie CJ, Davies HA, Colyer FM, Stewart MG, Rodriguez JJ. Dendritic colocalisation of serotonin1B receptors and the glutamate NMDA receptor subunit NR1 within the hippocampal dentate gyrus: an ultrastructural study. *J Chem Neuroanat*. 2008; 36(1): 17–26.
- Pehrson AL, Cremers T, Bétry C, et al. Lu AA21004, a novel multimodal antidepressant, produces regionally selective increases of multiple neurotransmitters—a rat microdialysis and electrophysiology study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013; 23(2):133–145.
- Pehrson AL, Pedersen CS, Tølbøl KS, Sanchez C. Vortioxetine Treatment Reverses Subchronic PCP Treatment-Induced Cognitive Impairments: A Potential Role for Serotonin Receptor-Mediated Regulation of GABA Neurotransmission. *Front Pharmacol*. 2018; 9: 162.
- Pehrson AL, Sanchez C. Serotonergic modulation of glutamate neurotransmission as a strategy for treating depression and cognitive dysfunction. *CNS Spectr*. 2014; 19(2): 121–133.
- Penner JD, Brown AS. Prenatal infectious and nutritional factors and risk of adult schizophrenia. *Expert Rev Neurother*. 2007;7:797-805.
- Pilowsky LS, Busatto GF, Taylor M, Costa C, Sharma T, Sigmondsson T et al. Dopamine D2 receptor occupancy in vivo by the novel atypical antipsychotic olanzapine: a 123I IBZM single photon emission tomography study. *Psychopharmacology* 1996; 124:148-153.
- Polat S. Şizofreni hastaları ve kardeşlerinde düşünce bozukluğu ve aile işlevleri ile ilişkileri (Uzmanlık Tezi). İzmir, Dokuz Eylül Üniversitesi,2010.
- Pompeiano M, Palacios JM, Mengod G. Distribution and cellular localization of mRNA coding for 5-HT1A receptor in the rat brain: correlation with receptor binding. *J Neurosci*. 1992; 12(2): 440–453.
- Powchik P, Davidson M, Haroutunian V, Gabriel SM, Purohit DP, Perl DP, et al. Postmortem studies in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 1998;24(3):325-41.

- Powers AR 3rd, Gancsos MG, Finn ES, Morgan PT, Corlett PR. Ketamine-induced hallucinations. *Psychopathology*. 2015; 48(6): 376–385.
- Puig MV, Celada P, Diaz-Mataix L, Artigas F. In vivo modulation of the activity of pyramidal neurons in the rat medial prefrontal cortex by 5-HT_{2A} receptors: relationship to thalamocortical afferents. *Cereb Cortex*. 2003; 13(8): 870–882.
- Puig MV, Gullledge AT. Serotonin and prefrontal cortex function: neurons, networks, and circuits. *Mol Neurobiol*. 2011; 44(3): 449–464.
- Puig MV, Watakabe A, Ushimaru M, Yamamori T, Kawaguchi Y. Serotonin modulates fast-spiking interneuron and synchronous activity in the rat prefrontal cortex through 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors. *J Neurosci*. 2010; 30(6): 2211–2222.
- Ravina B, Marder K, Fernandez HH, et al. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group. *Mov Disord*. 2007; 22(8): 1061–1068.
- Redrobe JP, Bull S, Plath N. Translational Aspects of the Novel Object Recognition Task in Rats Abstinent Following Sub-Chronic Treatment with Phencyclidine (PCP): Effects of Modafinil and Relevance to Cognitive Deficits in Schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2010; 1: 146.
- Riedel G, Platt B, Micheau J. Glutamate receptor function in learning and memory. *Behav Brain Res*. 2003; 140(1–2): 1–47.
- Rolland B, Jardi R, Amad A, Thomas P, Cottencin O, Bordet R. Pharmacology of hallucinations: several mechanism for one single symptom? *Biomed Res Int*. 2014. Article ID 307106.
- Romero L, Ben N, Artigas F, De Montigny C, Blier P. Effect of pindolol on the function of pre- and postsynaptic 5HT_{1A} receptors: in vivo microdialysis and electrophysiological studies in the rat brain. *Neuropsychopharmacology*. 1996; 15(4): 349–360.
- Ruf BM, Bhagwagar Z. The 5HT_{1B} receptor: a novel target for the pathophysiology of depression. *Curr Drug Targets*. 2009; 10(11): 1118–1138.
- Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. KAPLAN & SADOCK'S Synopsis of Psychiatry Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry [Internet]. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry (11th ed.). 2015; 356–359.

- Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. 11th. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2015. p. 301-19.
- Saka MC, Atbasoglu C. Sizofreni Epidemiyolojisi. In: Soygür H, Alptekin K, Atbasoglu EC, Herken H (editors). Sizofreni ve Diger Psikotik Bozukluklar. Ankara: Türkiye Psikiyatri Dernegi; 2007;13–28.
- Sams-Dodd, F. Phencyclidine in the social interaction test: an animal model of schizophrenia with face and predictive validity. *Rev Neurosci*. 1999; 10: 59–90.
- Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther*. 2015; 145: 43–57.
- Sari Y, Lefevre K, Bancila M, et al. Light and electron microscopic immunocytochemical visualization of 5-HT_{1B} receptors in the rat brain. *Brain Res*. 1997; 760(1–2): 281–286.
- Sari Y, Miquel MC, Brisorgueil MJ, et al. Cellular and subcellular localization of 5-hydroxytryptamine_{1B} receptors in the rat central nervous system: immunocytochemical, autoradiographic and lesion studies. *Neuroscience*. 1999; 88(3): 899–915.
- Sari Y. Serotonin 1B receptors: from protein to physiological function and behavior. *Neurosci Biobehav Rev*. 2004; 28(6): 565–582.
- Sarkisyan G, Roberts AJ, Hedlund PB. The 5HT₇ receptor as a mediator and modulator of antidepressant-like behavior. *Behav Brain Res*. 2010; 209(1): 99–108.
- Smagin GN, Song D, Budac DP, et al. Histamine may contribute to vortioxetine's procognitive effects; possibly through an orexigenic mechanism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016; 68: 25-30.
- Soygür, H., Alptekin, K., Atbasoglu, E. C., Herken, H. Sizofreni ve Diger Psikotik Bozukluklar. 1. Baskı. Ankara, Türkiye Psikiyatri Dernegi Yayınları, 2007; 500.
- Soykan A, Şarman C. Şizofrenide heterojenite sorunu üzerine. *Turk Psikiyatri Derg* 1993; 1:47-53.
- Soykan A. Atipik antipsikotiklere genel bakış. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2000; 1:13-21.
- Sprouse JS, Aghajanian GK. Electrophysiological responses of serotonergic dorsal raphe neurons to 5HT_{1A} and 5HT_{1B} agonists. *Synapse*. 1987; 1(1): 3–9.

- Stahl MS. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi (Çev. Ed. T Alkın). İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi, 2015.
- Stahl SM. Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS Spectr.* 2018; 23(3): 187-191.
- Stahl SM. Classifying psychotropic drugs by mode of action and not by target disorder. *CNS Spectr.* 2013; 18(3): 113–117.
- Stahl SM. Mechanism of action of ketamine. *CNS Spectr.* 2013; 18(4): 171–174.
- Stahl SM. Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multi-modal agent (MMA): modifying serotonin's downstream effects on glutamate and GABA (gamma-aminobutyric acid) release by blocking 5HT3 and 5HT7 receptors. *CNS Spectr.* In press.
- Stahl SM. Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multi-modal agent (MMA): enhancing downstream release of neurotransmitters by blocking 5HT3 receptors. *CNS Spectr.* In press.
- Stahl SM. Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multi-modal agent (MMA): enhancing downstream release of four pro-cognitive neurotransmitters by blocking 5HT1D receptors. *CNS Spectr.* In press.
- Stahl SM. Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multi-modal agent (MMA): enhancing serotonin release by combining serotonin (5HT) transporter inhibition with action at 5HT receptors (5HT1A, 5HT1B, 5HT1D, 5HT7 receptors). *CNS Spectr.* 2015; 20(2): 93–97.
- Stahl SM. Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multi-modal agent (MMA): enhancing downstream release of neurotransmitters by blocking 5HT3 receptors. *CNS Spectr.* In press.
- Stahl SM. Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multi-modal agent (MMA): actions at serotonin receptors may enhance downstream release of four pro-cognitive neurotransmitters. *CNS Spectr.* In press.
- Stahl SM. Parkinson's disease psychosis as a serotonin-dopamine imbalance syndrome. *CNS Spectr.* 2016; 21(5): 355–359.
- Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology, 4th ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2013.

- Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 4th ed. New York: Cambridge University Press; 2013.
- Stahl SM. The last diagnostic and statistical manual (DSM): replacing our symptom-based diagnoses with a brain circuit-based classification of mental illnesses. *CNS Spectr*. 2013; 18(2): 65–68.
- Steeds H, Carhart-Harris RL, Stone JM. Drug models of schizophrenia. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2015; 5(1): 43-58.
- Stenkrona P, Halldin C, Lundberg J. 5HTT and 5HT1A receptor occupancy of the novel substance vortioxetine (Lu AA21004). A PET study in control subjects. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013; 23(10): 1190–1198.
- Sumiyoshi T, Horacek J, Bert B. Serotonin 1A receptors in the pathophysiology of schizophrenia: development of novel cognition-enhancing therapeutics. *Adv Ther* 2008; 25:1037-1056.
- Sumiyoshi T, Park S, Jayathilake K, Roy A, Ertugrul A, Meltzer HY. Effect of buspirone, a serotonin 1A partial agonist, on cognitive function in schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2007; 95:158-168.
- Swerdlow NR, Bakshi V, Waikar M, Taaid N, Geyer MA. Seroquel, clozapine and chlorpromazine restore sensorimotor gating in ketamine-treated rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998; 140(1): 75-80.
- Swerdlow NR, Braff DL, Geyer MA. Sensorimotor gating of the startle reflex: what we said 25 years ago, what has happened since then, and what comes next. *J Psychopharmacol*. 2016; 30(11): 1072-1081.
- Tan W, Wang Y, Gold B, Chen J, Dean M, Harrison PJ, Weinberger DR, Law AJ. Molecular cloning of a brain-specific, developmentally regulated neuregulin 1 (NRG1) isoform and identification of a functional promoter variant associated with schizophrenia. *J Biol Chem*. 2007;282:24343-24351.
- Tanaka E, North RA. Actions of 5-hydroxytryptamine on neurons of the rat cingulate cortex. *J Neurophysiol*. 1993; 69(5): 1749–1757.
- Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, "Just the Facts" What we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res*. 2008;102:1-18.

- Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, “just the facts” 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res.* 2009;110:1-23.
- Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, “Just the Facts” 5. Treatment and prevention Past, present, and future. *Schizophr Res.* 2010;122:1-23.
- Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, “just the facts” 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophrenia research.* 2009;110(1-3):1-23.
- Tokarski K, Kusek M, Hess G. 5-HT₇ receptors modulate GABAergic transmission in rat hippocampal CA1 area. *J Physiol Pharmacol.* 2011; 62(5): 535–540.
- Tokarski K, Zahorodna A, Bobula B, Hess G. 5-HT₇ receptors increase the excitability of rat hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Brain Res.* 2003; 993(1–2): 230–234.
- Tsoi DTY, Hunter MD, Woodruff PW. History, etiology, and symptomatology of schizophrenia. *Psychiatry*, 2008; 7: 404-409.
- Unal G, Aricioglu F. Famotidine Improved Schizophrenia-Like Behaviors in Acute Ketamine Model of Schizophrenia in Rats. *Psychiatry and Behavioral Sciences.* 2020; 10(2): 45-54.
- Uzbay T. Şizofreni tedavisinde yeni farmakolojik yaklaşımlar. *Türk Psikiyatri Derg* 2009; 20:175-182.
- van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet.* 2009; 374(9690): 635-645.
- Vilaro MT, Cortes R, Mengod G. Serotonin 5-HT₄ receptors and their mRNAs in rat and guinea pig brain: distribution and effects of neurotoxic lesions. *J Comp Neurol.* 2005; 484(4): 418–439.
- Vollenweider FX, Vollenweider-Scherpenhuyzen MF, Bähler A, Vogel H, Hell D. Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *Neuroreport.* 1998; 9(17): 3897–3902.
- Wadenberg ML, Salmi P, Jimenez P, Svensson T, Ahlenius S. Enhancement of antipsychotic-like properties of the dopamine D₂ receptor antagonist, raclopride, by the additional treatment with the 5-HT₂ receptor blocking agent, ritanserin, in the rat. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996; 6:305-310.
- Wagman A. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry.* 1988;145:578-583.

- Walker E, Kestler L, Bollini A, Hochman KM. Schizophrenia: etiology and course. *Annu Rev Psychol.* 2004;55:401-30.
- Walker EF, Diforio D. Schizophrenia: A Neural Diathesis-Stress Model. *Psychol Rev.* 1997;667-85.
- Warren JD, Roher JD, Schott JM, Fox NC, Hardy J, Rossor MN. Molecular nexopathies: a new paradigm of neurodegenerative disease. *Trends Neurosci.* 2013; 36(10): 561-569.
- Witt NA, Lee B, Ghent K, et al. Vortioxetine Reduces Marble Burying but Only Transiently Enhances Social Interaction Preference in Adult Male BTBR T+Itpr3tf/J Mice. *ACS Chem Neurosci.* 2019; 10(10): 4319-4327.
- Wohl M, Gorwood P. Paternal ages below or above 35 years old are associated with a different risk of schizophrenia in the offspring. *Eur Psychiatry.* 2007;22:22-26.
- Yağcıoğlu E. Antipsikotik ilaçların etki mekanizmaları: şizofreni tedavisinde “atipiklik” bir üstünlük mü? *Türk Psikiyatri Derg* 2007; 18:364-374.
- Zohar J, Stahl S, Moller H-J, et al. *Neuroscience Based Nomenclature.* Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2014.

EKLER



Tarih: 07.04.2021

Toplantı Sayısı: 04

Karar No:21/80

Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 07.04.2021 tarihinde Prof. Dr. Gültekin ATALAN'ın başkanlığında toplanmıştır.

Üye Adı/Soyadı	Unvanı	Bölümü
Gültekin ATALAN	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi
Coşkun TEZ	Prof. Dr.	Fen Fakültesi
Vehbi GÜNEŞ	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi
Füsun Ferda ERDOĞAN	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
Yusuf KONÇA	Prof. Dr.	Ziraat Fakültesi
Ahmet ÖZTÜRK	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
M. Betül AYCAN	Prof. Dr.	Eczacılık Fakültesi
Ayşe EKEN	Prof. Dr.	Eczacılık Fakültesi
Zühal HAMURCU	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
Sezer DEMİRBUĞA	Doç. Dr.	Diş Hekimliği Fakültesi
İbrahim KARAMAN	Doç. Dr.	Tıp Fakültesi
Çağrı Çağlar SİNMEZ	Doç. Dr.	Veteriner Fakültesi
Zeynep CAFEROĞLU	Dr.Öğr.Üyesi	Sağlık Bilimleri Fakültesi
İzzet Burçin SATICIOĞLU	Arş. Gör. Dr.	Tanımsal Araştırma ve Uygulama Merkezi ERÜ
Umut ALPMAN	Arş. Gör.	Genom ve Kök Hücre Merkezi (GENKÖK)
Mustafa ERMIŞ	Veteriner Hekim	Deneyisel Araştırmalar Uygulama ve Arş.Mrkz.
Ali KOÇ	Kurumla İlişkisi Olmayan Üye	Sivil Üye
Mehmet TAV	Dernek Üyesi (Avukat)	Sivil Toplum Kuruluşu Temsilcisi

Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji A.D'nden Dr. Öğr. Üyesi Gökhan ÜNAL tarafından sunulan "Sıçanlarda MK-801 ile Oluşturulmuş Şizofreni Modelinde Vortiksetin'in Şizofreninin Pozitif, Negatif ve Kognitif Semptomları Üzerine Etkilerinin Davranışsal ve Moleküler Yöntemlerle İncelenmesi" başlıklı proje incelenerek çalışmanın yapılmasının uygun olacağına ve Rektörlük makamına sunulmasına oybirliğiyle karar verildi.

Tarih

Etik Kurul Başkanı

İmza



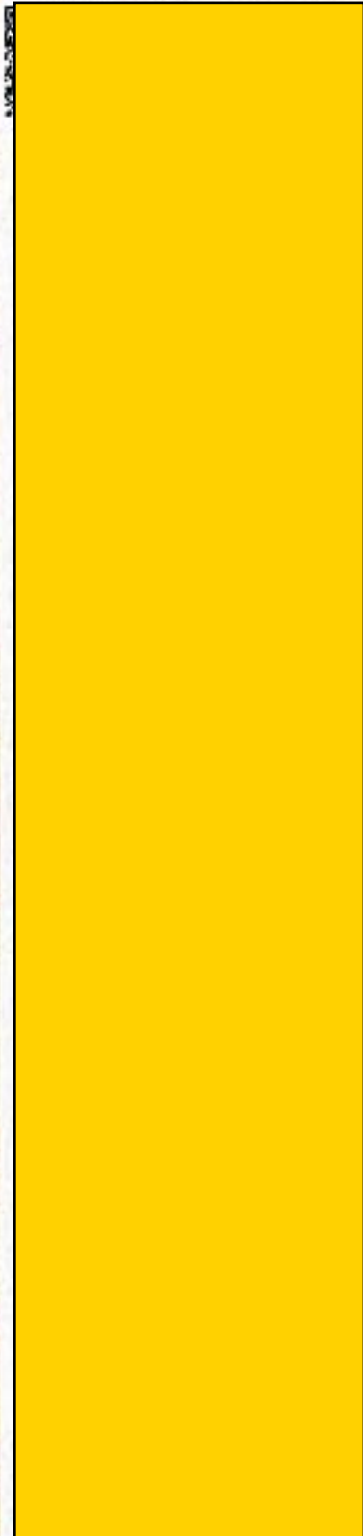


ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENİYLERİ YEREL ETİK KURULU

DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI

Sayın NUH MEHMET BOZKURT

24.09.2019 - 09.12.2019 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi HADYEK tarafından Kayseri ilinde düzenlenen "Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası"



Farmakoloji Tez (YL)

ORJİNALLIK RAPORU

% 11	% 10	% 4	% 2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.yumpu.com İnternet Kaynağı	% 2
2	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 2
3	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	% 2
4	Submitted to Erciyes Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
5	www.jrespharm.com İnternet Kaynağı	<% 1
6	acikerisim.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	www.capps.org İnternet Kaynağı	<% 1
8	Submitted to Uludag University Öğrenci Ödevi	<% 1
9	www.hemsirelikveinovasyonkongresi.org İnternet Kaynağı	<% 1

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Nuh Mehmet Bozkurt

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Doğum Tarihi

Medeni Durumu: Bekar

Tel:

E-ma

EĞİTİM

DERECE

KURUM

MEZUNİYET

Lisans

Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

2019

Lise

Sami Yangın Anadolu Lisesi

2013

İŞ DENEYİMLERİ

YIL

KURUM

GÖREV

2022

Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Araştırma Görevlisi

YABANCI DİL

İngilizce

YAYINLAR

- Han M. İ. , Tunc C. U. , Atalay P., Erdogan O., Ünal G. , Bozkurt M. , Aydın Ö. , Cevik O., Kucukguzel S. G. Design, synthesis, and in vitro and in vivo anticancer activity studies of new (S)-Naproxen thiosemicarbazide/1,2,4-triazole derivatives. New Journal of Chemistry, 2022; 46(13): 6046-6059.
- Tok F., Bozkurt N. M. , Karaboğa Arslan A. K. Synthesis of New Thiosemicarbazone Derivatives and Evaluation of Their Cytotoxic Activity. Second International Congress on Biological and Health Sciences İstanbul, Türkiye, 24 Şubat - 27 Mart 2022, ss.95.