



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



YAŞA BAĞLI ÖN UYARAN ARACILI İNHİBİSYON (ÖUAI)
DEĞİŞİMLERİNİN İRDELENMESİ

ÖZLEM AKTAŞ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

BURSA-2020

Özlem AKTAŞ

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI YÜKSEK LİSANS TEZİ

2020



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



**YAŞA BAĞLI ÖN UYARAN ARACILI İNHİBİSYON (ÖUAI)
DEĞİŞİMLERİNİN İRDELENMESİ**

Özlem AKTAŞ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

DANIŞMAN:

Prof. Dr. Gökhan GÖKTALAY


BURSA-2020

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ETİK BEYANI

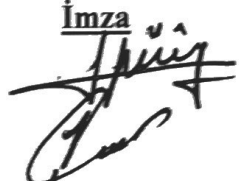

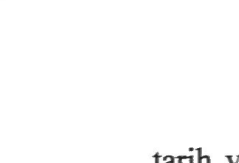
Yüksek Lisans tezi olarak sunduğum “Yaşa Bağlı Ön Uyarıcı İnhibisyon (ÖUAI) Değişimlerinin İrdelenmesi” adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.

Özlem Aktaş
Tarih ve İmza

09.02.2020


SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Özlem Aktaş tarafından hazırlanan Yaşa Bağlı Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon (ÖUAI) Değişimlerinin İrdelenmesi konulu Yüksek Lisans tezi 05/02/2020 günü, 10:30-11:30 saatleri arasında yapılan tez savunma sınavında jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

| | <u>Adı-Soyadı</u> | <u>İmza</u> |
|---------------|---------------------------------|---|
| Tez Danışmanı | Prof. Dr. Gökhan Göktalay |  |
| Üye | Prof. Dr. Sinan Çavun |  |
| Üye | Dr. Öğr. Üyesi Nuri Cenk Coşkun |  |
| Üye | | |
| Üye | | |

Bu tez Enstitü Yönetim Kurulu'nun tarih ve sayılı toplantısında alınan numaralı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Gülşah ÇEÇENER
Enstitü Müdürü

TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

05/02/2020

Adı Soyadı: Özlem Aktaş

Anabilim Dalı: Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Tez Konusu: Yaşa Bağlı Ön Uyaran Aracılı İnhibisyon (ÖUAI) Değişimlerinin İrdelenmesi

| <u>ÖZELLİKLER</u> | <u>UYGUNDUR</u> | <u>UYGUN</u> <u>DEĞİLDİR</u> | <u>ACIKLAMA</u> |
|----------------------------|-----------------|---------------------------------|-----------------|
| Tezin Boyutları | ■ | <input type="checkbox"/> | |
| Dış Kapak Sayfası | ■ | <input type="checkbox"/> | |
| İç Kapak Sayfası | ■ | <input type="checkbox"/> | |
| Kabul Onay Sayfası | ■ | <input type="checkbox"/> | |
| Sayfa Düzeni | ■ | <input type="checkbox"/> | |
| İçindekiler Sayfası | ■ | <input type="checkbox"/> | |
| Yazı Karakteri | ■ | <input type="checkbox"/> | |
| Satır Aralıkları | ■ | <input type="checkbox"/> | |
| Başlıklar | ■ | <input type="checkbox"/> | |
| Sayfa Numaraları | ■ | <input type="checkbox"/> | |
| Eklerin Yerleştirilmesi | ■ | <input type="checkbox"/> | |
| Tabloların Yerleştirilmesi | ■ | <input type="checkbox"/> | |
| Kaynaklar | ■ | <input type="checkbox"/> | |

DANIŞMAN ONAYI

Unvanı Adı Soyadı: Prof. Dr. Gökhan Göktalay

İmza:



İÇİNDEKİLER

| | |
|---|------|
| Dış Kapak | |
| İç Kapak | |
| ETİK BEYAN | II |
| KABUL ONAY | III |
| TEZ KONTROL BEYAN FORMU | IV |
| İÇİNDEKİLER..... | V |
| TÜRKÇE ÖZET | VII |
| İNGİLİZCE ÖZET..... | VIII |
| 1.GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 4 |
| 2.1. Şizofreni Hastalığı..... | 4 |
| 2.1.1. Tanımı ve Tarihçesi..... | 4 |
| 2.1.2. Tanı Ölçütleri ve Alt Tipleri..... | 4 |
| 2.1.3. Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi..... | 6 |
| 2.2. Şizofreni Hastalığına İlişkin Hipotezler | 6 |
| 2.2.1. Dopamin Hipotezi | 6 |
| 2.2.2. Glutamat Hipotezi..... | 7 |
| 2.2.3. Serotonin Hipotezi..... | 8 |
| 2.2.4. Asetilkolin Hipotezi..... | 8 |
| 2.2.5. Adenozin Hipotezi..... | 9 |
| 2.2.6. Nörogelişimsel Hipotez..... | 10 |
| 2.3. Şizofreni Hastalığı Tanı Dönemleri..... | 11 |
| 2.3.1. Çok Erken Başlangıçlı Şizofreni (ÇEBS) | 11 |
| 2.3.2. Erken Başlangıçlı Şizofreni..... | 11 |
| 2.3.3. Geç Başlangıçlı ve Çok Geç Başlangıçlı Şizofreni..... | 12 |
| 2.4. Şizofrenide Yaş ve Yüksek Riskli Gruplar | 12 |
| 2.5. Bir Deney Hayvanı Olarak Sıçanlarda Yaşam Döngüsü..... | 14 |
| 2.6. Klozapin'in Şizofreni Tedavisindeki Yeri..... | 16 |
| 2.7. Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon Testi | 19 |
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM..... | 22 |
| 3.1. Deney Hayvanları..... | 22 |
| 3.2. Kullanılan İlaçlar ve Uygulanışları | 22 |
| 3.3. Deney Prosedürü..... | 23 |
| 3.3.1. Deney Planlaması | 23 |
| 3.3.2. Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyonun Ölçümü..... | 23 |
| 3.3.3. Deney Gruplarının Belirlenmesi..... | 25 |
| 3.3.4. Zamansal ÖUAİ Ölçümü | 26 |
| 3.4. İstatistiksel Analizler | 26 |
| 4. BULGULAR | 28 |
| 4.1. Sprague Dawley Sıçanlara Ait Deneysel Bulgular | 28 |
| 4.1.1. Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon Değerlerine Göre Gruplandırma..... | 28 |
| 4.1.2. Düşük ve Yüksek İnhibisyonlu Gruplarda Bazal ÖUAİ Takipleri..... | 29 |

| | |
|--|----|
| 4.1.3. Düşük ve Yüksek İnhibisyonlu Grupların Akut ve Subkronik Klozapin Tedavisine Yanıtları | 30 |
| 4.1.4. Düşük ve Yüksek İnhibisyonlu Grupların Akut ve Subkronik Klozapin Tedavisinden Sonra Takipleri..... | 32 |
| 4.2. Wistar Albino Sıçanlara Ait Deneysel Bulgular | 33 |
| 4.2.1. Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon Değerlerine Göre Gruplandırma..... | 33 |
| 4.2.2. Düşük ve Yüksek İnhibisyonlu Gruplarda Bazal ÖUAİ Takipleri..... | 34 |
| 4.2.3. Düşük ve Yüksek İnhibisyonlu Grupların Akut ve Subkronik Klozapin Tedavisine Yanıtları | 36 |
| 4.2.4. Düşük ve Yüksek İnhibisyonlu Gruplarda Akut ve Subkronik Klozapin Tedavisinden Sonra Takipler | 38 |
| 4.2.5. Düşük ve Yüksek İnhibisyonlu Grupların Subkronik Klozapin Tedavi Sonrası Apomorfine ve MK-801'e Karşı Yanıtları | 39 |
| 4.3. Sprague Dawley ve Wistar Albino Sıçanlarda Düşük ve Yüksek İnhibisyonlu Grupların ÖUAİ Yanıtlarının Karşılaştırılması | 40 |
| 5. TARTIŞMA ve SONUÇ | 47 |
| 6. KAYNAKLAR..... | 52 |
| 7. SİMGELER ve KISALTMALAR..... | 64 |
| 8. TEŞEKKÜR..... | 65 |
| 9. ÖZGEÇMİŞ | 66 |

TÜRKÇE ÖZET

Şizofreni hastalığı pozitif, negatif ve bilişsel belirtilerle seyreden önemli bir nöropsikiyatrik hastalıktır. Kadın ve erkeklerde şizofreni görülme yaygınlığı eşittir. Erkeklerde başlangıç yaşı, kadınlara göre genellikle daha genç yaşlarda olmaktadır. Erişkinliğin gelişimsel yaşlarında sıklıkla ortaya çıkan hastalığın görülme sıklığının 15 ila 25 yaş arasında en yüksek olduğu bilinmektedir.

Bu çalışmada deneysel şizofreni çalışmalarında en sık kullanılan yöntemlerden biri olan ön uyarıcı inhibitör (ÖUAI) testi kullanılarak sıçanlar inhibitör değerlerine göre 'düşük inhibitör' ve 'yüksek inhibitör' gruplara ayrıldı ve grupların zamana bağlı verdikleri yanıtlar araştırıldı. Zamana bağlı ÖUAI yanıtlarının takibinden sonra sıçanlara akut ve subkronik (8 gün) antipsikotik enjeksiyonu yapıldı. Atipik antipsikotik yanıtları, düşük ve yüksek inhibitör gruplarda hem akut hem de subkronik enjeksiyonlar sonrası ayrı ayrı ölçüldü. Subkronik enjeksiyon sonrasında tedavi etkinliğini gözlemlemek amacıyla haftalık ve iki haftalık takip ölçümleri alındı.

Deneylerde doğumdan sonraki sekizinci hafta itibarıyla erkek Sprague Dawley ve Wistar Albino türü sıçanlar kullanıldı. Düşük ve yüksek inhibitör olarak bazal gruplara ayrılan sıçanların zamansal olarak ÖUAI yanıtları takip edildi. Zamana göre ÖUAI yanıtları ölçülen gruplar arasında anlamlı farklılık elde edildi. Takip ölçümlerinin ardından, farmakolojik ajanların gruplara etkisini araştırmak için klopazin (5 mg/kg), apomorfine (1 mg/kg) ve MK-801 (0,1 mg/kg) kullanıldı.

Sonuç olarak, çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgular genç ergenlik döneminde ortaya çıkan ÖUAI de meydana gelen bozukluğun yaş değişkenine bağlı olarak uyumlu bir şekilde devam ettiğini göstermektedir. Elde ettiğimiz veriler, ÖUAI deki bu bozukluğun yaş değişkenine bağlı olarak erken dönemde tespit edilebileceğini, şizofreni hastalığı açısından riskli grupların belirlenebileceğini ve bu grupların uygulanabilir tedavilere karşı verdikleri yanıtların incelenebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Ön uyarıcı inhibitör, şizofreni, yaş, klopazin, zamansal

İNGİLİZCE ÖZET

Evaluation of the Age-Related Prepulse Inhibition (PPI) Changes

Schizophrenia is an important neuro-psychiatric disorder with positive, negative and cognitive symptoms. The prevalence of schizophrenia in men and women is equal. In men, the age of onset is usually younger than that in women. The incidence of the disease, which occurs frequently in the developmental ages of adulthood is the highest between 15 and 25 years of age.

In this study, rats were grouped as “low inhibited” and “high inhibited” according to their basal inhibition values by using Prepulse Inhibition (PPI) which is the most common method in schizophrenia studies and time-dependent responses of the groups were investigated. Acute and subchronic (8 days) antipsychotic was injected to the rats after the time-dependent PPI responses. Atypical antipsychotic responses were measured separately in both low and high inhibition groups after both acute and subchronic injections. After subchronic injection, weekly and two-week follow-up measurements were performed to observe the efficacy of treatment.

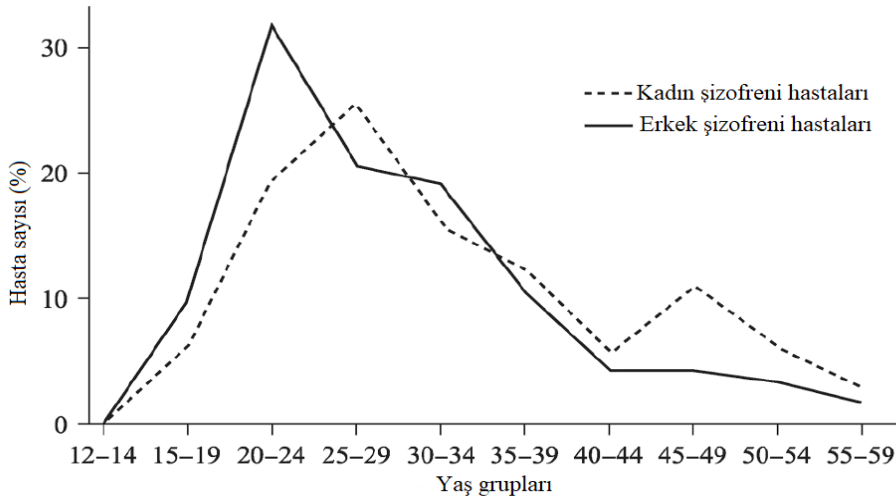
Male Sprague Dawley and Wistar Albino rats at postnatal eight weeks were used in the study. The time dependent PPI responses of rats divided into low and high inhibition basal groups were followed. Significant differences were obtained between the groups in which PPI responses were measured to be time-dependent. After time dependent measurements, clozapine (5 mg/kg), apomorphine (1 mg/kg) and MK-801 (0,1 mg/kg) were used to examine the effect of pharmacological agents on the groups.

In conclusion, our findings indicate that PPI disruption in young adolescence continues in a consistent way depending on age variable. Our data suggest that this disruption in PPI can be detected in the early period depending on the age variable, that groups at risk for schizophrenia can be identified and their responses to applicable treatments can be examined.

Key words: Prepulse inhibition (PPI), schizophrenia, age, clozapine, time-dependent

1. GİRİŞ

Şizofreni, nörogelişimsel olarak beynin düşünce, algı, bilişsel işlevler ve duygulanım semptomlarının neredeyse tümünde sorun yaratan önemli nöropsikiyatrik hastalıklardan biridir. Klinik olarak farklı tablolar ile karşımıza çıkan, kişinin uyum ve işlevselliğini belirgin şekilde olumsuz olarak etkileyen kronik bir beyin hastalığıdır. Şizofreni, temelleri doğum öncesi dönemde atılan, zaman içinde gelişen ve genellikle bütün sosyal sınıflardaki insanlarda ortaya çıkan bir hastalıktır. Kadın ve erkeklerde şizofreni görülme yaygınlığı eşittir. Erkeklerde hastalığın başlangıç yaşı kadınlara göre genellikle daha genç yaşlarda olmaktadır. Erişkinliğin gelişimsel yaşlarında sıklıkla ortaya çıkan hastalığın dünya çapında yıllık insidansının erkeklerde yaklaşık olarak % 0,7 olduğu ve hastalığın görülme sıklığının 15 ila 25 yaş arasında en yüksek olduğu bilinmektedir (Messias ve ark., 2007). Şizofreninin ilk belirtilerinin ortaya çıkması, tedavinin başlangıcı ve hastaneye yatış tarihleri göz önüne alınarak hastalığın başlangıç tarihi değerlendirilir. Ortalama yaş olarak ilk belirtilerin başlama yaşı erkek hastalarda 22,5, kadın hastalarda 25,4 olmak üzere ortalama 23,3 olarak bildirilmiştir (Maurer ve Hafner, 1995). Kadın ve erkeklerde şizofreni hastalığının görüldüğü yaşlar az da olsa değişkenlik göstermektedir (Şekil 1).



Şekil 1: Şizofreni hastalığının yaş ve cinsiyetlere göre dağılımı (Jones, 2013)

On sekiz yaşından önce görülen şizofreni tablosu “Erken Başlangıçlı Şizofreni” (EBS), 13 yaşından önce başlayanlar ise “Çok Erken Başlangıçlı Şizofreni” (ÇEBS) olarak adlandırılmaktadır. Literatürde en erken başlangıçlı şizofreni olgusu 3 yaşında rapor edilmiştir (Russell ve ark., 1989). On üç yaşından önce ortaya çıkması çok nadirdir. Tüm şizofreni hastalarının % 4’ü 14 yaşının altındadır ve % 0,1-1’i ise 10 yaşın altında başlar ve 15 yaşından sonra da giderek artar (McKenna ve ark., 1994). Ergenlik döneminde ortaya çıkan şizofreni olgularında bu döneme has gelişimsel özelliklerin etkili olduğu düşünülmektedir.

Şizofreninin tanı ve tedavisine yönelik yoğun çalışmalar yapılmasına rağmen hastalığın net sebebi hala bilinmemektedir. Fakat hastalıkla ilişkili birçok hipotez öne sürülmüş ve bu hipotezleri destekleyen çalışmalar yapılmıştır. Psikiyatrik hastalıklar içerisinde sıklıkla karşılaştığımız şizofreni hastalığının altında yatan temel mekanizmaları anlamak ve yeni tedavi yöntemleri geliştirmek amaçlı birçok hayvan modellemesi yapılmıştır. Hastalığı taklit eden ve var olan modellerin dışında hala çeşitli hayvan modelleri çalışmaları yapılmaktadır. Şizofreni hastalığına ait tüm semptomları aynı anda modellemek mümkün olmadığı gerçeğinden dolayı bir takım bozuklukları taklit etmek suretiyle ve bu bozuklukların antipsikotik ilaçlar ile tedavisi sıklıkla kullanılan araştırma yöntemleri içerisinde yer almaktadır. Hastalığın nörotransmitter ilişkisinden yola çıkılarak kullanılan bu farmakolojik modellerin yanı sıra nörogelişimsel, genetik ve lezyon modellerinden de söz etmek mümkündür.

Ön uyarıcı aracılı inhibisyon (ÖUAI) fenomeni, şizofreni hastalığına ilişkin kullanılan modeller arasında son yıllarda sıkça karşımıza çıkan yöntemlerden biri olmuştur (Geyer ve ark., 2001; Geyer ve Swerdlow, 2001; Powell ve ark.,2012). Deney hayvanlarında kullanılan bu yöntemi önemli kılan sebep ise testin insanlar üzerinde de kullanılabilir olmasıdır (Gould, 2006; Ishii ve ark., 2012).

Bu çalışma, genç ergenlik döneminde ortaya çıkan şizofreni hastalığının biyolojik endofenotiplerinden biri olan ÖUAI’de meydana gelen bozukluğun zamansal olarak takip edilmesi temeline dayanmaktadır. Dolayısıyla ÖUAI’deki bu bozukluğun yaş değişkenine bağlı olarak erken dönemde tespit edilmesi, şizofreni hastalığı açısından riskli grupların belirlenmesi ve bu grupların tedaviye yanıtlarının incelenmesi çalışmanın başlıca amaçları arasında yer almaktadır.

Özellikle hastalığın yaşa bağlı değişimi ve belirli yaş aralıklarında uygulanacak olan antipsikotik ilaç tedavilerine karşı alınacak yanıtlarla yeni bir deneysel model olarak literatüre katkı sağlamak amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Şizofreni Hastalığı

2.1.1. Tanımı ve Tarihçesi

Şizofreni, hezeyanlar ve halüsinasyonlar olarak bilinen psikotik semptomlardan, fonksiyonel bozulmalara kadar geniş bir semptom aralığına sahip, hastalarda farklı şekillerde ortaya çıkan, kronik ve sıklıkla relapslarla seyreden bir hastalıktır. Şizofreni hastalığının tanımı ilk olarak B. Augustin Morel tarafından 1853 yılında ergenlik döneminde başlayan “erken bunama” olarak yapılmıştır. Sonrasında Kahlbaum “praphrenis hebetica” terimini kullanmış ve Hecker 1871 yılında “heberfeni” olarak tanımladığı hastalarında alışlagelmişin dışında fiziksel ve ruhsal değişiklikler kaydetmiştir. Kahlbaum’un 1874’te katatonik semptomları tanımlamasının ardından hastalığın klinik belirtileri ve teşhisi Kraepelin ve Bleuler tarafından ileriki yıllarda tanımlanmıştır (Ciompi, 1980). Hastalık, özellikle bireylerin sosyal yaşamlarını olumsuz yönde etkileyen davranışsal ve bilişsel bozukluklar ile seyretmektedir. Şizofreninin klinik bulguları başta pozitif, negatif ve bilişsel semptomlar olmak üzere çeşitli davranışsal bozuklukları içermektedir. Bunlardan pozitif semptomlar; halüsinasyon ve delüzyon, negatif semptomlar; anhedoni, sosyal geri çekilme, duygudurum ifadesinde eksiklik, motivasyon kaybı, bilişsel semptomlar ise dikkat, öğrenme ve bellekteki bozuklukları ifade etmektedir (Van ve Kapur, 2009).

2.1.2. Tanı Ölçütleri ve Alt Tipleri

Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından yayınlanan ve psikiyatrik hastalıkların tanısı için kullanılan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı olan DSM-V (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) kriterlerinin 18 Mayıs 2013’te yayımlanması ile şizofreni hastalığına ait temel tanı ölçütlerinde bazı değişiklikler yapılmıştır. Öncelikle “Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar (Schizophrenia and Other Psychotic Disorders)” bölümünün ismi DSM-V’te “Şizofreni Spektrumu ve Diğer Psikotik Bozukluklar (*Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders*)” olarak güncellenmiştir. DSM-IV tanı

kriterlerine göre karakteristik semptomlar olarak bilinen hezeyanlar, halüsinasyonlar, dezorganize konuşma (sıklıkla enkoherans veya konu dışı konuşmalar), ileri derecede dezorganize ya da katatonik davranış, negatif belirtiler olarak duygusal küntlük, aloji ya da avolisyon (düşünce içeriğinin yoksullaşması veya istem yokluğu) semptomlarından en az iki ya da daha fazlasının olması beklenirken, DSM-V'e göre bu semptomlardan en az ikisinden birine ek olarak hezeyan, halüsinasyon ya da dezorganize konuşma semptomlarından bir tanesinin eşlik etmesi beklenmektedir. Ayrıca DSM-IV'te yer alan "Hezeyanlar normalin dışında ise ya da halüsinasyonlar kişinin davranış ya da düşünceleri üzerine sürekli yorum yapmakta olan seslerden ya da iki ya da daha fazla sesin birbirleriyle konuşmasından oluşuyorsa hezeyan, halüsinasyon ya da dezorganize tanı ölçütlerinden yalnızca bir tanesinin karşılanması yeterlidir" notu DSM-V'te kaldırılmıştır. Bu bozuklukların devam ettiğini gösteren belirtilerin en az 6 ay süreyle bulunması gerekmektedir. Bunlara ek olarak; şizoduygulanımsal (şizoaffektif) bozukluk ya da psikoz özellikleri gösteren depresyon bozukluğu ya da iki uçlu (bipolar) bozukluk dışlanır ve bir maddenin (örn: kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz. Mesleki, kişiler arası ilişkiler ya da kendine bakım gibi, bir ya da birden çok ana alanda işlevsellik düzeyinin belirgin olarak hastalık başlangıcından önce var olan düzeyinin altında olması ya da çocukluk ve ergenlikte başlayan bozukluklarda; kişiler arası, okulda ya da işle ilgili işlevsellik, erişilmesi beklenen düzeye erişememe durumu kabul görülmektedir. Otizm spektrum bozukluğu veya çocuklukta başlayan bir iletişim bozukluğu öyküsü varsa, şizofreni tanısı konulabilmesi için gerekli diğer belirtilerin yanı sıra belirgin sanrılar ya da varsanılar da en az bir aylık (başarılı tedavi edilmişse daha kısa bir süre) bir süredir mevcutsa, ayrıca şizofreni tanısı da konulabilir.

DSM-IV'e göre hastalığın alt tiplerinden olan; paranoid tip, deorganize tip, katatonik tip, ayrışmamış tip ve rezidüel tip tanı stabiliteilerinin sınırlı, güvenilirliklerinin düşük ve geçerliliklerinin zayıf olması, az kullanılması ve varlığını düşündüren çalışmaların yöntem açısından zayıf olması nedeniyle DSM-V'te yer alan kriterler arasından kaldırılmıştır (Mattila ve ark., 2014).

2.1.3. Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi

Şizofreni toplumların hepsinde sıklıkla karşılaşılan ruhsal bozukluklardan biridir. Buna rağmen gerçek sıklık ve yaygınlığı üzerine veriler oldukça değişiktir. Hastalığın yaşam süresi boyunca yaygınlığı % 1 olarak gösterilmiş olsa da sonrasında yapılan çalışmalarda bu oranın yaklaşık % 0,5 ila % 0,9 arasında değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir (Jablensky ve ark.,1992; Saha ve ark., 2005)

Ülkemizde ise hastalığın yaygınlığına ilişkin bu oranın yaklaşık % 0.89 olduğu ve kadınlarda erkeklere göre daha düşük oranda görüldüğü bildirilmiştir (Binbay ve ark., 2011).

Şizofreni hastalığına ilişkin çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen henüz hastalığın net sebebi ve yapısal bozukluğu tam olarak gösterilememiştir. Ancak öne sürülen birçok hipotez ve bu hipotezleri destekleyen çalışmalar literatürde yer almaktadır.

2.2. Şizofreni Hastalığına İlişkin Hipotezler

2.2.1. Dopamin Hipotezi

Dopamin hipotezi, şizofreni etiyolojisinde üzerinde en çok durulan ve araştırılan hipotez olarak karşımıza çıkmaktadır. Mezolimbik yolakta D2 reseptörlerin hiperaktivitesiyle pozitif, mezokortikal yolaktaki D1 reseptörleriyle ilişkili dopamin yetersizliği ile negatif, bilişsel ve afektif semptomların ortaya çıkmasına neden olduğu bilinmektedir. Madde bağımlılığı ve sigara kullanımında önemli ölçüde artışın olduğu şizofrenide, nukleus akkumbensde yer alan dopaminerjik ödül sistemindeki bozukluk sorumlu tutulmaktadır (Abi-Dargham ve ark., 2002; Faludi ve ark. 2011; Rubeša ve ark., 2011; Stahl, 2012). Özellikle merkezi sinir sisteminde dopamin salınımını arttıran ilaçların kullanımı ile psikotik semptomların ortaya çıkması ve sonrasında dopamin reseptör antagonisti bazı antipsikotik ilaçların kullanımı ile semptomların tedavi edilebiliyor olması hipotezi desteklemektedir. Sıçanlarda kronik amfetamin uygulamasının akut psikostimülan ile indüklenen lökomotor aktivite artışına neden olduğu ve bu etkinin tek doz amfetamin uygulamasına göre daha belirgin olduğu gösterilmiştir (Featherstone ve ark., 2007). Düşük doz haloperidol ve klozapin ön uygulamasının ise amfetaminin

indüklediği lökomotor aktivite duyarlılığını engellediği bildirilmiştir (Meng ve ark., 1998).

2.2.2. Glutamat Hipotezi

Glutamat, glutaminden glutaminaz enzimi aracılığı ile sentezlenen beynin ana uyarıcı nörotransmitteridir. Şizofreni ve çeşitli nöropsikiyatrik bozuklukların patogeneğinde glutamat disfonksiyonunun neden olduğunu düşündüren çok sayıda araştırma bulunmaktadır. Glutamat hipotezine ilişkin yapılan çalışmalar, glutamaterjik sistem disfonksiyonunun şizofreni patofizyolojisindeki önemini açıkça göstermektedir (Coyle ve ark., 2003). Glutamat reseptörlerinden N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptör antagonistleri olan ketamin ve fensiklidinin (PCP) sağlıklı kişilerde şizofreni benzeri davranışları ortaya çıkardığı çalışmalar ile gösterilmiştir (Cohen ve ark., 1962; Krystal ve ark., 1994). Hayvanlarda PCP ve diğer NMDA reseptör antagonistlerinin indüklediği lokomotor aktivitede artış gibi şizofreni benzeri davranışların ortaya çıktığı gözlemlenmiştir (Gargiula ve Landa De Gargiulo, 1990-2014; Ishimaru ve Toru, 1997). Ayrıca akut ve subkronik PCP kullanımının bilişsel semptomlarda bozukluklara neden olduğu bilinmektedir (Cosgrove ve Newell, 1991; Javitt ve Zukin, 1991). Akut PCP uygulanmasının insandaki sonuçlara benzer şekilde kemirgenlerde lökomotor aktivite ve sosyal geri çekilmede artışa, ÖUAI ve bilişsel fonksiyonlarda bozulmaya neden olduğu da gösterilmiştir (Kalinichev ve ark., 2008; Sams-Dodd, 1996).

NMDA reseptör antagonistlerinden biri olan MK801'in de PCP ile benzer şekilde lökomotor aktivitede artış, ÖUAI'de ve sosyal etkileşimde bozulmalara neden olduğu gösterilmiştir (Mansbach ve Geyer, 1989; Neill ve ark., 2014; Seillier ve Giuffrida, 2009). PCP'nin subkronik uygulandığı çalışmalarda dikkat, görsel bellek ve problem çözme belleği alanlarında bozulmaların olduğu ve negatif semptomlarda artış olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (Amitai ve Markou 2009; Neill ve ark., 2014; Neil ve ark., 2010; Neill ve ark., 2016; Seillier ve Giffirida, 2009). MK-801 uygulamasından elde edilen veriler PCP modeli ile büyük oranda benzerlik göstermektedir. MK-801 ve PCP uygulanarak oluşturulan deneysel modellerde ortaya çıkan davranışsal değişimlerin atipik antipsikotikler ile iyileştirildiği kanıtlanmıştır (Neill ve ark., 2014). Yapılan çalışmalara ait sonuçlar

göz önünde bulundurulduğunda özellikle NMDA reseptörlerinin hastalığın etiopatogenezinde büyük ölçüde rol aldığı düşünülmektedir.

2.2.3. Serotonin Hipotezi

Nörotransmitter olarak görev yaptığına ilişkin serotonine ait ilk veriler 1950'lerin başında elde edilmiştir (Baumeister ve Hawkins, 2004). Serotonin reseptörleri ilk olarak serotonin reseptörü-1 (5-HT1) ve 5-HT2 olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Daha sonra yaklaşık 15 tane serotonin reseptörü olduğu ve beyinde yedi farklı serotonin (5-HT1–7) reseptör ailesinin olduğu gösterilmiştir (Fiş ve Merkem, 2009). Serotonerjik sistem ile şizofreni arasındaki ilişki liserjik asid dietil amid (LSD) serotonin aracılığıyla halüsinojik etki göstermesine dayanmaktadır (Uzbay, 2009). Özellikle klozapin ve yeni nesil atipik antipsikotiklerin serotonin reseptörlerine olan ilgisi, LSD'nin serotonin ile benzerliği bu hipotezin geçerliliğini desteklemektedir. Kullanılan atipik antipsikotikler 5-HT2 blokajı yaparken aynı zamanda dopaminin artmasına neden olmaktadır. Bu nedenle serotonin hipotezi daha çok dopamin hipotezi ile ilişkili olarak karşımıza çıkmaktadır (Faudi ve ark., 2011; Rubesa ve ark., 2011).

2.2.4. Asetilkolin Hipotezi

Belleğin sinaptik formasyonunda kritik rol oynayan asetilkolin, en önemli nörotransmitterdir. Asetilkoenzim A ve kolin molekülünün kolinasetiltransferaz ile sentezinden oluşur.

Asetilkolinin öğrenme, hafıza, motivasyon, uyarılma ve dikkati kontrol eden bölgelerdeki çeşitli nöronlar arasında modüle edici olduğu bilinmektedir. Kognitif fonksiyonlar ile ilgili bu mekanizmanın bozulması daha çok Alzheimer hastalığı ile karşımıza çıkmaktadır. Benzer kognitif fonksiyonların şizofreni hastalarında da bozulduğu gözlemlenmiş olup, bu alandaki araştırmaların yoğunlaşmasına neden olmuştur.

Şizofrenide bozulmuş kognitif fonksiyonlara azalmış kolinasetiltransferaz enziminin eşlik ettiği gösterilmiştir (Powchik ve ark., 1998). Antikolinergik bir ajan olan skopolamin uygulaması ile kognitif fonksiyonlarda ortaya çıkan bozukluk ve psikoz benzeri belirtiler şizofreni ile ilişkiyi işaret etmektedir (Barak ve Weiner,

2009). Özellikle şizofreni tedavisinde kullanılmakta olan antipsikotik ilaçların, kognitif fonksiyonlar üzerindeki olumsuz etkileri ve yine birinci nesil antipsikotik ilaçların kullanımında karşılaşılan ekstraprimadal yan etkilerin varlığı asetilkolin ile ilgili araştırmaların yaygınlaşmasındaki temel nedenlerin başında gelmektedir.

2.2.5. Adenozin Hipotezi

Adenozin, merkezi sinir sisteminde endojen bir nöromodülatör olarak birçok fonksiyonu etkilemektedir. Sinaptik plastisite, bilişsel fonksiyonlar, uyku ve motor fonksiyonların nöromodülasyonunda adenozin reseptörlerinin rolü olduğu bilinmektedir (Chen ve ark., 2014). Dopamin, asetilkolin, glutamat ve GABA (Gama-Aminobütirik asit) gibi nörotransmitterlerin salınımını düzenlemektedir (Sebastiao ve Ribeiro, 2009). Adenozin, etkilerini kendine ait reseptörleri ile oluşturur. A1, A2A, A2B ve A3 olarak tanımlanmış üç farklı reseptörü bulunmaktadır. Adenozin reseptörlerinin tamamı G-proteine kenetli reseptörlerdir (Fredholm ve ark., 2001). Beyinde fizyolojik fonksiyonları düzenlemesinin yanı sıra adenozin reseptörlerinin, nörodejeneratif hastalıklar, iskemi-reperfüzyon, nöroinflamasyon gibi patolojik olaylarda da rolü olduğu bilinmektedir (Eltzschig ve Eckle, 2011; Hasko ve ark., 2008). Şizofreni fizyopatolojisindeki adenozinin yeri, ilk olarak A2A reseptör agonistlerinin kullanımı esnasında antidopaminerjik etkilerle ortaya çıkmıştır (Ferre ve ark., 1994).

Günümüzde dopaminerjik ve glutamaterjik hipotezlere yönelik tedavi seçeneklerinden hiçbirinin tek başına etkili şekilde şizofreninin pozitif ve negatif semptomları üzerine etkili olmaması nedeniyle araştırmacılar, bu iki sistemin dengede tutulmasını sağlayacak ve bunları düzenleyecek bir sistemin tedavide daha etkili olacağını ileri sürmektedirler. Adenozin ve şizofreni arasındaki ilişkiyi gösteren klinik çalışmalar bulunmaktadır. Şizofreni hastalarında yapılan postmortem bir çalışmada striatumda A2A reseptör yoğunluğunda artış olduğu gösterilmiştir (Kurumaji ve Toru, 1998). Hayvan deneylerinde yapılan çalışmalarda ise, özellikle A2A reseptör blokajının işletim belleğindeki bozulmayı azalttığı gösterilmiştir (Ning ve ark., 2013). Farelerde A2A reseptör yoksunluğunun da bellek performansında artışa neden olduğu ileri sürülmüştür (Augusto ve ark.,

2013). Bu bulgular, şizofrenide de sıklıkla karşımıza çıkan bilişsel işlevlerdeki bozulmanın A2A reseptörü ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Kafeinin beyinde adenzin reseptörlerini inhibe ederek etkisini gösterdiği bilinmektedir (Fredholm ve ark., 1999). Kafeinin adenzin reseptörlerine olan afinitesi ve tonik adenzin iletimini inhibe etmesiyle uyumlu olarak deney hayvanlarında lokomotor aktiviteyi arttırdığı bilinmektedir (Waldeck, 1975). Fakat adenzinerjik sistem üzerinden kafeinin yukarıda bahsedilen etkileri olmasına rağmen ÖUAİ üzerine net olarak bozucu bir etkisi olduğu gösterilememiştir (Bakshi ve ark., 1995; Swerdlow ve ark., 2000).

2.2.6. Nörogelişimsel Hipotez

Son yıllarda yapılan klinik, genetik ve epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, şizofreninin nörogelişimsel kökenli bir hastalık olduğunu desteklemekte ve hastalığın ortaya çıkmasında önemli olabilecek beyin gelişimi ile ilgili hastalıkları tanımlamaktadır (Lewis ve Levitt, 2002; Marenco ve Weinberger, 2000; Rapoport ve ark., 2012). Nörogelişimsel hipoteze göre; doğum öncesi ve doğum sonrası beyin nörogelişimi sırasında bazı bozuklukların meydana geldiğini ve bu bozuklukların, herhangi bir belirti göstermeksizin sessiz bir dönem geçtikten sonra ergenlik ya da genç erişkinlik yaşlarında hastalığın ortaya çıkmasında rol oynadığı düşünülmektedir (Fatemi ve Folsom, 2009; Murray ve Lewis, 1987; Owen ve ark., 2011; Pantelis ve ark., 2005; Weinberger, 1987). Gelişimin erken dönemlerinde genetik ya da çevresel etkenlerle beyin gelişimi olumsuz etkilenmekte ve bu olumsuzluk kişinin sonraki yaşamında stresli bir çevresel etkiyle karşılaşması üzerine şizofreni belirtilerinin gelişebileceği öne sürülmektedir (Hariri ve ark., 1999; Sadock ve ark., 2009). Bu konuda özellikle frontal, parietal, temporal ve limbik korteks arasında anormal bağlantılara yol açan anormal beyin gelişimi üzerinde durulmaktadır (Lipska ve Weinberger, 2002; Pantelis ve ark., 2005). Klinik, epidemiyolojik, nöropatolojik, görüntüleme yöntemleri ile elde edilen bilgiler, şizofreninin olasılıkla bir nörogelişimsel bozukluk olduğu üzerine gelişen hipotezi desteklemektedir (Van Os ve Kapur, 2009).

2.3. Şizofreni Hastalığı Tanı Dönemleri

2.3.1. Çok Erken Başlangıçlı Şizofreni (ÇEBS)

Çok erken başlangıçlı şizofreni (ÇEBS), belirtilerin 13 yaş öncesinde başladığı, çok nadir görülen, önemli bilişsel, duygulanım ve sosyal işlev kaybı yaratan, prognozu kötü olan, ilerleyici nörogelişimsel bir bozukluktur (Rapoport ve Gogtay, 2011). ÇEBS'nin yaygınlığına yönelik yapılan klinik gözlemlerin ve bazı çalışma sonuçlarında başlangıcın 13 yaş öncesi olduğu oldukça nadir olarak görülmektedir (yaklaşık 1:10000). Şizofreni hastalarının tümü göz önüne alındığında, bu hastalardan sadece % 4'ünde başlangıç yaşının 14 yaş altında ve % 0,1-1'inde başlangıç yaşının 10 yaş altında olduğu gösterilmiştir (Remschmidt, 2012). Özellikle de prepubertal dönemde şizofreni tanısı koymak oldukça zordur. Şizofreni ile karışan ve sıkça bu bozuklukla birlikte karşılaşılan davranışsal ve gelişimsel bozukluklar, bu yaş grubunda dikkatli bir şekilde takip edilmeli ve var olan hastalığa ilişkin tanı değerlendirmeleri bu hususlar dikkate alınarak yapılmalıdır.

2.3.2. Erken Başlangıçlı Şizofreni (EBS)

Erken başlangıçlı şizofreni, erişkin tip şizofreniye oranla 5 kat daha az görülmekte olup, görülme sıklığı yaklaşık olarak % 0,5-1 olarak kabul edilmektedir (Beitchman, 1985; Kaplan ve Sadock, 1989). Erken başlangıçlı şizofreni etiyojisine ilişkin en çok nörogelişimsel kuram üzerinde durulmaktadır. Bu kurama göre şizofreni, erken gelişen merkezi sinir sistemi lezyonlarının, normal olgunlaşma süreçlerini etkilediği gelişimsel bir bozukluktur. Nörogelişimsel kuram, başlangıçta sabit durumda olan bir lezyonun, daha sonra beyin olgunlaşmasını etkileyip yeni bir durumun ortaya çıktığını savunmaktadır (Fish ve ark., 1992).

Erken yaşlarda görülen hastalık, özellikle önemli gelişim dönemlerinde (erken çocukluk ve ergenlik) sosyoekonomik risk faktörleri ile ilişkilendirilmektedir. Bu risk faktörleri arasında yetiştirilme ortamı, çocukluk çağı travması, göç ve azınlık durumu, travmatik beyin hasarı ve madde kullanımı gibi faktörler yer almaktadır (Barkus ve Murray, 2010; Bendall ve ark., 2008; Bourque ve ark., 2011; Moore ve ark., 2007; Orlovska ve ark. 2014; Van Os ve ark., 2010).

2.3.3. Geç Başlangıçlı ve çok Geç Başlangıçlı Şizofreni

Kırk yaşın üzerinde başlayan Şizofreni “geç başlangıçlı Şizofreni”, altmış yaş üzerinde başlayan Őizofrenik bozukluk ise literatürde “ok geç başlangıçlı Şizofreni” olarak adlandırılmaktadır (Boyce ve Walker, 2008; Cervantes ve ark., 2006; Howard ve ark., 2000). Erken başlangıçlı Şizofreniye göre geç başlangıçlı Şizofreni daha düşük oranda gözlenmektedir.

Geç başlangıçlı Şizofreni ile tipik erken başlangıçlı Şizofreni arasındaki ilişki Bluer’in Şizofreni tanısını ortaya koyduğu günden bu yana sıklıkla tartişılan konular arasında yer almaktadır. 1943 yılında Bleuler, Şizofreni hastalığı tanısı almış bir grup hastadan % 15’i için geç başlangıçlı ve % 4’ için de çok geç başlangıçlı Şizofreni tanımlarını ilk kez kullanmıştır. Geç başlangıçlı Şizofrenide henüz tam olarak kesinlik kazanmamış olsa da önemli nörobiyolojik değişikliklere ek olarak prodromal dönem de dahil olmak üzere semptomların 45 yaşından sonra başladığı ve Şizofreni ölçütlerini kapsadığı görüşü kabul görmektedir (Castle ve Howard, 1992). Çok geç başlangıçlı Şizofreni de ise farklı psikoz tabloları ve bu belirtilere ek olarak demans gibi nöropsikiyatrik farklı hastalıkların da eşlik ettiği görülmektedir. Literatürde geç başlangıçlı ve çok geç başlangıçlı Şizofreni ile erken başlangıçlı Şizofreni arasındaki ilişkiye dayanan araştırmalar yer alıyor olsa da, ilişkisel anlamda ve birbirlerinin formları olup olmadıklarına dair henüz net bir kanıt bulunmamaktadır.

2.4. Şizofrenide Yaş ve Yüksek Riskli Gruplar

Şizofreni hastalığının, görülme riskinin en yüksek olduğu 15 ila 25 yaş aralığı yüksek riskli grup belirlenmesinde önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle evresel ve genetik faktörler, doğuma ilişkin komplikasyonlar ve madde bağımlılığı hastalığın görülme yaşının erken dönemde olması üzerinde etkilidir (Stepniak ve ark., 2014; Van Os ve ark., 2010). Çocukluk ağı fiziksel ve psikolojik travmalar da hastalığın genç erişkinlikte karşımıza çıkma nedenleri arasında yer almaktadır. Tipik olarak, ocuk ve ergenlik dönemi başlangıçlı psikoz ve Şizofrenide, akut stres döneminin, üzücü bir deneyim veya fiziksel hastalığı takip eden kişisel işlevsellikte bir miktar bozulma ile karakterize bir prodromal dönem vardır (Garralda, 1984a). Prodromal dönem, konsantrasyon ve hafıza problemleri, sıradışı

veya karakteristik olmayan davranış ve fikirler, olağandışı deneyimler, tuhaf algısal deneyimler, rahatsız edici iletişim ve etki, sosyal geri çekilme, günlük aktivitelere olan ilgisizlik gibi olumsuz semptomları içerir (Werry ve ark. 1994). Bu bozuklukların varlığı hastalığın risk grubunda yer alan bireyler için belirleyicidir ve erken dönemde hastalığın ortaya çıkmasında etkin rol oynamaktadır.

Şizofreni ile ilgili ulaşılan psikofarmakolojik, nörogelişimsel ve teorik gelişmeler ışığında, hastalığa ilişkin koruyucu girişimler konusundaki araştırmalar günden güne önem kazanmaktadır. Mevcut bilgilere dayanılarak, erken tedavi ile hastalığın tedavisinde daha iyi bir prognoz izleneceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, özellikle şizofreni gelişimine yatkın bireylerin saptanması, prodrom dönem belirtilerinin ve bulgularının tam olarak ortaya konması üzerine klinik araştırmalar yapılmaktadır. Prodromal dönem, erken tanı ve psikotik bozukluğun erken tedavisine olanak sağlayabilmesi ve yüksek riskli bireylerin belirlenebilmesi açısından önemlidir. Özellikle premorbid uyum ve prodromal evre özelliklerinin şizofreni ve diğer psikozlarda hastalığın ortaya çıkma riski ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

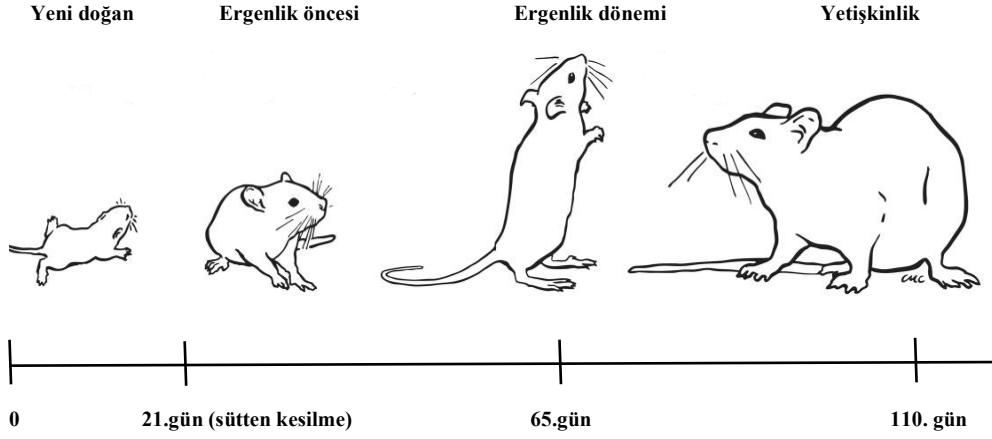
İlk psikotik belirtilerin başlamasından, uygun antipsikotik ilaç tedavisinin başlanmasına kadar geçen süreyi tanımlayan “tedavisiz psikotik dönemin (TPD)/ *duration of untreated psychosis (DUP)*” hastalığın klinik seyrine ve tedavi yanıtına etki ettiği düşünülmektedir (Black ve ark., 2001; Ho ve ark., 2000; Moller, 2001; Wyatt, 1995). TPD ve hastalığın prognozu arasındaki ilişkiye; yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim seviyesi, hastalığın başlangıç yaşı, hastalık öncesi işlevsellik, hastalığın başlangıç şekli ve ailede psikiyatrik hastalık öyküsü kavramları etki etmektedir (Baldessarini ve ark., 2013; Capdevielle ve ark., 2013; Perkins ve ark., 2005). TPD süresinin uzaması ile iyileşme olasılığının azalmasının ilişkili olduğu gösterilmiştir (Marshall ve ark., 2005).

Özellikle 20. yy’da prodromal belirtilerin ileriye yönelik takibinin yapılmasına ilişkin girişimler artmıştır. Avustralyalı McGorry ve grubunun yaptığı bu alandaki yaklaşımlar birçok bilim insanı tarafından kullanılabilir hale gelmiştir. Grubun yapmış olduğu yaklaşım öncelikli olarak “psikoz” geliştirme riski yüksek olan bireyleri önceden belirlemeyi hedeflemektedir (McGorry ve ark., 2002). Yaklaşımda üç farklı gruptan söz etmek mümkündür. Zayıf psikotik belirtiler

olarak; paranoid düşünceler, hafif seyreden algı bozuklukları, garip konuşmalar ve düşünceler, şizotipal kişilik bozukluğunun yer aldığı grup, tekrarlayıcı kısa süreli psikotik belirtiler olarak; halüsinasyonlar, kuşku ve alışlagelmişin dışında düşünce tarzının olduğu ve bu belirtilerin şiddetli ve bir haftadan kısa sürede kendiliğinden düzeldiği grup, genetik etki ve işlevselliğin gerilemesi olarak; en az son 1 aydır işlevsellik olarak en az % 30 azalma ve birinci derece akrabalarda psikotik herhangi bir bozukluk olup olmamasının bakıldığı gruptur. Psikoz öncesi dönemi belirlemek ve yüksek risk grubunu tanımlamak için farklı yaklaşımlar ve ölçekler literatürde yer almaktadır (Bell, 1992; Cornblatt ve ark., 2003). Yüksek riskli grup olarak tanımlanan bir grubun 1 yıllık takip çalışmasının ardından grupta yer alan bireylerin yaklaşık % 40 'ında psikoz gelişiminin olduğu gözlemlenmiştir (Yung ve ark., 2003) ve bu bulgunun prodromal dönemdeki belirtilerin psikozla olan ilişkisi hakkında öncül bir bilgiyi işaret etmektedir.

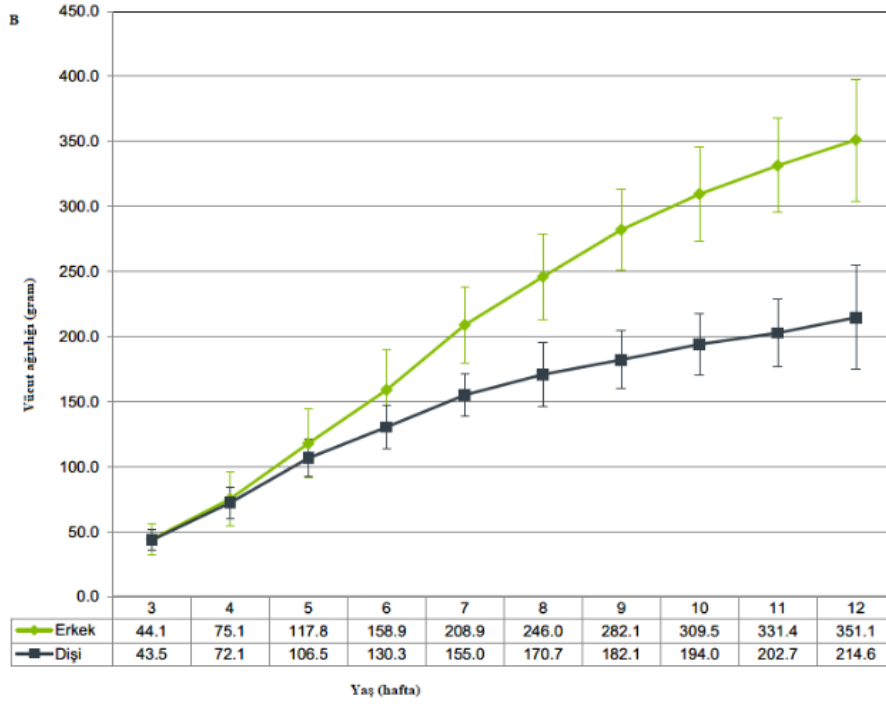
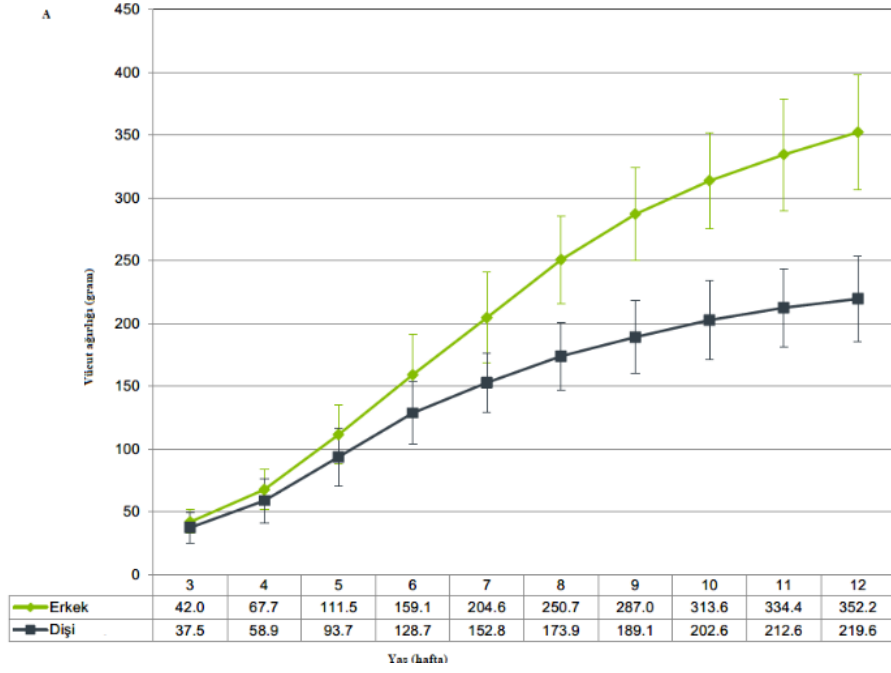
2.5. Bir Deney Hayvanı Olarak Sıçanlarda Yaşam Döngüsü

Sıçanların, önde gelen memeliler olarak kabul görülmesi nedeniyle 18. yüzyılın sonları ve 19. yüzyılın başlarında çok sayıda biyomedikal araştırmada en yaygın kullanılan deney hayvanları haline gelmiştir. Sıçanlarda laktasyon süresi 21 gündür ve doğumdan sonraki (postnatal, PN) 21. günde süttten kesilen yavrular annelerinden ayrılır ve cinsel olarak olgunlaşma dönemine geçerler. Cinsel olgunluğa ulaşma süreleri erkek ve dişiler için 65-110 gün aralığında kabul edilmektedir (Şekil 2).



Şekil 2: Sıçanların doğumdan yetişkinliğe kadar olan yaşam sürelerinin temsili görselidir (Sıçan illüstrasyonları Dr. Clarie Cannon'a aittir).

13. haftadan sonra erişkin olarak kabul edilen sıçanlarda vücut ağırlıkları erkeklerde 300-400 gram, dişilerde ise 250-300 gram civarındadır (Şekil 3). Yetişkinlik dönemi sonrasında vücut ağırlıklarındaki artış devam etmektedir. Ortalama ömürleri 2,5 ile 3,5 yıl arasında değişkenlik göstermektedir.



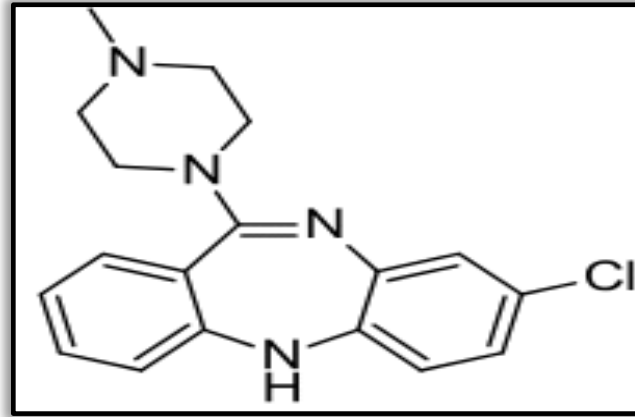
Şekil 3: Harlan (Envigo) Laboratuvarına ait (A) Sprague Dawley ve (B) Wistar sıçanların haftalara göre vücut ağırlıkları

2.6. Klozapin'in Şizofreni Tedavisinde Yeri

Bir benzodiazepin olan klozapin, 1958 yılında İsviçre'de sentezlenen ilk atipik antipsikotiktir (Şekil 4). 1974'de Avrupa'da klozapinin kullanımı artış gösterirken,

Finlandiya’da 8 hastanın klozapine bağı agranülositoz nedeniyle hayatını kaybetmesinin ardından birçok ülkede klozapinin kullanımı yasaklanmıştır. Bazı ülkelerde klozapinin kullanımı devam ederken, 1980’li yıllarda tedaviye dirençli ya da tedaviyi tolere edemeyen hastalarda kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır (Hippius, 1989). Amerikada ise, U.S. Food and Drug Administration (FDA) tarafından 1990 yılında tedaviye dirençli şizofreni hastalarında kullanılmak amacıyla geliştirilmiş ve klinik kullanımı yasallaştırılmıştır (Lamberti ve Bellnier, 1993).

Klozapin, çoklu reseptör afinitesi ve reseptör antagonizmasına sahiptir. Özellikle dopamin D4, 5-HT1C, 5-HT2, alfa 1, muskarinik ve histamin H1 reseptörlerine en yüksek afiniteye, diğer birçok reseptör alt tipleri için de orta afiniteye sahip olduğu bilinmektedir (Coward 1992). Klozapin gastrointestinal sistemden hızla emilir, plazma seviyesine yaklaşık 1 ila 4 saat içinde ulaşır ve tamamen metabolize edilir. Yarılanma ömrü 10 ila 16 saat arasında ortalama 12 saattir (Ackenheil, 1989).



Şekil 4: Klozapinin molekül yapısı

Atipik antipsikotik ilaçların ilki olan klozapin ve genel olarak antipsikotik ilaçlar arasında en etkin olanı olarak kabul edilmektedir. Tipik antipsikotik tedavisine yanıt vermeyen hastalarla yapılan çalışmalarda klozapin tedavisinin etkin olduğu ve şizofreni hastalarının %30-61 oranında klozapin tedavisine yanıt verdikleri saptanmıştır (Claghorn ve ark., 1987; Essock ve ark., 1996; Kane ve ark., 1988). Klozapinin tipik antipsikotiklere kıyasla yok denilecek kadar az ekstrapiramidal yan etkiye neden olduğu bilinmektedir. Tipik antipsikotiklerin kullanımındaki artışla birlikte, şiddetli hareket bozuklukları geliştiren hasta sayısı da artmıştır. Bu olumsuz

tablodan kaynaklı klozapin üzerine olan araştırmalar artmıştır. 1988 yılında Kane ve arkadaşlarının yapmış olduğu, 6 hafta sonra tipik antipsikotiklerden haloperidole cevap vermeyen ve daha sonra 6 hafta boyunca rastgele olarak klozapin veya klorpromazin tedavilerinden birine atanan 286 hastanın katıldığı çok merkezli bir klinik çalışma dönüm noktası olmuş ve klozapinin diğer antipsikotiklere olan ustunlugu kanıtlanmıştır (Kane ve ark., 1988).

şizofreni hastalarının bir bolumunde klasik antipsikotiklerle iyileşme sağlanabiliyorken, hastaların yaklaşık %20'lik bir bolumunde tedaviye karşı direnç gelişmektedir (Lindström, 1988). Tedaviye dirençli şizofreni vakaları ile ilgili yapılan uzun süreli izlem çalışmalarıyla da klozapinin şizofreni belirtileri üzerindeki etkisinin ikinci yılın sonunda da devam ettiği görülmüştür (Meltzer, 1994; Meltzer, 1995; Soylu ve ark., 1999). Klozapin tedavisinin şizofreni hastalığında karşımıza çıkan pozitif semptomların yanısıra negatif semptomlar üzerinde de etkili olduğu gösterilmiştir (Breier ve ark., 1994; Carpenter ve ark., 1995). Ayrıca klozapin, bilişssel işlevler ve genel psikopatolojiyi olumlu yönde etkilemekte ve yüksek intihar riski olan şizofreni hastalarında da oldukça etkili bir şekilde intihar riskini azaltmaktadır. Mental işlevlerde hızlanma, dikkat ve bilişsel alanlarda klozapinini olumlu etkileri gözlenmiştir (Hagger ve ark., 1993; Meltzer ve McGurk, 1999; McGurk, 1999; Woodward ve ark., 1999).

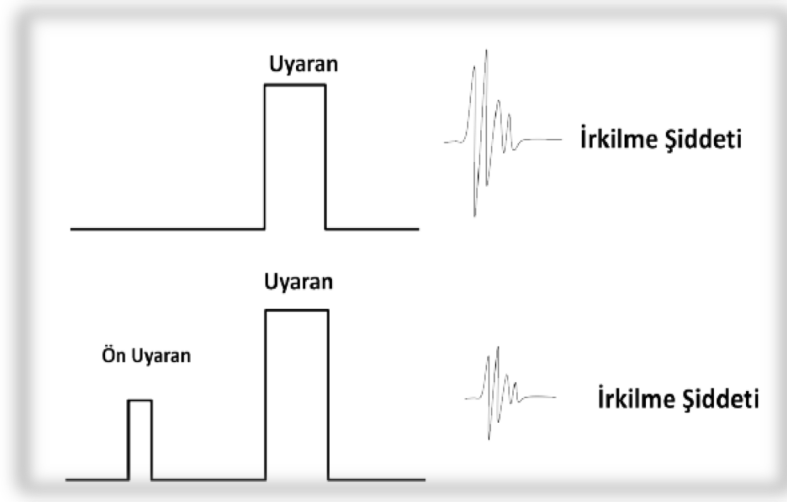
Çok erken başlangıçlı ve erken başlangıçlı şizofrenide klozapinin etkinliğinin değerlendirildiği bir olgu serisinde, klozapinin dirençli olgularda etkili olduğu ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir (Percinel ve ark., 2015). Son zamanlarda, şizofreninin nörogelişimsel hipotezine ilişkin ortaya çıkan nörogelişimsel modeller arasında neonatal ventral hipokampal (NVH) lezyonlar yer almaktadır. Sıçanlardaki NVH lezyon modelleri, geçerli bir psikotik bozukluk simülasyonu ortaya çıkarması nedeniyle kabul görülmüştür (Lipska ve ark. 1993; Lipska ve Weinberger 1993, 2000). Sıçanlarda oluşturulan NVH lezyonlarının, pozitif, negatif ve bilişsel semptomların bazı yönlerini simüle ettiği duşunulen davranışsal anormalliklerin ergenlik sonrası ortaya çıkmasını indüklediği gösterilmiştir (Al-Aminet ve ark., 2000; Al-Aminet ve ark., 2001; Black ve ark., 1998; Brake ve ark., 1999; Flores ve ark., 1996; Lipska ve ark., 1993; Lipska ve ark., 1995a). Ayrıca NVH lezyonlu sıçanlarda sosyal davranış, ödül duyarlılığı, mekansal ve ilişkisel ogrenme, çalışma ve sosyal bellekte

bozuklukların ortaya çıktığı gösterilmiştir (Becker ve ark., 1999; Becker ve Grecksch, 2000; Chambers ve ark., 1996; Le Pen ve ark., 2000; Sams-Dodd ve ark., 1997). NVH lezyonlu sıçanlarda, pubertal dönem sonrası ön uyarıcı aracılı inhibisyonda bozuklukların meydana geldiği gözlemlenmiştir (Le Pen ve ark., 2000; Lipska ve ark., 1995b). Atipik antipsikotiklerin NVH lezyonlu sıçanlarda gözlenen ön uyarıcı aracılı inhibisyondaki bozukluğu tersine çevirebildiğini, ancak haloperidolün çeviremediği gösterilmiştir (Bakshi ve ark., 1998; Bakshi ve Geyer, 1999; Geyer ve ark., 1993; Le Pen, 2002; Varty ve Higgins, 1995). Ön uyarıcı aracılı inhibisyondaki bu etkinliğin antipsikotik ilaçların “atipikliği” ile bağlantılı bazı kritik özelliklerle ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Sıçanlar üzerinde haloperidol ve risperidon gibi tipik antipsikotiklerin MK-801 ile bozulmuş ön uyarıcı aracılı inhibisyonda düzeltici etkisi olmadığı gözlemlenirken, klozapinin düzeltici etkisi olduğu gösterilmiştir (Fijał ve ark., 2014). Menstruel döngünün ön uyarıcı aracılı inhibisyonu etkileyebileceği göz önüne alınarak, yalnızca sağlıklı erkek bireylerin dahil edildiği plasebo kontrollü çift kör bir klinik çalışmada, düşük ve yüksek inhibisyonlu olarak gruplandırılan bireylerde klozapin uygulamasından sonra yüksek inhibisyonlu grupta anlamlı bir değişiklik gözlemlenmezken, düşük inhibisyonlu grupta ön uyarıcı aracılı inhibisyon yüzdesinde anlamlı olarak artış olduğu gözlemlenmiştir (Vollenweider ve ark., 2006).

2.7. Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon Testi

İrkilme tepkisi veya irkilme refleksi birçok canlı türünde gözlemlenen, ani gelişen veya canlıya karşı tehdit oluşturan uyarılara karşı vücudun oluşturduğu tepkilerden biridir. Canlılarda bu tepki veya refleks hareketi fiziksel olarak farklılıklar göstermekle birlikte sesli, görsel ya da dokunsal uyarılarla ortaya çıkmaktadır. Şizofreni hastalarında görülen duysal-motor süzme işlevindeki bozukluğu değerlendirme yöntemlerinden biri de irkilmenin ön uyarıcı aracılı inhibisyonudur. Ön uyarıcı aracılı inhibisyon, irkilme refleksine neden olabilecek kadar kuvvetli bir sesli, görsel ya da dokunsal uyarı öncesinde verilen daha düşük şiddette ve kısa sürede bir ön uyarının (prepulse) irkilme refleksinde azalma meydana gelmesine neden olmasındır (Şekil 5).



Şekil 5: Ön Uyarı Aracılı İnhibisyon Şeması

Ön uyarı aracılı inhibisyon fenomeni, şizofreni hastalığının etiopatogenezinin incelenmesinde ve yeni ilaç geliştirme çalışmalarında günümüzde sık kullanılan, önemli ve yaygın deneysel hayvan modellerinden biridir (Geyer ve ark., 2001; Uzbay, 2005).

Ön uyarı aracılı inhibisyon modeli, sesli ve dokunsal bir uyarı verilmeden önce deney hayvanına zayıf bir ön uyarı verilmesine ve hemen sonrasında uyarı verilerek deney hayvanının uyarıya yeterli miktarda irkilme refleksi verip vermediğini ölçme temeline dayanmaktadır (Gramhan ve ark., 1975). Şizofreni hastalığı modellenmiş olan deney hayvanları ve normal (şizofreni hastalığı olmayan) olarak kabul edilen deney hayvanları karşılaştırıldığında, ön uyarıdan sonra verilen uyarıya karşı meydana gelen irkilme refleksi normal deney hayvanlarında azalırken, şizofreni hastalığı modellenmiş deney hayvanlarında bu refleksin aynı kaldığı, azalmadığı hatta bazı deney hayvanlarında refleksin arttığı tespit edilmiştir (Swerdlow ve Geyer, 1998).

Ön uyarı aracılı inhibisyon sayesinde şizofreni hastalığında karşımıza çıkan pozitif (sanrı, sürekli ağlama ya da gülme, varsanı, kendini tanıyamamak, heyecan, aşırı derecede konuşma, anlatımda kopukluk vb.) ve bilişsel belirtiler (dikkat, algı, sözel bellek, çalışma belleği, karar alma yetisi, öğrenme, neden-sonuç ilişkisi kurma bozuklukları) modellenebilmektedir. Ön uyarı aracılı inhibisyon fenomeni ile oluşturulan deneysel hayvan modelleri yaygın olarak ilaç ve kimyasal

maddeler kullanılarak oluşturulmasının yanı sıra, belirli beyin bölgelerinde lezyon meydana getirmek suretiyle de oluşturulabilir.

Ön uyaran aracılı inhibisyon modeli kullanılarak, şizofrenide meydana gelen olası monoaminerjik ve diğer beyin yollarındaki bozuklukların değerlendirilmesi ve bu yollar üzerinden etki eden ilaçların şizofreni hastalığına olan etkilerini araştırmak modelin temel amaçları içerisinde yer almaktadır. Bu yöntem ile model oluşturmada kullanılan ilaçlar; bazı dopaminerjik agonistler (apomorfın, amfetamin vb.), NMDA antagonistleri (fensiklidin, MK801 vb.), serotonerjik agonistler (8-OH-DPAT vb.) ve kolinerjik muskarinik antagonistler (skopolamin vb.) olarak sıralanmaktadır. Ön uyaran aracılı inhibisyonun aynı zamanda endofenotipik bir gösterge olduğu kabul edilmesinden dolayı, sağlıklı bireylerin yer aldığı belirli bir popülasyon içerisinde ön uyaran aracılı inhibisyon değerleri düşük bireyler ile yüksek değerli bireyleri karşılaştırmakta da önemli bir modelleme yöntemidir. Bu şekilde bir modelleme yapılmasının diğer modellerden farkı, dışarıdan herhangi bir müdahale (kimyasal, genetik ya da lezyon oluşturma) olmadan modelleme yapılabilmesi olmasıdır. Bugüne kadar laboratuvarımızda yapılan çalışmalarda ön uyaran aracılı inhibisyon değerleri düşük olan grupların farmakolojik ajanlara farklı yanıtlar verdiği, sosyal etkileşimlerinin bozuk olduğu, ancak anksiyete seviyelerinin değişmediği, alkol yoksunluk sendromlarının daha şiddetli olduğu, nikotine daha fazla duyarlılık geliştirdikleri gösterilmiştir (Göktalay ve ark., 2014; Kayır ve ark., 2010; Kayır ve ark., 2011).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

Çalışmada Sprague Dawley ve Wistar Albino türü 6 haftalık, 100-125 g ağırlığında erkek sıçanlar kullanılmıştır. Deney hayvanları, Bursa Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezi'nden temin edilmiştir. Çalışma öncesinde çalışma süresinde yapılacak olan tüm deneysel işlemler için Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK)'nden onayı alınmıştır (karar no: 2014-13/02- tarih:10/09/2014).

Deneysel çalışmaların tamamı Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Deneysel Psikofarmakoloji Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Deney hayvanları deneysel ölçümlere başlanmadan 1 hafta önce araştırma merkezinden alınarak yem ve su erişimlerinin serbest, ortam sıcaklığının 21-24 °C, 12 saat aydınlık-12 saat karanlık periyodun sağlandığı deney hayvanları bakım odasında muhafaza edilmiştir. Deney hayvanları, sosyal etkileşimin çalışmamızda etkin olduğu bilinmesi nedeniyle Bursa Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezi'nden alındıktan sonra aynı batından olan sıçanlar kendi aralarında olmak koşuluyla 3'erli gruplar halinde kafeslere ayrılarak bakımları sağlanmıştır.

3.2. Kullanılan İlaçlar ve Uygulanışları

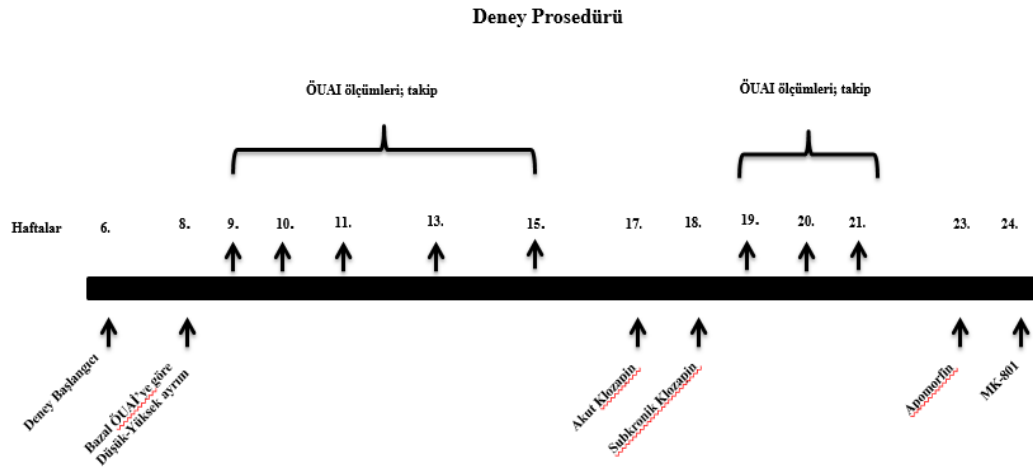
Çalışmada atipik antipsikotiklerin prototipi olarak kabul edilen klozapin (Sigma, St. Louise, MO, USA), seçici olmayan dopamin reseptör agonisti apomorfin (Sigma, St. Louise, MO, USA) ve NMDA reseptör antagonisti olan MK-801 (Sigma, St. Louise, MO, USA) kullanılmıştır. Klozapin % 37'lik asetik asit ve +4 °C distile suda çözülerek 5 mg/kg dozunda periton içine (intraperitoneal; ip.) enjekte edildi. Enjeksiyonlar bütün sıçanlar için akut ve subkronik (8 gün) olarak uygulandı. Subkronik klozapin enjeksiyonu her bir sıçan için birbirini takip eden günlerde ve aynı saatlerde yapıldı. Apomorfin ışık ve ısıdan çabuk etkilendiği için ışıktan korunarak % 0,1'lik askorbik asit içeren + 4 °C'lik distile su içinde çözüldü

ve enjeksiyon yapılana kadar bu şartlar altında saklandı. Apomorfin cilt altına (subkutan, sc.) 1 mg/kg enjekte edildi. MK-801 % 0,9'luk tuzlu su içinde çözülerek cilt altına 0,1 mg/kg dozunda enjekte edildi.

3.3. Deney Prosedürü

3.3.1. Deney Planlaması

Deney başlangıcından itibaren haftalara göre prosedürler Şekil 6'da gösterildiği gibi izlenmiştir.



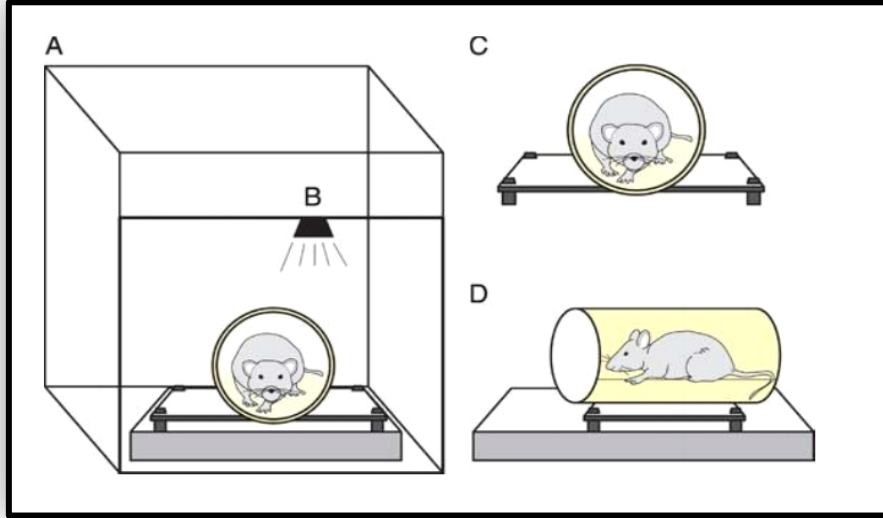
Şekil 6: Deney süresi boyunca yapılan tüm Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon ölçümlerinin şematik gösterimi

3.3.2. Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyonun Ölçümü

DeneySEL ölçümler ön uyarıcı aracılı inhibisyon ölçüm cihazıyla (*SR-LAB, Startle Response System, San Diego Instruments*) yapıldı. Cihaz dışarıdan gelen seslere karşı yalıtımlı olan 4 adet kabinden oluşan bir düzendir. Kabinlerin her biri bilgisayara bağlı ve kendisine özgü bir yazılım programı ile kontrol edilmektedir. Deney boyunca yapılan ölçümlerin tamamı bu yazılım programı ile hesaplanmaktadır. Kabinlerin içerisinde hayvanın hareket etmesini kısmen kısıtlayan pleksiglas bir platform ve hayvanın irkilme şiddeti ile oluşan basıncı ölçen piyezoelektrik algılayıcılar bulunmaktadır. Düzeneğin içerisinde ek olarak uyarının verildiği hoparlör ve sabit ışık kaynağı vardır. Uyarının verildiği bu hoparlörler ve piyezoelektrik algılayıcıların her birinin deneylerden önce kalibrasyonu sağlanmıştır (Şekil 7 ve Şekil 8).



Şekil 7: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Deneysel Psikofarmakoloji Laboratuvarı'nda kullanmakta olduğumuz Ön Uyarıcı İnhibisyon cihazı



Şekil 8: Ön Uyarıcı İnhibisyon cihazının iç görünümüne ait temsili görsel **A:** Cihazın seslere karşı yalıtımlı olan dış kabini, **B:** Sesli ön uyarıcının kabin içinde iletimini sağlayan hoparlör, **C:** Hayvanın hareketlerini kısıtlayan pleksiglas silindirik bölümün önden görünümü, **D:** Pleksiglas silindirin yandan görünümü (Vorhees and Adair, 2016)

Ölçümlere başlanmadan 1 hafta önce sıçanlar deneyin yapılacağı psikofarmakoloji laboratuvarına getirilerek, laboratuvara ve deneyi yapacak kişiye alışması için “handling” adı verilen prosedür ile izlendi. Deneyden bir gün önce her bir sıçanın deneyin yapılacağı ortama ve deney düzeneğine adaptasyonlarının sağlanması için

15 dakika süren alıştırma periyodu yapıldı. Alıştırma periyodunun ardından planlanan deneysel ölçümler gerçekleştirildi. Ölçümler bilgisayar yazılımı tarafından kontrol edilerek deney prosedürüne uygun bir şekilde hesaplandı. Ölçüm cihazına ait kafeslerin içindeki bazal gürültü 70 dB olacak şekilde ayarlandı. Düzenek içindeki kafeslere yerleştirilen sıçanların 5 dakika süresince ortama alışmaları için beklendi. Bu süreyi takiben arka arkaya beş kez 120 dB'lik uyarı verildi. Deney esnasında sesli uyarılar sıçanlara rastgele on blok halinde verildi ve uyarılara karşı irkilme yanıtları SR-LAB destekli programla kayıt edildi.

Her bir blokta;

- 1) 40 ms süreli 120 dB şiddetinde uyarı
- 2) 20 ms süreli 74 dB şiddetinde ön uyarı takiben 100 ms sonra 40 ms süren 120 dB şiddetinde uyarı
- 3) 20 ms süreli 78 dB şiddetinde ön uyarı takiben 100 ms sonra 40 ms süren 120 dB şiddetinde uyarı
- 4) 20 ms süreli 86 dB şiddetinde ön uyarı takiben 100 ms sonra 40 ms süren 120 dB şiddetinde uyarı olacak şekilde uyarılar verildi.

Bloklar bittikten sonra beş kez 120 dB'lik uyarı verildi ve deney sonlandırıldı. İki uyarı arasındaki ortalama süre 15 s olacak şekilde her bir uyarının arasındaki süre rastgele olarak değiştirildi.

ÖUAİ hesaplaması her 3 ön uyarı için ayrı ayrı makro programı ile aşağıdaki hesaplama formülü dikkate alınarak hesaplandı:

$$\% \text{ ÖUAİ} = 100 - \left[\frac{\text{Ön Uyarı varken irkilme şiddeti}}{\text{Ön uyarı yokken irkilme şiddeti}} \right] \times 100$$

3.3.3. Deney Gruplarının Belirlenmesi

Deneyler için 28 adet erkek Sprague Dawley ve 30 adet erkek Wistar Albino sıçan kullanıldı. Her bir sıçan için her üç farklı ön uyarıdaki (74, 78, 86 dB) ÖUAİ değerleri hesaplandı. 100 birimin altında irkilme refleksi yanıtı veren sıçanlar duyma kaybı olduğu düşünülerek deney dışı bırakıldı. Sıçanlar 78 dB ön uyarıdaki uyarıya vermiş oldukları bazal yanıtlara göre sıralandı. Yanıtların sayısal

değerlerine göre düşük, orta, yüksek olacak şekilde üç gruba ayrıldı. Orta gruba dahil olan sıçanlar farklı deneysel çalışmalarda kullanılmak üzere ayrıldı. Bazal değerlerine göre Sprague Dawley türü sıçanlar düşük inhibisyonlu (n=8) ve yüksek inhibisyonlu (n=8), Wistar Albino türü sıçanlar da yukarıda anlatıldığı şekli ile düşük inhibisyonlu (n=10) ve yüksek inhibisyonlu (n=10) olarak iki gruba ayrılarak çalışmaya başlandı.

3.3.4. Zamansal ÖUAİ Ölçümü

Araştırma merkezinden 6 haftalık alınan sıçanlar Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'ndaki bekleme odasında adaptasyon için bir hafta boyunca bekletildi. Takip eden hafta içerisinde hayvanlar Deneysel Psikofarmakoloji laboratuvarına 3 gün boyunca getirilerek araştırmacıya alışmaları için handling uygulamasına tabi tutuldu. 8. haftada ilk bazal ÖUAİ ölçümü ve sonrasında üç hafta arka arkaya haftalık, 11. haftadan sonra arka arkaya iki haftada bir olacak şekilde 17. haftaya kadar bazal ÖUAİ değerleri ölçüldü ve ölçüm değerleri kaydedildi. 17. haftada akut klozapin enjeksiyonundan hemen sonra gruplar arası ilaç yanıtını incelemek için ÖUAİ ölçümü alındı. 17. haftadan 18. haftaya kadar geçen sürede düşük ve yüksek inhibisyonlu olarak her iki grup için de toplamda 8 gün olacak şekilde subkronik klozapin enjeksiyonu yapıldı. Klozapin enjeksiyonu 8 gün boyunca birbirini takip eden günlerde ve aynı saatlerde yapıldı. 8. gün klozapin enjeksiyonundan sonra subkronik ilaç yanıtını incelemek için tüm deney hayvanları için tekrar ÖUAİ ölçümü alındı. 18. haftadan sonra 21. haftaya kadar geçen sürede gruplara hiçbir ilaç uygulaması olmaksızın antipsikotik etkinliğini gözlemlemek adına haftalık ÖUAİ ölçümleri alındı. Deney modelimizin uygulanabilirliğinin değerlendirmesini yapmak amacıyla, 21. hafta takip ölçümünün ardından 23. haftada yalnızca Wistar Albino sıçanlarına tek doz apomorfin 1 mg/kg sc. enjeksiyonu yapıldı ve sonrasında ÖUAİ ölçümü alındı. Aynı şekilde 24. haftada MK-801 0.1 mg/kg sc. enjeksiyonu yapıldı ve sonrasında ÖUAİ ölçümü alındı.

3.4. İstatistiksel Analizler

Çalışmamızda istatistiksel hesaplamalar SigmaPlot ® (versiyon 11.0) programı kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel değerlendirmeler tek yönlü veya iki

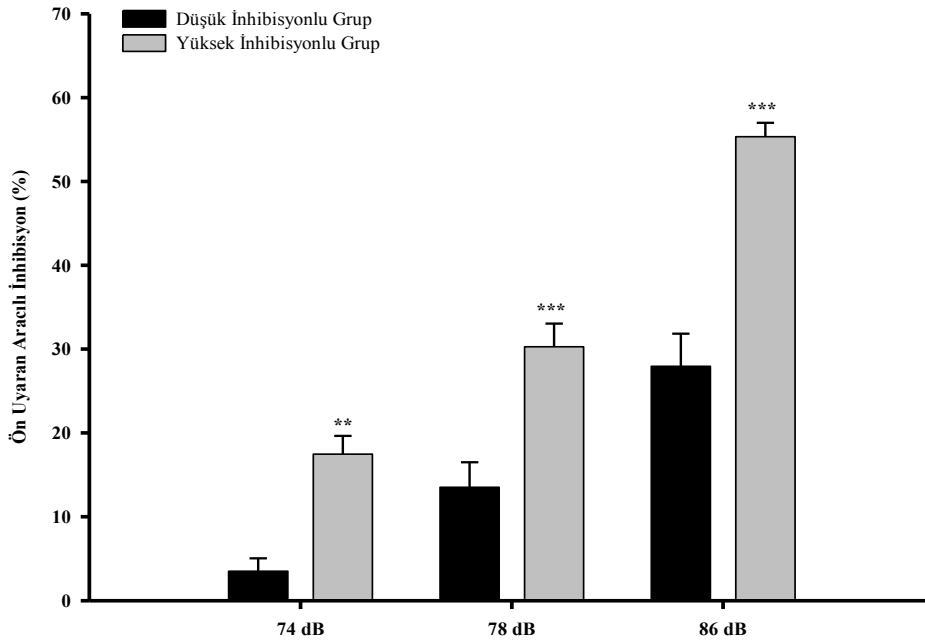
yönlü ANOVA kullanılarak yapılmıştır. Post-hoc analizi için Tukey testi kullanılmıştır. Anlamlılık p değeri ile gösterilerek, karşılaştırılan gruplar arasındaki değerlerin istatistiksel ölçüsü olarak sunulmuştur. Çalışmamızdaki tüm analizlerde p değerinin 0,05'ten küçük olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Sprague Dawley Sıçanlara Ait Deneysel Bulgular

4.1.1. Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon Değerlerine Göre Gruplandırma

Doğumdan sonra 8 haftalık olan sıçanların (n=28) bazal ÖUAİ yanıtları ölçülerek doğal bir şizofreni modeli olarak kabul edilen düşük-yüksek modeli oluşturuldu. Ölçümler ön uyarıcı aracılı inhibisyon ölçüm cihazı ile yapıldı ve ölçümlere ait inhibisyon yanıtları değerlendirildiğinde, sıçanların istatistiksel olarak düşük inhibisyonlu (n=8) ve yüksek inhibisyonlu (n=8) gruplara ayrıldığı gözlemlendi.



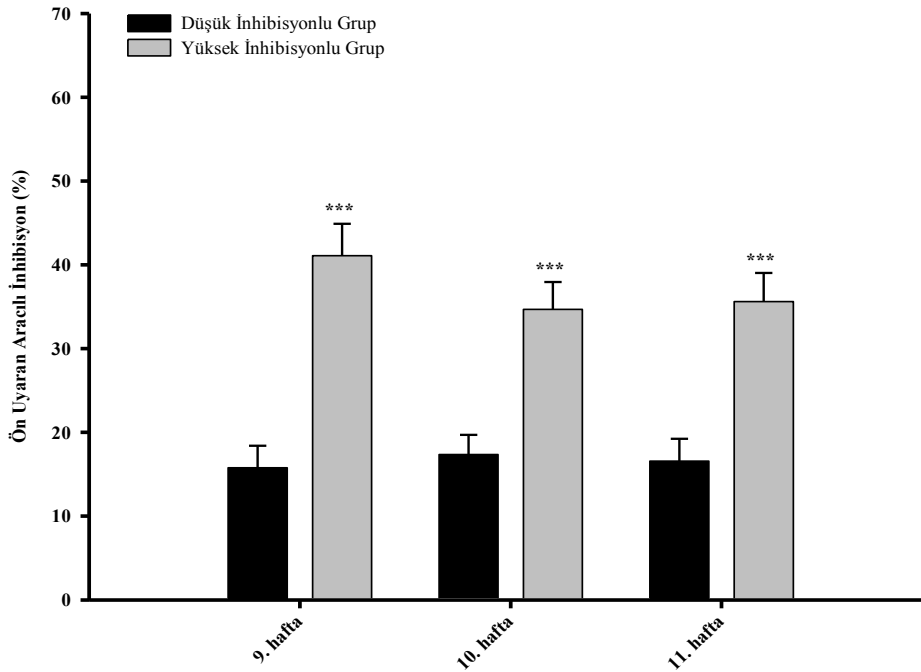
Şekil 9: Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon değerlerine göre sıçanlar yüksek ve düşük inhibisyonlu olarak gruplandırıldı. Her iki grupta ÖUAİ değerleri 74 dB, 78 dB ve 86 dB’de test edildi. ** p<0,01, *** p<0,001 düşük ve yüksek grup arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

Daha önce yapılmış olan çalışmaların paralelinde elde etmiş olduğumuz deneysel verilere göre sıçanlar ÖUAİ değerlerine göre düşük inhibisyonlu ve yüksek inhibisyonlu olarak iki gruba ayrıldı. Sonuçlar, sıçanların dışarıdan hiçbir müdahale olmaksızın bireysel olarak ÖUAİ yanıtlarında farklılıklar olduğunu ve bu

farklılıklara göre düşük-yüksek grupların belirlenebildiğini göstermektedir (Şekil 9).

4.1.2. Düşük ve Yüksek İnhibisyonlu Gruplarda Bazal ÖUAİ Takipleri

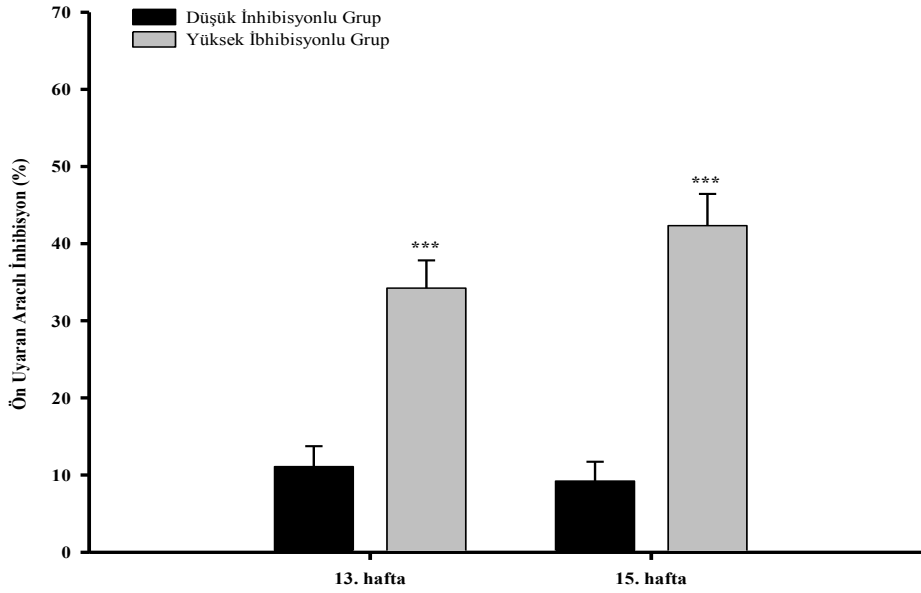
Düşük (n=8) ve yüksek (n=8) inhibisyonlu olarak gruplara ayrılan sıçanların sekizinci hafta bazal ölçümden sonra birer hafta ara ile üç hafta arka arkaya aynı saatte olacak şekilde takip ÖUAİ ölçümleri alınmıştır.



Şekil 10: Ön Uyarın Aracılı İnhibisyon değerlerine göre yüksek ve düşük inhibisyonlu olarak gruplandırılan sıçanların birer hafta ara ile takip ölçümleri yapıldı. Her iki grupta ÖUAİ değerleri 74 dB, 78 dB ve 86 dB’de test edilerek ortalaması alındı. *** p<0,001, düşük ve yüksek gruplara ait ortalama değerler arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

Haftalık alınan takip ölçümlerinde her birinde düşük ve yüksek inhibisyonlu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın devam ettiği görüldü (Şekil 10).

Düşük (n=8) ve yüksek (n=8) inhibisyonlu gruplarda ÖUAİ yanıtlarının zamana bağlı takibi için on birinci hafta ölçümünden sonra iki hafta ara ile arka arkaya 13. ve 15. haftalarda 74 dB, 78 dB ve 86 dB’de iki defa daha takip ÖUAİ ölçümü alındı.

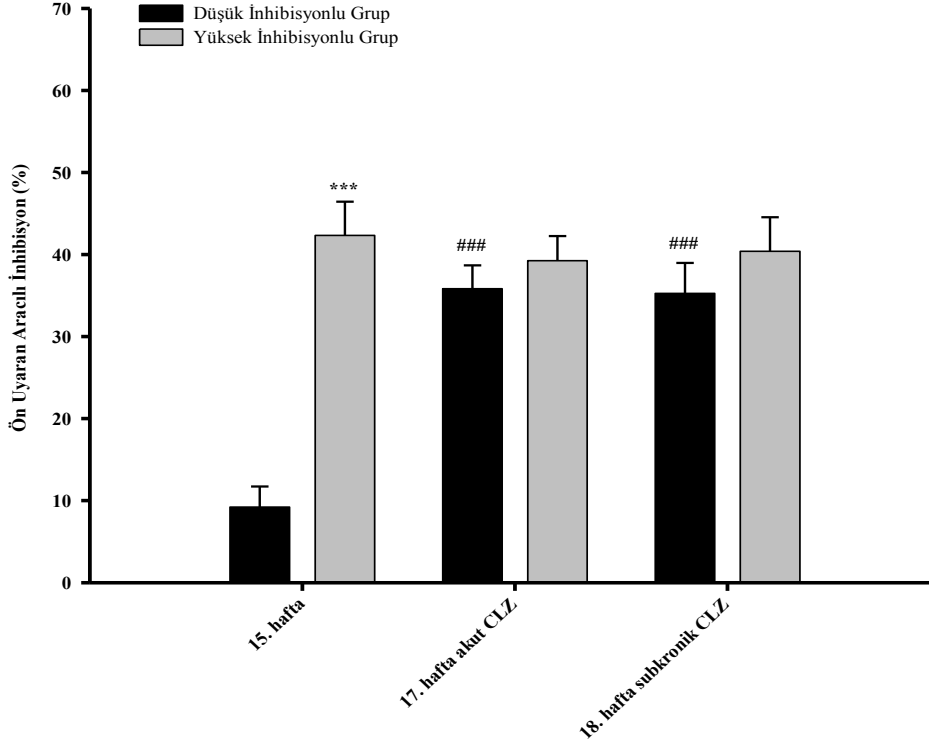


Şekil 11: Ön Uyarın Aracılı İnhibisyon değerlerine göre yüksek ve düşük inhibisyonlu olarak gruplandırılan sıçanların iki haftada bir takip ölçümleri yapıldı. Her iki grupta ÖUAİ değerleri 74 dB, 78 dB ve 86 dB’de test edilerek ortalaması alındı. *** $p < 0,001$ düşük ve yüksek gruplara ait ortalama değerler arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

Düşük ve yüksek inhibisyonlu olarak gruplandırılan sıçanların bazal ölçümlerinden sonra zamansal takip amaçlı olarak alınan ölçüm değerlerinin, bazal değerlerle uyumlu olduğu ve iki grup arasındaki anlamlı farklılığın zaman ile değişmediği görülmüştür. Bu veriler deney başlangıcında doğal olarak inhibisyon değerlerinin istatistiksel farklarına göre gruplandırılmış olan sıçanların, erken dönemde tespit edilen hastalık ile ilişkilerinin ilerleyen zamanlarda da devam ettiğini ve halen hastalık ile ilişkili bireyler olduğunu göstermektedir (Şekil 11).

4.1.3. Düşük ve Yüksek İnhibisyonlu Grupların Akut ve Subkronik Klozapin Tedavisine Yanıtları

8 haftalık süre boyunca dışardan hiçbir müdahale olmadan ÖUAİ ölçümleri alınan düşük (n=8) ve yüksek (n=8) inhibisyonlu gruplarda akut ve subkronik (8 gün) klozapin 5 mg/kg dozunda periton içine enjekte edildi. 8 gün süre ile yapılan subkronik enjeksiyonlar birbirini takip eden günlerde aynı saatlerde yapıldı. Akut ve subkronik klozapin uygulamasından sonra her iki grubun ilaca yanıtlarını incelemek için 74 dB, 78 dB ve 86 dB’de ÖUAİ ölçümleri alındı.

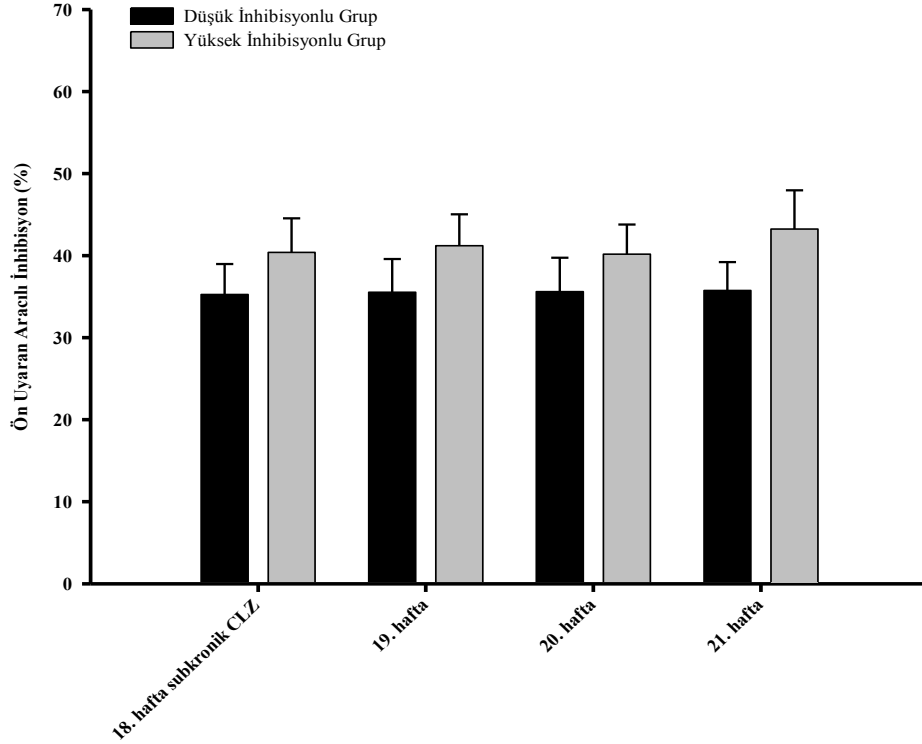


Şekil 12: Ön Uyarın Aracılı İnhibisyon değerlerine göre yüksek ve düşük inhibisyonlu olarak gruplandırılan sıçanların takip ölçümlerini takiben, akut ve subkronik (8 gün) klozapin uygulaması yanıtları için alınan ölçümler. Her iki grupta ÖUAİ değerleri 74 dB, 78 dB ve 86 dB’de test edilerek ortalaması alındı. *** p<0,001 düşük ve yüksek gruplara ait ortalama değerler arasındaki istatistiksel anlamlılığı, ### p<0,001 düşük grupta 15. haftaya göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir. CLZ kısaltması klozapini ifade etmektedir.

Düşük ve yüksek inhibisyonlu sıçanların 15. haftaya kadar alınan ÖUAİ ölçümlerini takiben yapılmış olan akut ve subkronik klozapin uygulamasına vermiş oldukları yanıtlar istatistiksel olarak incelenmiştir. 74 dB, 78dB ve 86’dB de düşük inhibisyonlu grubun ÖUAİ yanıtlarının yüksek inhibisyonlu gruba yaklaştığı gözlemlenirken, yüksek inhibisyonlu grupta enjeksiyonlar sonrası alınan ölçümlerde neredeyse değişiklik olmamıştır. Düşük inhibisyonlu grupta meydana gelmiş olan yanıt, 8. haftada doğal olarak ÖUAİ yanıtlarına göre ayrılmış olan ve şizofreni hastalığı ile ilişkili olduğu düşünülen düşük inhibisyonlu grubun hem akut hem de subkronik antipsikotik tedavisine pozitif yanıt verdiği sonucu elde edilmiştir. Enjeksiyonlar sonrası her iki grup için de istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır (Şekil 12).

4.1.4. Düşük ve Yüksek İnhibisyonlu Grupların Akut ve Subkronik Klozapin Tedavisinden Sonra Takipleri

Akut ve subkronik klozapin enjeksiyonlarından sonra hem düşük (n=8) hem de yüksek (n=8) inhibisyonlu grubun arka arkaya üç hafta olacak şekilde haftalık takip ölçümleri alındı.

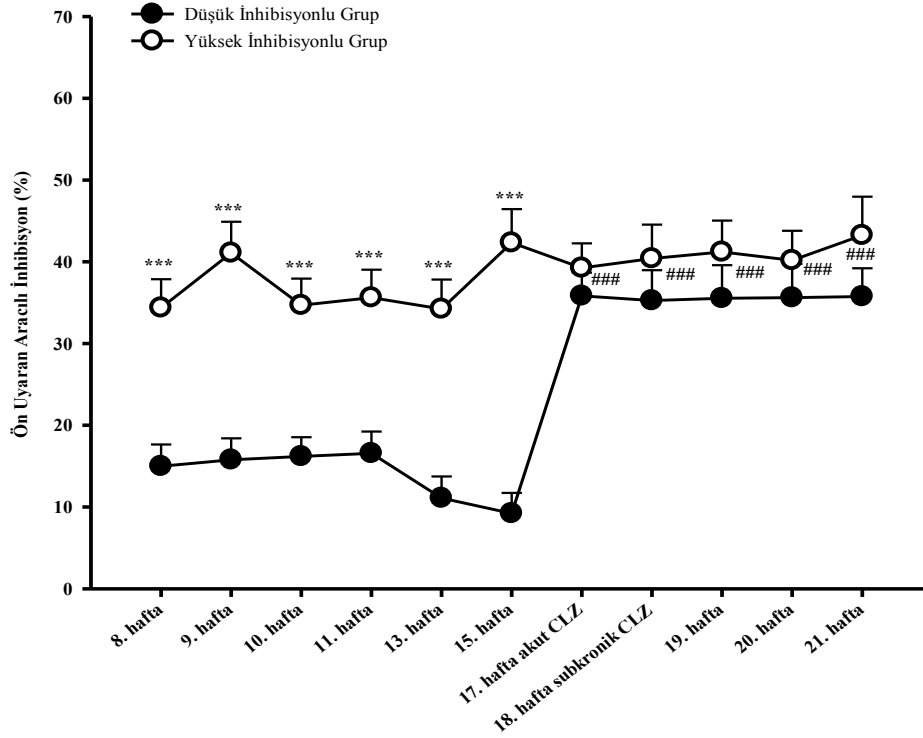


Şekil 13: Ön Uyarın Aracılı İnhibisyon değerlerine göre yüksek ve düşük inhibisyonlu olarak gruplandırılan sıçanlarda akut ve subkronik (8 gün) klozapin uygulamasından sonra yapılan haftalık takip ölçümleri. Her iki grupta ÖUAİ değerleri 74 dB, 78 dB ve 86 dB de test edilerek ortalaması alındı. CLZ kısaltması klozapini ifade etmektedir.

Subkronik klozapin enjeksiyonunu takiben alınan üç haftalık takip ölçümlerinde, her iki grupta ÖUAİ değerlerinin yaklaşık olarak aynı yüzde değerlerde seyrettiği gösterilmiştir. Her iki grup için de istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır. Anlamlı bir farkın takip süresinde ortaya çıkmaması özellikle düşük grupta tedavi etkinliğini göstermektedir (Şekil 13).

Takip döneminde düşük (n=8) ve yüksek (n=8) gruplar birbirlerine karşı anlamlı istatistiksel verilere sahipken, akut ve subkronik klozapin tedavisi ve

sonrasında yapılan üç haftalık takip ölçümlerinde bu anlamlı farkın ortadan kalktığı gösterilmiştir (Şekil 14).

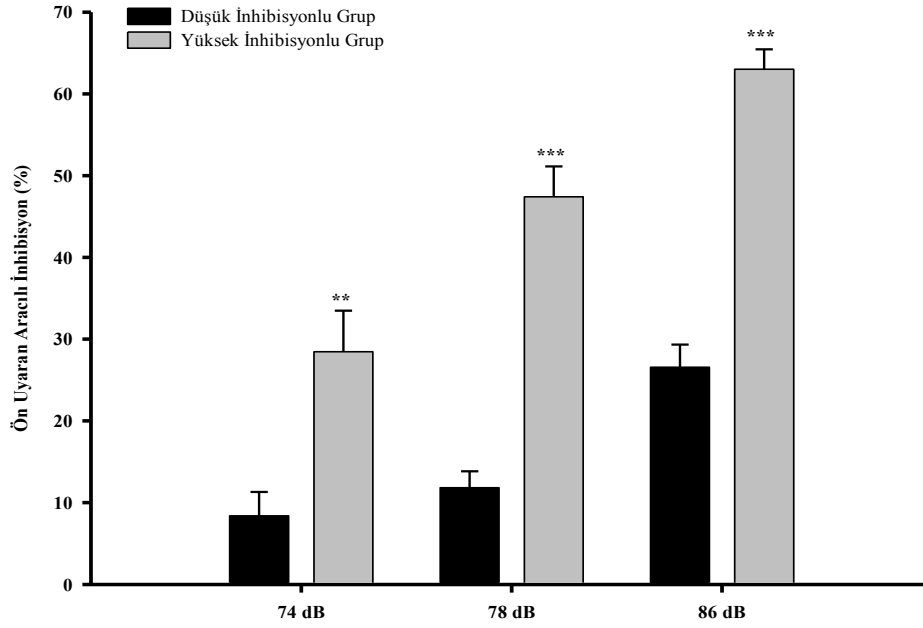


Şekil 14: Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon değerlerine göre yüksek ve düşük inhibisyonlu olarak gruplandırılan sıçanlarda akut ve subkronik (8 gün) klozapin uygulamasından sonra haftalık takip ölçümleri yapıldı. Her iki grupta ÖUAİ değerleri 74 dB, 78 dB ve 86 dB de test edilerek ortalaması alındı. *** p<0,001 düşük ve yüksek grup ortalaması değerleri arasındaki istatistiksel anlamlılığı, ### p<0,001 düşük grupta 15. haftaya göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir. CLZ kısaltması klozapini ifade etmektedir.

4.2. Wistar Albino Sıçanlara Ait Deneysel Bulgular

4.2.1. Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon Değerlerine Göre Gruplandırma

Doğumdan sonra 8 haftalık olan sıçanların (n=30) bazal ÖUAİ yanıtları ölçülerek doğal bir şizofreni modeli olarak kabul edilen düşük-yüksek oluşturuldu. Ölçümler Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon ölçüm cihazı ile yapıldı ve ölçümlere ait inhibisyon yanıtları değerlendirildiğinde, sıçanların istatistiksel olarak düşük inhibisyonlu (n=10) ve yüksek inhibisyonlu (n=10) gruplara ayrıldığı gözlemlendi (Şekil 15).

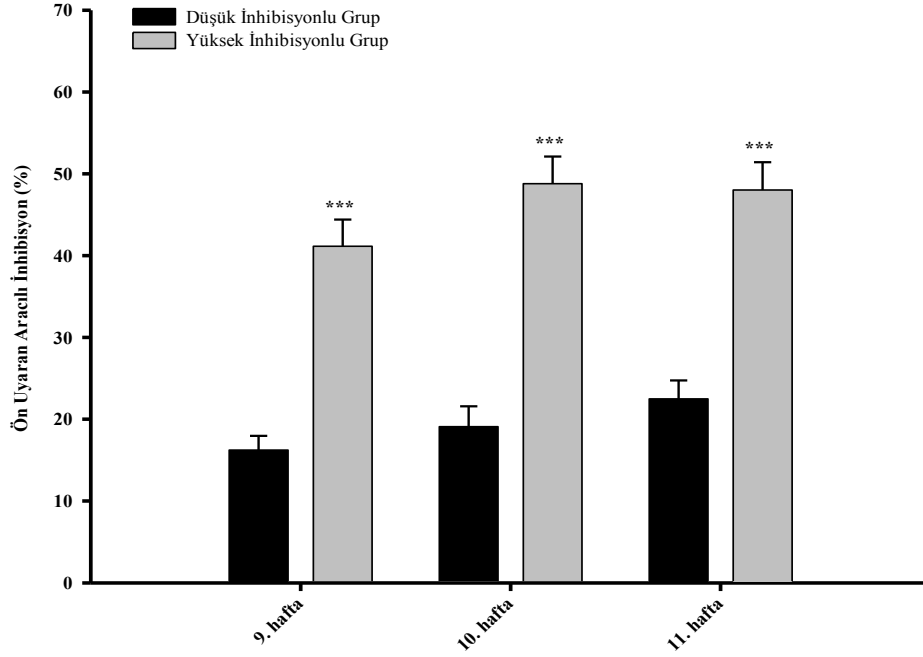


Şekil 15: Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon değerlerine göre sıçanların yüksek ve düşük inhibisyonlu olarak gruplandırılması. Her iki grupta ÖUAİ değerleri 74 dB, 78 dB ve 86 dB’de test edildi. ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ düşük ve yüksek gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

Sonuçlar, sıçanların dışarıdan hiçbir müdahale olmaksızın bireysel olarak ÖUAİ yanıtlarında farklılıklar olduğunu ve bu farklılıklara göre düşük-yüksek grupların belirlenebildiğini göstermektedir (Şekil 15).

4.2.2. Düşük ve Yüksek İnhibisyonlu Grupların Bazal ÖUAİ Takipleri

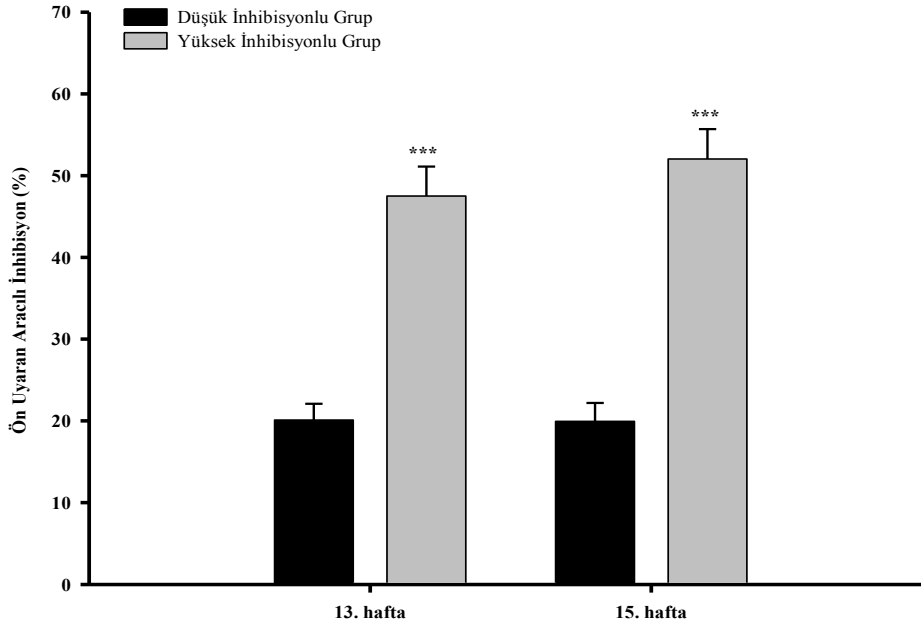
Düşük ($n=10$) ve yüksek ($n=10$) inhibisyonlu olarak gruplara ayrılan sıçanların ÖUAİ ölçümleri 8. hafta bazal ölçümden sonra birer hafta ara ile üç hafta arka arkaya aynı saatte olacak şekilde takip ölçümleri alınmıştır.



Şekil 16: Ön Uyararı Araçlı İnhibisyon değerlerine göre yüksek ve düşük inhibisyonlu olarak gruplandırılan sıçanların birer hafta ara ile takip ölçümleri alındı. Her iki grupta ÖUAİ değerleri 74 dB, 78 dB ve 86 dB’de test edilerek ortalaması alındı. *** $p<0,001$ düşük ve yüksek gruplara ait ortalama değerler arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

Haftalık alınan takip ölçümlerinin her birinde düşük ve yüksek inhibisyonlu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu görülmektedir (Şekil 16).

Düşük (n=10) ve yüksek (n=10) inhibisyonlu gruplarda ÖUAİ yanıtlarının zamana bağlı takibi için 11. hafta ölçümünden sonra iki hafta ara ile arka arkaya 74 dB, 78 dB ve 86 dB’de iki ölçüm daha alındı.



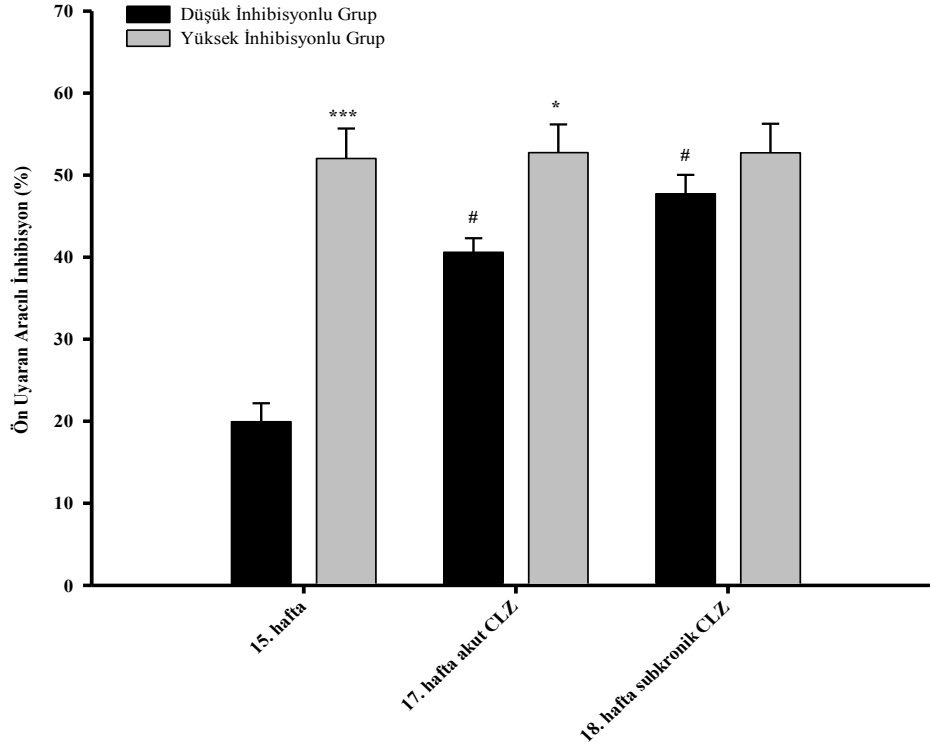
Şekil 17: Ön Uyararı Aracı İnhibisyon değerlerine göre yüksek ve düşük inhibisyonlu olarak gruplandırılan sıçanların iki haftada bir takip ölçümleri alındı. Her iki grupta ÖUAI değerleri 74 dB, 78 dB ve 86 dB’de test edilerek ortalaması alındı. *** $p < 0,001$ düşük ve yüksek gruplara ait ortalama değerler arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

Düşük ve yüksek inhibisyonlu olarak gruplandırılan sıçanların bazal ölçümlerinden sonra zamansal takip amaçlı olarak alınan ölçümlerin Sprague Dawley sıçanlardaki sonuçlara benzerlik göstermekte olduğu, önceki haftalarda alınmış ölçümlerle uyumlu ve iki grup arasındaki anlamlı farklılığın zaman ile değişmediği görülmüştür. Wistar Albino türünde elde edilen sonuçlara göre de, erken dönemde tespit edilmiş olan hastalık ile olan ilişkilerinin ilerleyen zamanlarda da devam ettiği ve halen hastalık ile ilişkili bireyler olduğunu göstermektedir (Şekil 17).

4.2.3. Düşük ve Yüksek İnhibisyonlu Grupların Akut ve Subkronik Klozapin Tedavisine Yanıtları

Bu grupta yer alan sıçanlarda da bir önceki grupta olduğu gibi 8 haftalık süre boyunca dışardan hiçbir müdahale olmadan takip ölçümleri alındıktan sonra düşük ($n=10$) ve yüksek ($n=10$) inhibisyonlu gruplarda akut ve subkronik (8 gün) 5 mg/kg dozunda klozapin (i.p) enjekte edildi. 8 gün süre ile yapılan klozapin enjeksiyonları

birbirini takip eden 8 gün boyunca aynı saatlerde yapıldı. Akut ve subkronik klozapin uygulamasından sonra düşük ve yüksek grubun ilaca karşı yanıtlarını incelemek için 74 dB, 78 dB ve 86 dB’de ölçümler alındı.

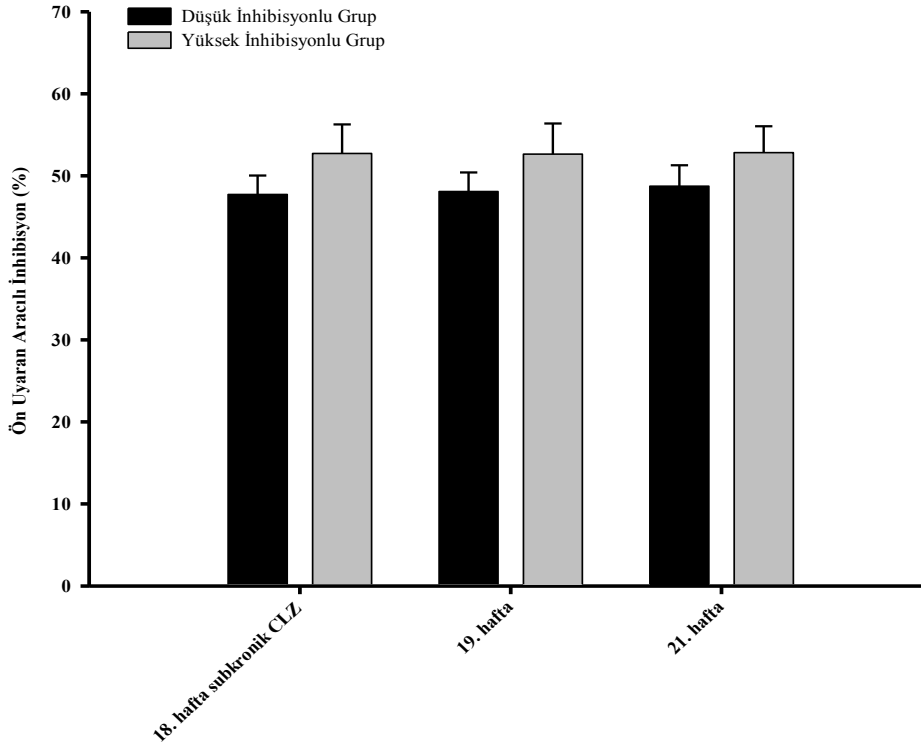


Şekil 18: Ön Uyarıcı Araçlı İnhibisyon değerlerine göre yüksek ve düşük inhibisyonlu olarak gruplandırılan sıçanların takip ölçümlerini takiben, akut ve subkronik (8 gün) klozapin uygulaması yanıtı için ölçümler alındı. Her iki grupta ÖUAİ değerleri 74 dB, 78 dB ve 86 dB’de test edilerek ortalaması alındı. * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$ düşük ve yüksek gruplara ait ortalama değerler arasındaki istatistiksel anlamlılığı ve # $p < 0.05$ düşük grupta 15. haftaya göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir. CLZ kısaltması klozapini ifade etmektedir.

Düşük ve yüksek inhibisyonlu sıçanların 15. haftaya kadar takip ölçümlerinden sonra yapılmış olan akut ve subkronik klozapin uygulamasına vermiş oldukları yanıtlar istatistiksel olarak incelenmiştir. 74 dB, 78dB ve 86 dB de düşük inhibisyonlu grubun ÖUAİ yanıtlarının yüksek inhibisyonlu gruba yaklaştığı gözlemlenirken, yüksek inhibisyonlu grupta enjeksiyonlar sonrası alınan ölçümlerde neredeyse değişiklik olmamıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlılığın 17. haftada akut klozapin uygulamasında azalarak devam ettiği ancak 18. haftada subkronik enjeksiyon sonrasında bu anlamlılığın ortadan kalktığı görülmektedir (Şekil 18).

4.2.4. Düşük ve Yüksek İnhibisyonlu Grupların Akut ve Subkronik Klozapin Tedavisinden Sonra Takipleri

Akut ve subkronik klozapin enjeksiyonundan sonra hem düşük (n=10) hem de yüksek (n=10) inhibisyonlu grubun 19. hafta ve 21. haftada iki ÖUAİ ölçümü daha alındı.

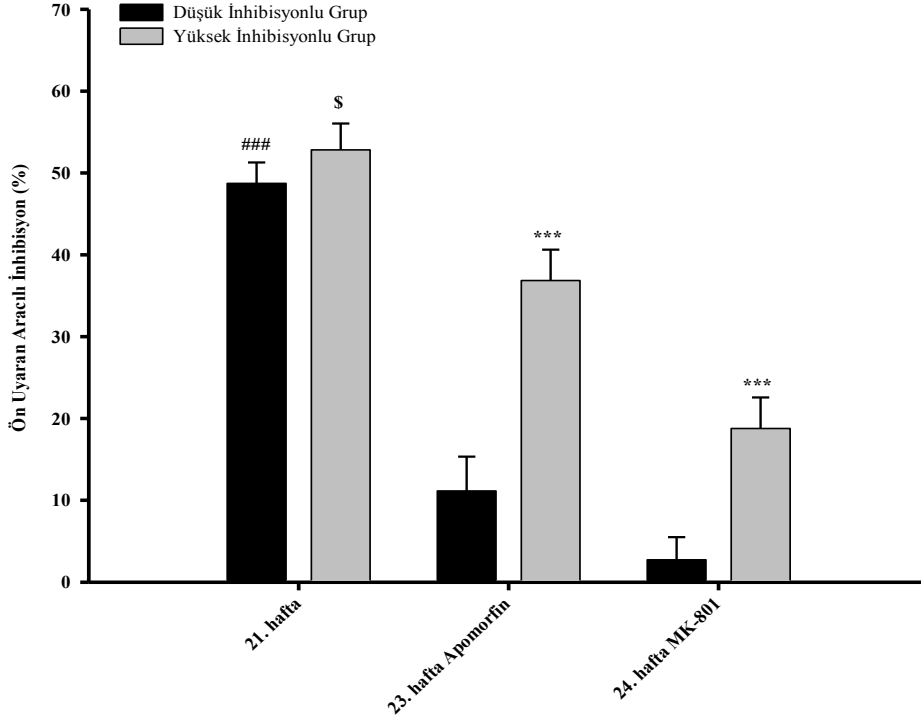


Şekil 19: Ön Uyarın Aracılı İnhibisyon değerlerine göre yüksek ve düşük inhibisyonlu olarak gruplandırılan sıçanlarda akut ve subkronik (8 gün) klozapin uygulamasından sonra takip ölçümleri alındı. Her iki grupta ÖUAİ değerleri 74 dB, 78 dB ve 86 dB’de test edilerek ortalaması alındı. CLZ kısaltması klozapini ifade etmektedir.

Subkronik ilaç uygulamasından sonra alınan her iki ölçümde de düşük inhibisyonlu ve yüksek inhibisyonlu grup arasında herhangi bir istatistiksel anlamlılık ortaya çıkmamıştır. Bu türe ait sıçanlarda da bir önceki türe benzer şekilde yüksek inhibisyonlu grubun ilaç uygulamasına karşı vermiş olduğu yanıtlarda anlamlı bir değişiklik gözlemlenmezken, düşük grupta ilaç uygulamasından sonra inhibisyon yanıtları yüksek gruba yaklaşmış ve tedavi sonrası takip döneminde bu yanıtlar korunmuştur (Şekil 19).

4.2.5. Düşük ve Yüksek İnhibisyonlu Grupların Subkronik Klozapin Tedavi Sonrası Apomorfın ve MK-801'e Karşı Yanıtları

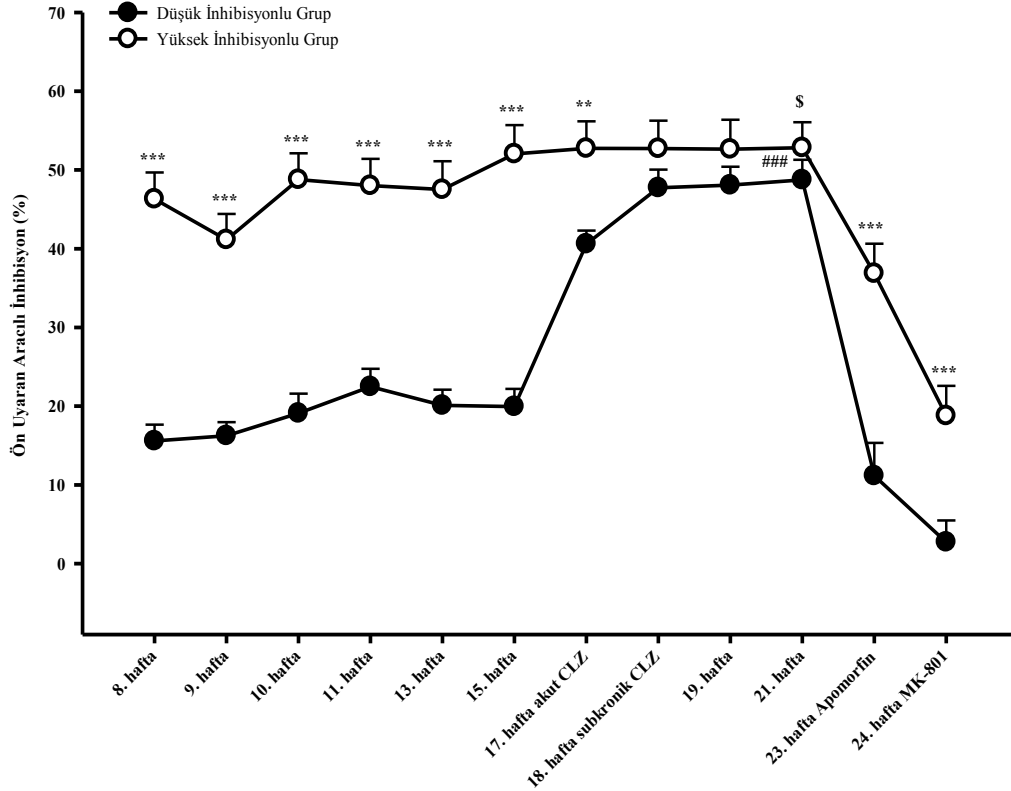
Düşük ve yüksek inhibisyonlu grupların en son 21. haftada alınmış olan ÖUAİ ölçümlerinin ardından birer hafta ara ile birbirini takip eden iki haftada apomorfın 1 mg/kg dozunda ve MK-801 0,1 mg/kg dozunda cilt altına enjekte edildi.



Şekil 20: Ön Uyarın Aracılı İnhibisyon değerlerine göre yüksek ve düşük inhibisyonlu gruplarda apomorfın ve MK-801 uygulamasından sonra ölçümler alındı. Her iki grupta ÖUAİ değerleri 74 dB, 78 dB ve 86 dB’de test edilerek ortalamaları alındı. *** p<0,001 düşük ve yüksek grup ortalama değerler arasındaki istatistiksel anlamlılığı, ### p<0.001 düşük grupta 23. ve 24. haftaya göre istatistiksel anlamlılığı, \$ p<0,05 yüksek grupta 23. ve 24. haftaya göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

Apomorfın ve MK-801 enjeksiyonları hem düşük hem de yüksek inhibisyonlu grupların ÖUAİ değerlerini düşürmüştür. Düşük inhibisyonlu grubun klozapin tedavisine vermiş olduğu yanıtı her iki ilaç uygulaması da tersine çevirmiştir. Klozapin uygulamasından sonra düşük ve yüksek grup arasında ortadan kalkan istatistiksel anlamlılık hem apomorfın uygulamasında hem de MK-801 uygulamasında yeniden ortaya çıkmıştır (Şekil 20).

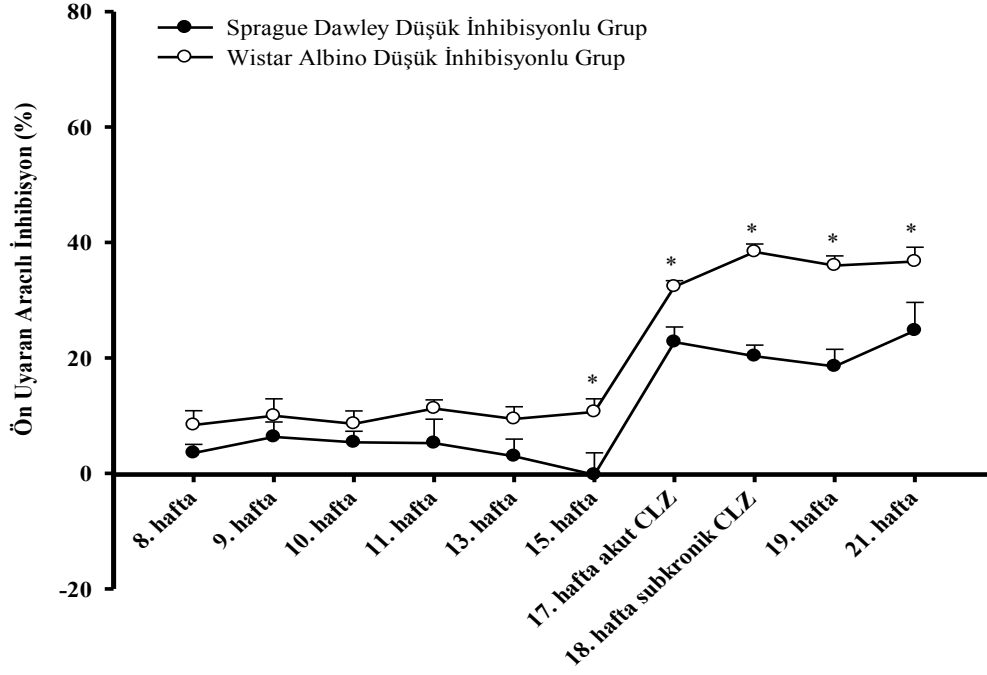
Takip döneminde düşük (n=10) ve yüksek (n=10) inhibisyonlu grupların birbirlerine karşı istatistiksel olarak anlamlı farka sahipken, akut klozapin enjeksiyonundan sonra bu anlamlılık azalmıştır. Subkronik tedavi yapılan takip ölçümlerinde bu anlamlı fark ortadan kalmış ve sonrasında birer hafta ara ile uygulanan apomorfîn ve MK-801 ile tekrardan ortaya çıkmıştır (Şekil 21).



Şekil 21: Ön Uyaran Aracılı İnhibisyon değerlerine göre yüksek ve düşük inhibisyonlu gruplarda apomorfîn ve MK-801 uygulamasından sonra haftalık ölçümler alındı. Her iki grupta ÖUAI değerleri 74 dB, 78 dB ve 86 dB’de test edilerek ortalaması alındı. ** p<0,01, *** p<0,001 düşük ve yüksek grupların ortalama değerleri arasındaki, \$\$\$ p<0,001 düşük grupta ve \$ p<0,05 yüksek grupta 23. ve 24. haftaya göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir. CLZ kısaltması klozapini ifade etmektedir.

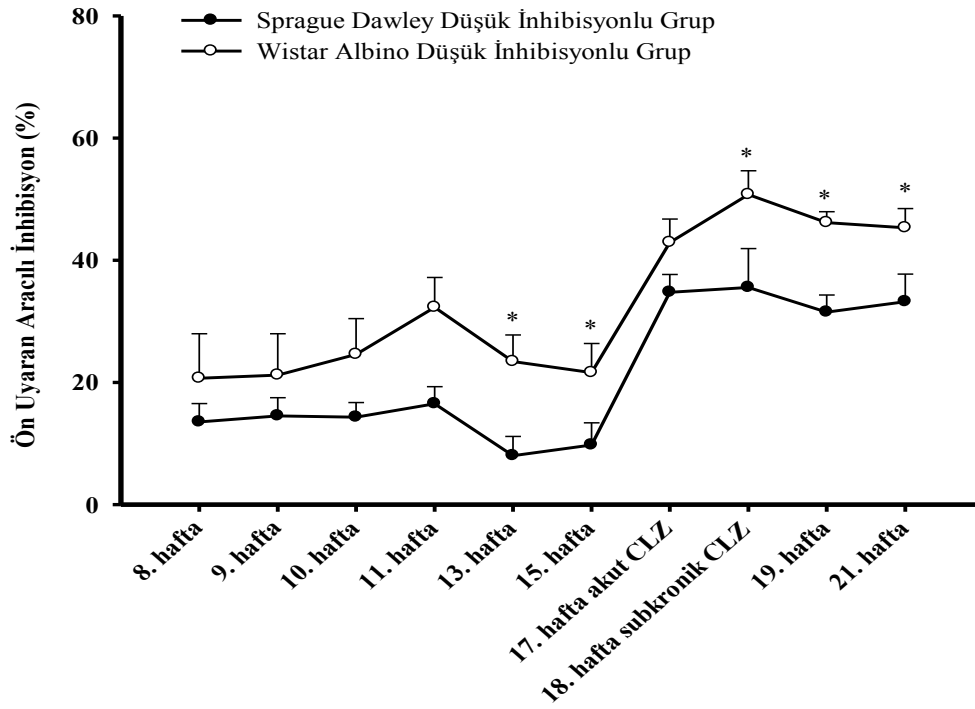
4.3. Sprague Dawley ve Wistar Albino Sıçanlarda Düşük ve Yüksek İnhibisyonlu Grupların ÖUAI Yanıtlarının Karşılaştırılması

Sprague Dawley ve Wistar Albino sıçanlar için 74 dB, 78 dB ve 86 dB için alınmış olan ÖUAI değerleri düşük ve yüksek inhibisyonlu gruplarda türler arasında değerlendirildi.



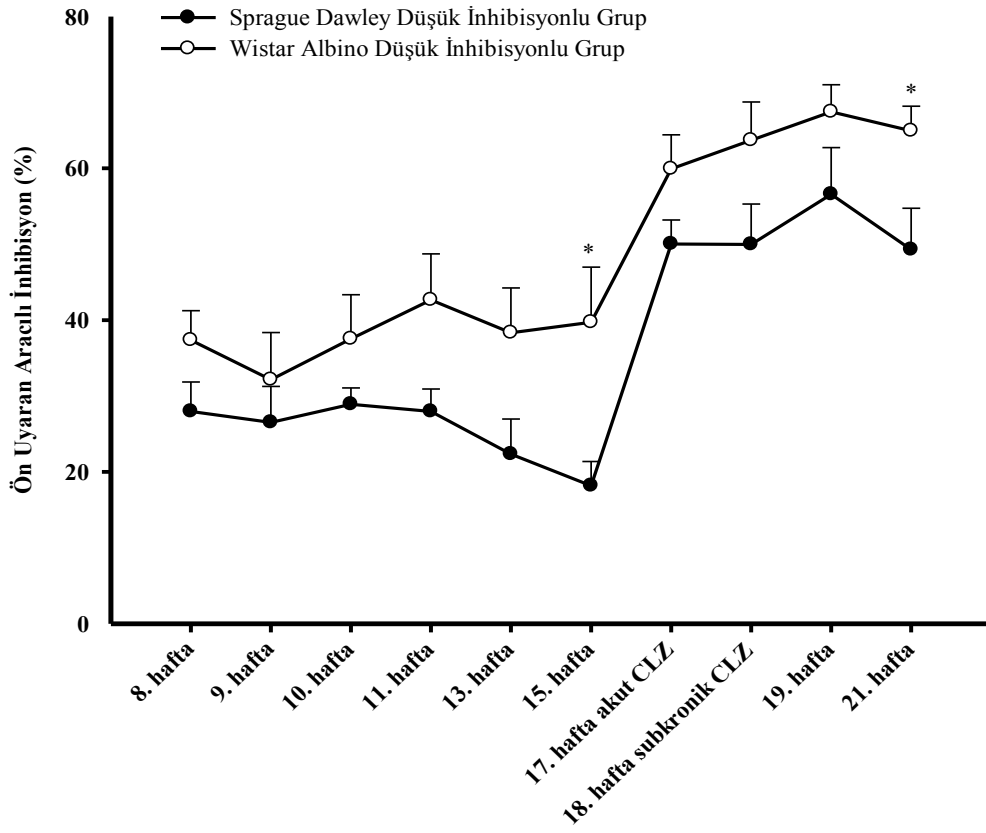
Şekil 22: 74 dB’de Sprague Dawley ve Wistar Albino sıçanlarda düşük inhibisyonlu sıçanlara ait Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon ölçüm değerleri, * $p < 0,05$ düşük inhibisyonlu Sprague Dawley ve Wistar Albino sıçanlar arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

74 dB’de alınan ölçümlere göre düşük inhibisyonlu Sprague Dawley ve Wistar Albino sıçanlarda 15., 17., 18., 19. ve 21. haftalara ait ÖUAİ ölçümlerinde türler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görülmüştür (Şekil 22).



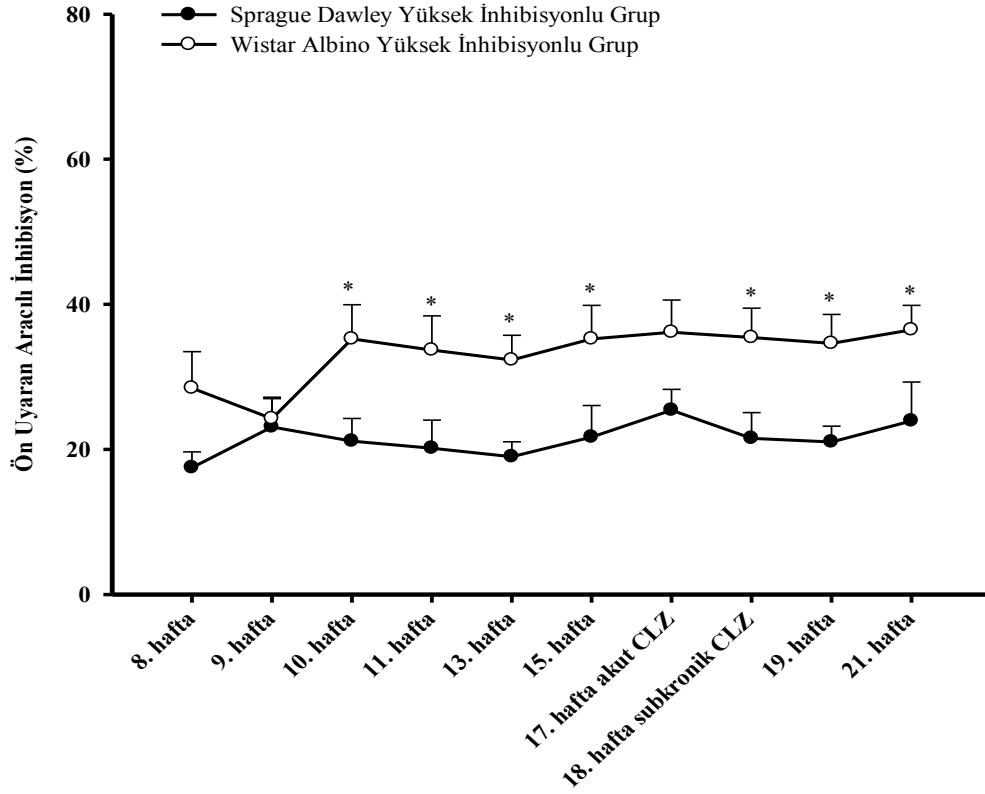
Şekil 23: 78 dB’de Sprague Dawley ve Wistar Albino sıçanlarda düşük inhibisyonlu sıçanlara ait Ön Uyarıcı Araçlı İnhibisyon ölçüm değerleri, * $p < 0,05$ düşük inhibisyonlu Sprague Dawley ve Wistar Albino sıçanlar arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

78 dB’de alınan ölçümlere göre düşük inhibisyonlu Sprague Dawley ve Wistar Albino sıçanlarda 13., 15., 18., 19. ve 21. haftalara ait ÖUAİ ölçümlerinde türler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görülmüştür (Şekil 23).



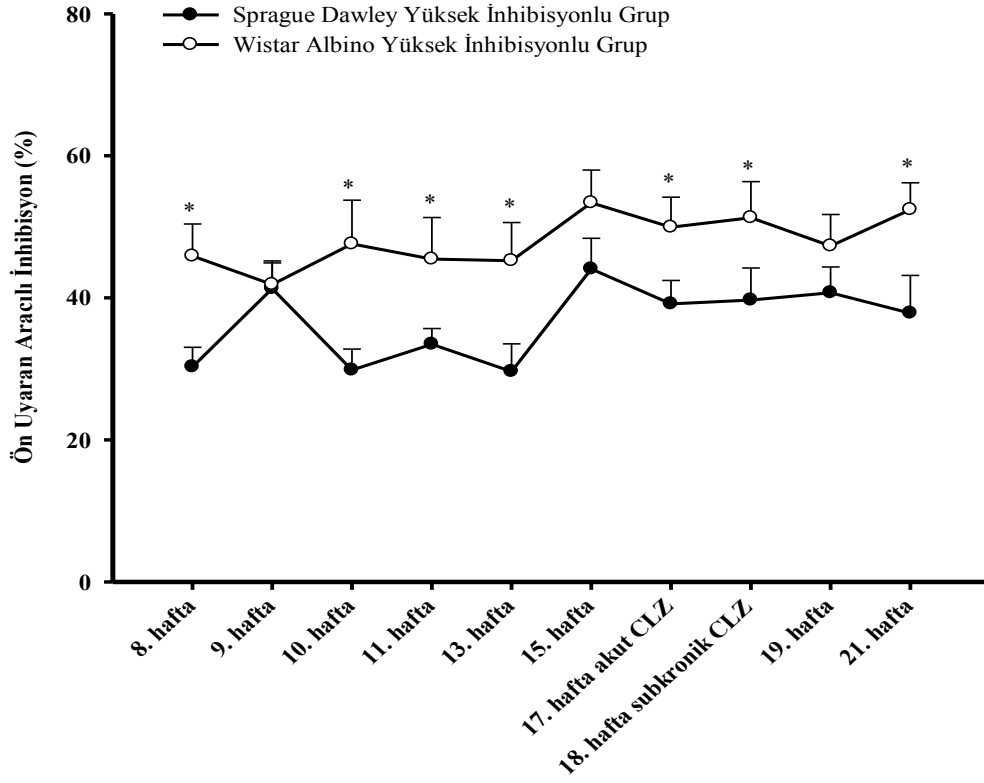
Şekil 24: 86 dB’de Sprague Dawley ve Wistar Albino sıçanlarda düşük inhibisyonlu sıçanlara ait Ön Uyarıcı İnhibisyon ölçüm değerleri, * $p < 0,05$ düşük inhibisyonlu Sprague Dawley ve Wistar Albino sıçanlar arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

86 dB’de alınan ölçümlere göre düşük inhibisyonlu Sprague Dawley ve Wistar Albino sıçanlarda 15. ve 21. haftalara ait ÖUAİ ölçümlerinde türler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görülmüştür (Şekil 24).



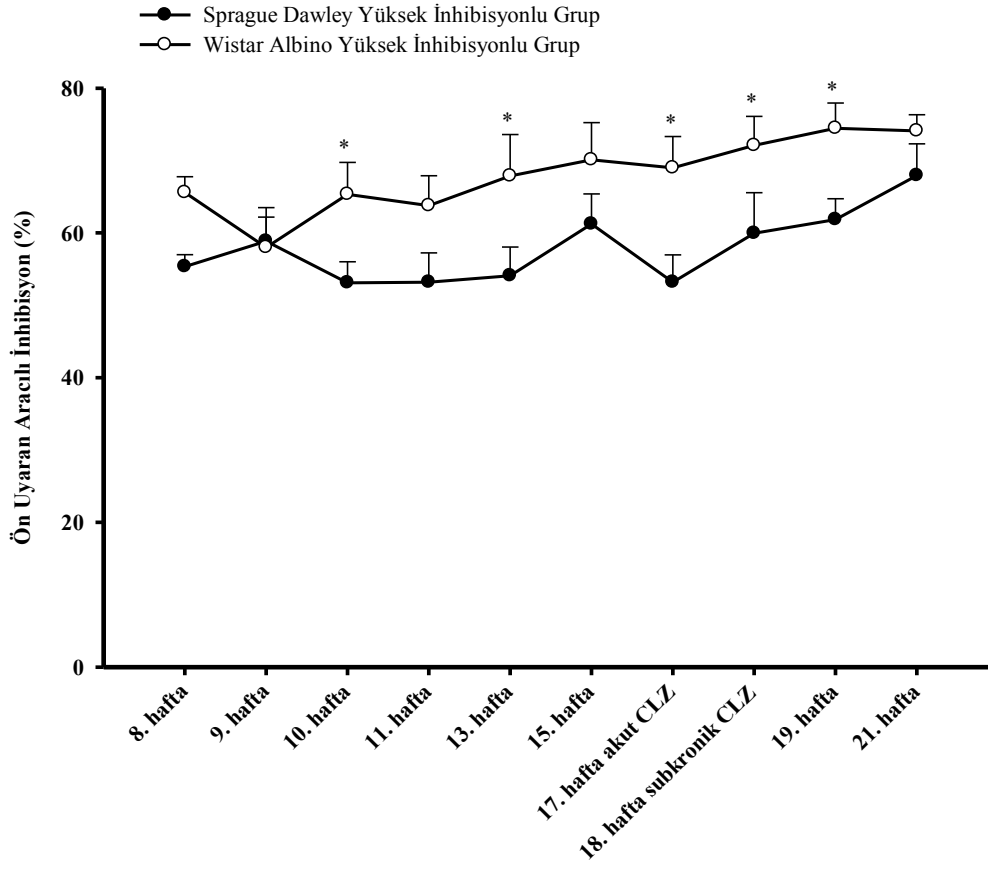
Şekil 25: 74 dB’de Sprague Dawley ve Wistar Albino sıçanlarda yüksek inhibisyonlu sıçanlara ait Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon ölçüm değerleri, * $p < 0,05$ yüksek inhibisyonlu Sprague Dawley ve Wistar Albino sıçanlar arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

74 dB’de alınan ölçümlere göre yüksek inhibisyonlu Sprague Dawley ve Wistar Albino sıçanlarda 10., 11., 13., 15., 18., 19. ve 21. haftalara ait ÖUAI ölçümlerinde türler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görülmüştür (Şekil 25).



Şekil 26: 78 dB’de Sprague Dawley ve Wistar Albino sıçanlarda yüksek inhibisyonlu sıçanlara ait Ön Uyarıcı İnhibisyon ölçüm değerleri, * $p < 0,05$ yüksek inhibisyonlu Sprague Dawley ve Wistar Albino sıçanlar arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

78 dB’de alınan ölçümlere göre yüksek inhibisyonlu Sprague Dawley ve Wistar Albino sıçanlarda 8., 10., 11., 13., 17., 18., ve 21. haftalara ait ÖUAI ölçümlerinde türler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görülmüştür (Şekil 26).



Şekil 27: 86 dB’de Sprague Dawley ve Wistar Albino sıçanlarda yüksek inhibisyonlu sıçanlara ait Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon ölçüm değerleri, * $p < 0,05$ yüksek inhibisyonlu Sprague Dawley ve Wistar Albino sıçanlar arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

86 dB’de alınan ölçümlere göre yüksek inhibisyonlu Sprague Dawley ve Wistar Albino sıçanlarda 10., 13., 17., 18., ve 19. haftalara ait ÖUAİ ölçümlerinde türler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görülmüştür (Şekil 27).

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamızda ergenlik dönemine gelmiş deney hayvanlarının ön uyarıcı aracılı inhibisyon değerleri 15 hafta boyunca detaylı şekilde incelenmiştir. Bazal ÖUAİ değerlerine göre yüksek ve düşük grup ayrımı yapılmış, düşük grubun şizofreniye yatkın olduğu hipotezi ile iki grup arasındaki farklılıklar, ilaç tedavilerinin de bulunduğu zamansal takiplerle irdelenmiştir. Çalışmamız ergenlik öncesi bazal ÖUAİ ölçümüyle hastalığa yakalanma ihtimali bulunan bireylerin tespit edilebildiğini ve özellikle bu grupta yapılan antipsikotik tedavilerin iyileşme sağladığını göstermiştir. Deneysel sonuçlardan elde ettiğimiz bulgular ile özellikle riskli grubun zamana bağlı olarak yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde hastalık ile karşı karşıya kalabileceği gösterilmiştir.

Duyusal motor süzme fonksiyonu, dışarıdan gelen uyarıların işlenip anlamlı ve doğru olarak cevap verilmesi olarak değerlendirilmektedir. Bu fonksiyonun, şizofreni hastalarında bozulduğu bilinmektedir. Sağlıklı bireylerdeki, sağlıklı duysal motor süzme fonksiyonu ile dışarıdan gelen uyarılara anlamlı yanıtlar oluşturmakta, şizofreni hastalığının varlığında ise bu fonksiyonda var olan bozukluk nedeniyle dışarıdan gelen uyarılara anlamsız yanıtlarla karşılaşmaktadır. Şizofrenide bozukluğundan söz edilen duysal motor süzme fonksiyonunun ön uyarıcı aracılı inhibisyonunda meydana gelen bozuklukla olan ilişkisine yönelik literatürde çok sayıda çalışma yer almaktadır (Gould ve Gottedman, 2006; Ishii ve ark.,2012; Uzbay, 2005;).

Ön uyarıcı aracılı inhibisyon ölçümü ile şizofreni hastalığında görülen hem pozitif belirtiler hem de bilişsel belirtiler modellenmektedir. Yaygın olarak dopaminerjik agonistler (apomorfın, amfetamin gibi), NMDA antagonistleri (fensiklidin, MK801 gibi), serotonerjik agonistler (8-OH-DPAT gibi) ve kolinerjik muskarinik antagonistler (skopolamin gibi) gibi ilaçların kullanılmasıyla modellenmenin yapılmasının yanı sıra genetik hayvan modellerinde ve lezyon (belirli beyin bölgelerinde) meydana getirerek de şizofreni modeli oluşturulabilmektedir. Daha yaygın kullanılan ilaç ve kimyasal madde kullanımımızdır. Ön uyarıcı aracılı inhibisyonun aynı zamanda endofenotipik bir

belirteç olduğunun kabul edilmesinden dolayı, ilaç ve kimyasal madde kullanmadan, genetik veya lezyon modeli oluşturmadan sağlıklı bireylerin olduğu belirli bir popülasyon içerisinde inhibisyon değerleri düşük bireyleri belirlemek ve bunları yüksek değerli bireylerle karşılaştırmak da bir modelleme yöntemidir. Daha önce laboratuvarımızda ve diğer laboratuvarlarda yapılan çalışmalarda, bu iki grup üzerinde birçok ilaç kullanılarak yapılan deneyler sonucunda gruplar arasında farklı ÖUAİ yanıtlar elde edilmiştir (Göktalay ve ark., 2014; Kayır ve ark., 2010; Kayır ve ark., 2011; Oral, 2013; Uslu, 2013). Bu bulgular düşük-yüksek modelinin şizofreni modeli olarak kullanılabilirliği açısından önemli kanıtlar sunmaktadır.

Şizofreni ile ilgili özellikle son yıllarda önem kazanan hipotezlerden biri de nörogelişimsel hipotezdir. Bu hipoteze göre, şizofreni etiyolojisi, beyinde ergenlik döneminden yetişkinlik döneme geçmeden önce başlayan hem genetik hem de çevresel faktörlerin neden olduğu patolojik süreçleri içermektedir (Rapoport ve ark., 2005). Bu faktörlerin etkisinden kaynaklı ergenlik ve genç erişkinlik döneminde patolojik nöronal aktivasyonun varlığı ve bu aktivasyonun negatif, pozitif veya her iki semptomun da ortaya çıkmasına neden olduğu gösterilmiştir (Brown ve ark., 2004; Fathemi, 2005; Krapelin, 1893;). Erken yaşlarda beyin gelişimine ilişkin bozuklukların varlığı, ilerleyen yaşlarda hastalığın ortaya çıkmasının muhtemel olduğunu işaret etmektedir (Altamura ve ark., 2014). Hem şizofreni, hem de nörogelişimsel bozukluklar erken yaşlarda başlamaktadır ve işlevselliği önemli derecede bozmaktadır. Nörogelişimsel bozukluklarla şizofreni arasındaki ortak belirtiler arasında; sosyal uyum güçlüğü, dezorganizasyon, bilişsel işlevlerde bozukluk gösterilmektedir (Paula-Pérez, 2012). Hamilelik sırasında erken nörogelişimi etkileyen ve şizofreni için belirlenmiş bazı risk faktörleri bulunmaktadır. Bunlar arasında anne stresi, anne enfeksiyonu, beslenme yetersizliği, intrauterin gelişme geriliği ve hamilelik ve doğum komplikasyonları yer almaktadır (Brown, 2012; Khandaker ve ark., 2012; Khashan ve ark., 2008; McGrath ve ark., 2010). Deneysel hayvan çalışmaları da çevresel risk faktörleri ile olan nedenselliği ortaya koymak için yeni yaklaşımlar sunmaktadır. Epidemiyolojik bulguları destekleyen bu tür araştırmalar literatürde artış göstermektedir. Bunlar arasında enfeksiyon çalışmaları, doğum öncesi maternal enflamasyonun yanı sıra doğum sonrası karşılaşılan stres ve bunların şizofreni

yönlerini modelleyen davranışsal ve nörobiyolojik değişkenler üzerindeki etkileri bulunmaktadır (Giovanoli ve ark., 2013; Knuesel ve ark., 2014; Meyer ve Feldon, 2010).

Çalışmamızda, doğumdan sonraki 8. haftada her iki türden sıçanlar bazal inhibisyon değerlerine göre ‘düşük inhibisyonlu’ ve ‘yüksek inhibisyonlu’ olacak şekilde istatistiksel olarak anlamlı gruplara ayrıldı. Düşük inhibisyonlu olarak adlandırılan grup şizofreni hastalığında gözlemlenen patolojiyi, yüksek inhibisyonlu olarak adlandırılan grup ise şizofreni hastalığının olmadığını temsil etmektedir. Sıçanların doğumdan sonraki 8. haftadan yaklaşık olarak ergenlik döneminin sonlarına denk gelen 15. haftaya kadar takip ölçümleri alınmıştır. Düşük inhibisyonlu grup ve yüksek inhibisyonlu grupta takip ölçümleri süresince ÖUAİ değerleri arasındaki anlamlı farklılığın devam ettiği görülmüştür. Deney hayvanlarının yaşam döngüleri göz önüne alındığında 8. hafta ergenlik öncesi dönemi işaret etmektedir. 8. haftadan sonra alınan takip ölçümleri ise ergenlik döneminin tamamını ve yetişkinliğin başlangıcına kadar olan süreyi kapsamaktadır. Deney başlangıcında hastalık grubunda kabul edilen grupta hastalığa olan yatkınlığın ergenlik dönemi öncesi başladığı ve risk durumunun yetişkinlik dönemine kadar devam ettiği gösterilmiştir. Hastalığın olmadığı grupta ise ÖUAİ ölçümlerinde herhangi bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Düşük inhibisyonlu grupta elde edilen bulgular, ergenlik öncesinde başlayan bozukluğun, ergenlik dönemi ve yetişkinliğe geçiş sürecinde paralellik olduğunu göstermektedir. Ergenlik dönemini takiben akut ve subkronik olarak uygulanmış olan atipik antipsikotiklerin başında gelen ve özellikle tedaviye direnç kazanmış, diğer ilaç tedavilerine yanıt alınmadığı şizofreni vakalarında etkinliği kanıtlanmış olan klozapin tedavisinde düşük inhibisyonlu grup ve yüksek inhibisyonlu grup arasındaki anlamlı fark ortadan kalkmıştır. Düşük inhibisyonlu grupta klozapin enjeksiyonuna yanıt olarak ÖUAİ değerlerinde artış olduğu gözlemlenirken yüksek inhibisyonlu grup için bu değerlerde neredeyse hiçbir değişiklik olmamıştır. Subkronik ilaç uygulamasını takip eden haftalarda alınan ÖUAİ ölçümlerinde ilaca karşı yanıtta her iki grup için de anlamlı bir farklılık gelişmemiş olup, olumlu ilaç yanıtı devam etmiştir. Çalışmamızdaki belki de en önemli sonuç subkronik antipsikotik tedavisini takiben şizofreniye yatkınlık olarak yorumladığımız grubun

tedavi olması ve bunun uzun süre devam etmiş olmasıdır. Akut klozapin tedavisine olumlu yanıt alınmış ve subkronik tedaviden sonra da olumlu yanıtın yani tedavinin etkinliğinin 3 haftalık süre devam ettiği gözlemlenmiştir. Sıçanların yaşam döngüleri göz önünde bulundurulduğunda, tedavi etkililiğinin devam ettiği 3 haftalık süre, o yaş aralığında insanların yaşam süreleri ile kıyaslandığında yaklaşık olarak 24 ay/2 yıla tekabül ettiğinden dolayı bu sonuç çok önemli bulunmuştur. Klozapinin sıçanlarda beyin ve serumda eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık olarak 1.5-1.6 saat olduğu tahmin edilmektedir (Baldessarini ve ark., 1993; Kontkanen ve ark., 2002). Bu süre göz önünde bulundurulduğunda subkronik klozapin tedavisini takip eden 3 hafta boyunca devam eden tedavi etkinliği dikkat çekicidir. Aynı zamanda ön uyarıcı aracılı inhibisyon modelinin desteklediği, şizofrenide karşımıza çıkan pozitif ve bilişsel semptomların klozapin ile tedavi edilmiş olması da literatürle uyumludur. Tedavi edilmiş hayvanlarda farklı koşullar olduğundan sonucun ne olacağını görmek ve oluşturulan deneysel modelin uygulanabilirliğini ortaya koymak için Wistar Albino türü sıçanların yer aldığı deney gruplarında, ilaç sonrası takip ölçümlerinden sonra her iki gruba da birer hafta ara ile apomorfine ve MK-801 enjeksiyonu yapılmıştır. Her iki ajan da deney hayvanlarında deneysel ÖUAİ bozukluğu oluşturularak şizofreni modeli meydana getirmektedir. Enjeksiyonlar sonrası yapılan ÖUAİ testlerinde, düşük ve yüksek inhibisyonlu grupların yanıtlarında azalma olmuş ve grupların arasında yeniden anlamlı bir fark ortaya çıkmıştır. Atipik antipsikotik tedavisi ile tedavi olan grubun apomorfine ve MK-801 uygulamasından sonra hastalıkla uyumlu olarak ÖUAİ bozukluğunun geri dönmesi, deneysel modelimizin tutarlılığını ve hastalıkla olan ilişkisinin kuvvetli olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda ÖUAİ ölçümleri iki Sprague Dawley ve Wistar Albino olmak üzere iki farklı türden sıçanlar için alınmıştır. Türleri kendi içlerinde değerlendirdiğimizde bazal, takip ve klozapin tedavilerine karşı yanıtlarına ait ölçümler benzerlik göstermektedir. Ancak türleri birbiri ile karşılaştırdığımızda, 74 dB, 78 dB ve 86 dB'deki ÖUAİ değerleri farklılık göstermektedir. Bu bulgunun, türler arasındaki genetik farklılık ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Deneysel çalışmalarımızın dayandığı hipotezimiz için hastalığın belirtilerinin ergenlik öncesi dönemde varlığı, tedavi planı ve risk grubunun

belirlenmesi yüksek önem taşımaktadır. Hastalığın yüksek oranda 15 ila 25 yaş aralığında ve ortalama 23,3 yaş olarak ergenlikten sonraki erişkinlik döneminde ortaya çıktığı bilinmektedir. Çalışmalarımız sonunda elde ettiğimiz veriler hastalığın ergenlik dönemi öncesi belirtilerin ortaya çıktığını ve bu belirtileri taşıyan bireylerin ilerleyen yaşlarda hastalığın belirtilerini halen taşıdıklarını ve hasta grubunda yer alabileceklerini göstermektedir. Çocukluktan ergenliğe geçiş sürecinde, erken dönemde bulguların varlığı hastalığın nörogelişimsel olarak çocukluk ve hatta doğumdan önceki dönemde temellerinin atıldığını desteklemektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızdan elde edilen bulgular, ÖUAİ'deki bozukluğun yaş değişkenine bağlı olarak erken dönemde tespit edildiğini, şizofreni hastalığı açısından riskli grupların belirlenebildiğini ve bu grupların tedaviye olumlu yanıtlar verdiğini göstermektedir. Ayrıca deneysel modelimizin, nörogelişimsel olarak hastalığın varlığı veya riskli grupların önceden belirlenebilmesi, hastalığın varlığının düşünüldüğü gruplarda yaşa bağlı olarak takip edilebilmesi ve belirli yaş aralıklarında uygulanacak olan antipsikotik ilaç tedavilerine karşı alınacak yanıtların incelenebilmesi konusunda literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

6. KAYNAKLAR

Abi-Dargham A, Mawlawi O, Lombardo I et al (2002) Prefrontal dopamine D1 receptors and working memory in schizophrenia. *The Journal of Neuroscience* 22(9):3708-19.

Ackenheil M (1989) Clozapine-pharmacokinetic investigations and biochemical effects in man. *Psychopharmacology* 99 Suppl:S32-S37.

Al-Amin HA, Weinberger DR, Lipska BK (2000) Exaggerated MK-801-induced motor hyperactivity in rats with the neonatal lesion of the ventral hippocampus. *Behavioural Pharmacology* 11(3-4): 269-78.

Al-Amin HA, Weinberger DR, Lipska BK (2001) Delayed onset of enhanced MK-801-induced motor hyperactivity after neonatal lesions of the rat ventral hippocampus. *Biological Psychiatry* 49(6):528-39.

Altamura AC, Buoli M, Pozzoli S (2014) Role of immunological factors in the pathophysiology and diagnosis of bipolar disorder: comparison with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 68(1):21-36.

Amitai N, Markou A (2009) Increased impulsivity and disrupted attention induced by repeated phencyclidine are not attenuated by chronic quetiapine treatment. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 93(3):248-57.

Augusto E, Matos M, Sevigny J et al (2013) Ecto-5'-nucleotidase (CD73)-mediated formation of adenosine is critical for the striatal adenosine A2A receptor functions. *The Journal of Neuroscience* 33(28):11390-9.

Bakshi VP, Geyer MA, Taaid N et al (1995) A comparison of the effects of amphetamine, strychnine and caffeine on prepulse inhibition and latent inhibition. *Behavioural Pharmacology* 6(8):801-809.

Bakshi VP, Swerdlow NR, Braff DL et al (1998) Reversal of isolation rearing-induced deficits in pre-pulse inhibition by seroquel and olanzapine. *Biological Psychiatry* 43(6):436-45.

Bakshi VP, Geyer MA (1999) Ontogeny of isolation rearing-induced deficits in sensorimotor gating in rats. *Physiology and Behavior* 67(3):385-92.

Baldessarini RJ, Centorrino F, Flood JG et al (1993) Tissue concentrations of clozapine and its metabolites in the rat. *Neuropsychopharmacology* 9(2):117-24.

Barak S, Weiner I (2009) Towards an animal model of an antipsychotic drug-resistant cognitive impairment in schizophrenia: scopolamine induces abnormally

persistent latent inhibition, which can be reversed by cognitive enhancers but not by antipsychotic drugs. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 12(2):227-41.

Barkus E, Murray RM (2010) Substance Use in Adolescence and Psychosis: Clarifying the Relationship. *Annual Review of Clinical Psychology* 6:365-89.

Baumeister A, Hawkins M (2004) The serotonin hypothesis of schizophrenia. A historical case study on the heuristic value of theory in clinical neuroscience. *Journal of the History of the Neurosciences* 13(3):277-91.

Becker A, Grecksch G, Berstein H-G et al (1999) Social behaviour in rats lesioned with ibotenic acid in the hippocampus: quantitative and qualitative analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 144(4):333-8.

Becker A, Grecksch G (2000) Social memory is impaired in neonatally ibotenic acid lesioned rats. *Behavioural Brain Research* 109(1):137-40.

Beitchman JH (1985) Childhood schizophrenia: A review and comparison with adult-onset schizophrenia. *The Psychiatry Clinics of North America* 8(4):793-814.

Bell RQ (1992) Multiple-risk cohorts and segmenting risk as solutions to the problem of false positives in risk for the major psychoses. *Psychiatry* 55(4): 370-81.

Bendall S, Jackson HJ, Hulbert CA et al (2008) Childhood trauma and psychotic disorders: A systematic, critical review of the evidence. *Schizophrenia Bulletin* 34(3):568-79.

Binbay T, Ulaş H, Elbi H ve ark. (2011) Türkiye’de psikoz epidemiyolojisi: Yaygınlık tahminleri ve başvuru oranları üzerine sistematik bir gözden geçirme. *Türk Psikiyatri Dergisi* 22(1):40-52.

Black MD, Lister S, Hitchcock JM et al (1998) Neonatal hippocampal lesion model of schizophrenia in rats: sex differences and persistence of effects into maturity. *Drug Development Research* 43:206-213.

Bourque F, van der Ven E, Malla A (2011) A meta-analysis of the risk for psychotic disorders among first- and second-generation immigrants. *Psychological Medicine* 41(5): 897-910.

Boyce N, Walker Z (2008) Late onset schizophrenia and very late onset schizophrenia-like psychosis. *Psychiatry* 7(11):463-466.

Brake WG, Sullivan RM, Flores G et al (1999) Neonatal ventral hippocampal lesions attenuate the nucleus accumbens dopamine response to stress: an electrochemical study in the adult rat. *Brain Research* 831(1-2):25-32.

Breier A, Buchanan RW, Kirkpatrick B et al (1994) Effect of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry* 151(1):20-6.

Brown AS, Begg MD, Gravenstein S et al (2004) Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 61(8):774-780.

Brown AS (2012) Epidemiologic studies of exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia and autism. *Developmental Neurobiology* 72(10):1272-6.

Carpenter WT, Conley RR, Buchanan RW et al (1995) Patient response and resource management: another view of clozapine treatment of schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry* 152(6):827-32.

Castle DJ, Howard R (1992) What do we know about the etiology of late onset schizophrenia? *European Psychiatry* 7:99-108.

Cervantes AN, Rabins PV, Slavney PR (2006) Onset of Schizophrenia at Age 100. *Psychosomatics* 47(4):356-9.

Chambers RA, Moore JM, McEvoy JP et al (1996) Cognitive effects of neonatal hippocampal lesions in rat model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 15(6):587-94.

Chen JF, Lee CF, Chern YJ (2014) Adenosine Receptor Neurobiology: Overview. *International Review of Neurobiology* 119:1-49.

Ciampi L (1980) The natural history of schizophrenia in the long term. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 136:413-20.

Claghorn J, Honigfeld G, Abuzzahab FS et al (1987) The risks and benefits of clozapine versus chlorpromazine. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 7(6):377-84.

Cohen BD, Rosenbaum G, Luby ED et al (1962) Comparison of phencyclidine hydrochloride (Sernyl) with other drugs. Simulation of schizophrenic performance with phencyclidine hydrochloride (Sernyl), lysergic acid diethylamide (LSD-25), and amobarbital (Amytal) sodium; II. Symbolic and sequential thinking. *Archives of General Psychiatry* 6:395-401.

Cornblatt B, Lencz T, Obuchowski M (2002) The schizophrenia prodrome: Treatment and highrisk perspectives. *Schizophr Research* 54(1-2):177-86.

Cornblatt BA, Lencz T, Smith CW et al (2003) The schizophrenia prodrome revisited: a neurodevelopmental perspective. *Schizophrenia Bulletin* 29(4):633-51.

Cosgrove J, Newell TG (1991) Recovery of neuropsychological functions during reduction in use of phencyclidine. *Journal of Clinical Psychology* 47(1):159-69.

Coward DM (1992) General pharmacology of clozapine. *British Journal of Psychiatry Supplement* 17:5-11.

Coyle JT, Tsai G, Goff D (2003) Converging evidence of NMDA receptor hypofunction in the pathophysiology of schizophrenia. *Annals of the New York Academy Sciences* 1003:318-27.

Essock SM, Hargreaves WA, Covell NH et al (1992) Clozapine's effectiveness for patients in state hospitals: results from a randomized trial. *Psychopharmacology Bulletin* 32(4):683-97.

Faludi G, Dome P, Lazary J (2011) Origins and perspectives of schizophrenia research. *Neuropsychopharmacol Hungarica* 13(4):185-92.

Fatemi SH, Folsom TD (2009) The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophrenia Bulletin* 35(3):528-48.

Featherstone R, Kapur S, Fletcher PJ (2007) The amphetamine-induced sensitized state as a model of schizophrenia. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 31(8):1556-71.

Ferre S, O'Connor WT, Snaprud P et al (1994) Antagonistic interaction between adenosine A2A receptors and dopamine D2 receptors in the ventral striopallidal system. Implications for the treatment of schizophrenia. *Neuroscience* 63(3):765-73.

Fijał K, Popik P, Nikiforuk A (2014) Co-administration of 5-HT6 receptor antagonists with clozapine, risperidone, and a 5-HT2A receptor antagonist: effects on prepulse inhibition in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 231(1):269-281.

Fish B, Marcus J, Hans SL et al (1992) Infant at risk for schizophrenia: sequelae of a genetic neurointegrative defect. *Archives of General Psychiatry* 49(3):221-235.

Fiş N, Merkem M (2009) Nörotransmitter sistemlerinin gelişimi ve psikopatolojiye yansımaları. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 19:312-321.

Flores G, Barbeau D, Quirion R et al (1996) Decreased binding of dopamine D3 receptors in limbic subregions after neonatal bilateral lesion of rat hippocampus. *The Journal of Neuroscience* 16(6):2020-6.

Fredholm BB, Battig K, Holmen J et al (1999) Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacological Reviews* 51(1):83-133.

Fredholm BB, IJzerman AP, Jacobson KA et al (2001) International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors. *Pharmacological Reviews* 53(4):527-52

Gargiula PA, Landa De Gargiulo AI (2014) Glutamate and modeling of schizophrenia symptoms: review of our findings. *Pharmacological Reports* 66(3):343-52.

Geyer MA, Wilkinson LS, Humby T et al (1993) Isolation rearing of rats produces a deficit in prepulse inhibition of acoustic startle similar to that in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 34(6):361-72.

Geyer MA, Swerdlow NR (2001) Measurement of startle response, prepulse inhibition and habituation. *Current Protocols in Neuroscience Chapter 8:Unit 7-8.*

Geyer MA, Krebs-Thomson K, Braff DL et al (2001) Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. *Psychopharmacology (Berl)* 156(2-3):117-54.

Giovanoli S, Engler H, Engler A, et al (2013) Stress in puberty unmasks latent neuropathological consequences of prenatal immune activation in mice. *Science* 339(6123):1095-9.

Göktalay G, Kayır H, Ulusoy GK et al (2014) Social interaction of rats is related with baseline prepulse inhibition level. *Neuroscience Letters* 582:125-9.

Gould TD, Gottesman II (2006) Psychiatric endophenotypes and the development of valid animal models. *Genes, Brain and Behavior* 5(2):113-9.

Hagger C, Buckley P, Kenny JT et al (1993) Improvement in cognitive functions and psychiatric symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving clozapine. *Biological Psychiatry* 34(10):702-12.

Hariri AG, Özer GU, Ceylan ME ve ark. (1999) Şizofreni etyolojisinde nörogelişimsel hipotez. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 9(2):99-103.

Hasko G, Linden J, Cronstein B et al (2008) Adenosine receptors: therapeutic aspects for inflammatory and immune diseases. *Nature Reviews Drug Discovery* 7(9):759-70.

Hippius H (1989) The history of clozapine. *Psychopharmacology (Berl)* 99 Suppl:S3-5.

Howard R, Rabins PV, Seeman MV et al (2000) Late-Onset Schizophrenia and Very-Late-Onset Schizophrenia-Like Psychosis: An International Consensus. The International Late-Onset Schizophrenia Group. *The American Journal of Psychiatry* 157(2):172-8.

Ishii R, Takahashi H, Kurimoto R et al (2012) Endophenotypes in schizophrenia: a review of electrophysiological studies. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 114(6):629-46.

Ishimaru MJ, Toru M (1997) The glutamate hypothesis of schizophrenia: therapeutic implications. *CNS Drugs* 7(1):47-67.

Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G et al (1992) Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychological Medicine. Monograph Supplement* 20:1-97.

Javitt DC, Zukin SR (1991) Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry* 148(10):1301-8.

Jones PB (2013) Adult mental health disorders and their age at onset. *The British Journal of Psychiatry Supplement* 54:s5-10.

Kalinichev M, Robbins MJ, Hartfield EM et al (2008) Comparison between intraperitoneal and subcutaneous phencyclidine administration in Sprague-Dawley rats: a locomotor activity and gene induction study. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 32(2):414-22.

Kane J, Honigfeld G, Singer J (1988) Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison versus chlorpromazine. *Archives of General Psychiatry* 45(9):789-796.

Kaplan HI, Sadock BJ (1989) *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Fifth Edition Baskı, Baltimore, Williams and Wilkins Company pp:699-704.

Kayır H, Yavuz O, Göktalay G et al (2010) The relationship between baseline prepulse inhibition levels and ethanol withdrawal severity in rats. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 34(8):1507-14.

Kayır H, Ulusoy KG, Göktalay G (2011). Low Baseline Prepulse Inhibition Predicts Reduced Social Interaction in Rats. *Güncel Psikiyatri ve Psikonörofarmakoloji* 1(3):17-21.

Kayır H, Göktalay G, Yavuz O et al (2011) Impact of baseline prepulse inhibition on nicotine-induced locomotor sensitization in rats. *Behavioural Brain Research* 216(1):275-80.

Khandaker GM, Zimbron J, Lewis G et al (2012) Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia: a systematic review of population-based studies. *Psychological Medicine* 43(2):239-257.

Khashan AS, Abel KM, McNamee R et al (2008) Higher risk of offspring schizophrenia following antenatal maternal exposure to severe adverse life events. *Archives of General Psychiatry* 65(2):146-52.

Knuesel I, Chicha L, Britschgi M et al (2014) Maternal immune activation and abnormal brain development across CNS disorders. *Nature Reviews Neurology* 10(11):643-60.

Kontkanen O, Lakso M, Wong G et al (2002) Chronic antipsychotic drug treatment induces long-lasting expression of fos and jun family genes and activator protein 1 complex in the rat prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 27(2):152-62.

Krapelin E (1893) *Psychiatry. A Textbook for Students and Physicians*. 4th Edition, Leipzig, Germany: Abel

Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP et al (1994) Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans: psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Archives of General Psychiatry* 51(3):199-214.

Kurumaji A, Toru M (1998) An increase in [3H] CGS21680 binding in the striatum of postmortem brains of chronic schizophrenics. *Brain Research* 808(2):320-3.

Lamberti JS, Bellnier T (1993) Clozapine and tardive dystonia. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 181(2):137-8.

Le Pen G, Grottick AJ, Higgins GA et al (2000) Spatial and associative learning deficits induced by neonatal excitotoxic hippocampal damage in rats: further evaluation of an animal model of schizophrenia. *Behavioural Pharmacology* 11(3-4):257-68.

Le Pen, G (2002) Disruption of Prepulse Inhibition of Startle Reflex in a Neurodevelopmental Model of Schizophrenia Reversal by Clozapine, Olanzapine and Risperidone But Not by Haloperidol. *Neuropsychopharmacology* 27(1):1-11.

Lewis DA, Levitt P (2002) Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annual Review of Neuroscience* 25:409–432.

Lewis SW, Barnes TR, Davies L et al (2006) Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 32(4):715-23.

Lindström LH (1988) The effect of long-term treatment with clozapine in schizophrenia: a retrospective study in 96 patients treated with clozapine for up to 13 years. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 77(5):524-9.

Lipska BK, Jaskiw GE, Weinberger DR (1993) Postpubertal emergence of hyperresponsiveness to stress and to amphetamine after neonatal excitotoxic hippocampal damage: a potential animal model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 9(1):67-75.

Lipska BK, Weinberger DR (1993) Delayed effects of neonatal hippocampal damage on haloperidol-induced catalepsy and apomorphine-induced stereotypic behaviors in the rat. *Brain Research. Development Brain Research* 75(2):213-22.

Lipska BK, Chrapusta SJ, Egan MF et al (1995a) Neonatal excitotoxic ventral hippocampal damage alters dopamine response to mild repeated stress and to chronic haloperidol. *Synapse* 20(2):125-30.

Lipska BK, Swerdlow NR, Geyer MA et al (1995b) Neonatal excitotoxic hippocampal damage in rats causes post-pubertal changes in prepulse inhibition of startle and its disruption by apomorphine. *Psychopharmacology* 122(1):35-43.

Lipska BK, Weinberger DR (2000) To model a psychiatric disorder in animals: schizophrenia as a reality test. *Neuropsychopharmacology* 23(3):223-39.

Lipska BK, Weinberger DR (2002) A neurodevelopmental model of schizophrenia: neonatal disconnection of the hippocampus. *Neurotoxicity Research* 4(5-6):469-475.

Mansbach RS, Geyer MA (1989) Effects of phencyclidine and phencyclidine biologs on sensorimotor gating in the rat. *Neuropsychopharmacology* 2(4):299-308.

Marenco S, Weinberger DR (2000) The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: following a trail of evidence from cradle to grave. *Development Psychopathology* 12(3):501-27.

Marshall M, Lewis S, Lockwood A et al (2005) Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients. *Archive of General Psychiatry* 62(9):975-83.

Mattila T, Koeter M, et al (2014) Impact of DSM-5 changes on the diagnosis and acute treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 41(3):637-43.

Maurer K, Hafner H (1995) Methodological aspects of onset assessment in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 15(3):265-76.

McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ et al (2002) Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Archive of General Psychiatry* 59(10):921-28.

McGrath JJ, Eyles DW, Pedersen CB et al (2010) Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case-control study *Archive of General Psychiatry* 67(9):889-94.

McGurk SR (1999) The effects of clozapine on cognitive functioning in schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry* 60 Suppl 12:24-9.

McKenna K, Gordon CT, Rapoport JL (1994) Childhood onset schizophrenia: timely neurobiological research. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 33(6):771-81.

Meltzer HY (1994) Clozapine and other atypical neuroleptics: efficacy, side effects, optimal utilization. *Journal of Clinical Psychiatry Monograph Series* 12(2):38-45.

Meltzer HY (1995) Multiple-outcome criteria in schizophrenia: an overview of outcome with clozapine. *European Psychiatry* 10 Suppl 1:19s-25s.

Meltzer HY, McGurk SR (1999) The effect of clozapine, risperidone and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 25(2):233-55.

Meng ZH, Feldpaush DL, Merchant KM (1998) Clozapine and haloperidol block the induction of behavioral sensitization to amphetamine and associated genomic responses in rats. *Brain Research. Molecular Brain Research* 61(1-2):39-50.

Messias E, Chen CY, Eaton W (2007) Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths. *The Psychiatric Clinics of North America* 30(3):323-38.

Meyer U, Feldon J (2010) Epidemiology-driven neurodevelopmental animal models of schizophrenia. *Progress in Neurobiology* 90(3):285-326.

Moore THM, Zammit S, Lingford-Hughes A et al (2007) Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *The Lancet (London-England)* 370(9584):319-28.

Murray RM, Lewis SW (1987) Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *British Medical Journal (Clin Res Ed)* 295(6600):681-682.

Neill JC, Barnes S, Cook S et al (2010) Animal models of cognitive dysfunction and negative symptoms of schizophrenia: focus on NMDA receptor antagonism. *Pharmacology and Therapeutics* 128(3):419-32.

Neill JC, Harte MK, Haddad PM et al (2014) Acute and chronic effects of NMDA receptor antagonists in rodents, relevance to negative symptoms of schizophrenia: a translational link to humans. *European Neuropsychopharmacology* 24(5):822-35.

Neill JC, Grayson B, Kiss B et al (2016) Effects of cariprazine, a novel antipsychotic, on cognitive deficit and negative symptoms in a rodent model of schizophrenia symptomatology. *European Neuropsychopharmacology* 26(1):3-14.

Ning YL, Yang N, Chen X et al (2013) Adenosine A2A receptor deficiency alleviates blast-induced cognitive dysfunction. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 33(11):1789-1798.

Oral S (2013) Bazal ön uyarıcı aracılı inhibisyon değerlerine göre sıralanmış sıçanlardaki farmakolojik yanıt farklılıkları. Uzmanlık Tezi. Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji ABD, Bursa.

Orlovska S, Pedersen MS, Benros ME et al (2014) Head injury as risk factor for psychiatric disorders: a nationwide register-based follow-up study of 113,906 persons with head injury. *The American Journal of Psychiatry* 171(4):463-9.

Owen MJ, O'Donovan MC, Thapar A et al (2011) Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry* 198(3):173-5.

Pantelis C, Yucel M, Wood SJ et al (2005) Structural brain imaging evidence for multiple pathological processes at different stages of brain development in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 31(3):672-96.

Paula-Pérez I (2012) Differential diagnosis between the autistic spectrum and the schizophrenic spectrum. *Revista de Neurologica* 54 Suppl 1:S51-62.

Percinel I, Yazici KU, Erermis HS et al (2015) The role and efficacy of clozapine treatment in early-onset and very early-onset schizophrenia cases: discussion of five cases. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 25(1):65-73.

Powchik P, Davidson M, Haroutunian V et al (1998) Postmortem studies in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 24(3):325-41.

Powell SB, Weber M, Geyer MA (2012) Genetic models of sensorimotor gating: relevance to neuropsychiatric disorders. *Current Topics in Behavioral Neuroscience* 12:251-318.

Rapoport JL, Addington AM, Frangou S et al (2005) The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Molecular Psychiatry* 10(5):434-49.

Rapoport JL, Gogtay N (2011) Childhood onset schizophrenia: support for a progressive neurodevelopmental disorder. *International Journal of Developmental Neuroscience* 29(3):251-8.

Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N (2012) Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Molecular Psychiatry* 17(12):1228-38.

Remschmidt H (2002) Early-onset schizophrenia as a progressive-deteriorating developmental disorder: evidence from child psychiatry. *The Journal of Neural Transmission* 109(1):101-17.

Rubeša G, Gudelj L, Kubinska N (2011) Etiology of schizophrenia and therapeutic options. *Psychiatria Danubina* 23(3):308-15.

Russell AT, Bott L, Sammons C (1989) The phenomenology of schizophrenia occurring in childhood. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 28(3):399-407.

Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P (2009) *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 9th edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins Company.

Saha S, Chant D, Welham J et al (2005) A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Medicine* 2(5):e141.

Sams-Dodd F (1996) Phencyclidine-induced stereotyped behaviour and social isolation in rats: a possible animal model of schizophrenia. *Behavioural Pharmacology* 7(1):3-23.

Sams-Dodd F, Lipska BK, Weinberger DR (1997) Neonatal lesions of the rat ventral hippocampus result in hyperlocomotion and deficits in social behaviour in adulthood. *Psychopharmacology (Berl)* 132(3):303-10.

Sebastiao AM, Ribeiro JA (2009) Adenosine receptors and the central nervous system. *Handbook of Experimental Pharmacology* (193):471-534.

Seillier A, Giuffrida A (2009) Evaluation of NMDA receptor models of schizophrenia: divergences in the behavioral effects of subchronic PCP and MK-801. *Behavioural Brain Research* 204(2):410-5.

Sigma Plot versiyon 11. Systat Software, Inc.

Soylu C, Bilici M, Bekaroğlu M ve ark. (1999) Tedaviye dirençli bir grup şizofrenili hastada klozapinin etkinliği. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 9:34-38.

Stahl SM (2012) *Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi Çeviren Uzbay IT*, 3.baskı, İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul.

Stepniak B (2014) Accumulated environmental risk determining age at schizophrenia onset: a deep phenotyping-based study. *The Lancet Psychiatry* 1(6):444-453.

Swerdlow NR, Eastvold A, Gerbranda T et al (2000) Effects of caffeine on sensorimotor gating of the startle reflex in normal control subjects: impact of caffeine intake and withdrawal. *Psychopharmacology (Berl)* 151(4):368-78.

Uslu G (2013) Şizofreni hastalığının biyolojik belirteçlerinden biri olan bozulmuş ön uyaran aracılı inhibisyon (ÖUAI) testi üzerine CDP- kolin'in etkisi. Yüksek Lisans Tezi. Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji ABD. Bursa.

- Uzbay IT (2005) Şizofreni araştırmalarında kullanılan deneysel hayvan modelleri.
- Uzbay IT (2009) Şizofreni tedavisinde yeni farmakolojik yaklaşımlar. Türk Psikiyatri Dergisi 20:175-182.
- Van Os J, Kapur S (2009) Schizophrenia. Lancet (London, England) 374(9690):635-45.
- Van Os J, Kenis G, Rutten BPF (2010) The environment and schizophrenia. Nature 468(7321):203-12.
- Varty GB, Higgins GA (1995) Examination of drug-induced and isolation-induced disruptions of prepulse inhibition as models to screen antipsychotic drugs. Psychopharmacology 122(1):15-26.
- Vollenweider FX, Barro M, Csomor PA et al (2006). Clozapine enhances prepulse inhibition in healthy humans with low but not with high prepulse inhibition levels. Biological Psychiatry 60(6):597-603.
- Vorhees C and Adair J (2016) Employing acoustic, tactile and PPI startle response procedures in rodent behavioral research (<https://insidescientific.com/webinar/startle-response-procedures-in-rodent-behavioral-research-san-diego-instruments/>)
- Waldeck B (1975) Effect of caffeine on locomotor activity and central catecholamine mechanisms: a study with special reference to drug interaction. Acta Pharmacologica et Toxicologica (Copenh) 36(Supp 4):1-23.
- Weinberger DR (1987) Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. Archive of General Psychiatry 44(7):660-9.
- Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY et al (2005) A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. The International Journal of Neuropsychopharmacology 8(3):457-72.

7. SİMGELER VE KISATMALAR

5-HT1,5-HT2, 5-HT1-7: Serotonin reseptör alt tipleri

8-OH-DPAT: 8-hidroksi-2-(di-n-propilamin) tetralin

A2A: Adenozin reseptör alt tipi

CLZ: Klozapin

ÇEBS: Çok Erken Başlangıçlı Şizofreni

D2, D1: Dopamin reseptör alt tipleri

dB: Desibel

DSM-IV: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)

DSM-V: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)

EBŞ: Erken Başlangıçlı Şizofreni

GABA: Gamma aminobutirik asit

HADYEK: Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

i.p. : intra peritoneal

LSD: Liserjikasit Dietilamid

ms: Milisaniye

NMDA: N-metil-D-aspartat

ÖUAI: Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon

PCP: Fensiklidin

PN: Postnatal

sc.: Subkutan

sn: Saniye

TPD/DUP: Tedavisiz Psikotik Dönem/ Duration of Untreated Psychosis

8. TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam süresince, tüm bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, her koşulda emeğini ve sonsuz desteğini esirgemeyen, hem bir danışman hem bir arkadaş gibi tüm aşılması zor engellerde sonsuz sabır ve anlayış gösteren sevgili danışman hocam Prof. Dr. Gökhan Göktalay'a, bu süreçte çok değerli bilgi ve tecrübelerini paylaşarak yoluma ışık tutan başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sinan ÇAVUN olmak üzere, Prof. Dr. R. Levent BÜYÜKUYSAL, Prof. Dr. Vahide SAVCI, Prof. Dr. Mine Sibel GÜRÜN, Prof. Dr. Mehmet CANSEV ve Prof. Dr. M. Sertaç YILMAZ'a, Uzm. Kimyager Sami AYDIN'a, her anımı paylaşmaktan büyük mutluluk duyduğum ve yürüdüğüm yolda her daim gölge gibi arkamda olan, tüm desteğini kilometrelerce uzaktan da olsa hiçbir zaman esirgemeyen ve asla yalnız bırakmayan sevgili yol arkadaşım Uzm. Biyolog Mesut TÜRKYILMAZ'a, birlikte müthiş anılar biriktirdiğim, süreç boyunca her zaman ve her koşulda desteklerini eksik etmeyen, yanıbaşımdaymış hissettiğim ve hissetmeye devam edeceğim sevgili arkadaşlarım Dr. Ayşen ÇAKIR ve Arş. Gör. Büşra ÖCALAN'a, desteklerini esirgemeyen anabilim dalındaki tüm araştırma görevlileri, doktora ve yüksek lisans öğrencilerine, anabilim dalımızın muhteşem güler yüzlü ve yardımsever sekreteri sevgili Özlem KAYGISIZ'a, beni bugünlere getiren sevgili annem Zehra AKTAŞ, sevgili babam Yaşar AKTAŞ'a ve bana hayatın tüm güzelliklerini ve gülmeyi en güzel şekilde öğreten çok sevgili ablam Funda AKTAŞ MERT'e sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunuyorum.

9. ÖZGEÇMİŞ

27 Ekim 1988 yılında İstanbul'da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Mareşal Fevzi Çakmak İlköğretim Okulu'nda, lise öğrenimini Kadriye Moroğlu Lisesi'nde tamamladı. 2012 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümün'den mezun oldu. Klinik ilaç araştırmaları, klinik operasyonlar departmanında İzleyici (Monitör) olarak halen çalışmaktadır. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine devam etmektedir.