



TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

YAPAY ZEKÂ VE PSİKOFARMAKOLOJİDE DENEYSEL MODELLER: TEORİDEN PRATİĞE



Editör

PROF.DR. OĞUZ MUTLU

Editör Yardımcıları

ARŞ.GÖR.DR. PINAR ÇOBANTÜRK

PROF.DR. BEKİR FARUK ERDEN





TIP EĞİTİMİNDE 30 YIL

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dekanlığının katkılarıyla hazırlanmıştır.

©Copyright 2024

Bu kitabın basım, yayın ve satış hakları KÜV YAYINLARINA aittir. Anılan kuruluşun izni olmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kâğıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz.

Online ISBN

978-605-71873-6-9

Kitap Adı

Yapay Zekâ ve Psikofarmakolojide
Deneysel Modeller: Teoriden Pratiğe

Editör

Prof.Dr. Oğuz MUTLU
ORCID iD: 0000-0003-0952-0742

Editör Yardımcıları

Arş.Gör.Dr. Pinar ÇOBANTÜRK
ORCID iD: 0000-0001-5917-8928

Prof.Dr. Bekir Faruk ERDEN
ORCID iD: 0000-0002-2542-5158

Yayın Koordinatörleri

Prof.Dr. Alparslan KUŞ
Prof.Dr. Ayten YAZICI
Prof.Dr. F. İpek KOMSUOĞLU ÇELİKİYURT
Hülya ALTAN

Sayfa ve Kapak Tasarımı

Hülya ALTAN
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

Logo Tasarım

 Doç.Dr. Suna Özgür KARAALAN
Kocaeli Üniversitesi Güzel Sanatlar Fak.
Grafik Tasarımı Bölümü

 Öğr.Gör. Ziya Yekta ÖZKAN
Kocaeli Üniversitesi
Değirmendere Ali Özbay Meslek YO
Seramik ve Cam Tasarımı Bölümü

Yayıncı Sertifika No

44496

Kütüphane Kimlik Kartı

Yapay Zekâ ve Psikofarmakolojide Deneysel Modeller: Teoriden Pratiğe / editör: Oğuz Mutlu / editör yardımcıları: Pinar Çobantürk, Bekir Faruk Erden.

Kocaeli: KÜV Yayınları, 2024.

145 s. : rnk. res., şekil; 160x230 mm.

Kaynakça var.

Online ISBN: 978-605-71873-6-9

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. KÜV Yayınları ve alıcı arasında herhangi bir şekilde hemşire-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleneği veya yedeği değildir. KÜV Yayınları ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.



Umudumuz Selen'e

ÖNSÖZ

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin 30. Kuruluş Yılı Etkinlikleri kapsamında sizlere Farmakoloji Anabilim Dalı olarak sunduğumuz bu kitap, psikofarmakoloji alanında deneysel hayvan modellerinin önemini ve yapay zekâ uygulamalarının psikofarmakolojik deney düzeneklerinde bir devrim yapabileceğini ele almaktadır.

Günümüzde psikiyatrik bozuklukların tedavisinde etkili olan birçok ilaç, deneysel hayvan modelleri üzerinde test edilerek geliştirilmiştir. Psikiyatrik bozuklukların farmakoterapisi üzerine yapılan araştırmalarda hayvan modellerinin kullanımı, temel bir strateji olarak kabul edilmektedir. Bu kitap, bu modellerin nasıl oluşturulduğunu, hangi psikiyatrik bozuklukları taklit ettiğini ve psikofarmakolojik araştırmalarda nasıl kullanıldığını detaylı bir şekilde ele almakta, deneysel hayvan modellerinin seçimi, uygulanması ve sonuçlarının yorumlanması üzerine pratik bilgiler sunmayı amaçlamaktadır. Preklinik ilaç adayı bileşiklerin deneysel hayvan modellerinden elde edilen veriler olmadan, klinikte gönüllüler üzerinde denemelere ulaşması mümkün değildir.

Bu kitabın hazırlanmasında emeği geçen yazarlar olarak, psikofarmakoloji alanında çalışan meslektaşlarımıza ve öğrencilere bu değerli kaynağı sunmaktan gurur duyuyoruz.

Saygılarımızla.

Dr. Oğuz MUTLU

Dr. Pınar ÇOBANTÜRK

Dr. Bekir Faruk ERDEN

İÇİNDEKİLER

Yapay Zekâ Alanındaki Gelişmeler ve Psikofarmakolojiye Yapacağı Muhtemel Katkıları	3
<i>Bekir Faruk ERDEN</i>	
Bölüm 1. Santral Sinir Sistemi Hakkında Genel Bilgiler	12
<i>Oğuz MUTLU, Pınar ÇOBANTÜRK, Bekir Faruk ERDEN</i>	
Bölüm 2. Klinikte Psikotik Bozukluklar	21
<i>Oğuz MUTLU, Pınar ÇOBANTÜRK, Bekir Faruk ERDEN</i>	
Bölüm 3. Öğrenme Bellek Nedir?	42
<i>Oğuz MUTLU, Pınar ÇOBANTÜRK, Bekir Faruk ERDEN</i>	
Bölüm 4. Klinikte Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Nedir?.....	55
Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Modeli.....	56
<i>Oğuz MUTLU, Pınar ÇOBANTÜRK, Bekir Faruk ERDEN</i>	
Bölüm 5. Klinikte Depresyon Nedir?	60
DeneySEL Depresyon Modelleri.....	62
<i>Oğuz MUTLU, Pınar ÇOBANTÜRK, Bekir Faruk ERDEN</i>	
Bölüm 6. Klinikte Bipolar Bozukluk Nedir?	67
Bipolar Bozukluk Modelleri.....	69
<i>Oğuz MUTLU, Pınar ÇOBANTÜRK, Bekir Faruk ERDEN</i>	
Bölüm 7. Klinikte Post-Travmatik Stres Bozukluğu Nedir?.....	72
Posttravmatik Stres Bozukluğu Modelleri	73
<i>Oğuz MUTLU, Pınar ÇOBANTÜRK, Bekir Faruk ERDEN</i>	
Bölüm 8. Klinikte Anksiyete Bozuklukları Nedir?	79
DeneySEL Anksiyete Modelleri	81
<i>Oğuz MUTLU, Pınar ÇOBANTÜRK, Bekir Faruk ERDEN</i>	

Bölüm 9. Klinikte Obsessif-Kompulsif Bozukluk Nedir?	87
Obsesif-Kompulsif Bozukluk Modeli	88
<i>Oğuz MUTLU, Pınar ÇOBANTÜRK, Bekir Faruk ERDEN</i>	
Bölüm 10.Lokomosyon ve Lokomotor Aktivite Ölçümlerinin Önemi.....	90
<i>Oğuz MUTLU, Pınar ÇOBANTÜRK, Bekir Faruk ERDEN</i>	
Bölüm 11.Klinikte Alkol Yoksunluk Sendromu	94
<i>Oğuz MUTLU, Pınar ÇOBANTÜRK, Bekir Faruk ERDEN</i>	
Bölüm 12.Kocaeli Üniversitesi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Tarafından Psikofarmakoloji Laboratuvarında Yapılan, Uluslararası Dergilerde Yayımlanmış Bazı Deneylerin Özetleri.....	99

GİRİŞ

Psikofarmakoloji, psikiyatrik bozuklukların farmakolojik tedavisi üzerine odaklanan sinirbiliminin önemli bir alt dalıdır. Bu disiplin, insan psikiyatrik bozukluklarının anlaşılması ve tedavisi için farmakolojik ilaçların nasıl etki ettiğini araştırırken, genellikle deneysel hayvan modellerinden yararlanır. Bu modeller, insan hastalıklarını taklit etme yeteneğine sahip olmaları ve kontrol edilebilir ortamlarda test edilebilmeleri nedeniyle psikofarmakolojik araştırmalarda önemli bir rol oynamaktadır. Bu alandaki araştırmalar, hastaların yaşam kalitesini artırmak ve psikiyatrik rahatsızlıkları daha etkili bir şekilde tedavi etmek için, farmakoterapötik yöntemler geliştirmeyi amaçlamaktadır. Ancak, insan beyninin karmaşıklığı ve psikiyatrik rahatsızlıkların çeşitliliği nedeniyle, psikofarmakolojik araştırmaların yürütülmesi zorlu bir süreçtir.

Bu zorluğun üstesinden gelmek için, psikofarmakolojide deneysel hayvan modellerinin teknolojik olarak geliştirilmesi gerekmektedir. Deneysel hayvan modelleri, insan psikiyatrik bozukluklarını taklit etme yeteneği ve nörofarmakolojik mekanizmaları anlamak için önemli bir araçtır. Bu modeller, araştırmacılara belirli psikopatolojik durumların patofizyolojisi, semptomatolojisi ve tedaviye yanıtını inceleme ve değerlendirme olanağı sağlar.

Kitapta ilk olarak, yapay zekâ kavramındaki gelişimlerden başlayarak, sinirbilimin temel işleyiş modelleri anlatılmaktadır. Sinirbilim ve yapay zekâ arasındaki ilişki, iki alanın birbirini nasıl beslediği ve ilerlettiği üzerine odaklanır. Sinirbilimden elde edilen bilgiler, yapay zekâ modellerinin daha etkili ve biyolojik olarak daha gerçekçi olmasına yardımcı olmuştur. Öte yandan, yapay zekâ teknolojileri, sinirbilim araştırmalarında **veri analizi ve modelleme için** güçlü araçlar sağlayabilir. Konu, teorik bilgiden deneysel uygulamalara doğru adım adım incelenecektir. Farklı psikiyatrik bozuklukların güncel tanımları ve güncel ilaçlarla tedavi prensiplerine yer verilmiştir. Sonra her konudaki deneysel hayvan modelleri üzerinde durulmuştur. Depresyon, anksiyete, öğrenme-bellek bozuklukları, şizofreni, posttravmatik stres bozukluğu ve diğer psikiyatrik bozukluklarda kullanılan hayvan modelleri detaylı olarak ele alınmıştır. Ayrıca, psikofarmakolojik araştırmalarda önemli

bir yer tutan lokomasyon ve lokomotor aktivite ölçümlerinin önemine de dikkat çekilmektedir.

Her bölümdeki güncel genel bilgilerden sonra, her bir psikiyatrik bozukluk için kullanılan deneysel hayvan modellerinin seçimindeki rasyonellik ve bu modellerin nasıl oluşturulduğu konularına odaklanacağız. Ayrıca, hayvan modelinin uygulanması ve sonuçlarının değerlendirilmesi süreçlerine de geniş bir şekilde değineceğiz.

Son olarak, Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri tarafından psikofarmakoloji konusunda yapılan yayın örnekleri özetlenmektedir. Bu yayınlar, psikofarmakoloji alanındaki araştırma faaliyetlerinin çeşitliliğini ve derinliğini yansıtmaktadır, aynı zamanda okuyuculara bu alandaki güncel araştırmalar hakkında bir bakış sunacaktır.

YAPAY ZEKÂ ALANINDAKİ GELİŞMELER VE PSİKOFARMAKOLOJİYE YAPACAĞI MUHTEMEL KATKILAR

Prof.Dr. Bekir Faruk ERDEN¹

Yapay zekâ (YZ), bir insanın yapabileceği herhangi bir zihinsel işlemi gerçekleştirebilen yazılımları tanımlamak için kullanılıyor. Yapay zekânın günümüzde ne anlama geldiğini izah edebilmek için, bilgisayardan önceki bir buluşla ilişkilendirmek gerekiyor. Elektrik ortaya çıktığında kendisinden önce yapılmış bütün buluşları, elektrikli versiyonlar olarak yeniledi. Süpürge mi, elektrikli süpürge, tıraş makinesi mi, elektrikli tıraş makinesi, aklınıza ne geliyorsa her şey kendisinin elektrikli versiyonuyla yer değiştirdi. Bilgisayarın icadıyla birlikte elektrikli olan her şey, bu kez elektronik olarak yeniden isimlendirildi. Elektronik; elektrikle çalışan, veri çeken, transfer eden, veri depolayan anlamına geliyordu. Posta, elektronik posta oldu. Elektrikli yerine, e-posta, e-nabız gibi herşeyin başına elektronik ön adı gelmeye başladı. Günümüzde, özellikle 2023'lerin başından itibaren Yapay zekâ (Artificial Intelligence, AI) bilgi bombardımanı devreye girdi. Artificial intelligence olarak, **ai uzantısı**, bundan önce elektrikliye, sonra elektroniğe dönüşen her isimlendirme, şimdi ai uzantılı olacak gözüküyor. Her şey bütün yaşamımızdaki her şey, **ai versiyonuna** dönüşecek (Yalın Alpay'dan alıntıdır).

Yapay zekânın günlük rutinemize girmesiyle neler olacak? Buna talep gösterilecek ve buna talep gösterirken bir teknolojinin tek başına var olamadığı gerçeği sebebiyle, bu teknolojiyi var edecek yan ürünlerin tamamı değer kazanacaktır. Yani teknolojik buluş ucuzlarken onu tamamlayan yan mallar pahalacaktır. Kahveyi düşünün kahvenin fiyatı işlenmesindeki, toplanmasındaki ve dünya dağıtımındaki verimlilik artışı yüzünden ucuzladı. Fakat kahveyi tamamlayan yan ürünler değerlendirildi (şeker, krema, süt gibi). Yapay zekâda, teknolojik bir değişim olarak geliyor, kahve örneğindeki gibi hayatımıza dahil olacak ve ucuzlayacak. Onu tamamlayıcı ürünler değerlendirilecek. Çünkü AI neden-sonuç ilişkisini kuramıyor ya da yaratıcı

¹ Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

düşünemiyor. Demek ki **yaratıcı düşüncenin fiyatı** artacak. Daha önce fiyatı olmayan kıymetli, doğru ve sağlıklı **verinin fiyatı** artacak. Yakın gelecekte, **veri üretebilenler**, neden-sonuç ilişkisi kurabilenler ve muhakame yetisi iyi olanların fiyatı (ya da maaşları) artacak. Bu işlerin ortak bir özelliği var. Yaratıcı sektöre ait olmaları, yani bunların hiçbirisi **rutin işler** değiller. Başına neler geleceği bilinmeyen, ne tarz sonuçların hangi davranışlar sonucunda ortaya çıkacağı kesinleşmemiş olan, işleri yapabilenler (**bilim ve sanat insanları gibi**) muazzam kıymetli olacak. Vasat tartışmaların kıymeti gün geçtikçe azalacaktır.

Sinirbilim, yapay zekâ teknolojilerinin geliştirilmesinde önemli bir ilham kaynağı olmuş ve yapay zekâ da sinirbilim araştırmalarına yeni bir bakış açısı getirmiştir. Sinirbilim, insan beyninin işleyişini anlamaya yönelik multidisipliner bir bilim dalıdır. Beyin, karmaşık bir ağdır ve nöronlar arasındaki etkileşimlerin sonucunda zihinsel ve davranışsal süreçleri yönetir. Sinirbilim, bu nöronal ağların nasıl çalıştığını, bilgiyi nasıl işlediğini ve depoladığını anlamaya çalışır.

Sinirbilim alanındaki temel mekanizmalar arasında nöronların yapısal ve işlevsel özellikleri, sinirsel iletim süreçleri, sinaptik plastisite ve beyin bölgelerinin fonksiyonları gibi konular yer alır. Nöronlar, elektriksel sinyalleri iletmek ve kimyasal sinyalleri almak için özelleşmiş hücrelerdir. Sinapslar, nöronlar arasındaki bağlantı noktalarıdır ve bilgi iletimini sağlarlar. Sinaptik plastisite, sinapsların gücünün ve etkinliğinin zamanla nasıl değişebileceğini ve öğrenme ile bellek oluşumunda önemli bir rol oynadığını ifade eder.

Yapay zekâ alanı, bu sinirbilimsel mekanizmaların ilham alındığı bir alan olarak ortaya çıkmıştır. Yapay sinir ağları, biyolojik nöronların işleyişini taklit eden matematiksel modellerdir. Bu yapay nöral ağlar, veri analizi, desen tanıma, tahmin ve karar alma gibi birçok görevde başarıyla kullanılmaktadır. Yapay zekâ modelleri, genellikle büyük miktarda veri kullanılarak eğitilir ve optimize edilir. Bu modeller, insan beyninin karmaşık işleyişine benzer şekilde, bilgiyi işleyebilir, öğrenebilir ve kararlar alabilirler.

Sinirbilim ve yapay zekâ arasındaki ilişki, iki alanın birbirini nasıl beslediği ve ilerlettiği üzerine odaklanır. Sinirbilimden elde edilen bilgiler, yapay zekâ modellerinin daha etkili ve biyolojik olarak daha gerçekçi olmasına yardımcı olabilir. Öte yandan, yapay zekâ teknolojileri, sinirbilim araştırmalarında veri analizi ve modelleme için güçlü araçlar sağlayabilir.

Sinirbilim ve yapay zekâ alanları arasındaki ilişki, karmaşık bir etkileşim ağı olarak görülebilir. Her iki alan da birbirini besleyerek ve ilerleterek, insan beyninin ve yapay zekâ teknolojilerinin daha iyi anlaşılmasına ve kullanılmasına katkıda bulunabilir. Bu nedenle, sinirbilim ve yapay zekâ arasındaki bu ilişkinin derinlemesine incelenmesi hem bilimsel keşiflerin hem de teknolojik ilerlemelerin teşvik edilmesine yardımcı olacaktır.

Yapay Zekâ Modellerinde Açıklanabilirlik (XAI, Explainable AI Kavramı) ve Sinirbilim İlişkisi

Yapay sinir ağları, insanlar gibi duygusal durumlara veya psikolojik bozukluklara sahip olamazlar, çünkü duygusal deneyimlere sahip değildirler. Yapay sinir ağları, bilgisayar algoritmaları olarak programlanmış karmaşık matematiksel yapılardır. Ancak, yapay sinir ağları bazen eğitim veya işlevselliğin yanlış anlaşılması nedeniyle istenmeyen sonuçlar üretebilirler. Örneğin, yanlış etiketlenmiş veya yanıltıcı verilerle eğitilen bir yapay sinir ağı, yanlış sonuçlar üretebilir veya istenmeyen örüntüler öğrenebilir. Bu durum, "**halusinasyon**" benzeri bir duruma sebep olabilir, ancak gerçek bir halüsinasyon değildir, çünkü yapay sinir ağları bilinç ve algıya sahip değildir. Benzer şekilde, yapay sinir ağları manik atak benzeri çöşkulu ve istem fazlası bilgiler sunamazlar. Ancak, aşırı eğitim veya aşırı uyarma gibi durumlarda, ağlar belirli bir şekilde davranabilir ve **istenmeyen çıktılar** verebilirler. Sonuçlar, insan duygusal durumlarına veya psikolojik bozukluklara benzer olabilir, ancak gerçek duygusal deneyimler olamazlar.

Yapay zekâ çıktılarının, hangi kaynaklara dayandığı net belli değildir. Ayrıca, aynı soruya her yanıtta farklılıklar mevcuttur. Bu iki problemi aşmak için, açıklanabilir yapay zekâ modellerinin (XAI) geliştirilmesi gerekmektedir. Bu modeller, kullanıcıların yapay zekâ teknolojilerini daha iyi anlamasına ve güvenmesine yardımcı olabilir. Yapay zekâ teknolojilerinin etik ve güvenilirlik ilkelerine uygunluğunu artırmak için, yeni yaklaşımlar ve standartlar geliştirmelidir. Bu, yapay zekâ teknolojilerinin daha **sorumlu bir şekilde** kullanılmasını sağlayabilir.

Gelecek çalışmalar, sinirbilim ve yapay zekâ arasındaki ilişkiyi daha derinlemesine incelemeli ve bu alanlardaki işbirliğini artırmalıdır. Özellikle, **beyin-bilgisayar arayüzleri gibi alanlarda** daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (**Neuralink benzeri**).

Yapay zekâ ve psikofarmakoloji, modern tıp ve bilişsel bilimlerin kesişim noktasında bulunan iki önemli alanı temsil eder. Bu konu niçin önemlidir?

1- İlaç Keşfi ve Geliştirme

Yapay zekâ, ilaç keşfi ve geliştirme süreçlerinde önemli bir rol oynamaktadır. Veri madenciliği, makine öğrenmesi ve derin öğrenme yöntemleri, potansiyel ilaç bileşiklerini hızla taramak ve etkileşimlerini modellemek için kullanılır. Büyük ilaç şirketlerinin veri gizliliği kaygısını giderebilmek için, **kapalı devre yapay zekâ modelleri gereksinimi vardır** (chatGSE gibi).

2- Bireyselleştirilmiş Tedavi Yaklaşımları

Psikofarmakoloji, bireyler arasındaki farklılıkları anlama ve tedavi yaklaşımlarını kişiselleştirmeyi hedefler. Yapay zekâ, genetik verileri, nörolojik profilleri ve klinik sonuçları analiz ederek daha etkili tedavi yöntemleri sunabilir.

3- Zihinsel Sağlık Tahminleri

Yapay zekâ, depresyon, anksiyete ve diğer zihinsel sağlık sorunlarının erken teşhisinde ve tahmininde kullanılabilir. Veri analitiği ve algoritmalar, risk faktörlerini belirlemede yardımcı olabilir.

4- Hastalık Tanısı ve Tedavisi

Yapay zekâ sistemleri, tarama görüntüleri ve diğer tıbbi verileri inceleyerek hastalık belirtilerini tespit edebilir. Bu sayede doktorlar hastalığın erken evrelerinde tanı koyabilir ve tedavi sürecini daha etkili bir şekilde yönetebilir. Örneğin, **PathAI ve Enlitic** gibi şirketler, kanser teşhisinde yapay zekâyı kullanarak patoloğlara yardımcı olmaktadır.

5- Cerrahi Planlama ve Yapay Zekâ

Ameliyat planlaması aşamasında yapay zekâ sistemleri, cerrahların en uygun aletleri seçmelerine yardımcı olabilir. Bu, daha etkili ve güvenli cerrahi müdahaleler anlamına gelir.

6- Psikolojik Bozuklukların Tanısı ve Tedavisi

Yapay zekâ, otizmin gelişmesinde etkisi olan genleri belirlemede veya depresyon risk faktörlerini belirlemede faydalı olabilir. Anksiyete

bozuklukları, bağımlılık ve travma sonrası stres bozukluğu tedavisi de yapay zekânın sık kullanıldığı alanlardır.

7- Nörolojik Hastalıkların Tanısı

Yapay zekâ, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve beyin taramaları gibi nörolojik verileri analiz ederek Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve multipl skleroz gibi nörolojik bozuklukların tanısında kullanılabilir. Örneğin, **AIDoc Medical** adlı bir şirket, beyin taramalarını otomatik olarak inceleyerek, anormal bölgeleri tespit edebilen, bir yapay zekâ sistemini geliştirmiştir.

8- İlaç Yan Etkilerinin Tahmini

Yapay zekâ, ilaçların yan etkilerini tahmin etmek için büyük veri setlerini analiz edebilir. Bu, yeni ilaçların geliştirilmesi ve mevcut ilaçların güvenliğinin artırılması açısından önemlidir.

IBM Watson for Drug Discovery, bu alanda önemli bir örnektir.

9- Psikoterapi ve Dijital Yardımcılar

Yapay zekâ tabanlı dijital terapistler, depresyon, anksiyete ve diğer psikolojik rahatsızlıkların tedavisinde yardımcı olabilir. Bu uygulamalar, kullanıcılarla etkileşim kurarak duygusal destek sağlar. **Woebot ve Wisa**, bu alanda popüler uygulamalardır.

10- İlaç Dozajı Optimizasyonu

Yapay zekâ, hastaların bireyselleştirilmiş ilaç dozajlarını hesaplayabilir. Bu, yan etkileri minimize ederken tedavi etkinliğini artırabilir. **DoseMe**, bu alanda kullanılan bir yazılım platformudur.

11- Biyosinyal Sınıflandırma ve Hastalık Tahmini

Derin öğrenme yöntemleri, biyosinyal verilerini analiz ederek hastalık tahminleri yapabilir. Örneğin, Marmara Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada, derin öğrenme ile biyosinyal sınıflandırması ve Parkinson hastalığının teşhisinde SPECT görüntü analizi kullanılmıştır.

12- Parkinson Hastalığının Teşhisi

SPECT (tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi) görüntülerini analiz ederek Parkinson hastalığının erken teşhisinde yapay zekâ kullanılabilir. Bu, hastaların daha hızlı ve doğru bir şekilde tedavi edilmesine yardımcı olabilir.

13- Otizm Genlerinin Belirlenmesi

Yapay zekâ, otizmin gelişmesinde etkisi olan genleri belirlemede faydalı olabilir. Genetik verileri analiz ederek potansiyel risk faktörlerini tanımlayabilir.

14- Depresyon Risk Faktörlerinin Tespiti

Yapay zekâ, depresyon risk faktörlerini belirlemek için klinik verileri inceleyebilir. Bu, erken müdahale ve tedavi için önemlidir.

Bu örnekler, yapay zekânın sağlık alanında nasıl kullanılabileceğini göstermektedir. İlerleyen yıllarda daha fazla yenilik ve gelişme beklenmektedir. Bu gelişmeler, yapay zekânın hastaların hayatını kolaylaştırdığını ve sağlık profesyonellerine destek sağladığını göstermektedir. Gelecekte epidemiyolojik takip, tıbbi kayıt yönetimi ve hasta danışmanlığı gibi konularda da yapay zekânın daha fazla ilerlemesi beklenmektedir.

Yapay zekâ ve psikofarmakoloji alanında kullanılan veri setleri, bu iki disiplinin bir araya geldiği noktada büyük önem taşır. **İşte bazı örnekler:**

1- Tıbbi Görüntüler

MRI, CT taramaları, röntgenler gibi tıbbi görüntüler, hastalıkların tanısı ve tedavisi için kullanılır. Yapay zekâ, bu görüntüleri analiz ederek anormallikleri tespit edebilir.

2- Genetik Veriler

DNA dizileri, gen ifadeleri, polimorfizmler gibi genetik veriler, hastalıkların nedenlerini ve genetik yatkınlıkları anlamak için kullanılır.

3- Biyobelirteçler

Kan, idrar, tükürük gibi biyolojik örneklerdeki belirteçler, hastalıkların tanısı ve tedavisi için önemlidir. Yapay zekâ, bu belirteçleri analiz ederek hastalık riskini tahmin edebilir.

4- İlaç Verileri

İlaç etkileşimleri, yan etkiler, ilaç dozajları gibi ilaç verileri, psikofarmakoloji alanında kullanılır. Yapay zekâ, bu verileri analiz ederek daha etkili tedavi yöntemleri önerir.

5- Sosyal Medya ve Anket Verileri

Sosyal medya paylaşımları, anketler, psikolojik test sonuçları gibi veriler, insan davranışlarını anlamak için kullanılır. Yapay zekâ, bu verileri analiz ederek psikolojik bozuklukları tahmin edebilir.

Yapay zekâ ve psikofarmakoloji alanında bir dizi etik sorunlar da bulunmaktadır. Bu sorunlar, teknolojinin hızla gelişmesi ve yapay zekânın yaygın olarak kullanılmasıyla daha da önem kazanmaktadır. İşte bu alanlarda öne çıkan bazı etik sorunlar:

1- Veri Gizliliği ve Mahremiyet

Yapay zekâ, büyük veri setlerini analiz ederken kişisel bilgileri içerebilir. Bu, hastaların mahremiyetini tehlikeye atabilir. Veri gizliliği ve mahremiyetin korunması büyük bir endişedir. **Kapalı devre yapay zekâ modelleri gereksinimi vardır (chatGSE gibi).**

2- Önyargı ve Ayrımcılık

Yapay zekâ algoritmaları, eğitildiği veri setlerindeki önyargıları öğrenebilir ve bu önyargıları sonuçlara yansıtabilir. Bu, ayrımcılığa yol açabilir ve eşitsizlikleri artırabilir.

3- Hatalı Kararlar ve Sorumluluk

Yapay zekâ sistemleri, hatalı kararlar verebilir. Bu durumda sorumluluk kime aittir? İnsanlar mı, algoritma mı? Bu belirsizlik etik bir sorundur.

4- İnsan-Dışı Karar Alma

Yapay zekâ, insanların hayatını etkileyen kararlar alabilir. Örneğin, tıbbi teşhisler, ilaç dozajları veya tedavi planları gibi. Bu, insan-dışı karar alma sürecinin etik boyutunu gündeme getirir.

5- Eşitsizlik ve Adalet

Yapay zekâ, toplumun farklı kesimlerine farklı şekilde etki edebilir. Bu, eşitsizlikleri artırabilir ve sosyal adaleti zedeler.

Bu sorunlar, yapay zekânın etik boyutunu anlamak ve bu teknolojiyi insanlığın yararına kullanmak için önemlidir. Düzenleyici çerçeveler, şeffaflık ve etik ilkelerin benimsenmesi, bu sorunların çözümünde önemli adımlardır. Bu sorunların çözümü için bazı öneriler aşağıda sunulmaktadır.

1- Veri Gizliliği ve Mahremiyet İçin

Veri setlerinin **anonimleştirilmesi** ve gizliliğin korunması için sıkı düzenlemeler oluşturulmalıdır. Veri paylaşımı sırasında kişisel bilgilerin korunması sağlanmalıdır. Kapalı devre yapay zekâ modelleri gereksinimi vardır (chatGSE gibi).

2- Önyargı ve Ayrımcılık İçin

Yapay zekâ algoritmaları, eğitildiği veri setlerindeki önyargıları öğrenebilir. Bu nedenle veri setleri dikkatli bir şekilde seçilmeli ve önyargı içermemesi sağlanmalıdır.

3- Şeffaflık ve İzlenebilirlik İçin

Yapay zekâ algoritmalarının nasıl çalıştığı ve hangi verilere dayandığı açıkça belirtilmelidir. Bu, algoritmaların sonuçlarını anlamak ve denetlemek için önemlidir.

4- Eğitim ve Farkındalık İçin

Yapay zekâ geliştiricileri, etik konular hakkında eğitilmelidir. Ayrıca, toplumun bu konularda bilinçlenmesi için farkındalık çalışmaları yapılmalıdır.

5- Düzenleyici Çerçeveler İçin

Yapay zekâ uygulamaları için düzenleyici çerçeveler oluşturulmalıdır. Bu çerçeveler, etik standartları belirleyerek uygulamaların güvenli ve adil olmasını sağlar.

6- İnsan Odaklı Tasarım İçin

Yapay zekâ sistemleri, insanların ihtiyaçlarına ve değerlerine uygun olarak tasarlanmalıdır. Bu, etik sorunları minimize eder.

Bu öneriler, yapay zekânın etik boyutunu anlamak ve bu teknolojiyi insanlığın yararına kullanmak için önemlidir. Toplum, araştırmacılar, düzenleyiciler ve endüstri paydaşları işbirliği yaparak bu sorunları çözebilir.

Kaynaklar

1. 3Blue1Brown. Neural Networks [Video]. YouTube. URL: <https://www.youtube.com/...>
2. Alpay, Y. Ekonomik Büyüme ve Yapay Zekâ | Objektif [Video]. YouTube. URL: <https://www.youtube.com/...>
3. Fridman, L. AI Podcast [Podcast]. YouTube. URL: <https://www.youtube.com/...>
4. Alpay, Y. Makine ve Düşünce: Yapay Zekâ [Video]. YouTube. URL: <https://www.youtube.com/...>
5. MIT OpenCourseWare. Introduction to Deep Learning [Video]. YouTube. URL: <https://www.youtube.com/...>
6. Özdemir, Ş., & Tsotsos, J. K. (2020). Explainable artificial intelligence: Understanding, visualizing and interpreting deep learning models. arXiv preprint arXiv:2007.06712.
7. Lillicrap, T., Santoro, A., Marris, L.(2016). Backpropagation and the Brain. arXiv preprint arXiv:1608.08225.
8. Two Minute Papers. Explainable AI [Video playlist]. YouTube. URL: <https://www.youtube.com/...>
9. Two Minute Papers. Neural Networks [Video playlist]. YouTube. URL: <https://www.youtube.com/...>
10. LeCun, Y., Bengio, Y., & Hinton, G. (2015). Deep learning. Nature, 521(7553).

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ HAKKINDA GENEL BİLGİLER

Prof.Dr. Oğuz MUTLU¹
Arş.Gör.Dr. Pınar ÇOBANTÜRK¹
Prof.Dr. Bekir Faruk ERDEN¹

İnsan beyni, dünyada bilinen en karmaşık bilgi işleme sistemidir. İnsan beyninin kabaca 7 önemli işlevi mevcuttur. Bunlar: dikkat, çalışan bellek, mantıklı düşünce yani akılcılık, öğrenme, bilgi depolama, yaratıcılık ve zekâdır. Nöroloji ve psikiyatride gözlenen belli başlı bozuklukların çoğu, bu fonksiyonlardaki aksamalara bağlıdır.

Mental bozuklukların etyoloji ve tedavisinde yıllarca tartışma yaşanmıştır. İki zıt görüş ortaya çıkmıştır: psikiyatrik bozuklukların organik temeli olduğunu savunan biyolojik psikiyatri ve psikodinamik hareketle temsil edilen psikoloji temelli psikiyatri.

Psikoloji temelli psikiyatri mevcut duygusal stresörler, erken çocukluk travmaları, insanlar arasındaki problemler ve fiziksel çelişkiler gibi psikiyatrik semptomların oluşumundaki nedensel faktörler üzerine odaklanmıştır. Bu zıt görüşler hala mevcut olmakla birlikte, yakın zaman öncesinde birçok psikiyatrik bozukluğun etyoloji ve tedavisinde hem psikolojik hem fizyolojik faktörlerin rol aldığı görüşü hakimiyet kazanmıştır. Nörolojik ve mental bozukluklarda süreç veya spektrum hakkında düşünmek yararlıdır. Mental bozuklukların hemen hemen hepsi heterojen sendromları temsil etmektedir.

¹ Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Nefes alıp vermemizi, hareketlerimizi, düşüncelerimizi ve duygularımızı mükemmel bir şekilde kontrol eden binlerce nöronal sinyal, beynimizde her an yarış halindedir. Nöronal devreler, beyin sinyalleri için temel “yol haritasını” oluşturur ve kimyasal nörotransmitterler bilgiyi bir nörondan diğerine taşır. Beyindeki nöral ileti, otonom sinir sistemiyle paralellik gösterir; fakat, asetilkolin ve norepinefrine ek olarak, birçok kimyasal ve peptit kullanır.

Tedavi edilebilen nörotransmisyon hastalıklar, çok fazla nörotransmisyon ve çok az nörotransmisyon ile oluşan hastalıklar olmak üzere iki kategoriye ayrılır:

“Çok fazla” nörotransmisyon ile oluşan hastalıklar aşağıdakilere bağlı olabilir:

1. Uygun uyarın yokluğunda ateşlenen hipereksitabl nöron odağı (örneğin, nöbet bozuklukları). Tedavi, bu hücrelerin otomatizitesini azaltacak şekildedir.
2. Postsinaptik reseptörlere bağlanan çok sayıda nörotransmitter molekülü (psikozun olası açıklaması). Tedavi, postsinaptik reseptörleri bloke eden antagonistlerin uygulanmasını içerir.

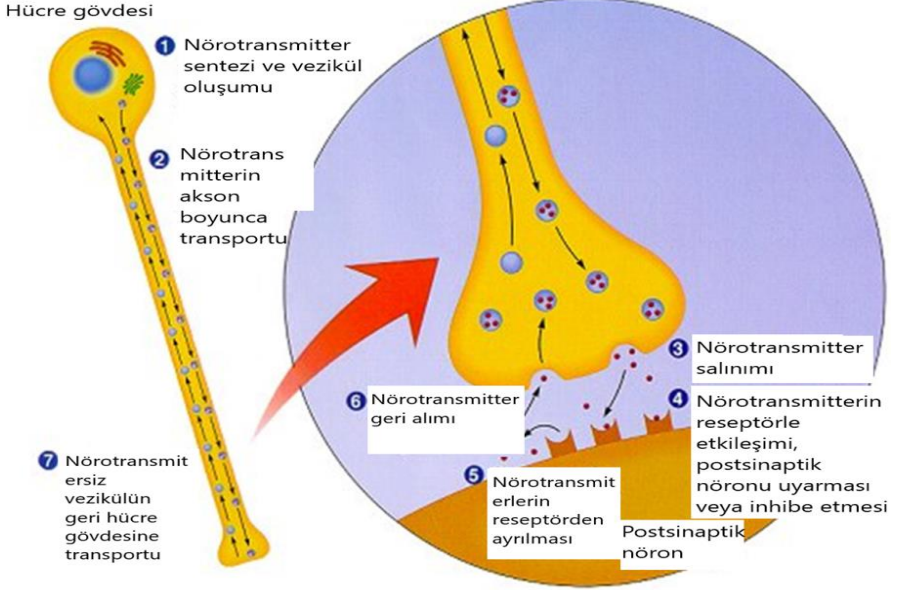
“Çok az” nörotransmisyon ile oluşan hastalıklar aşağıdakilere bağlı olabilir:

Postsinaptik reseptörlere bağlanan çok az nörotransmitter molekülü (örneğin, depresyon, parkinson hastalığı). Birçok tedavi stratejisi nörotransmisyonu artırır.

Bunlar: 1) presinaptik sonlanmadan nörotransmitter depoların salınımına neden olan ilaçlar, 2) presinaptik nöronlara alınan ve aktif nörotransmitter moleküllere metabolize olan nörotransmitter öncülleri, 3) nörotransmitterleri yıkan enzimleri inhibe eden ilaçlar ve 4) postsinaptik reseptörlere etki eden agonistler.

Beyindeki sayısız yollar, aynı nörotransmitteri kullandığından, hastalıklı bir yolaktaki manipüle edici iletim, eş zamanlı olarak normal nöronların sinapslarını etkiler. Bu nedenle, SSS ilaçları birçok yan etkiye yol açan ilaçlardır.

Bilginin bir nörondan diğerine iletimi

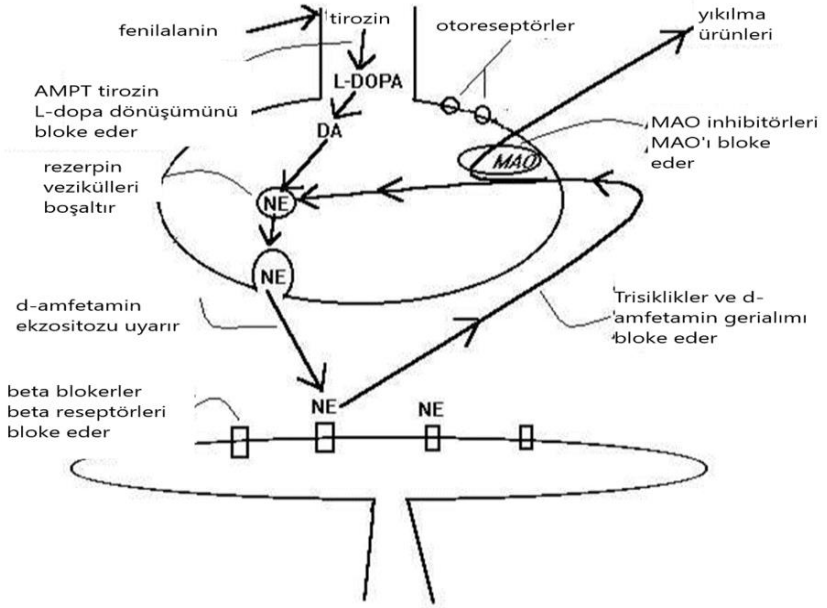


NÖROTRANSMİTTERLER

Norepinefrin

Beyinde norepinefrini kullanan yollar, açık olarak tanımlanmamıştır. Öncülük eden bir hipotez, *depresyonun* bozulmuş monoamin (örneğin, norepinefrin, dopamin, serotonin) nörotransmisyonu sonucu oluştuğunu ileri sürer. Monoamin salınımını indükleyen ilaçlar, *dikkat eksikliği bozukluğunda* ve *narkolepside* kullanılır. Bu iki hastalıktan sorumlu biyokimyasal bozukluk bilinmemektedir.

Noradrenerjik sinaps farmakolojisi



Dopamin

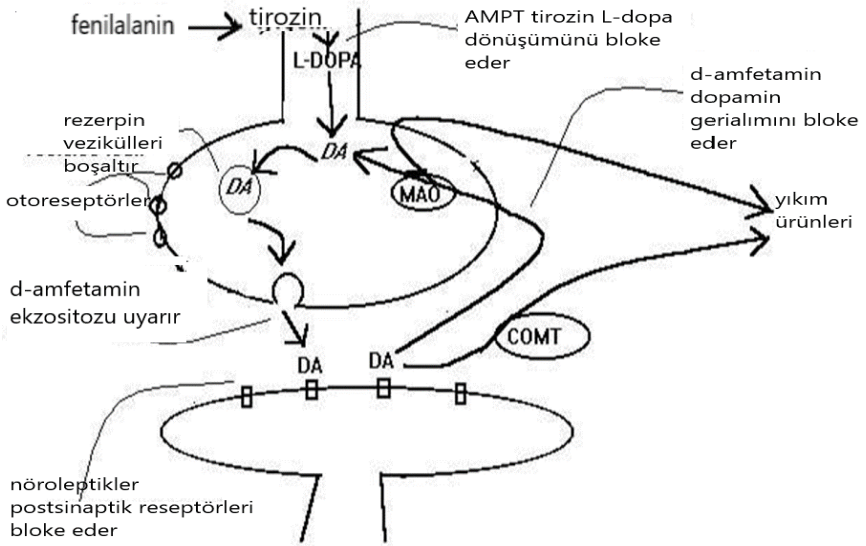
Dopamin, tirozin amino asidinin hidroksillenmiş hali olan L-Dopa'dan sentezlenir. Beyinde monoamin oksidaz A, SSS dışında monoamin oksidaz B ve Katekol-O-metil transferaz (KOMT) ile yıkılır.

Dopamin reseptörleri, D₁ ve D₂ reseptörleri olarak sınıflandırılır. Her iki alt tip, beyin birçok bölgesinde bulunur. Spesifik D₁ agonisti tanımlanmamıştır. Apomorfine ise D₂ agonistidir. Her bir alt tipin harekete geçmesi, nöronal ateşleme hızını *inhibe* eder. Özellikle önemli dopaminerjik yollar şunlardır; 1) nigrostriatal yolak (substantia nigra'dan striatuma), 2) kusmayı kontrol eden medullanın kemoreseptör tetikleyici bölge nöronları ve 3) prolaktin salınımını düzenlediği düşünülen hipotalamustan hipofizin orta lobuna inen projeksiyonlar.

Antipsikotik ilaçlar, dopamin ile stimüle edilen adenilat siklazı (genellikle D₁ reseptör aktivasyonu ile ilişkili) *inhibe* eder ve D₂ dopamin reseptörlerini bloke eder. Bu da *psikozun* dopamin reseptörlerinin aşırı stimülasyonu sonucu oluşabileceğini gösterir. Diğer bir bozukluk olan *Parkinson hastalığı*,

substantia nigra'dan striatuma çok az miktarda dopaminerjik girdi sonucu oluşur. Nigrostriatal dopamin nöronlarının kaybı, dopamin girdisinde (inhibitör) asetilkolin girdisi ile karşılaştırıldığında, görece azalma ile sonuçlanır. Yukarıdakine benzer şekilde, bozulmuş monoamin nörotransmisyonu *depresyon, dikkat eksikliği bozukluğu ve narkolepsi*'ye neden olur.

Dopaminerjik sinaps farmakolojisi



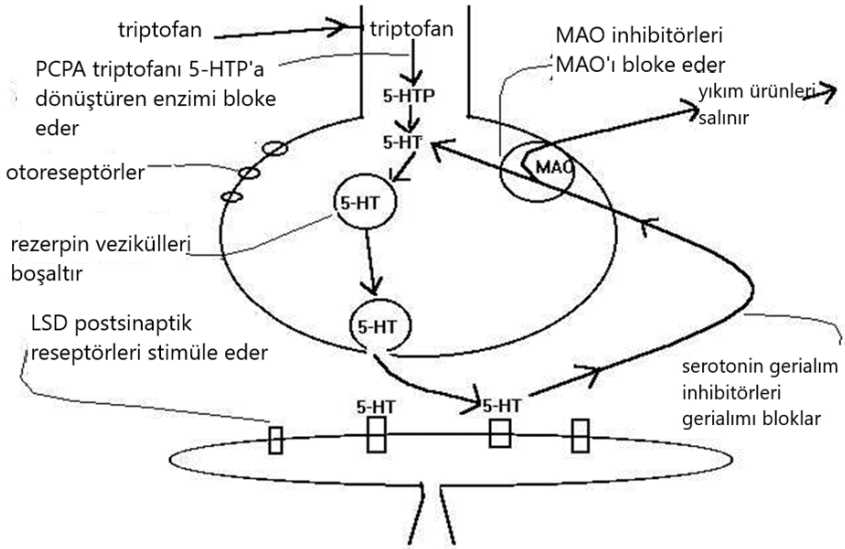
5-Hidroksitriptamin (5-HT, Serotonin)

Triptofan aminoasidi hidroksile olur ve daha sonra 5-HT oluşturmak için dekarboksile olur. Nöronlarda, 5-HT depolanır (veziküllerde), salınır, presinaptik nöronlara alınır, ya geri dönüşür ya da metabolize edilir.

5-HT pons'un ve orta beyinin raphe nukleusundan köken alan inhibitör nöronlardan salınır. 5-HT, ya spesifik antagonist ketanserin (5-HT₂-spesifik) tarafından ayırt edilen 5-HT₂ ya da 5-HT₁ reseptörlerini stimüle eder. Halüsinojenik ilaç olan lizerjik asid dietilamid (LSD), her iki reseptör alt tipinde etkili bir agonisttir. Nörotransmitter rolüne ek olarak, 5-HT, ince bağırsak motilitesini artırır ve vazodilatasyonu değiştirir. Vücuttaki 5-HT'nin %90'ı, ince bağırsağın enterokromafin hücrelerinde depolanır.

Depresyon, dikkat eksikliği bozukluğu ve baş ağrıları serotonerjik dengenin bozulmasına bağlıdır. Bu hastalıkların tedavisinde birçok serotonerjik ilaç son birkaç yılda geliştirilmiştir.

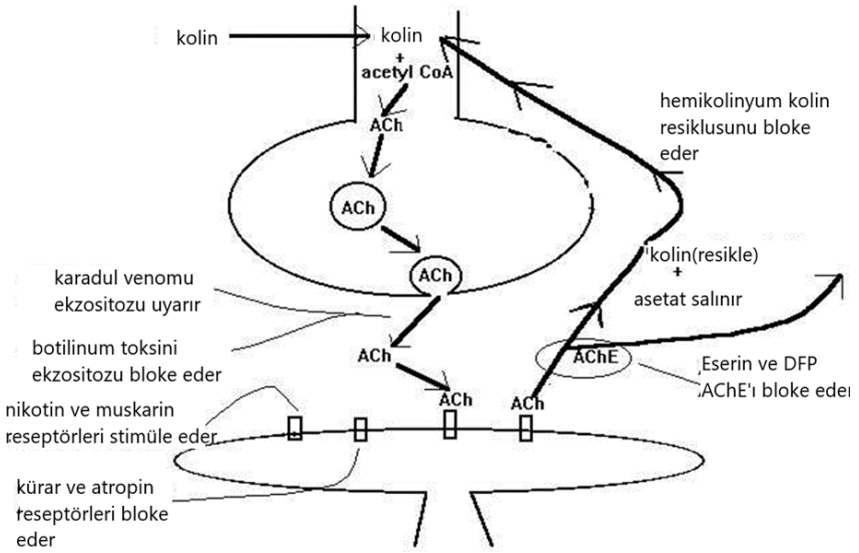
Serotonerjik sinaps farmakolojisi



Asetilkolin

Asetilkolin beyinde hem muskarinik hem de nikotinik reseptörlere bağlanır. Parkinson hastalığı tedavisinde bir kolinerjik antagonist dopaminerjik sinirlerin yıkılması sırasında asetilkolin ve dopamin nörotransmisyonu arasındaki dengesizliği düzeltmek için kullanılır. Bir kolinerjik ilaç olan Rivastigmin, Alzheimer hastalığının semptomatik tedavisinde kullanılır. Kolinerjik veya anti-kolinerjik ilaçlar başka şekilde SSS bozukluklarının tedavisinde kullanılmaz.

Kolinerjik sinaps farmakolojisi



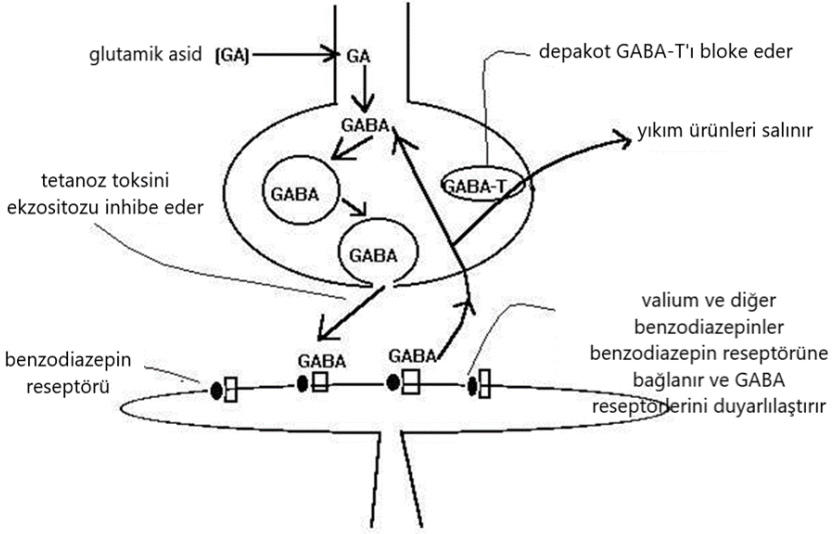
Gama-Amino Butirik Asit (GABA)

GABA, beyin internöronlarının ve diğer serebral nöronların bir inhibitör amino asit nörotransmitteridir. Glutamik asit dekarboksilaz enzimi, glutamattan GABA sentezini katalizler. GABA, presinaptik veziküllerde depolanır ve salınımdan sonra ya GABA-A ya da GABA-B reseptörlerine bağlanır.

GABA reseptörleri bir klorür iyon kanalını çevreleyen ve düzenleyen dört alt üniteli reseptör kompleksinin iki alt ünitesinde bulunur. Reseptörün GABA aktivasyonu, nörona klorür iç akımı artırır. Bu durum, nöronu hiperpolarize eder ve eksitator nörotransmitter tarafından stimüle olduğu zaman, ateşlemeyi daha zor yapar. Benzodiazepinler, GABA-A reseptörlerinde GABA'nın etkilerini artırır; fakat GABA-B reseptörlerini etkilemez.

Benzodiazepinler ve barbitüratlar gibi GABA etkisini artıran ilaçlar, *anksiyete* ve *nöbetlerin* tedavisinde *sedatif* veya *kas gevşeticiler* olarak kullanılır.

GABA sinaps farmakolojisi



Eksitator Amino Asitler (EAA)

Glutamat ya da yapısal olarak benzer bir kimyasal, beynin birçok alanında *eksitator* nörotransmitterdir. EAA reseptörlerinin stimülasyonu, katyon iletimini artırır ve depolarizasyona yol açar ya da fosfatidil inozitol devirini aktive eder.

Glutamat gibi eksitator amino asitler, öğrenme, bellek ve diğer beyin fonksiyonlarında önemlidir. Glutamatı indükleyen ekzitotoksite, Alzheimer hastalığının, Huntington hastalığının, inme, epilepsi ve amniyotrofik lateral skleroz (ALS) patogenezi ile ilişkilidir. **Riluzol** (Rilutek), hayvanlarda nöronları glutamat toksisitesinden korur ve ALS'nin ilerlemesini minimal düzeyde yavaşlatır.

Opioidler

Endorfinler, enkefalinler ve dinorfinler, pro-opiomelanokortin olarak adlandırılan bir proteinden ayrılan opiat reseptör agonistleridir. Opiat reseptörleri, periaquaduktal gri maddede ve diğer beyin bölgelerinde yerleşmiştir. Morfin ve benzer ilaçlar, ağrıyı azaltmak için opiat reseptörlerinde etki gösterir. Stres veya ağrılı durumlarda, endojen peptitler opiat reseptörlere etki gösterir.

Diğer Nöropeptitler

Endojen opiat peptitlere ek olarak, birçok diğer peptit nörotransmitter fonksiyonu görür (örneğin, P maddesi, vazoaktif intestinal peptit). Bu ilaçlar, genellikle daha geniş peptit öncüllerinden ayrılır. Ayrıca bu ilaçlar, üç boyutlu şekilde varsayılabilir ve bu durum peptit-reseptör etkileşimlerinin kimyasını değerlendirmeyi zorlaştırır. Bu nedenle, hiçbir kimyasal agonist (morfin dışında) ya da antagonistler peptit reseptörleri için tanımlanmamıştır.

KLİNİKTE PSİKOTİK BOZUKLUKLAR

Prof.Dr. Oğuz MUTLU¹
Arş.Gör.Dr. Pınar ÇOBANTÜRK¹
Prof.Dr. Bekir Faruk ERDEN¹

Psikotik bozukluklar 3 ana başlık olarak tanımlanmıştır.

- 1- Şizofreni (ve şizofreni benzeri bozukluklar)
- 2- Psikotik duygudurum bozuklukları
- 3- Nörolojik durumlarla ilişkili psikoz

Ayırıcı tanıyı açıklamadan önce *psikoz* nedir kısaca tanımlamak gerekir. Psikoz bir hastalık değil, birçok bozuklukla ilişkili bir semptom olarak kabul edilir. Psikoz; gerçeği doğru algılama yeteneğinin bozulması olarak karakterize olan bir durumdur. Gerçeği ayırt etmenin kaybı farklı şekillerde görülebilir; delüzyonlar (gerçek dışı düşünceler), halüsinasyonlar, karar verme/akıl yürütmede ciddi bozulma ve ciddi konfüzyonel durumlar. Psikotik semptomların olması kendi başına spesifik bir etyoloji anlamına gelmez; nedenler değişkendir. Yukarıda sayılan üç grup psikotik bozukluk aşağıdaki şekilde birbirinden ayrılır:

1. Şizofreni:

Genellikle reküren bir hastalık olan şizofreni hastalarında tekrarlayan psikotik epizotlara maruz kalma durumu vardır.

a. Pozitif Semptom Şizofreni: Şizofreninin bu tipi etyolojisi sebebiyle dopaminerjik şizofreni olarak adlandırılır '**hiperaktif dopamin sistemi**'.

¹ Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Abartılı delüzyonlar ve halüsinasyonlar görülür, pozitif sistemler aktiftir, ajitasyon ve duygudurum kontrol edilememektedir. İki alt tipi bulunmaktadır:

a.1. Şizofreniform bozukluk (Kısa psikotik reaksiyon): Bu bozukluk, şizofreniye benzeyen fakat çabuk iyileşme gösteren ve çoğunlukla yeniden oluşması görülmeyen tiptir.

a.2. Şizofreni: Tedavi edilse de yeniden oluşma görülen ve kronik bir hastalıktır.

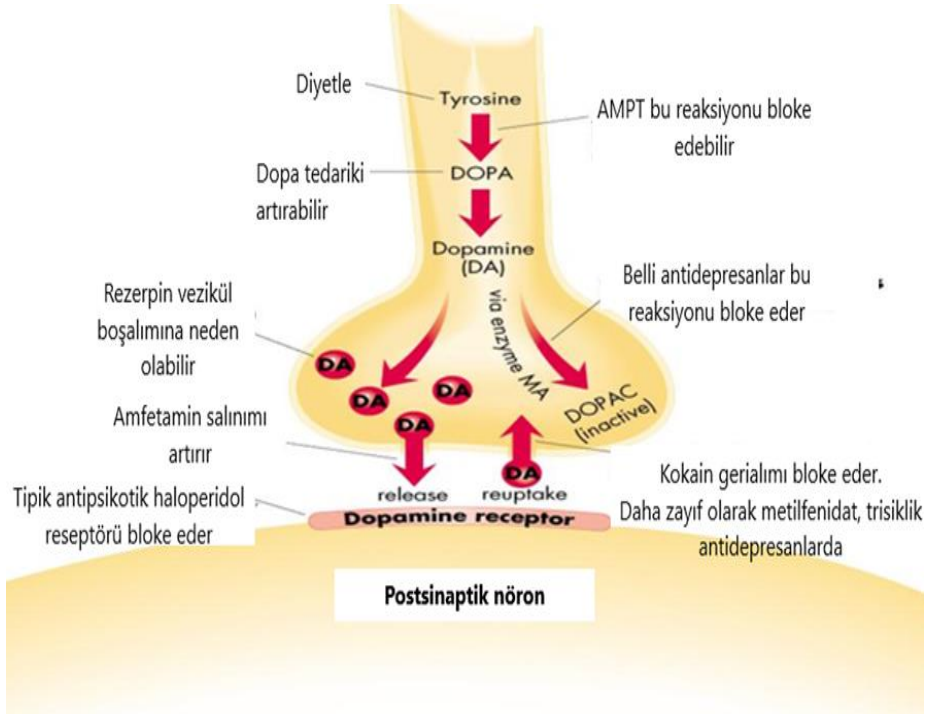
b. Negatif Semptom Şizofreni: Bu tip nörogelişimsel bir bozukluk kaynaklıdır. Anhedoni (memnuniyetsizlik), belirgin sosyal çekingenlik veya geri çekilme ve abartılı delüzyonlar ve halüsinasyonlar olmaması negatif semptomlarıdır. Negatif semptom şizofreni, hastada daha erken fakat sinsi başlangıç gösterir. Bu hastalar genellikle çocukluklarında da “soğuk ve garip” görülür.

2. Psikotik Duygudurum Bozuklukları:

Hem depresyon hem mani hem de zayıf gerçeklik testi ve diğer psikotik semptomlarla birlikte görülebilir.

3. Nörolojik Durumlarla İlişkili Psikoz:

Akut oluşan birçok metabolik ve toksik durum deliryuma sebep olabilir. Bazen geçici psikotik davranışlara sebep olan durum kafa zedelenmesidir. Bu durum birçok dejeneratif hastalığa (örneğin Alzheimer) zemin hazırlayabilir, ajite bilinç bulanıklığı (konfüzyon) dönemlerinin sebebi olabilir. Bu tip durumların şizofreni ve duygudurum bozukluklarından ayırt edilmesi çok önemlidir. Mental durum hakkında kısa bir sınav yardımcı olabilir. Bu sınav, kısa süreli bellek testi, oryantasyon ve adlandırma testleri içermelidir. Kısa süreli bellekte önemli bozulmalar, nörolojik temelli psikotik bozuklukların çoğunda bir semptom olarak görülürken; genellikle şizofreni hastalarında bu yetenek kaybı görülmez. Wernicke alanında oluşan bir hasar (superior temporal lob) bazen şizofrenik reaksiyona benzer bir şekil (konuşma ve düşünmenin büyük oranda bozulması) çizebilir. Wernicke hastalarında objelerin isimlendirilmesinde zamanlama kötüdür, şizofreni ve emosyonel bozukluk hastalarında bu görülmez.



DENEYSEL ŞİZOFRENİ MODELLERİ

Şizofreni deney hayvanlarında gerçek anlamda modellenemeyen, tek psikiyatrik insan hastalığı olarak tartışılabilir. Ancak, deney hayvanlarında şizofreninin fizyopatolojisini ve şizofreni tedavisinde kullanılan veya kullanım potansiyeli olan yeni ilaçların etkilerini değerlendirmeye olanak veren bazı modeller kullanılmaya çalışılmaktadır. Davranış testleri şizofreninin hayvan modellerinin geçerliliğini belirlemek için yaygın olarak yapılır. Bu ölçümlerden bazıları şizofreni semptomları ile ilişkili değildir ve daha çok nöroleptiklerin antidopaminerjik aktivitesinin ölçümünü sağlamak için yararlıdır. Ön-uyaran aracılı inhibisyonun bozulması gibi bazı davranış ölçümleri ise şizofreninin özelliklerini yansıtmaktadır. Bu ölçümler hayvan modellerinin geçerliliğini ve yapısını belirlemek açısından yararlıdır. Davranışsal değerlendirmeler yanında, insan postmortem dokularında ve görüntüleme çalışmalarında oluşan hüresel ve moleküler belirteçlerin belirlenmesi de önemlidir. Laboratuvar hayvanlarında modellemedeki kısıtlamalar, delüzyon ve

halüsinasyonlar gibi şizofreninin bazı göze çarpan davranışsal bozukluklarını belirlemekteki zorluklardan dolayı, hücresel ve moleküler faktörler şizofreninin gelişimsel ve genetik modellerinin değerlendirilmesinde önemlidir. Deneysel şizofreni modellerinden bazıları aşağıda açıklanmaktadır.

2.1- Lokomasyon ve Stereotipi Modelleri

Hayvanlarda lokomotor aktivite değişiklikleri hem şizofreni modellerinde hem de antipsikotik tedavinin etkilerinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Locomotor aktivitenin değerlendirilmesi, şizofreninin dopamin hipotezine dayanan psikostimülan modellerden köken almaktadır. Bu model şizofreninin bazı semptomları ve yüksek doz amfetaminin etkileri ile uyum göstermektedir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda psikostimülanların hem lokomotor hiperaktivite oluşturduğu; yüksek dozlarda stereotipiye ve inatçı davranışlara yol açtığı gösterilmiştir, bu durum insanlarda amfetaminin oluşturduğu stereotipik davranışlarla benzeşmektedir. Locomotor hiperaktivitenin ölçümü hem dopaminerjik psikostimülanların hem de fensiklidin (PCP) gibi N-metil-D-aspartat (NMDA) antagonistlerinin etkilerini değerlendirmek için kullanılmıştır, ancak PCP ile indüklenen hiperaktivite dopaminerjik psikostimülanlarla karşılaştırıldığında nitelik bakımından farklılıklar göstermektedir. Şizofrenik hastalar tipik olarak hiperaktif olmamalarına rağmen, genellikle inatçı ve stereotipik davranışlar gösterirler. Kemirgenlerde yapılan pek çok çalışma psikostimülanlar tarafından oluşturulan stereotipi şekilleri üzerine odaklanmıştır.

2.2- Koşullanmış Sakınma Cevabı

Bu testte daha çok rodentler kullanılır. Model rodentlerde aversif (istenmeyen, itici) bir uyarıya karşı oluşan koşullanmış sakınma cevabı üzerine, nöroleptik ilaçların inhibitör etkilerinin değerlendirilmesi esasına dayanır. Aversif uyarıcı olarak ızgara zemine sahip, iki bölmeli mekik kutusuna benzer bir ortamda denegin ayağına uygulanan elektrik şoku kullanılır. Denekte zaman içinde ayak şoku ile gelen istenmeyen uyarıya karşı, kaçma veya sakınma davranışı ortaya çıkar.

Nöroleptik ilaçlar bu yanıtları kendilerine özgü etkileri ile inhibe ederler. Nöroleptiklerle gözlenen inhibisyon, aynı cevabı inhibe eden barbitüratlar, MAO inhibitörleri ve benzodiazepinler gibi diğer ilaçlardan daha farklı özelliklere sahiptir ve kolayca ayırdedilir. Nöroleptiklerin rodentlerde

elektriksel ayak şoku uyarısı ile oluşan sakinme ve kaçma yanıtını inhibe etme gücü ile, klinik etkinlikleri arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Bu bulgu aynı model üzerinde potansiyel bir şizofreni ilacının antipsikotik etkinliğinin, gerek kontrol gerekse antipsikotik etki derecesi bilinen bir nöroleptik ile, karşılaştırmalı olarak test edilebileceğine işaret etmektedir.

Bu model bazı farmakolojik sorunlara sahiptir ve bu sorunlar şizofreni ile ilgili psikofarmakolojik çalışmalarda yeterliğini kısıtlar. Şöyle ki: Sakınma yanıtını inhibe etmek için kullanılan nöroleptik antipsikotiklerin bu yanıtı inhibe edici etkilerine, tekrarlanan dozlarda tolerans gelişebilir. Öte yandan bu testin kullanılabilirliği klasik nöroleptikler ile kısıtlıdır. Atipik bir antipsikotik olan klozapinin, bu test üzerine etkisi olmadığı bulunmuştur. Dolayısı ile testin güvenilirliği ve yeterliliği tüm nöroleptikleri kapsamamaktadır.

Bu kısıtlılıklarına rağmen test, klasik nöroleptikler ve klasik nöroleptiklere benzer etki mekanizmasına sahip olabilecek potansiyel şizofreni ilaçları için, tarama testi olarak kullanılabilir ve kullanılmaktadır.

2.3- Katatoni (Katalepsi) Testi

Deney hayvanlarında katatoni oluşturan durumlar, ekstrapiramidal sistemde bir hasara veya bozukluğa işaret eder.

Katatoni testi özellikle rodentlerde şizofreni tedavisinde kullanım potansiyeli olan ilaçların ekstrapiramidal yan etki oluşturup oluşturmadıklarının veya oluşturdukları ekstrapiramidal hasarın derecesinin, örneğin klasik antipsikotiklerle karşılaştırılmasının yapılabilmesi için tarama testi olarak kullanılır.

2.4- Sıçan Pençe Testi

Ellenbroek ve diğerleri sıçanlarda spontan olarak gözlenebilen ön kol ve arka bacak çekme davranışının şizofreni ile ilişkili davranışsal bir model olarak kullanılabilirliğini ileri sürmüştür.

Bu test sıçanlarda ilaçların spontan ön kol ve arka ayak çekme süreleri üzerine etkilerinin değerlendirilmesi esasına dayanır. Nöroleptik antipsikotik ilaçlar ön kol ve arka bacak spontan geri çekme süresini arttırırken, atipik antipsikotikler ön kol çekme süresini arttıran dozlarından çok daha düşük

dozlarda sadece spontan arka ayak çekme süresini artırırlar. Testin bu özelliği nöroleptik ve atipik antipsikotiklerin birbirinden ayırılmasına olanak sağlar. Sonuç olarak bu yöntem şizofreni tedavisinde kullanılabilir potansiyel bir ilacın farmakolojik özelliği hakkında fikir verir.

Bu testin önceki iki teste en önemli üstünlüğü tekrarlayan dozlara tolerans gelişmemesidir.

2.5- Kendini Uyarma (Self-Stimulasyonu) Paradigmaları

Nöroleptik ilaçlar başta olmak üzere birçok antipsikotik ilacın verilmesi, deney hayvanlarında intrakraniyal elektriksel uyarıya bağlı koşullanmış pedala basma davranışını inhibe ederken, kendine intravenöz kokain verme amacıyla pedala basmayı stimüle eder. İntrakraniyal uyarıya bağlı pedala basma, beyin ödüllendirme sistemi ile ilişkilidir ve bu davranışta dopaminerjik sistemin önemli bir katkısı söz konusudur. Nöroleptik verilmesi durumunda intrakraniyal uyarıya bağlı pedala basmada azalma, anhedonik bir durumun ortaya çıkması olarak kabul edilir. Bu davranış, motor fonksiyonlar üzerine nöroleptik antipsikotiklerin etkilerini değerlendirmeye yönelik bir model olarak kullanılabilir. Burada tek istisna klozapindir. Klozapin diğer antipsikotiklerin aksine kendine kokain verme amacıyla pedala basmayı azaltır.

Bu model klozapin dışında kalan, gerek klasik gerekse atipik antipsikotiklerin ve antipsikotik etki potansiyeli bulunan ilaçların, dopamin aracılı ödüllendirme sistemi üzerine negatif etkilerinin saptanması ve buna bağlı olarak ilaçların antipsikotik etki güçlerinin değerlendirilmesi ve/veya kestirilmesine olanak sağlar.

2.6- Ürkme Refleksinin Zayıf Bir Ön-Uyarı Aracılığı İle İnhibisyonu (Prepulse Inhibition Of The Startle Reflex)

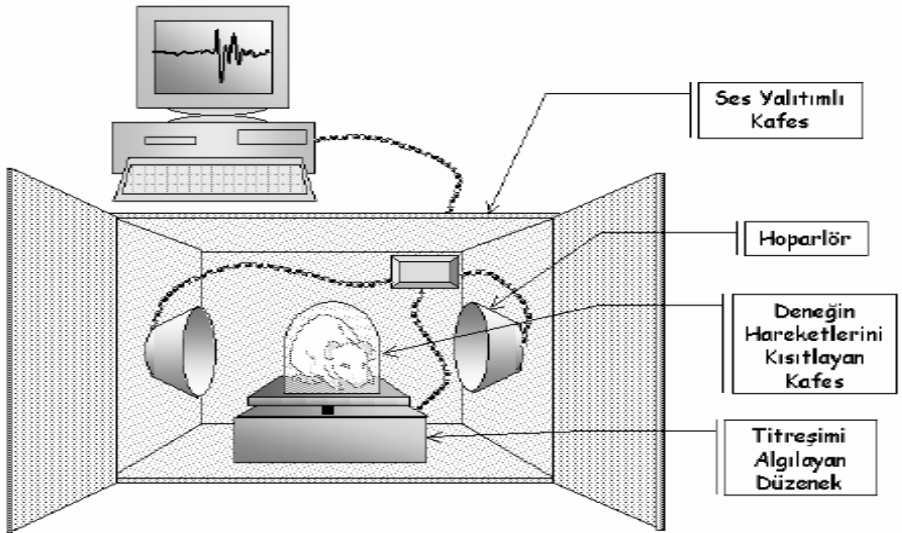
Şizofrenik hastalardaki klinik gözlemler, anlamsız düşünceleri otomatik olarak “**süzmede veya kapılamada**” yetersizliğe bağlı olarak, bilginin işlenmesinde bozukluklar olduğunu göstermiştir. Şizofrenik bozuklukların oluşumundaki teorilerin çoğu, normal insanların dışarıdan aldıkları duyuşsal uyarıların süzme veya kapılama işlemlerinde yetersizlikler olduğu fenomenine dayanmaktadır. Süzme bozukluklarının ölçümlerine dayanan, pek çok çalışmada, şizofrenik hastalarda irkilme refleksinin alışma fazında bozukluklar görülmüştür. Duyuşsal süzmedeki bu bozukluklar bilişsel

bozukluklara yol açmaktadır. Bu mekanizmaların daha spesifik bir adı **duyusal motor kapılama** fenomenidir. Teorik olarak, süzme veya kapılamadaki bozukluklar, duyuşal aşırı yüklemeye ve bilişsel bozukluklara yol açar. Duyusal motor kapılama fenomeni, hem insanlarda hem de hayvanlarda çalışılmıştır. Bu fenomenin ölçümünde kullanılan cihaz "irkilme refleksi" cihazı olarak geçmektedir, "ön-uyaran aracılı inhibisyonu (**Prepulse inhibition, PPI**)" ölçmektedir.

Bu model şizofreninin uyarının işlenerek cevaba dönüştürülmesi ile ilişkili, filtre edici zihinsel fonksiyonlarda yaptığı bozukluğu yansıtır. Modelin esası ürkme refleksini uyarın sesli (akustik) veya dokunsal (taktil) bir uyarı verilmeden önce, deney hayvanına zayıf bir uyarı verilmesine ve daha sonra asıl uyarıya deney hayvanının yeterli bir ürkme refleksi ile karşılık verip veremediğinin ölçülmesine dayanır. Normal deneklerde daha zayıf bir uyarı ile öncelendiğinde, asıl uyarıya verilen ürkme refleksi inhibe olur. Şizofreni hastalarında daha zayıf bir ön uyarıyı izleyerek verilen asıl uyarıya karşı, oluşan ürkme refleksinin şiddeti zayıflamaz. Aynı şiddettedir veya daha da şiddetli bir ürkme yanıtı ortaya çıkabilir.

Deney hayvanlarında, özellikle sıçanlarda, dopaminergic agonistlerin sürekli olarak verilmesi veya limbik korteks, striatum, pallidum ve retiküler formasyon ile ilişkili nöronal yollarda stereotaksik yöntemlerle lezyonlar oluşturulması, daha zayıf bir ön uyarı ile öncelenen asıl uyarıya verilen ürkme yanıtı inhibisyonunu ortadan kaldırır. Nükleus akkumbens bölgesinde yer alan dopamin reseptörlerinin selektif olarak aktivasyonu veya medial prefrontal kortekste yer alan dopamin reseptörlerinin selektif olarak antagonize edilmesi, benzer etkiler oluşturur ve şizofreni için hayvan modeli olarak kullanılabilir.

Sıçanlarda sosyal izolasyonun da, ürkme refleksinin zayıf bir ön uyarı sonrası inhibisyonunu ortadan kaldırdığı gösterilmiştir. Diğerleri kadar sık olmasa da sosyal izolasyonu izleyerek ürkme refleksinin değerlendirilmesi, şizofrenik hayvan modeli olarak kullanılmaktadır.



2.7- Latent İnhibisyon Paradigmaları

Latent inhibisyon, nötral bir uyarı ile ilk kez karşılaşma ile ilişkilendirilmiş koşullanmış öğrenmenin gecikmesi olarak tanımlanabilir ve seçici dikkat hakkında doğrudan fikir verebilen bir fenomendir. Burada koşullanmış yanıt

oluşturmak üzere kullanılacak uyarı, önce nötral olarak bir kez uygulanarak deney hayvanının uyarı ile **tanışması** sağlanır. Daha sonra aynı uyarı koşullanmış öğrenme oluşturmak üzere kullanıldığında, ilk nötral maruziyete bağlı olarak koşullanmış öğrenmede gecikme oluşur ve gecikme süresi “latent inhibisyon” olarak tanımlanır. Latent inhibisyon fenomeni, şizofrenide dışarıdan gelen bir uyarıyı işleyerek geçerli ve sağlıklı bir yanıtı dönüştüren, dikkatle ilişkili nörobiyolojik sistemlerdeki bozukluğu taklit edici niteliktedir. Bu model dopaminerjik aktivitede aşırı artış gibi, şizofreninin daha çok akut dönemleri ve pozitif semptomları ile ilişkilendirilebilir; kronik şizofreni hakkında fikir verici değildir.

Latent inhibisyonun şizofreni çalışmalarında kullanılabileceği fikri, bu davranışın kronik kullanıldığında çeşitli psikozlara neden olan amfetamin ile etkilenmesinden çıkmıştır. Daha yakın tarihli deneysel araştırmalarda, bu davranışın çeşitli antipsikotik ilaçlar tarafından etkilendiğini göstermiştir. Örneğin sıçanlara haloperidol verilmesi, latent inhibisyon yanıtını uyarır. Haloperidol ile latent inhibisyonun uyarılması, haloperidolün klinik antipsikotik etkileri ile benzer özelliklere sahiptir. İlacın yüksek dozları ile etkinlik kısıtlanırken, tekrarlayan dozların oluşturduğu etkiye tolerans gelişmez. Haloperidol verilmesi şizofreni olmayan deneklerdeki, latent inhibisyon yanıtını da arttırıcı etkiye sahiptir. Latent inhibisyon yanıtı, atipik antipsikotiklere daha az duyarlıdır.

Latent inhibisyon paradigması ile, ürkme refleksi inhibisyonunun değerlendirilmesine yönelik testler şizofreni ile ilişkili farklı semptomların ve şizofreninin farklı yönlerinin araştırılmasına olanak verir. İlginç olarak normal deney hayvanlarına antipsikotik ilaçların verilmesi, latent inhibisyonu anlamlı ölçüde etkilerken, ürkme refleksinin inhibisyonu üzerinde anlamlı bir etki oluşturmamaktadır.

2.8- Rodentlerde Sosyal Etkileşme Testi İle Şizofreninin Değerlendirilmesi

Sosyal etkileşme testi, rodentlerde ilaçların anksiyolitik aktivitesini değerlendirmek için kullanılmaktadır. Bu model aynı zamanda şizofreninin neden olabileceği sosyal davranış bozuklukları üzerine, çeşitli antipsikotik ilaçların etkilerini değerlendirmek için de kullanılabilir. Bu modelin esası uzun süre aynı ortamda yaşamış, birbirini tanıyan (familiar) veya aynı ortamda birlikte yaşamamış birbirini tanımayan (unfamiliar) sıçan çiftleri arasındaki, aktif ve agresif olmayan davranışsal etkileşimler üzerine, antipsikotik etkileri

olan veya olmayan ilaçların akut olarak verilmesini izleyerek, bu ilaçların sosyal etkileşme davranışları üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesine dayanır.

Antipsikotik ilaçlar, birbirini tanımayan denekler arasındaki sosyal etkileşme davranışlarını değiştirirken, birbirini tanıyan denekler arasındaki sosyal etkileşmeyi değiştirmez. Nöroleptik antipsikotikler sosyal etkileşmeyi azaltırken, atipik antipsikotikler rodentler arasındaki sosyal etkileşmeyi artırıcı yönde etki yapar. Anksiyolitik bir ilaç olan diazepamın da, sıçanlarda sosyal etkileşmeyi artırdığı bilinmektedir. Bir atipik nöroleptik olan klozapinin de, maymunlarda klasik nöroleptiklerin aksine, sosyal etkileşmeyi artırması aynı zamanda anksiyolitik etkisinin de bulunması ile açıklanabilir.

Fensiklidin ve amfetamin gibi psikomimetiklerde, gerek insanlarda gerekse deney hayvanlarında sosyal etkileşme davranışlarında azalmaya neden olurlar. Bu ilaçların kronik olarak verildiği sıçanlarda, sosyal etkileşmeye girmeme tersine sosyal etkileşimden kaçınma gözlenir.

Fensiklidin ile indüklenen stereotipik davranış artışı, şizofreninin pozitif semptomları, sosyal izolasyon ise negatif semptomları ile ilişkili davranışlar olarak değerlendirilebilir. Üç hafta veya daha uzun süreli kronik klozapin verilmesi veya klozapin benzeri başka antipsikotiklerin kronik olarak her gün verilmesi, sıçanlarda gözlenen fensiklidin ile indüklenmiş stereotipi artışını ve sosyal izolasyonun etkilerini ortadan kaldırır veya hafifletir. Bu gözlemler fensiklidin ile indüklenen stereotipik aktivite ve sosyal izolasyonun, sıçanlar üzerindeki şizofreni araştırmalarında değeri olabileceğine işaret etmektedir.

2.9- Bilişsel Modeller

Bilişsel bozuklukların, şizofreninin orijinal tanımında önemli bir rolü vardır ve şizofreninin tanımını, manik-depresif bozukluk ve psikozun diğer formlarından ayırır. Bilişsel bozukluklar, şizofreninin tüm alt tiplerinde rapor edilmiştir ve dikkat ile çalışan bellekte bozulmayı içermektedir. Şizofreni tedavisinde kullanılan ilaçların (yani hastaların çoğunda şizofreninin pozitif semptomlarını azaltan, dopamin D2 veya dopamin D2/serotonin 5-HT2 antagonistlerinin) bilişsel fonksiyonlar üzerine minimal etkisi vardır. Tipik antipsikotik ilaçlar (örneğin haloperidol, klorpromazin) şizofrenik hastalarda belleği bozabilir. Ancak bazı çalışmalarda, atipik antipsikotik ilaç klozapin ve yeni jenerasyon antipsikotikler (örneğin pek çok dopamin ve serotonin reseptörü alt tipini hedefleyen, olanzapin ve risperidon) bilişsel fonksiyonu

düzeltebilir, ancak bu etki azdır ve laboratuvarlarda hep aynı etki görülmemektedir. Bu yüzden şizofrenide prelinik araştırmaların önemli bir hedefi, yeni hayvan modelleri ve bu bozuklukla ilişkili bilişsel bozuklukları hedefleyen, yeni tedaviler geliştirmektir. Ancak şizofreninin bilişsel bozukluk olan hayvan modellerinin geçerliliğini belirlemek ve semptomların tedavisinde yeni farmakolojik yaklaşımları tasarlamak için, laboratuvar hayvanlarında uygun davranış paradigmasını bulmak gerekir. Bu davranış modelleri şizofrenik hastaların sorunları ile örtüşmelidir. Ancak bu açıdan bakıldığında, bu örtüşme az miktarda başarılmaktadır.

Laboratuvar hayvanlarındaki kısıtlı bilişsel kapasite, insanlarda uygulanan testlerdeki benzer parametrelerin değerlendirilmesini sınırlamaktadır. Bu yüzden, şizofreni ile alakalı bilişsel modelleri içeren bir çok test, maymunlarda uygulanmaktadır. Yine de, insan deneylerinde ölçülen bazı parametreler, hayvanlardaki davranış testlerinde de ölçülmektedir.

Hayvan bilişsel modellerinden en yaygınlarından biri, çalışan bellek içerenidir. İnsanlardaki çalışan bellek testlerinde, şizofrenik hastalarda bozulma görülür. Deney hayvanlarında da çalışan belleğin ölçüldüğü, pek çok test mevcuttur ve insanlarda uygulanan testlerle benzerlikler göstermektedir.

Şizofrenik hastalar, frontal lob hasarı olan hastalar gibi, derin bilişsel bozukluklar gösterirler. Bu tür hastalara uygulanan testlerden bazıları, Wisconsin Kart Sıralama Testi, Kategori Testi ve Hanoi Kule testidir. Bu testlerin hepsinde bilgi kullanılır veya hatırlanır. Ragozzino ve diğerleri tarafından tanımlanan test, labirent orijinli bir testtir. Bu test bilginin kazanımı, farklı stratejileri uygulayabilme, inatçı davranış gibi şizofrenideki benzer bilişsel bozuklukların değerlendirilmesi açısından önemlidir.

Dikkat bozuklukları şizofreninin en önemli klinik semptomlarındanıdır. Hayvanlarda dikkat değerlendirilmesinde kullanılan en önemli testlerden biri Robbins ve diğerleri tarafından tasarlanmış 5 seçenekli seri reaksiyon zaman testidir. Bu tür testlerin kullanımı şizofreni ile ilişkili bilişsel bozuklukların tedavisinde, yeni farmakolojik yaklaşımların belirlenmesi açısından önemlidir.

2.10- Hücresel ve Moleküler Modeller

Postmortem çalışmalardan elde edilen morfolojik bilgiler, hücresel ve moleküler belirteçlerin, şizofreninin hayvan modellerinde artan oranda kullanılmasına neden olmuştur. Postmortem çalışmalar sonucunda, şizofrenik hastalarda prefrontal kortekste nöronal organizasyonda bozukluklar, kortikal hacimde azalma, nikotinamid adenin dinukleotid fosfat diaforaz enzimini içeren nöronlarda değişiklikler, artmış nöronal yoğunluk gözlenmiştir. Bu hastalarda kortikal nörotransmitter fonksiyonunda, yine anormallikler bulunmuştur. γ -aminobutirik asid (GABA) miktarında değişiklikler, tirozin hidroksilaz immünreaktif akson yoğunluğunda azalma ve NMDA reseptörlerinin NR_{2B} ve NR₁ alttiplerinin gen ekspresyonlarında değişiklikler belirlenmiştir. Bu belirteçler, özellikle gelişimsel hayvan modellerinin geçerliliğini sağlamak için kullanılır.

Şizofrenik hastalarda yapılan görüntüleme çalışmalarında da, belirgin değişiklikler görülmüştür. Şizofrenik hastalarda yine beyinde amfetamin uygulanmasından sonra, aşırı dopamin salınımı görülmüştür. Bu bulgular şizofreninin amfetamin duyarlılaştırma modelinin geçerliliğini desteklemek açısından önemlidir.

2.11- Farmakolojik Modeller

Hayvan modellerinde kullanılan en yaygın yaklaşımlardan birisi farmakolojik tedavi ile veya ilaç kullanımdan, şizofrenik olmayan öznelde şizofreni-benzeri semptomları oluşturmaktır. Bu modellerin yaygın geçerliliği olup, şizofreninin **3 temel hipotezine dayanmaktadır**: dopamin hipotezi, serotonin (veya serotonin-dopamin) hipotezi ve glutamat hipotezi.

a) Dopamin-Agonist Modeller

Şizofreninin ilaçla indüklenen modeli, özellikle amfetamin gibi psikostimülan ilaçların davranış üzerine etkilerine dayanmaktadır. Şizofreninin dopamin hipotezine göre, mezolimbik dopamin sistemi, nigrostriatal dopamin sistemine göre şizofreni ile daha çok ilgilidir. Nigrostriatal dopamin sistemi, antipsikotik tedavinin diskinetik yan etkileri ile daha çok ilgilidir. Mezolimbik sistem, düşük doz amfetaminin lokomotor aktive edici etkilerini yönlendirmektedir, nigrostriatal sistem ise yüksek dozlarda oluşan stereotipi ile ilişkilidir. Amfetaminin hayvanlardaki davranışsal etkileri, lokomasyon artışı veya stereotipi gibi, şizofreninin tedavisinde kullanılan dopamin

antagonistlerinin etkinliğinin belirlenmesi açısından da önemlidir. Ancak bu modellerin geçerliliğini dopaminerjik tedaviler ile sınırlamaktadır.

Hem dopamin agonistleri hem antagonistleri, sıçanlarda latent inhibisyonu değerlendirmek için kullanılmıştır. Bu alışma 3 bölümden oluşmaktadır: n-maruziyet, koşullanma, ekspresyon. İlaçlar genellikle n-maruziyet veya koşullanma bölümlerinde uygulanır. Farklı ilaçlar etkilerini gösterdikleri evreye göre, farklı profiller oluşturabilirler. Hem sıçan hem sağlıklı insanlarda, amfetamin latent inhibisyonu haloperidole duyarlı şekilde bozar. Bunun tersine, apomorfin gibi direkt dopamin agonisti, latent inhibisyonu değeritirmez. Latent inhibisyon paradigmasının en ilginç yönlerinden biri, hem tipik hem atipik antipsikotikler sıçanlarda latent inhibisyonu düzeltebilir.

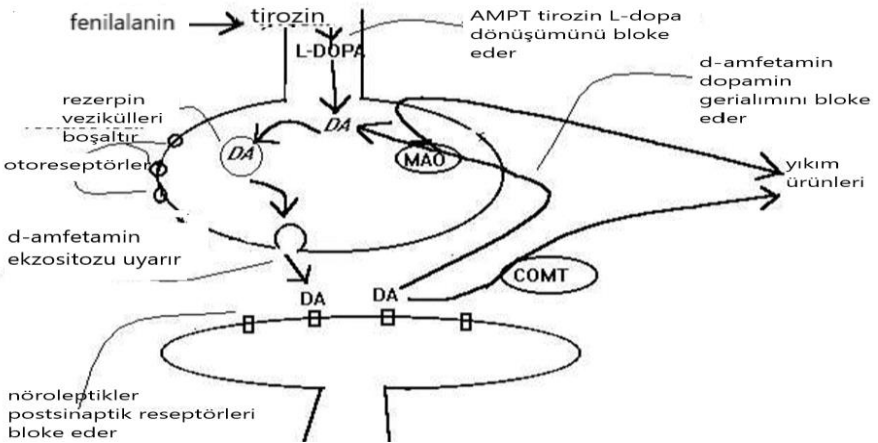
Daha önceden incelendiği gibi, şizofrenik hastalardaki irkilme refleksi aletinde, n uyarıcı inhibisyon ile llen duyuşal motor kapılama bozuklukları, sıçanlarda da dopaminerjik sistemin aktivasyonu sonucu kendini gösterir. Direkt dopamin agonisti apomorfin, indirekt dopamin agonisti D-amfetamin ve kokain gibi ilaçlar, kemirgenlerde n uyarıcı inhibisyonu **bozar**. D₂-reseptör ailesi sıçanlarda n uyarıcı inhibisyonun, apomorfin tarafından bozulmasını yönetir, D₂ antagonistleri bu bozulmayı bloklar, D₁ antagonistlerine duyarlıdır. D₂ agonist **kinpirol** tarafından yeniden bozulma oluşurken, D₁ agonist SKF 38393 bu durumu etkilemez. D₂ reseptör alt-tipi de bu etkilerle ilişkilidir. D₂, D₃, D₄ dopamin reseptörleri silinmiş farelerde, amfetaminin n uyarıcı inhibisyon üzerindeki etkisi, sadece D₂ alttipi silinmiş farelerde mevcut değerdir. Apomorfinle indüklenen n uyarıcı inhibisyon bozulması, tipik antipsikotiklerle geri çevrildiği gibi, atipik antipsikotikler olan klozapin, olanzapin, ketiapin de bu durumu geri çevirir, ancak bu ilaçların da nöroleptik etkileri bazı davranış parametrelerinde eksiktir. Örneğin, klozapin amfetamin ve apomorfinle indüklenen stereotipiye, sıçanlarda geri çevirmez veya apomorfinle-indüklenen bulantıyı köpeklerde geri çevirmez. Atipik antipsikotiklerin apomorfinle-tedavi edilen sıçanlarda, n uyarıcı inhibisyonu düzeltmesi, özellikle klinik potensleri ile ilişkilidir. n uyarıcı inhibisyon **inhibisyon paradigması**, hem tipik hem atipik antipsikotiklere duyarlıdır, fakat için içine dopamin agonisti apomorfin girdiğinde, bu iki antipsikotik ajan sınıfı arasındaki ayırım net olarak yapılamamaktadır. Sonuçta n uyarıcı inhibisyonun kontrolünde, dopaminerjik sistem, özellikle D₂ reseptörleri üzerinden etki göstermektedir. Sıçanlarla insanlar, n uyarıcı inhibisyon bakımından incelendiğinde aynı sonuçları verir ve bu

durumun hem tipik hem atipik antipsikotikler tarafından düzeldiği rapor edilmiştir.

Maymunlarda amfetamin uygulanması sonrası ortaya çıkan stereotipi artışı, şizofrenik hastalardaki stereotipi ve paranoyak düşünceleri taklit edebilir. Tüm bu davranışsal etkiler haloperidol ve klorpromazin gibi antipsikotiklerle ön tedavi ile düzelebilmektedir. Ayrıca maymunlarda amfetamin tarafından indüklenen sosyal izolasyon, genellikle şizofrenik hastalardaki sosyal geri çekilme ile ilişkili olarak düşünülebilir. Hem klozapin hem ketiapin, maymunlarda amfetaminle indüklenen **sosyal izolasyonu tersine çevirebilir**.

Psikostimülan modellerinde dikkat edilmesi gereken bir durum, psikiyatrik olarak sağlam insanlarda psikotik benzeri davranışı ortaya çıkaracak, amfetamin ve benzeri ilaçların uygulanacağı doz rejimidir. Amfetaminle indüklenen psikozun, ilacın tekrarlanan uygulanması sonucu oluştuğu kabul edilmektedir. Birçok prelinik araştırmacı amfetaminin tekrarlanan uygulanması sonucu, etkideki artış veya duyarlılaşma üzerine çalışmaktadır. Diğer bazı çalışmalarda ise, kronik maruziyetin gerekmediği ve psikotik epizotların amfetamin veya benzer ilaçların, akut uygulanması sonucu da ortaya çıkabileceği belirlenmiştir. İnsanlarda amfetaminin psikoz indükleyici etkilerine tolerans gelişimi mevcut değildir. En geçerli hayvan modeli olarak, psikostimülanların akut uygulanmasından sonra ortaya çıkan durum gözükmemektedir.

Dopaminerjik sinaps farmakolojisi



b) Serotonin-Agonist Modeller

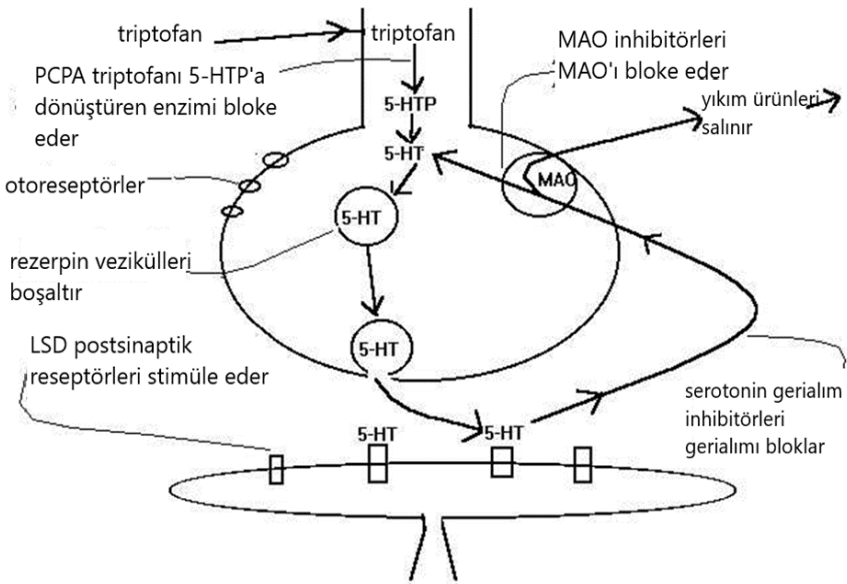
Liserjik asid dietilamid (LSD)'in davranış üzerine etkileri anlaşıldıktan sonra, LSD sınıfı olarak adlandırılan ilaçların, **psikotomimetik veya psikojen olarak** adlandırılabilceği belirlenmiştir. Bu hipotez LSD'nin algılama ve duygudurum üzerine etkileri ve psikotik semptomları tetiklemesi ile desteklenmiştir. Herşeye karşın bu sınıf ilaçlar, yararlı bir şizofreni modeli olarak kabul edilmemektedir. Çünkü LSD-benzeri ilaçlara karşın **hızla tolerans** gelişmektedir, oysa şizofreni semptomları bir ömür boyu mevcuttur. İkinci olarak, LSD tarafından oluşan halüsinasyonlar **işitsel olmaktan çok**, tipik olarak **görseldir**. Bu gözlemler şizofreni sendromunun halüsinojen modelinin geçerliliğini zayıflatmaktadır.

Çeşitli halüsinojenlerin vücut biyokimyasında yaptığı değişikliklerin, bazı psikotik semptomlardan sorumlu olabileceği belirlenmiştir. Örneğin, transmetilasyon hipotezine göre serotoninin, N,N-dimetiltriptamin (DMT)'e benzer halüsinojenlerin endojen üretimi için substrat olabileceği öne sürülmüştür. Ancak bu teori **LSD ve meskalin** gibi geleneksel halüsinojenlere hızlı tolerans geliştiği için terk edilmiştir. Yine de bazı çalışmalarda insanlarda DMT'nin etkilerine tolerans gelişmediğine dair, çalışmalar yapılmış ve DMT'nin diğer halüsinojenlerden farklılık gösterebileceği ve model olarak kullanılabilceği düşünülmüştür. Bu farklılıklar, farklı halüsinojen ilaçların etkilerinde, farklı mekanizmaların rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Herşeye karşın bu ilaçlar, psikotomimetik olabilir ve insanlardaki bazı psikotik epizotları taklit edebilirler. Yakın zamandaki çalışmalarda, şizofrenideki serotonerjik anormallikler ve atipik antipsikotiklerin klinik etkinliğine 5HT_{2A} reseptörünün katkıları bu olasılıkları artırmıştır. Artık halüsinojenlerin etkilerini 5-HT_{2A} agonistleri olarak gösterdiklerine inanılmaktadır. Birçok yeni atipik antipsikotik ilaç, **güçlü 5HT_{2A} antagonistidir**. Şizofrenik hastalarda görülen anormalliklerle ilişkili olarak, halüsinojenlerin etkilerinin çalışılması hayvan modelleri olarak kullanılabilir. Hem şizofrenik hem şizofreni benzeri semptomları olan hastalar, irkilme alışmasında bozukluklar gösterirler. LSD ve meskalin gibi halüsinojenik 5-HT_{2A} agonistleri, sıçanlarda irkilme alışmasında benzer bozukluklar gösterirler. Bazı antipsikotikleri de içeren 5-HT_{2A} antagonistleri ise, zıt davranışsal etkiler gösterirler. Halüsinojenik 5HT-2 reseptör agonistlerinin ön uyarıcı aracılı inhibisyon bozucu etkileri, selektif 5HT_{2A} antagonisti M100907 tarafından bloke edilmiştir. Latent inhibisyon hem LSD hem diğer serotonerjik halüsinojenler

tarafından bozulur. Bu etkiler antipsikotik M100907 tarafından bloke edilir. Halüsinojenlerin ön uyararı aracılı inhibisyon ve latent inhibisyon üzerine oluşturduğu etkiler, antipsikotiklerin etkilerinin değerlendirilmesi açısından önemlidir. 5HT_{2A} antagonizması, şizofreninin bazı şekillerinin tedavisinde önemlidir. M100907 bazı şizofrenik hastalarda etki göstermektedir ve dopamin reseptörleri üzerinde etkisi yoktur. Tüm bu bulgular şizofreninin tedavisinde, nondopaminerjik mekanizmanın varlığını açıklamakta ve çeşitli halüsinojenlerin psikoz modeli olarak kullanılabilceğini göstermektedir.

Serotonerjik sinaps farmakolojisi



c) Glutamaterjik Modeller

Glutamat nörotransmisyonunun **disfonksiyonu** şizofreni ile ilişkilidir. Fensiklidin ve ketamin gibi glutamat reseptörlerinin NMDA alttipinin nonkompetitif antagonistleri, normal insanlarda şizofrenin semptomlarını taklit eden bir durum ortaya çıkartır. Bu durum akut şizofreni tablosu olarak adlandırılabilir. Bu sendrom paranoya, ajitasyon ve işitsel halüsinasyonlar gibi pozitif semptomları; apati, düşünce fakirliği, sosyal geri çekilme, dikkat ve çalışan bellekte bozulma gibi bilişsel bozuklukları da içeren negatif semptomları da içermektedir. Bu durumdan hareketle fensiklidin (ve onun analogu olan ketamin) hem temel hem klinik çalışmalarda, şizofreninin

farmakolojik modelleri olarak kullanılmaya başlanmıştır. Psikotik epizodlar genellikle amfetaminin uzamış kullanımı ile oluşabildiği gibi, **fensiklidin veya ketamine tek bir maruziyet**, sağlıklı insanlarda bilişsel bozukluklar ve diğer birçok semptomu da ortaya çıkarabilmektedir. Bu yüzden bu ilaçlara akut maruziyet, laboratuvar hayvanlarında şizofrenik model olarak kullanılabilir.

Bu modelin bazı ilginç yönleri, monoamin-bazlı modellerden ayrılmasını sağlamaktadır. Örneğin, fensiklidin ve benzer bileşiklerin davranışsal etkileri, genellikle **artmış dopamin iletimi ile ilgili değildir**. Bu yüzden tipik antipsikotikler tarafından bloke edilmez. Aynı şekilde, normal insan gönüllülerde, ketaminin psikotomimetik etkileri tipik antipsikotikler tarafından bloke edilmez, fakat prototip atipik antipsikotik klozapin tarafından anlamlı olarak azaltılır. Bu yüzden bu model daha çok, yeni ve atipik antipsikotiklerin etkisinin değerlendirilmesinde kullanılabilir. NMDA antagonist modeli, dopamin bazlı modellerden farklı olarak, şizofrenide görülen bilişsel ve dikkat bozukluklarının çalışılması için geçerli bir modeldir. NMDA antagonistleri **çalışan bellek, dikkat ve diğer bilişsel fonksiyonları**, şizofrenideki benzer şekilde bozar. Klinik çalışmalarda, şizofrenik hastalarla, subanestezi dozda ketamin uygulanan sağlıklı gönüllüler karşılaştırıldığında, düşünce bozuklukları arasında fark görülmemiştir.

Sıçan ve maymunlarda, fensiklidin ve ketamini de içeren nonkompetitif NMDA antagonistleri, şizofreni semptomları ile ilişkili birçok davranışsal anomali oluşturur. Bu ilaçlar hem lokomotor hiperaktivite hem de stereotipik hareketlere neden olurlar. Limbik bölgelerde dopamin iletimini artırmakla birlikte, motor aktive edici etkileri dopaminden bağımsızdır. Düşük dozlarda fensiklidin, irkilme cevabı oluşmasını azaltmaktadır. Şizofrenide, fensiklidin ile tedavi edilen sıçanlar, sosyal davranışta bozukluklar gösterirler. Tipik antipsikotikler sıçanlarda fensiklidin ile indüklenen, sosyal davranışta bozulma üzerine etki göstermezken, klozapin, sertindol ve olanzapin gibi atipik antipsikotikler bu bozulmayı kısmen tersine çevirir. Duyusal motor kapılama ölçümleri açısından değerlendirildiğinde, fensiklidin, dizosilpin (MK-801) ve ketamin gibi psikotomimetik nonkompetitif NMDA antagonistleri, ön uyarıcı inhibisyonu azaltır veya bozar. NMDA antagonistlerinin ön uyarıcı inhibisyon-bozucu etkileri, haloperidol gibi tipik antipsikotikler tarafından veya selektif D₁ veya D₂ antagonistleri tarafından geri çevrilmez. Bu etkiler atipik antipsikotikler klozapin, olanzapin, ketiapin ve remoksiprid tarafından geri çevrilir. Bu yüzden fensiklidin ile indüklenen ön uyarıcı

inhibisyon bozulması, daha çok atipik antipsikotiklerin etki potansiyelini değerlendirmek açısından önemli görülmektedir.

Fensiklidin ve ketaminin akut uygulanması dışında, fensiklidinin kronik uygulanması şizofrenin bazı semptomları açısından uygun bir model olabilir. Ancak bu model, akut modelin bazı önemli özelliklerini içermeyebilir.

2.12- Gelişimsel Modeller

Bu modelin en iyi açıklananı Lipska ve Weinberger tarafından uygulanmıştır, yenidoğanda ventral hipokampusta lezyonlar oluşturulmuştur. Bu lezyonlar çocukta, ergenlik sonrası, amfetaminle veya NMDA antagonisti ile oluşan lokomasyon artışına benzer bir davranış bozukluğuna yol açmaktadır. Bu lezyon ayrıca apomorfinle indüklenen stereotiplerde artış, ön uyarıcı aracılı inhibisyonun bozulması, haloperidole verilen kataleptik cevapta azalma, çalışan bellekte bozulma, stres uyarısına karşı artmış duyarlılığa neden olmaktadır. Ayrıca bu durum, glutamat transporter eksitator amino asit taşıyıcı 1 (EAAT₁) ve glutamik asid dekarboksilaz (GAD₆₇)'in ekspresyonunda azalma gibi, **bazı hücrel ve moleküler belirteçlerde şizofreni ile bağlantılı değişikliklere** neden olur. Klasik ve atipik antipsikotikleri içeren dopamin antagonistleri, yenidoğan ventral hipokampal lezyonlarına bağlı oluşan davranış anomalilerini düzeltirler.

Erken kortikal gelişimi bozmak için kullanılan diğer bir yöntem, nöronal gelişimi bozan bir nitrik oksid sentaz inhibitörü olan L-nitroarjinine veya antimitotik ajan olan metilazoksimetanole sistemik maruziyettir. Bu modeller nörojenezde değişiklik ve azalmış kortikal hacim gibi, şizofrenideki benzer morfolojik değişiklikler oluştururlar. Yine şizofreni ile ilişkili stereotipi, bilişsel bozukluklar ve ön uyarıcı aracılı inhibisyon bozuklukları gibi davranış bozuklukları oluştururlar. Bu modelin antipsikotik tedaviye duyarlılığı ise tam açıklanmamıştır.

2.13- Genetik Modeller

Yukarıda anlatılan modeller, her ne kadar şizofreninin psikofizyolojik yapısı hakkında fikir verse ve deney hayvanlarında gözlenen semptomlar insanlardaki bazı semptomlara benzerlik gösterse de, ideal bir deneysel şizofreni modeli olmaktan oldukça uzaktır. Şizofreni tablosunun net bir şekilde tanısının konabilmesine olanak sağlayacak şiddet ve çeşitlilikte semptomların ortaya çıkması, çok defa uzun süreli, yıllar içinde oluşan

nöronal bozukluklara veya olumsuz psikolojik ve sosyal etkenlerin yıllarca bireyi stres altında tutmasına bağlı olarak, gerçekleşmektedir. Deneysel modellerde ise, çok defa daha kısa süreli nöronal bozukluklar ve çevresel kısıtlılıklar söz konusudur. Özellikle rodent modellerinin insandaki şizofreninin bazı semptom veya semptomlarını taklit etse bile, gerçek şizofreni tablosunu ne kadar yansıttığı hala tartışmalıdır. **Primatlarla çalışmak ise, etik zorlukların yanısıra oldukça masraflıdır** ve özel donanımlı laboratuvarların kurulmasını gerektirmektedir. Bu noktada bilim insanları genetik olarak, şizofrenik hayvan modellerinin oluşturulabilmesi için çalışmalarını yoğunlaştırmışlardır. Ancak şizofrenik genetik modeller henüz yaygın olarak kullanılamamaktadır.

Yukarıda anlatılan bazı deneysel modellerin türe bağlı farklılıklar sergilemesi ilginç ve bu alandaki araştırmaların giderek hızlanmasına neden olan bir veridir. Örneğin inbred sıçan zincirleri arasında, **akustik ürkme yanıtının ön uyarı ile inhibisyonuna** duyarlılık bakımından farklılıklar gözlenmiştir. Genç rodentlerde hippokampal lezyonlara bağlı olarak, ortaya çıkan spontan ve amfetamin ile indüklenmiş lokomotor aktivite yanıtlarındaki farklılıklar da belirgin bir şekilde tür ile ilişkilidir. Hippokampal hasarın genişliği de türe bağlı farklılıklar sergiler. Lewis sıçanlarda hippokampal hasar, lokomotor aktivitede anlamlı bir değişiklik oluşturmazken, Fisher sıçanların lokomotor aktivitesi hippokampusun en küçük lezyonlarında bile anlamlı ölçüde değişmektedir. Sprague-Dawley sıçanlarda ise, ancak daha geniş hippokampal lezyonlar ile lokomotor aktivitede değişiklikler oluşmaktadır. Bu veriler şizofreninin bazı semptomlarının genetik bir temeli olabileceğine işaret etmektedir.

Gerçekte şizofreni hastalarının, nöroleptik tedaviye yanıt verme veya nöroleptik tedaviden yararlanma düzeyleri de farklılıklar sergilemektedir. Yapılan klinik çalışmalar, hastaların %7-30'unun nöroleptik tedaviye hiç yanıt vermediğini göstermiştir. Nöroleptik tedaviye oldukça hızlı ve etkin yanıt veren hasta sayısı ise oldukça kısıtlıdır. Gerek insanlarda gerekse deney hayvanlarında tedaviye değişik duyarlılıkta yanıt vermenin, genetik olarak dopamin D₂ reseptörlerinin sayısında ve/veya duyarlılığında bireyler arasındaki farklılıklar ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Gerbillerde ve farelerde nöroleptiklere yanıt vermedeki duyarlılığa bağlı olarak, spesifik üretme programları devam etmektedir. Kısa bir süre içinde, şizofreninin bazı semptomlarını spesifik olarak sergileyebilen genetik modeller sunulabilecektir. Bu modellerin sunulması şizofreninin altında yatan

mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına ve daha etkin yeni ilaçların geliştirilmesine de yardımcı olacaktır.

Sonuç olarak, çeşitli davranış testleri hayvanlarda şizofreni modellerinin değerlendirilmesi için yaygın olarak yapılır. Davranışsal değerlendirmeler yanında, insan postmortem dokularında ve görüntüleme çalışmalarında oluşan hücresele ve moleküler belirteçler, hayvan modellerinin geçerliliğini belirlemek açısından önemlidir. Laboratuvar hayvanlarında modellemedeki kısıtlamalar, delüzyon ve halüsinasyonlar gibi şizofreninin bazı göze çarpan davranışsal bozukluklarını belirlemekteki zorluklardan dolayı, hücresele ve moleküler faktörler şizofreninin gelişimsel ve genetik modellerinin değerlendirilmesinde önemlidir.

Kaynaklar

1. Acri, J. B., Brown, K. J., Saah, M. I., & et al. (1995). Strain and age differences in acoustic startle responses and effects of nicotine in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior, 50*, 191-198.
2. Benes, F. M., McSparren, J., Bird, E. D., & et al. (1991). Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients. *Archives of General Psychiatry, 48*, 996–1001.
3. Corbett, R., Hartman, H., Kerman, L. L., & et al. (1993). Effects of atypical antipsychotic agents on social behavior in rodents. *Pharmacology Biochemistry and Behavior, 45*, 9-17.
4. Ellenbroek, B. A., & Cools, A. R. (1990). Animal models with construct validity for schizophrenia. *Behavioural Pharmacology, 1*, 469–490.
5. Geyer, M. A., Braff, D. L., & Swerdlow, N. R. (1999). Startle-response measures of information processing in animals: relevance to schizophrenia. In M. Haug & R. E. Whalen (Eds.), *Animal models of human emotion and cognition* (pp. 103–116). Washington, DC: APA Books.
6. Jentsch, J. D., Redmond, D. E. Jr., Elsworth, J. D., & et al. (1997). Enduring cognitive deficits and cortical dopamine dysfunction in monkeys after long-term administration of phencyclidine. *Science, 277*, 953–955.

7. Kuppinger, H. E., Harrington, A., Kaczmarek, M. J., & et al. (1996). The effects of phencyclidine and amphetamine on social behavior in tether-restrained and freely moving rats. **Experimental and Clinical Psychopharmacology, 4**, 77-81.
8. Lieberman, J. A., Sheitman, B. B., & Kinon, B. J. (1997). Neurochemical sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: deficits and dysfunction in neuronal regulation and plasticity. **Neuropsychopharmacology, 17**, 205–229.
9. Lipska, B. K., & Weinberger, D. R. (1993). Delayed effects of neonatal hippocampal damage on haloperidol-induced catalepsy and apomorphine-induced stereotypic behaviors in the rat. **Developmental Brain Research, 75**, 213–222.
10. Lipska, B. K., & Weinberger, D. R. (1995). Genetic variation in vulnerability to the behavioral effects of neonatal hippocampal damage in rats. **Proceedings of the National Academy of Sciences, USA, 92**, 8906-8910.

ÖĞRENME BELLEK NEDİR?

Prof.Dr. Oğuz MUTLU¹
Arş.Gör.Dr. Pınar ÇOBANTÜRK¹
Prof.Dr. Bekir Faruk ERDEN¹

Öğrenmenin tam olarak ne olduğunu tanımlayabilmek için sinaptik plastisite ve belleksel izler (Konnektom) kavramlarını da bilmek gerekiyor.

Sinaptik Plastisite: Sinaptik plastisite, nörolojik bağlantıların esnekliği ve değişkenliği anlamına gelir. Bu, sinir sisteminin öğrenme, hafıza oluşturma ve deneyime uyum sağlama gibi fonksiyonlarını destekleyen temel bir özelliktir.

Sinir hücreleri arasındaki bağlantılar, nöronların birbirleriyle etkileşim kurma ve bilgiyi işleme yeteneklerini belirler. Sinaptik plastisite, bu bağlantıların gücünü ve etkinliğini değiştirebilme kabiliyetini ifade eder. Bu, öğrenme ve hafızayı sağlayan temel mekanizmalardan biridir.

Sinaptik plastisite, iki temel türde olabilir:

Uzun Süreli Potansiyasyon (LTP): Bir sinaptik bağlantının sürekli olarak uyarılması sonucunda gücünün artmasıdır. Bu, özellikle tekrarlanan uyarılar veya yoğun aktivite sonrasında ortaya çıkar. LTP, sinir hücreleri arasındaki iletişimi güçlendirir ve öğrenme süreçlerinde önemli bir rol oynar.

Uzun Süreli Depresyon (LTD): Bir sinaptik bağlantının sürekli olarak zayıflatılması veya baskılanması sonucunda gücünün azalmasıdır. LTD, sinir hücreleri arasındaki iletişimin zayıflamasına ve sinir ağlarının yeniden düzenlenmesine yol açar.

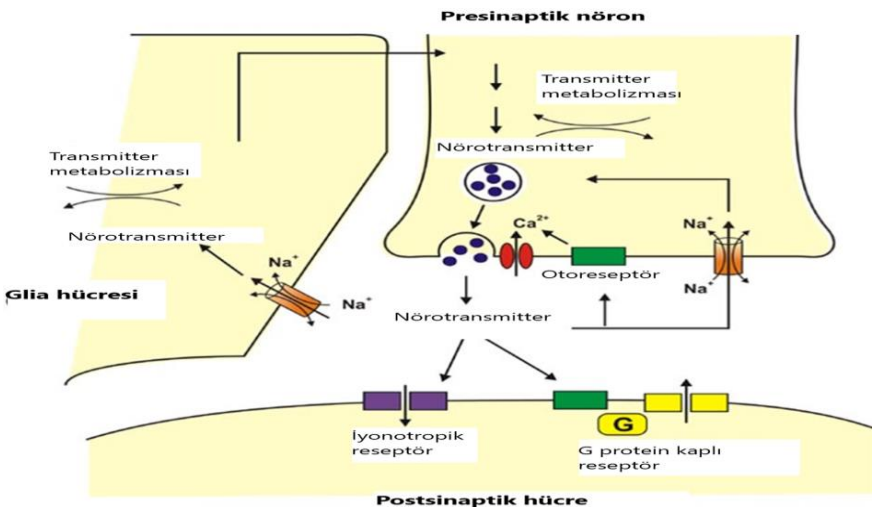
¹ Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Bu plastisite türleri, sinir ağlarının yapılarını ve işlevlerini değiştirmek için birlikte çalışarak, beyin işlevlerinin esnekliğini sağlar. Örneğin, bir öğrenme deneyimi sırasında, yeni bilgileri işlemek için sinir ağlarında sinaptik güçlenme olabilir. Ancak, bir beceriyi artık kullanmadığınızda, ilgili sinaptik bağlantılar zayıflayabilir veya kaybolabilir.

Sinaptik plastisite, nörolojik gelişim sürecinde de kritik bir rol oynar. Özellikle çocukluk döneminde, çevresel uyarıcılar ve deneyimler, sinir ağlarının yapılarını ve işlevlerini şekillendirirken sinaptik plastisite mekanizmalarını kullanır. Bu, öğrenmeyi ve davranışsal adaptasyonu destekler.

Sonuç olarak, sinaptik plastisite, sinir sisteminin esnekliğini ve uyum yeteneğini sağlayan temel bir özelliktir. Bu mekanizma, **öğrenme, hafıza ve davranışsal adaptasyon** gibi karmaşık beyin fonksiyonlarının anlaşılmasında hayati öneme sahiptir.

Bellek izi: sinaptik plastisitenin aksine, bellek izinde bilgileri elde etmek çok daha zor, süreç artık tek bir sinapsta gerçekleşmiyor; birçok beyin bölgesinin karşılıklı etkileşimi sonucu ortaya çıkan **sistemsel düzeyde bir konsolidasyon** söz konusu, ipuçları artık sinapslarda olduğu gibi açık değildir. Belleği nöral sistemler düzeyinde değerlendirmek son derece yıldırıcı bir görevdir. Bundan dolayı bilim insanlarının bu alandan kaçtığını söylemek bile mümkündür. Sonuç olarak sinaps düzeyinde bellek artık iyi tanımlanmış olmasına rağmen, nöral sistemler düzeyinde bildiklerimiz çok daha azdır.



Konnektom, sinirsel bağlantıların tamamını tanımlayan bir terimdir. Bir tür "bağlantı haritası" olarak düşünülebilir. Konnektomlar, beyindeki tüm nöronları ve bu nöronların birbirleriyle olan bağlantılarını kapsar. Bu, nöral ağların ve beyin devrelerinin fiziksel yapısal temelini oluşturur.

Konnektomlar genellikle birçok farklı düzeyde inceleme yapılabilir:

1. **Makro düzey:** Makro düzeyde konnektomlar, beyindeki büyük yapısal bölgelerin ve bu bölgeler arasındaki ana bağlantıların haritalanmasını içerir. Bu düzeyde, farklı beyin bölgeleri arasındaki büyük ölçekli bağlantılar incelenir.
2. **Mezo düzey:** Mezo düzeyde konnektomlar, beyin bölgeleri arasındaki daha küçük alt yapıların (örneğin, nöral devreler veya nöron grupları) ve bunların birbirleriyle olan bağlantılarının detaylı haritalarını içerir.
3. **Mikro düzey:** Mikro düzeyde konnektomlar, tek nöronları ve sinir hücresi arasındaki sinaptik bağlantıların detaylı haritalarını içerir. Bu düzeyde, nöronların dendritleri ve aksonları arasındaki bağlantılar gibi mikroskopik yapılar incelenir.

Konnektomlar, beyin işlevlerinin anlaşılmasında kritik bir rol oynar. Örneğin, bir konnektomun oluşturulması, farklı beyin bölgeleri arasındaki bağlantıların nasıl işlediğini ve beyin aktivitesinin nasıl organize olduğunu anlamak için kullanılabilir. Ayrıca, konnektomlar, nörolojik bozuklukların ve beyin hastalıklarının nedenlerini ve etkilerini anlamak için de kullanılabilir.

Konnektomların oluşturulması genellikle, manyetik rezonans görüntüleme (MRI), difüzyon tensör görüntüleme (DTI), elektron mikroskopisi ve diğer görüntüleme ve görüntü analizi tekniklerini içeren karmaşık ve çok disiplinli bir süreçtir. Sonuç olarak konnektomlar, beyin işlevleri, beyin hastalıkları ve nörolojik bozukluklar gibi birçok alanda araştırma için önemli bir araç sağlarlar.



Bellek üzerine günümüzdeki seviyeye ulaşmamızı sağlayan kritik gelişmeler yaşanmıştır.

1) Cajal, belleğin “sinir hücreleri arasındaki fonksiyonel bağlantıların” **anatomik değişimi sonucunda** ortaya çıktığı teorisini öne sürdü. Sinir hücreleri arasındaki fonksiyonel bağlantılara biz bugün kısaca “sinaps” diyoruz. Cajal ve Golgi 1906 yılında nobel fizyoloji veya tıp ödülünü paylaştılar. Konorski, Cajal’ın teorisine **sinaptik plastisite** adını verdi.

2) Sir Charles Sherrington’ın spinal refleksler üzerine çalışmaları: bu çalışmalar sadece bellek değil, sinir sisteminin birçok fonksiyonunu anlamak için bir referans noktası oluşturdu. Sherrington ayrıca **sinaps tabirini ilk kez tanımladı**. Hayvanlar çevrelerinden gelen uyarıları bir süre sonra görmezden gelmeyi öğreniyordu ve bu öğrenilen bilgiyi sinir sistemlerinde depolayabiliyorlardı. Sherrington bu çalışmalarından dolayı 1932 yılında nobel fizyoloji veya tıp ödülü ile ödüllendirildi.

Belleğin hüresel mekanizmaları uygun deneysel modellerin geliştirilmesini beklerken, Kanadalı psikolog Donald Hebb sinaptik plastisite modeli ve belleğin nasıl işlediğini açıklamak için bir konsept geliştirdi. Bu konseptte göre **bir nöron diğerini sürekli olarak uyarırsa**, iki nöron arasında bir metabolik değişiklik meydana gelir ve sonuç olarak nöronlar arasındaki etkileşimde uzun-dönem bir güçlenme meydana gelir (**Fire together, Wire together Prensi**).

3) Eric Richard Kandel ve deniz salyangozu *aplysia californica*. Bir hayvan üzerinde belleği çalışabilmek için bazı koşullar sağlanmalıydı: ilk olarak

hayvan öğrenebiliyor ve öğrendiklerini uzun-dönem boyunca depolayabiliyor olmalıydı. Hayvanın sinir sistemi görece basit ve deneysel manipülasyonlar için açık olmalıydı. Aplysia'daki çalışmalar ile bellek üzerine daha önceden hayal bile edemeyeceğimiz kadar detaylı bilgi sahibi olduk. En önemlisi belleğin hücrel mekanizmaları için başvurabileceğimiz bir ana çatımız oldu. Kandel 2000 yılında nobel fizyoloji veya tıp ödülünü aldı.

4) Long-term potentiation (LTP): 70'li yılların başında Terje Lomo ve Tim Bliss tavşanların hipokampuslerinde yüksek frekansta elektriksel uyarılmanın sinaptik transmisyonu uzun süreli güçlendirdiğini ortaya koydu. LTP zamanla **belleğin en ilgi çekici hücrel modeli** haline geldi, türümüzde de uzun-dönem belleğin depolanmasından sorumlu olan hipokampus üzerinde çalışılmıştı ve artık bellek anlayışımız yeni bir boyuta evriliyordu. LTP tek bir mekanizma değil, farklı tipleri olan bir mekanizma ailesidir. En yoğun çalışılmış olan hipokampusün CA3-CA1 sinapsları arasında çalışılan, NMDA reseptörlerine bağlı olarak ortaya çıkan formudur. Aplysia'daki presinaptik nörondan serbestlenen nörotransmitter miktarı artışına bağlı olarak gelişen bellek modelinin aksine, burada değişiklikler büyük ölçüde postsinaptik nöronda görülür ve AMPA adı verilen reseptör sayısının artışına bağlı olarak ortaya çıkar.

5) John O'keefe'nin **spatial bellek keşfi**: hipokampus çoklu modalitelere sahip duyuşal girdi almasının yanısıra, bizim navigasyon becerimizin de merkezinde yer alıyor. LTP ile aynı dönem de, John O'keefe hipokampüste CA1 nöronlarındaki aktivitenin hayvanların içinde yer aldıkları çevrede buldukları konuma göre, değiştiğini gösterdi ve uzamsal bellek kavramının sinirbilim düzeyinde çalışılabilmesini sağladı. O'keefe bu nöronlara "**place cells, yer hücreleri**" adını verdi. Yer Hücrelerinin, alkollü içkiye maruz kalındığında keskinliği bozulmaktadır. Alzheimer hastalığının ön belirtisi yer hücrelerindeki bozulmalara bağlı, **uzamsal bellek bozulmalarıdır**. Ayrıca yaşlı sıçanlarda yapılan çalışmalarda, yer hücrelerinin fonksiyonlarını tam yapamadıkları ve özellikle hipokampus CA1 bölgesindeki hücrelerde **ilk ateşleme arızaları** saptanmıştır. Zekâmızın alkol, Alzheimer ve yaşlılıktan olumsuz etkilendiğini söylemek, yanlış olmaz.

Bu çalışmalar, hem navigasyon gibi en temel beyin fonksiyonlarından birinin araştırılması için bir zemin oluşturdu, hem de uzamsal belleğin nöral düzeyde çalışılabilmesini sağladı. Uzamsal belleğe aracılık eden mekanizma, ilk olarak Lomo ve Bliss tarafından gösterilen LTP mekanizmasıydı ve araştırmacılara

belleği çalışabilmeleri için uygun bir model daha sağladı. Yıllar içinde hipokampüsün navigasyon fonksiyonu hakkında bilgimiz ilerledi ve 2014 yılında John M. O'keefe, May-britt Moser ve Edvard Moser'a Nobel fizyoloji veya tıp ödölünü getirdi.

Günümüzde bu bilgiler ışığında sayısız çalışma sonucunda bellek hakkında çok detaylı bilgilere ulaşılmıştır. alışmalar basit sinir sistemine sahip canlılardan (**aplysia**, **drosophila**) başlayarak, memeli canlıların karmaşık sinir sistemine uzanmıştır. Öğrenme ve bellek gibi temel bir fonksiyon, evrimsel süreçte çok erken bir dönemde ortaya ıkмыш ve korunarak aralarında çok uzun dönemler olan canlı türleri boyunca aktarılmıştır. Sinirbiliminin günümüzdeki hedefi, karmaşık bilgilerin bellekte **nasıl depolandığını** açığa çıkarmak ve bu bilgilerin **nasıl hatırlandığını**, **nasıl geri çağrıldığını** öğrenmektir.

Günümüzde, kısa süreli bellek ve uzun süreli bellek tanımları, kabul edilen modeller değiller. Bunun yerine **primer bellek** (en fazla birkaç saniye, bilincinde bile olamadığımız), çalışan bellek (working memory) yaklaşık 20 saniye süren ve **ikincil bellek** (>20 saniye) tanımları daha fazla kullanılıyor. alışan belleğimizin kapasitesi fazla esnek değil, doğustan ve pek fazla değiştiremiyoruz. Yeni bir problemi çözme yeteneğimiz, çalışan bellek kapasitemizle yakın ilişkilidir. Yani bir başka değişle, kimi araştırmalara göre zekâ ile çalışan bellek 0.9 korelasyon gösteriyor. Bilgisayardaki işlemci ön-belleği (cache bellek) bunun metaforik dengidir. alışan belleği, musluğun altındaki bir bardak gibi düşünebiliriz. Sürekli bir damlama mevcut ve yeni girenin bardakta kalma süresi **ortalama 15 saniye civarındır**.

Mekanizma nasıl alışıyor? Duygusal bellekten akan bilgiler, 1/4 saniye süreli bir hafıza, duyularımıza çarpan her türlü uyarıcıdan hızla algılananlar, buradan (**algılamayı setiklerimiz**) alışan belleğe aktarıyoruz. Duruma ve öneme göre de, bu bilgi LTP'ye aktarılabilir ya da aktarılmıyor.

Asetilkolin bellek işlevleri için en önemli nörotransmitterdir. Alzheimer hastalığında, **asetilkolin azalması** bellek bozukluğu ile paraleldir. Asetilkolinesteraz enzim inhibitörleri asetilkolin yıkımını önler ve nöronal sinapstaki asetilkolin miktarını arttırarak kolinerjik sinapslardaki etkisini uzatır.

Alzheimer hastalığı tedavisinde asetilkolin esteraz inhibitörlerinin kullanımları

Asetilkolini parçalayan asetilkolin esterazı inhibe ederek, sinaptik aralıktaki asetilkolin miktarını ve dolayısıyla kolinerjik iletimi arttırmaları. 6-9 ay kadar tabloyu bulunduğu noktada sabitlerler. Progresyonu yavaşlatırlar ancak tedaviye erken evrede başlanmalıdır. Etkileri 3. ayda belirginleşir, ilaç kesildikten 4-6 hafta sonra kaybolur.

Alzheimer hastalığı tedavisinde kolinerjik agonistlerin kullanımları

Postsinaptik muskarnik reseptörlerin uyarılması yolu ile etki ederler. Selektif muskarinik (**özellikle M₁**) reseptör agonistleri üzerinde çalışmalar vardır.

DENEYSEL ÖĞRENME-BELLEK MODELLERİ

3.1- Üç Panelli Pist Düzenegi (Three Panel Runway Test)

Sıçanlar deneye başlamadan önce ağırlıkları ölçülür. İlk günkü ağırlıklarının %20'si kadar ağırlık kaybedinceye kadar, günde sıçan başına iki pellet yemle beslenirler. Yaklaşık 1 hafta sonra % 20 ağırlık kaybetmiş olan sıçanlar, deneyin ilk aşamasına alınırlar. İlk aşamada "three panel runaway"ın başlangıç bölmesine yerleştirilen sıçanların, yiyeceğe ulaşma süreleri hesaplanır. Sıçanların yiyeceğe ulaşma süreleri 20 saniyenin altına inene kadar, bu işleme maruz bırakılırlar.

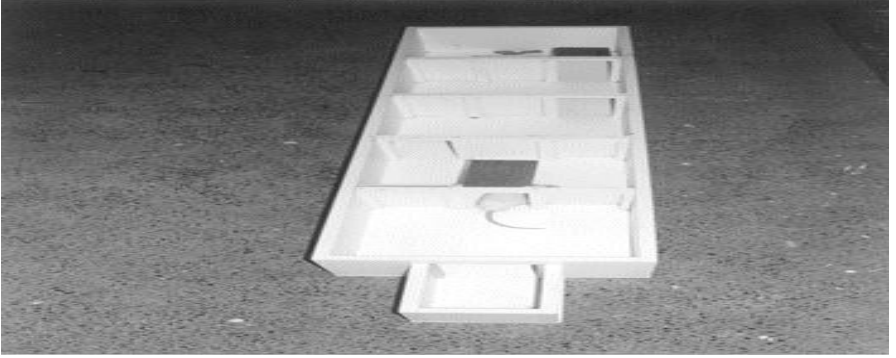
Deneye hazır hale gelen sıçanlar üç panelli pist içine konur. Sıçanın yeme ulaşana kadar yaptığı hatalı kapıdan geçme teşebbüs sayısı ve yeme ulaşana kadar geçen toplam süre kaydedilir.

Her sıçan her gün 6 defa bu işleme tabi tutulur.

2 tür bellek değerlendirilir. Referans bellek (uzun süreli bellek) değerlendirilirken açık kapılar **hergün ayndır**. Hayvanların hatalı kapı itirme sayısı, üst üste 3 gün 6'nın altına indikten sonra sıçanlar **öğrenmiş kabul edilir** ve deneye alınırlar.

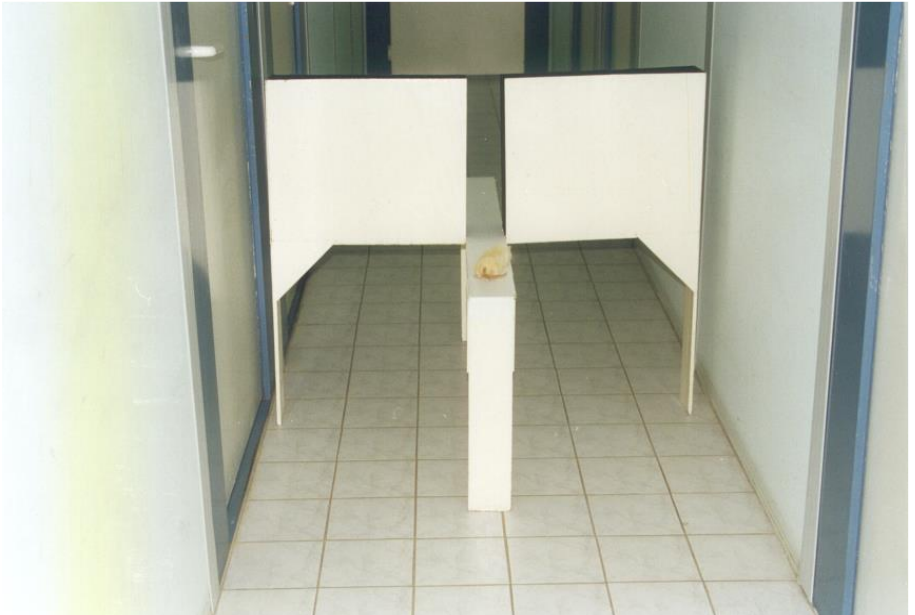
Çalışan bellek (kisa süreli bellek) değerlendirilirken, açık kapının yeri **her gün değiştirilir** ve hayvanların hatalı kapı itirme sayısı, üst üste 3 gün 12'nin altına indikten sonra sıçanlar öğrenmiş kabul edilir ve deneye alınırlar. Deney

sırasında ilaç uygulandıktan sonra, yine sıçanın yeme ulaşana kadar yaptığı **hatalı kapıdan geçme teşebbüs sayısı** ve yeme ulaşana kadar geçen **toplam süre** kaydedilir.



3.2- Modifiye Artı Labirent Testi (Modified Plus-Maze Test)

İlk gün artı labirentin açık uçlarından birine konan hayvanın, kapalı alana geçme süresi kaydedilir (**Transfer latans-1**). 24 saat sonra aynı açık uca konan hayvanın, karanlık alana geçiş süresi yine kaydedilir (**Transfer latans-2**). Belleği sağlam hayvanlarda bu süre **kısalacaktır**.



3.3- Işınsal Kollu Labirent Testi (Radial Arm Maze)

Hayvanlar 1 gün önceden aç bırakılır. Kolların uçlarında yiyecek bulunur. Hayvanlar 4 denemeden geçirilir ve her deneme arasında **30 dakika** beklenir. Hayvan merkezi platforma konur; **toplam hata sayısı**, ilk hata öncesi girdiği kol sayısı ve her denemeyi **bitirme süresi** tespit edilir. 3 tane kazanım denemesi ve 1 tane retansiyon denemesi uygulanır. Daha önceden girilen bir kola **tekrar girilmesi hata olarak** kabul edilir. Denemeyi bitirme kriterleri: 15 dakikanın dolumu, 8 farklı kolunda ziyaret edilmesi, toplam 16 kolun ziyaret edilmesidir.



3.4- Morris Su Labirenti Testi (Morris Water Maze)

Hipokampusu bağlı mekansal (spatial) öğrenme belleği ölçer. Fareler için 30 cm yükseklikte ve 90 cm çapında dairesel bir tanktır. Çevresine **değişik ve sabit görsel işaretler** (beyaz-siyah renklendirilmiş poster, halojen lamba vb.) konur. Hayvanların eğitilmesi günde 3 deneme yapılarak **5 gün sürer**. Havuza bırakılma yerlerinin sırası, deney boyunca her gün sistematik şekilde **değiştirilir**. Öğrenme derecesini ölçmek için son öğrenme eğitiminin bitiminde, platform kaldırılarak yer tercihi testi uygulanır (boş deneme). Platformun yerini iyi öğrenmiş bir farenin, harcanan zaman/yolun en az %35'ini platformun bulunduğu bölgede geçirmesi beklenir. Değerlendirilen parametreler:

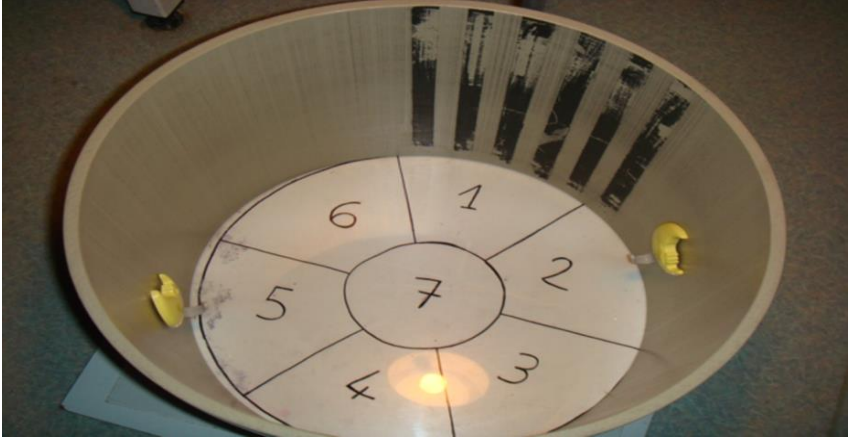
- a. Farenin bırakıldığı noktadan platforma ulaşınca kadar **geçen süre**
- b. Farenin ortalama **yüzme hızı**
- c. Farenin bırakıldığı noktadan platforma ulaşınca kadar yüzülen mesafe
- d. Her bir kadranda **harcanan zaman**
- e. Yüzerken **izlenen yol**



3.5- Yeni Objeye Tanıma Testi (Novel Object Recognition Test)

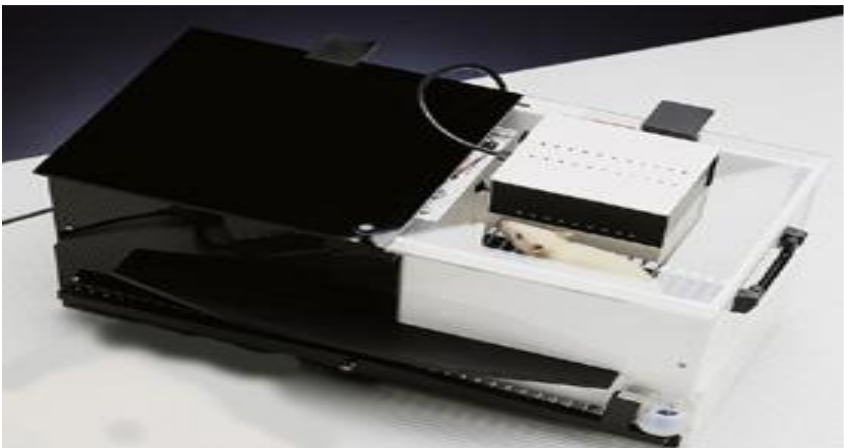
Farede görsel tanıma belleğini ölçer. Yeni objeye tanıma testi 3 denemeden oluşmaktadır: Alıştırma (habituation), Eğitim (training) ve Hatırlama (retention). Fareler ortamda herhangi bir obje yokken, 5 dakika süreyle aletin merkezine konularak, ortama **alıştırılır** (alıştırma denemesi). Alıştırma denemesinden 30 dakika sonra, iki aynı obje (ay veya kelebek) simetrik olarak aletin zemininden 10 cm yukarıya yerleştirilir. Daha sonra, fare aletin merkezine konur ve iki objeyi incelemek için harcadığı süre 5 dakika boyunca kaydedilir. Kokuya bağlı olumsuz etkileri engellemek için, alet her denemeden sonra temizlenir. Eğitim denemesinde iki benzer obje (ay veya kelebek) konur. Her bir objeyi incelemek için harcanan zaman kaydedilir. **Hatırlama denemesinde** objelerden biri **yeni obje** ile değiştirilir. Farelerin

görsel belleği sağlamısa yeni objeyi incelemek için **daha fazla zaman harcaması** beklenir.



3.6- Pasif Sakınma Testi (Passive Avoidance)

Amigdala bağımlı duygusal (duyusal) belleği ölçer. Bu testte kullanılan düzenek iki bölmelidir. Bölmelerden biri karanlık ve hayvana elektrik şoku uygulanmasına uygun şekilde tasarlanmıştır, Diğeri aydınlık ve hayvanın elektrik şoku almadığı bölmedir. Aydınlık bölmeye konulan hayvanın **karanlık bölmeye geçmesi için geçen süre** kaydedilir. Hayvan karanlık bölmeye geçince elektrik şoku uygulanır. 24 saat sonra **2. kez aydınlık bölmeye konulan** hayvan elektrik şoku alacağını anlayarak, karanlık bölmeye geçmez ise olayı öğrenmiş kabul edilir.



3.7- Korku Koşullanması Testi (Fear Conditioning)

Farelere önce normal frekansta ses uygulanır. Daha sonra yüksek frekansta ses uygulanır ve tam bitiminde hayvanlara elektrik verilir. 24 saat sonra hayvanların normal ve yüksek frekanstaki seslerde **donma (sabit kalma) sayısı** kaydedilir. Öğrenmiş farenin daha fazla donma göstermesi beklenir.

3.8- Yiyecek Tercihinin Sosyal Geçiş Testi (Social Transmission of Food Preference Test)

Hipokampus bağımlı **mekansal olmayan koku belleği** araştırılır. Bu test gözlemci farelerin, gösterici farenin nefesinde, daha önce kokladıkları yiyecek için bir tercih geliştirmeleri esasına dayanır. Normal kokusal belleğe sahip fareler bilindik işaretli yiyeceği, yeni yiyecekten daha fazla oranda tüketeceklerdir. Bu testte, gözlemci farelerin, 24 saat önce gösterici farenin burnundan ve nefesinden kokladıkları yiyeceğin kokusunu, hatırlamaları gerekmektedir. Gözlemci fareler, gösterici fare tarafından yenilen tad ile tadlandırılmış yem (tarçınlı yem) ve yeni bir tadla tadlandırılmış yem (kakaolu yem) arasında tercih yapma durumunda kaldıklarında, koku belleği normal olan fare daha önce kokusunu tanıdığı yemi, yeni tadla tadlandırılmış yeme göre **daha fazla oranda** tüketecektir.



DETAYLI BAKIŞ İÇİN:

Son bölümde özetlenmiş yayın örneklerinin 1-2-3-4-5-6-7-10-11 numaralı olanları laboratuvarımızda kullandığımız öğrenme-bellek deney düzeneklerine aittir.

Kaynaklar

1. Beuzen, A., Belzung, C., & Rouillet, P. (1994). Drug effects in a radial maze designed for dissociation of cues used by mice. **Pharmacology Biochemistry and Behavior, 48**, 23-29.
2. Bilkei-Gorzo, A., Gyertyan, I., & Levay, G. (1998). mCPP-induced anxiety in the light-dark box in rats - a new method for screening anxiolytic activity. **Psychopharmacology, 136**, 291-298.
3. Borsini, F., Lecci, A., Volterra, G. (1989). A model to measure anticipatory anxiety in mice? **Psychopharmacology, 98**, 207-211.
4. Broekkamp, C. L. E., Joly-Gelouin, D., Lloyd, K. L. (1986). Major tranquilizers can be distinguished from minor tranquilizers on the basis of effects on marble burying and swim-induced grooming in mice. **European Journal of Pharmacology, 126**, 223.
5. Bunsey, M., & Eichenbaum, H. (1995). Selective damage to the hippocampal region blocks long-term retention of a natural and nonspatial stimulus-stimulus association. **Hippocampus, 5**, 546-556.
6. Costall, B., Jones, B. J., Kelly, M. E., Naylor, R. J. (1989). Exploration of mice in a black and white test box: Validation as a model of anxiety. **Pharmacology Biochemistry and Behavior, 32**, 777-785.
7. Ennaceur, A., & Delacour, J. (1988). A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1. Behavioral data. **Behavioural Brain Research, 31**, 47-59.
8. File, S. E., & Hyde, J. R. G. (1978). Can social interaction be used to measure anxiety? **British Journal of Pharmacology, 62**, 19-24.
9. Furuya, Y., Yamamoto, T., Yatsugi, S., & Ueki, S. (1988). A new method for studying working memory by using the three-panel runway apparatus in rats. **Japanese Journal of Pharmacology, 46**, 183.
10. Hiramatsu, M., Murasawa, H., Nabeshima, T. (1998). Effects of U-50,488H on scopolamine-, mecamylamine- and dizocilpine-induced learning and memory impairment in rats. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 284**, 858-867.

KLİNİKTE DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU NEDİR?

Prof.Dr. Oğuz MUTLU¹
Arş.Gör.Dr. Pınar ÇOBANTÜRK¹
Prof.Dr. Bekir Faruk ERDEN¹

Bu bozukluğun büyük oranda nörokimyasal bir bozukluk sebebiyle oluştuğu bilinmektedir. (Frontal kortekse iletilen **dopaminin disregülasyonu sonucu** oluştuğu düşünülmektedir.) Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), çocukların %5-7'sini ve erişkinlerin %4'ünü etkilemektedir.

Yakın zamanda yayınlanan bazı uzun vadeli/izleme çalışmaları göstermiştir ki; DEHB olan çocukların %66 kadarında, ergenlikte ve erişkinlikte semptomlar iyileşmektedir. Böylelikle erişkin popülasyonun %2-3 kadarı DEHB semptomları gösterir. DEHB'nun majör semptomları gösterilmiştir.

DEHB SEMPTOMLARI

- *Yüksek dürtüsel davranışlar (Örneğin; düşünmeden hareket etme, çabuk cevap verme, karar verme yetisinde zayıflık)
- *Motivasyon zorluğu
- *Dikkat ve konsantrasyon azalması; distraktibilite (dikkat dağınıklığı)
- *İş ve aktiviteleri **organize edememe**
- *Hareketlilik ve "hiperaktivite"
- *Bozulmuş duygusal kontroller

¹ Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

*İlgili özellikler:

Öğrenme zorlukları

Düşük özsaygı

DEHB olan çocukların %33'ünde yaş ve olgunlaşmayla semptomlar "zamanla kaybolur" ve DEHB'nun devam ettiğine işaret eden bir semptom kalmaz. Geri kalan %66'sında sadece hareketlilik ve "hiperaktivitede" kademeli azalma gözlemlenir, ancak diğer ana DEHB semptomları devam eder.

DEHB olan çocuklar ve gençler çoğunlukla önemsenmesi gereken sosyalliğin reddi ve akademik anlamda başarısızlıkla karşı karşıya gelir. Açık klinik depresyonun yanı sıra özsaygı sorunları yaygın bir şekilde görülür. *Tedavi edilmemiş* DEHB olan hastaların ergenlik dönemlerinde madde suistimali oranı yüksektir. (Özellikle mutsuzluk ve yetersizlik hissinin uzaklaştırılmasına yardımcı olacağı düşünülerek denenir.)

Ergen ve erişkin DEHB olan hastaların başarılı bir şekilde tedavi edilebilmesi için psikotropik ilaç tedavisi uygulanabilir. (Başarı oranı %90'a ulaşır.)

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU MODELİ

Dikkat eksikliği / hiperaktivite bozukluğu (DEHB), dünya çapında çocukların % 5 ila % 10'unu etkileyen heterojen, **yüksek kalıtsal**, davranışsal bir bozukluktur. Hayvan modelleri, insan psikiyatrik bozukluklarını gerçekten yansıtmada, mevcut tekniklerin sınırlamaları nedeniyle insan çalışmalarından elde edilemeyen bozukluk hakkında fikir verebilirler. Genetik modeller arasında spontan hipertansif sıçan (SHR), Napoli Yüksek Uyarılabilirlik (NHE) sıçanı, 5 seçimli seri reaksiyon süresi (5-CSRT) görevinde düşük performans gösterenler, dopamin taşıyıcı (DAT) nakavt faresi, SNAP-25 eksik mutant kolobom faresi, bir insan mutant tiroid hormonu reseptörünü ifade eden fareler, bir nikotinik reseptör nakavt faresi ve bir taşıkinin-1 (NK1) reseptör nakavt faresi bulunur. DEHB'nin kimyasal olarak indüklenen modelleri, etanol, nikotin, poliklorlu bifeniller veya 6-hidroksidopamine (6-OHDA) doğum öncesi veya erken postnatal maruziyeti içerir. Çevre kaynaklı modeller de önerilmiştir; bunlar arasında yenidoğan anoksisi ve sosyal izolasyonda yetiştirilen sıçan yavruları bulunur.

DEHB'nin belirtilerini deney hayvanlarında modelleyebilmek için uygulanabilecek yaklaşımlardan biri, gelişen sıçanlarda, dopaminerjik

yolakların 6-OH dopamin kullanılarak **hasarlanmasıdır**. Bu sıçanlarda hiperaktivite geliştiğinden DEHB'nin etkin bir şekilde modellenebileceği düşünülmüştür. Süreğen olarak, düşük dozlarda bir nörotoksin olan N-Metil-4-Fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) kullanılarak, katekolaminerjik iletinin engellendiği maymunların da bu bozukluk için diğer bir hayvan modelini oluşturduğu kabul edilmektedir. Bu nörotoksin, maymunlarda DEHB patofizyolojisinde de rol oynadığı düşünülen, fronto-striatal yolakların işlevini bozmaktadır. Bu lezyonlar ve ortaya çıkardıkları davranış değişikliklerinin frontal lob lezyonu olan maymunlardakini andırdığı bildirilmiştir. DEHB tanılı çocuk ve ergen olgulara benzer şekilde bu maymunlarda da dikkat eksikliği ve vijilans bozuklukları gözlenmektedir. Bu maymunların metilfenidat ve bir dopamin D2 reseptör agonisti olan LY-171555 ile tedavisi ile davranış değişikliklerinin tersine döndüğü ancak bilişsel işlev bozukluğunun devam ettiği bildirilmiştir.

Spontan hipertansif sıçanlarda gözlenen lokomotor hiperaktivite ve performans bozuklukları nedeniyle, bazı araştırmacılar bu hayvanları DEHB'nin modellenmesinde kullanmışlardır. Spontan hipertansif sıçanlarda yürütülmüş olan araştırmalar da DEHB'nin oluşumunda noradrenerjik ve dopaminerjik sistemlerin rolünü destekler niteliktedir. Örneğin, kontrol grubundaki farelerle karşılaştırıldığında, D2 reseptör agonisti olan **kinpirolun** bu sıçanlarda kaudat ve putamenden alınan kesitlerde dopamin salımını anlamlı derecede engellediği ancak nukleus akkumbens ve frontal korteksten alınan kesitlere etki göstermediği gözlenmiştir. Diğer bir çalışmada ise farklı bir yol izlenerek bu bölgelere elektriksel uyarı verilmiş ve uyarım sonrası spontan hipertansif sıçanların prefrontal korteks, kaudat nukleus ve putamenlerinden alınan kesitlerde dopamin salımının kontrol grubundakilere göre anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular, kaudat nukleus ve putamenden alınan kesitlerde dopamin salgısının otoreseptörlerce engellenmesine bağlanmıştır.

Bir başka çalışmada, spontan hipertansif sıçanlardaki dopaminin presinaptik düzenlenmesindeki değişikliklerin, dopaminerjik sistemde down regülasyona yol açtığı bildirilmiştir. Araştırmacılar, bu bulgunun gelişimin erken dönemlerinde anormal olarak artmış dopamin salgısına bir yanıt olarak gerçekleşebileceğini öne sürmüştür. De Villiers ve arkadaşları tarafından spontan hipertansif sıçanlar üzerinde yürütülen araştırmalar, nukleus akkumbenste dopaminerjik ve noradrenerjik sistemler arasında bir etkileşim bulunabileceğini göstermiş, ancak lokus seruleusta işlev bozukluğunun alfa-2

reseptörler aracılığı ile nükleus akkumbensde dopaminerjik iletiyi azaltabileceği önermesini desteklememiştir. Papa ve arkadaşları spontan hipertansif sıçanlarda görülen DEHB benzeri davranışların oluşumunda kortiko-striatopallidal sistemin rol oynayabileceğini öne sürmektedir. King ve arkadaşları gelişimin erken döneminde artmış androjen salgısına maruz kalmanın, frontal kortekste katekolaminerjik bağlantıları azaltarak, DEHB benzeri görünüme yol açabileceğini göstermişlerdir. Carey ve arkadaşları ise spontan hipertansif sıçanlarda kaudat-putamen, nükleus akkumbens ve olfaktör tüberküde D1 ve D5 dopamin reseptörlerinin düşük afiniteli formlarında artma olduğunu ve stimulan tedavisinin bu reseptörlerin işlevini düzelttiğini saptamıştır.

Kaynaklar

1. Carey, M. P., Diewald, L. M., Esposito, J. F., Pellicano, M. P., Gironi Carnevale, U. A., Sergeant, J. A., et al. (1998). Differential distribution, affinity, and plasticity of dopamine D-1 and D-2 receptors in the target sites of the mesolimbic system in an animal model of ADHD. *Behavioural Brain Research, 94*, 173-185.
2. De Villiers, A. S., Russell, V. A., Sagvolden, T., Searson, A., Jaffer, A., & Taljaard, J. J. (1995). Alpha 2-adrenoreceptor mediated inhibition of [3H] dopamine release from nucleus accumbens slices and monoamine levels in a rat model for attention-deficit hyperactivity disorder. *Neurochemical Research, 20*, 427-433.
3. Faraone, S. V., & Biederman, J. (1998). Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry, 44*, 951-958.
4. Faraone, S. V., & Biederman, J. (2004). Neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder. In D. S. Charney & E. J. Nestler (Eds.), *Neurobiology of Mental Illness* (2nd ed., pp. 979-999). Oxford University Press.
5. King, J. A., Barkley, R. A., Delville, Y., & Ferris, C. F. (2000). Early androgen treatment decreases cognitive function and catecholamine innervation in an animal model of ADHD. *Behavioural Brain Research, 107*, 35-43.
6. Papa, M., Berger, D. F., Sagvolden, T., Sergeant, J. A., & Sadile, A. G. (1998). A quantitative cytochrome oxidase mapping study, cross-regional and neurobehavioral correlations in the anterior forebrain of

an animal model of attention deficit hyperactivity disorder. *Behavioural Brain Research, 94*, 197-211.

7. Russell, V. A. (2000). The nucleus-accumbens motor-limbic interface of the spontaneously hypertensive rat as studied in vitro by the superfusion slice technique. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 24*, 133-136.
8. Russell, V. A., de Villiers, A., Sagvolden, T., Lamm, M., & Taljaard, J. (1995). Altered dopaminergic function in the prefrontal cortex, nucleus accumbens, and caudate-putamen of an animal model of attention-deficit hyperactivity disorder – the spontaneously hypertensive rat. *Brain Research, 676*, 343-351.
9. Schneider, J. S., Roeltgen, D. P. (1993). Delayed matching-to-sample, object retrieval, and discrimination reversal deficits in chronic low dose MPTP-treated monkeys. *Brain Research, 615*, 351-354.
10. Schneider, J. S., Sun, Z. Q., & Roeltgen, D. P. (1994). Effects of dopamine agonists on delayed response performance in chronic low-dose MPTP-treated monkeys. *Pharmacology Biochemistry and Behavior, 48*, 235-240.

KLİNİKTE DEPRESYON NEDİR?

Prof.Dr. Oğuz MUTLU¹
Arş.Gör.Dr. Pınar ÇOBANTÜRK¹
Prof.Dr. Bekir Faruk ERDEN¹

Majör Klinik Özellikler ve Ayırıcı Tanı

1-Tepkisel üzüntü, 2- Keder, 3- Depresif semptomlara yol açan tıbbi hastalıklar ve ilaçlar, 4- Klinik depresyon (çoğunlukla majör depresyon veya unipolar) 5-Distimi.

İlk iki durum acı verici ancak normal duygusal tepkiler içerir ve çoğunlukla tedavi gerektirmez. Bu beş sendrom, birbirinden aşağıdaki özelliklerle ayrılabilir:

1. Tepkisel Üzüntü: Nispeten minör bir olaydan kaynaklanan duygusal reaksiyon, birkaç saat ile birkaç gün arasında değişen süreler içinde olsa da, geçicidir ve nadiren işlevselliğe etki eder.

2. Keder: Majör bir ilişki kaybına bağlı olağan bir cevaptır (hastanın sevdiği bir kişinin ölümü veya boşanma gibi). Bu deneyim olağandan daha acı verici olabilir ve tepkisel üzüntüden daha uzun sürer. “Normal” keder aylarca sürebileceği gibi, belirgin ilişki kaybından sonra hissedilen üzüntü ve yalnızlık duygusu yıllarca sürebilir. Kederi, klinik depresyondan şu dört maddeyle ayrılabiliriz.

¹ Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

- a. Yoğun üzüntü hissine rağmen, kişinin özsaygısında bariz bir eksiklik yoktur.
- b. Keder, şu özelliklerle durumun klinik depresyona dönüştüğünü gösterir: Uyku bozukluğu yaşanması (özellikle sabah erken uyanma/gece sık uyanma), günlük normal aktivitelerde belirgin ilgi kaybı, ajitasyon ve/veya intihar düşüncesi.
- c. Hasta net bir şekilde üzüntüsünü yaşadığı kayba bağlar. Seven kişi için kayıp sonrası yoğun bir yas dönemi olabilir ve yaşanan duygusal yoğunluk acı verir.
- d. Duygusal anlamda iyileşme için gereken, yas tutma (kederli olma) ve zamanın en önemli komponent olduğu bilinmelidir.

Majör bir kayıp yaşayan insanların en az %25'i, başlangıçta keder tepkisi gösterir, fakat kayıptan sonraki yılda majör depresyon gelişir. (Kalıcı Kompleks Kayıp Bozukluğu: DSM-5, 2013). Ayrıca, yakınına kaybetmiş bireylerin %10'u, ilişki kaybından sonra travmatik stres semptomları gösterebilir. (Örneğin; şiddetli anksiyete, kabus görme). Bu sebeple karmaşık kayıpların bu yaygın şekillerine, yüksek oranda şüpheli yaklaşılmalıdır.

3. Depresyona yol açabilen Tıbbi Hastalıklar ve İlaçlar: Belli hastalıklar santral nörotransmitterleri etkileyerek, zaman zaman biyokimyasal değişikliklere sebep olabilir ve ciddi depresif reaksiyonları tetikleyebilir.

Hipotiroidi (özellikle subklinik tipleri) belirgin bir şekilde depresif semptomlara yol açan en yaygın tıbbi bozukluk olarak geçer ve majör depresyonun %5-10'unu açıklar. Bu yüzden tiroid hastalığını bu açıdan araştırmak her zaman önemlidir.

Benzer şekilde, bazı ilaç tedavilerinde yan etki olarak depresyon gözlemlenebilir. Anksiyolitiklerden bazıları depresyonun sebebi olabilir veya depresyonun şiddetini artırabilir. Sıklıkla yapılan hatalardan birisi ise doktorun, altta yatan depresyonu fark edemeyip, anksiyete veya ajitasyonun semptomlarından etkilenip, sadece benzodiazepin/anksiyolitik ilaç reçetelemesidir. (Majör depresyon vakalarında hastaların %50'sinde belirgin anksiyete veya ajitasyon görülmektedir.) Bu model tedavide başlangıçta hasta sakinleşir, fakat kısa bir süre içinde depresyon daha kötüye gider. Anksiyete semptomları olsa da eğer temel hastalık depresyon ise, depresyonun tedavi edilmesi oldukça önemlidir. Depresyon doğru tedavi edilirse, anksiyete semptomları da hafifler ve ortadan kalkar.

4. Klinik Depresyon. Aşağıdaki semptomlarla karakterize edilmiş patolojik bir durumdur.

- a. Depresif ruh hali (mutsuz ve/veya boşlukta olma hissi) veya asabi halin yaygın ve sürekli olması
- b. Normal yaşam aktivitelerine ilgi kaybı yaşanması
- c. İş, okul ve arkadaşlık ilişkileri gibi normal fonksiyonlarda bozulma artışı
- d. Özsaygının aşırı bozulması ve mantıksal olmayan davranışlar
- e. Yaşamsal bulgulara spesifik olmayan fiziksel şikayetlerin ortaya çıkması veya dramatik ve spesifik değişikliklerin eşlik etmesi (Mesela; iştah, uyku ve cinsel dürtüde azalış veya artış)
- f. Psikolojik stresörlere yanıt olarak veya netliği bulunmayan ama çöküşe neden olan olaylar sonucu depresyon oluşabilir.

5. Distimi (Persistan Depresif Bozukluk): Kronik, düşük dereceli yaşanan depresyon. Çoğunlukla ilgi kaybı görülür, uzun süren disfori, azalmış özsaygı ve irritabilite eşlik eder. Bu durum, tipik olarak günlük fonksiyonları etkilemez ve klinik depresyona göre daha az ciddidir.

DENEYSSEL DEPRESYON MODELLERİ

1.1. Öğrenilmiş Çaresizlik (Learned Helplessness)

Bu modelde hayvanlar kaçamayacakları bir durumla karşı karşıya bırakılırlar. Depresyon semptomları: Kaçınılmaz şok, ümitsizlik, azalmış reaktivitedir. Ölçülen parametreler: Kaçma başarısızlığı, antidepresan etki ise kaçma sayısında anlamlı artıştır.

1.2. Porsolt'un Zorunlu Yüzme Testi (Porsolt's Forced Swimming Test)

Porsolt tarafından tanımlanmış bir depresyon modelidir. Bu modelde hayvanlar içi su ile doldurulmuş bir silindir içine bırakılırlar. Belli bir süre sonra hayvanlar suda "immobilite" olarak tanımlanan vücut biçimi, umudunu yitirmiş olan hayvanların baskılanmış ruh durumunu yansıtan bir "postür" alırlar. Depresyon semptomları: Ümitsizlik, hareketsizlik ve kaçma davranışında azalmadır. Ölçülen parametreler: Kaçma davranışı için harcanan zaman, hareketsizlik, yüzme, tırmanma gibi davranışlardır. Antidepresan etki: hareketsizlikte anlamlı azalmadır.



1.3. Öngörülemeden Kronik Hafif Stres Modeli (Unpredictable Chronic Mild Stress)

Farelere **7 hafta boyunca** farklı zamanlarda kronik, kaçınılmaz ve öngörülemeden şekilde farklı stresler uygulanır. Rejimden önce ve rejim süresince, tüy durumu ve hayvanların vücut ağırlıkları haftada bir kaydedilir.

Uygulanan stresler: hayvanların talaşının ıslatılması, talaşın değiştirilmesi, hayvanın boş bir kafese konulması veya hayvanın içi belli seviyede su ile dolu boş kafese konulması (banyo), sosyal stres (hayvanların kafeslerinin değiştirilmesi), kafeslerin eğilmesi (45°), 15 dakika boyunca yırtıcı hayvan sesleri dinletilmesi, aydınlık/karanlık siklusunun tersine çevrilmesi, ışıkların karanlık faz süresince kısa bir süre açılması veya aydınlık faz süresince ışıkların kapanması, hayvanları tüpler içine hapsetmedir.



Öngörülemez Kronik Hafif Stres (UCMS)



Stres protokolü bitiminde uygulanan testler:

a) Sükroz Tüketimi Testi: Hayvanlara şekerli ve normal su verildiğinde depresif hayvanlarda anhedoniye bağlı **şekerli su tüketimi azalır**.

b) Püskürtme Testi: Stres uygulamaları bitiminde hayvanın vücuduna % 5'lik sükroz solüsyonu püskürtülür ve 5 dakika boyunca hayvanın kendini **tımarlama süresi ve sayısı** değerlendirilir. Depresif hayvanda kendini **tımarlama davranışı azalır**.

c) Konakçı-Yabancı Testi (Resident-Intruder Test): Farenin yanına konan yabancı fareye ilk saldırma süresi ve sayısı değerlendirilir. Depresif farenin saldırı sayısı artar.

d) Artı Labirent (Plus Maze) Testi: Depresif farenin açık alanda geçirdiği zaman ve açık alana giriş sayısı **azalır**.

e) Kuyruktan Asma Testi (Tail Suspension Test): Yerden yüksekte asılı bırakılan farelerin, mobil ve immobil kalma süreleri değerlendirilir. Depresif farenin immobil süresi artar.



f) Porsolt'un Zorunlu Yüzme Testi: Depresif farenin immobil süresi artar.

g) Yenilikle Baskılanan Yiyecek Testi (Novelty Supressed Food Test): 24 saat aç bırakılan hayvanların açık alanın ortasına konulan yemi ilk yeme süreleri ölçülür. Depresif farelerde bu **süre uzar**.

h) Açık Alan (Open Field) Testi: Depresif farelerin açık alanın orta zonunda geçirdiği **süre azalır**.

1.4. Olfaktor Bulbektomi

Cerrahi olarak yapılan "olfactor bulbektomi" sonrası görülen depresyon semptomları: irritabilite, hiperaktivite, azalmış bilişsel fonksiyonlar, agresivite, nörokimyasal, nöroendokrin değişikliklerdir. Ölçülen parametreler: Motor aktivite, öğrenme ve bellek parametreleridir. Antidepresanlar bu modelde hiperaktiviteyi azaltır, bilişsel fonksiyonu artırır, yeni çevreye alışmada artışa neden olur.

DETAYLI BAKIŞ İÇİN:

Son bölümde özetlenmiş yayın örneklerinin 8 ve 9 numaralı olanları laboratuvarımızda kullandığımız depresyon deney düzeneklerine aittir.

Kaynaklar

1. Hiramatsu, M., Murasawa, H., Nabeshima, T. (1998). Effects of U-50,488H on scopolamine-, mecamylamine- and dizocilpine-induced learning and memory impairment in rats. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 284**, 858-867.
2. Kelly, J. P., Wrynn, A. S., & Leonard, B. E. (1997). The olfactory bulbectomized rat as a model of depression: An update. **Pharmacology & Therapeutics, 74**, 299-316.
3. Kim, J. J., & Jung, M. W. (2006). Neural circuits and mechanisms involved in Pavlovian fear conditioning: A critical review. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 30*(2)*, 188.
4. Morris, R. G. M. (1981). Spatial localization does not require the presence of local cues. **Learning and Motivation, 12**, 239-260.
5. Pelow, S., Chopin, P., File, S. E. (1985). Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. **Journal of Neuroscience Methods, 14**, 149-167.
6. Porsolt, R. D., Le Pichon, M., & Jalfre, M. (1977). Depression: A new animal model sensitive to antidepressant treatments. **Nature, 266**, 730-732.
7. Reddy, D. S., & Kulkarni, S. K. (1998). Possible role of nitric oxide in the nootropic and anti-amnesic effects of neurosteroids on aging- and dizocilpine-induced learning impairment. **Brain Research, 799**, 215-229.
8. Vogel, J. R., Beer, B., & Clody, D. E. (1971). A simple and reliable conflict procedure for testing anti-anxiety agents. **Psychopharmacologia, 21**, 1-6.
9. Weiss, J. M., & Kilts, D. (1998). Animal models of depression and schizophrenia. In C. B. Nemeroff & H. Schatzberg (Eds.), **Textbook of Psychopharmacology** (pp. 88-123).
10. Willner, P., Muscat, R., & Papp, M. (1992). Chronic mild stress-induced anhedonia: A realistic animal model of depression. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 16**, 525-534.

KLİNİKTE BİPOLAR BOZUKLUK NEDİR?

Prof.Dr. Oğuz MUTLU¹
Arş.Gör.Dr. Pınar ÇOBANTÜRK¹
Prof.Dr. Bekir Faruk ERDEN¹

Majör Klinik Özellikler ve Ayırıcı Tanı

Bipolar hastalık teşhisi konulması için iki bilgi kaynağına başvurulur. Bunlar Mevcut klinik tablo (depresyon veya mani) ve hem manik hem de depresif dönemdeki epizodların kesin hikayesidir. Depresif epizodlar, minör depresyon semptomlarından majör depresif sendromlar arasında değişiklik gösterebilir. Manik epizodlar ya tam hakim bir şekilde ya da hipomani olarak adlandırılan daha az yoğunluktaki, manik epizodlar şeklinde tanımlanmıştır.

Bipolar bozukluğun sınıflandırılması çeşitli yazarlar tarafından yapılmıştır. Klinik anlamda en yararlı olan üç sınıflandırma aşağıdaki gibi özetlenmiştir:

A. BIPOLAR I veya BIPOLAR II

Bipolar I Kesin tanı koyulmuş olan depresyon ve manik epizodların gözlemlendiği, en klasik tanımıyla uyumludur.

Bipolar II Bu bozuklukta depresyonun açık epizodları görülmektedir; ancak hastalığın manik dönemi kısa, şiddeti ise daha azdır, bu sebeple farkedilmez ve hasta tarafından da anlatılmaz. Manik epizodlar sorgulandığında, hasta böyle bir dönemin olmadığı yönünde bilgi verir. Böyle durumları belirleyebilmek için bir hipomanik epizod durumuna şahit olmak veya hasta hikayesini daha dikkatli bir şekilde sorgulamak en iyi yol olacaktır. Hipomanik epizodlardan şüpheleniliyorsa, uyku ihtiyacının olmadığı bir dönem olup

¹ Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

olmadığı sorulacak en önemli sorudur. Uyku ihtiyacının azalması ve gün boyu yorgunluk yaşanmaması, hipomani için kırmızı çizgilerdir. Hipomanik epizodların tipik süresi dört veya daha az gündür. Hipomani süresi 1-3 gün süren hastalarda teknik olarak bu durum, Kısa-Sürelili Depresif Epizodlar (DSM-5, 2013) olarak kabul edilir. Bu tarz durumlar bipolar bozukluğun bir çeşididir ve hasta bu duruma uygun şekilde tedavi edilmelidir. Tedaviye dirençli olan belirgin depresyonun birçok vakası, bipolar II'ye dönüşme riskine sahiptir. (Her zaman depresif semptomlar görülür ve çoğu zaman antidepresan tedavisine yanıt vermezler.) Ayrıca, sadece antidepresan tedavi uygulaması hipomaniye geçişe sebep olabilir. Genellikle hastanın eşi veya yakın çevresinden bilgi almak yardımcı olur, hastanın tanımlayamadığı geçmiş hipomani hikayesini, sıklıkla yakın çevresi tanımlıyabilir.

B. TİPİK BİPOLAR veya HIZLI DÖNÜŞÜMLÜ BİPOLAR BOZUKLUKLAR

Bipolar hastaların bu varyantında, depresif ve manik epizodlar **aylar boyunca** devam eder, depresyon ve mani periyodları arasında yaşanan, normal duygudurum periyodları sıklıkla ortaya çıkar. Hem depresyon hem maninin bir yıl içinde iki veya daha fazla epizodu oluşursa (örneğin; depresyon-mani-depresyon-mani), bu durum "hızlı dönüşümlü" olarak değerlendirilir. Hızlı dönüşüm (HD) kategorisindeki hastaların, haftadan haftaya veya günden güne dramatik bir şekilde değiştiği görülür. Bipolar bozuklukta hızlı dönüşüm epizodik alevlenme periyodları ile seyredebilir (örneğin HD deneyimi yaşayanlar, altı ay ila bir yıl boyunca bu şekilde olduktan sonra mani ve depresyonun diğer tipik epizodlarını yaşayabilirler). HD'yi provoke eden en yaygın faktörler madde suistimali veya antidepresanlarla tedavidir. Bu durum daima HD semptomatolojisi olarak değerlendirilmelidir.

C. KARIŞIK ÖZELLİKLİ MANİ (DSM-5, 2013)

Eşzamanlı olarak manik ve depresif semptomları gösteren hastaları tanımlamak için kullanılan bir teşhis terimidir. (örneğin; artmış aktivite veya ajitasyon, intihar düşüncesi, baskılı konuşma, ve değersizlik hissi).

Tipik BP. hızlı dönüşüm ve disforik mani, Bipolar I ve Bipolar II alt sınıflandırmalarında oldukça önemlidir, çünkü bu bozukluklar **farklı tedaviye** ihtiyaç duymaktadır.

BİPOLAR BOZUKLUK MODELLERİ

Bipolar hastalık (BH) tüm dünyada, yaşam boyu %2.2 prevalansı ile önemli bir ruh sağlığı sorunudur ve önemli morbidite, mortalite ve **azalmış yaşam kalitesi** ile ilişkilidir. BH tedavisi için onaylanan ilaçlardan bazıları lityum, valproik asit, karbamazepin, lamotrijin, aripiprazol, klorpromazin, olanzapin, ketiapin, risperidon ve ziprasidonur. Bipolar hastalık için mevcut ilaç tedavisi semptomları iyileştirir ve hastalığın yükünü azaltır, ancak iyileşmeyi tamamlayamamakla birlikte, yeni etkili ilaçlara acil bir ihtiyaç vardır. Bipolar hastalık için yeni ilaçların geliştirilmesindeki en büyük engellerden biri, uygun hayvan modellerinin **bulunmamasıdır**.

Farmakolojik / çevresel / davranışsal / genetik manipülasyonlarla geliştirilen bipolar hastalık için mevcut hayvan modellerinin çoğu, hastalığın mani veya depresyon yönünü hedef alır ve çok sayıda sınırlamaya sahiptir. Mevcut senaryoyu iyileştirmek için önerilen çözümlerden biri, belirli bir modele güvenmek yerine, bozukluğun farklı yönlerini hedef alan bir dizi model geliştirmektir. Önemli bir yaklaşım, her modelin tek başına kullanıldığında yalnızca kısmen geçerli olabileceği, ancak birkaç modelin kombinasyonunun güçlü bir geçerliliğe neden olabileceğidir. Kemirgenlerde yapılan önceki çalışmalar, lityumun saldırganlığı azaltmada etkili olduğunu ve ayrıca depresif benzeri davranışları inhibe ettiğini göstermiştir. Lamotrijin, önceki hayvan çalışmalarında bir antidepresan aktivitesi göstermiştir ve saldırganlık / mani üzerindeki etkisi de seyrek olarak belgelenmiştir.

Semptom tabanlı modeller, bipolar bozukluğun gözlemlenebilir belirti ve semptomlarını taklit ederler. Bu modeller neredeyse her zaman davranışa dayalıdır (alternatif ölçümlerden ziyade). Bipolar semptom tabanlı modeller, genellikle bozukluğun depresif veya manik fazının yönlerini temsil etmeye çalışır. Bu nedenle, söz konusu modeller genellikle psikiyatrye yönelik geçerliliğine sahiptir. Bipolar bozuklukta gözlenen semptomlardan, hayvanlarda modellenen mani belirtileri artan aktivite, sinirlilik, uyku ihtiyacının azalması (veya uykudaki diğer değişiklikler), agresif davranış, cinsel dürtü, dikkat dağınıklığı ve risk alma davranışlarıdır. Bipolar bozukluğun depresif belirtileri anhedoni, uykudaki değişiklikler, yorgunluk, kötü hijyen ve iştah veya kilo değişiklikleridir. Bu belirtileri içeren belirti tabanlı modelleme yaklaşımı, farklı fare cinslerinde kullanılabilir ve bu yaklaşım ile türler arasındaki farklılıkların biyolojik ve genetik temelini araştırılabilir.

Bipolar bozukluğun depresyon semptomları üzerine, ilaçların etkisi zorunlu yüzmeye testi, kuyruk asma testi, kronik hafif stres modeli kullanılarak değerlendirilebilir. Bipolar bozukluğun mani semptomları üzerine, ilaçların etkisi izolasyona bağlı saldırganlık testi, sakarin tercih testi ve morfin duyarlılaştırılmış hiperlokomosyon testi ile değerlendirilebilir.

BALB/c ve siyah swiss farelerde, amfetaminle indüklenen hiperaktivite, mani modeli olarak kullanılabilir. Amfetamin ve test ilacı uygulanmasından sonra hayvanların davranışı açık alan testinde değerlendirilir. Mani üzerine etkili ilacın, amfetaminin neden olduğu lokomosyon artışını geri çevirmesi beklenir.

Kaynaklar

1. Anastasia, H., Haim, R., Joseph, D., Tzuri, L., Haim, E., & David, L. (2016). Endogenous cardiac steroids in animal models of mania. **Bipolar Disorders, 18**, 451–459.
2. Arban, R., Maraia, G., Brackenborough, K., Winyard, L., Wilson, A., Gerrard, P., et al. (2005). Evaluation of the effects of lamotrigine, valproate and carbamazepine in a rodent model of mania. **Behavioural Brain Research, 158**, 123-132.
3. Chiu, J. F., & Chokka, P. R. (2011). Prevalence of Bipolar Disorder symptoms in Primary Care (ProBiD-PC): A Canadian study. **Canadian Family Physician, 57**, 58-67.
4. Cryan, J. F., & Holmes, A. (2005). The ascent of mouse: advances in modelling human depression and anxiety. **Nature Reviews Drug Discovery, 4**, 775–790. [PubMed: 16138108]
5. Einat, H. (2006). Establishment of a battery of simple models for facets of bipolar disorder: a practical approach to achieve increased validity, better screening and possible insights into endophenotypes of disease. **Behavioural Genetics, 37**, 244-255.
6. Einat, H. (2007). Different behaviors and different strains: potential new ways to model bipolar disorder. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**. doi:10.1016/j.neubiorev.2006.12.001
7. Gould, T. D., & Einat, H. (2007). Animal models of bipolar disorder and mood stabilizer efficacy: a critical need for improvement. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 31**, 825-831.

8. Kupfer, D. J. (2005). The increasing medical burden in bipolar disorder. *JAMA, 293*, 2528-2530.
9. Nestler, E. J., & Hyman, S. E. (2010). Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nature Neuroscience, 13*, 1161-1169.

KLİNİKTE POST-TRAVMATİK STRES BOZUKLUĞU NEDİR?

Prof.Dr. Oğuz MUTLU¹
Arş.Gör.Dr. Pınar ÇOBANTÜRK¹
Prof.Dr. Bekir Faruk ERDEN¹

Post-travmatik stres bozukluğu; (P.T.S.B.) Hastada yakın geçmişte yaşadığı çok stresli olaylar sonrasında veya yaşadığı travmatik olaylardan sonra, kronik bir şekilde yıllarca görülebilen bir bozukluktur. Travmatik deneyimlerin sebebi, özellikle çocukluk yıllarında çok ciddi istismara uğramış bireylerde görülür. P.T.S.B. semptomları hastalar arasında değişkenlik gösterse de, genel olarak şu semptomları içermektedir: Panik ataklar, genellenmiş anksiyete, geçici psikotik semptomlar, araya giren semptomlar (istenmeyen anıların yoğun hatırlanması, geçmişte hatırlatan çağrışımlar veya gece kabusları), depresyon veya emosyonel hissizlik.

Psikoterapi, P.T.S.B. tedavisi için bir seçenektir. Belli semptomların azaltılmasında psikotropik ilaç tedavisi fayda sağlayabilir. PTST'nun dört semptomu ise özel yorum ve tedavi gerektirir.

1) Geçici psikotik semptomlar; Genellikle *kısa süreli* antipsikotik ilaç tedavisine yanıt verir. Çoğunlukla, tedavi için gerekli dozlar şizofreni tedavisi için gereken dozlardan daha düşüktür.

2) Araya giren semptomlar; Belli başlı psikiyatrik ilaç tedavisi uygulanır. Günümüze kadar, SSGİ antidepresan tedavileri en iyi sonuç elde edilmiş tedavidir. Çoğunlukla yüksek doz tedavisi gerekebileceğine dikkat edilmelidir.

¹ Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

3) Emosyonel hissizlik; bu semptom için uygulanan spesifik bir tedavi olmasa da, çoğunlukla araya giren semptomların azaltılması durumunda, yaşanan emosyonel hissizliğin şiddetinde ve sıklığında da benzer azalmalar yaşanabilir. (Özellikle disosiasyon, derealizasyon ve depersonalizasyon gibi semptomlarda)

Araştırmalarda ağır stresin, nörotoksik olabilecek fazla miktarda glutamat ve kortizol salınımı ile sonuçlanabileceğini, ardından oluşacak beyin hasarının akut P.T.S.B.'na neden olabileceğini bunun da daha ciddi, daha kronik ve daha tedavi dirençli P.T.S.B. vakalarına dönüşebileceğini göstermiştir. Büyük olasılıkla bu ilaçların hastaya sağlayacağı akut etki; nöroprotektif bir etkiyle stres hormonlarının ve bazı santral nörotransmitterlerin fazla aktivasyonunu azaltmaktır.

POSTTRAVMATİK STRES BOZUKLUĞU MODELLERİ

PTSB deneysel hayvan modellerinden az bir kısmı, bu bozukluğun biyolojik ve davranışsal özelliklerini içerir. PTSD ile ilgili insanda görülene benzer özellikler taşıyan hayvan modellerinin çalışılması, stresle ilişkili psikiyatrik bozukluklarda terapötik ve profilaktik tedavilerin geliştirilmesi açısından önemlidir.

Bu amaçla kullanılan primer travmatik hayvan modelleri şunlardır:

- 1) Predator (yırtıcı hayvan) stresi
- 2) Sosyal bozgun modeli
- 3) Şok modeli
- 4) Hapsetme ve kuyruk-şoku modeli
- 5) Seri uzamış devam eden stres modeli

7.1- Predator (Yırtıcı Hayvan) Stresi

Bu modelde, sıçanlar 5 dakika boyunca yeni ortamda bir kedi tarafından korkutulurlar fakat kedi saldırması olmaz. Deneysel **predator maruziyet modeli**, hayvanda yaralanma korkusu, bazı hayvanlarda ölüm korkusu yaşatır. Bu davranış insanlardaki aşırı canlanma semptomlarına benzeyen, davranışsal değişiklikleri ile bağdaşır.

7.2- Sosyal Bozgun Modeli

Bu modelde, sıçanlar arka arkaya 5 gün, günde 10-60 dakika süreyle aynı veya farklı türde, ancak daha **agresif bir sıçanla** aynı ortamda bulundurulurlar. İlk bozgunndan sonra, sıçanlar ortamdaki daha agresif sıçanı görmekten ve kokusundan **kaçınırlar**.

7.3- Şok Modeli

Bu modelde hayvanın kuyruğuna bir veya birkaç gün (2-5 gün) süreyle, bir uzun şok (10s-3 dakika) veya birkaç kısa şok (1-10 kere, 1-6s) ızgara zemin yoluyla verilir. Fare ayak şoku modelinde, B6N türü fareler PTSB benzeri semptomlara daha duyarlı iken, B6J01 türü daha az duyarlıdır.

Bu modelin başka bir protokolünde, bir aydınlık bir karanlık kompartmandan oluşan pasif sakinme cihazında, hayvan aydınlık kompartmana bırakılır ve 10 saniyelik adaptasyon periyodundan sonra, iki bölme arasındaki kapı otomatik olarak açılır. Fare karanlık kompartmana geçtiği an kapı kapanır ve fareye ızgara zemin yoluyla **2 mA şok 10 saniye** süreyle uygulanır. Sıçanlar daha sonraki günlerde aydınlık kompartmanda 6 hafta süreyle haftada 1 kez 1 dakika süreyle bırakılırlar. İki bölme arasındaki **kapı açılmaz**. Bu durum hayvanlara karanlık ortamda aldıkları şoku hatırlatıp, insanlardaki PTSB-benzeri tabloya neden olur. Böylece hayvanlar travmatik olayın hatırlatıcıları ile karşılaşılırlar, fakat travmanın kendisi ile karşılaşmazlar.

7.4- Hapsetme ve Kuyruk Şoku Modeli

Bu modelde, sıçan az hareket edebileceği bir ortama konur ve hayvana 3 ardışık gün, günün herhangi bir zamanında 2 saat **kuyruk şoku verilir**.

7.5- Uzun Süre Devam Eden Ardışık Stres Modeli

Bu modelde, sıçanların hareketi 2 saat boyunca kısıtlanır, hayvanlar 20 dakika yüzdürülür ve bilinç kaybı oluşana kadar **eter koklatılır**.

Bu modeller ile PTSB oluşturulmuş hayvanlarda çeşitli davranış parametreleri değerlendirilir:

Bu parametreler: 1) Lokomotor aktivite
2) Exploratuvar aktivite
3) Akustik uyarana verilen irkilme refleksi şiddeti
4) Anksiyete
5) Depresyon

1- Lokomotor Aktivite

Lokomotor aktivite cihazı 40 cm² alanı olan 2.5 cm aralıklarla infrared sensörler yerleştirilmiş, saniyede 10 defa tarama yapan bir alettir. Bu cihazda hayvanın **toplam katettiği mesafe**, toplam hareket sayısı ve hızı değerlendirilir. PTSB gösteren hayvanlarda, lokomotor aktivitede **azalma** görülür.

2- Eksploratuvar (Araştırmacı) Aktivite

30x20x20 cm boyutlarında bir kutu (**Hughes kutusu**) 6 eşit kare parçaya bölünmüştür. Her bölüm arasında eşit boyutta kapılar mevcuttur. Bu kutu ayrıca orta bir ayraç ile, iki eşit parçaya bölünmüştür. İlk 24 saat kutunun bir yarısına bırakılan hayvanların, 2. gün ortadaki ayraç açılınca kutunun yeni bölümlerine **geçiş sayısı** ve o bölümlerde **harcadığı zamana** bakılır. PTSB gösteren hayvanlarda eksploratuvar aktivitede azalma görülür.

3- Akustik İrkilme Refleksi Cihazı

Fareler akustik irkilme cihazındaki ses izolasyonlu bölmedeki kafese yerleştirilir. Kafes, hareketleri algılayan ve bilgiyi bilgisayara aktaran, **akselerometre** üzerindeki platforma yerleştirilir. Fareler izolasyonlu ortamda 3 dakikalık alışma periyodundan sonra, her biri 1 dakika süren 10 denemeye alınır. Her denemede **120 desibellik irkilme gürültüsü** uygulanarak irkilme refleksinin şiddeti ölçülür. PTSB gösteren hayvanlarda akustik irkilme şiddetinde artış görülür.

4- Anksiyete (Yükseltilmiş Artı Labirent Testi)

Bu cihaz iki açık (29x5) ve iki kapalı (29x5x15) kolu olan ve 5x5 cm'lik bir merkezi kısmı olan bir labirenttir. Hayvanlar bu labirente 5 dakika boyunca yerleştirilirler. Hayvanlar için anksiyete kaynağı **açık alan, yükseklik korkusu ve yeni çevredir**. Değerlendirilen parametreler açık alanda harcanan zaman,

açık ve kapalı kollara giriş sayısıdır. Anksiyolitik etki açık alanda harcanan zamanın ve açık kollara giriş sayısının anlamlı artışıdır. PTBS'nda kullanılacak ilaçların bu modelde anksiyolitik etki göstermesi beklenir.

5- Depresyon (Porsolt'un Zorunlu Yüzme Testi)

Porsolt tarafından tanımlanmış bir depresyon modelidir. Bu model 25 cm yüksekliğinde 10cm çapında 23-25 derece sıcaklığında 10 cm su ile doldurulmuş pleksiglas bir silindir kullanılarak oluşturulur. Bu modelde "immobilite" olarak tanımlanan vücut biçimi umudunu yitirmiş olan hayvanların baskılanmış ruh durumunu yansıtmaktadır. Bu modelde hayvan 6 dakika boyunca su içine bırakılır. **Son 4 dakika boyunca** hayvanın kaçma davranışı için harcanan zaman, **hareketsizlik zamanı, yüzme, tırmanma zamanları** ölçülür. Antidepresan etki hareketsizlikte anlamlı azalma, kaçma davranışında ise artıştır. PTBS'nda kullanılacak ilaçların bu testte antidepresan etki göstermesi beklenir.

DİĞER PTBS MODELLERİ

Erken yaşamda maruz kalınan çevresel stres (elle hareket ettirme)

Çocukluk döneminde cinsel taciz-şiddet-ihmal etme pek çok birey için, erken yaşam kaynaklı bir travma olabilir ve sıklıkla erişkinlerde PTBS semptomlarına yol açabilir. Yenidoğan hayvanların belli süre boyunca, hergün **elle hareket ettirilmesi** hayvanlarda stres oluşmasına yol açar.

Yenidoğana uygulanan rahatsız edici uyarı

Yenidoğan hayvanlara, rahatsız olacakları uyarılar (ayak şoku, aşırı sıcak-soğuk, iğne batması, ve cerrahi işlemler) uygulanır.

Erken dönemde anneden ayrılma

Maternal ayrılma, erken yaşam travmasının sık kullanılan bir modelidir. Bu modelde, sıçan yavruları belli bir zaman süresince, anne bakımından yoksun bırakılırlar. Annesinden ayrılmış 10 günlük yavru sıçanların çıkardığı ve insanların duyamadığı ultrasonik çığlıkların, sıklık ve şiddetinin **ultrasonik titreşimlere duyarlı bir mikrofona kaydedilmesi** esasına dayanır. Bu çığlıklar, doğumdan aşağı yukarı 14 gün sonra gözler açılınca kaybolur. Benzodiazepinlerin bu çığlıkların sayısını azalttıkları, anksiyojenik maddelerin ise artırdığı bulunmuştur.

Kronik kontrol edilemeyen stres modeli

Hoşa gitmeyen deneyimlerin duyuşsal ve sağlıkla ilişekli sonuçları sıklıkla daha kötüdür ve organizma hoşa gitmeyen olay üzerinde kontrole sahip değildir. Bu nedenle kronik kontrol edilemeyen stres (öğrenilmiş çaresizlik), travmatik stresin ve depresif hastalığın hayvan modelidir. Esasen, kronik kontrol edilemeyen stres hayvanlarda depresif hastalıkta görülene benzer şekilde ve yine anksiyete semptomları ile ilişekli davranışsal, endokrin, immün ve nörotransmitter bozukluklara neden olur.

Uygulanan stresler: Hayvanların talaşının ıslatılması, talaşın değiştirilmesi, hayvanın boş bir kafese konulması veya hayvanın içi belli seviyede su ile dolu boş kafese konulması (banyo), sosyal stress (hayvanların kafeslerinin değiştirilmesi), kafeslerin eğilmesi (45°), 15 dakika boyunca yırtıcı hayvan sesleri dinletilmesi, aydınlık/karanlık siklusunun tersine çevrilmesi, ışıkların karanlık faz süresince kısa bir süre açılması veya aydınlık faz süresince ışıkların kapanması, hayvanları tüpler içine hapsetmek.

PTSB'nun Genetik Modelleri

- 1) Konjenital öğrenilmiş çaresizlik
- 2) Glukokortikoid mutasyon fareleri

Kaynaklar

1. Ducottet, C., & Belzung, C. (2004). Behaviour in the elevated plus-maze predicts coping after subchronic mild stress in mice. *Physiology & Behavior, 81*, 417-426.
2. Hage, W. E., Griebel, G., & Belzung, C. (2006). Long-term impaired memory following predatory stress in mice. *Physiology & Behavior, 87*, 45–50.
3. Mutlu, O., Uygun İ., Erden B. F. (2021). *Konnektom Farmakolojisi*. Umuttepe Yayınları, İstanbul.
4. Liberzon, I., Khan, S., & Young, E. A. (2005). Animal models of posttraumatic stress disorder. In Handbook of Stress and the Brain (Vol. 15).
5. Mutlu, O., Ulak, G., Laugeray, A. (2009). Effects of neuronal and inducible NOS inhibitor 1-[2-(trifluoromethyl) phenyl] imidazole (TRIM)

in unpredictable chronic mild stress procedure in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior, 92*, 82-87.

6. Pynoos, R. S., Ritzmann, R. F., Steinberg, A. M. (1996). A behavioral animal model of posttraumatic stress disorder featuring repeated exposure to situational reminders. *Biological Psychiatry, 39*, 129-134.
7. Ursano, R. J., Li, H., Zhang, L., Hough, C. J. (2008). Models of PTSD and traumatic stress: The importance of research “from bedside to bench to bedside”. *Progress in Brain Research, 167*, ISSN 0079-6123.

KLİNİKTE ANKSİYETE BOZUKLUKLARI NEDİR?

Prof.Dr. Oğuz MUTLU¹
Arş.Gör.Dr. Pınar ÇOBANTÜRK¹
Prof.Dr. Bekir Faruk ERDEN¹

Majör Klinik Özellikler ve Ayırıcı Tanı

Klinik pratikte anksiyete bozuklukları altı farklı şekilde görülür. **Tedaviler değişiklik gösterdiğinden** doğru teşhis oldukça önemlidir. Tüm anksiyete bozuklukları için ortak bir tedavi yoktur. Aşağıda türleri belirtilmiş olan anksiyete şekillerini birbirinden ayırt etmek çok önemlidir.

1. Genellenmiş anksiyete bozukluğu (G.A.B)
2. Stresle ilişkili anksiyete
3. Panik bozukluk
4. Sosyal fobi
5. Anksiyete semptomları içeren tıbbi hastalıklar
6. Primer mental hastalığın bir parçası olan anksiyete semptomları (örneğin, depresyon, şizofreni).

Her hastalığın detaylarına girmeden önce, şu iki terimi tanımlayalım. Panik atak ve anksiyete semptomları. Panik ataklar kısa sürelidir, fakat anksiyete şiddetli yükselmeler içerir. Panik atak ve anksiyete semptomları arasındaki ana farklar başlama zamanı, **süresi ve yoğunluğu** arasındaki farklılıklardır. Panik atakların provoke edilmesi için stres gerekmez, aniden oluşurlar ve tam atak bir ile on dakika içinde en yüksek seviyesine ulaşır. Çok şiddetlidir, en

¹ Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

fazla 30 dakikada sona erer ve daha sonra hafifler. Hasta öleceğini veya delireceğini gerçekten hisseder. Bu belirtiler endişe değil, tam gelişmiş panik atak belirtileridir. Atak dakikalar içinde sona erse, kişi saatler boyunca sınırlı veya üzgün hissedebilir. Eğer hasta üç gündür, sürekli panik atağı olduğundan söz ediyorsa, bu durum gerçek bir panik atak değildir, yaşadığı durum yoğun anksiyete semptomları olabilir.

Diğer anksiyete bozukluk türlerinde, anksiyete semptomları çok tatsız olabilir, şiddeti daha az fakat günün büyük bir kısmında veya günler boyunca hatta haftalar boyunca görülecek kadar uzamış veya genellenmiş de olabilir. “Semptomlar” ve “Ataklar” arasındaki fark tedaviye gelindiğinde oldukça önem kazanır.

1. *Genellenmiş Anksiyete Bozukluğu*; Bu bozuklukta en önemli anahtar *uzun dönem sürmesi*, şiddetinin düşük olması fakat tam anlamıyla devamlı anksiyete yaşanmasıdır. Bu tür bozukluğu olan hastalarda spesifik mevcut yaşam stresörleri bulunmayabilir. Bu hastalara göre, anksiyeteyi tetikleyenler **günlük yaşananlardır**. Bu hastalar devamlı endişe halindedir, her zaman “eğer olursa, ne olur?” önermesiyle yaşarlar. (Örneğin “eğer hastalanırsam ne olur?” “Eğer ödemelerimi yapamazsam ne olur?” “Eğer eşim beni aldatırsa ne olur?”)

2. *Stres ilişkili Anksiyete*; Bu bozukluğu olan hastalar tipik olarak iyi fonksiyon gösterirler. Fakat anksiyete semptomları, yakın zamanda ve majör yaşam stresörleri sebebiyle ortaya çıkmıştır. (Örneğin ailede ciddi bir hastalık, eşinden ayrılma/boşanma vb.)

3. *Panik Bozukluk*; Bu durum panik atakların anlatımındaki gibi tekrarlayan tam gelişmiş panik epizodları ile belirgindir. Fobiler çoğunlukla bu kategoride değerlendirilir.

4. *Sosyal Anksiyete*; Bu anksiyete türü yalnızca kişi sosyal ortamda veya kişilerarası etkileşimde olduğu zaman hissedilir. (Örneğin; topluluk konuşması yaparken, birinden randevu alırken veya sosyal toplantılarda)

5. *Tıbbi Hastalıklar ve Anksiyete Semptomları İçeren Tedaviler*; Bazı hastalıklar veya durumlar anksiyete semptomlarına sebep olan biyokimyasal değişikliklere yol açabilirler. Eğer bir hasta sinirlilik veya anksiyete halinden şikayetçi ise, tıbbi nedenler gözardı edilmeden basit bir duygudurum

bozukluğu olarak kabul edilmemelidir. Ayrıca, birçok ilaç ve OTC (tezhag üstü ürün) belirgin anksiyete semptomlarına sebep olabilir.

6. *Primer Mental Hastalığa bağlı olan Anksiyete;* Bu tür anksiyeteye çoğunlukla mental bir hastalık eşlik eder. (Örneğin; şizofreni, depresyon, organik beyin sendromları, madde kullanımı/suistimali)

DENEYSSEL ANKSİYETE MODELLERİ

8.1- Yükseltilmiş Artı Labirent Testi (Elevated Plus-Maze)

Sıçanlarda ilaçların anksiyolitik veya anksiyojenik etkilerinin taranması amacıyla uygulanır. Artı labirent, 10x10 cm boyutlarında bir merkez etrafında karşılıklı iki açık (50 X10) ve iki kapalı (50 x10x40) kolu bulunan yerden 50 cm yükseklikte bir alettir. Sıçanlar labirentin merkez noktasına konur. Anksiyete kaynakları: açık alan, yükseklik ve yeni çevredir. 5 dakika boyunca ölçülen parametreler: açık alanda harcanan zaman, açık kollara giriş sayısı, kapalı kollarda harcanan zaman, kapalı kollara giriş sayısı, toplam girişler, ortada geçirilen zamandır. Eğer bir ilaç anksiyolitik etkili ise, açık alan zamanı ve girişinde anlamlı artışa neden olur. Kaygı düzeyini belirlemede iki formül kullanılır.

$$\text{Kaygı Düzeyi} = \frac{\text{Açık kolda kalış süresi}}{\text{Toplam süre}} \times 100$$

$$\text{Kaygı Düzeyi} = \frac{\text{Açık kola giriş sayısı}}{\text{Toplam kollara giriş sayısı}} \times 100$$



8.2- Aydınlik-Karanlık Testi (Light-Dark Model)

Hayvanlar aydınlık ve karanlık kompartmanlardan oluşan 2 bölmeli düzeneğe konulurlar. Anksiyete kaynakları aydınlık ve yeni ortamdır. 5 dakika boyunca her iki alanda harcanan zaman (horizontal, vertikal aktivite), her iki alandaki hareket zamanı ve geçiş sayısı ölçülür. Eğer uygulanan ilaç anksiyolitik etkili ise aydınlık alan (hareket) zamanında veya geçiş sayısında artışa neden olur.



8.3- Sosyal Etkileşme Testi (Social Interaction Test)

Daha önceden izole edilmiş hayvanların kafesine farklı cins yeni bir hayvan konur. Burada anksiyete kaynağı yeni sosyal partner varlığıdır. 10 dakika boyunca iki hayvan arasındaki eksplorasyon, koklama, tımar etme, sosyal temas, saldırı, kavga, ısırma, defans postürü, hareketsizlik vb. parametreler ölçülür. Eğer uygulanan ilaç anksiyolitik etkili ise, sosyal etkileşimde anlamlı artış ve saldırganlıkta azalmaya yol açar.



8.4- Sosyal İzolasyon Testi (Social Isolation Test)

Annesinden ayrılmış 10 günlük yavru sıçanların çıkardığı ve insanların duymadığı ultrasonik çığlıkların, sıklık ve şiddetinin ultrasonik titreşimlere duyarlı bir mikrofonla kaydedilmesi esasına dayanır. Bu çığlıklar doğumdan aşağı yukarı 14 gün sonra gözler açılınca kaybolur. Benzodiazepinlerin çığlıkların sayısını azalttıkları, anksiyojenik maddelerin ise artırdığı bulunmuştur. Bu deneyde anksiyete kaynağı yavruların anneden ayrılmasıdır. Ölçülen parametreler: ultrasonik vokalizasyon için harcanan zaman ve toplam ultrasonik vokalizasyon sayısıdır. Anksiyolitik etki: her ölçülen parametrede anlamlı azalışdır.



8.5- Vogel Yalama Çatışması Testi (Vogel Lick-Conflict)

Bu testte hayvanlar 48 saat su yoksunluğuna bırakıldıktan sonra, her su içişlerinde elektrik verilecek bir düzeneğe maruz bırakılırlar. Bu deneyde anksiyete kaynağı: 48 saat su yoksunluğu ve susuzluk ile ceza arasındaki ilişkidir. Ölçülen parametreler: kabul edilen ceza sayısıdır (elektrik şoku). Anksiyolitik etki: **kabul edilen şoklarda anlamlı artıştır.**



8.6- Ayak Şoku Testi (Foot Shock Test)

Deney düzeneği tabanı elektrik jeneratörüne bağlı ızgarayla kaplı bir kutudur. Kutunun içine konulan hayvanın her seferinde **0.5 sn süren 0.5, 1, 2 ve 4 mA şiddetinde** elektrik şoku alması sonucu verdiği tepkilerin test edilmesi esasına dayanır. Değerlendirilen parametreler sıçrama sayısı, ses çıkarma sayısı ve kaçma süresidir. Anksiyolitik ilaçlar bu parametreleri **azaltırlar**.

8.7- Bilye Gömme Testi (Marble Burying)

Bu deneyde hayvanların kafesine bilyeler konulur ve hayvanların bilyeleri gömme davranışı incelenir. Burada anksiyete kaynağı: yeni obje varlığıdır (**potansiyel tehlike varlığı**). Ölçülen parametreler: gömülen bilye sayısıdır. Anksiyolitik etki: gömülen bilye sayısında anlamlı **azalmadır**.



8.8- Stresle İndüklenen Hipertermi Testi (Handling)

Bu deneyde 15 farelik bir grupta her hayvan sırasıyla araştırmacı tarafından elle tutulur. Burada anksiyete kaynağı: beklenen anksiyete, elle tutma, yeni çevredir. Ölçülen parametreler: 15 farelik her bir grupta, ilk 3 ve son 3 hayvanda vücut sıcaklık ölçümüdür. Anksiyolitik etki: son 3 hayvanın vücut sıcaklığının ilk 3 hayvanınkinden farklı **olmamasıdır**.



8.9- mCPP (meta-Chlorophenylpiperazine) ile İndüklenmiş Anksiyete Testi

Burada kimyasal olarak (mCPP) indüklenen anksiyete sonrası, aydınlık ve karanlık alan testi uygulanır. Ölçülen parametreler: her iki tarafta harcanan zaman, hareket sıklığı (horizontal, vertikal aktivite) ve geçiş sayısıdır. Anksiyolitik etki: aydınlık kompartman parametrelerinde veya geçiş sayısında anlamlı **artıştır**.

Kaynaklar

1. Hiramatsu, M., Murasawa, H., Nabeshima, T. (1998). Effects of U-50,488H on scopolamine-, mecamlamine- and dizocilpine-induced learning and memory impairment in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 284*, 858-867.

2. Kelly, J. P., Wrynn, A. S., & Leonard, B. E. (1997). The olfactory bulbectomized rat as a model of depression: An update. **Pharmacology & Therapeutics, 74**, 299-316.
3. Kim, J. J., & Jung, M. W. (2006). Neural circuits and mechanisms involved in Pavlovian fear conditioning: A critical review. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 30**(2), 188.
4. Morris, R. G. M. (1981). Spatial localization does not require the presence of local cues. **Learning and Motivation, 12**, 239-260.
5. Pelow, S., Chopin, P., File, S. E. (1985). Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. **Journal of Neuroscience Methods, 14**, 149-167.
6. Porsolt, R. D., Le Pichon, M., & Jalfre, M. (1977). Depression: A new animal model sensitive to antidepressant treatments. **Nature, 266**, 730-732.
7. Reddy, D. S., & Kulkarni, S. K. (1998). Possible role of nitric oxide in the nootropic and anti-amnesic effects of neurosteroids on aging- and dizocilpine-induced learning impairment. **Brain Research, 799**, 215-229.
8. Vogel, J. R., Beer, B., & Clody, D. E. (1971). A simple and reliable conflict procedure for testing anti-anxiety agents. **Psychopharmacologia, 21**, 1-6.
9. Weiss, J. M., & Kilts, D. (1998). Animal models of depression and schizophrenia. In C. B. Nemeroff & H. Schatzberg (Eds.), **Textbook of Psychopharmacology** (pp. 88-123).
10. Willner, P., Muscat, R., & Papp, M. (1992). Chronic mild stress-induced anhedonia: A realistic animal model of depression. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 16**, 525-534.

KLİNİKTE OBSESSİF-KOMPULSİF BOZUKLUK NEDİR?

Prof.Dr. Oğuz MUTLU¹
Arş.Gör.Dr. Pınar ÇOBANTÜRK¹
Prof.Dr. Bekir Faruk ERDEN¹

Majör Klinik Özellikler

Tekrarlayan obsesyonlar (istemsiz, sürekli, can sıkıcı düşünceler veya hasta tarafından farkedilen anlamsız dürtüler) ve/veya kompulsyonlar (obsesyon kaynaklı tekrarlayan davranışlar veya alışkanlıklar. Örneğin; kompulsif el yıkama, kapı veya pencerelerin kilitli olduğunu devamlı kontrol etme veya kompulsif sayma) bu hastalığın en belirgin özellikleridir. Obsessif-kompulsif bozukluk tanısını koyabilmek için, obsesyonlar ve/veya kompulsyonların olağan **rutini bozacak sayı ve sıklıkta olması** veya belirgin bir rutin yaşam sıklıntısı yaratması gereklidir.

Bu hastalığın tedavisinde serotonerjik antidepresanlar ve çoğunlukla davranış terapisinin birlikte olması gerekir. Davranış terapisi uygulanmadan, tedavinin erken kesilmesine bağlı tam relaps ortaya çıkması yüksek ihtimaldir. Bu sebeple, kronik ilaç tedavisinin uzun dönem yapılması gereklidir. Birçok anksiyete bozukluğunda, ilaç tedavisine sıklıkla 4-8 haftalık bir sürede yanıt alınsa da obsessif kompulsif bozuklukta, semptomların ilerleyici ve dereceli olarak düzelmesi tedavinin **ilk 12 ayında görülür**. Tedavide ancak bir yılda plato düzeyine erişilir.

¹ Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

OBSESİF-KOMPULSİF BOZUKLUK MODELİ

Obsesif-kompulsif bozukluk (OKB), yaşam boyu %2-3 prevalansı olan psikiyatrik bir bozukluktur ve genellikle katı, tekrarlayan ve zaman alıcı davranışlara (kompulsiyonlar) eşlik eden, müdahaleci düşünceler (obsesyonlar) ile karakterizedir. Şu anda, OKB'nin ilk tedavi şekli, yüksek dozda serotonin geri alım inhibitörlerinin (SRI'lar) uygulanmasıdır. Bununla birlikte, SRI'lar hastaların yaklaşık% 40-60'ında etkisizdir. SRI tedavisine yanıt vermeyen hastaların bir kısmı, nöroleptiklerle tamamlayıcı tedaviye yanıt vermektedir. Bunlardan düşük dozlarda risperidon ile kombinasyon en etkili gibi görünmektedir. Bununla birlikte, bu etkileşimin doğası henüz belirsizdir. OKB'nin çok sayıda hayvan modeli geliştirilmiştir. Bu modellerin her biri, kompulsif davranışın farklı yönlerini örneklemektedir (ne yazık ki, **obsesif düşüncelerin ölçülmesi imkansızdır**). Çoğunlukla, stereo-tipik hareketler, ritüel oluşum, sürekli tımar ve artan mermer gömme gibi katı davranışlar, hastalar tarafından sergilenen davranışlara benzer zorlayıcı davranışlar olarak kabul edilir. Dopamin D2 / D3 reseptör agonisti **kinpirol (QNP)** ile duyarlılaştırılmış hayvanlar, OKB modelleri olarak önerilen davranışlarda değişiklikler gösterir; bunlar arasında açık alan arenasında kompulsif kontrol, bir T-labirentinde azaltılmış spontan değişim ve kontra-serbest yükleme bulunmaktadır. Her durumda, bu davranışlar OKB tedavisinde çok güçlü olan, **trisiklik bir antidepressan olan klomipramin** tarafından iyileştirilir. Ayrıca kinpirol uygulanan hayvanlarda, öğrenme bozuklukları görülür. Bu durum OKB'li hastalarda görülen bilişsel fonksiyonların **azalması ile uyumludur**.

Kaynaklar

1. Abbruzzese, M., Ferri, S., & Scarone, S. (1997). The selective breakdown of frontal functions in patients with obsessive-compulsive disorder and in patients with schizophrenia: A double dissociation experimental finding. **Neuropsychologia, 35*(12), 907–912.*
2. Alonso, P., López-Solà, C., Real, E., et al. (2015). Animal models of obsessive-compulsive disorder: Utility and limitations. **Neuropsychiatric Disease and Treatment, 11*, 1939–1955.*
3. Bloch, M. H., Landeros-Weisenberger, A., Kelmendi, B., et al. (2006). A systematic review: Antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. **Molecular Psychiatry, 11*, 622–632.*

4. Britton, J. C., Rauch, S. L., Rosso, I. M., et al. (2010). Cognitive inflexibility and frontal-cortical activation in pediatric obsessive-compulsive disorder. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 49*(9), 944–953.*
5. De Carolis, L., Schepisi, C., Milella, M. S. (2011). Clomipramine, but not haloperidol or aripiprazole, inhibits quinpirole-induced water contrafreeloading, a putative animal model of compulsive behavior. **Psychopharmacology (Berlin), 218*(4), 749–759.*
6. Einat, H., & Szechtman, H. (1995). Perseveration without hyperlocomotion in a spontaneous alternation task in rats sensitized to the dopamine agonist quinpirole. **Physiology & Behavior, 57*(1), 55–59.*
7. Francazio, S. K., & Flessner, C. A. (2015). Cognitive flexibility differentiates young adults exhibiting obsessive-compulsive behaviors from controls. **Psychiatry Research, 228*(2), 185–190.*
8. Lawrence, N. S., Wooderson, S., Mataix-Cols, D., et al. (2006). Decision making and set shifting impairments are associated with distinct symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. **Neuropsychology, 20*(4), 409–419.*
9. Math, S. B., & Janardhan Reddy, Y. C. (2007). Issues in the pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. **International Journal of Clinical Practice, 61*(7), 1188–1197.*
10. Meiran, N., Diamond, G. M., Toder, D. (2011). Cognitive rigidity in unipolar depression and obsessive-compulsive disorder: Examination of task switching, Stroop, working memory updating, and post-conflict adaptation. **Psychiatry Research, 185*(2-3), 149–156.*

LOKOMOSYON VE LOKOMOTOR AKTİVİTE ÖLÇÜMLERİNİN ÖNEMİ

Prof.Dr. Oğuz MUTLU¹
Arş.Gör.Dr. Pınar ÇOBANTÜRK¹
Prof.Dr. Bekir Faruk ERDEN¹

İlacın genel motor aktivite ve araştırma davranışı üzerindeki etkilerinin analizi, başlangıcından bu yana **davranışsal farmakoloji alanının merkezinde** yer almıştır. Motor aktivite çalışmaları, ilacın davranış üzerindeki etkilerine ilişkin bilginin temelini oluşturur. Lokomotor terimi bir yerden diğerine hareket anlamına gelir. Kemirgenlerde mekansal keşfin önemli bir bileşeni harekettir ve bu aktivite, sıçanın spontan davranış repertuarında en belirgin olanlardan biridir. Hareket, bir hayvanın çevresini keşfetmesiyle ilişkilendirilebilsede, bu davranış her zaman gerçek keşfi yansıtmayabilir. Başka bir deyişle, lokomotor aktivite keşfetme dürtüsünün yanı sıra çeşitli faktörlerden de etkilenebilir. İlaçların spontan motor davranışlar üzerindeki etkilerinin, test edilmesinde bu noktanın bilinmesi önemlidir.

Lokomotor aktivite ölçümleri özellikle rodentlerde sık kullanılan bir yöntemdir. Bu ölçümler ile deney hayvanının spontan aktivitesindeki değişiklikler saptanabilir. Bu test kullanılarak ilaçların **sedatif, kas gevşetici ve psikostimülan etkileri** hakkında fikir edinilebilir. Ayrıca deneklerin agresivitesi ve anksiyetesi de lokomotor aktivite ölçümleri ile değerlendirilebilir.

Farelerde ve sıçanlarda lokomotor aktivite, hayvanların uzuvlarını veya vücutlarını kullanarak hareketlerini ifade eder. Yürüme, koşma, zıplama ve tırmanma gibi aktiviteleri içerir. Lokomotor aktivite genellikle çeşitli faktörlerin hayvanların hareket kalıpları ve davranışları üzerindeki etkilerini

¹ Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

değerlendirmek için araştırma çalışmalarında ölçülür. Lokomotor aktiviteyi değiştiren ilaçlar, **yalancı negatif ve yalancı pozitif sonuçlara** neden olabilmektedir. Bu nedenle elde edilen sonuçların, hayvanlarda ilaç tarafından oluşabilecek lokomotor aktivite değişikliğine bağlı olup olmadığını anlamak amacıyla, rodentlerle yapılan davranış deneylerinde lokomotor aktiviteye bakılmalıdır.

Eskiden lokomotor aktivite ölçümleri için tabanı eşit alanlı karelere bölünmüş kutular kullanılırdı. Gözlemci belli bir süre içinde deney hayvanının bu kareler üzerindeki yer değiştirmesini sayarak, birim zamandaki lokomotor aktivite olarak ifade ederdi. Günümüzde modern ve çok daha hassas lokomotor aktivite cihazları kullanılmaktadır. Günümüzde, genellikle kullanılan lokomotor aktivite cihazı 40X40X40 büyüklüğünde olan 2.5 cm aralıklarla infrared sensörler yerleştirilmiş, saniyede 10 defa tarama yapan bir alettir. Deney hayvanı lokomotor aktivite cihazının merkezine yerleştirilir ve davranışları 5 dk boyunca Ethovision-XT video görüntüleme sistemi ile kaydedilir. Etovizyon davranış deneylerinin otomasyonu için kullanılan çok yönlü bir video görüntüleme ve izleme sistemidir. Etovizyon ile hayvan aktivite, hareket ve etkileşmelerinin otomatik kaydı sağlanır. Etovizyonun sağladığı birçok kolaylık vardır. Kolay dosya kullanımı, bağımsız değişkenlerin tanımlanması, arena ve zon dizaynı, verilerin tanımlanması ve elde edilmesi, farklı hayvanların farklı arenalarda aldığı yol, bu yolun gözlenmesi için kullanılan araçlar ve analiz parametrelerinin hesaplanması bunlardan bazılarıdır. Etovizyonun yararlarından birisi, arena farklı boyutta ve şekillerde çok sayıda zonlara bölünebilir, böylece nesnelere alandaki pozisyonları ve obje çevresindeki alanlar doğru olarak tanımlanabilir ve hayvanların pozisyon ve hareketleri ölçülür. Hareketli yeni objelerde yerleştirilebilir ve bunlarda aynı şekilde izlenir. Hayvanın hareket ettiği yol, diğer objelerle ilişkili olarak daha sonra Etovizyonla ölçülebilir. Bu görüntüleme sistemi geniş sınırlarda video görüntüleme seçenekleri ve birçok analiz özellikleri içermektedir. Lokomotor aktivite, toplam **katedilen mesafe ve ortalama hız parametreleri** ölçülerek değerlendirilir.

Bu sistem yardımı ile rodentlerin horizontal, vertikal ve ambulatuvar aktiviteleri kaydedilebilir. Horizontal hareket, deneğin yer değiştirme ve dikilme hareketleri yapmaksızın olduğu yerde yaptığı hareketlerdir. Vertikal hareket, dikilme hareketidir ve bantlar üzerindeki vertikal sensörler yardımı ile algılanır. Ambulatuvar hareket ise deneğin kafes içinde dikilme haricinde yaptığı her türlü yer değiştirme (gezinme) hareketidir. Horizontal ve vertikal

aktiviteler deney hayvanının **stereotipik hareketleri ve agresivitesi hakkında** fikir verici özelliktedir.

Rodentlerin lokomotor aktiviteleri **gün içinde farklılık** gösterebilmektedir. Ardışık lokomotor aktivite ölçümleri esnasında da deneklerin spontan lokomotor aktivitelerinde giderek bir azalma gözlenir ve bu azalma örneğin, her iki saatte bir 6 saat boyunca ölçülen aktivitede, 6. saatte, ilk ölçüme göre oldukça anlamlı seviyelere ulaşabilir. Bu nedenle birden fazla grupta yapılan çalışmalarda, aktivite ölçümlerinin **günün hep aynı saatlerinde** yapılması ve **paralel kontrol grubunun bulunması** oldukça önemlidir.



Kaynaklar

1. Ann, E., Kelley. (1993). Locomotor activity and exploration. *Techniques in The Behavioral and Neural Sciences, 10*, 499-518.
2. Çelik, T., Deniz, G., Uzbay, İ. T (1999). The effects of flumazenil on two way active avoidance and locomotor activity in diazepam-treated rats. *European Neuropsychopharmacology, 9*, 45-50.
3. Çelik, T., Zağlı, Ü., Kayir, H. (1999). Nitric oxide synthase inhibition blocks amphetamine-induced locomotor activity in mice. *Drug and Alcohol Dependence, 56*, 109-113.
4. Deniz, G., Uzbay, İ. T., & Çelik, S. (1991). Bromokriptin ve piribedilin sıçanlarda akselerod performans, lokomotor aktivite ve stereotipi üzerine etkileri. *GATA Bülteni, 33*, 657-664.
5. Mutlu, O., Uygun İ., Erden, B. F. (2021). Konnektom Farmakolojisi. İstanbul: Umuttepe Yayınları.
6. Uzbay, İ. T., Erden, B. F., Tapanyığıt, E. E. (1997). Nitric oxide synthase inhibition attenuates signs of ethanol withdrawal in rats. *Life Sciences, 61*, 2197-2209.
7. Uzbay, İ. T., Wallis, C. J. (1999). Lack of tolerance to ethanol-induced motor impairment on accelorod performance in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior, 63*, 607-611.
8. Uzbay, İ. T., Wallis, C. J., Lal, H. (2000). Effects of NMDA receptor blockers on cocaine-stimulated locomotor activity in mice. *Behavioural Brain Research, 108*, 57-61.
9. Uzbay, İ. T., & Kayaalp, S. O. (1995). Heterogeneity of tolerance developed to effects of ethanol on rotarod and accelorod performance in rats. *Alcohol, 12, 593-595.

KLİNİKTE ALKOL YOKSUNLUK SENDROMU

Prof.Dr. Oğuz MUTLU¹
Arş.Gör.Dr. Pınar ÇOBANTÜRK¹
Prof.Dr. Bekir Faruk ERDEN¹

Sürekli alkol kullanımının aniden kesilmesi durumunda kişi, dönemler halinde ortaya çıkan psişik ve somatik **hipereksitasyon ve sempatoadrenal hiperaktivite** belirtileri ile karakterize bir durum olan yoksunluk sendromuna girer. Alkol yoksunluk sendromunun dönemlere göre belirtileri şöyledir: Alkolün en son alınışından **6-8 saat sonra başlayan** erken dönem belirtiler; huzursuzluk, anksiyete, tremorlar, baş ağrısı, hipertansiyon, taşikardi, terleme, bulantı, kesiklik, uykusuzluk ve ateş ile karakterizedir. Alkolün kesilmesinden sonra ilk 24 saat içinde veya 2-3 haftada gelişen **alkol halüsinozunda**; konfüzyon, otonomik bozukluklar ve sürekli halüsinasyonlar görülür. Alkolün kesilmesinden sonra, 12-36 saat içinde konvülsiyon gelişebilir. Alkolün kesilmesinden 48-72 saat sonra gelişen, en ciddi ve öldürücü de olabilen sendrom Deliryum tremens'dir. Dezoriyantasyon, konfüzyon, ajitasyon, halüsinasyon, tremor ve çok belirgin sempatoadrenal hiperaktivite belirtileri (aşırı terleme, ateş, taşikardi, taşipne ve midriyazis gibi) ile kendini gösterir. Bu belirtiler 2-3 gün devam eder, ancak 4-5 hafta boyunca hafif şekilde zaman zaman nüksedebilirler. Alkol yoksunluğu sendromunun tedavisi için genel destekleyici önlemler yanında, ilaç tedavisi de yapılır. İlaçla tedavi esas olarak konvülsiyonların, deliryumun ve aritmilerin önlenmesini ve elektrolit bozukluğunun düzeltilmesini amaçlar.

¹ Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

ALKOL BAĞIMLILIĞI VE ALKOL YOKSUNLUK SENDROMU MODELLERİNDE SIVI DİYET YAKLAŞIMI

Ülkemizde süt kullanarak alkolik sıçan üretiminin ve alkol yoksunluk sendromunun, birçok laboratuvarında çalışılmasına yol açan hocalarımız Tayfun Uzbay ve Oğuz Kayaalp'tir. (A modified liquid diet of chronic ethanol administration: validation by ethanol withdrawal syndrome in rats, 1995). Bu konudaki öncül makale özetle: kronik etanol tüketiminin sıçanlarda bağımlılık ve yoksunluk semptomlarını oluşturmak için kullanılan, modifiye bir sıvı diyeti anlatıyor. İnek sütü, etanol, A vitamini ve sukroz içeren bu diyetin etkinliği, sıçanlarda 20 gün süreyle etanol bağımlılığı ve ardından yoksunluk semptomlarının gözlemlenmesiyle değerlendirilmiştir. Çalışma, bu diyetin, etanol bağımlılığı ve yoksunluk semptomlarını başarıyla indükleyebileceğini ve bu modelin deneysel araştırmalarda kullanılabilirliğini göstermiştir.

Alkol bağımlılığının ve alkol yoksunluğu sendromunun araştırılmasında kullanılan yöntemler arasında, alkol maruziyeti olan laboratuvar hayvanlarına inhalasyon, intragastrik entübasyon ve genellikle sıvı diyet (Örneğin süt içine alkol katılarak yapılan sıvı diyet) yöntemleriyle uygulanabilir. Bu yöntemler arasında, aşağıda sıralanan avantajlar sebebiyle sıvı diyet yaklaşımı, sıçanlarda ve farelerde alkol bağımlılığı üzerine çalışmalarda daha fazla tercih edilmektedir.

1. Alkolün süt ile karıştırılarak verilmesi, deneğin alkol alımını sınırlayan tiksindirici etkileri ortadan kaldırarak alkol tüketimini teşvik edebilir. Ayrıca, bu yöntemde deneğin alkol dışında başka bir yiyecek veya içecek **almaması sağlanarak** günlük 12-18 g/kg gibi yüksek dozlarda alkol tüketimi elde edilebilir.
2. Alkolün sütle karıştırılmasıyla, alkolün yalnızca verildiği duruma kıyasla **üç kat daha yüksek** kan alkol konsantrasyonu sağlanabilir.
3. Deneğin beslenme alışkanlıkları hassas bir şekilde değerlendirilebilir ve kontrol edilebilir.
4. Belirli deneysel gereksinimler için besin bileşenlerinin kolayca değiştirilebilmesi mümkündür.
5. Kronik alkol tüketimine bağlı olarak, alkol kullanan laboratuvar hayvanlarında hepatik **A vitamini düzeylerinde azalmalar** gözlemlenir. Bu

durum büyüme yavaşlatıcı bir etkiye sahiptir. Sıvı diyet yöntemi kullanılarak, diyetin içeriğine yeterli miktarda A vitamini eklenerek büyüme üzerindeki olumsuz etkiler azaltılabilir ve karaciğer hasarı en aza indirilerek deneğe uzun süre alkol verilebilir.

6. Sıvı diyet yöntemi, diğer yöntemlere kıyasla daha az travmatik bir yaklaşımdır. Ayrıca, deney hayvanının **istediği kadar alkol tüketmesine izin verdiği için** insan alkol alımına daha yakın bir hayvan modelidir.

Sıvı diyetle alkolik deney hayvanı modeli oluşturulurken, kontrol grubundaki deneklere, alkol alanlara paralel olarak alkol içeren bir sıvı diyet veya izokalorik alkolsüz bir sıvı diyet verilmelidir. Alkolsüz sıvı diyetin kalori içeriği, alkolün sağladığı kaloriye eşit kalori sağlayacak şekilde **şeker ilavesiyle ayarlanır**. Yani, alkol ve şeker izokalorik olarak yer değiştirilir. İdeal bir alkollü sıvı diyetin toplam kalorinin yaklaşık %36'sı, alkol tarafından sağlanmalıdır. Bu kriter, hacim/hacim (v/v) hesabıyla %6-7'lik alkol konsantrasyonu ile birlikte 1000ml sıvı diyet içinde sağlanabilir.

Sıçanlarda alkol bağımlılığının fiziksel olarak gelişmesi ve alkol yoksunluğu sendromu belirtilerinin ortaya çıkması için, günde en az 4 gün boyunca oral yoldan intragastrik entübasyonla günlük 9-15 g/kg alkol alınması gerektiği öne sürülmüştür. Sıvı diyet yöntemiyle, sıçanlarda alkol yoksunluğu sendromunun, tüm ana semptomlarının ve alkol bağımlılığı ile ilişkili nörotransmitterlerin değişimlerinin ortaya çıkması için **%7.2 v/v alkolün 15-21 gün boyunca alınması** yeterli olabilir.

Alkol alımına yatkınlığı olan ve **alkolü tercih eden özel sıçan türleri** (örneğin, Sardinia alkol tercih eden sıçanlar gibi), daha yüksek alkol tüketim oranlarına sahiptir ve içme suyuna %10 v/v gibi yüksek konsantrasyonlarda alkol karıştırılarak verilebilir.

Alkol alımı için yeterli süre alkol alan laboratuvar hayvanlarında, alkol kesilmesini takiben yoksunluk belirtileri ortaya çıkar. Bu belirtiler özellikle sıçanlarda iyi tanımlanmıştır ve farelerde de gözlemlenebilir. Alkol yoksunluğu sendromunda görülen semptomlar, hareketli hiperaktivite, artmış stereotipik aktivite, postür bozuklukları, yürüme bozuklukları, irritabilite ve ajitasyon gibi çeşitli semptomları içerir.

Semptomlar, alkolün kesilmesini takiben ilk saatlerde başlar ve zamanla sıklık ve şiddet açısından artar. Semptomların **süresi, sırası, sıklığı ve şiddeti** denekler arasında değişir. Alkol yoksunluğu sendromunun şiddeti, gözlenen semptom sayısı ve şiddeti ile ilişkilidir. Tüm semptomlar tek tek değerlendirilebilir.

Lokomotor hiperaktivite, artmış stereotipi, tremor ve ıslak köpek silkinmesi gibi semptomlar, alkol yoksunluğunun erken dönemlerinde başlar ve en azından 6-8 saat boyunca hafifleyerek devam ederken, epileptik nöbetler daha geç dönemde, genellikle 6. saat civarında ortaya çıkar. Alkol yoksunluğu sırasında nöbetler, spontan olarak meydana gelebileceği gibi, **100 dB'lik bir zil sesi uyarımı ile** tetiklenebilir.

Islak köpek silkinmesi, tremor, kuyruk sertliği ve diş çatırdaması gibi semptomlar, var ya da yok şeklinde değerlendirilip, gözlenen popülasyondaki yüzde oluş sıklığı ile ifade edilip değerlendirilebilir. Postür ve yürüme bozukluğu, irritabilite ve ajitasyon gibi belirtiler, şiddetlerine göre skorlanarak değerlendirilebilir.

Alkol yoksunluğu sırasında odyojenik nöbetler, alkol kullanan deneklerin %50-80'inde görülebilir. Bu nöbetlerin latent süresi, sıklığı veya şiddeti değerlendirilebilir ve nöbet şiddeti skorlanabilir.

Yukarıda belirtilen tüm semptomlar tek tek değerlendirilebileceği gibi, her bir semptomun gözlemlendiği deneklerde bu semptomlara verilen puanların toplamı, "**toplam alkol yoksunluğu skoru**" olarak ifade edilir ve alkol yoksunluğu şiddeti de bu şekilde değerlendirilebilir.

Kaynaklar

1. Emmett-Oglesby, M. W., Mathis, D. A., Moon, R. T. Y.(1990). Animal models of drug withdrawal symptoms. *Psychopharmacology, 101*, 292-309.
2. Lieber, C. S., & DeCarli, L. M. (1989). Liquid diet technique of ethanol administration: 1989 Update. *Alcohol and Alcoholism, 24*, 197-211.
3. Lobina, C., Agabio, R., Diaz, G., et al. (1997). Constant absolute ethanol intake by Sardinian alcohol-preferring rats independent of ethanol concentrations. *Alcohol and Alcoholism, 32*, 19-22.

4. Mutlu, O., Erden, B. F., & Uzbay, İ. T. (2006). Alkol ve madde bağımlılığı. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences, 2*(46), 86-94.
5. Uzbay, İ. T. (2005). Alkoller. In S. O. Kayaalp (Ed.), *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji* (11th ed., pp. 739-750). Ankara: Feryal Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti.
6. Uzbay, İ. T. (2008). Serotonergic anti-depressants and ethanol withdrawal syndrome: A review. *Alcohol and Alcoholism, 43*(1), 15-24.
7. Uzbay, İ. T. (2012). Atypical Antipsychotic Drugs and Ethanol Withdrawal Syndrome: A Review. *Alcohol and Alcoholism, 47*(1), 33-41.
8. Uzbay, İ. T., Erden, B. F., Tapanyığıt, E. E., & ark. (1997). Nitric oxide synthase inhibition attenuates signs of ethanol withdrawal in rats. *Life Sciences, 61*, 2197-2209.
9. Uzbay, İ. T., & Kayaalp, S. O. (1995). A modified liquid diet of chronic ethanol administration: Validation by ethanol withdrawal syndrome in rats. *Pharmacological Research, 31*, 37-42.
10. Uzbay, İ. T., Yeşilyurt, Ö., Çelik, T., ve ark. (2000). Effects of agmatine on ethanol withdrawal syndrome in rats. *Behavioural Brain Research, 107*, 153-159.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ FARMAKOLOJİ
ANABİLİM DALI ÖĞRETİM ÜYELERİ
TARAFINDAN PSİKOFARMAKOLOJİ
LABORATUVARINDA YAPILAN, ULUSLARARASI
DERGİLERDE YAYIMLANMIŞ BAZI DENEYLERİN
ÖZETLERİ

1- F. Yıldız Akar, I.K. Celikyurt, G. Ulak, O. Mutlu. Effects of L -Arginine on 7-Nitroindazole- Induced Reference and Working Memory Performance of Rats. Pharmacology, 84(4):211–8 (2009).

Nitrik oksid (NO), NO sentaz (NOS) tarafından L-arjinin'den sentezlenen bir gazdır. Metabotropik glutamat reseptörleri ile N-metil-D-aspartat (NMDA) aktivasyonu, NOS aktivasyonu ile NO oluşumuna yol açar. NMDA reseptörlerinin aktivasyonu siklik guanozin monofosfat (cGMP) dış akımını artırır, artmış cGMP dış akımı NOS inhibitörleri ve çözünür guanilat siklaz tarafından inhibe edilir. NO sentezinin artmasına neden olan amino asid iletimindeki artış, guanilat siklaz aktivasyonu aracılığıyla cGMP sentezini artırır. Bu yolak öğrenme ve bellekte çok önemli bir rol oynar.

NO anksiyete, depresyon ve lokomosyon gibi pekçok davranışsal, bilişsel ve duygusal olayın düzenlenmesi ile de ilişkilidir. NO'in öğrenme ve belleğin modülasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir. NO donörleri öğrenmeyi artırırken, NOS inhibitörlerinin öğrenme ve belleği bozduğu gösterilmiştir. Bellek oluşumu elektrik akımındaki hem kısa dönem değişiklikleri hem de sinapslardaki uzun-sürelili yapısal değişiklikleri içermektedir. Kısa-sürelili değişiklikler uzun-sürelili potansiyalizasyon (LTP) ve uzun-sürelili depresyonu içerebilir. Uzun-sürelili morfolojik değişiklikler ise sinaptojenezi artırır. NO

sinaptik değişikliklerin her iki formunu da anlamlı olarak modüle ettiği için, NOS inhibitörlerinin LTP gelişimi ve öğrenme üzerine etkisi olduğu görülmüştür.

Pek çok davranışsal çalışmada NO'in motor öğrenme, sakınma öğrenmesi, kokusal bellek, ve uzaysal öğrenme gibi öğrenmenin pek çok tipi ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. NO serebellum ve hipokampusu da içeren farklı beyin bölgelerinde, farklı öğrenme tiplerine etkili nöronal plastisite ile ilişkilidir.

Üç-panelli pist testi, sıçanlarda öğrenme ve belleği çalışmak için iyi bir metoddur. Özellikle çalışan ve referans bellek arasında ayırım yapabilmeyi sağlar. Çalışan bellek bir deneyin tek bir oturumu ile ilgili bilginin hatırlanması ile ilişkilirken, referans bellek tüm oturumlarda sürekli olarak bilginin hafızada tutulması ile ilişkilidir. Hem hipokampus hem serebral korteks referans ve çalışan bellek ile ilişkilidir; bu beyin alanları yüksek miktarda nöronal NOS içerir.

Yani, sınavlarda bizi sınamak için sorulan soruların bir kısmını "ezbere" biliriz. Şıklar arasından "hatırlamak için ipucuna gerek duymadığımız" tip bilgi, biz buna bilimsel dille, referans tip bellek diyoruz. Genellikle ezberden bilemediğimiz, diğer şıklardan esinlenerek, hatırlayabildiğimiz, bilgilere ise, çalışan tip bellek diyoruz.

NOS inhibitörleri ile yapılan pek çok çalışmada, non selektif NOS inhibitörü olan, 7-Nitroindazol (7-NI), Morris su labirenti, ışınsal kollu labirent, pasif sakınma ve yükseltilmiş artı labirent testi gibi farklı metodlarda öğrenme ve belleği bozmuştur. Bu çalışmanın amacı, 7-NI'un sıçanların referans ve çalışan bellek performansı üzerine etkisini değerlendirmek ve NO prekürsörü L-arjininin bu davranış üzerine etkisini üç-panelli pist testinde değerlendirmektir.

Bu çalışmanın sonuçları, 7-NI'un referans belleği üç panelli pist testinde bozduğunu gösterdi. Çalışan belleği ise bozmadı. Ayrıca, NO referans belleğin oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır ve 7-NI'un bellek üzerine negatif etkileri L-arjinin tarafından tersine çevrililmektedir.

Referans bellek uzun-sürelilik deklaratif bellek olarak tanımlanabilir veya daha spesifik olarak referans bellek sabit durumların uzun-sürelilik hafızaya alınmasıdır. Deklaratif bellek olay ve gerçeklerin bilinçli algılanmasını

gerektirir. Deklaratif bellek hipokampal oluşumu da içeren medial temporal lob sistemine bağlıdır.

Çalışan bellek, deklaratif bilginin hem kodlanması hem hatırlanması için gerekli kısa-sürelî bellektir. Deklaratif bilginin başlangıç kodlaması ve hatırlanması depolanan bilginin çalışan bellek olarak adlandırılan kısa-sürelî belleğe dönüşmesi için gereklidir. Kısa ve uzun süreli bellek bağımsız, paralel işlemlerdir. Özet olarak, çalışan bellek ardışık denemelerdeki bilgi değişikliğinin hatırlanması ile ilişkilidir ve denemeye bağımlıdır; referans bellek ise ardışık denemelerde sabit kalan bilginin hatırlanması ile ilişkilidir ve denemeden bağımsızdır. Üç panelli pist testi, çalışan ve referans belleğin birbirinden ayrımını sağlamaktadır, sıçanlarda öğrenme ve bellek fonksiyonlarının çalışmasında kullanılan bir methodur.

NO, öğrenme ve bellekte önemli rol oynayan bir hücreler arası mesajcıdır. Çeşitli nörotransmitterlerin salınım ve gerialımını modüle eder ve bu durum sinaptik iletimin uzun-sürelî potansiyalizasyonu ile sonuçlanır.

Bu fenomen bellek oluşumunun nöronal temelini oluşturur. NO, uzun süreli potansiyalizasyonun indüksiyonunda temel bir mesajcıdır ve NO sentezinin inhibisyonu uzun süreli potansiyalizasyonun indüksiyonunu engeller.

Bizim çalışmamızda, nöronal NOS inhibitörü olan 7-NI referans belleği bozdu. Çalışan bellek işlemlerini modifiye etti. Toplam hata sayısı üzerine etkili değilken, 5 ve 10 mg/kg dozlarında üç panelli pist testinde, 2. ve 6. denemeler arasında deneyi bitirme süresini (**latans**) uzattı. Üç panelli pist testinde çalışan hafıza bozukluğunun en önemli belirleyicisi birinci oturumda sıçanlar tarafından yapılan hata sayısıdır. Latans zamanı daha çok açlık derecesi ve sıçanın hızına bağlı olduğundan bu deneyde çalışan belleğin daha zayıf bir belirleyicisidir.

Kan glukoz seviyesi veya arteriyal kan basıncındaki değişiklik belleğin bozulması ile ilişkilidir; bu deneyde 7-NI sıçanların kan glukoz seviyesi ve arteriyal kan basıncı üzerine etki göstermedi. Ayrıca, 7-NI'un üç panelli pist testinde sıçanların performansı üzerine inhibitör etkisi, lokomotor aktivitede genel bir bozulma ile ilişkili değildir. Diğer araştırmacılar 7-NI'un daha yüksek dozlar dışında lokomotor aktivite üzerine etkisi olmadığını gösterdi. Referans bellek hasarı beyinde NO üretiminin inhibisyonu ile ilişkili olabilir.

Motor aktivite, duyuşal ve motivasyonel istekler üç-panelli pist testinde çalışan ve referans bellek üzerinde eşit rol oynar. 7-NI üç-panelli pist testinde çalışan bellekte hata sayısını etkilemezken, 7-NI tarafından oluşturulan referans bellek hasarı motivasyondaki değişikliğe veya algısal yetenekteki değişkenliğe bağlı olabilir. NOS bazal ganglia'da, serebellumda ve bazal beyinde bazı çekirdeklerde eksprese edilir. Bu sebepten NOS motor yetenekte ve diğer etkilerde, öğrenme ile ilişkili olmayan bozulmalara neden olabilir. Bu deneyde, 5 ve 10 mg/kg dozlarında verilen 7-NI üç panelli pist testinde yürümeyi bozarken, davranış üzerine bu spesifik olmayan etki latansın uzamasına neden olabilir.

Zou ve arkadaşlarına benzer şekilde, NOS inhibitörü, N G -nitro- L -arjinin metil ester'in hem referans hem çalışan belleği bozduğunu, 7-NI'un ise referans belleği bozarken, üç panelli pist testinde çalışan belleği bozmadığını gösterdik. Ayrıca, 7-NI sıçanlarda Morris su labirenti, ışınsal kollu labirent, sakınma öğrenmesi ve yükseltilmiş artı labirent testinde uzaysal öğrenmeyi bozdu. Ohno ve ark. L-NAME'in üç panelli pist testinde çalışan belleği bozarken, referans belleği bozmadığını gösterdi.

7-NI'un hem uzaysal referans bellek hem çalışan bellek oluşumunu ışınsal kollu labirent testinde inhibe ettiğini gösterdi. Bu çalışmalar arasındaki farklılıklar öğrenme-bellek üzerine etkisi incelenen ilaçların kullanıldığı deney tipine ve NOS inhibitörlerinin etki yerine bağlı olabilir. **Referans bellek oluşumu hipokampus dışında serebral korteks gibi alanlarla da ilgilidir.**

Bir NO öncülü olan, L-arjininin sistemik uygulanması, beyinde NO üretimini artırır. L arjinin bellek oluşumunu ve öğrenmeyi düzeltir. Bu çalışmada, L-arjinin ilginç olarak üç panelli pist testinde tek başına uygulandığında, hata sayısını artırmadı ve hayvanların latansını uzatmadı. L-arjininin gözlemlenen etkisiyle ilgili olası bir açıklama, ekzojen olarak uygulanan L-arjininin arjinin dekarboksilaz aktivitesi ile agmatine dönüşümü olabilir. Agmatininin nNOS ve diğer NOS izoformlarının inhibisyonuna neden olduğu bilinmektedir. Bu yüzden, agmatin L-arjinin ile indüklenen etkileri dengeleyebilir. L-arjininin yalnız başına belleği artırmaması tavan etkisiyle basit şekilde açıklanabilir, bu etkide sistem maksimum etkinliğe yakın şekilde çalışmaktadır ve daha fazla geliştiremez.

NO üretiminin bozulması, üç panelli pist testinde sıçanların referans bellek performansını bozarken, NO öncülü olan L-arjininin uygulanması bu etkiyi

tersine çevirebilir. Bu çalışmada, 7-NI ile indüklenen referans bellekteki bozulma, anlamlı olarak L-arjininle (200 mg/kg) birlikte uygulama ile tersine çevrildi, bu da NO'in referans bellek oluşumunda önemli rolü olduğunu göstermektedir. Ayrıca, L-arjininin birlikte uygulanması, 7-NI ile indüklenen latans uzamasını da çalışan bellek denemelerinde tersine çevirdi, bu etki NO'in artmış üretimine bağlıydı.

Bugün, NO'in bellek bozuklukları patofizyolojisinde rol oynadığı aydınlatılmıştır, bu çalışmada NO-ilişkili mekanizmaların belleğin bilişsel bozukluklarının tedavisi için yeni tedavi stratejileri geliştirilmesi için önemini göstermektedir.

2- O. Mutlu, G. Ulak, C. Belzung. Effects of Nitric Oxide Synthase Inhibitors 1-(2-Trifluoromethylphenyl) - imidazole (TRİM) and 7-Nitroindazole (7-NI) on Learning and Memory in Mice. Fundam Clin Pharmacol, 25:368-377 (2011).

Nitrik oksid (NO), güçlü bir vazodilatatör, atipik bir nörotransmitter ve hücre içinde önemli bir sinyalleme aracıdır. L-arginin aminoasidinden NO sentaz (NOS) enzimi ile, eksitatör amino asitler tarafından N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin aktivasyonu ve hücre içine Ca²⁺ girmesi sonucu sentezlenir. NOS enziminin üç izoformu bulunmaktadır: endotelial (eNOS), indüklenebilen (iNOS) ve nöronal (nNOS). Bunlardan nNOS ve eNOS hücre içi kalsiyumun artışına bağlı olarak kalsiyum-kalmodulin kompleksinin NOS'a bağlanması ile aktive olurlar. Diğer taraftan iNOS kalsiyumdan bağımsız olarak etki gösterir ve iskemi, felç, sepsis, nörotoksite, vasküler hastalıklar, diyabet, otoimmün hastalıklar, inflamasyon, kanser, solunum hastalıkları ve pulmoner hipertansiyon gibi patolojik koşullarda oluşur. Son yıllarda yapılan çalışmalar, hem nNOS hem eNOS izoformlarının nöronlarda eksprese edildiğini göstermiştir. Geni silinmiş farelerde yapılan çalışmalarda, eNOS birçok nöronal fonksiyonda yönlendirici olarak rol oynamıştır. NO ağrı, anksiyete, depresyon, lokomasyon, tolerans, bağımlılık ve öğrenme gibi pek çok davranışsal, bilişsel ve emosyonel olayda önemli rol oynamaktadır. Örneğin, NO duyarlı çözünen guanilatsiklaz'ın inhibisyonu sıçan ve farelerde antidepresan, anksiyolitik ve antinosiseptif etkiler göstermiştir. NO öğrenme ve bellek sürecinde önemli rol oynayan LTP (uzun süreli potansiyalizasyon) (hipokampusta) ve LTD (uzun süreli depresyon) (serebellumda) oluşumu üzerine etkilidir. Hipokampusta LTP oluşumu sinaptik plastisiteye zemin hazırlar ve öğrenme-bellekle ilişkili olduğu geniş ölçüde kabul edilmiştir. LTP oluşumu sırasında NMDA glutamat reseptörünün aktivasyonunu takiben hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun artmasıyla birlikte sinaptik aktivite tetiklenir ve bu da NO üretimini stimüle eder.

NO aracılı etki gösteren ilaçların öğrenme ve bellek üzerine etkilerini inceleyen birçok çalışma yapılmış ancak oldukça çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda NOS'ı bloke eden ilaçların öğrenmeyi inhibe ettiği gösterilirken, diğer çalışmalar bunu desteklememiştir. Yine yapılan bazı çalışmalarda, NO aracılı öğrenmede rolü olduğu düşünülen LTP'un, NOS inhibitörlerinin hipokampal enjeksiyonu sonucu tam olarak bloke olduğu bulunurken, bazılarında sadece kısmen bloke olduğu, bazılarında da hiçbir etki görülmediği sonucuna varılmıştır.

1-(2-triflorometilfenil) imidazole (TRIM) nöronal ve indüklenebilen NOS izoformlarını selektif olarak inhibe ederken, endotelial NOS'a karşı çok düşük aktivite gösterir. TRIM'un antidepresan, anksiyolitik ve antinosiseptif etkileri gösterilmiş ve nNOS'ın SSS (santral sinir sistemi)'nde rolünü açıklamak için uygun bir araç olduğu bildirilmiştir. 7-NI (7-Nitroindazol) ise herhangi bir NOS izoformuna selektivite göstermeyen bir NOS inhibitörüdür. 7-NI sıçanlarda davranış testlerinde antidepresan ve anksiyolitik etkiler göstermiştir. Ayrıca, 7-NI deney hayvanlarında hafıza bozucu etkiler de göstermiştir. 7-NI'ün sıçanlarda mekansal öğrenmeyi ve obje tanımayı bozduğu ve civcivlerde pasif sakınma testinde öğrenmeyi bozduğu gösterilmiştir. Yaptığımız literatür taraması sonucu, TRIM'un LTP oluşumu üzerine etkisini inceleyen bazı çalışmalara rastlarken, bu çalışma TRIM'un öğrenme ve bellek üzerine etkisini farklı davranış testlerinde inceleyen ilk çalışma olacaktır. Bu çalışmanın amacı selektif nöronal ve indüklenebilen NOS inhibitörü olan TRIM'un ve nonselektif NOS inhibitörü olan 7-NI'ün öğrenme ve bellek üzerine etkilerini Swiss farelerde farklı öğrenme testleri kullanarak araştırmak ve böylelikle nNOS ve eNOS'ın bellek işlemi üzerine gerçek rollerini anlamaktır.

İlaçlar belleğin geri hatırlanması üzerine etkilerinin incelenmesi amacıyla tüm testlerde retansiyon denemesinden önce uygulanmıştır. TRIM'un Morris su labirenti testinde kronik olarak uygulanması, hem uzaysal öğrenme hem belleğe subkronik uygulamadan sonra herhangi etkisi olup olmadığının araştırılması için yapılmıştır. Seçilen testler farklı kuralları ve farklı motivasyonel faktörleri (sakınma, nöral ve ödüllendirme gibi) içermektedir. Çalışmamızda **hipokampal bağımlı mekansal belleği** değerlendirmek için Morris su labirenti testi; **hipokampal bağımlı görsel belleği** değerlendirmek için yeni obje tanıma testi; **hipokampal bağımlı kokusal belleği** değerlendirmek için yiyecek tercihinin sosyal geçişi testi; **amigdala bağımlı emosyonel belleği** değerlendirmek için pasif sakınma testi kullanılmıştır.

Bu çalışmanın bulgularına göre nöronal ve indüklenebilen bir NOS inhibitörü olan TRIM öğrenme bellek üzerine belirgin etki göstermezken, non-selektif NOS inhibitörü 7-NI, kullanılan testlerde belleği bozmuştur. Morris su labirenti testinde, TRIM'in hem uzaysal öğrenme hem bellek üzerine etkisi değerlendirilirken, 7-NI'un **belleğin geri hatırlanması üzerine** etkisi değerlendirildi. Diğer tüm testlerde ilaçların belleğin geri çağırılması üzerine etkisi incelendi. TRIM Morris su labirenti, yeni obje tanıma testinde veya pasif sakınma testinde etki göstermezken, 7-NI 30 mg/kg dozunda Morris su labirenti testinin boş denemesinde uzaysal belleği bozdu, 30 ve 45 mg/kg

dozlarında obje tanımayı bozdu ve pasif sakinme testinde tüm dozlarda belleği bozucu etki gösterdi. Hem TRIM hem 7-NI sırasıyla 50 ve 45 mg/kg dozlarda yiyecek tercihinin sosyal geçişi testinde belleği bozdu ancak bu dozlarda toplam yiyecek tüketiminde de anlamlı farklılık olduğundan, amnezik etki nonspesifik olabilir.

Morris su labirenti testi **mekansal, uzun süreli belleği inceleyen** bir testtir. Morris su labirenti testinde eğitilen sıçanlarda, frontal korteks ve dentat girusta NOS miktarı, eğitilmemiş kontrollere göre artış göstermiştir, bu durum NOS inhibisyonunun hipokampus bağımlı bellekle bağlantılı olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlara göre TRIM'un mekansal öğrenme ve belleği akut veya subkronik enjeksiyondan sonra bozduğunu söyleyemeyiz. Diğer taraftan, 7-NI ise akut enjeksiyondan sonra boş denemede mekansal belleği bozmuştur. Bu durum, 7-NI'un 45 mg/kg dozunda hayvanların yüzme hızını ve lokomasyonunu azalttığı için, NO sentezi ile ilişkisi olmayan bazı nonspesifik etkilere de bağlı olabilir.

Yeni obje tanıma testinde bilinen obje ve yeni objeyi birbirinden ayıramama, objeye ait olan belleğin bozulması veya mekansal bilginin kullanılamamasına bağlı olabilir. Bu çalışmada da TRIM herhangi etki göstermezken, 7-NI 30 ve 45 mg/kg dozunda verildiğinde fareler yeni objeyi bilinen objeye göre daha az incelediler. 7-NI yüksek dozda lokomasyonu da bozduğundan, yüksek dozdaki etkisi amnezik etkiyle ilişkili olmayabilir. Bu durum 7-NI 30 mg/kg için geçerli değildir, çünkü bu doz sedasyon oluşturmamaktadır, bu sebeple bu dozda performansın bozulması yeni obje tanıma testinde öğrenme ve bellek bozuklukları ile ilişkili olabilir. Bu sonuçların hepsi 7-NI'un amnezik etkisini gösterirken, TRIM etki göstermemiştir. Yeni obje tanıma testinde, AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) ve NMDA (N-metil-D-Aspartat) reseptörlerinin tanıma hafızasının **kazanım, konsolidasyon ve geri çağırılmasında** rol oynadığı gösterilmiştir. NOS inhibitörleri NMDA reseptör blokajı ile LTP oluşumunu bozduğu için, bu durum bu çalışmadaki sonuçların etki mekanizması olabilir. Yiyecek tercihinin sosyal geçişi testi, kokusal belleği değerlendiren hipokampal bağımlı bir testtir. Hem TRIM hem de 7-NI yiyecek tercihinin sosyal geçişi testinde kokusal belleği yüksek dozlarda bozmuştur, fakat bu dozlarda toplam yiyecek tüketimini de anlamlı olarak azaltmışlardır. Bu nedenle bu ilaçların hipokampal kokusal belleği direkt olarak bozduğunu ileri süremeyiz. Hipokampal bağımlı, Morris su labirenti ve yeni obje tanıma testlerinde, 7-NI 30 mg/kg dozunda belleği bozduğu halde bu etki yiyecek tercihinin sosyal geçişi testinde görülmemiştir. Bu durum farklı şekillerde

açıklanabilir. Birincisi, koku duyusunun farklı özellikleri olabilir. Kokusal öğrenmede Morris su labirenti testi ve yeni obje tanıma testinde olduğu gibi mekansal bir faktör yoktur. Buna rağmen, **mekansal ve kokusal bellek oluşumunda** farklı beyin fonksiyonları rol oynamaktadır. İkinci bir açıklama yiyecek tercihinin sosyal geçişi testinde kullanılan koku bilgisinin unutmaya daha dirençli olabilmesidir. NO'nun erişkin koyunlarda kokusal belleğin hatırlanmasını etkilemediği ve NO salınımının kokusal tanıma testinin eğitim fazında rol oynadığı fakat eğitim sonrası hatırlamayı etkilemediği ileri sürülmüştür. Dolayısıyla, NO'nun inhibisyonu, çalışmamızda da görüldüğü gibi kokusal belleğin hatırlanması üzerine net bir etki göstermezken, kokusal bilginin **öğrenilmesi ve pekiştirilmesi** üzerine etkili olabileceği düşünülmektedir. Pasif sakinme performansı stres dolu bir deneyime karşı adaptif bir cevaptır. Bilginin **kazanılması üzerine etkiyi değerlendirmek** için ilaç elektrik şokundan önce, **pekiştirme üzerine etkiyi değerlendirmek** için elektrik şokundan hemen sonra uygulanabilir. **Bilginin geri çağırılmasına etkiyi** anlamak için ilaç retansiyon denemesinden önce verilebilir. İlaç bilginin kazanımından önce uygulandığında, ilaç etkileri bazı nonspesifik etkilerle karışabilir. Çalışmamızda pasif sakinme testinde, ilaçlar elektrik şoku verildikten 24 saat sonra ve retansiyon denemesinden önce verilmiş ve böylece ilaçların motivasyon, dikkat, algılama ve motor aktivite üzerine spesifik etkileri devre dışı bırakılmıştır. Bulgularımıza göre bu testte TRIM bellek üzerine herhangi bir etki göstermezken, 7-NI uygulanan en küçük dozda (15 mg/kg) dahi belleği bozmuştur.

TRIM ve 7-NI'nin bilişsel fonksiyonlar üzerine etkileri arasındaki fark, ilaçlar arasındaki selektivite farklılığına ilaveten indazol (7-NI) ve imidazole (TRIM) türevleri arasındaki farmakokinetik (absorbsiyon, proteine bağlanma, beyne geçiş, biyotransformasyon) ve farmakodinamik özellikler arasındaki farklılıklara bağlı olabilir. Civcivlerde yapılan pasif sakinme testinde, eNOS'un inhibisyonu her iki hemisferde de amnezik etki oluştururken, nNOS'un inhibisyonu sadece ilaç sol hemisfere uygulandığında belleği bozmuştur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda hem eNOS hem nNOS aktivitesinin bellek oluşumu için gerekli olduğu ileri sürülmüştür. Bu iddianın aksine kemirgenlerde LTP'nin oluşumu için, her iki NOS izoformunun değil de sadece birinin aktivasyonu yeterli olabilmektedir. Memeli beyinde nöronal dokudaki (özellikle serebellum, hipokampus ve striatum) lokalizasyonundan dolayı, nNOS izoformunun sinaptik plastisite ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir. Memeli nöronal dokusunda hem sıçan hem de insan hipokampal CA1 piramidal hücrelerinde, eNOS'un nNOS'a göre daha fazla

bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca, civcivlerde yapılan pasif sakinme testinde, LTP'un sürdürülmesinde eNOS'ın fonksiyonunu nNOS'ın gösteremeyeceği bildirilmiştir. Nöronal NOS bellek oluşumundan sorumlu tek izoform değildir. Hipokampal CA1 alanında her iki NO sentaz izoformunun bulunmaması durumunda LTP'un sürdürülemeyeceğini göstermişlerdir. Tüm bu sonuçlar LTP oluşumunda her iki izoformun da rol oynadığını ve birbirlerinin yerini tutabileceğini desteklerken, eNOS'ın nNOS'ı hangi dereceye kadar kompanse edebileceği bildirilmemiştir. Bütün bu bulgular, nNOS'a selektif olan TRIM'un bilişsel fonksiyonlar üzerine bir etki göstermezken, nonselektif NOS inhibitörü olan 7-NI'ün belleğin geri hatırlanmasını neden bozduğunu açıklayabilir.

NO inhibitörleri veya donörleri kullanılırken görülen majör problemlerden biri bu ilaçların **kan basıncını etkilemesidir**. NOS inhibitörleri hipertansiyona neden olurken, NO donörleri hipotansiyon yapabilir. Bu nedenle, bu grup ilaçların bilişsel fonksiyonlar üzerine etkilerini kardiyovasküler fonksiyon üzerine etkilerinden ayırmak zordur. Prickaerts ve ark., 7-NI'ün i.p. olarak 30 mg/kg dozunda ortalama arteriyel kan basıncını artırdığını fakat 10 mg/kg dozunda böyle bir etkisinin bulunmadığını göstermiştir. Ancak, 7-NI tanıma hafızası testinde kullanılmış ve bu testte hafızayı bozucu etkisinin kan basıncı üzerine etkisi ile ilgili olmadığı bildirilmiştir 7-NI'ün i.p. 65 mg/kg dozunda sistolik kan basıncında bazı değişikliklere neden olduğunu ancak istatistiksel olarak anlamlı bir etki göstermediğini bildirmişlerdir. Yine Hölscher ve ark., 30 mg/kg 7-NI'ün hem Morris su labirenti hem de 8-kollu ışınal labirent **testlerinde kan basıncı üzerine etki göstermeksizin** mekansal öğrenmeyi bozduğunu göstermişlerdir. Diğer çalışmalarda 7-NI ve TRIM'un kan basıncına bu çalışmada kullanılan dozlarda anlamlı etkisi olmadığı gösterilmiştir.

Sonuçta eNOS selektivitesi oldukça düşük olduğu halde, selektif bir nöronal ve indüklenebilen NOS inhibitörü olan TRIM öğrenme ve bellek üzerine net etki göstermezken, 7-NI'ün öğrenme ve bellek üzerine bozucu etkisi NOS inhibisyonu üzerine non-selektif mekanizmasıyla açıklanabilir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre nNOS öğrenme bellekte rol oynayan tek NOS izoformu değildir ve bellek fonksiyonlarının bozulmasında nNOS ve eNOS'ın birlikte inhibisyonu söz konusudur. Diğer NOS inhibitörü ilaçlar çalışılarak, farklı NOS izoformlarının öğrenme ve bellek üzerindeki etkilerinin araştırılması, sonuçların aydınlatılmasına yardımcı olacaktır.

Yani özetle, NO'in bellek bozuklukları patofizyolojisinde rol oynadığı aydınlatılmıştır, bu çalışmada NO-ilişkili mekanizmaların belleğin bilişsel bozukluklarının tedavisi için yeni tedavi stratejileri geliştirilmesi için önemini göstermektedir.

KAZANIM DÖNEMİNE ETKİLİLİK → **ALİŞTİRMA DENEYİ** →
DENEYDEN HEMEN SONRA PEKİŞTİRME DÖNEMİNE ETKİLİLİK →
SON DENEYDEN HEMEN ÖNCE HATIRLAMA DÖNEMİ (GERİ-ÇAĞIRMA
DÖNEMİ) → **SON DENEY**

3- O. Mutlu, G. Ulak, I. Komsuoglu Celikyurt, F. Yildiz Akar, F. Erden. Effects of Citalopram on Cognitive Performance in Passive Avoidance, Elevated Plus-Maze and Three-Panel Runway Tasks in Naive Rats. Chinese Journal Of Physiology, 54(1):36-46 (2011).

Depresyon, düşük yaşam kalitesine neden olan, ciddi ve ölüm riski taşıyan yaygın, kronik, tekrarlayan bir hastalıktır. Depresyonun patofizyolojisi altında yatan mekanizma ve beyin bölgeleri yeterince anlaşılmamıştır. Depresyon hastaları genellikle azalmış öğrenme yeteneği, konsantrasyon sorunları ve bellek kaybını içeren bilişsel bozukluklar gösterirler. Yakın zamanda yapılmış çalışmalarda, depresyon ve bellek bozukluğu arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir.

Antidepresanlar dünyada en yaygın olarak reçete edilen ilaç grubudur. Depresyon için kullanılan antidepresanların çoğunun antikolinerjik etkileri vardır. Beyinde muskarnik reseptörlerdeki kolinerjik ileti, öğrenme ve bellek gibi beyin fonksiyonlarıyla ilişkili olduğundan, antidepresanların antikolinerjik etkileri bellek bozukluğuna yol açabilir.

Yaygın olarak kullanılan selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSGİ), klasik monoamino oksidaz inhibitörleri (MAOI) ve trisiklik antidepresanlara (TSA) göre esas avantajı SSGİ'lerinin güvenliliği ve tolere edilebilirliğidir. SSGİ'lerinin muskarnik kolinerjik reseptörlere karşı çok düşük aktivite gösterdiği düşünülürse, SSGİ'lerinin **bilişsel fonksiyonlar üzerine etkileri** diğer reseptörlere bağlı olmalıdır. İlk çalışılması gereken reseptörler 5-hidroksitriptamin (5-HT) reseptörleridir. Bu konuda yapılan birçok çalışmada, serotonerjik nöronların öğrenme ve bellekte anlamlı rol oynadığı gösterilmiştir, fakat bu etkinin esas yapısı bilinmemektedir. Yakın zamanda yapılmış çalışmalarda, serotonerjik aktivitenin stimülasyonu beyinde öğrenme ve belleği bozarken, serotonerjik aktivitenin inhibisyonu öğrenme ve belleği artırmıştır. SSGİ'lerinin bellek üzerine faz-bağımlı etkileri önceden anlatılmıştır, özellikle kazanım ve pekiştirme sırasındaki inhibitör etkileri (alıştırmadan önce uygulandığında) ve pekiştirme ile geri hatırlama üzerine artırıcı etkileri (alıştırmadan sonra uygulandığında) çalışılmıştır.

Sitalopram 5-HT gerialım mekanizmasının güçlü bir selektif inhibitörüdür. Akut enjeksiyondan sonra sıçanların dorsal ve ventral hipokampusunda ekstraselüler 5-HT miktarını artırılır. Ayrıca, sitalopramın lokal olarak uygulanması sıçanların frontal korteks ve dorsal hipokampusundan

asetilkolin salınımını artırabilir. Sitalopram 5-HT alımı üzerine selektif etkisinden dolayı ve bu etki katekolamin değişiklikleriyle ilişkili olmadığı için, deneysel nörofarmakolojide, santral serotonerjik sistemi çalışmak için değerli bir araçtır. Sitalopram depresyon, anksiyete, panik bozukluklar, obsesif kompulsif bozukluk gibi serotonerjik disfonksiyonla ilişkili pekçok bozuklukta yaygın olarak kullanılır. Alzheimer hastalarında veya senil demansı olan hastalarda sitalopram tedavisinden sonra psikolojik bozukluklarda anlamlı düzelme görülmüştür, fakat bilişsel bozuklukların tedavisinde etkisizdir. Buna rağmen, sitalopram depresyonlu hastalarda bilişsel ve duygusal fonksiyonları anlamlı olarak düzeltmiştir.

Sitalopramın depresyonlu hastalarda çalışan belleği düzelttiği ve yine demansı olan hastalarda psikotik semptomları ve davranışsal bozuklukları düzelttiği gösterilmiştir. Ayrıca sitalopramın sağlıklı gönüllülere akut olarak uygulanması belleğin oluşmasını artırmıştır. Diğer bir çalışmada, sitalopram uzun-sürelili belleğin geri çağrılmasını artırırken, ani hatırlama ve duygudurumu etkilememiştir. Bu çalışma sitalopramın emosyonel ve mekânsal öğrenme ile referans ve çalışan bellek üzerine etkisini pasif sakınma, yükseltilmiş artı labirent ve üç-panelli pist testinde naif sıçanlarda incelemektedir.

Sitalopram emosyonel öğrenmeyi 20 ve 50 mg/kg dozlarında, pasif sakınma testinde ve uzaysal öğrenmeyi 10 ve 50 mg/kg dozlarında, yükseltilmiş artı labirent testinde bozdu. Sitalopram 10 mg/kg dozunda çalışan bellek fonksiyonlarını bozarken, üç panelli pist testinde 10 ve 20 mg/kg dozlarında referans belleği bozdu. Bu etkiler motor aktivite değişikliklerine bağlanamazdı çünkü bu çalışmada kullanılan dozlarda (5, 10, 20 ve 50 mg/kg) lokomotor aktivitede değişiklik yoktu. Pasif sakınma testi uzun süreli (24 saatlik) emosyonel belleği değerlendiren **hipokampal ve amigdala-bağımlı** bir testti. Daha çok bağlamsal korku koşullanması ve enstrümental öğrenme ile ilişkiliydi.

Hayvanlar kaçınılamaz elektriksel bir şoktan sakınmayı öğrenmekte ve uzun akılda tutma süreleri, daha iyi bir öğrenme ile ilişkilidir. Yükseltilmiş artı labirent mekânsal özelliğe de sahiptir, çünkü hayvanların ikinci denemede, güvenli olmayan açık alandan daha çabuk kaçmaları için açık ve kapalı kolların yerleşimini hatırlaması gerekmektedir. İkinci gün denemesindeki kısalmış geçiş süresi belleğin hatırdada tutulduğunun ya da pekiştirildiğinin göstergesiyken, ilaçların ilk günlük deneyden önce uygulanması, bilginin kazanımını etkiler. Üç panelli pist testi çalışan ve referans bellek arasında ayrım yapabilmeyi sağlar ve sıçanlarda öğrenme ve belleği çalışmak için uygun bir methodur. Referans

bellek çevremizdeki sabit durumların uzun-sürelî belleğe alınması ile ilişkiliyken, çalışan bellek deklaratif bilginin hem kodlanması hem de geri çağrılmasını gerektiren **kısa-sürelî bellek** ile ilişkilidir.

Hayvanlarda kısa süreli bellek oluşmadan ortaya çıkan uzun süreli bellek hem kısa hem uzun süreli belleğin bağımsız ve paralel işlemler olduğunu göstermiştir. Kısaca, çalışan bellek tekrarlayan denemelerde değişen bilginin hatırlanması ile ilişkili ve deneme bağımlıyken, referans bellek tekrarlayan denemelerde sabit kalan ve denemeden bağımsız olan bilgi ile ilişkilidir. SSGİ'leri serotonini ekstrasellüler bölgelerden 5-HT sinir hücrelerine taşıyan membran alım taşıyıcısını bloke eder. Sonuç olarak, serotoninin sinaptik konsantrasyonu artarken, SSGİ'leri serotonerjik iletimi artırır. Bozulmuş bellek SSGİ'lerinin bir yan etkisi olduğu için, bu durum özellikle Alzheimer hastalığı ve demansı olan yaşlı hastalarda görülen duygudurum bozukluklarının farmakoterapisinde gözönünde bulundurulmalıdır. Bu yüzden SSGİ'lerinin bilişsel fonksiyonlar üzerine etkilerini incelemek önemlidir. Bu çalışma sitalopram ve diğer SSGİ'lerinin akut enjeksiyondan sonra öğrenme ve belleğin farklı şekillerini bozduğunu açıklayan teoriyi desteklemektedir. Bu çalışmaya benzer şekilde, sitalopram ve fluoksetin iki-yönlü aktif sakinme testinde bilginin kazanımını bozmuştur.

T-labirent gibi basit uzaysal testlerde, sitalopram anlamlı etki göstermemiştir. Ancak **kompleks bir ayırım testi** olan Morris su labirenti testinde, sitalopram sıçanlarda yer bulmanın kazanımını bozmuştur. Hem sitalopram hem fluoksetin Morris su labirenti testinde mekânsal öğrenmeyi bozmuştur. Fluoksetinle akut tedavinin inhibitör sakinmanın öğrenilmesini bozmadığını gösterirken kronik tedavi inhibitör sakinme testinde farelerde belleğin bozulması ile sonuçlanmıştır. Sitalopram (1 ve 3 mg/kg) inhibitör sakinme testinde veya sıçan aktif sakinme testinde belleğe etki göstermezken, diğer bir çalışmada sitalopram 10 ve 20 mg/kg dozlarında aktif sakinme testinde belleği sıçanlarda bozmuştur. Diğer çalışmalarda, sitalopram (1 ve 2 mg/kg) mekânsal belleğe etki göstermezken sıçanlarda su labirenti testinde belleği 4 ve 8 mg/kg dozlarında bozmuştur. Önceki çalışmalarda, sitalopram uygulanan depresyonlu yaşlı hastalarda hem bilişsel hem emosyonel fonksiyonların anlamlı olarak düzeldiği gösterilmiştir. Alzheimer hastalığı veya senil demansı olan hastalar sitalopramla tedavi edildiğinde duygusal bozukluklarında düzelme görülmüş ve bellek bozukluğu olmamıştır. Sitalopramın ayrıca demansı olan hastalarda psikotik semptomları ve diğer bozuklukları düzelttiği görülmüştür.

Tüm bu sonuçlar sitalopramın depresif hastalarda görülen bellek bozukluklarında bilişsel fonksiyonları düzeltici bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Yakın zamandaki çalışmalarda, serotonerjik aktivitenin artırılması öğrenme ve belleği bozmuştur. Birçok çalışmanın sonucu 5-HT'in hipokampusta öğrenme sırasında negatif etkilerini göstermiştir. Örneğin, hipokampustaki serotonin içeriği ile koşullu reflekslerin hatırd tutulması arasında zıt bir ilişki ortaya konmuştur. 5-HT'in intrahipokampal enjeksiyonu sıçanlarda Y-labirent parlaklık ayırım testinde bilginin hatırd tutulmasını bozmuştur. Diğer bir çalışmada, sitalopramla bellek bozukluğunun düzelmesinin, hipotalamik-hipofiz-adrenal sisteminin normalizasyonu ile ilişkili olabileceği önerilmiştir. Trisiklik antidepresanların ve SSGİ'lerinin antidepresan etkileri monoamin iletimindeki artışa ve beyinde 5-HT ve norepinefrin geriliminin inhibisyonuna bağlı olabilir. Bu sebeple, bellek performansında antidepresanla indüklenen değişiklikler monoamin sistemlere veya monoamin sistemlerdeki etkileşimlere bağlanabilir. Monleon ve ark. tarafından antidepresanların antikolinerjik etkilerinin bellek bozulmasına yol açtığı ileri sürülmüştür.

Antidepresanların bellek üzerine bozucu etkileri antikolinerjik etkiye mi bağlı ya da değil, tam olarak tanımlanamamıştır çünkü bellek bozulması SSGİ'lerinin eğitimden önce uygulandığında olduğu gibi, antikolinerjik aktivitesi olmayan ilaçlardaki görülmüştür. Ayrıca, serotonerjik ve kolinerjik sistemler öğrenme ve bellek fonksiyonlarının düzenlenmesinde kompleks bir şekilde etkileşebilirler. Ayrıca, yine noradrenerjik yolaklar öğrenme ve belleğin düzenlenmesinde önemli role sahiptir. Bu sebeple antidepresanların bellek üzerine etkileri bu ilaçların antikolinerjik, antihistaminerjik, serotonerjik ve noradrenerjik aktivitelerini de içeren nörofarmakolojik özelliklerinin birleşimine bağlı olabilir. Önceki çalışmalarda NMDA (N-metil-D-aspartat)-Ca⁺⁺-NOS (nitrik oksid sentaz) sinyalleme yolğunun inhibisyonunun, antidepresanların en yaygın etki mekanizmalarından biri olduğu gösterilmiştir ve NMDA reseptörleri ile öğrenme-bellek arasındaki ilişki tanımlanmıştır. Klinik çalışmalarda, depresif hastaların hipokampüsünde artmış plazma nitrat seviyeleri ve artmış NOS ekspresyonu gösterilmiştir. Yine yapılmış çalışmalarda, SSGİ'ü paroksetin NOS aktivitesini in vitro inhibe etmiş ve depresif hastalarda plazma nitrit ve nitrat seviyelerini anlamlı olarak azaltmıştır. Wegener ve ark. serotonerjik antidepresanlar olan sitalopram, paroksetin ve tianeptin ile serotonerjik-noradrenerjik antidepresan olan imipraminin, sıçan nöronlarında in vitro hipokampal NOS aktivitesini azalttığı gösterilmiştir ancak klinik kullanımda NOS üzerine direkt etkileri gösterilmemiştir. Sitalopramın öğrenme-bellek üzerine bozucu etkisi, NMDA-

glutamat-NO yolağıyla ilişkili olabilir, çünkü NOS inhibitörlerinin öğrenme-belleği bozduğu gösterilmiştir. Antidepresanların bellek üzerine etkisi bazı serebral mekanizmalarla da değişebilir. Antidepresanların belirgin özelliği hipokampüse kronik olarak uygulandıklarında **nörojenezi** artırırılar. Yakın zamanlı çalışmalarda antidepresan ilaca uzun süre maruziyetin plastisite mekanizmalarını etkileyebildiği gösterilmiştir. Diğer çalışmalarda antidepresanların nöronal proliferasyonu (nörojenezi) hipokampüsün dentat gyruş'unda artırabildiği raporlanmıştır. Bizim çalışmamızda, sitalopramın akut olarak uygulandığı için nöroplastik değişikliklere neden olduğunu düşünmüyoruz. Bu ilaç uygulama süresi nörojenezi indüklemek için yeterli değildi. Önceki çalışmalarla sonuç farklılıkları, ilaçların dozajına, uygulama yoluna, hayvanların cinsiyet ve türüne, farklı deney protokollerine ve koşullarına bağlı olabilir. Sitalopramın düzeltici etkisi özellikle depresif hastalarda ve kronik enjeksiyondan sonra oluşturulan hayvan depresyon modellerinde görüldü. Bu düzeltici etki özellikle depresif duygudurumun azaltılmasına ve ilacın anksiyolitik etkisine bağlı olabilir ve ayrıca beyinde nöromediatör sistemlerinde değişikliklere ve kronik enjeksiyondan sonra, hipokampal nörojenezdeki artışa bağlı olabilir. Sonuç olarak, SSGİ'ü sitalopram naif sıçanlara akut uygulamadan sonra pasif sakinme, yükseltilmiş artı labirent ve üç panelli pist testinde benzer şekilde belleği bozdu. İlerleyen çalışmalarda naif ve depresif farelerde sitalopramın kronik uygulamasından sonra bellek üzerine etkileri ve bu etkilerde 5-HT ve nitrerjik iletinin ve spesifik beyin alanlarının rolü araştırılabilir.

KAZANIM DÖNEMİNE ETKİLİLİK → **ALIşTIRMA DENEYİ** →
DENEYDEN HEMEN SONRA PEKİşTİRME DÖNEMİNE ETKİLİLİK →
SON DENEYDEN HEMEN ÖNCE HATIRLAMA DÖNEMİ (GERİ-ÇAğIRMA
DÖNEMİ) → **SON DENEY**

4- O. Mutlu, G. Ulak, I.K. Celikyurt, F. Yıldız Akar, F. Erden. Effects of Olanzapine, Sertindole and Clozapine on Learning and Memory in the Morris Water Maze Test in Naive and Mk-801-Treated Mice. Pharmacol Biochem Behavior, 98:398-404 (2011).

Yıllarca, pozitif psikotik semptomlar şizofreni tedavisinde birincil hedef olmuştur. Ancak, şizofrenide aynı zamanda bilişsel fonksiyon bozukluğu da görülür. Şizofreni de bilişsel bozukluk yaygındır ve yaşam kalitesini azaltır; bu bozukluklar özellikle çalışan bellek bozukluğu, öğrenme ve dikkat bozukluğu şeklinde ortaya çıkar. Bilişsel bozukluklar hastalığın başlangıcında görülür ve psikotik semptomlara yol açar. Bu problemler ayrıca kişinin kendine bakım yeteneğini azaltır ve hastaneye yatış sıklığını artırır, bu sebeplede tedavi maliyeti artar. Bu nedenden dolayı şizofrenik hastalarda bilişsel bozuklukların etkin tedavisi hastanın yaşam kalitesini artırır.

Yaygın bir hipoteze göre bu bilişsel bozukluklar N-metil-d-aspartat (NMDA) reseptörlerinin hipofonksiyonu sonucu oluşur. Ketamin ve fensiklidin gibi NMDA reseptör antagonistleri, sağlıklı gönüllülerde pozitif, negatif ve bilişsel semptomlarında dahil olduğu şizofreni-benzeri semptomlar oluşturur. NMDA reseptör antagonistleri ayrıca öğrenme ve bellek fonksiyonlarını hayvanlarda şizofrenidekine benzer şekilde bozar, bu yüzden bu ilaçlar hayvanlarda bilişsel bozukluk modelleri oluşturmak için uygundur. Atipik antipsikotik tedavisi klasik antipsikotiklerle karşılaştırıldığında bilişsel fonksiyon bozukluğunun tedavisinde daha etkilidir. Klinik çalışmalarda, ikinci jenerasyon atipik antipsikotik ilaçlar klozapin, ziprasidon, ketiapin ve olanzapin bilişsel bozukluğu düzeltirken, tipik ilaçlardan olan haloperidol etkisizdir. Preklinik testlerde atipik antipsikotiklerin normal bilişsel fonksiyon üzerine etkileri ile ilgili değişik sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda, antipsikotikler bilişsel fonksiyonları bozarken, diğer çalışmalarda etki görülmemiştir.

Morris su labirenti testi (MWM) vizüel mekânsal öğrenme ve belleği ölçer ve çeşitli beyin bölgelerinin ve nörotransmitter sistemlerinin etkinliğiyle ilişkilidir. McNamara ve Skelton mekânsal öğrenmede farklı nörotransmitter ve modülatör sistemlerin rolünü açıklamış ve kolinerjik, glutamaterjik ve peptiderjik sistemlerin bu tip öğrenmede gerekli olabileceği belirlenmiştir. Öğrenme, çalışan ve uzun-süreli bellek, dikkat gibi pekçok bilişsel fonksiyon şizofrenide bozulmuştur. MK-801 psikozun hayvan modeli olarak kullanılan bir NMDA reseptör antagonistidir ve şizofreniye benzer pek çok bilişsel bozukluk oluşturur. MK-801 Morris su

labirenti performansını şizofrenik hastalarda görülen bilişsel bozukluklara benzer şekilde bozar. MK-801 öğrenme ve belleği, hipokampus ve amigdalaya bağlı olarak bozar.

Olanzapin şizofreni ve psikoz tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir atipik antipsikotik ilaçtır. Olanzapin gibi atipik antipsikotikler çeşitli nörotransmitter reseptörleri üzerine daha az selektif aktivite gösterir (örneğin, 5HT₂ reseptörlerinin potent antagonistiye, D₁,D₂, ve α 1 reseptörlerine eşit etkinlik gösterir). Radyoligand bağlama çalışmalarında olanzapin DA D₁, D₂, D₄, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, α 1-adrenerjik ve histaminik H₁ ve muskarinik reseptörler gibi birçok nöronal reseptör için yüksek afinite göstermiştir. Sertindol, kendine özgün bir farmakolojik profili olan antipsikotik ilaçtır. Fenilindol-türevi, sedatif etkisi olmayan ve sadece dopaminerjik D₂, serotonin 5-HT₂ ve α 1-adrenerjik reseptörlere etkili bir ilaçtır. Sertindol güvenli ve tolere edilebilir bir profil gösterirken; sedasyon, antikolinergik veya histaminergik yan etkiler ve kilo alımı görülmez; bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisi incelenmemiştir. Klozapin atipik antipsikotiklerin referans ilacıdır, beyinde dopamin D₄, serotonin 5-HT_{2a} ve 5-HT_{2c}, norepinefrin α 1 ve α 2, asetilkolin, muskarinik ve histamin H₁ gibi birçok reseptör üzerine etkilidir.

Bu çalışmada ikinci jenerasyon atipik antipsikotikler olan olanzapin, sertindol ve klozapinin mekânsal öğrenme ve bellek üzerine etkisi, hem naif hem de MK-801 uygulanmış farelerde Morris su labirenti testinde incelenmiştir.

Atipik antipsikotiklerin, naif ve MK-801 uygulanan farelerde bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisini inceledik. Bu çalışma şizofrenik hastalarda bu ilaçların pre-klinik kullanımını değerlendirmek için yapılmıştır. Doz aralığı önceki çalışmalara göre belirlenmiştir.

Bu çalışmanın ana bulgusu, ikinci jenerasyon atipik antipsikotik olan olanzapin uzaysal öğrenme ve belleği naif farelerde bozarken, sertindol ve klozapin etkili değildi. MK-801 ile indüklenen öğrenme ve bellek bozulması olanzapin, sertindol ve klozapin tarafından tersine çevrildi; bu ilaçlar şizofrenide görülen bilişsel bozuklukların tedavisinde etkili olabilir. Yüzme hızı etkilenmemiştir.

Morris su labirenti testi hayvanların havuzdan kaçmak, platformun yerini belirlemek, platforma tırmanmak ve platformda kalmak için strateji oluşturması gereken bir mekânsal ve uzun-sürelilik bellek inceleyen testtir.

NMDA reseptör antagonistleri fensiklidin ve MK-801 Morris testinde öğrenme kazanımı ve referans belleği bozmuş. Bu çalışmada, MK-801 kazanım oturumlarında kaçış latansını artırmış, kaçış platformunun olduğu kadranda harcanan zamanı azaltmış ve boş denemede platforma olan ortalama uzaklığı artırmıştır. Platformun yeri deney boyunca değişmediği için, MK-801 referans mekânsal belleği bozmuştur.

Bu çalışmada antipsikotikler subkronik olarak 6 ardışık gün uygulanmıştır. Kaçış latansındaki hergünkü azalma, testin öğrenildiğini göstermektedir. İlaçlar her günlük kazanım oturumundan ve boş denemeden önce uygulanarak olanzapin, sertindol ve klozapinin öğrenme ve geri hatırlama üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Bozulmuş öğrenme ve geri çağırma kapasitesi şizofrenide yaygındır. Bu çalışmada olanzapin, sertindol ve klozapin farelerde MK-801'le indüklenen mekânsal öğrenme ve bellek bozukluğunu düzeltmiştir.

Antipsikotiklerin öğrenme ve bellek üzerine etkileri çelişkilidir. Haloperidol ve risperidon psikoza etkili dozlarda belleği bozarken, klozapin ve sertindol bellek üzerine etkin dozda bozucu etki göstermemiştir. Haloperidol su labirenti ve bazı bilişsel testlerde belleği sıçanlarda bozmuştur. Atipik antipsikotikler bilişsel fonksiyonları düzeltmede klasik antipsikotiklere göre daha etkilidir. Çalışmaların çoğunluğunda atipik antipsikotiklerin bilişsel fonksiyonu düzelttiği görülmüştür. Ancak tipik antipsikotiklerle çelişkili sonuçlar vardır. Örneğin, klozapin ve olanzapin gibi atipik antipsikotikler şizofrenik hastalarda bilişsel bozuklukları haloperidol ile karşılaştırıldığında bozmuştur.

DA D2 reseptörlerini hedefleyen antipsikotikler şizofreninin pozitif semptomlarını etkileyebilirken, DA D2 reseptörleri dışındaki DA reseptörleri (DA D1, D3, and D4), serotonin reseptörleri (5-HT2A, 5-HT1A, 5-HT3,6,7) ve alfa adrenerjik reseptörler daha çok şizofreninin negatif semptomları ile ilişkilidir. Bu reseptörler üzerindeki etki ve bu etkiler arasındaki denge MK-801 ile indüklenen bilişsel bozukluğun tersine çevrilmesinde önemlidir.

5-HT2A reseptörü mezokortikal dopamin yollarını düzenler ve atipik antipsikotiklerin 5-HT2A reseptörlerini bloke etmesi dopaminerjik iletide artışa yol açıp şizofrenik hastalarda görülen bellek bozukluğunu azaltır. Daha fazla 5-HT2A/dopamin D2 reseptör afinitesi şizofreninin negatif

semptomlarının başarılı tedavisi için önemlidir ve bu etkiler bellek bozukluklarının düzeltilmesi için önemlidir.

Geçmiş çalışmalarda, serotonin ve adreno reseptörlerin selektif ligandları (örneğin WAY-100635, M100907, idazoksan ve diğerleri) çeşitli NMDA reseptör antagonistleri ile indüklenen hayvan modellerinde çalışılmıştır. Ayrıca, spesifik 5-HT₇ reseptör antagonisti SB-269970 ve DR-4004 alıştırmadan sonra uygulanınca, MK-801 ile indüklenen bellek bozukluğunu sıçanlarda düzeltti. Bu çalışmamızda olanzapin, sertindol ve klozapin, MK-801 ile indüklenen bozukluğu serotonin reseptörleri ve adreno reseptörlerle etkileşerek tersine çevirmiş olabilir.

Sertindol 5-HT_{2A} ve dopamin D₂ reseptörlerine in vitro eşit etkinlik gösterirken, in vivo minimal dopamin D₂ reseptör blokajı gösterir. Klozapin ve olanzapinin tersine, sertindol 5-HT₆ reseptörlerine yüksek afinite gösterir, fakat α 2-adrenerjik, histaminerjik ve muskarnik reseptörleri etkilemez. 5-HT₆ reseptör aktivasyonu belleği artırır; bu reseptör hipokampus ve kortekste yüksek oranda eksprese edilir ve kolinerjik ve glutamaterjik sistemle etkileşir. Reseptör blokajı DA, glutamat, ve asetilkolin konsantrasyonlarını frontal kortekste artırır. Bu sebeple, sertindolün bellek üzerine, hem naif farelerde hem de MK-801 ile tedavi edilen farelerde etkinliği 5-HT₆ reseptör antagonizmasına bağlı olabilir. Klozapin daha geniş bir reseptör bağlanma profiline sahiptir. Klozapin etkinlik oranı 5-HT_{2A}/D₂ reseptörleri için 9'dur ve ekstrapiramidal yan etkiler düşük dopamin D₂ reseptör blokajına bağlıdır ve antikolinerjik aktivitesine bağlı oluşmaz.

Klozapin ve olanzapin, sertindolün tersine, muskarnik ve histaminerjik H₁ reseptörlerini bloke eder, bu blokaj belleği bozar. Klozapin farklı muskarnik reseptörler üzerinde zayıf parsiyel agonist/antagonist aktivite gösterir. Bu çalışmada, klozapin naif farelerde etki göstermedi ve MK-801 ile indüklenen bilişsel bozukluğu düzeltti. Bu durum klozapinin ve onun primer metaboliti desmetil-klozapinin bazı muskarnik reseptörler üzerinde agonistik aktivitesine bağlı olabilir. Olanzapin ise tersine muskarnik antagonisttir. Muskarnik M₁ agonizması belleği düzeltebilirken, antimuskarnik aktivite belleği kötüleştirir. Bu yüzden klozapinin etkileri plazma ve beyin konsantrasyonları arasındaki dengeye bağlı olabilir. Ayrıca bu çalışmalar arasındaki farklılıklar deney protokolleri, ilaçların uygulanma yolu ve dozları arasındaki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

Muskarnik reseptör antagonisti skopolamin ve histamin H1 reseptör antagonisti pirilamin ve difenhidramin Morris testinde ve ışınal kollu labirent testinde **normal sıçanlarda** öğrenme ve belleği bozmuştur. Bu sebeple sertindol Morris testinde normal hayvanlarda öğrenme ve belleği bozmayabilir çünkü M1 veya H1 reseptörlerine bağlanmamaktadır. Olanzapin muskarnik M1 reseptörlerine karşı yüksek bağlanma ve bloke edici aktivite gösterir. Ayrıca, oral olarak uygulanan klozapin muskarnik M1 reseptörleri ile ilgili davranışları bloke ederken, metaboliti N-desmetilklozapin reseptör üzerinde agonistik aktivite gösterir.

Bilişsel performans, ayrıca ilaçların antihistaminergik etkisinden etkilenir. Artmış histamin reseptör aktivitesi bilişsel fonksiyonda azalmaya yol açar. Klozapin histamin H1 reseptörlerini antagonize ederken, bu durum bellek üzerine düzeltici etkilerini sınırlıyabilir. Olanzapin yapısal olarak klozapine benzer fakat farklı bir reseptör bağlanma profili vardır. 5-HT_{2A} ve dopamin D₂ reseptörlerine eşit oranda bağlanır. Ayrıca, muskarnik reseptörleri bloke eder. Antikolinergik aktivitesine rağmen, olanzapin şizofrenide belleği düzeltir ve sıçanlarda bellek pekiştirmesi üzerine olumlu etkiler gösterir. Olanzapin dopamin D₂ reseptörleri üzerine en yüksek oranda blokaj gösterir ve bu durum naif farelerdeki bilişsel bozukluğa yol açabilir. Antipsikotik ilaçlar glutamat salınımını modüle ederek veya glutamat reseptörlerinin yapısını değiştirerek glutamaterjik iletimi değiştirebilir. Glutamat sistemi şizofrenide bozulmuştur. Fensiklidin, ketamin, veya MK-801 gibi NMDA reseptör antagonistleri hayvanlarda şizofreni modeli oluşturmak için kullanılmış, lokomasyonda artışa, stereotipik davranışlara, bilişsel bozukluk, duyuusal kapılamada ve sosyal etkileşimde bozulmalara yol açarlar.

Yakın zamandaki çalışmalarda, olanzapin asetilkolin salınımını muskarnik M₂ reseptörlerini bloke ederek artırdı. Bu bulgulara göre asetilkolin salınımındaki artış olanzapinin olumlu etkilerinde rol oynayabilir. Klozapin ise asetilkolin salınımını sıçan korteks ve hipokampusunda artırır. Klozapinle indüklenen asetilkolin salınımı, klozapinin uzaysal bellek üzerine etkisini etkileyebilir.

Sonuçta, olanzapin su labirenti performansını bozarken, sertindol ve klozapin naif hayvanlarda bilişsel bozulma göstermedi. Ayrıca olanzapin, sertindol ve klozapin gibi antipsikotikler, şizofreni hastalarında görülen bilişsel bozuklukların tedavisinde klinik olarak kullanılabilir.

5- O. Mutlu, G. Ulak, I.K. Celikyurt, F. Yıldız Akar, F. Erden, P. Tanyeri. Effects of Olanzapine, Sertindole and Clozapine on Mk-801 Induced Visual Memory Deficits in Mice. Pharmacol Biochem Behav. 99(4):557-65 (2011).

Antipsikotiklerin bellek üzerine etkisiyle ilgili çelişkili sonuçlar vardır ve klasik antipsikotiklerin atipik antipsikotiklere göre daha fazla bellek bozulmasına yol açtığı görülmüştür. Yapılan klinik çalışmalarda, klozapin, ziprasidon, ketiapin ve olanzapin gibi ikinci jenerasyon atipik antipsikotik ilaçların, haloperidol gibi klasiklere göre belleği daha fazla düzelttiği görülmüştür. Preklinik çalışmalarda atipik antipsikotiklerin **normal bellek üzerine etkisiyle** ilgili de değişken sonuçlar elde edilmiştir.

Klozapin atipik antipsikotiklerin “prototip” ilacıdır. Özellikle diğer antipsikotiklerin etkisiz olduğu durumlarda kullanılır. Çok etkili olmasına rağmen, klozapin ilk sırada tercih edilmez çünkü hayatı-tehdit edici yan etkilere neden olabilir. Olanzapin bir 5HT_{2A}/D₂ antagonisttir ve klozapine benzer kimyasal yapıya sahiptir. Klinikte yaygın olarak kullanılır ve sadece yüksek dozlarda ekstrapiramidal yan etkiler gösterir. Olanzapin hepsi sedasyona neden olan, M₁, H₁ ve alpha₁ antagonistik özellikler gösterir. Sertindol 5HT_{2A}/D₂ antagonistik özelliği olan yeni bir atipik antipsikotiktir. Yakın zamandaki çalışmalarda kendine özgün bir farmakolojik profil göstermiştir. Sertindol tedaviye dirençli hastalarda yararlı etkiler gösterirken, kardiovasküler yan etkiler de göstermiştir. Sertindolün bellek üzerine etkisi yeterince araştırılmamıştır.

N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri iyonotropik glutamat reseptörlerinin bir alt tipidir. NMDA reseptör antagonistleri hipokampal uzun-sürelili potansiyalizasyonu bloke eder ve hipokampal-bağımlı davranışları bozar (örneğin uzaysal bellek testleri). NMDA reseptörlerinin ketamin veya fensiklidin gibi non-kompetitif antagonistleri, insanlarda güçlü psikomimetik etki gösterirler. MK-801 non-kompetitif bir antagonisttir ve NMDA reseptör-iyon kompleksi ile fensiklidin bağlanma bölgesine bağlanır. Birçok öğrenme ve bellek testinde belleği bozar. MK-801 yine hayvanların davranışında, kapılama işlemindeki bozukluklar, hipermotilite, stereotipi ve ataksi'yi de içeren çeşitli davranışlar oluşturur.

Yeni obje tanıma testi farelerin doğal olarak yeni objeleri inceleme tercihine dayalı bir testtir. Şizofrenide görsel öğrenme ve bellek bozukluklarını çalışmak için kullanılan, ödüle dayalı olmayan bir testtir. Bu çalışmanın amacı

naif ve MK-801 uygulanmış farelerde, ikinci jenerasyon antipsikotikler olan olanzapin, sertindol ve klozapinin vizüel tanıma belleği üzerine etkisini incelemektir.

Bu çalışmanın sonucunda naif farelerde vizüel bellek olanzapin (0.4 ve 0.6 mg/kg) tedavisi ile bozulurken, sertindol ve klozapin etki göstermedi. Bu deneyde kullanılan antipsikotikler MK-801 tarafından oluşturulan görsel bellek bozulmasını tersine çevirdi. Açık alan testinde, yalnızca olanzapin 5 mg/kg dozunda naif farelerin lokomasyonunu bozarken, diğer tedaviler lokomasyonu veya anksiyeteyi etkilemedi. Her bir ilaç tedavisi MK-801'le indüklenen lokomasyon ve anksiyete üzerine etkileri, yüksek dozlarda tersine çevirdi.

NOR testi deney hayvanlarına Ennaceur ve Delacour tarafından uygulanmıştı ve yeni bir obje ile bilindik bir objeye karşı, spontan inceleme aktivitesini ölçüyordu. Bu test herhangi bir öğrenme kuralı veya ödül içermiyordu; çalışan ve vizüel belleği ölçmekteydi. Ayrıca, şizofrenik hastalar vizüel olarak sunulan objelere karşı, bozulmuş tanıma hafızası gösteriyorlardı. Bu test öğrenme ve belleğin nörobiyolojik mekanizmalarının çalışılması için yararlı bir uygulamadır.

MK-801'in sistemik uygulaması, obje tanıma belleğinin sıçanlarda hem kazanımını hem hatırdaki tutulmasını bozdu, bu da NMDA reseptör blokajının tanıma belleğini bozabildiğini gösterir. Böylece, yeni obje tanıma testinde NMDA antagonistle bozulmuş yeni obje tercihi, ilaçların şizofreni de görülen bilişsel bozukluklarda etkilerini incelemek için kullanılmaktadır.

Hall açık alan testini, sıçan duygudurumunu çalışmak için tanımlamıştır. İşlem hayvanları kaçışın önlendiği duvarlarla sarılı bilinmeyen bir çevreye yerleştirmekle başlar. Açık alan testi hayvan psikolojisinde çok kullanılan bir testtir. Bu koşullarda, sıçanlar açık alanın ortasından çok, cihazın perifer kısımlarını doğal olarak tercih ederler. Gerçekte, fare ve sıçanlar duvarlara yakın şekilde koşarlar, bu davranışa **tigmotaksis** denir. Lokomasyonu ve vertikal incelemeyi bozmadan merkez kısımda harcanan zamanı artıran, tedaviler anksiyolitik-benzeri etki gösterirken, bu değişkenleri azaltanlar anksiyojenik etki oluştururlar.

Hem tipik hem atipik antipsikotik ilaçlar anksiyolitik özellikler gösterebilir. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda tipik ve atipik antipsikotik ilaçlarla hem anksiyolitik hem anksiyojenik-benzeri etkiler rapor edilmiştir. Yapılan

çalışmalarda klozapin, olanzapin ve klordiazepoksid tedavisiyle korku/anksiyete durumlarında, anksiyolitik-benzeri etkiler oluşmuştur. Ancak bizim çalışmamızda olanzapin, sertindol ve klozapin naif farelerde anksiyete üzerine etki göstermemiştir. Bu durum metodoloji, uygulanma yolu veya doz farklılıklarına bağlı olabilir.

Belleği bozan klasik antipsikotiklerin tersine, atipik antipsikotiklerin bellek üzerine etkisi çelişkilidir. Dopamin D2 reseptör antagonisti haloperidol ile tedavi hayvanların su labirenti performansını bozmuştur. Wolff ve Leander olanzapinin öğrenme üzerine bozucu etkilerinden bahsederken, ışınsal kollu labirent testinde bellek oluşumu ve/veya hatırlanmasını artırdığını göstermiştir. Haloperidol ve risperidon tedavisi hayvan psikoz modellerinde bellek bozucu yan etkiler gösterirken, klozapin ve sertindol etkili dozlarda bilişsel fonksiyonlar üzerine yan etki göstermemiştir. Önceki çalışmalarımızda, olanzapin su labirenti performansını bozarken, sertindol ve klozapin naif hayvanlarda bellek bozukluğu oluşurmamıştır; MK-801'le indüklenen bellek bozukluğu, ikinci jenerasyon antipsikotikler olan olanzapin, sertindol ve klozapin ile Morris su labirenti testinde tersine çevrilmiştir.

Bu çalışmada, ikinci jenerasyon antipsikotiklerin her biri NOR testinde, MK-801'le indüklenen bellek bozulmasını, önceki çalışmamıza benzer şekilde yeni obje tanıma testinde tersine çevirdi. Olanzapin belleği düzeltebilecek birçok özelliğe sahiptir. Örneğin, asetilkolin salınımını hipokampüste artırmaktadır ve yine sıçan medial prefrontal korteksinde ekstraselüler asetilkolin seviyelerini artırır. Olanzapin tedavisi yine doz-bağımlı şekilde sıçan prefrontal korteksinde ekstraselüler dopamin konsantrasyonlarında artışa yol açar, bu durum bilişsel fonksiyonları düzeltebilir. Klozapin dopamin reseptörleri (D1, D3, D4), serotonin reseptörleri (5-HT2A, 5-HT1A, 5-HT3,6,7) ve alfa-1 adrenerjik reseptörleri de etkileyebilen yaygın bir profile sahiptir. Birçok faktör klozapinin bellek üzerine etkisini belirler. Yapılan bir çalışmada, Hashimoto ve ark. klozapinin (5 mg/kg) dozunda subkronik uygulanan fensiklidin ile indüklenen bozukluğu, obje tanıma testinde farelerde azalttığını göstermiştir. Klozapinin yeni obje tanıma testinde bellek bozukluklarını düzeltmesi, 5-HT2A reseptörlerindeki yüksek afinitesine bağlanabilir. Sertindol 5-HT2A ve dopamin D2 reseptörlerine in vitro olarak eşit afinite gösterirken, dopamin D2 reseptörünü in vivo olarak minimal düzeyde bloke eder. Klozapin ve olanzapinin tersine, sertindol 5-HT6 reseptörlerine yüksek afinite gösterir fakat α 2-adrenerjik, histaminerjik ve muskarnik reseptörleri etkilemez.

5-HT₆ reseptör aktivasyonu belleği artırır ve bu reseptör hipokampus ve kortekste yüksek oranda eksprese edilir. Ayrıca, 5-HT₆ reseptörü kolinerjik ve glutamaterjik sistemlerle etkileşir. 5-HT₆ reseptör blokajı dopamin, glutamat ve asetilkolin konsantrasyonlarını frontal kortekste artırır. Bu yüzden sertindolün, bellek üzerine hem naif farelerde hem de MK-801 ile tedavi edilen farelerde etkinliği 5-HT₆ reseptörlerinin antagonizmasına bağlanabilir. Klozapin ve olanzapin, sertindolün tersine 5-HT_{2A} ve dopamin D₂ reseptörlerinde antagonistik aktiviteye sahiptir, sertindolün tersine hem muskarnik hem de histaminerjik H₁ reseptörlerini bloke ederler. Su labirenti testinde olduğu şekilde, muskarnik kolinerjik iletimin inhibisyonu bellek fonksiyonlarını bozar. Bizim çalışmamızda, klozapin naif farelerde bellek üzerine etki göstermezken, MK-801'le indüklenen bellek bozulmasını düzeltti. Bu sonuçlar, klozapinin ve primer metaboliti olan desmetil-klozapinin bazı muskarnik reseptör subtiplerindeki agonistik aktivitesinden kaynaklanabilir.

Olanzapin bir muskarnik antagonisttir. Muskarnik M₁ agonizması belleği düzeltebilirken, antimuskarnik aktivite bellek fonksiyonlarını kötüleştirir. Bu yüzden, klozapinin etkileri bileşiğin plazma ve beyin konsantrasyonlarındaki dengesine dayanır. Olanzapinin antihistaminerjik etkisi yine bilişsel fonksiyonları etkiler. İnsan görüntüleme çalışmalarında, artmış histamin H₁ blokajı ile azalmış bilişsel performans arasında ilişki bulunmuştur. Bu yüzden olanzapinin naif farelerde yeni obje tanıma testinde, bilişsel fonksiyonlar üzerine bozucu etkisi antikolinerjik ve antihistaminerjik özelliklerine bağlanabilir.

Fensiklidin ve MK-801 tedavisi ile oluşturulan davranış sendromu, şizofrenide bilişsel bozuklukları gösteren bir hayvan modelidir. NMDA reseptör antagonistleri, sıçanlarda doz bağımlı motor disfonksiyonlar oluşturur, düşük dozlarda lokomotor hiperaktiviteye neden olurken, yüksek dozlarda stereotipi ve ataksiye neden olur. Birçok tipik ve atipik antipsikotik, hiperaktiviteyi ve nonkompetitif NMDA reseptör antagonistleri tarafından oluşturulan diğer davranış bozukluklarını azaltır. Güçlü 5-HT_{2A} ve α -1-adrenerjik antagonistik aktivitesi olan antipsikotikler, fensiklidin veya MK-801'le indüklenen hiperaktiviteyi bloke eder. Antipsikotiklerin MK-801'in etkilerini tersine çevirmesi, bu mekanizmaların kombinasyonu ile açıklanabilir.

MK-801 geçmiş çalışmalarda hiperaktivite, stereotipi, ataksi ve anksiyolitik etkiler oluşturmuştur, bu yüzden bellek üzerine nonspesifik etkiler de gösterebilir. Bizim çalışmamızda MK-801 yeni obje için neofobi

oluşturmuştur, bu durum MK-801'in bilindik obje için niye beklenenden de fazla tercih gosterdiğini açıklayabilir.

Sonuçta, bu alışma MK-801 uygulanmasının, şizofreniyle ilişkili bellek fonksiyon bozukluğunun tedavisinde kullanılabilircek ilaçların belirlenmesinde, uygun bir model olduğunu göstermektedir. Yapılacak yeni çalışmalarla atipik antipsikotikler olan olanzapin, sertindol ve klozapinin MK-801'le oluşturulan bozuklukları düzeltme mekanizmaları aydınlatılmalıdır. şizofreni tedavisinde kullanılacak ilaçların, bellek fonksiyonlarını düzeltebilmesi önemli bir hedef olarak seçilmelidir.

6- O. Mutlu, G. Ulak, I.K. Celikyurt, P. Tanyeri, F.Y. Akar, F. Erden. Effects of Olanzapine and Clozapine on Memory Acquisition, Consolidation and Retrieval in Mice Using The Elevated Plus Maze Test. Neurosci Lett. 501(3):143-7 (2011).

Şizofrenide görülen nörogelişimsel ve bilişsel fonksiyon bozuklukları, son yıllarda daha da önem kazandı. Bilişsel fonksiyonlar sosyal hayat ve iş hayatındaki fonksiyonları belirlemektedir. Atipik antipsikotikler şizofreni tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu tip ilaçların klasik antipsikotik ilaçlardan farklı bir etki mekanizması vardır ve hem 5-HT₂ hem de D₂ antagonistik etkileri ile, daha az ekstrapiramidal yan etkiler oluştururlar. Klozapin ve olanzapin psikoz, şizofreni, psikotik depresyon, bipolar depresyondaki mani tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Atipik antipsikotik ilaçların önemli klinik avantajları vardır ve bilişsel fonksiyonları tipik antipsikotik ilaçlarla karşılaştırıldığında düzeltirler. Demansı olan şizofrenik hastalığın tedavisinde bilişsel fonksiyonları düzeltecek yeni ilaçların geliştirilmesi önemlidir. Kısıtlı sayıda çalışmada, atipik antipsikotiklerin bellek üzerine etkisi hayvan modellerinde incelenmektedir. Bu yüzden bizde bu çalışmada, yaygın olarak kullanılan atipik antipsikotik olan olanzapinin belleğin kazanım, pekiştirme ve hafızada tutma fonksiyonları üzerine etkisini, yükseltilmiş artı labirent testinde, atipik bir antipsikotik olan klozapin ile karşılaştırarak inceledik.

Bu çalışmada, klozapin ve olanzapin **kazanım denemesinden önce** uygulanınca, ikinci oturumdaki (ikinci gün) (TL₂) latansı anlamlı olarak uzattı. Klozapinin hemen kazanım denemesinden sonra uygulanması TL₂'yi anlamlı olarak uzatırken, olanzapin etki göstermedi. Klozapin ve olanzapin **hatırlama denemesinden önce** uygulanınca, TL₂'yi anlamlı olarak uzattı. Bu yüzden hem olanzapin hem de klozapin naif farelerde mekânsal belleğin kazanım ve hatırlanmasını bozarken, olanzapin bellek pekiştirmesini etkilemedi. İlaç tedavisi açık alan testinde, lokomotor aktivite ve anksiyete-benzeri davranışları etkilemedi.

Antipsikotiklerin öğrenme ve bellek üzerine etkisiyle ilgili çelişkili sonuçlar vardır. Haloperidol ve risperidon psikozu tedavi edici dozlarda belleği bozarken, klozapin ve sertindol bellek üzerine herhangi yan etki oluşturmadan psikozu etkin şekilde tedavi eder. Wolff ve Leander olanzapinin öğrenme üzerine bozucu etkileri olduğunu, ancak bellek pekiştirmesi ve/veya hatırlamasına yararlı olduğunu ışınal kollu labirent

testinde göstermiştir. Haloperidol ve risperidon psikoz modelinde etkin dozlarında bilişsel yan etkiler gösterirken, klozapin ve sertindol bellek üzerine bozucu etki göstermeden psikoz modelinde kullanılmıştır.

İkinci jenerasyon atipik antipsikotik ilaçlar serotonin sistemini güçlü bir şekilde etkiler ve prefrontal dopamin seviyelerini artırır; böylelikle şizofreninin negatif semptomlarını ve bilişsel bozuklukları azaltır. Klozapinin yaygın bir reseptör bağlanma profili vardır. Klozapin düşük dopamin D2 reseptör blokajı ve antikolinerjik aktivitesine bağlı ekstrapiramidal yan etkiler göstermez. Olanzapin klozapine benzer yapıdadır, fakat farklı bir reseptör bağlanma profiline sahiptir. Bu ilaç 5-HT_{2A} ve dopamin D2 reseptörleri için benzer etkinlik gösterir. Antikolinerjik aktivitesine rağmen, olanzapin şizofrenide belleği düzeltici etki göstermiştir.

Olanzapin öğrenme üzerine bozucu etki gösterirken, bellek pekiştirmesi ve/veya hatırlaması üzerine yararlı etkileri vardır. Olanzapin, sertindol ve klozapinle karşılaştırıldığında daha etkili bir dopaminD2 reseptör antagonistidir, bu durum naif farelerde bilişsel bozukluğa yol açabilir. Klozapin ve olanzapin muskarnik ve histaminerjik H1 reseptörlerini bloke eder, bu durumda bilişsel bozukluğa yol açar. Klozapin değişik alt tipteki muskarnik reseptörlere karşı parsiyel agonist/antagonistik aktivite gösterir. Sıçanlarda Morris su labirenti testi ve ışınsal kollu labirent testinde, muskarnik reseptör antagonisti skopolamin ile histamin H1 reseptör antagonisti pirilamin ve difenhidramin öğrenme ve bellek bozukluğuna yol açmıştır.

Hem klozapin hem olanzapin, öğrenme ve belleği hayvanlarda modifiye yükseltilmiş artı labirent testinde bozmuştur çünkü hem M1 hem de H1 reseptörlerine bağlanmaktadır. Olanzapin yüksek derecede muskarnik M1 reseptör antagonizması gösterir. Ayrıca oral olarak uygulanan klozapin muskarnik M1 reseptör-ilişkili davranışları bloke eder. Klozapin histamin H1 reseptörlerini antagonize eder, bu durum bellek üzerine yararlı etkilerini sınırlandırır. Artmış histamin blokajı ile azalmış bilişsel fonksiyon arasında ilişki vardır. Bu yüzden kullanılan test tipi gibi birçok değişken klozapin ve olanzapinin etkinliğini belirler.

Yükseltilmiş artı labirent testi **mekânsal belleğin** değerlendirildiği basit bir methoddur. İkinci denemedeki kısalmış geçiş latansı belleğin hatırlanması veya pekiştirilmesinin ölçüldüğü bir parametredir, 1. günden önce ilaç

uygulanması ise **bellek kazanımı üzerine** etkilerin değerlendirilmesinde kullanılır. Bu çalışmada, ilaçlar bellek kazanımı üzerine etkinin değerlendirilmesi için ilk oturumdan önce uygulanmıştır. Ayrıca, ilaçlar bellek pekiştirilmesi üzerine etkinin değerlendirilmesi için **ilk oturumdan hemen sonra** uygulanmıştır. Son olarak ilaçlar **bellek hatırlanması üzerine** etkinin değerlendirilmesi için **ikinci oturumdan hemen önce** uygulanmıştır. İlacın ilk denemedeki etkisi anksiyete, lokomasyon ve motilite gibi bazı non-spesifik etkilerle karışabilir. Ancak bu ilaçların açık alan testinde anksiyete ve lokomasyon üzerine, minimal düzeyde non-spesifik etkileri olduğu görülmüştür.

Hall hayvan duygudurumunun çalışılmasında açık alan testini tanımlamıştır. Bu işlemde, bir hayvan, genellikle bir kemirgen, duvarlarla çevrelenmiş bilinmeyen bir alana yerleştirilir. Açıklanan testi hayvan psikolojisini çalışmak için en popüler testlerden biridir. Bu testte hayvanlar açık alanın ortasından daha çok kenarlarında kalmayı tercih ederler. Lokomasyon ve vertikal hareket etkilenmeden açık alanın orta kısmında fazla zaman geçirilmesi azalmış anksiyeteyi gösterir. Hayvan korku ve anksiyete modellerinde, tipik veya atipik antipsikotik ilaçların anksiyolitik-benzeri ve anksiyojenik-benzeri etkileri ile birlikte etkisizlikleri gösterilmiştir. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda, klozapin, olanzapin ve klordiazepoksid korku/anksiyete ölçüldüğünde anksiyolitik etkiler gösterdiler.

Bu çalışmanın sonuçları olanzapin ve klozapinin anksiyete üzerine, açık alan testinde etkileri olmadığını göstermektedir. Çalışmalar arasındaki farklılıklar kullanılan test tipi, deney protokolü, ilacın uygulanma şekli ve dozu gibi bazı metodoloji farklılıklarına bağlı olabilir. Antipsikotiklerin bellek üzerine etkilerinin belirlenmesi, şizofreni ve demansı olan hastalarda klinik uygunluk, yararlılık ve güvenilirliklerinin değerlendirilmesi açısından önemlidir. Sonuçta hem klozapin, hem olanzapin bellek üzerine olumsuz etkiler gösterdi ve bu durum çeşitli reseptör ve nörotransmitter sistemleri ile kontrol edilmektedir. Bu çalışmada olanzapin bellek pekiştirilmesini bozmadığı için, şizofreni tedavisinde klozapine bir üstünlük sağlamıştır. Yeni çalışmalarda bu ilaçların bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisi, farklı bellek testleri ile değerlendirilebilir.

KAZANIM DÖNEMİNE ETKİLİLİK —————> **ALIŞTIRMA DENEYİ** —————>
DENEYDEN HEMEN SONRA PEKİŞTİRME DÖNEMİNE ETKİLİLİK —————>
SON DENEYDEN HEMEN ÖNCE HATIRLAMA DÖNEMİ (GERİ-ÇAĞIRMA
DÖNEMİ) —————> **SON DENEY**

7- O. Mutlu, I.K. Celikyurt, G. Ulak, P. Tanyeri, F.Y. Akar, F. Erden. Effects of Olanzapine and Clozapine on Radial Maze Performance in Naive and MK-801-Treated Mice. Arzneimittelforschung, 62: 4–8 (2012).

Son yıllarda şizofreninin ayrıca bilişsel fonksiyon bozukluğu ile de ilişkili olduğu anlaşılmıştır. Dikkat ve çalışan bellek ve uzun-sürelili bellek bozuklukları şizofrenik hastalarda en sık görülen bilişsel bozukluklardır. Yapılan deneylerde **tipik** antipsikotiklerle yapılan tedavi etkisizdi hatta belleği bozmaktaydı. Olanzapin ve sertindol gibi **atipik** antipsikotikler ekstrapiramidal sendrom oluşturmadan negatif semptomları düzeltmektedir.

Şizofrenide bilişsel bozukluklardan sorumlu mekanizmalardan biri N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin **hipofonksiyonudur**. Ketamin ve fensiklidin gibi NMDA reseptör antagonistleri sağlıklı insanlarda pozitif, negatif ve bilişsel semptomları da içeren şizofreni-benzeri semptomlar oluşturmaktaydı. MK-801 hayvan psikoz modellerinde sıklıkla kullanılan bir NMDA reseptör antagonistidir ve şizofreni ile ilişkili birçok bilişsel bozukluğa yol açmaktadır. Öğrenme ve belleği **hipokampus ve amigdala** ile ilişkili olarak bozar.

Atipik antipsikotiklerin klasik antipsikotiklere göre belleği düzeltmede daha etkili olduğu yayınlanmıştır. Atipik antipsikotiklerin bilişsel fonksiyon üzerine etkileri literatürde tutarsızdır, ancak sonuçlar incelenen bellek tipine göre değişebilmektedir. Yeni antipsikotik tedavisinin bilişsel fonksiyonlar üzerine olumlu etkileri, hastaların yaşam kalitesini iyileştirdiği için çok önemlidir. Bu çalışmada atipik antipsikotik ilaçlar olan olanzapin ve klozapinin mekânsal çalışan bellek üzerine etkisini, naif farelerde ve MK-801 ile indüklenmiş bilişsel bozukluk modelinde, ışınsal kollu labirent testinde farelerde inceledik.

Bu çalışma ikinci-jenerasyon atipik antipsikotik ilaçlar olan olanzapin ve klozapinin, MK-801 ile indüklenen bellek bozukluğu modelinde, ışınsal kollu labirent testinde olumlu etkilerini göstermektedir, ancak klozapin ve olanzapin naif farelerde lokomasyon üzerine bazı yan etkiler gösterebilir.

Işınsal kollu labirent testinde, bir seri doğru seçim yapılabilmesi, labirent dışındaki işaretlerden yararlanarak oluşturulan uzaysal bilgiye bağlıdır. Bizim protokolümüzde ilaçların mekânsal bellek üzerine etkisi değerlendirildi çünkü

bu labirentteki performans, mekânsal çevrenin iyi derecede hafızaya alınmasına bağlıdır.

Antipsikotiklerin öğrenme ve bellek üzerine etkileri ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bir çalışmada, klozapin şizofrenik hastalarda sözel çalışan belleği düzeltmemiş ancak diğer bir çalışmada sıçanlarda subkronik olarak uygulanan fensiklidin ile indüklenen mekânsal çalışan bellek bozukluğunu düzeltmiştir. Çalışan bellek testinde, düşük doz uygulanan haloperidol, klozapin ve risperidon cevaplarda bozulmaya yol açarken, sertindol tedavisi herhangi etki oluşturmamıştır. Yakın zamandaki çalışmada, yeni bir atipik antipsikotik olan lurasidon, MK-801'le indüklenen öğrenme ve bellek bozulmasını Morris su labirenti ve ışınsal kollu labirent testlerinde tersine çevirmiştir.

Klozapin ve olanzapin dopaminerjik, serotonerjik, muskarnik ve histeminerjik olmak üzere birçok nörotransmitter reseptörü için afiniteye sahiptir. Olanzapin ve klorpromazin arasındaki en önemli farmakolojik farklılık, olanzapinin 5HT_{2A} reseptörlerine karşı yüksek afinitesi vardır (antagonist olarak). 5HT_{2A} antagonistleri kemirgenlerde dikkat ve çalışan bellekle ilgili bilginin düzeltilmesinde rol oynamıştır. Atipik antipsikotik ilaçların pozitif etkileri bu ilaçların dopamin ve asetilkolin iletimini artırmalarına bağlı olabilir.

Olanzapin sıçan prefrontal korteksinde dopaminin ekstraselüler konsantrasyonlarında doz bağımlı bir artışa yol açar, bu da belleğin düzelmesiyle ilişkili olabilir. Olanzapinin 5-HT₆ reseptöründeki afinitesi ve antagonistik aktivitesi yine belleği düzetmesinde etkili olabilir. Yapılan pre-klinik çalışmalarda 5-HT₆ antagonistleri, büyük olasılıkla eksitatör nörotransmisyonu artırarak bilişsel fonksiyonları düzeltti.

Klozapin ve olanzapin bilişsel performansı, antihistaminerjik etkileriyle değiştirebilir. Artmış histamin H₁ blokajı ile, azalmış lokomasyon ve bilişsel performans arasında insan çalışmalarında güçlü bir korelasyon görülmüştür. Olanzapinin 1.25 mg/kg dozunda hayvanların hızı üzerine azaltıcı etkisi ile olanzapin ve klozapinin yüksek dozlarda naif farelerde hayvanların latansını uzatıcı etkisi, histaminerjik antagonistik etkilerine bağlı olabilir. Hem olanzapin hem klozapin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hata sayısını değiştirmede, bu yüzden olanzapin ve klozapinin naif farelerde belleği bozduğu sonucuna varamayız.

Prefrontal kortekste atipik antipsikotiklerin 5-HT 2A reseptörlerini bloke etme yeteneği, dopamin iletiminde artışa yol açabilir ve dopamin kaybıyla ilişkili bilişsel fonksiyonlarda azalmaya yol açabilir. Yüksek orandaki 5 HT 2A/dopamin D 2 reseptör bağlanma oranı, şizofreninin negatif semptomlarının başarılı şekilde tedavisiyle ilişkili olabilir ve bu durum bilişsel fonksiyon bozukluklarını düzeltebilir.

Fensiklidin, ketamin, veya MK801 gibi NMDA reseptör antagonistleri uygulanan hayvanlar şizofreninin çeşitli modellerini oluşturmak için kullanılır. Bu hayvanlarda lokomasyon artışı, stereotipik davranışlarda artış, bilişsel ve duyuşsal kapılama bozuklukları ve bozulmuş sosyal etkileşim görülür. Nonkompetitif NMDA reseptör antagonistleri tarafından oluşturulan aktivite artışı ve diğer davranışsal bozukluklar daha çok tipik ve atipik antipsikotikler tarafından bloke edilir. Klozapin, olanzapin ve sertindol 5-HT 2A , 5-HT 2C ve alfa 1 -adrenergic reseptörlere antagonistik etki gösterir, dopamin D2 reseptörleri üzerinde ise yüksek etkiye sahiptir. Bu reseptörlerin selektif ligandları MK-801 ile indüklenen lokomotor hiperaktiviteyi, inhibe edebilir. Güçlü 5-HT 2A ve alfa 1 adrenergik antagonistik aktivitesi olan antipsikotiklerde, çalışmamızda gösterildiği şekilde yine MK-801 ile indüklenen hiperaktiviteyi bloke eder. Bu çalışmada olanzapin MK-801 ile indüklenen hiperaktiviteyi tersine çevirirken, klozapin kullanılan dozlarda etki göstermedi. Başka çalışmalarda benzer etki, klozapinin yüksek dozları ile de ortaya çıkabilir.

Sonuçta, ikinci jenerasyon antipsikotikler olan olanzapin ve klozapin MK-801 ile indüklenen bilişsel bozuklukta, farelerde bizim önceki çalışmalarımıza benzer dozlarda kullanıldığında, akut tedaviden sonra yararlı etkiler gösterdi. İlerleyen çalışmalarda, antipsikotiklerin bellekle ilgili nöronal ve moleküler etki mekanizmaları araştırılmalıdır. Şizofreni ile ilişkili bilişsel bozuklukların tedavisinde, daha iyi antipsikotiklerin geliştirilmesi için değişik bellek modellerinde, farklı çalışmalar yapılmalıdır.

8- E. Gumuslu, O. Mutlu, D. Sunnetci, G. Ulak, I.K. Celikyurt, N. Cine, F. Akar. The Effects of Tianeptine, Olanzapine and Fluoxetine on The Cognitive Behaviors of Unpredictable Chronic Mild Stress-Exposed Mice. Drug Res; 63:532-539 (2013).

Öngörülemeyen kronik hafif stres modeli, depresyonun yaygın olarak kullanılan bir modelidir ve insanda görülen depresyonun etyopatogenik özelliklerini taşır. Geçmiş çalışmalarda, akut ve kronik stres hipokampal bağımlı belleği bozmuş ve sinaptik plastisite ile belleğin oluşmasında rol oynayan, **uzun süreli potansiyalizasyon** oluşmasını önlemiştir.

Kronik stres hipokampal yapı ve fonksiyon üzerine anlamlı etkilere sahiptir. Beyin-kökenli nörotrofik faktör (BDNF) ve siklik adenozin monofosfat (cAMP), **cevap eleman bağlanma proteini (CREB)** gibi nöronal plastisite ile ilişkili genlerin ekspresyonu, stres uygulanan farelerde azalmıştır. BDNF mekânsal belleğin oluşumu, hatırdaki tutulması ve geri hatırlanmasında rol oynar ve BDNF ekspresyonundaki azalma mekânsal öğrenme ve belleğin bozulmasına yol açar. **cAMP/CREB sinyal iletim kaskadı**, öğrenme-bellek modellerinde davranışsal ve hücresel değişikliklere neden olur. Uzun-süreli strese maruziyet, BDNF ve CREB seviyelerini düşürür ve bu düşmenin öğrenme ve bellek bozukluklarına yol açtığı öne sürülmüştür. BDNF/CREB ile indüklenen bellek bozulması, antidepresan tedavi ile düzelmiştir. Bu çalışmanın amacı kronik tianeptin veya olanzapin uygulanmasının öngörülemeyen kronik hafif strese maruz kalan farelerde, bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisini değerlendirmek ve bu etkiyi yaygın olarak kullanılan bir serotonin geri alım inhibitörü antidepresan olan, fluoksetin ile karşılaştırmaktır. Bu ilaçların stresle indüklenen bellek bozukluğunda düzeltici etkilerinin gösterilmesi, bu ilaçların hem depresyon **hem de demansı** olan hastalarda kullanılabilirliği açısından önemlidir. Kronik stresle ilişkili genler nöronların yenilenmesinde önemli rol oynar, bu yüzden bu ilaçların kantitatif gerçek-zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu testi (RT-PCR) ile hipokampustaki gen ekspresyonu üzerine etkileri de incelenmiştir.

Preklinik ilaç incelemelerinde kullanılan depresyonun hayvan modelleri arasında, öngörülemeyen kronik hafif stres modeli, insan depresyonunu birçok açıdan yansıtan önemli bir davranış modelidir. Stres depresyonun gelişiminde önemli bir risk faktörüdür ve stresle indüklenen bellek bozulmaları rapor edilmiştir. Antidepresanların strese bağlı oluşan bilişsel bozukları tedavisi, önemli bir tedavi başlığıdır.

Depresyon ve mekânsal bellek bozuklukları arasında önemli bir ilişki mevcuttur. Hipokampus mekânsal öğrenme ve bellek için çok önemlidir. Depresyonda azalmış hipokampal hacime, uzaysal bellek bozukluğu eşlik eder. Hem öğrenilmiş çaresizlik hem kronik hafif stres Morris su labirenti testinde farelerin bilişsel performansını anlamlı olarak **azalttı**. Antidepresan uygulanan deney hayvanlarında bilişsel fonksiyon anlamlı olarak **artmıştı**. Bu çalışmada, stres Morris su labirenti, modifiye yükseltilmiş artı labirent testi ve ışınsal kollu labirent testlerinde bellekte anlamlı **bozulmaya yol açtı**. Tianeptin, olanzapin ve fluoksetinin farelerde öngörülemez kronik hafif stresle indüklenen bellek bozukluğuna etkileri test bağımlıydı.

Nörotrofin ailesi üyesi BDNF nöronal farklılaşmada ve öğrenme-bellekle ilişkili sinaptik plastisitede rol oynar. sAMP sinyalleme yolu (CREB'i etkileyerek) nöronal ve sinaptik plastisitede önemli rol oynar. Kronik stresin BDNF ekspresyonunu sıçan hipokampusunda azalttığı ve bu azalmanın antidepresan tedavi ile tersine döndüğü gösterilmiştir. Bu çalışmada stresli hayvanlarda azalmış BDNF ve CREB seviyeleri tianeptin, olanzapin ve fluoksetin ile tersine çevrilmiştir. Ayrıca, ilaç tedavisi öngörülemez kronik hafif stresle oluşan CREB ve BDNF gen ekspresyon seviyelerindeki azalmayı artırmıştır. Bizim sonuçlarımız önceki çalışmalara benzerdir.

BDNF nörotrofik faktör ailesine aittir ve santral sinir siteminde nöronal fonksiyonların gelişimi, rejenerasyonu, yaşamını sürdürmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu nörotrofinler çoğunlukla hipokampusta eksprese edilir, mekânsal öğrenmenin ve uzun süreli potansiyalizasyon gibi, aktivite-bağımlı sinaptik plastisitenin önemli modülatörleridir. Ayrıca, BDNF mekânsal **belleğin oluşumu, hatırdaki tutulması ve geri çağırılmasında** önemli rol oynar, BDNF'deki azalma mekânsal öğrenme ve belleğin bozulması ile sonuçlanır. Klinik çalışmalarda depresif hastalar azalmış plazma BDNF seviyeleri gösterdiler ve antidepresan tedavi plazma BDNF seviyelerini artırdı.

sAMP-CREB sinyalleme kaskadı, öğrenme ve belleğin hücresel ve davranışsal modellerinden sorumludur. Norepinefrin ve selektif serotonin gerilim inhibitörlerini de içeren kronik antidepresan uygulanması, hipokampus ve serebral korteksinde dahil olduğu limbik beyin yapılarında CREB ekspresyonu, fosforilasyonu ve fonksiyonunu artırdı.

Antidepresan bir ilaç olan tianeptin, serotonin gerilimini **artırır** ve selektif serotonin gerilim inhibitörlerine (SSGİ) benzer bir antidepresan etkinlik

gösterir. Tianeptin stresle indüklenen dendritik atrofiyi önler ve granül-hücreli nörojenezi bastırır, hipokampus ve amigdalada sinaptik plastisite indüksiyonunu artırır. Tianeptin ayrıca sıçanlarda öğrenme ve belleği artırır, farelerde T-labirent ve ışınsal kollu labirent testlerinde kazanım ve öğrenme üzerine olumlu etkiler gösterir. Hayvan depresyon modellerinde, tianeptin kronik strese cevap olarak, nörodejenerasyonu önledi ve hipokampal hacimdeki azalmayı tersine çevirdi.

Olanzapin dopaminerjik ve serotonerjik reseptörleri etkileyen bir atipik antipsikotiktir. Kronik olanzapin tedavisi, kronik strese maruz kalan farelerde antidepresan etkiler gösterir ve yine stresle indüklenen zevk alamama davranışına karşı koruyucu etkiler gösterir. Diğer antipsikotiklerle karşılaştırıldığında, plazma BDNF'ün olanzapin tedavisinden sonra yükseldiği ve ayrıca klozapin ve olanzapinin sıçan beyinde BDNF ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda, modifiye yükseltilmiş artı labirent testinde, tüm ilaçlar stresle indüklenen bellek bozulmasını düzeltti ve bu sonuçlar BDNF ve CREB sonuçları ile paraleldi. Morris su labirenti testinde, fluoksetin stresle artan öğrenme-bellek bozukluğunu kısmen tersine çevirdi, çünkü boş denemede kaçış platformunun olduğu kadranda harcanan zamanı artırdı ve son kazanım oturumunda kaçış latansını azalttı. Bu sebepten, fluoksetinin mekânsal öğrenme ve bellek üzerine etkileride BDNF ve CREB sonuçları ile paraleldi. Işınsal kollu labirent testinde, fluoksetin strese maruz kalmayan hayvanlarda bellek bozukluğuna yol açarken, stresle indüklenen bellek bozulmasını düzeltmedi.

Bu çalışmanın sonuçları öngörülemeyen kronik hafif stresin bellek bozukluğuna yol açtığını gösteriyordu. Hem tianeptin hem olanzapin bu bozukluğu Morris su labirenti ve modifiye yükseltilmiş artı labirent testlerinde düzeltirken, ışınsal kollu labirent testinde etki göstermediler. Fluoksetin yükseltilmiş artı labirent testinde stres uygulanan farelerde bellek bozulmasını düzeltirken, Morris testinde kısmi düzeltici etki gösterdi, ışınsal kollu labirent testinde ise etkisizdi. Bu sonuçlar test bağımlı gözükmekte ve farklı öğrenme-bellek modelleri kullanılarak araştırmalara devam edilmelidir.

KAZANIM DÖNEMİNE ETKİLİLİK → **ALİŞTİRMA DENEYİ** →
DENEYDEN HEMEN SONRA PEKİŞTİRME DÖNEMİNE ETKİLİLİK →
SON DENEYDEN HEMEN ÖNCE HATIRLAMA DÖNEMİ (GERİ-ÇAĞIRMA
DÖNEMİ) → **SON DENEY**

9- E. Gumuslu, O. Mutlu, D. Sunnetci, G. Ulak, I.K. Celikyurt, N. Cine, F. Akar, H. Savlı, F. Erden. The Antidepressant Agomelatine Improves Memory Deterioration and Upregulates CREB And BDNF Gene Expression Levels in Unpredictable Chronic Mild Stress (UCMS)-Exposed Mice. *Drug Target Insights*; 8:11-21 (2014).

Birçok kanıt bozulmuş belleğin depresyonda görüldüğünü ve antidepresan tedavisinin bilişsel fonksiyonları düzelttiğini göstermiştir. Santral monoaminerjik fonksiyonu olan antidepresanlarda, gecikmiş etkinlik ve yan etkiler görülür, bu da kullanımlarını kısıtlar. Depresyonun patofizyolojisi ve antidepresan ilaçların etki mekanizması iyi bilinmekle birlikte, kullanılan antidepresanların hedeflerinin yeterliliği soru işaretidir.

Stres depresyonun gelişmesinde önemli bir risk faktörüdür ve stresle indüklenen bellek bozukları yaygın şekilde raporlanmıştır. Bu yüzden kullanılan antidepresanın stresle indüklenen bilişsel fonksiyon bozukluklarını tedavi etmesi önemlidir. Depresif hastaların duygudurumunu düzelteren ilaçlar sinapslara etki ederek, ekstraselüler serotonin, noradrenalin ve dopamin seviyelerini beyinde yükseltirler. Depresyonun monoamin hipotezi antidepresanların etkisini açıklayamamaktadır.

Yakın zamanda belirlenmiş yeni bir antidepresan mekanizması sirkadian ritimlerin kontrolüdür. Melatonin, epifizin majör hormonudur ve MT1/MT2 reseptörlerinin endojen agonistidir, uyku-uyanıklık siklusunun düzenlenmesinde rol oynar. Sirkadian ritimdeki bozulmalarında duygudurum bozukluklarında rol oynadığı fark edilmiş ve bu da agomelatinin geliştirilmesini sağlamıştır. Agomelatin ilk melatonerjik antidepresandır ve melatonejik MT1 and MT2 reseptörlerinin agonistidir, ayrıca serotonergic 5-HT_{2C} reseptörlerinin antagonistidir, deney hayvanlarında sirkadian ritmin senkronizasyonunda melatoninin etkilerini taklit eder. Agomelatinin antidepresan benzeri aktivitesi, bu tip reseptörler arasındaki sinerjiye bağlanabilir. Agomelatin birçok hayvan depresyon modelinde ve transgenik fare depresyon modelinde antidepresan benzeri aktivite göstermiştir. Birçok klinik çalışmada da majör depresif bozukluklarda etkinlik göstermiştir. Agomelatin depresyonun etkili bir tedavisidir, çünkü depresyonda bozulan sirkadian ritimleri **resenkronize** eder. Agomelatin etkin bir antidepresan klinik profile ve klasik antidepresanlardan daha az yan etkiye sahiptir.

Öngörülemeyen kronik hafif stres modeli, insanda görülen depresyonu yansıtan önemli bir davranış modelidir. Akut ve kronik stres hipokampal bağımlı belleği bozar ve uzun süreli potansiyalizasyon oluşumunu önler.

Beyin-kökenli nörotropik faktör (BDNF) ve siklik adozin monofosfat (sAMP) cevap eleman bağlayıcı protein (CREB) gibi, nöronal plastisite ile ilişkili genlerin uyarılması strese maruz kalan farelerde azalmıştır. BDNF nöronal plastisiteyi artıran bir nörotrofindir. BDNF'ün düzenlenmesi antidepresanların uzun-dönem değişikliklerinde önemli rol oynar. Agomelatinin kronik uygulanması BDNF ilişkili genlerin artışına ve depresyon benzeri semptomların tersine çevrilmesine yol açmıştır. CREB kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe dönüşmesinde ve plastisite ile ilişkili öğrenmede önemli bir moleküldür.

Stres depresyon gelişiminde önemli bir rol oynadığından, bu çalışmada MT1/MT2 melatonerjik agonist ve 5-HT2C reseptör antagonisti olan kronik agomelatin tedavisinin, öngörülemeyen kronik hafif stresle oluşturulan bellek bozulmasında pasif sakınma, yükseltilmiş artı labirent, yeni obje tanıma ve Morris su labirenti testlerinde bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisini değerlendirdik. Çeşitli genlerde kronik stres ve nöronların yeniden yapılanması ile ilişkili olduğundan, stres ve kronik agomelatin uygulanmasının stres uygulanan farelerin hipokampusunda BDNF ve CREB mesajcı ribonükleik asid (mRNA) uyarılması üzerine etkisi kantitatif gerçek-zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile değerlendirildi.

Stres depresyonunda dahil olduğu, birçok nöropsikiyatrik hastalığın gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Ayrıca stresle indüklenen bellek bozulmaları stresle ilişkili psikopatolojilerde yaygın olarak görülmüştür ve antidepresan tedavisi stresle indüklenen bellek bozukluklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılır.

Agomelatinin kronik olarak uygulanması, depresyonun kronik hafif stres modelinde antidepresan-benzeri etkiler oluşturdu. Bu çalışmada, stres pasif sakınma, modifiye yükseltilmiş artı labirent, yeni obje tanıma ve Morris su labirenti testlerinde belirgin bir bellek bozulması oluşturdu, agomelatin bu durumu yeni obje tanıma ve Morris su labirenti testlerinde düzeltirken, pasif sakınma ve yükseltilmiş artı labirent testlerinde kısmi etki gösterdi.

Agomelatin klinik etkinliği gösterilmiş yeni bir antidepresandır, melatonin MT1 ve MT2 reseptörlerinin agonistidir, serotonerjik5-HT2C reseptörlerinin güçlü bir antagonistidir.

Epifiz bezinde karanlıkta oluşan melatonin, sirkadian ritimlerin düzenlenmesinde önemli rol oynar, kısa yarılanma ömrüne sahiptir. Agomelatinin kronik stres modelinde antidepresan etkisi ilacın uygulanma zamanından bağımsızdır, oysa melatonin sabah uygulandığında antidepresan-benzeri etki göstermez. Metabolik olarak daha stabil ve yeni özelliklere sahip moleküllerin araştırılması agomelatinin bulunmasını sağlamıştır.

Agomelatinle oluşan moleküler değişiklikler ile, 5-HT2C antagonist ve melato- nerjik agonist etkileri arasındaki sinerji, antidepresan ve bellek düzeltici etkilerinde rol oynayabilir. Agomelatin 5-HT2C antagonist özellikleri ile noradrenalin ve dopamin salınımını artırır, ayrıca depresyonu azaltır. 5-HT2C reseptörü sirkadian ritim resenkronizasyonunda rol oynar ve 5-HT2C reseptör antagonistleri, ışığın melatonin sentezi üzerine inhibitör etkilerini engeller.

Memelilerde spesifik MT1 ve MT2 reseptörleri santral sinir sisteminde suprakiazmatik çekirdekte yerleşmiştir. Agomelatinin MT1 ve MT2 agonistik özellikleri, sinaptik plastisite ile ilgili moleküler mekanizmalarda rol oynamasını sağlamaktadır. Sirkadian ritimler depresyonlu hastalarda bozulmuştur, öngörülemeyen kronik hafif stres modelinde de sirkadian ritimlerin bozulması ve depresyon oluşumuna yol açması görülür. Agomelatin bu bozulmuş sirkadian ritimleri **resenkronize** edebilir ve bu etki uygulama zamanından bağımsızdır.

Yapılan çalışmalar depresyon ve antidepresan tedavinin nörotrofik hipotezini göstermiştir. BDNF ve CREB öğrenme-bellekle ilişkili sinaptik plastisitede önemli rol oynar. Strese bağlı olarak BDNF ve CREB aktivitesinin azalması hipokampus atrofisine yol açarken antidepresan tedavi ise BDNF ve CREB aktivitesini artırarak etki eder. Molteni ve ark. akut agomelatin uygulanmasının, BDNF aktivitesini melatonerjik MT1/MT2 ve serotonerjik 5-HT2C reseptörleri arasındaki etkileşimle artırdığını göstermiştir. Bizim sonuçlarımızda agomelatin tedavisinin stresle indüklenen bellek bozulmasını düzelttiğini ve hipokampal CREB ve BDNF aktivite artışına yol açtığını gösterdi.

Agomelatinin klinik olarak etkin ve güvenli bir profili vardır, az yan etki gösterir ve yoksunluk sendromu oluşturmaz. Serotonin geri alım inhibitörlerinin tersine, **cinsel işlev bozukluğuna** yol açmaz. Farklı etki mekanizması (selektif bağlanma profili, serotonin salınımını artırmaması gibi) güvenli kullanılabilirliğini sağlamaktadır.

Sonuçta, bu çalışmada yeni bir antidepresan olan agomelatinin kronik uygulanması, kronik stres uygulanan farelerde bellek bozukluğunu düzeltmiş, CREB ve BDNF genlerinde aktivite artışına yol açmıştır. Bu etkilerinden melatonerjik ve 5-HT2C yolları arasında sağladığı sinerjik etki sorumlu tutulmuştur.

10- F. Akar, O. Mutlu, I.K. Celikyurt, E. Bektas, P. Tanyeri, G. Ulak, F. Erden. Effects of 7-NI And ODQ on Memory in The Passive Avoidance, Novel Object Recognition, and Social Transmission of Food Preference Tests in Mice. Med Sci Moni Basic Res; 2014 Mar 19;20:27-35

Nitrik oksid (NO), L-arjinin'den NO sentaz (NOS) tarafından sentezlenen bir gazdır. N-metil-D-aspartat (NMDA), non-NMDA, veya metabotropik glutamat reseptörlerinin aktivasyonu, NOS aktivasyonu ile NO oluşumuna yol açar. NMDA reseptörlerinin aktivasyonu siklik guanozin monofosfatın (sGMP) dış akımını artırırken, bu akım NOS inhibitörleri tarafından inhibe edilir (Prast ve Philippu 2001). Böylelikle eksitatör amino asid iletiminin stimülasyonu, NO sentezini artırır, bu durumda sGMP sentezini guanilat siklaz aktivasyonu ile artırır. Bu yolak öğrenme-bellekte önemli rol oynar. NO anksiyete, depresyon, lokomosyon gibi birçok davranışsal ve bilişsel olayın düzenlenmesinde rol oynar. NO aynı zamanda öğrenme-bellek modülasyonunda rol oynamaktadır ancak NO'nun öğrenmedeki rolü tam olarak anlaşılmamıştır.

sGMP'nin sinaptik fonksiyonunun düzenlenmesi ile ilgili çalışmalarda birçok mekanizmanın sinaptik etkinliği düzenlediği gösterilmiştir. Pek çok çalışmada sGS'in aktivasyonunun bellek oluşumundaki rolü belirlenmiştir. Çözünür guanilat siklazın aktivasyonu NO fonksiyonunu artırırken ve çözünür guanilat siklaz inhibitörleri ile uzun süreli potansiyalizasyonun bloke edildiği gösterilmiştir.

NO'nun öğrenme-bellek üzerine etkisini inceleyen pek çok çalışma yapılmıştır ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmaların bazılarında NOS inhibisyonu öğrenmeyi bozarken, diğer çalışmalar bu sonuçları desteklememiştir.

Bu çalışmanın amacı, nonselektif NOS inhibitörü olan 7-NI'un etkilerini; bir NO prekürsörü olan L-arjininle kombine edildiğindeki etkilerini ve çözünür guanilat siklazın (çGS) irreversibl inhibitörü olan [1H-[1,2,4]-oxadiazole[4,3a]-quinoxaline-1-one] (ODQ)'un etkilerini, pasif sakınma, yeni obje tanıma ve yiyecek tercihinin sosyal geçişi testlerinde incelemek, ayrıca NO'nun öğrenme-bellekteki rolünü açıklığa kavuşturmadır. Ayrıca ilaçların lokomosyon, anksiyete ve araştırma aktivitesi üzerine etkileri, açık alan ve eksploratuar aktivite testlerinde değerlendirildi.

Bu çalışmanın sonucunda hem GS inhibitörü, ODQ (10 mg/kg) ve NOS inhibitörü, 7-NI (15 mg/kg), pasif sakinme testinde **hatırlama süresini**, yeni obje tanıma testinde oran indeksini ve yiyecek tercihinin sosyal geçişi testinde işaretli yiyecek tüketimini azalttı. ODQ (3 ve 10 mg/kg) ve 7-NI ayrıca yiyecek tercihi testinde toplam yiyecek tüketimini azalttı. Hem ODQ hem 7-NI açık alan testinde toplam katedilen mesafeyi ve hayvanların hızını değiştirmede ancak orta alanda geçirilen süreyi artırdı. **Hughes kutusu testinde**, hiçbir ilaç yeni alanda harcanan zamanı etkilemedi. Ancak ODQ (10 mg/kg) yeni alana giriş sayısını artırırken, 7-NI etki göstermedi. Bu testlerdeki 7-NI (15 mg/kg) ile indüklenen etkiler, NO prekürsörü olan L-arjinin (100 mg/kg) tarafından tersine çevrildi.

Yeni obje tanıma testinde, bilindik ve yeni obje arasında ayırım yapamama belleğin bozulmasına, ayrıca mekânsal bilgiyi kullanamamayı gösterir. Bu çalışmada ODQ ve 7-NI kullanılan dozlarda, açık alan testinde lokomasyonu etkilemediği için, bellek bozukluğu etkileri açıktır.

Hughes kutusu testindeki, ilaçların etkileride lokomasyon değişikliğine bağlanamaz çünkü kullanılan ilaçlar açık alan testinde toplam katedilen mesafe ve hızı değiştirmemiştir. NO'in anksiyete üzerine etkisi çelişkilidir. Bazı çalışmalarda, NOS inhibitörleri anksiyolitik etkiler gösterirken, NO artırıcı ilaçlar anksiyojenik etkiler oluşturdular. Bu çalışmada ODQ ve 7-NI açık alan testinde, anksiyolitik etkiler gösterirken, yalnız ODQ Hughes kutusunda araştırma aktivitesini artırdı, bu durum ODQ'nun anksiyolitik etkileriyle de ilişkili olabilir. 7-NI'un ancak 15 mg/kg'ın üzerindeki dozlarda, Hughes kutusunda anksiyolitik etkiler gösterdiği rapor edildiği için, bu durum niye 7-NI'un Hughes kutusunda etki göstermediğini açıklayabilir.

Yiyecek tercihinin sosyal geçişi testi, hipokampal bağımlı kokusal belleğin incelendiği bir testtir. Hem ODQ (10 mg/kg) hem 7-NI kokusal belleği bu testte bozarken, ODQ (3 ve 10 mg/kg) ve 7-NI toplam yiyecek tüketimini de azalttı, bu durum bu etkilerin nonspesifik olabileceğini de desteklemektedir. Birçok çalışmada NO salınımının kokusal belleğin kazanım fazıyla ilişkili olduğunu, ancak geri hatırlamayı etkilemediğini vurgulamaktadır. Bu durum bu çalışmada ODQ ve 7-NI'un kokusal belleğin geri hatırlanması üzerine niye net etkisi olmadığını açıklamaktadır.

Pasif sakinme testinde, ilaçlar elektrik şokundan önce uygulanmıştır, bu yüzden ilaçların **bellek kazanımı ve hatırlanması** üzerine etkisi çalışılmıştır.

İlacın elektrik şokundan hemen önce uygulanması, nonspesifik etkilere yol açabilir (ağrı duyumsanması gibi). Hem ODQ (10 mg/kg) hem 7-NI (15 mg/kg) geçmiş çalışmalara benzer şekilde, bu çalışmada pasif sakınma testinde bozulmaya yol açtı.

Geçmiş çalışmalarda hem eNOS hem nNOS aktivitesi bellek oluşumu için **gerekmiştir**. Son ve ark. hipokampusta uzun süreli potansiyalizasyonun, her iki NO sentaz izoformu da yok olduğunda azaldığını göstermiştir. Bu sonuçlara göre uzun süreli potansiyalizasyonun oluşumu için her iki NOS izoformunda önemlidir ve birbirlerini kompanse edebilirler, ancak ne dereceye kadar kompanse ettikleri belli değildir. Bu bilgiler, nonselektif nNOS ve eNOS inhibitörü olan 7-NI'un neden öğrenme-bellek bozulmasına yol açtığını açıklayabilir. Ayrıca NOS inhibitörlerinin bilişsel fonksiyonlar üzerine, farklı sonuçlar göstermesi selektivite farklılıklarına bağlı olabilir. Önceki çalışmalarda da bizim çalışmamızla uyumlu şekilde 7-NI'un öğrenme-belleği birçok testte **bozduğu** gösterilmiştir.

Bu çalışmada L-arjininin 7-NI'a bağlı bellek bozukluklarını düzeltmesi, 7-NI 'un etkilerinin NOS bağımlı olduğunu gösterir. NO bağımlı fizyolojik olayların çoğu guanilat siklazın aktivasyonu ve sGMP bağımlı protein kinaz G'nin (PKG) aktivasyonu sonucu oluşur. Edwards ve ark. guanilat siklaz ve PKG'nin inhibisyonunun pasif sakınma testinde **hatırlamayı** bozduğunu göstermiştir. Ayrıca GS inhibitörü ODQ ve ADP-ribozilltransferaz inhibitörü nikotinamid kullanılarak yapılan çalışmalarda, ODQ uzun süreli potansiyalizasyonu etkilemezken, hipokampusta sGMP oluşumunu baskıladı. Benzer şekilde, Kleppisch ve ark. da PKG'nin farelerde uzun süreli potansiyalizasyonda rol oynamadığını, ancak NO'in uzun süreli potansiyalizasyonu, sGMP bağımsız bir mekanizmayla indüklediğini öne sürdüler. Sonuçta sGMP sinaptik etkinliği ve sinaptik plastisiteyi farklı mekanizmalarla düzenler. Bu çalışmanın sonuçları da, sGMP'nin bilişsel fonksiyonlar üzerindeki rolünü ve ODQ'nun öğrenme-belleği bozucu etkisini desteklemektedir.

Bu çalışma GS inhibitörü ODQ ve NOS inhibitörü 7-NI'un, pasif sakınma testinde duygusal belleği bozduğunu, yeni obje tanıma testinde görsel belleği bozduğunu, yiyecek tercihinin sosyal geçişi testinde ise kokusal belleği bozduğunu göstermektedir. İlaçların hiçbirisi lokomosyonu etkilemezken, açık alan testinde anksiyolitik etkiler gösterdiler. ODQ ayrıca araştırmacı aktiviteyi, Hughes kutusu testinde artırdı, 7-NI ise etki göstermedi. NO prekürsörü olan L-arjinin, 7-NI ile indüklenen değişiklikleri tersine çevirdi, bu durum 7-NI'un

etkilerinin NO-bağımlı olduğunu gösteriyordu. Sonuçta bu çalışma **nNOS-
çGS-sGMP yolağının** bellek fonksiyonlarının patofizyolojisindeki rolünü desteklemektedir.

11- F. Akar, O. Mutlu, I.K. Celikyurt, E. Bektas, M.H. Tanyeri, G. Ulak, P. Tanyeri, F. Erden. Effects of Zaprinast and Rolipram on Olfactory and Visual Memory in The Social Transmission of Food Preference and Novel Object Recognition Tests in Mice. Drug Target Insights; 8:23-9 (2014).

Fosfodiesteraz (FDE) aktivitesinin inhibisyonu, belleğin artırılmasında önemli bir mekanizma olarak çalışılmış. Bu durum FDE'lerin substratları olan siklik adenozin monofosfat (sAMP) ve siklik guanozin monofosfat (sGMP)'a bağlıdır. Siklik nükleotidler, hücre içi sinyallemede ve uzun süreli potansiyalizasyon gibi nöroplastisite ile ilişkili fonksiyonlarda önemli rol oynar. FDE'lerin inhibitörleri, sAMP ve/veya sGMP seviyelerini nöronlarda artırarak belleği düzeltmiştir.

FDE4 inhibitörlerinin bellek artırıcı etkileri, sAMP/protein kinaz A (PKA)/sAMP cevap eleman-bağlayıcı (CREB) protein yollarının uyarılması ile gerçekleşir. FDE4 inhibitörlerinin en yaygın kullanılan prototipik ilacı **rolipram**'dır. Rolipram beyne yüksek oranda geçer ve 1-3 saat arasında yarılanma ömrüne sahiptir. Yapılan çalışmalarda, hipokampal kesitlerde sAMP seviyeleri rolipramla artış göstermiştir. Rolipram birçok çalışmada mekânsal ve mekânsal olmayan kısa süreli bellek ve çalışan bellek bozukluklarını azaltmıştır. Rolipram yine MK-801 ile oluşturulmuş bellek bozukluklarını ışınal kollu labirent ve pasif sakınma testlerinde önlemiştir. FDE4 inhibisyonu, farklı fare hastalık modellerinde belleği düzeltmiştir.

1997'de, FDE5 inhibisyonunda ilk defa belleği düzelttiği tanımlanmıştır. Sildenafil ve vardenafil gibi FDE5 inhibitörleri, yalnız **erektil disfonksiyonun tedavisinde** değil, ayrıca bellek artırıcı olarak kullanılmak için de adaylardır. Sildenafil ve vardenafil obje tanıma belleğini ilk denemeden hemen sonra uygulandıklarında düzeltmişlerdir. FDE-5 inhibitörlerinin belleğin pekiştirilmesinin erken süreçlerini presinaptik veya postsinaptik mekanizmalarla düzelttiği önerilmiştir. Presinaptik mekanizmada, nitrik oksid (NO)-sGMP yolağı, postsinaptik mekanizmada ise sGMP/protein kinaz G (PKG)/CREB yolağı rol oynar.

Zaprinast FDE5'in inhibisyonunda kullanılır ve sıçanlarda obje tanıma belleğini 10 mg/kg dozunda düzeltmiştir. Zaprinast ayrıca FDE1, 9, 10 ve 11'ide inhibe eder. Hayvan çalışmaları FDE5 inhibitörlerinin, uzun süreli belleğin erken dönem pekiştirilme basamaklarını düzelttiğini ve bu durumun santral sGMP seviyelerindeki artışla ilişkili olabileceğini göstermiştir.

Bu çalışmada FDE5 inhibitörü zaprinast ve FDE4 inhibitörü rolipramın hipokampal-bağımlı **görsel bellek üzerine** etkisi yeni obje tanıma testinde, hipokampal-bağımlı kokusal bellek üzerine etkisi yiyecek geçişinin sosyal tercihi testinde, lokomasyon ve anksiyete üzerine etkisi de **açık alan testinde** naif farelerde değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada FDE5 inhibitörü zaprinast (10 mg/kg) ve FDE4 inhibitörü rolipram (0.05 ve 0.1 mg/kg) oran indeksini yeni obje tanıma testinde artırdı. Yiyecek tercihinin sosyal geçişi testinde ise zaprinast (10 mg/kg) işaretli yiyecek tüketimini artırırken, rolipram kısmi etki gösterdi. Bu testte zaprinast ve rolipram toplam yiyecek tüketimi üzerine etki göstermedi. Her iki ilaçta açık alan testinde toplam katedilen mesafe, hız ve orta alanda geçirilen zamanı etkilemedi.

FDE enzimleri, Alzheimer hastalığı, şizofreni ve duygudurum bozuklukları gibi birçok santral sinir sistemi hastalığının etyolojisinde rol oynayabilir ve tedavi için hedef molekül olabilir. Ayrıca FDE'lar ve FDE inhibitörleri öğrenme-bellek mekanizmalarının araştırılmasında kullanılabilir. Selektif FDE inhibitörlerinin en az 5 tipinin ve yine FDE2, FDE4, FDE5 ve FDE9 inhibitörlerinin belleği artırıcı etkileri farklı deneylerde gösterildi.

Bu ilaçlarla bellek atışı FDE inhibisyonundan sonra, hücre içi sGMP ve/veya sAMP seviyelerinde artışa bağlı olabilir, çünkü hem sGMP hem sAMP bellek pekiştirilmesinde rol alan önemli ikincil mesajcı molekülüdür. sAMP/PKA/CREB ve sGMP/PKG/CREB yolları uzun-sürelili bellek oluşumunda rol oynayan yollarıdır.

Bellek çalışmalarında kullanılan prototip FDE4 inhibitörü rolipram'dır. Yapılan çalışmalarda rolipramın birçok modelde belleği düzelttiği ve ayrıca antidepresan-benzeri etkileri olduğu gösterilmiştir. Zaprinast ise FDE5'i inhibe eder ve sıçanlarda obje tanıma testinde 10 mg/kg dozunda hemen alıştırmadan sonra uygulandığında belleği düzeltmiştir.

FDE5 inhibitörlerinin bellek düzeltici etkileri, ayrıca kan akımındaki artışa, artmış glukoz metabolizmasına ve sGMP aracılı oluşturdukları vazodilatasyona bağlı olabilir. Kan akımındaki azalma, kan basıncını düşürecek ve olumsuz etkiler gösterecektir. Bizim kullandığımız dozda zaprinast **arteryal kan basıncını etkilememektedir.**

Bu çalışmada, zaprinast ve rolipram açık alan testinde lokomasyon ve anksiyeteyi değiştirmediği için, bu testteki sonuçlar bellek-artırıcı etkilerine bağlanabilir. Bu çalışmada zaprinast ve rolipram görsel belleği hipokampal bağımlı yeni obje tanıma testinde düzeltirken; yiyecek tercihinin sosyal geçişi testinde yalnız zaprinast yüksek dozda kokusal belleği artırdı. İki test arasındaki farklılık, farklı mekanizmalarla açıklanabilir. Örneğin, kokusal bellek yeni obje tanıma testinde olduğu gibi **mekânsal özellik içermemektedir** ve iki testle ilgili farklı beyin bölgeleri aktive olmaktadır. Ayrıca NO'nin **belleğin kazanılması** ile ilişkisi gösterilirken, **hatırlama üzerine** etkili olmadiği ileri sürülmüştür.

NO'nin anksiyete üzerine etkisi ile ilgili farklı sonuçlar vardır. NOS inhibitörleri anksiyolitik etki gösterirken, NO donörleri anksiyojenik etki göstermiştir. FDE inhibitörleri NO oluşumunu artırdiği için anksiyojenik etkileri beklenebilir.

Bu çalışmada hem zaprinast hem rolipram anksiyete üzerine etki göstermemiştir.

Sonuç olarak, bu çalışma hem FDE5 inhibitörü zaprinast hem de FDE4 inhibitörü rolipramın görsel belleği yeni obje tanıma testinde artırırken, yalnız zaprinastın kokusal belleği yiyecek tercihinin sosyal geçişi testinde artırdiğini göstermektedir. Hem zaprinast hem rolipram lokomasyon ve anksiyeteyi açık alan testinde **etkilememiştir**.

KAZANIM DÖNEMİNE ETKİLİLİK —————> **ALIşTIRMA DENEYİ** —————>
DENEYDEN HEMEN SONRA PEKİşTİRME DÖNEMİNE ETKİLİLİK —————>
SON DENEYDEN HEMEN ÖNCE HATIRLAMA DÖNEMİ (GERİ-ÇAğIRMA DÖNEMİ) —————> **SON DENEY**