



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**FARELERDE KETAMİN İLE OLUŞTURULAN ŞİZOFRENİ
BENZERİ SEMPTOMLARA RİSPERİDON İLE ETİL
PİRÜVATIN KOMBİNE ETKİLERİ**

Ecz.Hasan ERİMAN
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. İlker KELLE

DİYARBAKIR 2019



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**FARELERDE KETAMİN İLE OLUŞTURULAN ŞİZOFRENİ
BENZERİ SEMPTOMLARA RİSPERİDON İLE ETİL
PİRÜVATIN KOMBİNE ETKİLERİ**

Ecz. Hasan ERİMAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. İlker KELLE

DİYARBAKIR 2019



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DICLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



ONAY

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı** yüksek lisans öğrencisi **Hasan ERİMAN**'in hazırladığı “**Farelerde Ketamin ile Oluşturulan Şizofreni Benzeri Semptomlara Risperidon ve Etil Piruvatın Kombine Etkileri**” başlıklı tez, Dicle Üniversitesi Lisansüstü Eğitim – Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 28/06/2019

Danışman Doç. Dr. İlker KELLE

Jüri Üyeleri

İmza

Jüri Başkanı

Üye

Üye

Üye

Üye

Bu tez Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun .../.../20.. tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof. Dr. Hakkı Murat BİLGİN

Dicle Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve tezimi Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu standartlarına uygun bir şekilde hazırladığımı beyan ederim.

08/06/2019

Ecz. Hasan ERİMAN

İmza

TEŞEKKÜR

Bu çalıŐmanın gerçekleŐtirilmesinde, değerli bilgilerini benimle paylaŐan, bana kıymetli zamanını ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle bana faydalı olabilmek için elinden geleni yapan, güler yüzünü ve samimiyetini benden esirgemeyen çok değerli danışman hocam Doç. Dr. İlker KELLE' ye

Yine Deęerli bilgi birikimlerini benimle paylaŐıp bana yol gösteren Tıbbi Farmakoloji Anabilim dalındaki saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Meral ERDİNÇ ve Doç. Dr. Hasan AKKOÇ'a

Deney süreçlerinin takibi ve uygulanmasında bir an olsun beni yalnız bıraktırmayan tecrübe birikimlerini benimle paylaŐmaktan çekinmeyen çalıŐmamla alakalı her türlü desteği veren değerli Uzm. Ecz. Emre UYAR'a

Hayatım boyunca hep yanımda olan ve varlıklarını her zaman hissettiğim, maddi manevi her açıdan desteklerini esirgemeyen tüm aile bireylerime ve arkadaŐlarıma sonsuz teŐekkürlerimi sunuyorum.

Ecz. Hasan ERİMAN

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

ONAY	I
BEYAN	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	IV
KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ	VIII
TABLolar LİSTESİ	IX
1. ÖZET	1
1.1. TÜRKÇE ÖZET	1
1.2. ABSTRACT	3
2. GİRİŞ ve AMAÇ	5
3. GENEL BİLGİLER	7
3.1. Şizofreni	7
3.1.1. Şizofreni tarihçe ve epidemiyolojisi	8
3.1.2. Şizofreni Etiyolojisi	9
3.1.2.1. Şizofreni ve stres	9
3.1.2.2. Şizofreni ve genetik	10
3.1.2.3. Şizofreni ve inflamatuvar faktörler	11
3.1.2.4. Şizofreni beyin bölgeleri ve yapısal bozuklukları	12
3.1.2.5. Şizofreni ve nörotransmitter maddeler	12
3.1.2.5.1. Dopamin	13
3.1.2.5.2. Serotonin	16
3.1.2.5.3. Glutamat	17
3.1.2.5.4. Gama amino bütirik asit	18
3.1.2.6. Endokannabinoid sistem	18
3.1.2.7. Nörogelişimsel hipotez	18
3.1.2.8. Nörodejeneratif teori	19
3.2. Antipsikotik İlaçlar	19
3.2.1. Risperidon	20
3.2.1.1. Farmakodinamik özellikleri	20
3.2.1.2. Farmakokinetik özellikleri	20

3.2.1.3. Etkileşimleri	21
3.3. Etil piruvat.....	21
4. GEREÇ ve YÖNTEM	23
4.1. Gereç.....	23
4.1.1. Kullanılan araç ve gereçler	23
4.1.2. Kullanılan deney hayvanları.....	23
4.1.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	23
4.2. Yöntem	23
4.2.1. Psikofarmakolojik testler.....	25
4.2.1.1. Açık alan testi	25
4.2.1.2. Yeni nesneyi tanıma testi	25
4.2.1.3. Yükseltilmiş artı labirent testi	26
4.2.1.4. Pasif sakınma testi	26
4.2.1.5. Ağrı düzeyi tayini	27
4.2.2. Biyokimyasal İnceleme	28
4.2.2.1. Malondialdehid miktar tayini	28
4.2.3. İstatiksel Analiz Yöntemleri.....	28
5. BULGULAR	29
5.1. Açık Alan Testi.....	29
5.2. Yeni Nesneyi Tanıma Testi	32
5.3. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi.....	33
5.4. Pasif Sakınma Testi	38
5.5. Ağrı Deneyi	41
5.6. MDA Değerleri.....	42
6. TARTIŞMA	44
7. SONUÇ.....	48
8. KAYNAKLAR.....	49
9. ÖZGEÇMİŞ.....	61
10. EKLER	62
10.1. Etik Kurul İzin Belgesi	62
11. TEZ İNTİHAL FORMU	63
12. ORJİNALLİK RAPORU	64

KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ

5-HT	:	5-hidroksi triptamin,serotonin
5-HTP	:	5-hidroksi triptofan
AADC	:	Aromatik asit dekarboksilaz
ANOVA	:	Tek yönlü varyans analizi
BDNF	:	Alfa-7 nikotinik kolinerjik reseptör
BOS	:	Beyin omurilik sıvısı
CB1	:	Kannabinoid reseptör 1
COX	:	Siklooksijenaz
DLPFC	:	Dorsolateral prefrontal korteks
EAAT	:	Uyarıcı amino asit taşıyıcıları
EP	:	Etil piruvat
EPA	:	Eikosapentaenoik asit
GAD 1	:	Glutamik asit dekarboksilaz 1
HPA	:	Hipotalamo pitüiter aks
IL	:	İnterlokün
KOMT	:	Katekol-O-metil transferaz
LSD	:	Liserjik asit dietilamid
MAO	:	Monoaminooksidaz
MDA	:	Malondialdehid
NMDA	:	N-metil-D- aspartat
PCP	:	Fensiklidin
PET	:	Pozitron emisyon tomografisi
PGE2	:	Prostagladin E2

- ROS** : Reaktif oksijen türleri
SD : Standart Deviation
TBA : Tiyobarbütirik asit
VGluT : Veziküler glutamat taşıyıcı
VMPFC : Ventromedial prefrontal korteks



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Dopaminin moleküler yapısı	13
Şekil 2: Katekolaminlerin Sentezi.	14
Şekil 3: Dopaminerjik Yolaklar	15
Şekil 4: Serotoninin moleküler yapısı	17
Şekil 5: Glutamatın moleküler yapısı	18
Şekil 6: Risperidonun moleküler yapısı	20
Şekil 7: Etil Piruvatın moleküler yapısı	22
Şekil 8: Açık Alan Testi bulguları, toplam katedilen mesafe.	30
Şekil 9: Açık Alan Testi bulguları, merkeze giriş sayısı.	31
Şekil 10: Açık Alan Testi bulguları, merkezde geçirilen süre.	32
Şekil 11: Yeni nesneyi tanıma testi bulguları, Ratio indeksi.	33
Şekil 12: Yükseltilmiş artı labirenti test bulguları, açık alanda geçirilen süre(%).	35
Şekil 13: Yükseltilmiş artı labirenti test bulguları, açık kollara giriş sayısı(%).	35
Şekil 14: Yükseltilmiş artı labirenti test bulguları, kapalı kollarda geçirilen süre.	37
Şekil 15: Pasif sakinme testi bulguları, 1. Gün geçiş süreleri.	39
Şekil 16: Pasif sakinme testi bulguları, 2. Gün geçiş süreleri.	40
Şekil 17: Ağrı deneyi testi sonuçları.	41
Şekil 18: MDA miktar sonuçları.	43

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1: Şizofreninin Pozitif Semptomları	7
Tablo 2: Şizofrenide Negatif Semptomlar	7
Tablo 3: Şizofrenide Bilişsel Semptomlar	8
Tablo 4: Şizofreni yatkınlık genleri	10
Tablo 5: Şizofrenide görülen semptomlar ve beyin bölgeleri	12
Tablo 6: Grupların açık alan testi sonuçları	29
Tablo 7: Yeni nesneyi tanıma testi sonuçları	32
Tablo 8: Yükseltilmiş artı labirenti test sonuçları	34
Tablo 9: Yükseltilmiş artı labirent testi sonuçları	36
Tablo 10: Pasif sakınma testi sonuçları.....	38
Tablo 11: Ağrı deneyi sonuçları.....	41
Tablo 12: Hipokampus MDA Miktarları(nmol/g doku)	42

1. ÖZET

Farelerde Ketamin ile Oluşturulan Şizofreni Benzeri Semptomlara Risperidon ile Etil Pirüvatın Kombine Etkileri

Öğrencinin Adı ve Soyadı: Hasan ERİMAN

Danışmanı: Doç. Dr. İlker KELLE

Anabilim Dalı: Tıbbi Farmakoloji

1.1. TÜRKÇE ÖZET

Amaç: Şizofreni sebepleri tam aydınlatılamamış, öğrenme-bellek işlevlerinde gerileme ile karakterize nöropsikiyatrik bir bozukluktur. NMDA reseptör antagonistlerinin deney hayvanlarında şizofreni benzeri semptomlara yol açtığı gösterilmiştir. Bu çalışmadaki amacımız ketamin'in tekrarlanan dozlarında bellek fonksiyonları üzerine etkisinin incelenmesi ve şizofreni tedavisinde kullanılan risperidonun EP'a karşı ve EP ile birarada verildiğinde terapötik anlamda nasıl bir etkileşimin gelişeceğini ortaya koymaktır.

Gereç ve yöntem: Her biri 7-9 hayvandan oluşan gruplara 14 gün boyunca her gün intraperitoneal enjeksiyon uygulandı. **Kontrol:** 0.9% salin çözeltisi, **Ketamin:** 25 mg/kg Ketamin, **Etil Pirüvat:** 50 mg/kg EP, **Risperidon:** 0,2 mg/kg RSP, **Ket + EP:** 25 mg/kg Ket + 50 mg/kg EP, **Ket + RSP:** 25 mg/kg Ket + 0,2 mg/kg RSP, **Ket+ EP + RSP:** 25 mg/kg Ket + 50 mg/kg EP + 0,2 mg/kg RSP

Psikofarmakolojik incelemeler; açık alan, yükseltilmiş artı labirenti ve pasif sakınma test düzenekleriyle gerçekleştirilmiştir. Lipid peroksidasyonları, hipokampus malondialdehit seviyeleri incelenerek değerlendirilmiştir.

Bulgular: Tekrarlanan ketamin uygulamalarına bağlı olarak malondialdehid seviyelerinde anlamlı bir farklılık gözlenmemesine karşın uzaysal bellek ve emosyonel bellek performanslarında anlamlı bir şekilde düşüş gözlenmiştir. Bellek fonksiyonlarındaki bozukluk risperidon, etil piruvat ve bu iki ilacın kombine kullanılmasıyla anlamlı bir şekilde iyileşmiştir.

Sonuç: NMDA antagonizmasına bağlı gelişen öğrenme ve bellek fonksiyonlarındaki bozulmalarda risperidon ile etil piruvatın tek başına ve kombine kullanımlarında terapötik fayda sağlayabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Risperidon, Etil Piruvat, Şizofreni, öğrenme bellek, antioksidan



Combined Effects of Risperidone and Ethyl Pyruvate on Ketamine-Induced Schizophrenia-like Symptoms in Mice

Student's Surname and Name: ERİMAN, Hasan

Adviser of Thesis: KELLE İlker, PhD, Associate Professor

Department: Medical Pharmacology

1.2. ABSTRACT

Objective: The underlying cause of schizophrenia is not fully understood. The disease is a neuropsychiatric disorder characterized by a decline in learning-memory functions. NMDA receptor antagonists have been shown to cause schizophrenia-like symptoms in experimental animals. The aim of this study was to investigate the effect of ketamine on memory functions at repeated doses, and also to show how therapeutic interactions with risperidone, currently used in the treatment of schizophrenia, are administered against EP and when combined with EP.

Materials and Methods: Groups of 7-9 animals each received intraperitoneal injection daily for 14 days. **Control;** 0.9% saline solution, **Ketamine:** 25 mg/kg Ketamine, **Ethyl Pyruvate:** 50 mg/kg EP, **Risperidone:** 0,2 mg/kg RSP, **Ket + EP:** 25 mg/kg Ket + 50 mg/kg EP, **Ket + RSP:** 25 mg/kg Ket + 0,2 mg/kg RSP, **Ket+ EP + RSP:** 25 mg/kg Ket + 50 mg/kg EP + 0,2 mg/kg RSP.

Psychopharmacological examinations were performed by open field, elevated plus maze, and passive avoidance testing. Lipid peroxidations were evaluated by examining the levels of malondialdehyde in the hippocampus.

Results: Although there was no significant difference in malondialdehyde levels due to repeated ketamine applications, there was a significant decrease in spatial and emotional memory performances. Impaired memory functions were significantly improved by the combination of risperidone, ethyl pyruvate and the combination of these two drugs.

Conclusion: It has been concluded that risperidone and ethyl pyruvate alone and in combination may provide therapeutic benefit in impaired learning and memory functions due to NMDA antagonism.

Key Words: Risperidone, Ethyl Pyruvate, Schizophrenia, learning memory, antioxidant



2. GİRİŞ ve AMAÇ

Şizofreni, dünya nüfusunun % 1'ini etkileyen ciddi, kronik bir nöropsikiyatrik bir bozukluktur. Patofizyolojisi tam bilinmemekle beraber genetik faktörlerin, biyolojik ve psikososyal etmenlerle birlikte D vitamini, folik asit gibi vitamin eksikliklerinin yanısıra oksidatif stres ve enflamasyonun hastalığın seyrinde başlıca rolünün olabileceği nörodejeneratif bir hastalıktır (1-3).

Dopaminerjik agonistler ve NMDA reseptör antagonistleri, sırasıyla şizofrenide dopamin ve glutamat modelleri için temel oluşturur. İnsan deneklerde dopaminerjik agonistler, şizofreninin pozitif semptomlarına benzeyen bir psikoz uyandırırken, NMDA-reseptör antagonistleri hem pozitif hem de negatif semptomlar üretir. Sonuç olarak, glutamat modeli, iki modelin en tamamlayıcısı olarak kabul edilebilir. Glutamat sisteminin arızaları nöroplastisiteyi etkiler ve nöronal toksisiteye neden olur. Şizofrenide, glutamatla düzenlenen birçok işlevin bozulduğu gösterilmiştir (4).

Anormal nöronal gelişim, anormal sinaptik plastisite ve nörodejenerasyonun şizofrenide nedensel veya katkıda bulunan faktörler olduğu öne sürülmüştür. Hayvan davranışlarındaki değişiklikler, amfetamin veya NMDA reseptör antagonistlerine (ketamin) cevap olarak, şizofreni modellemek için yaygın olarak kullanılmaktadır (4-6).

Şizofreni tedavisi için klinik olarak kullanılan ilaçlar olan antipsikotikler veya nöroleptikler dopaminerjik antagonistler olarak sınıflandırılır, ancak birçoğu özellikle serotonin 5-HT₂ reseptörleri olmak üzere diğer hedeflere de etki edebilirler. Risperidon; atipik antipsikotikler grubunda yer alan yeni nesil antipsikotik bir ilaçtır (7).

Etil pirüvat (EP), endojen metabolit pirüvatın türevidir ve pirüvattan daha stabil ve güvenli olmasının yanı sıra antioksidan, antiinflamatuvar ve antiapoptotik etkili bir bileşik olarak kabul edilmektedir (8,9). Nöronal hipoglisemiye karşı gerek glukoz gerekse laktat tedavisine göre daha etkin bir koruyuculuk sağlayabilen pirüvat, aynı zamanda mitokondri için doğrudan enerji kaynağı değeri taşımaktadır.

Oksidatif stres ve nöroinflamasyon zemininde gelişen nörodejenerasyon şizofreninin anılan klinik belirtilerine yol açmaktadır. Tüm bu patolojik sürecin hastanın lehine değiştirilebilmesi noktasında antioksidan, antiinflamatuvar ve antiapoptotik özellikleriyle Etil Pirüvat serebral İR, spinal kord yaralanması, epilepsi gibi pek çok nörodejeneratif süreçte etkili olduğu rapor edilmiş; buna karşılık şizofrenide kullanıldığına dair literatürde herhangi bir veriye rastlanmamıştır.

Çalışmamızda, NMDA reseptör antagonizması aracılığıyla oluşturacağımız deneysel şizofreni modelinde gelişecek bellek kusuru ve hiperaktivite bozukluğu gibi şizofreni belirtilerine karşı halihazırda kullanılan risperidonun EP'a karşı ve EP ile birarada verildiğinde terapötik anlamda nasıl bir etkileşimin gelişeceğini ortaya koymaktır.

Bu amaçla şizofreninin yol açtığı davranışsal parametrelere karşı risperidon, etil piruvat ve risperidon-etil piruvat kombinasyonu uygulanarak; deneklerde görülebilecek davranışsal değişimin lokomotor aktivite ile ilişkili olup olmadığı açık alan testi ile, anksiyete kontrolü yükseltilmiş artı labirenti testi ile, öğrenme bellek durumundaki değişiklikler pasif sakinme testi ve yeni nesneyi tanıma testi ile ölçülecek ve ilaçların beyinde oluşan oksidatif hasara karşı koruyucu etkileri biyokimyasal olarak malondialdehit (MDA) düzeyleri ölçülerek incelenecektir

3. GENEL BİLGİLER

3.1. Şizofreni

Şizofreni, dünya nüfusunun % 1'ini etkileyen ciddi, kronik ve yıkıcı bir zihinsel bozukluktur. Pozitif (delüzyonlar, halüsinasyonlar, vb), negatif (sosyal tecrit, apati, vb.) belirtilerin yanı sıra ve bilişsel işlevlerde yitim (ör. muhakeme ve hafıza bozukluğu) ile karakterize, genetik faktörlerin de etyolojisinde rol oynadığı düşünülen nörodejeneratif bir hastalıktır (1-3).

Tablo 1: Şizofreninin Pozitif Semptomları (10).

- Delüzyonlar
- Halüsinasyonlar
- Dil ve iletişimde bozukluk
- Dezorganize konuşma
- Dezorganize davranış
- Katatonik davranış
- Ajitasyon

Tablo 2: Şizofrenide Negatif Semptomlar (10).

- Küntleşmiş duygulanım
- Duygusal geri çekilme
- Zayıf sosyal etkileşim
- Pasiflik
- İlgisiz sosyal Çekilme
- Soyut düşüncede zorlanma
- Spontanlıkta azalma
- Stereotip düşünme
- Aloji: düşünme ve konuşma yaratıcılığında ve akıcılığında kısıtlılık
- Avolusyon: hedefe yönelik davranışlarda başlamada zorlanma
- Anhedoni: Zevk alamama

Tablo 3: Şizofrenide Bilişsel Semptomlar (10).

- Hedef ortaya koyma ve ulaşmada problemler
- Dikkat toplama ve yönlendirmede problemler
- İşlevleri muhakemede problemler
- Performans takibinde problemler
- Seri öğrenme problemleri
- Sözel akıcılıkta azalma
- Problem çözme güçlüğü

Genç yaşlarda başlayan, kişinin içine kapanık, diğer bireylerle iletişimden uzaklaşarak, davranış, duygu ve düşüncelerinde bozulmalara sebebiyet vermektedir (11).

Kronik olarak devam eden bu hastalık, tedaviye geçilmediği takdirde ekonomik, sosyal, ruhsal, mesleki iş kayıplarına yol açarak yeti kayıplarına sebep olmaktadır (12).

3.1.1. Şizofreni tarihçe ve epidemiyolojisi

Şizofreni ile ilgili kaynaklar Hipokrat dönemine dayanmaktadır. Hipokrat kendinden önce ruhani güçlerin neden olduğu akıl hastalığı olarak görülmesinin aksine bedensel bir rahatsızlık olabileceğini ifade etmiştir. Ortaçağ döneminde bu hastaların içine şeytan kaçtığına inanılarak toplumdan dışlanıp işkencelere maruz bırakılmışlardır (13-14).

1853 te Benedict Morel şizofreniyi Dementia Precoce (erken bunama) olarak tanımlamıştır. 1871 de Hacker davranışlar üzerinden hebefreniyi, Kahlbaum 1874 de katatonik belirtileri ifade etmiştir. Ancak bugünkü kullanımıyla şizofreni terimini 1911 yılında Eugen Bleuler önermiştir (15).

Şizofreni, yetişkin popülasyonda yaklaşık % 1 prevalansı olan, dünya çapında yaygın bir nöropsikiyatrik bozukluktur ve 1000'de 0,2 yıllık ortalama ile insidans oranı 1000 kişi başına 0,04-0,58 arasında değişmektedir (16-17).

Erkekler ve kadınlarda hastalığın görülme sıklığında herhangi bir fark olmadığı düşünülmeye karşın, erkeklerde görülme sıklığının fazla olduğu ve erkeklerde 15-25, kadınlarda ise 25-35 yaşları arasında en sık ortaya çıktığı

görülmektedir. Ayrıca kadınlarda hastalığın seyri erkeklere göre daha iyi olmaktadır (18).

Çalışmalara göre ebeveynlerden herhangi birinin hasta olması durumunda çocukta şizofreni hastalığının çıkma riski %12,5-13,8 olarak belirtilirken, anne ve baba hasta ise bu oranın %35-46 lara çıktığı görülmüştür. Ebeveynlerde hastalık yokken kardeşte hastalık varsa şizofreni riski %6,7-8,2 olduğu saptanmıştır (19). Tek yumurta ikizlerinde hastalığın ortaya çıkma oranı %31-78, aynı cins çift yumurta ikizlerinde ise oran %12-28 olarak bulunmuştur. Bu oranlar şizofrenin %41-90 genetik olabileceğini göstermektedir (20).

Şizofreni ayrıca sosyoekonomik durum düşüklüğünde, stresli bir yaşamda, kış aylarında veya ilkbaharın başlarında doğanlarda, bekarlarda, gebeliğin ikinci üç aylık periyodunda viral enfeksiyon geçirenlerde, göç hikayesi olanlarda ve doğum komplikasyonu öyküsü olanlarda daha sık görülmüştür (21).

3.1.2. Şizofreni Etiyolojisi

Altında yatan sebeplere bakıldığında şizofreni multifaktöriyel bir hastalıktır (22). Hastalıkla ilgili birçok hipotezden bahsedilmektedir, bu hipotezlerden öne çıkanlar epigenetik faktörler ve genetik yatkınlıktır (23).

Yapılan bazı çalışmalar şizofreninin gebelik ve doğum komplikasyonları, nörogelişimsel, nörodejeneratif, genetik, biyokimyasal ve psikososyal yönlerine eğilmektedir (24).

3.1.2.1. Şizofreni ve stres

Şizofrenide stres modeli çevresel, biyolojik ve psikososyal faktörlerin birbiriyle etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır. Şizofreniye olan yatkınlık travma, psikososyal stres (aile, iş ortamı) ve çeşitli madde kullanımlarına bağlı olarak şekillenmektedir (21).

Stresli bir yaşamın şizofreni gelişme riskini 2 katına çıkardığı öne sürülmektedir. Yükselen kortizol seviyesi hipotalamo pitüiter aks (HPA) üzerinden dopamin seviyesini etkilemektedir (25).

3.1.2.2. Şizofreni ve genetik

Yapılan çalışmalarda genetik yatkınlık sadece tek gen üzerinden şizofreninin açıklanamayacağını, risk derecesinin ortak gen fazlalığıyla beraber artmaktadır (26,27).

Yapılan çalışmalarda disbindin, COMT, DAOA geni, nöregülin, ErbB4, DISC-1, RSG4, ve MTHFR genlerindeki mutasyonların şizofreni hastalarında yaygın görüldüğü ortaya konmuştur. Ancak bu mutasyon çeşitleri sağlıklı insanlarda da görülebilmektedir (10,26). Yani aslında bu mutasyonların var olması hastalığın ortaya çıkacağını kesin olarak göstermemekle beraber hastalığa yatkınlığı artırdığı söylenebilir.

CHRNA7 (alfa-7 nöronal nikotinikasetil kolin reseptör) de subunit gen varyantlarının fazla oluşu işitsel halusünasyonlarla ilişkilendirilmektedir (28).

Tablo 4: Şizofreni yatkınlık genleri (10)

- Disbindin (dystrobrevin binding protein 1 ya da DTNBP1)
- Disc-1 (Şizofrenide bozulmuş 1 – disrupted schizophrenia 1)
- DAOA geni (D-amino asit oksidaz aktivatör)
- DAAO geni (D-amino asit oksidaz)
- RSG4 gen (G protein sinyal 4 dengeleyici)
- KOMT geni (Katekol-o-metil transferaz)
- CHRNA7 geni (alfa-7 nikotinik kolinerjik reseptör)
- GAD 1 geni (glutamik asit dekarboksilaz 1)
- BDNF geni (Beyin Kaynaklı nörotrofik faktör)
- MAO-A geni (monoaminoksidaz A)
- Nöregülin (NRG-1)
- GRM3 (mGluR3)
- PPP3CC
- PRODH2
- AKT1
- ERBB4
- FEZ1
- MUTED
- MRDS1 (OFCC1)
- Kalsiyon

- Spinofilin
- Tirozin Hidroksilaz
- Dopamin-D2 reseptörü geni (D2R)
- Dopamin-D3 reseptörü geni (D3R)

3.1.2.3. Şizofreni ve inflamatuvar faktörler

Çok sayıda veri şizofreni patofizyolojisinde inflamatuvar bir hipotezi desteklemektedir. Plazma, serum, beyin omurilik sıvısı (BOS) veya şizofreni hastalarının ölüm sonrası beyin dokusunda proinflamatuvar sitokin profili gösterilmiş, COX (siklooksijenaz) aktivitesinde artış ve COX-2 enziminin ana ürünü prostagladin E2 (PGE2) plazmada yüksek seviyede bulunmuştur (29-31).

Çevresel etkilerden dolayı beyinde mikrovasküler sistemde oluşan hasarlara cevap olarak gelişen inflamatuvar tepkiler santral sinir sisteminde metabolik anormalliklere sebebiyet verebileceği düşünülmektedir (32).

Annede oluşan enfeksiyonlara bağlı olarak ortaya çıkan sitokin artışları beyinde anormal hücre gelişimlerini takiben beyin hasarına sebebiyet verebilmektedir (33).

Yapılan bir çalışmada yüksek seviyede interlokin (IL)-8 fetüste anormal nöroanatomik yapıların oluşmasına neden olabileceğini, diğer bir çalışmada ise yine IL-8 düzeyindeki artış çocukta şizofreni gelişmesinde bir risk faktörü olabileceğini göstermiştir (34,35).

Şizofreni hastalarında azalmış uzun zincirli ω -3 ve ω -6 çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA'ların) bulgularına dayanarak, disfonksiyonel yağ asidi metabolizmasının hastalığın etiyojisinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. PUFA'ların terapötik etkileri, hücre zarlarına dahil edilmelerini takiben değiştirilmiş membran akışkanlığı ve reseptör tepkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. ω -3 Çoklu doymamış yağ asitleri, her ikisi de, reseptör-bağlı arakidonik asit salınımının modülasyonu yoluyla şizofreni patofizyolojisi ile ilişkili olan dopaminerjik ve serotonerjik sistemlerle etkileşime girebilir (36).

Şizofrenide glutasyon düzeyinin düşük olabileceğini ve ω -3 olan eikosapentaenoik asit (EPA)'ın glutasyon düzeyini artırarak eksitotoksisite ve oksidatif strese koruduğunu gösteren veriler vardır (36-39).

3.1.2.4. Şizofreni beyin bölgeleri ve yapısal bozuklukları

Şizofrenide görülen semptomların, beynin farklı alanları tarafından kontrol edildiği varsayılmaktadır. Bu semptomların ortaya çıkışı ilgili beyin bölgelerindeki işlev bozuklarından kaynaklanmaktadır (10).

Tablo 5: Şizofrenide görülen semptomlar ve beyin bölgeleri (10)

Semptomlar	Beyin bölgeleri
Pozitif semptomlar	Mezolimik yolak
Negatif semptomlar	Mezokortikal yolak/Prefrental Korteks/Nükleus Akumbens
Bilişsel semptomlar	Dorsolateral Prefrontal Korteks
Agresif semptomlar	Orbitofrontal Korteks/ Amigdala
Afektif semptomlar	Ventromedial Prefrontal Korteks

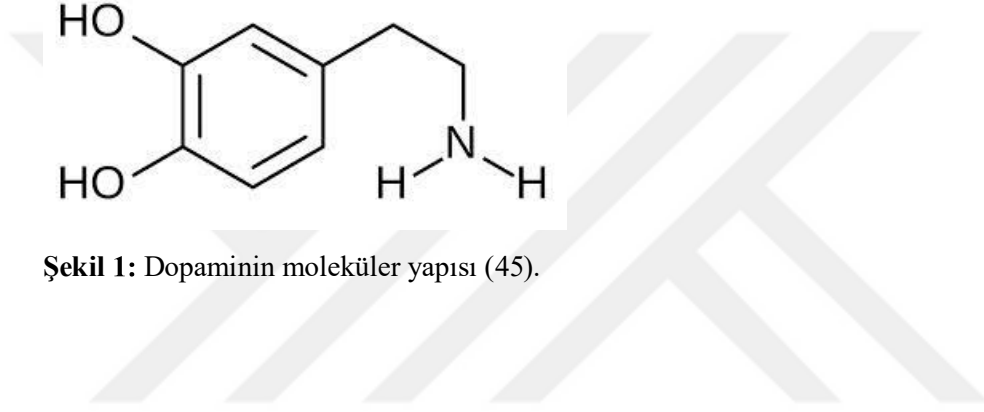
Şizofrenili bireylerde postmortem yapılan çalışmalar, hastalık durumunda beyinde çeşitli değişiklikler olduğuna işaret etmektedir. Ayrıca, hipokampusta yapısal değişiklikler, talamus, prefrontal korteks, lateral temporal korteks ve medial temporal yapılarda hacimsel azalma, ventriküllerde genişleme ve normal bireylere göre beyin ağırlığında azalmalar olduğu tespit edilmiştir (40-42).

3.1.2.5. Şizofreni ve nörotransmitter maddeler

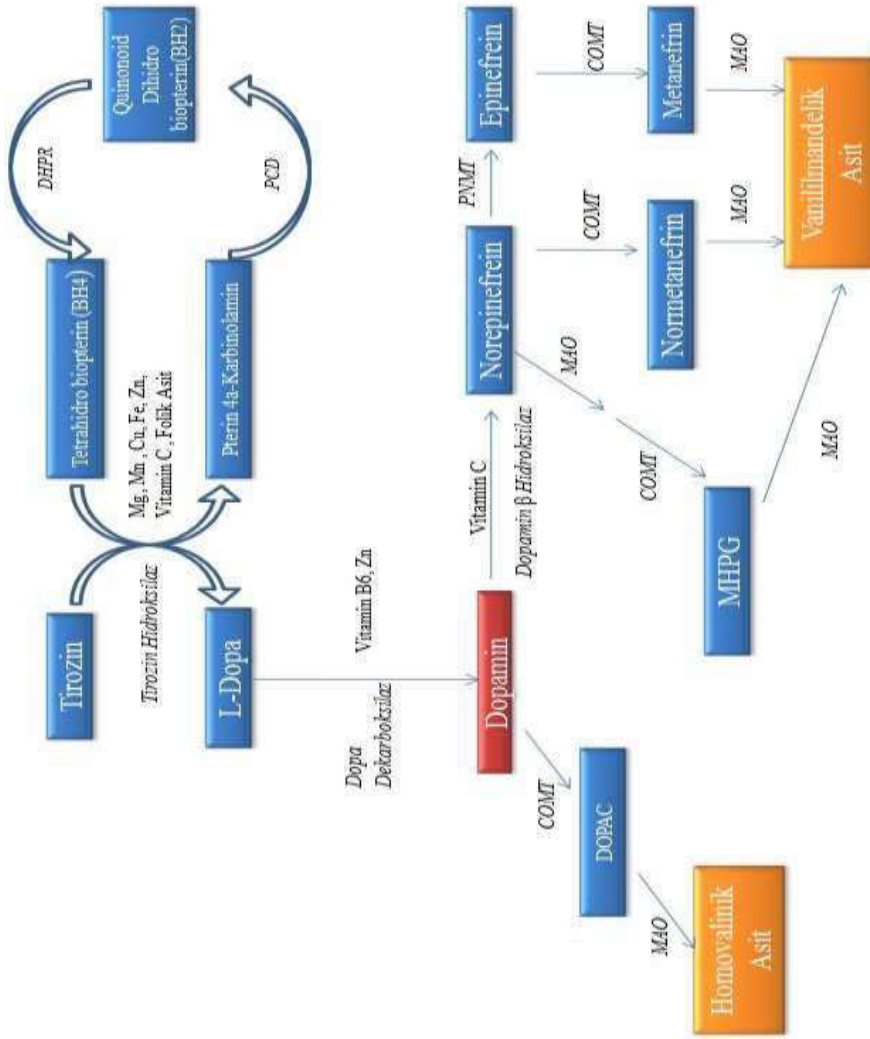
Şizofrenin fizyopatolojik sebepleriyle beraber tedavisi göz önüne alındığında birden fazla nörotransmitter sistemden bahsedilmektedir. Bu nörotransmitter sistemlerin temel maddeleri dopamin, serotonin, asetilkolin, gaba(gama amino bütirik asit) ve glutamattır. Nörotransmitter sistemlerdeki çeşitli bozukluk ve aksaklıklar görülmektedir. Olası bozukluklar nörotransmitter maddenin sentezi, depolanması, geri alımı, yıkılması, presinaptik ve postsinaptik reseptör etkileşimleri sırasında görülen aksaklıklar olarak ifade edilebilir (43).

3.1.2.5.1. Dopamin

Dopamin, santral sinir sisteminde yaygın bulunan insan vücudunda nörotransmitter ve hormon olarak işlev gören bir katekolamin türevidir (45-47). Tirozinden hareketle tirozin hidroksilaz enzimiyle sentezlenmektedir ve bu reaksiyon sentezin hız kısıtlayıcı basamağıdır. Nöronlar tarafından geri alınamayan dopamin monoaminooksidaz (MAO) ve katekol-O-metil transferaz (KOMT) enzimleri tarafından primer metaboliti olan homovalinik(HVA) asite dönüştürülür. Dopaminin sentez aşamaları şekil 2’de gösterilmiştir (48-49). Dopaminin moleküler yapısı şekil 1’ de gösterilmiştir.



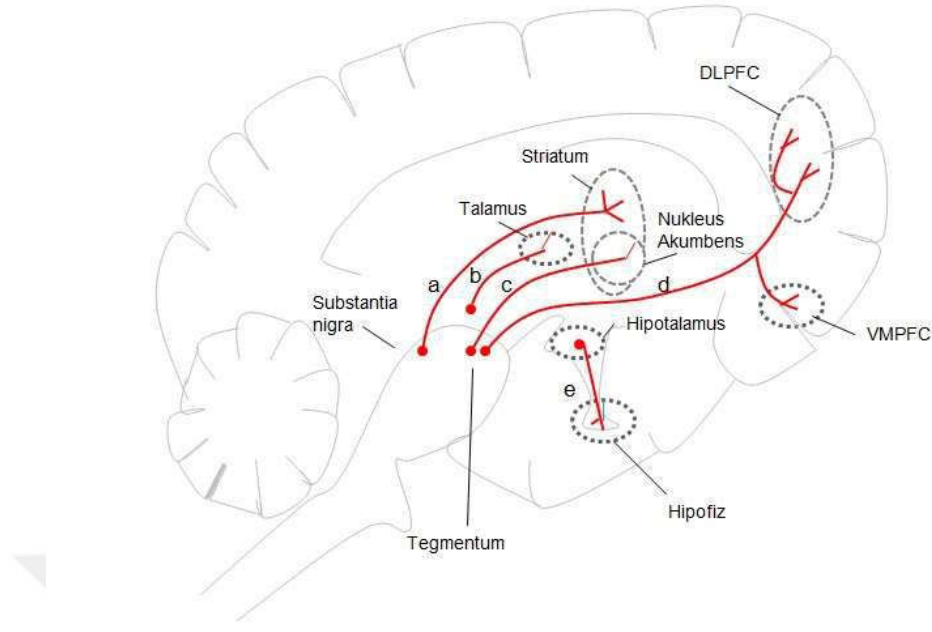
Şekil 1: Dopaminin moleküler yapısı (45).



Kısaltmalar: COMT= Katékolamin O-Metil Transferaz, DHPR= Dihidro Pteridin Redüktaz, DOPAC= Dihidroksifenil Asetik Asit, MAO= Mono Amino Oksidaz, MHPG= 3-Metoksi-4-Hidroksifenil glükol, PCD=Pterin Karbinolamin Dehidrataz, PNMT= Fenil Etonalamin N-Metil Transferaz

Şekil 2: Katekolaminlerin Sentezi (50).

Dopamin beyinde çok önemli görevler üstlenmektedir. Bu görevleri Nigrostriatal yolak; motor hareketlerde, Talamik Yolak; uyku uyanıklık devresinde, Mezolimbik yolak; haz duyguları, ödül ve istek durumlarında, Mezokortikal yolak; çalışma belleği ve Tuberoinfundibular yolak ise proklaktin düzeyin kontrolünde rol almaktadır. Şizofrenide görülen pozitif ve negatif semptomlar bu yollardaki aksaklıklardan kaynaklanmaktadır (43,51). Bu yollar şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3: Dopaminerjik Yolaklar (50). a) Nigrostriatal yolak, b) talamik yolak, c) Mezolimjik yolak, d) Mezokortikal yolak, e) Tuberoinfundibular yolak.

Kısaltmalar: DLPFK: Dorsolateral Prefrontal Korteks, VMPKF: Ventromediyal Prefrontal Korteks

Temelde D1 benzeri (D1,D5) ve D2 benzeri (D2, D3, D4) olmak üzere iki tip dopamin reseptörü vardır.

Şizofrenide dopamin ile ilgili hipotezler çok eskilere dayanmaktadır. Birçok gözleme dayanarak amfetamin ve kokain gibi dopaminerjik aktiviteyi artıran ilaçların şizofreni benzeri tabloya yol açması ve şizofreni hastalarında görülen tabloyu alevlendirmesi ve dopamin antagonisti ilaçların şizofreni semptomlarını geriletmesi bu hipotezi destekleyen en önemli noktalardır (13,18,46).

D1 benzeri (D1,D5) reseptörlerde fonksiyon bozuklukları ve uyarının azalması görülürken D2 benzeri (D2, D3, D4) reseptörlerde ise aşırı uyarılma ve duyarlılık artışı gözlemlenmektedir (52).

Kötü seyirli şizofreni hastalarının beyin omurilik sıvılarında dopamin metaboliti HVA'nın düşük olduğu ve akut dönemlerde arttığı belirtilmiştir (53).

Nöroleptik ilaçlar mezolimjik ve mezokortikal yolaklarda bulunan dopaminerjik reseptörler üzerinden etkilerini göstermektedirler. Nigrostriatal yolakta gerçekleşen dopamin antagonizması ekstrapiramidal yan etkilere ve

tuberoinfundibuler yolakta gerçekleşen antagonizma ise prolaktin salınmasında artış oluşmasıyla kendini gösteren yan etkilere neden olmaktadır (18).

Şizofreni hastalarında görülen agresif ve saldırgan tutumun mezolimbik yolakta görülen dopamin hiperaktivitesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (54-55). Yani genel olarak dopamin döngüsünde görülen yavaşlama ve düzensizlikler şizofrenin altında yatan sebepler olarak görülmektedir. Yavaşlama temelde dopaminin az salınmasından, düzensizlikler ise feed back mekanizmasındaki aksaklıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir (56,57).

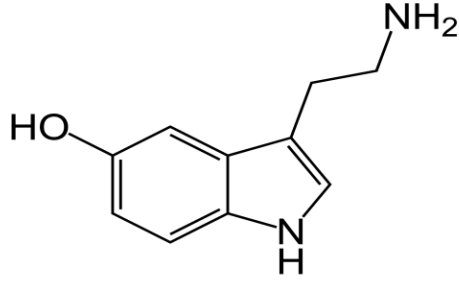
3.1.2.5.2. Serotonin

İki aşamalı olarak esansiyel aminoasit olan triptofandan üretilir. İlk adımda, triptofan hız sınırlayıcı enzim triptofan hidroksilaz tarafından 5-hidroksitriptofana (5-HTP) dönüştürülür. ara ürün 5-HTP, aromatik asit dekarboksilaz (AADC) ile serotonine (5-HT) dönüştürülür (59). Serotoninin moleküler yapısı şekil 4'te gösterilmiştir.

Rafe nükleusun yoğun bulunan serotonin, korteks ve subkortikal bölgelere aksonlarla ulaşmaktadır (60). Farklı reseptör etkinlikleri ve beyindeki dağılımları göz önünde bulundurulunca özellikle serebral korteksin bazı bölümlerinde görülen serotonin artışının şizofreninin fizyopatolojisinde rol alabileceği düşünülmektedir (61). İlk olarak serotonin şizofrenide rolünün olabileceğini gösteren olay liserjik asit dietilamid (LSD)'in şizofrenidekine benzer bir şekilde halüsinojenik etki göstermesi ve şizofrenili bireylerde belirtilerin alevlenmesine yol açtığı ifade edilmektedir (62).

Kortikal bölgede bulunan ve şizofreni patofizyolojisinde rolü olduğu varsayılan serotonerjik reseptör 5-HT_{2A} nın aktive olmasıyla dopamin ve noradrenalin salınmasında azalmalar olduğu belirtilmektedir. Olası bir 5-HT_{2A} blokajının bu disinhibisyonu ortadan kaldıracağı düşünülmektedir (61,63,64).

Günümüzde kullanılan 5-HT_{2A} reseptör antagonistleri negatif semptomlara daha iyi etki etmekle beraber daha az ekstrapiramidal yan etkilere sebep olmaktadır (65).



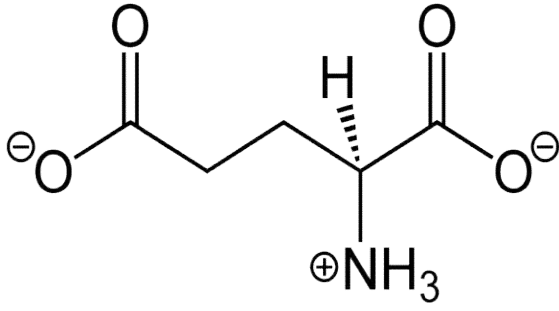
Şekil 4: Serotoninin moleküler yapısı (58).

3.1.2.5.3. Glutamat

Glutamat, merkezi sinir sistemindeki başlıca uyarıcı nörotransmitterdir. Presinaptik alanda glutaminaz enzimi yardımıyla glutaminden sentezlenir. Veziküler glutamat taşıyıcı (VGluT) aracılığıyla, sinaptik veziküllerde depolanır ve salınır. Salınımdan sonra sinaptik boşlukta kalan Glutamat, uyarıcı amino asit taşıyıcıları (EAAT) ile sinaptik yarıktan elimine edilerek glial hücrelere alınmaktadır. Hücrelere alınan glutamat glutamin sentetaz ile glutamine dönüştürülür (67,68). Glutamatın moleküler yapısı şekil 5'te gösterilmiştir.

Glutamat reseptörlerinin *N*-metil-d-aspartat (NMDA) alt tiplerinin fensiklidin (PCP), ketamin ve diğer antagonistlerinin, şizofreni benzeri, pozitif, negatif ve bilişsel semptomları indüklediği bilinmektedir. Benzer şekilde, şizofreni deneklerinde NMDA reseptörü antagonisti uygulaması, uzun süre bu semptomları şiddetlendirir. Bu gözlemler, şizofrenide glutamat hipotezinin temelini oluşturmuştur; bu genel olarak glutamaterjik nörotransmisyon fonksiyon bozukluğunun şizofreni etiolojisinde rol oynayabileceğini göstermektedir (67).

Dopaminerjik sistemde oluşan işlev bozuklukları, NMDA üzerinden glutamaterjik sistemde fonksiyonel düşüklüğe sebep olduğu ve bunun şizofreni oluşum mekanizmasında rol aldığı ifade edilmektedir (69).



Şekil 5: Glutamatın moleküler yapısı (66).

3.1.2.5.4. Gama amino bütirik asit

Hayvan modellerinden ve postmortem çalışmalardan elde edilen veriler, şizofreninin beyin GABAerjik işlev bozukluğu ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Beyindeki ana inhibitör olan GABA, glutamat dekarboksilaz (GAD65 ve GAD67) tarafından sentezlenmektedir. GAD67 tüm GABA'nın üretiminin %90'ından sorumludur. Postmortem şizofrenili hastalarda yapılan çalışmalarda GAD67'de azalma olduğu ifade edilmektedir. Ayrıca GABA-A reseptörlerinde artış ve taşıyıcılarında azalmalar olduğu da belirtilmiştir(70,71).

3.1.2.6. Endokannabinoid sistem

Endokannabinoid sistemin hiperaktivasyonundan dolayı dopaminerjik ve glutamaterjik sistemlerde denge sorunları ortaya çıkmaktadır (72). Şizofreni hastalarının bos, kan gibi vücut sıvılarında endokannabinoidlerin arttığı, ölümardı çalışmalarda da CB1 reseptörlerinin düzeyinde artış olduğu ifade edilmektedir (73,74).

3.1.2.7. Nörogelişimsel hipotez

Genetik ve çevresel faktörlerin etkilerinden dolayı beyindeki nörogenez, hücre çoğalması, hücre göçü, apoptoz oluşumu, sinaptogenez ve nöronal devrelerin oluşum aşamaları olumsuz etkilenerek beyin gelişiminde sorunlar ortaya çıkmaktadır. Bu tesirlerin sonucunda beyinde nöronal devrelerde görülebilecek aksaklıklar ve sinyal iletiminin disfonksiyonel durumları şizofrenik belirtilerin ortaya çıkmasına neden olabilir. Erken beyin gelişimi döneminde oluşan akuadukt daralması, araknoid ve septal kistler, korpus kallozum genişlemesi, normal beyin asimetrisinin tersine dönmesi gibi yapısal anomaliler şizofreni hastalarında daha sık

görülmektedir. Şizofreni hastalarında yapılan postmortem çalışmalar kortikal hücrelerin dizilimlerinde ve dağılımlarında anomaliler olduğu belirtilmiştir.

Ergenlik döneminde görülen sinaptik budamanın belli bir eşiği geçmesi durumunda psikoza sebep olacağı düşünülmektedir (40,75).

3.1.2.8. Nörodejeneratif teori

Nörodejeneratif hastalıklarda görülen bazı özelliklerin şizofrenide de bulunduğu ifade edilmektedir. Hastalığın başlangıcından itibaren tedavisiz geçen zamanın uzunluğu hastalığın kötü gidişatını artırdığı bildirilmektedir. Tedavi edilmeyen hastalarda kognitif kayıplar artmaktadır. Bunun sonucunda bir dejenerasyonun olduğu ve antipsikotik ilaçlarla tedavi edildiğinde kısmide olsa düzelmelerin olduğu düşünülmektedir (40,76).

Nörodejenerasyona neden olduğu düşünülen fizyopatolojik süreçlerde; NMDA reseptörlerinin işlevlerinin azlığı ve ekzitotoksikite, piramidal nöronların gama aminobutirik asit (GABA) interferonları tarafından inhibisyonunda azalma, dopamin aracılığı ile nörokimyasal duyarlılıkta artış, membran fosfolipid yapısı ve metabolizmasında bozukluk, antioksidan düzeneklerde bozukluğa bağlı oksijen radikallerinde artış gibi mekanizmalar yer almaktadır (40,76).

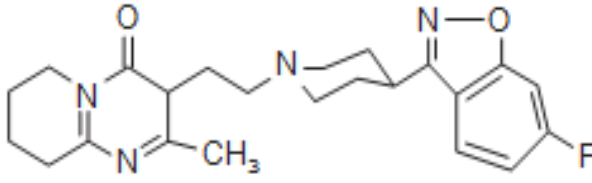
3.2. Antipsikotik İlaçlar

Geleneksel antipsikotik ilaçlar, 1950'lerde yaygın olarak kullanılmaya başlandı ve o zamandan beri şizofreni için ilaç tedavisinin temelini oluşturdu. Her ne kadar bu ilaçlar gerçekten bir devrim olsa da, erken iyileşme konusunda ilk vaatlerini yerine getirmediler. Gelişmelere devam eden ilgiler, 1960'ların başlarında klozapin formülasyonuna yol açtı; bu da bir dizi yeni atipik antipsikotik ilacın önünü açtı. Bu farklı gruplandırmanın 'atipik' olduğu söyleniyor, çünkü daha eski nesil ilaçlarla aynı derecede hareket bozukluklarına neden olmadıkları görülüyordu (77).

Bu yeni ilaç serisi, 1990'lı yılların başında piyasada ortaya çıktı ve risperidon ilklerinden biri oldu. Başlangıçta, risperidon plasebo ve daha sonra eski nesil antipsikotik ilaçlarla, özellikle haloperidolle karşılaştırıldı. Daha yakın zamanlarda, risperidon, diğer yeni antipsikotik ilaçlar bir "standart atipik" ile karşılaştırıldığında kontrol bileşiği olarak kullanılmıştır(77,78).

3.2.1. Risperidon

Risperidon, bir benzisoksazol türevidir. Risperidonun kimyasal tanımı; 3- (2-[4- (6-floro-1,2-benzisoksazol-3-il) -1-piperidinil] etil) -6,7,8,9-tetrahidro-2-metil -4H-pirido [1,2] pirimidin-4-on. Risperidonun moleküler formülü, C₂₃H₂₇FN₄O₂'dir (şekil 6) ve moleküler ağırlığı 410.49'dur (79). Şekil 6'da risperidonun moleküler yapısı gösterilmiştir.



Şekil 6: Risperidonun moleküler yapısı (79).

3.2.1.1. Farmakodinamik özellikleri

Serotonin 5-HT₂ ve dopamin D₂ reseptörlerine yüksek bir afinite gösterir. Risperidonun D₂ reseptörleri için afinitesi yaklaşık olarak haloperidolün üçte biri. 5-HT_{2A} antagonizması önemli ölçüde D₂ antagonizminden daha güçlüdür. Ek olarak, α-1 ve histamin reseptörleri belirli bir dereceye kadar bloke edilir. Antikolinergik etkileri neredeyse hiç yoktur (80-82).

Sağlıklı gönüllülerde pozitron emisyon tomografisi (PET), risperidonun, frontal kortekste serotonin 5-HT₂ reseptörlerinin ~% 60'ını ve striatumdaki tek bir subterapötik dozdan (1 mg) sonra, striatumdaki dopamin D₂ reseptörlerinin ~% 50'sini işgal ettiğini göstermiştir (81,83).

Şizofreni hastalarında yapılan bir başka D₂ PET reseptörü bağlanma çalışması, risperidon 2 mg ile, bağlanma alanlarının % 66'sının işgal edildiğini ve sırasıyla 4 ve 6 mg da, % 73 ve 79'un işgal edildiğini göstermiştir (84).

3.2.1.2. Farmakokinetik özellikleri

Ağızdan 1 - 2 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşılır. Risperidon kısmen antipsikotik etkileri olan 9-hidroksi-risperidona metabolize edilir. Eliminasyon yarı ömrü risperidon için 3 saat ve 9-hidroksi-risperidon için 24 saattir.

Risperidonun biyoyararlanımı % 66'dır; aktif fraksiyonun biyoyararlanımı % 108'dir (79).

3.2.1.3. Etkileşimleri

Birkaç ilaç potansiyel olarak metabolizmasını engelleyebilir. Çünkü CYP2D6 ya da CYP3A4 e bağlanmak için yarışmalar (85,86). *invivo* yapılan çalışmalarda hastalara uygulanan yardımcı tedavi ilaçları tioridazin, amitriptilin, desipramin, tietilperazin veya metoprolol gibi CYP2D6 enziminin substratları risperidonun yavaş metabolizörü gibi davranırlar (81,86).

Sitokrom P450 enzimlerinin inhibitörleri serum risperidon seviyesinin artmasına (örneğin, çeşitli antidepresanlar) sitokrom P450 enziminin indükleyicileri serum seviyelerinin azalmasına neden olabilir (örneğin karbamazepin) (87,88).

3.3. Etil piruvat

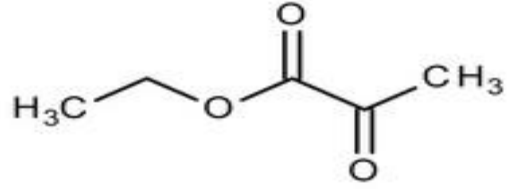
2-okso-propionik asidin anyonik formu olan piruvat, trikarboksilik asit (TCA) döngüsünün başlangıç substratı ve glikolizin son ürünü olarak ara metabolizmalarda görev almaktadır. Hücrelerde reaktif oksijen türlerinin (ROS) endojen temizleyicisi rolünün olduğu da ifade edilmektedir. (90)

Yapılan bazı çalışmalarda piruvat ile tedavinin hayvan modellerinde organ hasarını veya işlev bozukluğunu iyileşmeler sağladığı ortaya konulmuştur. Bu umut verici sonuçlara rağmen piruvatın zayıf bir stabiliteye sahip olması nedeniyle kullanımını sınırlanmıştır (90).

Stabilite sorunlarına karşın günümüzde pirüvik asit ve etil alkolün esterleşmesiyle oluşan etil piruvat etkinliğini kaybetmeksizin ve herhangi bir bozulmaya uğramadan deney hayvanlarında kullanılabileceği ifade edilmektedir (91).

Etil Piruvatın antiinflamatuvar özelliği sayesinde güçlü bir koruyucu ve tedavi edici etkisinin olduğu düşünülmektedir. Bu etkisi sayesinde hipokampal nöronların ölümünü azalttığı gösterilmiştir. Pro inflamatuvar sitokinlerin down regülasyonu, apoptozisin inhibisyonu ya da uyarılmasında, hücre ve doku redoks

aracılı hasara karşı etkili olduğu bulunmuştur (92-94). Şekil 7’de etil piruvatın moleküler yapısı gösterilmiştir.



Şekil 7: Etil Piruvatın moleküler yapısı (89).

4. GEREÇ ve YÖNTEM

4.1. Gereç

4.1.1. Kullanılan araç ve gereçler

- Yükseltilmiş Artı Labirenti Test Düzenegi (MAY EPM01-M)
- Pasif Sakınma Test Düzenegi (MAY-PA 1014-M)
- Açık Alan Test Düzenegi (MAY OP-M)
- Hassas terazi (Sartorius BP 1215)
- Homojenizator (Fisher Scientific Model FB50)
- Santrifüj Cihazı (Thermo MicroCL 17R)
- UV Spektrofotometre (UV-1205 Shimadzu)
- Cerrahi alet seti
- Bilgisayar
- Ethovision-XT 11 (Noldus, Netherlands) bilgisayar programı
- SPSS 24.0 bilgisayar programı

4.1.2. Kullanılan deney hayvanları

Dicle Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (DÜHADEK, 2019-2)'ndan çıkan etik onay çerçevesinde Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Uygulama ve Araştırma Merkezi (DÜSAM)'nden temin edilen Ortalama 30-45 gram ağırlığında erkek BALB/c fare kullanıldı. Hayvanlar sabit oda sıcaklığında (22±2 °C) ve standart laboratuvar koşullarında (12-saat aydınlık/karanlık siklus, aydınlık başlangıç 07:00 p.m.), su ve yeme rahatça erişimi sağlanan kafeslerde barındırıldı.

4.1.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler

- Ketamin (Merck)
- Etil Piruvat(Sigma Aldrich)
- Risperidon (Sigma Aldrich)

4.2. Yöntem

Çalışmamızda kullanılan ilaçlar %0.9 salin içinde çözündürülüp 0.1 ml/10 gram olarak intraperitoneal enjekte edildi.

Çalışmamız her biri 7-9 hayvandan oluşan 7 grupla yapıldı.

Grup 1: Kontrol grubu; 14 gün boyunca günde 0,1 ml 0.9% salin çözeltisi i.p. enjeksiyon uygulandı.

Grup 2: Ketamin grubu; 14 gün boyunca günde 25 mg/kg Ketamin i.p. enjeksiyon uygulandı

Grup 3: Etil Pirüvat grubu; 14 gün boyunca günde 50 mg/kg EP i.p. enjeksiyon uygulandı.

Grup 4: Risperidon grubu; 14 gün boyunca günde 0,2 mg/kg RSP i.p. enjeksiyon uygulandı

Grup 5: Ketamin + EP grubu; 14 gün boyunca günde 25 mg/kg Ketamin i.p. + 50 mg/kg EP i.p. enjeksiyon uygulandı.

Grup 6: Ketamin + RSP grubu; 14 gün boyunca günde 25 mg/kg Ketamin i.p. + 0,2 mg/kg RSP i.p. enjeksiyon uygulandı.

Grup 7: Ketamin + EP + RSP grubu; 14 gün boyunca günde 25 mg/kg Ketamin i.p. + 50 mg/kg EP i.p. + 0,2 mg/kg RSP i.p. enjeksiyon uygulandı

On dört günlük enjeksiyonu takiben 15. gün deneklere DÜSAM'da bulunan Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD Psikofarmakoloji Laboratuvarında gözlemsel davranış testleri uygulandı.

Bu testler; anksiyete düzeyi tayini için Elevated Plus Maze (yükseltilmiş artı labirenti), öğrenme ve bellek fonksiyonları tayini için Novel Object Recognition(yeni nesneyi tanıma) testi ile Passive Avoidance (Pasif sakınma) testi, lokomotor aktivite tayini için Open Field (Açık alan) testi ve Ağrı düzeyi tayini (Hot plate testi) uygulandı.

Deney protokolü biten denekler eter anestezi altında servikal dekapitasyonla kurban edildi. Beyin dokuları izole edilerek -80 derecede saklandı. Beyinden alınan kesitlerde hipokampus bölgesi çıkarılarak tiyobarbitirik asit (TBA) yöntemiyle spektrofotometrik olarak MDA miktar tayini yapıldı.

4.2.1. Psikofarmakolojik testler

4.2.1.1. Açık alan testi

1934 yılında hall ve arkadaşları deneklerin duygusal durumlarını ölçmek daire şeklinde olan düzeneği tanımlamışlardır (95). Soubrie ise 1971 de kare şeklindeki düzeneği geliştirmiştir (96).

Deneklere uygulanacak olan herhangi bir işlemin öncesinde veya sonrasında oluşabilecek değişiklikleri tespit etmek, bununla beraber anksiyetede gelişen emosyonel durum ve lokomotor aktiviteyi saptamak için kullanılan bir testtir (97-100). Locomotor aktivite 5 dakikalık süre boyunca sadece üstü açık olan düzenekte sınırlanan merkez bölge ve çevresine giriş –çıkış sayıları ile bu alanlarda bulunma sürelerinin ölçümleriyle değerlendirilir (101).

Açık alan testinde; 42x42 boyutlarında, 30 cm yüksekliğinde duvarlarla çevrili ve bütün yüzeyleri siyah renkli kare şeklinde bir düzenek kullanılmıştır. Her bir denek düzeneğin merkezine yerleştirilerek 5 dakika boyunca kamera ile takip edilip video kaydı alınır. Testin bitiminde denek düzenekten çıkarılarak kafesine konulup sonraki deney için düzenek temizlenir. Elde edilen veriler EthoVision XT 11 sistemi ile incelenerek değerlendirilir.

4.2.1.2. Yeni nesneyi tanıma testi

Yeni Nesne Tanıma testi, kemirgenlerin tanıdık olanlarla karşılaştırıldığında yeni bir nesneyi keşfetmek için daha fazla zaman harcamaya eğilimli olmaları prensibine dayanmaktadır (102). Bu test sırasında, hayvan ilk tanıma seansı sırasında bir nesneye maruz kalır. İkinci seansta, hayvan yeni bir nesneyle birlikte aynı bilinen nesneye maruz bırakılır. Hayvanın ilk nesneyi hatırlaması ve yeni nesneyi keşfetmek için daha fazla zaman harcaması beklenir. Bu test iki aşamalı olarak yapılmıştır.

İlk aşamada hayvan açık alan testindeki düzeneğe aynı fiziksel özelliklere sahip iki obje konulmuştur. Daha sonra deney hayvanı düzeneğin merkezine bırakılarak 5 dakika boyunca kamera ile takip edilerek video kaydı alınır. deney süresi bitiminde hayvan düzenekten alınarak kafesine konulur ve düzenek sonraki deney için temizlenir.

İkinci aşamada ilk deneye giren hayvan 1 saat sonra düzenekte bulunan objelerden bir tanesinin yerine farklı bir obje konularak tekrardan düzeneğe bırakılarak hayvanın 5 dakikalık süre boyunca yeni bırakılan objeye olan ilgisini ölçmek için tekrar kamera ile takip edilip kayıt altına alınır. Bu iki aşamanın verileri EthoVision XT 11 sistemi ile incelenerek değerlendirilir. Ratio indeksleri(RI) hesaplanır.

RI; (2. testte yabancı objeyi tanımak için harcanan süre/Yabancı + Tanıdık objeyi tanımak için harcanan süreler x100) formülü ile hesaplanmıştır.

4.2.1.3. Yükseltilmiş artı labirent testi

File ve arkadaşları 1985 te anksiyolitik ve anksiyojenik ilaçların etkilerini tanımlamak için yükseltilmiş artı labirenti testini tanımlamıştır (103). Boyutları kullanılan hayvan türüne bağlı olarak değişmekle beraber yerden belirli bir yükseklikte, iki kolu açık ve iki kolu kapalı bir düzenektir. Deney hayvanının bu kollarda kalış süresi değerlendirilmektedir (104-106).

Yükseltilmiş artı labirent düzeneği merkezi 5x5 cm ve yerden yaklaşık 50 cm yükseklikte, her biri yaklaşık 25 cm uzunluğunda ikisi kapalı, ikisi açık olmak üzere dört koldan oluşmaktadır. Bütün yüzeyleri siyah renklidir.

Düzeneğin merkezine bırakılan deneğin açık ve kapalı kollara giriş sayısı ile bulunma süreleri 5 dakika boyunca kamera ile takip edilerek kayıt altına alınır. Elde edilen veriler EthoVision XT 11 sistemi ile incelenerek değerlendirilir.

Açık kollara giriş yüzdeleri (açık kollara giriş / [açık + kapalı girişler] x100) formülü ile hesaplanmıştır.

Açık kollarda geçirilen süre yüzdeleri (Açık kollarda geçirilen süre/300x100) formülü ile hesaplanmıştır

4.2.1.4. Pasif sakınma testi

Pasif sakınma testi, bir ışık odası ve bir kapı ile ayrılmış karanlık bir odaya sahip bir panjur kutusunda gerçekleştirilir. Aydınlatmalı ortamların kemirgenler için hoş olmadığı göz önüne alındığında, ışık odasına yerleştirildiğinde, doğal fotofobisi tarafından tercih edilen karanlık bölmeye yönlendirilirler. Alışkanlık sırasında, bunu

yapmalarına izin verilir, ancak pasif kaçınma testinin şartlanma aşamasında, hayvan karanlık odaya geçtiğinde ayak şoku alır. Daha karanlık bir çevre arayışındaki doğuştan gelen davranışları, bu nedenle, önleyici bir uyararla ilişkilendirilecektir. Yine ışık odasına yerleştirildiğinde, hayvan karanlık, şokla ilişkili odaya girmekten kaçınacaktır (107).

Pasif sakınma testi düzeneği otomatik açılır/kapanır bir kapı ile birbirine bağlanan eni, boyu, yüksekliği 11x12x20 cm olan aydınlık ve karanlık olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Aydınlık bölüm tam tepeden parlak beyaz ışık ile aydınlatılmakta, karanlık bölümde ise zemini birbirine paralel tellerden oluşan ve elektriksel şok aletine bağlı olan çelik bir ızgara bulunmaktadır. Test protokolü ard arda iki gün uygulandı.

1. gün denekler karanlık bölgeye sırtı dönük bir şekilde aydınlık bölgeye konularak 2000 lux şiddetinde ışığa maruz bırakıldı. 30 sn boyunca ortamı keşfetmesini takiben aradaki otomatik kapı açılarak deneklerin 4 patisinin tamamı karanlık bölgeye geçinceye kadar geçen süre tespit edilir. Denek karanlık bölüme geçtikten sonra kapı kapatılarak elektrik şoku (0,05-1,5 mA, 1 sn) uygulandı. Hayvanın karanlık ortamı tanımasını sağlamak için 10 sn bekletildikten sonra denek düzenden çıkarılarak kafesine konur.

2. gün denekler 2000 lux şiddetindeki ışığa 30 sn maruz bırakıldıktan sonra otomatik kapı açılır. Kapı açıldıktan sonra maximum 5 dk bekleme süresi olacak şekilde deneklerin karanlık bölgeye geçiş süreleri kaydedilir.

4.2.1.5. Ağrı düzeyi tayini

Ağrı eşiği seviyelerini ölçmek için kullanılır.

56 °C sıcaklıkta etrafı pleksiglas duvarlarla çevrili (H26 cm, D19 cm), zemini metal ve üstü açık bir düzenek kullanıldı. Deneklerin zıplama hareketi yapması veya arka ayaklarını yalaması durumunda deney sonlandırıldı. Max. 30 sn uygulandı.

4.2.2. Biyokimyasal İnceleme

4.2.2.1. Malondialdehid miktar tayini

Lipit peroksidasyonu sonucu oluşan MDA seviyesinin, dokulardaki oksidasyon seviyeleriyle ilgili bilgi verdiği düşünülmektedir. MDA miktar tayini için tiyobarbitirik asit yöntemi kullanıldı (108).

İzole edilen hipokampus dokularının ağırlıkları hassas tartıyla tartılarak 0.5 ml %10 ve 4.5 ml %5 (ağırlık/hacim, a/h) trikloroasetik asit (TCA) çözeltileriyle homojenize edildi. Homojenatlar 4500 rpm de 15 dk santrifüj edilerek supernatant kısmından 1ml alındı. Alınan supernatantlara 1 ml %0.67 TBA (a/h) ilave edilerek 10 dk 100°C de kaynatılıp soğutulduktan sonra spektrofotometrede 532 nm de absorbans değerleri elde edildi. 1.56×10^5 molar ekstinksiyon katsayısı ve seyreltme faktörleriyle beraber doku başına düşen MDA miktarı nmol cinsinden elde edildi.

4.2.3. İstatiksel Analiz Yöntemleri

Çalışmamızda elde edilen tüm veriler SPSS 24.0 programı kullanılarak analiz edildi. Elde edilen sonuçlar, ortalama \pm standart sapma olarak gösterilmiştir. $p < 0.05$ değeri istatistik açısından anlamlı olarak kabul edildi. Sonuçlar tek yönlü varyans analizi (one way ANOVA) ve Post Hoc Tukey testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

5. BULGULAR

5.1. Açık Alan Testi

İlaç uygulamalarından sonra gerçekleştirilen açık alan (OF) testi sonuçları Ethovision XT 11 programı ile değerlendirilip, grupların toplam katettikleri mesafe, merkeze giriş sayıları ve merkezde geçirdikleri süreler standart sapmaları (SD) ile birlikte gösterilmiştir. (Tablo 6, Şekil 8, Şekil 9, Şekil 10)

Tablo 6: Grupların açık alan testi sonuçları

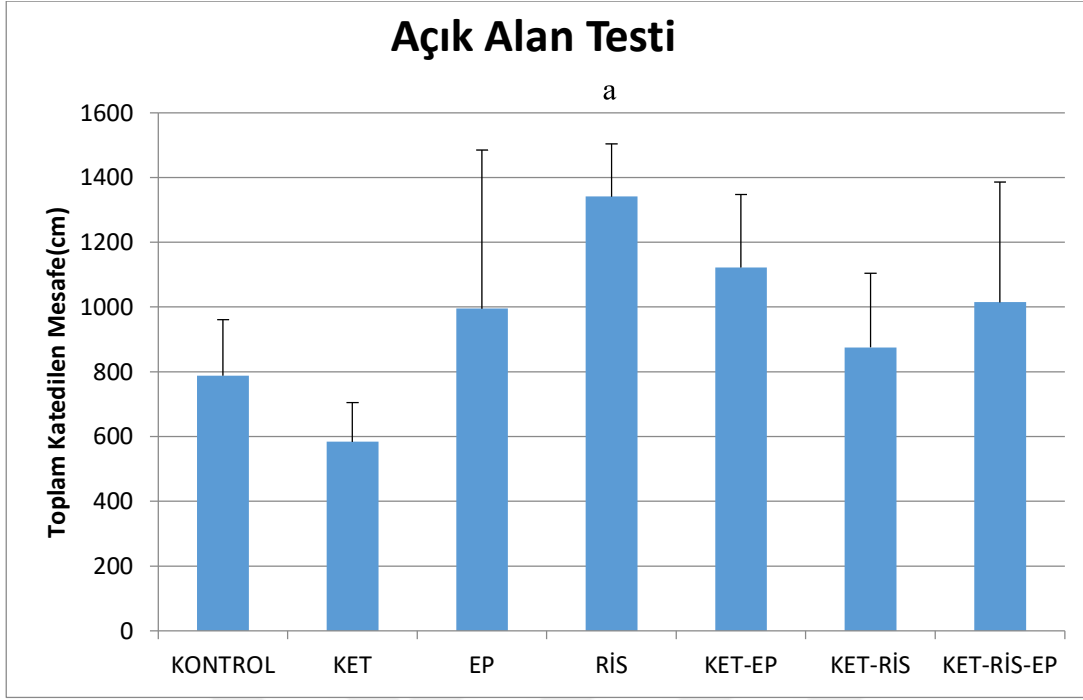
Gruplar	Mesafe(cm)	Merkeze Giriş Sayıları	Merkezde Geçirilen Süre(sn)
KONTROL	787,65±173,85	22,4±7,82	62,07±24,34
KET	583,71±121,77	24,6±5,68	52,61±17,83
EP	994,93±490,04	28,8±13,55	68,83±33,05
RİS	1341,20±162,93 ^a	29,25±2,06	72,13±24,73
KET-EP	1122,61±225,16	23,4±5,72	70,35±15,10
KET-RİS	875,74±229,06	20±7,34	61,08±15,65
KET-RİS-EP	1014,77±372,06	20,2±8,22	82,47±40,46

^ap<0.05 KET grubu ile karşılaştırıldığında. Hesaplamalarda tek-yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı.

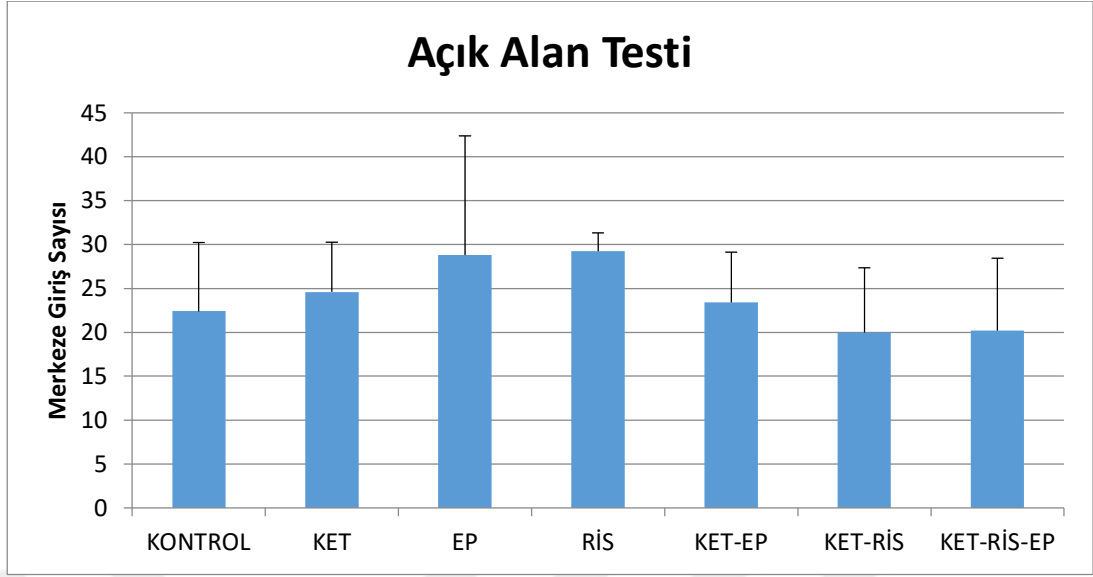
KET: Ketamin, EP: Etil Piruvat, RİS: Risperidon, KET-EP: Ketamin- Etil Piruvat, KET-RİS: Ketamin- Risperidon, KET-RİS-EP: Ketamin- Risperidon- Etil Piruvat

Açık alan testinde toplam kat edilen mesafeler bakımından, KET grubuna göre RİS grubunun kat ettiği mesafeler anlamlı artış göstermiştir. (Tablo 6, Şekil 8)

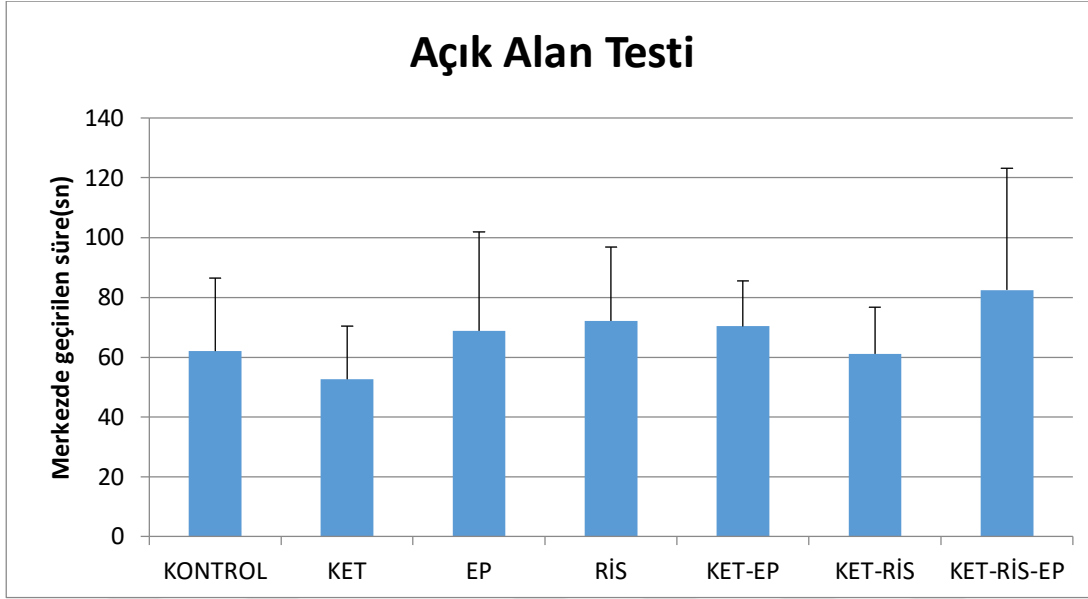
Açık alan testinde merkeze giriş sayıları ve merkezde geçirilen süreler karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. (Tablo 6, Şekil 9, Şekil 10)



Şekil 8: Açık Alan Testi bulguları, toplam katedilen mesafe. Her sütun ortalama \pm SD değerlerini belirtmektedir. (^a $p < 0.05$) KET grubu ile karşılaştırıldığında. Hesaplamalarda tek-yönlü varyans analizi (ANOVA); ardından post hoc Tukey testi kullanıldı. KET: Ketamin, EP: Etil Piruvat, RİS: Risperidon, KET-EP: Ketamin- Etil Piruvat, KET-RİS: Ketamin- Risperidon, KET-RİS-EP: Ketamin- Risperidon- Etil Piruvat.



Şekil 9: Açık Alan Testi bulguları, merkeze giriş sayısı. Her sütun ortalama \pm SD değerlerini belirtmektedir. Hesaplamalarda tek-yönlü varyans analizi (ANOVA); ardından post hoc Tukey testi kullanıldı. KET: Ketamin, EP: Etil Piruvat, RİS: Risperidon, KET-EP: Ketamin- Etil Piruvat, KET-RİS: Ketamin- Risperidon, KET-RİS-EP: Ketamin- Risperidon- Etil Piruvat.



Şekil 10: Açık Alan Testi bulguları, merkezde geçirilen süre. Her sütun ortalama \pm SD değerlerini belirtmektedir. Hesaplamalarda tek-yönlü varyans analizi (ANOVA); ardından post hoc Tukey testi kullanıldı. KET: Ketamin, EP: Etil Piruvat, RİS: Risperidon, KET-EP: Ketamin- Etil Piruvat, KET-RİS: Ketamin- Risperidon, KET-RİS-EP: Ketamin- Risperidon- Etil Piruvat

5.2. Yeni Nesneyi Tanıma Testi

İlaç uygulamalarından sonra gerçekleştirilen yeni nesneyi tanıma (NOR) testi sonuçları Ethovision XT 11 programı ile değerlendirilip, grupların tanıma yetileri (Ratio İndeks) değerleri standart sapmaları (SD) ile birlikte gösterilmiştir.(Tablo 7, Şekil 11).

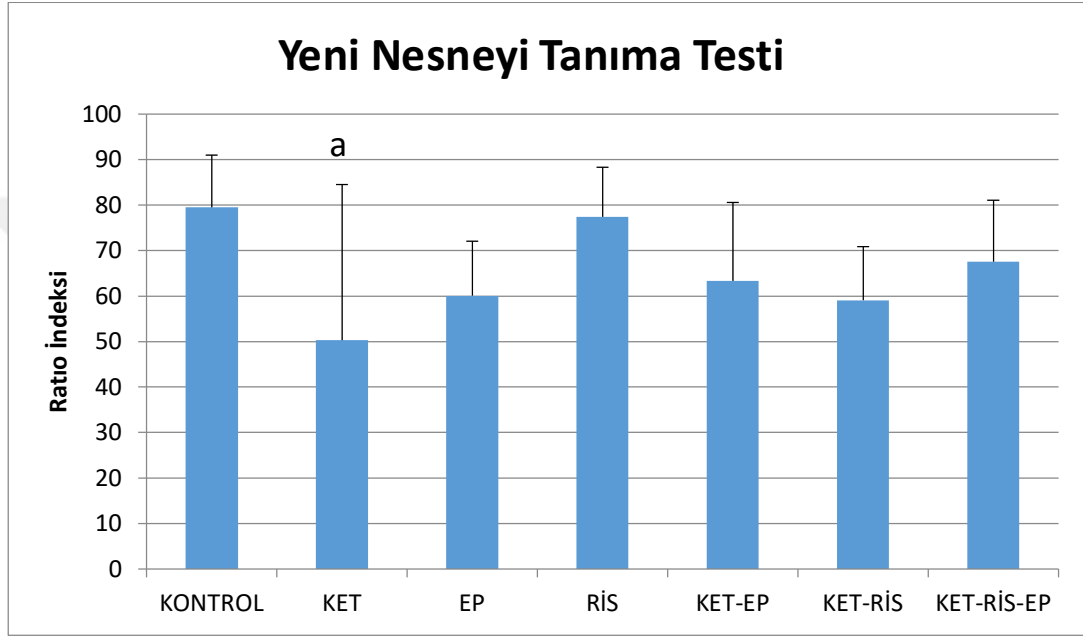
Tablo 7: Yeni nesneyi tanıma testi sonuçları

Gruplar	Ratio İndeks
KONTROL	79,48 \pm 11,49
KET	50,30 \pm 34,18 ^a
EP	60,06 \pm 11,19
RİS	77,43 \pm 10,9
KET-EP	63,35 \pm 17,24
KET-RİS	59,09 \pm 11,73
KET-RİS-EP	67,55 \pm 13,53

^ap<0.05 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında. Hesaplamalarda tek-yönlü varyans analizi (ANOVA) , post-hoc Tukey testi kullanıldı.

KET: Ketamin, EP: Etil Piruvat, RİS: Risperidon, KET-EP: Ketamin- Etil Piruvat, KET-RİS: Ketamin- Risperidon, KET-RİS-EP: Ketamin- Risperidon- Etil Piruvat

Deneklerin tanıma yetilerinin ölçüldüğü NOR testinde ketamin uygulanan grubun Ratio Index (RI)'leri kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulundu.(Tablo 7, Şekil 11)



Şekil 11: Yeni nesneyi tanıma testi bulguları, Ratio indeksi. Her sütun ortalama ± SD değerlerini belirtmektedir. (^ap<0.05) Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hesaplamalarda tek-yönlü varyans analizi (ANOVA); ardından post hoc Tukey testi kullanıldı. KET: Ketamin, EP: Etil Piruvat, RİS: Risperidon, KET-EP: Ketamin- Etil Piruvat, KET-RİS: Ketamin- Risperidon, KET-RİS-EP: Ketamin- Risperidon- Etil Piruvat

5.3. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi

İlaç uygulamalarından sonra gerçekleştirilen yükseltilmiş artı labirenti (EPM) testi sonuçları Ethovision XT 11 programı ile değerlendirilip, Uzaysal bellek, açık kollara giriş ve açık kollarda geçirilen süre yüzdelерinin standart hataları (SEM) ile birlikte gösterilmiştir (Tablo 8,Tablo 9, Şekil 12, Şekil 13, Şekil 14).

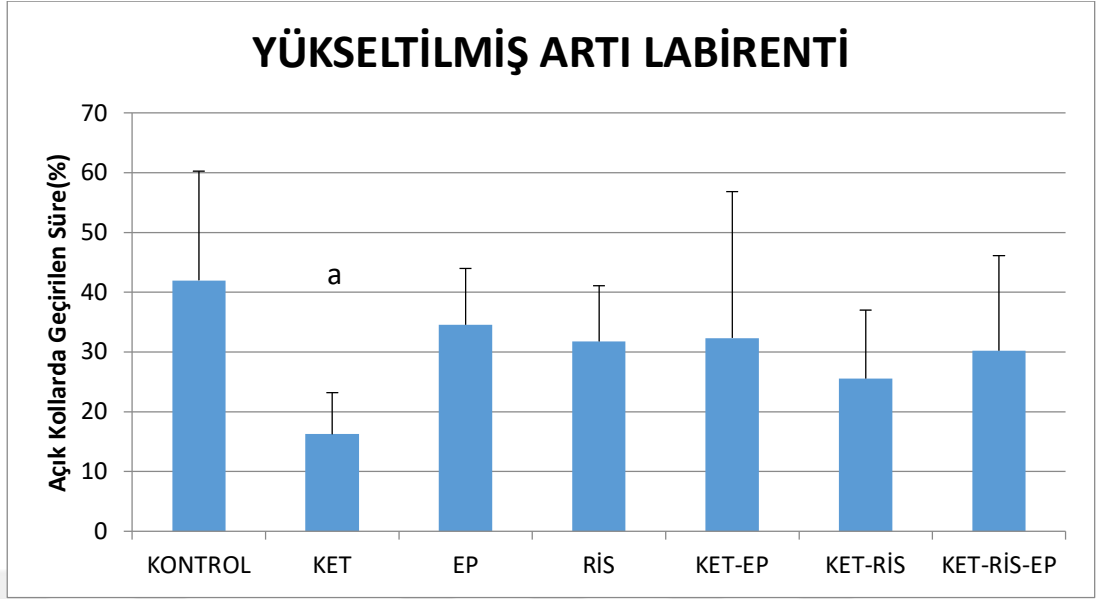
Tablo 8: Yükseltilmiş artı labirenti test sonuçları.

Gruplar	Açık Kollara Giriş(%)	Açık Kollarda Geçirilen Süre(%)
KONTROL	53,14±28,86	41,95±18,28
KET	42,68±24,53	16,22±6,97 ^a
EP	37,01±13,76	34,53±9,41
RİS	44,01±11,18	31,74±9,31
KET-EP	46,11±22,9	32,31±24,51
KET-RİS	43,28±20,73	25,53±11,48
KET-RİS-EP	43,95±25,31	30,19±15,9

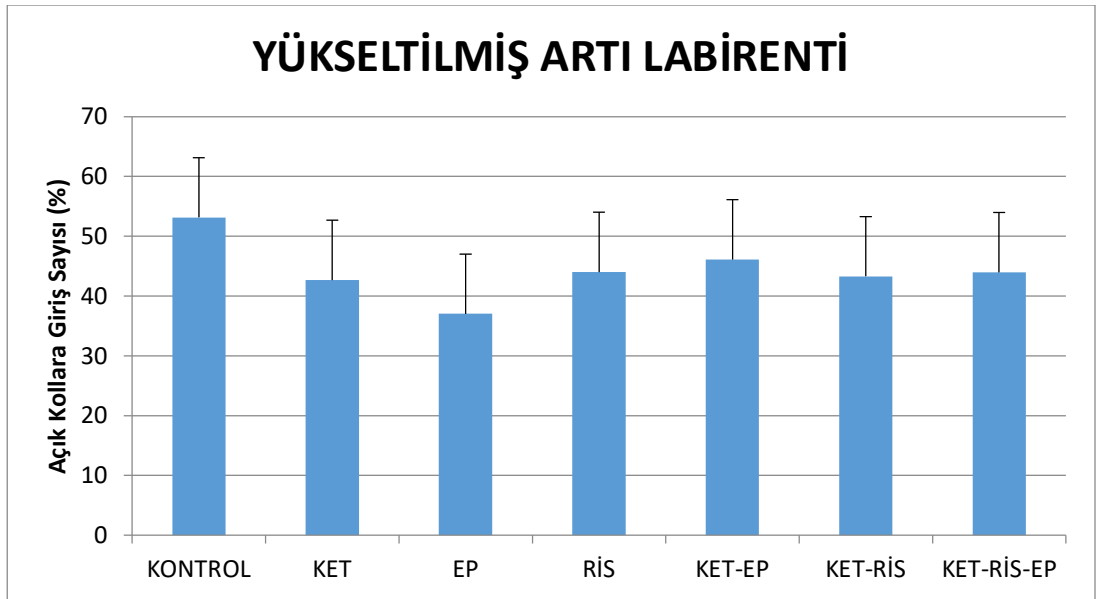
^ap<0.05 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında. Hesaplamalarda tek-yönlü varyans analizi (ANOVA) , post-hoc Tukey testi kullanıldı.

KET: Ketamin, EP: Etil Piruvat, RİS: Risperidon, KET-EP: Ketamin- Etil Piruvat, KET-RİS: Ketamin- Risperidon, KET-RİS-EP: Ketamin- Risperidon- Etil Piruvat

Ketamin uygulanan grubun açık kollarda geçirdiği zaman yüzdeleri kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur (p<0.05).Diğer grupların açık kollara giriş yüzdeleri ve açık kollarda geçirdikleri süre yüzdeleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.(Tablo 8, Şekil 12, Şekil 13)



Şekil 12: Yükseltilmiş arti labirenti test bulguları, açık alanda geçirilen süre(%). Her sütun ortalama \pm SD değerlerini belirtmektedir. (^a $p < 0.05$) Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hesaplamalarda tek-yönlü varyans analizi (ANOVA); ardından post hoc Tukey testi kullanıldı. KET: Ketamin, EP: Etil Piruvat, RİS: Risperidon, KET-EP: Ketamin- Etil Piruvat, KET-RİS: Ketamin- Risperidon, KET-RİS-EP: Ketamin- Risperidon- Etil Piruvat



Şekil 13: Yükseltilmiş arti labirenti test bulguları, açık kollara giriş sayısı(%). Her sütun ortalama \pm SD değerlerini belirtmektedir. Hesaplamalarda tek-yönlü varyans analizi

(ANOVA); ardından post hoc Tukey testi kullanıldı. KET: Ketamin, EP: Etil Piruvat, RİS: Risperidon, KET-EP: Ketamin- Etil Piruvat, KET-RİS: Ketamin- Risperidon, KET-RİS-EP: Ketamin- Risperidon- Etil Piruvat

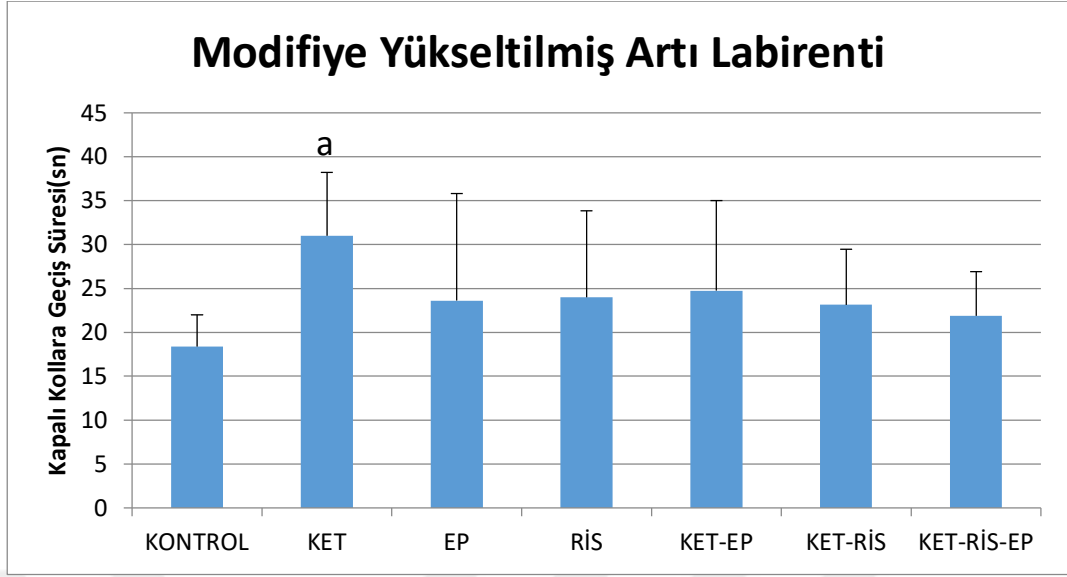
Tablo 9: Modifiye yükseltilmiş artı labirent testi sonuçları

Gruplar	Kapalı Kollara Geçiş Süresi (sn)
KONTROL	18,37±3,62
KET	31±7,23 ^a
EP	23,62±12,19
RİS	24±9,84
KET-EP	24,75±10,25
KET-RİS	23,12±6,35
KET-RİS-EP	21,87±5,05

^ap<0.05 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında. Hesaplamalarda tek-yönlü varyans analizi (ANOVA) , post-hoc Tukey testi kullanıldı.

KET: Ketamin, EP: Etil Piruvat, RİS: Risperidon, KET-EP: Ketamin- Etil Piruvat, KET-RİS: Ketamin- Risperidon, KET-RİS-EP: Ketamin- Risperidon- Etil Piruvat

Uzaysal bellek yetilerinin ölçümlerine göre ketamin uygulanan grubun değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (p<0.05)(Tablo 9, şekil 14)



Şekil 14: Modifiye yükseltmiş artı labirenti test bulguları, kapalı kollara geçiş süresi. Her sütun ortalama \pm SD değerlerini belirtmektedir. (^a $p < 0.05$) Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hesaplamalarda tek-yönlü varyans analizi (ANOVA); ardından post hoc Tukey testi kullanıldı. KET: Ketamin, EP: Etil Piruvat, RİS: Risperidon, KET-EP: Ketamin- Etil Piruvat, KET-RİS: Ketamin- Risperidon, KET-RİS-EP: Ketamin- Risperidon- Etil Piruvat

5.4. Pasif Sakınma Testi

Gerçekleştirilen pasif sakınma testlerinde, grupların geçiş sürelerinin ortalamaları, standart sapmaları (SD) ile birlikte sunulmuştur.

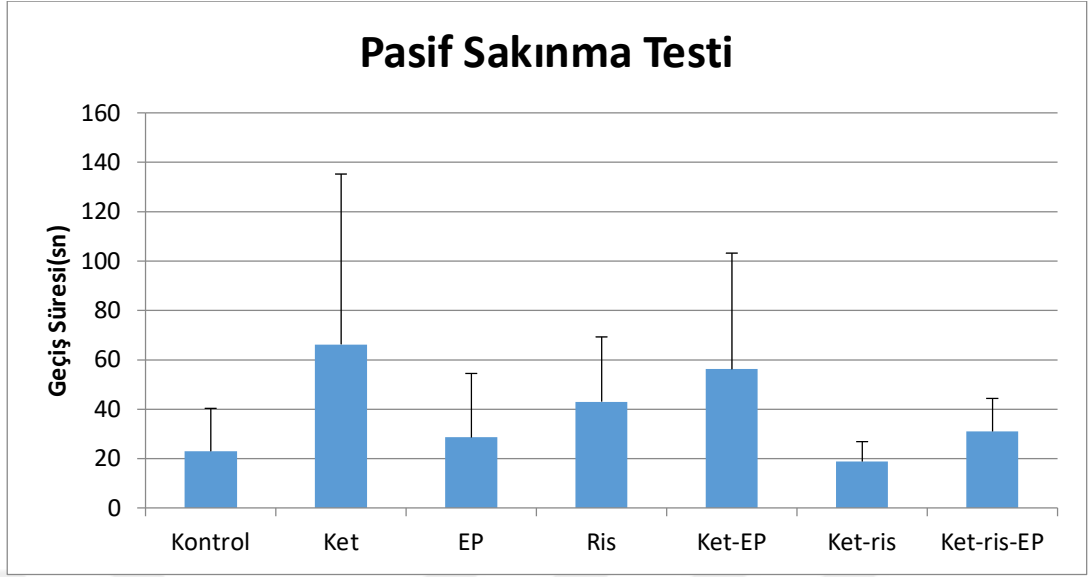
Tablo 10: Pasif sakınma testi sonuçları

Gruplar	PA 1(sn)	PA 2(sn)
KONTROL	23±17,29	220,5±47,08
KET	66±68,97	138,87±28,58*
EP	28,6±25,83	259,12±43,64
RİS	43±26,23	212,00±39,78
KET-EP	56,2±46,95	198,87±15,68 ^a
KET-RİS	18,8±8,01	199,25±28,61 ^a
KET-RİS-EP	31±13,41	203,12±51,79 ^a

^ap<0.05 ket grubu ile karşılaştırıldığında, *p <0.01 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında. Sonuçlar tek yönlü varyans analizi (ANOVA), post-hoc Tukey testi kullanılarak değerlendirildi.

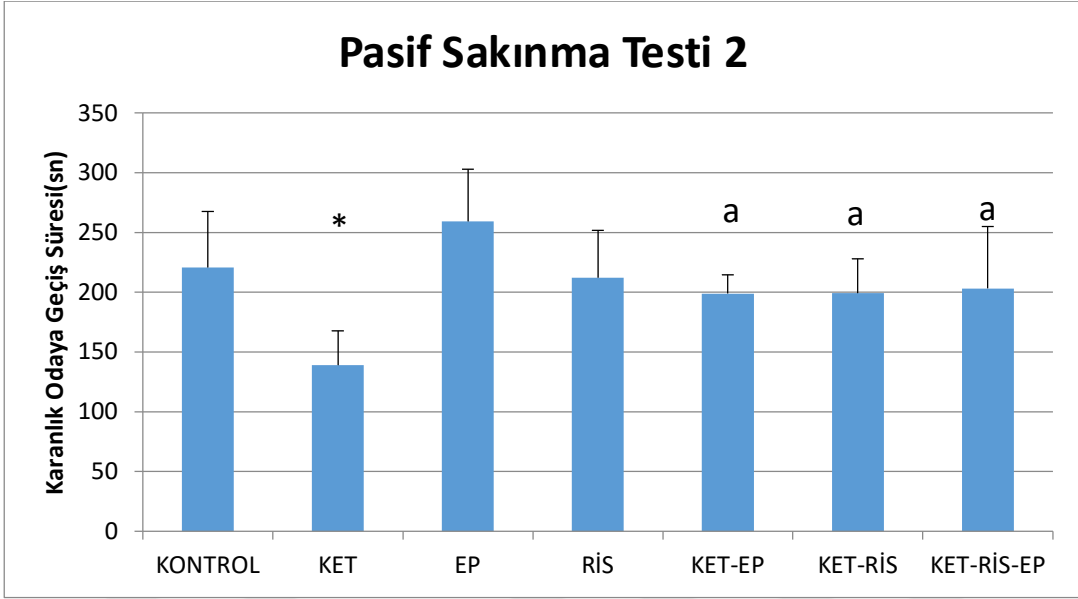
KET: Ketamin, EP: Etil Piruvat, RİS: Risperidon, KET-EP: Ketamin- Etil Piruvat, KET-RİS: Ketamin- Risperidon, KET-RİS-EP: Ketamin- Risperidon- Etil Piruvat, PA1: Pasif sakınma testi 1. Gün, PA2: Pasif sakınma testi 2. gün

İlaç uygulamalarını takiben 1 gün sonra pasif sakınma testi 1 (PA1) ilk gün deneyi gerçekleştirilip, grupların geçiş sürelerinin ortalamaları, standart sapmaları (SD) ile birlikte sunulmuştur. İlk gün deneyinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir (p>0.05, Tablo 10 ve Şekil 15)



Şekil 15: Pasif sakınma testi bulguları, 1. Gün geçiş süreleri. Her sütun ortalama \pm SD değerlerini belirtmektedir. hesaplamalarda tek-yönlü varyans analizi (ANOVA); ardından post hoc Tukey testi kullanıldı. KET: Ketamin, EP: Etil Piruvat, RİS: Risperidon, KET-EP: Ketamin- Etil Piruvat, KET-RİS: Ketamin- Risperidon, KET-RİS-EP: Ketamin- Risperidon- Etil Piruvat.

Pasif sakınma testinin 2. Günü gerçekleştirilen deneyde ketamin (KET) uygulaması yapılan grubun karanlık odaya geçiş süreleri, kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulundu ($p < 0.01$). KET grubu ile karşılaştırıldığında, KET-EP, KET-RİS ve KET-RİS-EP gruplarının geçiş sürelerinde anlamlı artış gözlemlendi ($p < 0.05$). (Tablo 10, Şekil 16)



Şekil 16: Pasif sakınma testi bulguları, 2. Gün geçiş süreleri. ^a $p < 0.05$ ket grubu ile karşılaştırıldığında, $*p < 0.01$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hesaplamalarda tek-yönlü varyans analizi (ANOVA); ardından post hoc Tukey testi kullanıldı. KET: Ketamin, EP: Etil Piruvat, RİS: Risperidon, KET-EP: Ketamin- Etil Piruvat, KET-RİS: Ketamin- Risperidon, KET-RİS-EP: Ketamin- Risperidon- Etil Piruvat

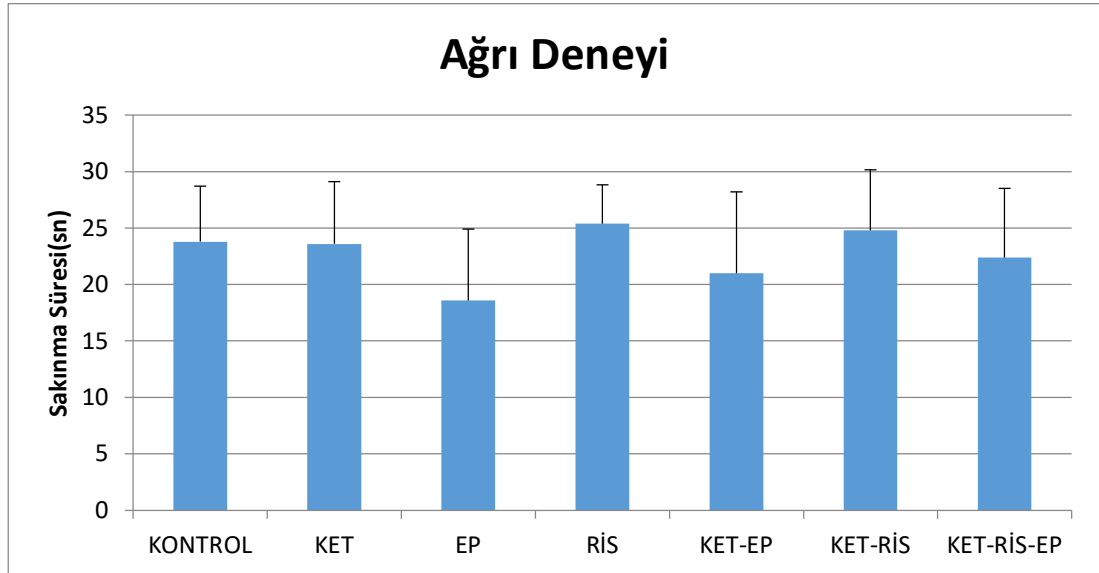
5.5. Ağrı Deneyi

Hot plate testinde deneklerin sıcak uyarana karşı gösterdikleri reaksiyon süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Tablo 11, Şekil 17)

Tablo 11: Ağrı deneyi sonuçları

Gruplar	Sakinme süresi (sn)
KONTROL	23,8±4,91
KET	23,6±5,50
EP	18,6±6,3
RİS	25,4±3,43
KET-EP	21±7,21
KET-RİS	24,8±5,35
KET-RİS-EP	22,4±6,1

KET: Ketamin, EP: Etil Piruvat, RİS: Risperidon, KET-EP: Ketamin- Etil Piruvat, KET-RİS: Ketamin- Risperidon, KET-RİS-EP: Ketamin- Risperidon- Etil Piruvat



Şekil 17: Ağrı deneyi testi sonuçları. Her sütun ortalama ± SD değerlerini belirtmektedir. hesaplamalarda tek-yönlü varyans analizi (ANOVA); ardından post

hoc Tukey testi kullanıldı. KET: Ketamin, EP: Etil Piruvat, RİS: Risperidon, KET-EP: Ketamin- Etil Piruvat, KET-RİS: Ketamin- Risperidon, KET-RİS-EP: Ketamin- Risperidon- Etil Piruvat

5.6. MDA Değerleri

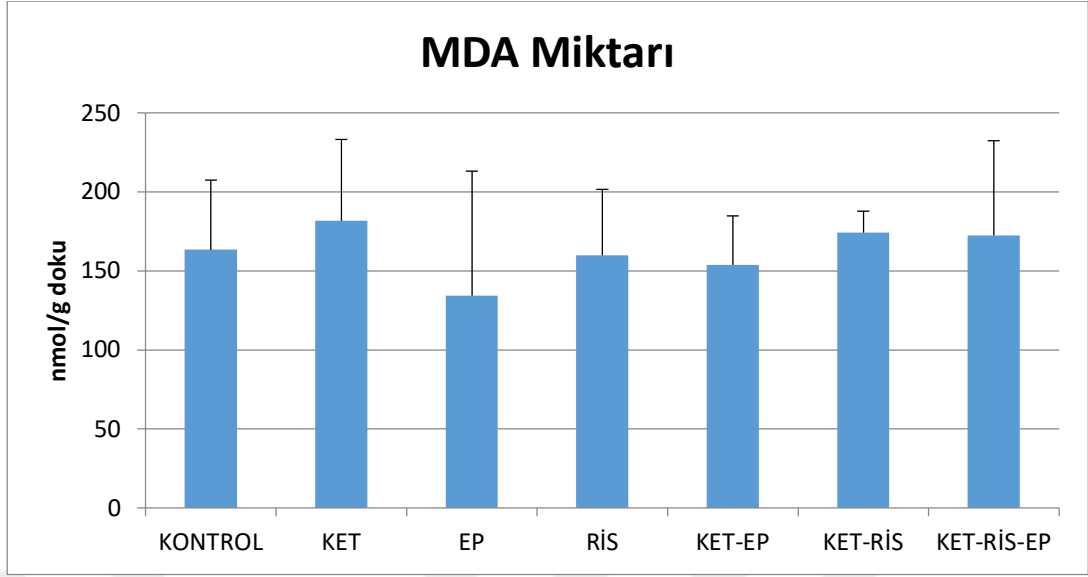
Deneklerin hipokampal malodialdehit (MDA) düzeyleri bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi($p>0.05$, Tablo 12, Şekil 18)

Tablo 12: Hipokampus MDA Miktarları(nmol/g doku)

Gruplar	MDA Miktarı (nmol/g doku)
KONTROL	163,35±44,05
KET	181,71±51,44
EP	134,38±78,74
RİS	159,76±41,76
KET-EP	153,84±30,99
KET-RİS	174,21±13,57
KET-RİS-EP	172,39±59,99

Sonuçlar tek yönlü varyans analizi (one way ANOVA), post-hoc Tukey testi kullanılarak değerlendirildi

Ketamin, EP: Etil Piruvat, RİS: Risperidon, KET-EP: Ketamin- Etil Piruvat, KET-RİS: Ketamin- Risperidon, KET-RİS-EP: Ketamin- Risperidon- Etil Piruvat



Şekil 18: MDA miktar sonuçları. Her sütun ortalama \pm SD değerlerini belirtmektedir. hesaplamalarda tek-yönlü varyans analizi (ANOVA); ardından post hoc Tukey testi kullanıldı. KET: Ketamin, EP: Etil Piruvat, RiS: Risperidon, KET-EP: Ketamin- Etil Piruvat, KET-RiS: Ketamin- Risperidon, KET-RiS-EP: Ketamin- Risperidon- Etil Piruvat

6. TARTIŞMA

Şizofreni patofizyolojisi tam bilinmeyen, pozitif, negatif semptomlarla beraber bilişsel yetilerin yitilmesiyle karakterize, sosyal yaşantının ciddi bir şekilde etkilendiği kronik bir hastalıktır(1-3). Şizofreninin birey ve toplum açısından yol açtığı sorunlar ilaç tedavisini zorunlu kılmaktadır. Hastalığın tedavisine yönelik kullanılan antipsikotik ilaçların orta-uzun vadede çoğunlukla ağır seyirli ve çok çeşitli advers etkilere yol açmaları dolayısıyla görece daha iyi tolere edilebilen ve daha seçici etkili ilaçlara duyulan ihtiyaç giderek artmakta ve bu amaçla yeni ilaç geliştirme çalışmaları yoğun bir şekilde sürdürülmektedir. Bu alandaki çalışmaların bir ürünü olan risperidon, güncel olarak şizofreni tedavisinde öncelikle tercih edilen ve yeni nesil antipsikotik ilaçların geliştirilmesi sürecinde yapılan karşılaştırmalarda kontrol bileşiği olarak kullanılan atipik bir antipsikotik ilaçtır (77-78). Antipsikotikler haricinde şizofreni tedavisinde fayda sağlaması olası görülen ve son dönemde nörodejeneratif hastalıklar başta olmak üzere pek çok patolojik sürece olumlu yönde tesir ettiği ortaya konulan ancak henüz ilaç olarak kullanıma girmemiş etil piruvatın antioksidan, antiinflamatuvar ve antiapoptotik etkilere sahip bir bileşik olduğu ifade edilmektedir (8).

Dopaminerjik agonistlerin ve NMDA antagonist uygulamalarının insanlarda şizofreni benzeri semptomlara neden olmasından dolayı günümüzde NMDA reseptör antagonistleri deney hayvanlarında şizofreni modeli oluşturmak için yaygın kullanılmaktadır (4-6). Çalışmamızda bir NMDA antagonisti olan ketamin'in subkronik süre ile uygulamaları ile deneysel şizofreni modeli oluşturuldu. Şizofreni ile indüklenen bilişsel bozukluklara karşı, risperidon ve etil piruvatın tek başlarına ve kombine uygulamalarının tedavi edici etkinlikleri değerlendirildi.

Ağrı deneyi-testi sonuçlarına göre EP ve KET-EP grubunda ağrılı uyarana karşı tepki verme sürelerinde düşüşler olmasına karşın gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. Literatürde, akut ketamin uygulamaları ile analjezik etkiler elde edilebildiğinin (109), pre, intra ve post operatif dönemde ketamin uygulamalarının opioid gereksinimini azalttığı (110) ve kronik opioid uygulamaları ile gelişen hiperaljezinin ketamin ile önlenebileceğinin (111)

rapor edilmesine karşın, subkronik ve kronik süre uygulamalarının ağrı üzerine etkilerinin incelendiği yeterli çalışma mevcut değildir.

Anksiyete ve lokomotor aktivitenin ölçüldüğü açık alan testi sonuçlarına göre toplam kat edilen mesafelerde KET grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamasına karşın KET grubuna göre RİS grubunun kat ettiği mesafeler anlamlı bir şekilde artmıştır. Diğer yandan KET-EP, KET-RİS ve KET-RİS-EP gruplarında KET grubuna göre kat ettikleri mesafe RİS grubuna benzer şekilde artmış olmakla birlikte aradaki fark anlamlı bulunmamıştır. Literatürde, akut NMDA reseptör antagonisti uygulamaları ile lokomotor aktivitenin arttığını (112,113), fakat tekrarlanan uygulamalar ile tolerans gelişimi oluşabileceğini ve böylece lokomasyonda azalmalar gözlemlenebileceğini belirten çalışmalar bulunmaktadır (114). Buna karşılık, risperidon uygulamalarının lokomotor aktiviteyi olasılıkla süre ve doza bağlı olarak baskılayabileceği de belirtilmektedir (115).

Merkezde geçirilen süre bakımından en düşük değer KET grubunda görülmüştür. Diğer grupların KET grubuna göre merkezde daha fazla zaman geçirmesine karşın arada anlamlı bir fark bulunamamıştır. Deneklerin merkeze giriş sayıları açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Anksiyete ölçümü için kullanılan yükseltilmiş artı labirenti testinde KET grubunun açık kollarda geçirdiği zaman yüzdeleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Gözlemlenen anksiyete artışı KET-EP, KET-RİS ve KET-EP-RİS gruplarında etil piruvat, risperidon ve bu iki ilacın kombine uygulamalarıyla azalmış, değerler kontrol değerlerine yaklaşmış ancak gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır. Açık kollara giriş yüzdeleri açısından kontrol grubuna göre düşüş göstermiş ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Deneklerin uzaysal bellek yetilerinin ölçüldüğü modifiye yükseltilmiş artı testinde KET grubunun değerleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulundu. Gözlemlenen bu bozulma etil piruvat, risperidon ve bu iki ilacın kombine uygulanmasıyla azalmış, değerler kontrol değerlerine yaklaşmış ancak gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. EP'ın risperidona benzer biçimde ketaminin uzaysal bellek üzerine olumsuz etkilerini sınırlaması EP'ın

antiinflamatuvar, antioksidan ve antiapoptotik etkilerine bağı olabilir. Nitekim, yapılan bir çalışmada ratlarda oluşturulan beyin hasarında etil piruvatın uzaysal bellek üzerine olumlu etkisinin olduğu belirtilmiştir.(116)

Deneklerin tanıma yetisinin ölçüldüğü yeni objeyi tanıma testinde KET grubunun Ratio İndex (RI)'leri kontrol grubuna kıyasla daha düşük saptanmıştır. Bir diğer ifadeyle, ketamin bilişsel yetilerde bozulmaya neden olmuştur. Görülen bozulma KET-EP, KET-RİS ve KET-EP-RİS gruplarında etil piruvat, risperidon ve bu iki ilacın kombine uygulanmasıyla azalmış, RI değerleri kontrol değerlerine yaklaşmıştır. Şizofreni öğrenme, hafıza ve dikkat eksiklikleri dahil olmak üzere çeşitli bilişsel bozukluklarla ilişkilidir. Antipsikotik ilaçların bilişsel bozulmaları iyileştirmedeki etkinliklerinin sınırlı olduğu belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda anti-enflamatuvar, nöroprotektif ve antipsikotik özelliklere sahip EP ve benzeri bileşiklerin, bellek fonksiyon bozuklukları üzerine düzeltici etkilerinin olabileceği ifade edilmektedir (117)

Duygusal bellek yetisinin ölçüldüğü pasif sakınma testinin 1. gün sonuçlarında KET grubunun geçiş süresinde bir artış olmasına karşın istatistiksel olarak gruplar arasında bir farklılık gözlemlenmemiştir.

Pasif sakınma testinin 2. gününde KET grubunun karanlık odaya geçiş süreleri kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur. Diğer yandan, KET grubu ile karşılaştırıldığında, KET-EP, KET-RİS ve KET-RİS-EP gruplarının geçiş sürelerinde anlamlı bir artış gözlemlenmiştir.

Elde edilen bu sonuçlar, subkronik süre ile ketamin uygulamalarının uzaysal bellek ve lokomotor aktiviteyi bozucu yöndeki etkilerine ilave olarak duygusal belleği de olumsuz yönde etkilediğini düşündürmektedir. Etil piruvat ve risperidon uygulamaları ile bu bozulmanın tedavi edilebileceği sonucuna varılabilir. Duygusal bellek anlamında risperidon ile mukayese edildiğinde EP'in nöroprotektif ve bilişsel işlevleri güçlendirici yönde etki edebileceği düşünülmektedir. Ayrıca, etil piruvat ve risperidonun kombine kullanımının da terapötik değer taşıyabileceği olası görünmektedir. Nitekim, yapılan bir çalışmada, kainik asitle indüklenmiş nöronal

hücre ölümü nedeni ile görülen öğrenme-bellek fonksiyon bozukluklarının etil piruvat uygulamaları ile azaltılabileceği veya önlenebileceği ifade edilmiştir (118).

Oksidatif stres ve nöroinflamasyon ile karakterize şizofrenide glutatyonun seviyelerinin (GSH) düştüğü, MDA'nın yükseldiği ve proinflamatuvar belirteçlerin hem hayvan modellerinde hemde şizofreni hastalarında arttığı ifade edilmektedir. Deneysel hayvanlarında oluşturulan şizofreni modellerinde MDA düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir (31). Yapılan çalışmalarda risperidonun yükselen inflamatuvar belirteçleri azalttığı ifade edilmektedir (31). Bizim çalışmamızda da deneklerin hipokampal malodialdehit (MDA) düzeyleri bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemekle beraber KET grubunun MDA değerleri kontrol grubuna göre artış göstermiştir. KET-EP, KET-RIS VE KET-EP-RIS gruplarında da KET grubuna göre MDA seviyelerinde düşüş izlenmiştir. Yapılan bir çalışmada, hipoksik iskemik beyin hasarında görülen hücre ölümlerine karşı etil piruvatın antiinflamatuvar özelliği ile koruyucu etkiler oluşturabildiği ifade edilmektedir (119).

Fareler üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, 1-metil-4 fenil-1,2,3,6-tetrahidropridin (MPTP) ile oluşturulan Parkinson hastalığında, Etil piruvat uygulamalarının nörotoksik hasarı azalttığı belirtilmektedir (120)

Çalışmamızın sonuçlarına göre, ketamin ile şizofreni modelinde gelişen lökomotor aktivitede bozulma, anksiyete gelişimi, uzaysal bellek yetilerinde gerileme, yeni nesnelere tanıma zaafiyeti ve MDA düzeylerinde yükselme şeklinde sayılabilecek olumsuzluklar ketamin gruplarında RİS, EP ve RİS+EP verilmesi ile kısmen sınırlanabilmiştir. Buna karşılık, pasif sakınma testinden elde edilen veriler, ketamin ile oluşturulan şizofreni modelinde EP ve RİS içeren gruplarda belirgin bir koruyuculuğu ortaya koymaktadır. Verilerimiz ışığında, EP'ın psikoz tedavisinde yaygın olarak kullanılan risperidon ile mukayese edilebilir düzeyde terapötik etki sağlayabileceği kanısına varılmıştır.

7. SONUÇ

Şizofreni pozitif veya negatif semptomların yanında bilişsel işlevlerin yitirildiği kronik ve yıkıcı bir hastalıktır. Çok çeşitli tedavi seçenekleri olmasına rağmen görülen semptomlar üzerinde antipsikotik ilaçların etkilerinin sınırlı olması ve uzun süreli kullanımlarda advers etkilere yol açmaları dolayısıyla tedavide yeni seçeneklerin geliştirilmesi zaruri hale gelmiştir. Çalışmamızda güncel tedavide kullanılan risperidona karşı antienflamatuvar, antioksidan ve antiapoptotik etkili bir bileşik olan etil piruvatın tek başına ve risperidon ile kombine kullanımında yaratacağı etkiler ortaya konmuştur. Elde edilen sonuçlar ışığında etil piruvatın öğrenme ve bellek fonksiyonlarında oluşan bozulmaları düzeltebileceği sonucuna varılmıştır. Ayrıca risperidonla mukayese edildiğinde en az risperidon kadar bilişsel işlevleri güçlendirici yönde etki edebildiği gözlemlenmiştir.

Daha kapsamlı çalışmalar ile etil piruvatın şizofreni ve diğer nörolojik bozukluklarda görülen bilişsel işlev bozuklarını düzeltici etkisinin hangi yollar aracılığıyla geliştiğinin daha detaylı bir şekilde ortaya konulması şizofreni tedavisinde alternatif seçeneklerin tedavi pratiğine kısa sürede dahil olması bakımından önem arz etmektedir.

8. KAYNAKLAR

1. Zugno AI, Canever C, Heylmann AS, Wessler PG, Steckert A, et al. "Effect of folic acid on oxidative stress and behavioral changes in the animal model of schizophrenia induced by ketamine." *Journal of Psychiatric Research* (2016); 81:23-35
2. Krebs, M.O., Bellon, A., Mainguy, G., Jay, T.M., Frieling, H., "One carbon metabolism and schizophrenia current challenges and future directions." *Trends Mol Med.* (2009); 15(12): 562-570.
3. Larson, M.K., Walker, E.F., Compton, M.T. "Early signs, diagnosis and therapeutics of the prodromal phase of schizophrenia and related psychotic disorders." *Expert Rev.Neurother.* (2010); 10(8): 1347–1359.
4. Rung JP, Carlsson A, Markinhuhta KR, Carlsson ML. "(+)-MK-801 induced social withdrawal in rats; a model for negative symptoms of schizophrenia." *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* Volume 29, Issue 5, June (2005), Pages 827-832
5. Rogoz Z, Wasik A, Lorenc-Koci E. "Combined treatment with aripiprazole and antidepressants reversed some MK-801-induced schizophrenia-like symptoms in mice." *Pharmacol Rep.* (2018); 70(4):623-630.
6. Konradi C, Heckers S. "Molecular aspects of glutamate dysregulation: implications for schizophrenia and its treatment." *Pharmacol Ther.* (2003); 97(2): 153–179.
7. Arruda Mov, Soares Pm, Honório Jr. Jer, Lima Res. "Activities of the antipsychotic drugs haloperidol and risperidone on behavioural effects induced by ketamine in mice." *Sci Pharm.* (2008); 76: 673–6
8. Ozacmak SH, Ozacmak VH, Turan I. "Ethyl pyruvate prevents from chronic cerebral hypoperfusion via preserving cognitive function and decreasing oxidative stress, caspase 3 activation and IL-1 β level." *Bratisl Med J* (2018); 119 (8): 469 – 475
9. Yang R, Zhu S, Tonnessen TI. "Ethyl pyruvate is a novel anti-inflammatory agent to treat multiple inflammatory organ injuries." *Journal of Inflammation* (2016); 13:37

10. Stahl, Stephen M. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge university press, (2013).
11. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 13.baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, Ankara, (2015). s.189-249
12. Hallak JE, Maia-de-Oliveira JP, Abrao J, Evora PR, Zuardi AW, Crippa JA, et al. "Rapid improvement of acute schizophrenia symptoms after intravenous sodium nitroprusside: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial." *JAMA psychiatry*. (2013); 70(7):668-76.
13. Kaplan & Sadock . Klinik Psikiyatri. Synopsis of Psychiatry .Ninth edition.'den. Çeviri editörü: Hamdullah Aydın . Syf: 134-154 2. baskı. Güneş kitabevi. İstanbul. 2005.
14. - Işık E. Güncel Şizofreni.1.Baskı. Ankara, Format Matbaacılık, 2006;18-223.
15. Buchanan RW, Carpenter WT. Şizofreni Kavramı. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbok of Psychiatry, Volum II, (8th ed) (çev ed H Aydın, A Bozkurt) Günes Kitabevi, Ankara. (2007); p. 1329-45
16. Lauriello, J., Bustillo, J. R., & Keith, S. J. Schizophrenia: scope of the problem. In B. J. Sadock, & V. A. Sadock (Eds.), *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry* (2005); (pp. 1345–1354). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
17. Eaton, W. W. Evidence for universality and uniformity of schizophrenia around the world: assessment and implications. In W. F. Gattaz, & H. Hafner (Eds.), *Search for the causes of schizophrenia* (4th ed.). (1999). Berlin: Springer-Verlag
18. Köroğlu E, Güleç C. (2007) Psikiyatri Temel Kitabı, Hekimler Yayın Birliği, Ankara
19. Kesavan, M.S. et al. "Premorbid indicattors and risk for schizophrenia: a selective review and update." *Schizophr Res*, (2005); 79:45-47
20. Riley BP, Kendler KS. Schizophrenia:Genetics, Comprehensive Textbook of Schizophrenia 'da , S.B.J. and V.A. Sadock, Ed., (2005). Lippincott/Willams &Wilkins : Philadelphia

21. Kaplan HI, Sadock B.: Concise Textbook of Clinical Psychiatry; Abay E (Çeviri Ed.); Klinik Psikiyatri; Nobel Tıp Kitabevleri; İstanbul (2004) :121-138
22. Walker E, Kestler L, Bollini A, Hochman KM. "Schizophrenia: etiology and course." *Annu Rev Psychol.* (2004), 55:401-30
23. Ashe PC, Berry MD, Boulton AA. "Schizophrenia, a neurodegenerative disorder with neurodevelopmental antecedents." *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, (2001); 25 (4): 691-707
24. Jackson DD. The etiology of schizophrenia. (1960)
25. Işık E, Coşkunol H, Evren C, Işık U. Şizofreni ve Alkol Madde Bağımlılığı. 1.baskı, İstanbul: Sigma Publishing, (2015)
26. Kendler KS. "Genetics of schizophrenia." *American Psychiatric Association Annual Review.* (1986) ;5:25-41.
27. Kaplan HI, Sadock BJ. Kaplan & Sadock's. Synopsis of Psychiatry. Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. Eighth edition . (1998) . USA
28. Leonard S, Gault J, Hopkins J, et al. "Association of promoter variants in the alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor subunit gene with an inhibitory deficit found in schizophrenia." *Arch Gen Psychiatry*, (2002); 59(12):1085-1096
29. Drexhage RC, Padmos RC, de Wit H, Versnel MA, et al. "Patients with schizophrenia show raised serum levels of the pro-inflammatory chemokine CCL2: association with the metabolic syndrome in patients?" *Schizophrenia Research* (2008); 102:352–355.
30. Müller N, Schwarz MJ. "A psychoneuroimmunological perspective to Emil Kraepelin's dichotomy: schizophrenia and major depression as inflammatory CNS disorders." *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences* (2008); 258: 97–106.
31. Karina S. MacDowell, Borja Garcia-Bueno, Jose L. M. Madrigal, Mara Parellada, Celso Arango, Juan A. Mico and Juan C. Leza. "Risperidone normalizes increased inflammatory parameters and restores anti-inflammatory pathways in a model of neuroinflammation." *International Journal of Neuropsychopharmacology* (2013); 16:121–135

32. Hanson DR, Gottesman II. "Theories of schizophrenia: A genetic - inflammatory -vascular synthesis." *BMC Med Genet.* (2005); 6: 7
33. Brown AS, Derkits EJ. "Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies." *Am J Psychiatry.* (2010); 167(3): 261-280
34. Na KS, Jung HY, Kim YK. "The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia." *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* (2014); 48: 277-286
35. Brown AS, Hooton J, Schaefer CA, et al. "Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring." *Am J Psychiatry.* (2014); 161 (5) :889-895
36. Amminger GP, Schafer MR, Papageorgiou K, et al. "Long-chain omega-3 fatty acid for indicated prevention of psychotic disorders: A randomized, placebo-controlled trial." *Arch Gen Psychiatry,* (2010), 67 (2):146-154
37. Berger GE, Wood SJ, Wellard RM, Proffitt TM, McConchie M, Amminger GP, Jackson GD, Velakoulis D, Pantelis C, McGorry PD. "Ethyl-eicosapentaenoic acid in first-episode psychosis: a 1H-MRS study." *Neuropsychopharmacology* (2008); 33(10) 2467- 2473
38. Gysin R. Kraftsik R. Sandell J. Bovet P. Chappuis C. Conus P. Deppen P. Preisig M. Ruiz V. Steullet P. Tosic M. Werge T. Cuenod M. Do KQ. "Impaired glutathione synthesis in schizophrenia: convergent genetic and functional evidence". *Proc Natl Acad Sci USA* ; (2007); 104(42):16621-16626
39. Steullet P, Neijt HC, Cuenod M, Do KQ. "Synaptic plasticity impairment and hypofunction of NMDA receptors induced by glutathione deficit: relevance to schizophrenia." *Neuroscience.* (2006), 137(3): 807- 819
40. Yüksel N. Temel Psikofarmakoloji: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; (2010). 354- 366 p.
41. Harrison PJ. " The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation." *Brain.* (1999); 122:593-624
42. Heckers S. " Neuroimaging studies of the hippocampus in schizophrenia." *Hippocampus.* (2001); 11:520-528

43. Ertugrul A. Şizofreninin Nörobiyolojisi. In: Yüksel N, editor. Temel Psikofarmakoloji. 1. Baskı. Ankara (2010). p. 354
44. Bisaglia, M., Mammi, S., & Bubacco, L. " Kinetic and Structural Analysis of the Early Oxidation Products of Dopamine Analysis of the Interactions With α -Synuclein." *J. Biol. Chem.* (2007); 282(21): 15597–15605.
45. Katzung, B.G., Trevor, A.J. Katzung and Trevor, Farmakoloji, 8. Baskı, 21, (2010) 175-183 s.
46. Katzung, B.G., Trevor, A.J., Katzung and Trevor, Farmakoloji, 8. Baskı, 29, (2010) 239-246 s.
47. Kayaalp, O., Rasyonel Tedavı Yönünden Tıbbı Farmakoloji, Pelikan Yayınevi, Ankara, (2009); 12,2,6,62,751-769 s
48. Önder, E., Küçükada, K. Şizofreni ve Dopamin, Çizgi Tıp Yayınevi 2, (1999); 45-57 s
49. Yavuz, R., Şizofreni ve Nörotransmitterler, Yeni Symposium, (1992); 30(3):35-50 s
50. Budaklı AA. Subkronik Mk-801 Uygulaması İle Şizofreni Modeli Oluşturulmuş Sıçanlarda Agmatin'in Terapötik Etkinliğinin Araştırılması. Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Uzmanlık Tezi, 2015, Ankara. (Danışman: Doç. Dz. Tbp. Alb. M. Alpay Ateş)
51. Meisenzahl EM, Schmitt GJ, Scheuerecker J, et al. "The role of dopamine for the pathophysiology of schizophrenia." *Int Rev Psychiatry.* (2007); 19: 337-345
52. Ebert MH, Loosen PT, Nurcombe B. Psikiyatri Tanı ve Tedavi Kitabı. Çeviri Editörü: Birsöz S, Kahraman T, Ankara, Güneş Kitabevi, (2003). s.260-277
53. Yavuz,R. Türkiye'de sık karşılaşılan psikiyatrik hastalıklar, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi, (2008); 62:49-58 s
54. Horvitz, J.C. "Mesolimbocortical and nigrostriatal dopamine responses to salient non-reward events." *Neuroscience*, (2000); 96(4):651-656 p.
55. Stahl, S.M. Temel Psikofarmakoloji Nörobilimsel Temeli ve Pratik Uygulamaları, antipsikotik ilaçlar, Astra Zeneca, (2009); 10: 365-400 s.

56. Howes OD, McCutcheon R, Owen MJ, Murray RM. "The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia." *Biol Psychiatry*. (2017); 1;81(1):9-20
57. Anthony A. Grace. "Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression." *Nat Rev Neurosci*.; (2016); 17(8): 524–532.
58. Sharma, S., Singh, N., Tomar,V., Chandra,R. "A review on electrochemical detection of serotonin based on surface modified electrodes, Biosensors and Bioelectronics, " (2018); Pages 76-93.
59. Muller CL, Anacker AMJ, Veenstra-VanderWeele J. "The serotonin system in autism spectrum disorder: From biomarker to animal models." *Neuroscience*. (2016); 3;321:24-41
60. Martin et al. "Executive functioning in schizophrenia: Unique and shared variance with measures of fluid intelligence." *Brain and Cognition*, (2015); 99: 57-67
61. Eggers AE. "A serotonin hypothesis of schizophrenia." *Med Hypotheses*, (2013); 80(6):791-794
62. Liechti ME. "Modern Clinical Research on LSD." *Neuropsychopharmacology*. (2017); 42(11):2114-2127
63. Selçuk Kırılı NY. Şizofrenide Serotonin Hipotezi ve Serotonerjik Ajanlar. Düşünen Adam: *Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*. (2012) ;5:46-51.
64. Yavaşçı EÖ, Akkaya C. Şizofrenide Serotonin Rolü. Current Approaches in Psychiatry/Psikiyatride Guncel Yaklaşımlar. (2012); 4(2).
65. Halberstadt AL, Sindhunata IS, Scheffers K, Flynn AD, Sharp RF, Geyer MA, Young JW. "Effect of 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors on temporal discrimination by mice." *Neuropharmacology*. (2016); 107:364-375
66. Flores-Soto ME, Chaparro-Huerta V, Escoto-Delgado M, Vazquez-Valls E, González-Castañeda RE, Beas-Zarate C. "[Structure and function of NMDA-type glutamate receptor subunits]." *Neurologia*. (2012); 27(5):301-10.
67. Hu W, MacDonald ML, Elswick DE, Sweet RA. "The glutamate hypothesis of schizophrenia: evidence from human brain tissue studies." *Ann N Y Acad Sci*. (2015); 1338:38-57.

68. Márquez J, Campos-Sandoval JA, Peñalver A, Matés JM, Segura JA, Blanco E, Alonso FJ, de Fonseca FR. "Glutamate and Brain Glutaminases in Drug Addiction." *Neurochem Res.* (2017); 42(3):846-857
69. Laruelle M. "Schizophrenia: from dopaminergic to glutamatergic interventions." *Curr Opin Pharmacol*, (2014); 14: 97-102
70. Egerton A, Modinos G, Ferrera D, McGuire P. "Neuroimaging studies of GABA in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis." *Transl Psychiatry.* (2017); 6;7(6):e1147
71. Jarskog LF, Miyamoto S, Lieberman JA. "Schizophrenia: new pathological insights and therapies." *Annu Rev Med.* (2007); 58:49-61
72. Emrich HM, Leweke FM, Schneider U. "Towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia: cognitive impairments due to dysregulation of the endogenous cannabinoid system." *Pharmacol Biochem Behav.* (1997); 56(4):803-807
73. Leweke FM, Giuffrida A, Wurster U, Emrich HM, Piomelli D. "Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia." *Neuroreport.* (1999); 10(8): 1665-1669
74. Schwarz E, Guest PC, Rahmoune H, Harris LW, Wang L, Leweke FM, Rothermundt M, Bogerts B, Koethe D, Kranaster L, Ohrmann P, Suslow T, McAllister G, Spain M, Barnes A, van Beveren NJ, Baron-Cohen S, Steiner J, Torrey FE, Yolken RH, Bahn S. "Identification of a biological signature for schizophrenia in serum." *Mol Psychiatry.* (2012); 17(5):494-502
75. Mueser KT, McGurk SR. "Schizophrenia." *Lancet* (2004); 363:2063-2072
76. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu CE, Herken H. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. 1.baskı, (2007). Ankara: Bilimsel Çalışma Birimleri Dizisi
77. Rattahalli RD, Jayaram MB, Smith M. "Risperidone versus placebo for schizophrenia." *Cochrane Database Syst Rev.* (2010); (1):CD006918
78. Hunter RH, Joy CB, Kennedy E, Gilbody SM, Song F. "Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia." *Cochrane Database of Systematic Reviews* .(2003) Issue 2
79. Möller HJ. "Risperidone: a review." *Expert Opin. Pharmacother.* (2005); 6(5):803-818

80. Leysen Je, Janssen Pm, Schotte A, Luyten Wh, Megens Aa. "Interaction of antipsychotic drugs with neurotransmitter receptor sites in vitro and in vivo in relation to pharmacological and clinical effects: role of 5HT₂ receptors." *Psychopharmacology*. (1993); 112:S40-S54.
81. Grant S, Fitton A. "Risperidone. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the treatment of schizophrenia." *Drugs*. (1994); 48:253-273.
82. Keks NA, Culhane C. "Risperidone (Risperdal): clinical experience with a new antipsychosis drug" . *Exp. Opin. Invest. Drugs* (1999); 8(4):443-452
83. Nyberg S, Farde L, Eriksson L, Halldin C, Eriksson B. "5-HT₂ and D₂ dopamine receptor occupancy in the living human brain. A PET study with risperidone." *Psychopharmacology* (1993); 110:265-272
84. Schmitt Gj, Meisenzahl Em, Dresel S. "Striatal dopamine D₂ receptor binding of risperidone in schizophrenic patients as assessed by ¹²³I-iodobenzamide SPECT: a comparative study with olanzapine." *J. Psychopharmacol.* (2002); 16:200-206
85. Berecz R, Dorado P, De La Ra, Caceres Mc, Degrell I, Llerena A. "The role of cytochrome P450 enzymes in the metabolism of risperidone and its clinical relevance for drug interactions." *Curr. Drug Targets* (2004); 5:573-579.
86. Prior T1, Baker GB. "Interactions between the cytochrome P450 system and the second-generation antipsychotics." *J. Psychiatry Neurosci.* (2003); 28:99-112
87. Sproule Ba, Naranjo Ca, Brenner Ke, Hassan PC. "Selective serotonin Reuptake inhibitors and CNS drug interactions. A critical review of the evidence." *Clin. Pharmacokinet* (1997); 33:454-471.
88. Ono S, Mihara K, Suzuki A. "Significant pharmacokinetic interaction between Risperidone and carbamazepine: its relationship with CYP2D6 genotypes." *Psychopharmacology*. (2002); 162:50-54
89. H.U. Blaser H. P. Jalett W. Lottenbach M. Studer. "Heterogeneous Enantioselective Hydrogenation of Ethyl Pyruvate Catalyzed by Cinchona-Modified Pt Catalysts: Effect of Modifier Structure." *J. Am. Chem. Soc.* (2000); 122(51): 12675-12682

90. Fink MP. "Ethyl pyruvate." *Curr Opin Anaesthesiol.* (2008); 21(2):160-7
91. Kao, K. K., & Fink, M. P. "The biochemical basis for the anti-inflammatory and cytoprotective actions of ethyl pyruvate and related compounds." *Biochem Pharmacol.* (2010); 80(2): 151-159.
92. Kim, JB., Yu, YM., Kim, SW., Lee, JK. "Anti-inflammatory mechanism is involved in ethyl pyruvate-mediated efficacious neuroprotection in the postischemic brain." *Brain Research.* (2005); 1060: 188 – 192,
93. Kim, SW., Jeong, JY., Kim, HJ., Seo, JS., Han, PL., Yoon, SH., Lee, JK.: "Combination treatment with ethyl pyruvate and aspirin enhances neuroprotection in the postischemic brain." *Neurotox Res.* (2010); 17: 39–49,
94. Wagner, N., Dieteren, S., Franz, N., Kohler, K., Mors, K., Nicin, L., Relja, B. "Ethyl pyruvate ameliorates hepatic injury following blunt chest trauma and hemorrhagic shock by reducing local inflammation, NF-kappaB activation and HMGB1 release." *PLoS ONE.* (2018); 13(2).
95. C.S. Hall. "Emotional behavior in the rat. III. The relationship between emotionality and ambulatory activity." *J Comp Physiol Psychol.* (1936); 22: 345–352
96. Soubrie P. "Open field chez le rat:interrelations entre locomotion exploration et emotivite." *J. Pharmacol.* (1971); 2:457
97. Candland DK. "The open field: some comparative data." *Annals New York Academy of Sciences* .(1969); 159:831-851.
98. Prut I, Belzung C. "The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review." *European Journal of Pharmacology* .(2003); 463:3-33.
99. Phillips KM. "Effects of time and administration of ethanol on open field behavior in hamsters." *Physiology & Behavior* (1982); 29: 785-787.
100. Lieben CKJ, Oorsouw K, Deutz NEP, Blokland A. "Acute tryptophan depletion induced by a gelatin-based mixture impairs object memory but not affective behavior and spatial learning in the rat." *Behavioural Brain Research.* (2004); 151:53-64
101. Lahouel A, Kebieche M, Lakroun Z, Rouabhi R, Fetoui H, Chtourou Y, et al. "Neurobehavioral deficits and brain oxidative stress induced by chronic

- low dose exposure of persistent organic pollutants mixture in adult female rat." *Environ Sci Pollut Res Int.* (2016); 23(19):19030-40
102. Bevin, R.A., Besheer, J. "Object recognition in rats and mice: a one-trial non-matching-to-sample learning task to study 'recognition memory'." *nature protocols* 1. (2006); 1306-1311
103. Moragrega I, Carrasco MC, Vicens P, Redolat R. "Spatial learning in male mice with different levels of aggressiveness: effect of housing conditions and nicotine administration." *Behavioural Brain Research.* (2003); 147:1-8.
104. Carvajal CC, Vercauteren F, Dumant Y, Michalkiewicz M, Quirion R. "Aged neuropeptide Y transgenic rats are resistant to acute stress but not maintain spatial and nonspatial learning." *Behavioural Brain Research.* (2004); 153:471-480.
105. Rodgers RJ, Cao BJ, Dalvi A. "Animal models of anxiety, an ethological perspective." *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* (1997); 30:289-304.
106. Ferguson SA, Cada AM. "Spatial learning/ memory and social and nonsocial behaviors in the spontaneously hypertensive, Wistar-Kyoto and Sprague Dawley rat strains." *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* (2004); 77:583-594
107. Bures J, et al. "Techniques and Basic Experiments for the Study of Brain and Behavior." Chapter 3 – Learning and memory. (1976). Pages 91–169
108. Pompella A, Maellaro E, Casini AF, Ferrali M, Ciccoli L, Comporti M. "Measurement of lipid peroxidation in vivo: a comparison of different procedures." *Lipids.* (1987); 22(3):206- 11.
109. Erdiñç, Meral, et al. "Anti-nociceptive effects of low dose ketamine in mice may be mediated by the serotonergic systems." *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology* (2019); 1-5.
110. Himmelseher Sabine, and Marcel E. Durieux. "Ketamine for perioperative pain management." *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 102.1 (2005); 211-220

111. Tverskoy Mark, et al. "Preemptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia." *Anesthesia and Analgesia* 78.2 (1994): 205-209
112. Jentsch J. David, and Robert H. Roth. "The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia." *Neuropsychopharmacology* 20.3 (1999); 201-225.
113. De Leonibus, E., et al. "Locomotor activity induced by the non-competitive N-methyl-D-aspartate antagonist, MK-801: role of nucleus accumbens efferent pathways." *Neuroscience* 104.1 (2001): 105-116.
114. Becker A, et al. "Ketamine-induced changes in rat behaviour: a possible animal model of schizophrenia." *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 27.4 (2003): 687-700.
115. Bardgett ME., et al. "Effects of risperidone on locomotor activity and spatial memory in rats with hippocampal damage." *Neuropharmacology* 51.7-8 (2006): 1156-1162
116. Nobuhiro M, Richard LS. "Beneficial Effects of Sodium or Ethyl Pyruvate after Traumatic Brain Injury in the Rat." *Exp Neurol.* (2010) ; 225(2): 391–401
117. Ashleigh LO, Nadia S, Ilijana B, Xu-Feng H, and Katrina WG. "Improved Social Interaction, Recognition and Working Memory with Cannabidiol Treatment in a Prenatal Infection (poly I:C) Rat Model." (2017). *Neuropsychopharmacology.* 42(7): 1447–1457.
118. Cho IH, Kim SW, Kim JB, Kim TK, Lee KW, Han PL, Lee JK. "Ethyl pyruvate attenuates kainic acid-induced neuronal cell death in the mouse hippocampus." (2006). *J Neurosci Res.* 15;84(7):1505-11
119. Hongxia S, Xiaoming H, Can L, Suping W, Wenting Z, Hui GR, Anne S, Yanqin G and Jun C. "Ethyl pyruvate protects against hypoxic-ischemic brain injury via anti-cell death and anti-inflammatory mechanisms." (2010). *Neurobiol Dis.* 37(3): 711–722.
120. Huh, S. H., Chung, Y. C., Piao, Y., Jin, M. Y., Son, H. J., Yoon, N. S., Jin, B. K. "Ethyl pyruvate rescues nigrostriatal dopaminergic neurons by

regulating glial activation in a mouse model of Parkinson's disease." *J Immunol*, . (2011); 187(2), 960-969.



9. ÖZGEÇMİŞ



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



Adı	Hasan	Soyadı	ERİMAN
Doğum Yeri	Gercüş/BATMAN	Doğum Tarihi	23/03/1991
Uyruğu	T.C.	Tel	05054421570
E-posta	heriman_72@yahoo.com		

EĞİTİM DÜZEYİ

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora / Uzmanlık		
Tezli Yüksek Lisans	Dicle Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Devam ediyor
Lisans	Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2014
Lise	Batman Fen Lisesi	2009

İŞ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Eczacı	Sağlık Bakanlığı	2016-

Yabancı Dil Sınav Notu								
ÜDS/YDS (YÖKDİL)	KPDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
51,25								

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	81,84	76,46	68,99
(Diğer) Puanı			

10. EKLER

10.1. Etik Kurul İzin Belgesi

T.C.DİCLE ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. SABAHATTİN PAYZIN SAĞLIK BİLİMLERİ
ARAŞTIRMA VE UYGULAMA MERKEZİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(DÜHADEK)


ETİK KURULU KARARI

TOPLANTI TARİHİ	31/01/2019	KARAR NO	2	TOPLANTI SAYISI	1
KARAR Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi / Farmakoloji ABD Doç. Dr. İlker KELLE'nin yürütücüsü olduğu, Yüksek Lisans Öğrencisi Hasan ERİMAN, Prof. Dr. Meral ERDİNÇ, Doç. Dr. Hasan AKKOÇ, Uzm.Ecz Emre UYAR'ın yardımıyla araştırması olarak yer aldığı, "Farelerde Ketamin ile oluşturulan Şizofreni benzeri Semptomlara Risperidon ile Etil Pirüvatin Kombine Etkileri" başlıklı ve 2019/02 protokol numaralı çalışma:					
Deneysel Hayvanın	Türü	Cinsiyeti	Sayısı	Yaşı	
	Fare	Erkek	56	3-4 Hafta, 20 Gr	
Etik Kurulumuzca görüşülmüş olup araştırmanın oy birliği ile desteklenmesine karar verilmiştir.					
KATILIMCILARIN					
ÜNVANI	ADI SOYADI	GÖREVİ	İMZA		
Prof. Dr.	Beran YOKUŞ	(BAŞKAN)			
Doç. Dr.	Seiçuk TUNIK	(ÜYE)			
Doç. Dr.	Hasan AKKOÇ	(ÜYE)			
Doç. Dr.	Ayşe MEŞE	(ÜYE)			
Doç. Dr.	Ramazan DI MIREL	(ÜYE)			
Doç. Dr.	Mehmet Erdem AKBALIK	(ÜYE)			
Doç. Dr.	Mehmet Hüseyin ALKAN	(ÜYE)			
Yrd. Doç. Dr.	Feray ALTAN	(ÜYE)			
Yrd. Doç. Dr.	Ulaş ALABALIK	(ÜYE) RAPORTÖR			
Yrd. Doç. Dr.	Ersin UYSAL	(ÜYE)			
Yrd. Doç. Dr.	Elif VARHAN ORAL	(ÜYE)			
Yrd. Doç. Dr.	Akın KOÇHAN	(ÜYE)			
Veteriner Hekim	İlyas ALAK	(ÜYE)			
Avukat	Abdullah YAVUZ	(ÜYE)			
Öğretmen	M. Yavuz KAHRAMAN	(ÜYE)			

KYK-FRM-387/00

İletişim: DÜBTAM binası, Zemin Kat, DÜSAM laboratuvarları (İlahiyat Fak. Karşısı) 21280 Sur /DİYARBAKIR
E-posta: dusam@dicle.edu.tr Sekreteryası: 0 412 248 8431 (3956) Vet.Hekim: 0 412 2488001-16 hat (4423)

11. TEZ İNTİHAL FORMU

	DİCLE ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ TEZ İNTİHAL FORMU
ÖĞRENCİ BİLGİLERİ	
ADI VE SOYADI	Hasan ERİMAN
ÖĞRENCİ NO	16856002
EĞİTİM – ÖĞRETİM YILI	2018-2019
YARIYIL	<input type="checkbox"/> Güz <input checked="" type="checkbox"/> Bahar
ANABİLİM DALI	Tıbbi Farmakoloji
PROGRAM	Yüksek Lisans
TEZ KONUSU	Farelerde Ketamin ile Oluşturulan Şizofreni Benzeri Semptomlara Risperidon ve Etil Piruvatın Kombine Etkileri
İNTİHAL RAPORU BİLGİLERİ	
RAPOR TÜRÜ	Tez Savunma Sınavı Sonrası
SAYFA SAYISI	5
BENZERLİK ORANI	%12
RAPORLAMA TARİHİ	16/07/ 2019
<p>Yukarıda başlığı/konusu gösterilen tez çalışmamın kapak sayfası, giriş, ana bölümler, sonuç ve tartışma kısımlarından oluşan toplam 60 sayfalık kısmına ilişkin, 16/07/2019 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından <i>turnitin</i> adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan intihal raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 12 ‘dir.</p> <p>Uygulanan filtrelemeler:</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Kabul/Onay sayfaları hariç,<input checked="" type="checkbox"/> Kaynakça hariç<input type="checkbox"/> Alıntılar hariç/dâhil<input type="checkbox"/> Diğer <p>Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Programlarda Tez Çalışması İntihal Raporu Uygulama Esasları’nı inceledim ve bu Uygulama Esasları’nda belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edilmesi durumunda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.</p> <p>Gereğini saygılarımla arz ederim.</p> <p style="text-align: right;">Hasan ERİMAN 16/07/2019</p>	
Doç. Dr. İlker KELLE Tez Danışmanı 16/07/2019	Prof. Dr. Meral ERDİNÇ Anabilim Dalı Başkanı 16/07/2019

12. ORJİNALLİK RAPORU

FARELERDE KETAMİN İLE OLUŞTURULAN ŞİZOFRENİ BENZERİ SEMPTOMLARA RİSPERİDON İLE ETİL PİRÜVATIN KOMBİNE ETKİLERİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 12	% 8	% 4	% 11
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Dicle University Öğrenci Ödevi	% 4
2	KÖKTÜRK, Sibel, ALKAN, Faruk, DAĞISTANLI, Fatma, Kaya, SEZGİN, Melek, UZANALAN, Mümin and URULUER, Bülent. "Bromodeoksiuridin uygulamasını takiben erişkin sıçan beyinde lateral ve üçüncü ventriküllerin ventriküler ve subventriküler zonunda mitojenik aktivitenin incelenmesi", Konya Tabip Odası, 2007. Yayın	% 1
3	Submitted to Izmir Katip Äelebi Äniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
4	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	% 1
5	Submitted to Marmara University Öğrenci Ödevi	% 1