

**HELİN KAYA**

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.**

**YÜKSEKLİSANS TEZİ**

**DIYARBAKIR- 2019**



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**FARELERDE OLUŞTURULAN DENEYSEL ŞİZOFRENİ  
MODELİNDE AGOMELATİN'İN BİLİŞSEL FONKSİYONLAR  
ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Ecz. Helin KAYA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. Hasan AKKOÇ

DİYARBAKIR-2019



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**DİCLE ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**FARELERDE OLUŞTURULAN DENEYSEL ŞİZOFRENİ  
MODELİNDE AGOMELATİN'İN BİLİŞSEL FONKSİYONLAR  
ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Ecz. Helin KAYA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. Hasan AKKOÇ

DİYARBAKIR-2019



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**DİCLE ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**ONAY**

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Helin KAYA'nın hazırladığı “ Farelerde oluşturulan deneysel şizofreni modelinde agomelatin'in bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisinin araştırılması” 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: .../.../20..

Danışman : Doç. Dr. Hasan AKKOÇ

**Jüri Üyeleri**

İmza

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Ensari GÜNELİ
Üye	Doç. Dr. Hasan AKKOÇ
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Zeynep ERDOĞMUŞ ÖZGEN

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

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

Prof. Dr. Hakkı Murat BiLGİN  
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.

...../...../20...

Ecz. Helin KAYA

İmza

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimin boyunca her konuda bilgisini ve desteğini esirgemeyen Sayın danışman hocam Doç. Dr. Hasan AKKOÇ' a

Çalışmalarım süresince engin tecrübe ve değerli bilgilerini paylaşan Sayın hocam Prof. Dr. Meral ERDİNÇ' e, yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. İlker KELLE' ye; tez çalışması sırasında deneylerin izlenmesi ve istatistiksel değerlendirme aşamasındaki katkılarından dolayı Arş. Gör. Emre UYAR' a

Yüksek lisans eğitimi süresince beraber olduğum her zaman desteğini, yardımını ve ilgisini esirgemeyen canım arkadaşım Ecz. Aysel ÇELEBİ' ye ve hayatım boyunca desteğini ve sevgisini gösteren aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ecz.Helin KAYA

# İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	Sayfa
<b>ONAY</b> .....	
<b>BEYAN</b> .....	<b>İ</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>İİ</b>
<b>İÇİNDEKİLER DİZİNİ</b> .....	<b>İİİ</b>
<b>SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>VI</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>VII</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>VIII</b>
<b>1. ÖZET</b> .....	<b>1</b>
1.1. Türkçe Özet.....	1
1.2. İngilizce Özet.....	3
<b>2.GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>5</b>
<b>3.GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>6</b>
<b>3.1.ŞİZOFRENİ</b> .....	<b>6</b>
3.1.1.Tanım .....	6
3.1.2.Tarihçe.....	6
3.1.3.Epidemiyoloji.....	7
3.1.4. Etiyopatogenez.....	8
3.1.5. Şizofrenide Antipsikotik Tedavi .....	10
<b>3.2.KETAMİN</b> .....	<b>13</b>
3.2.1.Fiziksel Özellikleri.....	13
3.2.2.Etki Mekanizması.....	14
3.2.3.Farmakokinetik .....	15
3.2.4.Farmakodinamik .....	16
3.2.4.1.Merkezi Sinir Sistemi.....	16
3.2.4.2.Solunum Sistemi .....	16
3.2.4.3.Kardiyovasküler Sistem .....	17
3.2.5.Ketaminle Oluşturulan Deneysel Şizofreni Modeli .....	17
<b>3.3.AGOMELATİN</b> .....	<b>18</b>
3.3.1.Kimyasal Yapısı ve Özellikleri .....	18

3.3.2.Farmakokinetik .....	18
3.3.3.Farmakodinamik .....	19
3.3.4.Doç ve Uyarılar .....	20
3.3.5.İlaç Etkileşimleri .....	21
3.3.6.Yan Etki .....	21
3.3.7.Agomelatin'in Üstünlükleri .....	21
<b>3.4.KULLANILAN DAVRANIŞ DENEYLERİ.....</b>	<b>21</b>
3.4.1.Açık Alan Testi .....	21
3.4.2. Yeni Obje Tanıma Testi .....	22
3.4.3. Zorunlu Yüzme Testi .....	22
<b>4.GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>24</b>
<b>4.1. Gereçler.....</b>	<b>24</b>
4.1.1. Kullanılan Araç ve Gereçler.....	24
4.1.2. Kullanılan Deneş Hayvanları.....	24
4.1.3. Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaç.....	24
<b>4.2. Yöntem .....</b>	<b>24</b>
4.2.1. Deneşsel Gruplar .....	24
4.2.2. Davranış Testleri .....	25
4.2.2.1. Açık alan testi.....	25
4.2.2.2.Yabancı obje tanıma testi .....	26
4.2.2.3.Zorunlu yüzme testi.....	26
4.2.3. Biyokimyasal İnceleme.....	26
4.2.4. İstatiksel Analiz.....	27
<b>5.BULGULAR .....</b>	<b>28</b>
5.1. Deneklerdeki Ağırlık Değişimi .....	28
5.2.Açık Alan Testi Sonuçları.....	29
5.3. Yeni Obje Tanıma Testi Sonuçları.....	32
5.4. Zorunlu Yüzme Testi Sonuçları .....	33
5.5.BDNF, GP <sub>x</sub> ve SOD Sonuçları .....	34
<b>6.TARTIŞMA .....</b>	<b>37</b>
<b>7.SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>41</b>
<b>8.KAYNAKLAR .....</b>	<b>42</b>



<b>9.ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>50</b>
<b>10.EKLER.....</b>	<b>51</b>
10.1.Etik Kurul İzin Formu.....	51
10.2.Tez İntihal Formu.....	52
<b>11.ORJİNALLİK RAPORU.....</b>	<b>53</b>



## SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>5-HT</b>	:5-hidroksi triptamin, Serotonin
<b>ACh</b>	:Asetilkolin
<b>AEI</b>	:Ayırt etme indeksi
<b>AGO</b>	:Agomelatin
<b>AMPA</b>	:[a] amino- 3- hidroksi- 5- metil- 4- izoksazol propiyonik asit
<b>BDNF</b>	:Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
<b>cGMP</b>	:Siklik guanin mono fosfat
<b>CYP450</b>	:Sitokrom p450
<b>DA</b>	:Dopaminerjik
<b>DSM-IV</b>	:Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-IV
<b>EO</b>	:Eski obje
<b>GABA</b>	:Gama-aminobütirik asit
<b>GI</b>	:Gastrointestinal
<b>GPx</b>	:Glutasyon peroksidaz
<b>i.p</b>	:İntraperitoneal
<b>i.v</b>	:İntravenöz
<b>KA</b>	: Kainat reseptörler
<b>MDB</b>	:Majör Depresif Bozukluk
<b>MSS</b>	: Merkezi Sinir Sistemi
<b>NA</b>	:Noradrenalin
<b>NMDA</b>	:N- metil- d- aspartat
<b>NO</b>	:Nitrik oksid
<b>SOD</b>	:Superoksit dismutaz
<b>YO</b>	:Yeni obje
<b>YOT</b>	:Yeni obje tanıma
<b>ZY</b>	:Zorunlu yüzme

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Şekil 1.</b> Ketamin'in moleküler yapısı .....	13
<b>Şekil 2.</b> Agomelatin'in kimyasal yapısı .....	18
<b>Şekil 3.</b> Deneklerin ilk günkü ve son günkü ağırlıkları. ....	29
<b>Şekil 4.</b> Deneklerin açık alan testinde santral ve periferik alanda geçirdikleri süre. .	30
<b>Şekil 5.</b> Deneklerin açık alan testinde santral ve periferik alana giriş sayıları. ....	30
<b>Şekil 6.</b> Grupların açık alan testinde elde edilen toplam kat ettikleri mesafe (cm). ..	31
<b>Şekil 7.</b> Grupların açık alan testinde ulaştıkları ortalama hız (cm/sn) değerleri.....	32
<b>Şekil 8.</b> Grupların yeni obje tanıma testi sonuçları.....	33
<b>Şekil 9.</b> Deneklerin zorunlu yüzme testinde hareketsiz geçirdikleri süre .....	34
<b>Şekil 10.</b> Deneklerin beyin doku örneklerinden elde edilen BDNF değerleri. ....	35
<b>Şekil 11.</b> Deneklerin beyin doku örneklerinden elde edilen GPx değerleri.....	36
<b>Şekil 12.</b> Deneklerin beyin doku örneklerinden elde edilen SOD değerleri.....	36

## TABLolar DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 1.</b> Deneklerin ilk günkü ve son günkü ağırlıkları.....	28
<b>Tablo 2.</b> Deneklerin açık alan testinde santral ve periferik alanda geçirdikleri süre ve bu alanlara giriş sayıları.....	29
<b>Tablo 3.</b> Grupların açık alan testinde elde edilen toplam kat ettikleri mesafe ve ortalama hız sonuçları.....	31
<b>Tablo 4.</b> Grupların yeni obje tanıma testi sonuçları.....	32
<b>Tablo 5.</b> Deneklerin zorunlu yüzme testinde hareketsiz geçirdikleri süre.....	33
<b>Tablo 6.</b> Deneklerin beyin doku örneklerinden elde edilen BDNF, GPx, SOD değerleri.....	35

## **Farelerde oluşturulan deneysel şizofreni modelinde agomelatin'in bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisinin araştırılması**

**Öğrencinin Adı ve Soyadı:** Helin KAYA

**Danışman:** Doç.Dr. Hasan AKKOÇ

**Anabilim Dalı:** Tıbbi Farmakoloji

### **1.1. ÖZET**

#### **Amaç:**

Bu çalışmada ki amacımız ketamin ile oluşturduğumuz deneysel şizofreni modelinde agomelatin'in bilişsel fonksiyonlar üzerine etkileri araştırmaktır.

#### **Gereç ve Yöntem:**

Çalışmamızda erkek fareler dört gruba (n:8) ayrıldı. Kontrol grubuna salin enjeksiyonu 0,1 ml hacminde 14 gün boyunca intraperitoneal (i.p.) olarak uygulandı. Ketamin (KET) grubuna şizofreni oluşturmak için 14 gün boyunca 30 mg/kg/gün dozunda ketamin i.p uygulandı. Ketamin+Agomelatin (KET+AGO) grubuna ise 14 gün 30 mg/kg dozunda ketamin (i.p.) verilirken, 5-14. günler arası 50 mg/kg/gün dozunda (0,1 ml) agomelatin oral gavaj şeklinde verildi. Agomelatin (AGO) grubuna 50 mg/kg/gün dozunda (0,1 ml) agomelatin oral olarak uygulandı. Çalışmanın 14 ve 15. günlerinde açık alan, zorunlu yüzme ve yabancı obje tanıma testi yapıldı. Beyin doku örneklerinde beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), glutasyon peroksidaz (GPx) ve süperoksit dismutaz (SOD) değerleri analiz edildi.

#### **Bulgular:**

Açık alan testinde; KET grubunun kontrol grubuna göre ortalama hız ve mesafe değerlerinin anlamlı olarak yükseldiği, KET+AGO ve AGO gruplarında ise KET grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak azaldığı belirlenmiştir. Yeni obje tanıma testi sonuçlarında istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Zorunlu yüzme testinde; KET+AGO grubunda hareketsiz olarak geçirilen sürenin KET grubuna göre anlamlı bir artış gösterdiği görülmüştür. BDNF değerlerine bakıldığında KET grubu kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı, KET+AGO ve AGO gruplarında ise BDNF düzeyleri KET uygulanan gruba göre anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir. Fakat GPx ve SOD değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

**Sonuç:**

Sonuç olarak Şizofreni hastaları için tedavide yaşanan gelişmelere rağmen halen önemli bir sorun olan bilişsel ve motor fonksiyonlardaki bozuklukları düzeltmede agomelatin özellikle yan etki profilinin düşük olması sebebiyle tercih edilebilir.

**Anahtar Sözcükler:** Agomelatin, Şizofreni, Ketamin, BDNF



## **The effects of agomelatine on cognitive functions in an experimental model of schizophrenia in mice**

**Student's Surname and Name:** KAYA, Helin

**Adviser of Thesis:** Doç. Dr. Hasan AKKOÇ

**Department:** Medical Pharmacology

### **1.2. ABSTRACT**

#### **Aim:**

In this study, the effects of agomelatin on cognitive functions in ketamine-induced schizophrenia model were investigated.

#### **Material and Method:**

In our study, male rats were divided into four groups. Saline injection to control group was administered intraperitoneally (i.p.) in 0.1 ml volume for 14 days. The ketamine (KET) group received 30 mg/kg ketamine i.p for 14 days to induce schizophrenia. Ketamine+Agomelatin (KET+AGO) group received ketamine (i.p.) at a dose of 30 mg/kg/day for 14 days. Between the days of 50 mg/kg/day dose agomelatin in the form oral gavage and agomelatin group was administered orally at dose of 50 mg/kg/day. On the 14th and 15th days of the study, open area, compulsory swimming and foreign object recognition test were performed. However, there was no significant difference between the groups in terms of GPx and SOD values.

#### **Results:**

In the open field test; the mean velocity and distance values of the KET group increased significantly compared to the KNT group and decreased significantly in the KET+AGO and AGO groups compared to KET group. New object recognition test results were found to be statistically insignificant. In compulsory swimming test; when the KET group and the KNT group were compared, the time spent immobile increased significantly. When BDNF values were examined, it was observed that KET group decreased significantly compared KNT group and BDNF levels were significantly higher in KET+AGO and AGO groups compared to KET group.

However, there was no significant difference between the groups in terms of GPx and SOD values.

**Conclusion:**

In conclusion, despite improvements in treatment for schizophrenia patients, agomelatin may be preferred for correcting cognitive and motor dysfunction which is still an important problem because of its low side effect profile.

**Key Words:** Agomelatine, Schizophrenia, Ketamine, BDNF





## 2.GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen sosyal ve ekonomik problemlere yol açan bir hastalık olarak varlığını sürdürmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre şizofreni, bilişsel yeti yitimine yol açarak işlevselliği bozan en önemli zihinsel hastalıklardandır. Şizofreninin klinik bulguları pozitif semptomlar (halüsinasyon, delüzyon), negatif semptomlar (sosyal geri çekilme) ve bilişsel bozukluklar (dikkat, öğrenme bellek) olarak üçe ayrılabilir.

Bu hastalığın medikal tedavisinde son yıllarda önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Bu gelişmeleri takiben eskiden beri kullanılan ilaçlara tipik antipsikotikler, yeni kullanıma giren ilaçlara ise atipik antipsikotikler denilmektedir. Hangi ilacın seçileceği hastada pozitif ve negatif semptomların varlığına göre değişmektedir. Bu ilaçlar pozitif veya negatif semptomlar üzerine nispeten etkili olmakla beraber bilişsel ve motor fonksiyonlar üzerine yeterli etkinlik gösterememekte veya bizzat kendisi bu fonksiyonları bozabilmektedir (1-3).

Son yıllarda araştırmalar şizofreni hastalarında motor ve bilişsel fonksiyonları düzeltecek yöntemler üzerinde yoğunlaşmaktadır. Bu amaçla özellikle başka nöropsikiyatrik hastalıklarda kullanılan klasik ilaçlar denenmiştir. Agomelatin nispeten yeni bir antidepresan olup potent bir melatonin reseptör agonistidir. Beyinde özellikle melatonin MT<sub>1</sub> ve MT<sub>2</sub> reseptörlerine bağlanarak bu reseptörleri uyarır. Ayrıca merkezi sinir sisteminde (MSS) 5-HT<sub>2C</sub> serotonin antagonistidir. Klasik antidepresan ilaçlara olan önemli bir üstünlüğü yan etkilerinin belirgin derecede az olmasıdır. Biz de bu çalışmada farelerde oluşturacağımız deneysel şizofreni modelinde, agomelatin'in motor ve bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisini incelemeyi hedefledik (4,5).

## **3.GENEL BİLGİLER**

### **3.1.ŞİZOFRENİ**

#### **3.1.1.Tanım**

Şizofreni erken yaşlarda başlayıp kronikleşme eğilimi gösteren ilerleyişi ve sonlanışı hastadan hastaya değişen, etiyojisi tam olarak kesinleşmeyen, yaklaşık olarak toplumun %0,5-1'inde görülen ağır bir psikiyatrik hastalıktır (6). Şizofreninin yaşam boyu yaygınlığı her toplum için %1'e yuvarlanmış olsa da sistematik bir gözden geçirme ile yaşam boyu yaygınlık tahminlerinin geniş bir aralıkta, heterojen bir dağılım gösterdiği belirlenmiştir (7).

Şizofreni semptomları başlarda negatif ve pozitif semptom olarak ayrılrsa da daha sonraları yapılan faktör analitik çalışmaları üçüncü bir semptom olan pozitif bilişsel düşünce bozukluğunu desteklemektedir. Pozitif semptomlardan olan halüsinasyon ve delüzyonla oluşan gerçeklik algısındaki bozulmalar, nüks ve direnç eğilimi; bozuk motivasyon, konuşmada azalma ve konuşma içeriğinde yoksulluk, sosyal geri çekilme, ilgisizlik gibi negatif semptomlar ise kronik olma eğilimi göstermektedirler (6,8).

#### **3.1.2.Tarihçe**

Çok eski tarihlerde şizofreni hastalığının şimdiki klinik tablosunda bulunan bulgularla ve belirtilerle tanındığına ilişkin ilk yazılı belgeler M.Ö. 1400 yıllarından kalmış olan Hint Veda metinlerinde ayrıntılı olarak anlatılmıştır. Yaşamlarını bakımsız ve boş bir biçimde geçiren ya da dinle ileri derecede ilgilenen, çıplak gezip kendini Tanrı zanneden insanlardan bahsedilmiştir. 1793'te Fransa'da Philippe Pinel'in ruh hastalarının zincirlerini çözerek modern psikiyatrinin başlangıcını oluşturduğu bu süreçte Fransız ruh hekimi Dominique Esquirol halüsinasyon terimini ilk kez kullanmıştır (9).

Griesinger 1895 yılında uygunsuz davranışlar, anerji, düşünce bozuklukları, halüsinasyonlar ve yanılsamalar şeklinde gelişen sabit duygusal delilik diye adlandırdığı hastalıktan bahsetmiştir. John Russell Reynolds 1896'da negatif ve pozitif belirtilerin ayırımında; negatif semptomların felç, duyu yitimi ve diğer hayati özelliklerin kaybı ile sonuçlandığını, pozitif semptomların ise kasılmalar, spazmlar veya ağrı gibi hayati özelliklerin bir eki olarak değerlendirdi (10).

Kraepelin şizofreniyi demans praecox veya erken demans adıyla on dokuzuncu yüzyılda bilişsel, sosyal, davranışsal ve kişilik bozuklukları ile karakterize bir hastalık olarak tanımlamıştır. Manik depresif psikozdan bu hastalığın sınırlarını başlangıç ve sonlanışına göre ayırmıştır. Şizofreni terimi ise 1950'lerde Bleuler tarafından adlandırılıp, beyin fonksiyon bozukluklarının bilişsel disfonksiyona neden olduğu belirtilmiştir (11,12).

1959 yılında Kurt Schneider şizofreninin birinci derece belirtilerini listelemiştir. Bu semptomlardan biri yapısal beyin hastalığı yokluğunda, kalıcı duyuşsal bozukluk ve ilaç intoksikasyonunda şizofreni tanısı için oldukça etkili olmuştur (6).

### **3.1.3.Epidemiyoloji**

Hastanın genel sosyal ve mesleki işleyişini ciddi olarak etkileyen şizofreninin Türkiye'deki yaşam boyu yaygınlığı 1000 kişide 8,9 olarak bulunmuştur (13,14). Araştırmalar sonucunda, şizofreni etiolojisinde genetik %81 kalıtım oranı ile ana role sahipken, çevre etkisinin %11 civarında olduğu bildirilmiştir (15). Şizofreni hastalarının %50'den fazlasının aralıklı ancak uzun süreli psikiyatrik sorunları vardır ve bunların yaklaşık %20'sinde kronik semptom ve yetersizlik bulunur. Çoğu hasta işsizdir ve genel popülasyona kıyasla daha düşük yaşam beklentisine sahiptir (16). Şizofreni hastaları genel popülasyona göre 2-3 kat artmış mortalite riskine sahiptir. Şizofreninin görülme sıklığı ve prevalansı bölgeler arasında belirgin farklılık göstermektedir. Büyükşehirlere göre kırsal alanlarda doğanlar ve göçmen gruplarında, şizofreni oluşma riskinin daha fazla olduğu; ileri baba yaşının da şizofreni ile ilişkilendirildiği gözlemlenmiştir. Kadınlara oranla erkeklerde şizofreni gelişme olasılığı daha yüksektir. Ayrıca gebelik ve doğum komplikasyonları, prenatal dönemde beslenme eksikliği ve enfeksiyon maruziyetinin (Toxoplasma gondii, influenza ve kızamıkçık) şizofreni riskini arttırmasıyla ilişkili olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (17).

Amerikan Psikiyatri Birliği'nin ruhsal bozuklukları sınıflandırdığı tanı sistemi olan DSM IV şizofreniyi daha çok klinik bulgularını dikkate alarak beş alt tipe ayırmaktadır. Alt tiplerin tedaviye verdikleri cevap ve prognozları değişkenlik gösterir.

**Paranoid Tip:** Bu tip, şizofreninin en yaygın alt türüdür. Perseküsyon sanrılarıyla birlikte görülen halüsinasyonlar, dezorganize davranışlar ve düşünceler, nedensiz agresyon bu tipin özellikleri arasındadır. Genellikle geç yaşlarda başlayıp yavaş ilerlerler ve bazı durumlarda hastalarda narsisizm görülür.

**Dezorganize Tip:** Bu türe dezorganize konuşma, dezorganize davranışlar ve bunlara eşlik eden uygunsuz gülümsemeler hakimdir. Hasta genç yaşta akut, pozitif semptomlarla başlar ve konfuze bir haldedir; aloji ve lipmann asosiyasyonları, dikkatte zayıflama görülür. Şizofreni alt tipileri arasından tedaviye yanıtı en kötü olanıdır.

**Katatonik Tip:** Katatonik stupor hali veya mutizm ile karakterize olan bir şizofreni alt tipidir. Genellikle 15-25 yaş arasında aniden başlamaktadır. Aşırı negativizm, katatonik taşkınlık ve dalgınlık, ekolali, ekopraksi, katalepsi ve ayrıca kontrolsüz, ani, agresif davranışlar görülebilir. Çevreyle bağlantısı kesilmiş gibi görünse de çevrede olup bitenleri tanır ve kaydeder; fakat tepkisiz görünür.

**Ayrışmamış Tip:** Şizofreni tanısı karşılayacak semptomların bulunduğu ancak bunların paranoid, dezorganize ya da katatonik tip için tanı ölçütlerini karşılayamadığı şizofreni tipidir.

**Rezidüel Tip:** Bir veya birkaç şizofrenik epizodu olan ve pozitif psikotik semptomlardan daha çok negatif semptomların baskın olduğu kronik şizofrenik bozukluktur (18).

#### **3.1.4. Etiyopatogenez**

Asırlık bir araştırmaya rağmen, bir nöropsikiyatrik bozukluk olan şizofreninin etiyojisi ve patogenetik açılımı konusundaki bilgilerimiz eksik kalmaktadır. Genel olarak, şizofreninin etiyopatogenezinin ve genotip çevre etkileşimlerinin detayları büyük ölçüde bilinmemektedir ve bu nedenle hastalığın etiyojisindeki genetik katkının boyutu hakkında sonuçlar çıkarırken dikkatli olunmalıdır. Son on yılda, şizofrenideki genetik araştırmalar; yeni geliştirilen moleküler, teknolojik ve istatistiksel yöntemler nedeniyle önemli gelişmeler kaydetmiş olup genetiğin şizofreni için güçlü bir risk faktörü oluşturduğunu göstermiştir (19). Doğum öncesi dönemden ergenliğe kadar farklı beyin gelişimi pencerelerinde ortaya çıkan hasarların belirli kritik kırılma dönemlerinde zarar verdiği, bu hasarların kaynağının belirli nörotransmitterlerin ve diğer moleküllerin, sinapsların, hücrelerin,

beyin bölgelerinin ve sinir ağlarının nörogelişimsel yörüngesini değiştirdiğine, hastalığın patofizyolojik ve nöromorfolojik değişikliklerine bunun sonucunda davranışsal değişimlere yol açtığı ortaya konulmuştur (20).

Dopamin ve dopaminerjik mekanizmaların şizofreni ve özellikle psikoz için merkezi olduğu, hastalık hakkında ki en uzun süredir devam eden patofizyolojik teoridir. Şizofreni hastalarında dopaminin dolaylı kanıt ve bulgulara dayandığı için hastalığın başlangıcında nasıl bir rol oynadığı belirsizdir. Bununla birlikte, şizofreni riski taşıyan kişilerde yapılan son çalışmalar, yüksek striatal dopamin sentezi kapasitesinin ve stresin dopamin salınımını arttırdığını göstermektedir. Sosyal izolasyon ve çocukluk çağı travması gibi şizofreni için bir dizi çevresel risk faktörü presinaptik dopaminerjik işlevi etkilemektedir. Preklinik çalışma ve genetik alanındaki ilerlemeler dopamin, psikoz ve psikososyal stresi birbirine bağlayan moleküler mimariyi ortaya çıkarmaya başladı. Şizofreni riski ile ilişkili birçok gen arasında, dopamin D<sub>2</sub> reseptörünü kodlayan gen ve glutamaterjik ve gama-aminobutirik asit (GABA) yolları yoluyla dopaminerjik sentezin yukarı akışının düzenlenmesine katılanlar bulunmaktadır. Bu yolların bir kısmı da stres tepkisi ile bağlantılıdır (21,22).

Dopamin hipotezinin doğuşu, hayvan deneylerinde, antipsikotik ajanların (nöroleptiklerin) dopamin reseptörlerini bloke ettiği keşfinden kaynaklanmıştır. Aşırı dopaminin rolüne yapılan ilk vurgu ile hipotez prefrontal hipodopaminerjiyi ve striatal hiperdopaminerjiyi ardından mevcut anormal belirginlik hipotezini birleştiren bir kavrama dönüşmüştür. Ayrıca glutamat ve adozin gibi diğer nörotransmitterler, şizofreni resminin tamamını ortaya çıkarmak için dopamin ile iş birliği yaparlar (23).

Şizofrenide pozitif semptomların beyinde hiperaktif mezolimbik dopamin yoluna bağlı striatal D<sub>2</sub> reseptör hiperstimülasyonunun sonuçları olduğu kabul edilirken, negatif semptomların ve bilişsel eksikliklerin mezokortikal yolda prefrontal korteks D<sub>1</sub> reseptör hipostimülasyonundan kaynaklandığı kabul edilmektedir (23).

Özet olarak son yıllarda şizofreni etiyojisi nörogelişimsel hipoteze göre, erişkin anatomik durumuna yaklaşımadan önce ergenlik döneminde başlayan hem genetik hem de çevresel faktörlerin neden olduğu patolojik süreçleri içerdiği varsayılmıştır. Son moleküler genetik çalışmalar, şizofreninin poligenik bir hastalık

olduğu gerçeğini kuvvetle desteklemektedir. Şizofreni hem nörodejeneratif hem de nörogelişimsel bozukluk olarak tanımlanmıştır. Hastalığın klinik bulgularında dopamin baskın olmasına rağmen, Şizofreninin dopamine ek olarak GABA, glutamat, serotonin (5-HT), noradrenalin (NA) ve asetilkolin (ACh) gibi birçok nörotransmitter sisteminin düzensizliğinden kaynaklandığı muhtemel görünmektedir. Nörotransmitter sentezi, depolanması, salıverilmesi, geri alımı ve inaktivasyonu, metabolizması, presinaptik/postsinaptik reseptörlerin sayısı ve yapısı, reseptörlerin yüksek veya düşük afinitesi, taşıyıcıların sayısının ve bunların seviyelerinin değişmesi gibi birçok farklı seviyede düzensizlik gözlemlenmiştir (24-26).

### **3.1.5. Şizofrenide Antipsikotik Tedavi**

Şizofrenide temel tedavi Şekli antipsikotiklerdir. Tedavide uygun antipsikotik seçimi, genellikle semptom yönetimi ve advers etkilerin tolere edilebilirliği arasında kabul edilebilir bir denge sağlanmadan önce gerekli olan birçok başarısız denemeyle birlikte bir deneme yanılma prosedürüdür. Bireyler arasında antipsikotiklere verilen yanıtlarda büyük farklılıklar görölmektedir. Bu değişkenliğin kaynağı tam olarak anlaşılacakla birlikte, genetik önemli faktördür. Ayrıca yaşam tarzı alışkanlıkları, demografi ve sağlık durumu gibi çevresel faktörler, antipsikotik tedavinin hem tepkisi hem de tolere edilebilirliğinde değişkenliğe katkıda bulunmaktadır (27).

Antipsikotik ilaçlar, sinir ağları ve plastisiteyi etkileyip düzenleyebilecekleri nöritler, sinaptik dikenler ve sinaps üzerinde etkilidirler. Bunlar yalnızca nörotransmitter reseptörlerini değil aynı zamanda nörit büyümesi ve bakımından sorumlu sinyal yollarını düzenleyen hücre içi sinyal moleküllerini de hedefleyip; yüksek dozlar ve kronik antipsikotik ilaçların verilmesi kortikal yapılarda bir miktar nörit, sinaptik diken veya sinaps kaybına neden olabilmektedir (28).

Geleneksel olarak antipsikotik ilaçlar, klorpromazine yapısal veya farmakolojik benzerliklere dayalı olarak tanımlanan birinci kuşak yani eski adıyla tipik antipsikotikler ve spesifik teoriler ile geliştirilen ikinci kuşak antipsikotikler olarak ikiye ayrılmıştır. Bugüne kadar Şizofreni için sayısı ülkeden ülkeye değişen 30'dan fazla antipsikotik ilaç belirlenmiştir (29).

Şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların farmakoterapisinde, 1950'de sentezlenen ve 1953'te klinik kullanıma başlanan Şizofreniyi tedavi etmek için ilk kabul görmüş ve yaygın olarak kullanılan antipsikotik ilaç olan klorpromazinin

kullanılmaya başlanmasından sonra önemli gelişmeler görülmüştür. Pozitif belirtiler olan halüsinasyonlar, sanrılar ve düşünce bozukluklarının tedavisinde antipsikotik ilaçlar iyi yanıt vermektedir. Dopamin D<sub>2</sub> reseptörüne bağlanan bu ilaçların D<sub>2</sub> reseptör blokajından kaynaklanan motor yan etkileri görülmektedir. 1990'larda ortaya çıkan ikinci nesil yani atipik antipsikotikler dopamin D<sub>2</sub> reseptör antagonistleri kullanılarak normalleştirilebilen dopaminerjik aktiviteye sahip olduğu dopamin hipotezi ile geliştirilip, problemleri ekstrapiramidal yan etkiler büyük ölçüde azaltılmıştır (30,31).

G proteinlerine bağlı olan dopamin D<sub>2</sub> reseptörü, antipsikotik ilaçlar için ortak bir hedefdir. Mezolimbik yoldaki dopamin D<sub>2</sub> reseptörünün antagonizminin, psikotik semptomların tedavisinde antipsikotik ilacın ana etki şekli olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, bir dopamin reseptörü antagonisti, şizofrenide bilişsel eksiklikler gibi kortikal ilişkili semptomların tedavisinde klinik olarak etkili değildir. Bu bilişsel eksikliklerin altında yatan kesin mekanizma büyük oranda bilinmemekle birlikte, kortikal dopamin fonksiyonundaki, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptöründeki disfonksiyon veya sinaptik eliminasyon gibi faktörler nedeniyle olması muhtemeldir. Glutamat, uyarıcı nörotransmitterlerden ve beyindeki en bol bulunan nörotransmitterlerden biridir. Bu nörotransmitter glutamat NMDA reseptörleri aracılığıyla şizofrenide yer alan kortekse, limbik sisteme ve talamus bölgelerine bağlanır. Glutamaterjik nörotransmisyonun disfonksiyonu ile şizofreni hastalarında beyin omurilik sıvısının glutamat düzeyinde azalma görüldüğü; şizofreninin negatif semptomlar ile bilişsel bozulma patofizyolojisini açıklamada ve yeni tedavi şekilleri bulunmasında yardımcı olmaktadır (31). Ayrıca şizofrenide glutamaterjik metabolitlerdeki değişikliklerin büyüklüğü ve kapsamı net olmamakla birlikte NMDA-reseptör işlev bozukluğunun eksitotoksik etkileri olabilecek artmış glutamat salınımına yol açtığı hipotezi bulunmaktadır (32).

İkinci kuşak antipsikotik ilaçlar, dopamin ve serotonin sistemlerinin her ikisi üzerinde de etkilidir. Dopamin D<sub>2</sub> reseptörlerinin antagonistleri, 5-HT<sub>2A</sub> antagonizmi ve 5-HT<sub>1A</sub> agonizmi özelliklerine sahiptir. Bunlar dopamin reseptörlerini bloke ederek tipik bir antipsikotik ilaca göre daha az ekstrapiramidal semptomlara ve nöroleptik malign sendroma neden olur. Tedavi sonucunda kilo alımı ve ardından yüksek kan şekeri, hipertansiyon, anormal kolesterol ve felç, metabolik sendrom gibi

önemli hastalık ve ölüm nedeni olan metabolik yan etkilerinin gözlenmesi atipik antipsikotik ilaçların problemleri arsındadır. Neredeyse tüm atipik ajanlar serotonin reseptörlerini bloke eder ve birçoğu muskarinik reseptörleri inhibe eder. En yeni atipik antipsikotiklerin, ilk nesil atipik antipsikotik ilaçlarla karşılaştırıldığında daha az olumsuz etkiye yol açtığı bilinmektedir, ancak daha sık metabolik ve kardiyovasküler rahatsızlıklarla ilişkili yan etkiler gözlemlenir. Şizofreniye özgü olan ve antipsikotik tedavi ile kuvvetli bir şekilde kötüleşen otonom sinir sistemi işlev bozukluğunun yaygın metabolik ve vasküler disfonksiyonların nedeni olduğunu göstermektedir (33, 34) 5- HT<sub>2A/2C</sub>, 5- HT<sub>1A</sub>, 5- HT<sub>6</sub> ve 5- HT<sub>7</sub> reseptörleri gibi çeşitli serotonin reseptörleri atipik antipsikotiklerin etki mekanizmalarına katkıda bulunabilir. D<sub>2</sub> reseptörlerinin zayıf antagonizması ile birleşmiş 5- HT<sub>2A</sub> reseptörlerinin güçlü blokajı, atipik antipsikotiklerin kritik özelliği olduğu varsayılmıştır. 5- HT<sub>2A</sub> reseptör antagonizması, nigrostriatal yoldaki dopaminerjik iletimi artırabilir ve ekstrapiramidal semptom riskini azaltır. Teorik olarak dopamin, asetilkolin salınımını veya prefrontal kortekste her ikisini de artırarak şizofrenide negatif semptomları ve bilişsel bozulmayı iyileştirebilir (35).

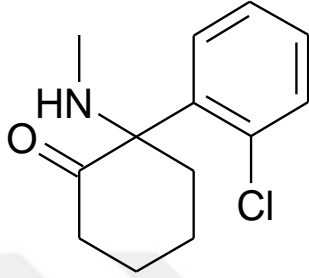
Klozapin, tedaviye dirençli şizofrenide etkinliği kanıtlanmış ve diğer antipsikotiklere dirençli şizofreni hastalarının %50-60'ına cevap vererek antipsikotik ilaçlar arasında ayrı bir yere sahip olan tek antipsikotik ilaçtır. Bu ilaç striatumda ki D<sub>2</sub> reseptör blokajının ötesinde, diğer reseptörlerin veya mekanizmaların da terapötik etkisine katkıda bulunmaktadır. Tipik antipsikotik ilaçlarda, distoni ve geç diskinezi dahil olmak üzere ciddi ve zayıflatıcı hareket bozuklukları görülmesine rağmen klozapin en az hareket bozukluğuna neden olarak şizofreni tedavisinde ilgi çekmektedir (36,37). Klozapinin tipik antipsikotiklerden farklı olmasının bir diğer nedeni, dopamin D<sub>2</sub> reseptörlerine göre serotonin 5-HT<sub>2</sub> reseptörleri için daha fazla afinite göstermesidir (38).

Akut ekstrapiramidal motor yan etkilerine (akut EPSE) ve tardif diskineziye neden olmaması; pozitif, negatif veya bilişsel semptomlardaki iyileşmeyle artan terapötik etkinlik ve prolaktin seviyelerini artırma kapasitesinin azaltılması atipik antipsikotik ilaçların tanımında kullanılan kriterlerdir. Klozapin, terapötik etkinliği arttırdığı ve ekstrapiramidal yan etkileri azalttığı gösterilmiş olan ilk antipsikotik bileşiktir (39).



Uygulanan bu tedavilerin kesin bir sonuç vermemesi, ilaç yan etkilerinin tedaviyi bırakmaya neden olacak kadar şiddetli olması ve hastalarının ilaç ile uyumunun çok iyi olmaması yeni tedavilerin geliştirilmesine öncü sebepler olmaktadır.

### 3.2.KETAMİN



Şekil 1. Ketamin'in moleküler yapısı

Parke Davis'in danışmanı kimyager Calvin Stevens tarafından 1962'de sentezlenen 2-(O-klorofenil)-2-metil-amino sikloheksanon bileşiği bir aminle bir keton içerdiğinden ketamin olarak adlandırıldı. 1964'te Domino ve Corsen tarafından ilaç olarak insanlar üzerinde çalışıldı. Ketamin 1965 yılında, kataleptik, analjezik ve anestezi etkisine sahip, ancak hipnotik özellikleri olmayan bir bileşik olarak biliniyordu. Tek anestezi ajanı olarak işlev görmesi umuduyla piyasaya sürüldü ancak kısa sürede önemli yan etkileri olduğu belirlenince ve diğer anestezi ilaçları ortaya çıkınca önemini kaybetti (40,41).

Bununla birlikte NMDA reseptörünün keşfi ve bunun rekabetçi olmayan inhibisyonu ketamin tarafından, hiperaljezi ve zihinsel işleyişin patofizyolojisinde devrim yarattı (40).

#### 3.2.1.Fiziksel Özellikleri

Moleküler ağırlığı 238 gram/mol olan ketamin, lipofilik ve pKa'sı 7,5 olan oldukça bazik bir bileşiktir. Ketaminin büyük olasılıkla %11,2-24,5 değerlerinde düşük oral biyoyararlanıma sahip olmasının nedeni zayıf bağırsak emilimi ve yoğun ilk geçiş metabolizmasıdır. İntravenöz olarak uygulanan ketamin, ağırlıklı olarak renal atılımdan geçer. R-ketamin ve S-ketamin enantiyomerlerinin rasemik bir karışımı olan ketaminin izomerleri aynı farmakokinetik ve farmakodinamik

özelliklere sahip olup S-ketamin, R-ketamine göre daha analjezik ve anesteziik etki göstermektedir (42,43).

### 3.2.2.Etki Mekanizması

Limbik sistem beyin sapı ve talamustan duyuların düzenlenmesi için işlem merkezi olarak işlev görür. Duyusal birliktelik korteksinden; görsel, somatik duyusal ve işitsel bilgiler gibi yüksek oranda işlenmiş duyusal bilgilerle bütünleştirir. Otonom sinir sistemi, somatik motor sistemi ve endokrin sistemi aracılığıyla duygularla ilişkili visseral motor tepkilerini koordine eden hipotalamus ve beyin sapını doğrudan kontrol eder. Ketamin tarafından korteksin duyusal birleşme alanları olan limbik sistemin bileşenleri ve talamus doğrudan bastırılır. Bunun sonucunda MSS duyusal verileri işleyemez ve ketamin uygulanmasıyla anestezi, analjezi, amnezi, korku ve kaygıyı baskılanması gözlemlenir (44).

Nörofarmakolojisi karmaşık olan ketamin, NMDA ve NMDA olmayan glutamat reseptörleri, nikotinik ve muskarinik kolinerjik ve monoaminerjik ve opioid reseptörleri dahil olmak üzere birçok bağlanma bölgesi ile etkileşime girer. NMDA reseptörü, öncelikle kalsiyum ve daha az miktarda sodyum ve potasyum geçirgen bir katyon kapılı kanal reseptörüdür. NMDA reseptörü, ketaminin en önemli farmakolojik özelliklerinden sorumludur. MSS'nin çoğu hücrelerinde, özellikle primer afferentler veya spinal dorsal boynuz gibi nosisepsiyonda yer alan yapılarda bulunup uyarıcı nörotransmitter olan glutamat tarafından aktive edilen NMDA reseptörü, ketaminin MSS'deki polisinyaptik uyarımı azaltmasındaki postsinyaptik etki bölgesidir. Ketamin, NMDA kanalındaki fensiklidin reseptörüne bağlanır ve böylece kanalın glutamat aktivasyonunu rekabetçi olmayan bir şekilde inhibe eder. S (+) enantiyomeri, reseptör için analjezik ve anestetik potansiyellerinde gözlenen farklılıklarda yansıtıldığı gibi R (-) formundan üç ila dört kat daha büyük bir afiniteye sahiptir. NMDA reseptörü agonistleri olan glutamik asit, aspartik asit ve glisin uyarıcı amino asitlerdir (41,44)

Glutamat, MSS'deki glutaminerjik sinapsları içeren en yaygın amino asittir. İyonotropik glutamat reseptörleri genellikle NMDA ve NMDA olmayan yani AMPA ([a] amino- 3- hidroksi- 5- metil- 4- izoksazol propiyonik asit) ve KA (kainat reseptörleri) olarak ayrılmıştır. Başlarda bu reseptörlerin ketaminle etkileşime girmedikleri düşünülse de daha sonraları yapılan araştırmalarda ketamin tarafından

muhtemelen glutamat/NO/cGMP sistemi aracılığıyla inhibe edildiği belirlenmiştir. NMDA reseptörü aktivasyonu, NO (nitrik oksit) sentezini uyarmamakta ancak NMDA olmayan reseptörlerin aktivasyonu bunu yapmaktadır. Ketamin kaynaklı NO sentaz inhibisyonu ketaminin analjezik etkilerinde rol oynadığı düşünülmektedir (41, 45).

Opioid reseptörleri üzerinden ketamin agonistik etki göstererek, muskarinerjik ve nikotinerjik asetilkolin reseptörleriyle de etkileşime girerek analjezik ve psikomimetik etkilere neden olur (46).

### **3.2.3.Farmakokinetik**

Ketamin %10-30 gibi düşük oranlarda plazma proteinine bağlanmaktadır. Tiyopentale oranla beş kat daha yüksek bir lipit çözünürlüğe sahip bir molekül olan ketamin, kararlı ve geniş bir dağılım hacmine (160-550 L/70 kg) sahiptir. Ketaminin erime noktası yaklaşık 260 °C'dir (45,47).

Ketamin hızlı bir şekilde 2,3 L/kg'lık bir dağılım hacmiyle beyin de dahil olmak üzere perfüzyon bakımından zengin dokulara hızlı bir şekilde iletilir. Ketamin, 2-3 saatlik bir eliminasyon yarı ömrüne sahiptir. İlacın yüzde doksanı böbrek temizliği ile atılır ve çoğu metabolize edilir, ancak %4'e kadar değişmeden kalabilir (48). Ketamin, karaciğerde geniş kapsamlı ilk geçiş metabolizmasına maruz kalır ve S- ketamin ilk geçiş metabolizmasının rasemik ketamininkinden daha kapsamlı olduğunu düşündürmektedir. İnsan karaciğerinde gerçekleşen ketaminin biyotransformasyonu sonucu birden fazla metaboliti tanımlanmış olsa da ana metabolik yol sitokrom p450, 3A4 ve 2B6 enzimlerinin aracılık ettiği N-demetilasyon sonucu oluşan norketamindir. Norketamin ayrıca metabolize edilir ve kısmen renal olarak atılır. Ketaminin üçte biri kadar analjezik potansiyele sahiptir (49).

Ketamin, insanlara oral, intranasal, epidural ve intrarektal dahil olmak üzere çoklu yollardan uygulanabilir. Hızlı bir şekilde maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşabildiği için en tipik uygulama yolu i.v infüzyon şeklindedir. Ketamin oral biyoyararlanımı %16 ila %29 ile sınırlıdır, ilacın zirve konsantrasyon seviyeleri 20- 120 dakika içinde meydana gelir. Ketaminin intranasal uygulaması hızlı bir sistemik emilime sahip olduğundan ve ilk geçiş hepatik metabolizmasına uğramadığından i.v uygulamasına alternatif olarak kabul edilebilir (50).

### **3.2.4.Farmakodinamik**

#### **3.2.4.1.Merkezi Sinir Sistemi**

Ketamin uygulamasının ana etkileri MSS'yi içerir. Sempatik sinir sistemi aktivitesini arttırarak taşikardi ve kafa içi hipertansiyonuna neden olmaktadır. Ketamin derin analjezi, amnezi ve katalepsi ile karakterize edilen dissosiyatif anestezi olarak tanımlanan duruma neden olur. Beynin, duyuşal korteks ve birleşme alanları arasındaki iletişim bozulmasıyla afferent impulsları iletiminde problemler ortaya çıkar. Bunun sonucunda gözlerin yavaş nistagmus ve sağlam kornea refleksleri ile açık kalabildiğı katalepsiye benzeyen, hastaların uyanıkmiş gibi görünüp iletişimsiz olduğı durum gözlenir.

İşlemsel anestezi için ketamin kullanıldığında hastaların dörtte birinde yan etkileri görülür. İlacın verilmiş dozu ve oranıyla ilişkili olarak 16 yaşın üzerindeki hastalarda, kadınlarda ve kısa prosedürlerin ardından daha fazla görölmektedir. Ketamin, bilinen nöbet bozuklukları olan hastalarda epileptiform odakları aktive edebilmesine rağmen, paradoksal olarak antikonvülsan özelliklere sahip görölmektedir. Anestetik dozlarda ketamin dikkat, hafıza ve yargılama ile ilişkilidir. Ayrıca akut şizofreni için farmakolojik bir model olarak kullanılır (46,51).

#### **3.2.4.2.Solunum Sistemi**

Ketaminin bronşiyal düz kaslar üzerinde kısa ve hafif bir gevşemeye neden olduğı, ayrıca izole edilmiş trakea zincirler üzerinde histaminin yaptığı spazmojenik etkileri engellediğı belirlenmiştir. Astımlı hastalarda ketamin uygulamasının hemen ardından 10 dakika kadar bronkospazmı rahatlatır. Anestezisi sırasında hava yolu direncindeki azalmaya aracılık eden faktör plazma norepinefrin düzeyidir (52).

Ketamin, indüksiyon sırasında astımın klinik bulguları olan hastalarda hışıltılığın temizlenmesinde de oldukça etkili olmaktadır. Yapılan çalışmalarda indüksiyon için ketamin alan anestezi öncesi bronkospazmı olan hastaların %86'sında aktif hışıltı temizlenmiştir. Üst solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda ketamin verilmesiyle oluşacak paroksizmal öksürük bronkospazm ile karıştırılmamalıdır. Bu koşullar altında, daha fazla ketamin verilmesi sadece öksürüğü durduramayabilir, ancak daha sonra siyanoz ve hipoksi gelişimi ile durumu

kötüleştirebilir. Bu yüzden üst solunum yolu enfeksiyonlarından muzdarip hastalarda ketamin kullanımını kontrendikedir (53).

#### **3.2.4.3.Kardiyovasküler Sistem**

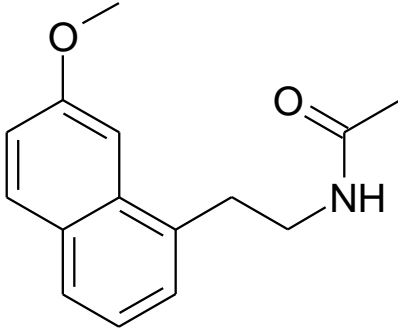
Ketamin diğer anestezi ajanlarından farklı olarak kardiyovasküler sisteminde kalp atım hızını, kardiyak debiyi ve sistemik arter basıncını stimüle edici etkiler göstermektedir. Ketamin norepinefrin geri alımının inhibisyonuna neden olarak da kalp hızını ve kan basıncını arttırabilir (54,55).

Ketaminin kardiyovasküler sistem üzerindeki baskın etkisinin, katekolamin geri alımının azalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ciddi iskemik kalp hastalığı olan hastalarda, semptomimetik etkisiyle miyokardiyal oksijen tüketiminde artışa neden olduğundan, ciddi hipertansif atak ya da serebrovasküler olay öyküsü olanlarda kontrendikedir. Ayrıca sistemik arter basıncını koruduğu için hipovolemik şoktaki hastalarda ve kardiyogenik şoktaki hastalarda kullanımı önerilmektedir (56,57).

#### **3.2.5.Ketaminle Oluşturulan Deneysel Şizofreni Modeli**

Beyinde NMDA, opiyat, muskarinik, kolinerjik ve nikotinik reseptörler gibi çeşitli reseptörler ile etkileşen ketaminin şizofreni modeli oluşturmada oldukça kullanışlı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (58). Ancak uygulama dozu ve süresi çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Kısa sürede yüksek doz uygulanacağı gibi 14-15 günlük sürede 30-50 mg/kg dozunda uygulayan çalışmalar da bulunmaktadır. Ayrıca davranış testlerini son ketamin dozu ile aynı gün yapan çalışmaların yanında, 5 günlük aradan sonra yapan araştırmacılarda mevcuttur (59,60).

### 3.3.AGOMELATİN



Şekil 2. Agomelatin'in kimyasal yapısı

#### 3.3.1.Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

1990'larda sentezlenen agomelatin, melatoninin yapısal bir analogudur. Melatonine benzer afinite ile tuberalis melatonin reseptörlerine bağlanır. Bu ilacın prelinik çalışmalarında; melatonine benzer şekilde uyku bozukluklarının ve biyolojik ritimlerin bozulmasını içerebilecek diğer durumların tedavisinde, agomelatin'in bir kronobiyotik olarak terapötik etkinliğe sahip olduğu belirlenmiştir (61).

Agomelatin, N-[2-(7-metoksi-1-naftil)etil]asetamid, bir naftalen biyoizosterdir. Memelilerde endojen bir hormon olan melatonin, özellikle geceleri epifiz bezi tarafından salgılanır. Sirkadiyen ritimlerin düzenlenmesine katılır (61).

#### 3.3.2.Farmakokinetik

Oral uygulama sonrasında %80 oranında gastrointestinal sistem tarafından etkili ve hızlı bir şekilde emilir. Dozdan bağımsız olarak kararlı hal dağılım hacmi 35 L'dir. %95 oranında plazma proteine bağlanır ve biyoyararlanım %5'in altındadır. Biyoyararlanım kadınlarda erkeklerden iki kat daha yüksektir ve bireyler arası değişkenlik göstermektedir. Esas olarak hepatik CYP1A2 yoluyla %90 oranlarında metabolizması gerçekleşir. Agomelatin, bu enzim inhibisyonu ve indüklenmesine neden olan maddeler ile aynı anda uygulanırsa dikkatli olunmalıdır. Esas olarak idrar metabolitleri şeklinde ortalama yarı ömürleri 1-2 saattir. Birincil metabolitleri hidroksilatlı ve demetilatlı agomelatindir. Sistemik maruz kalma terapötik seviyelerle orantılıdır, ancak karaciğer yetmezliği ile 140 kata kadar artar (62).

### 3.3.3.Farmakodinamik

Agomelatin, bir dopaminerjik/noradrenerjik antidepresan olarak tanımlanmıştır, çünkü özellikle frontal kortekste, noradrenerjik ve dopaminerjik nörotransmisyonu inhibe eden 5-HT<sub>2C</sub> serotonin reseptörlerini antagonize etmektedir (63). Agomelatin, prelinik modellerde sağlam antidepresan ve anksiyolitik benzeri etki gösteren ve insanlarda majör depresyon bozukluklarını (MDB) hafifleten yeni bir ilaçtır. Agomelatin, melatonin MT<sub>1</sub> ve MT<sub>2</sub> reseptörleri için yüksek afiniteye sahip agonistik aktivite ve 5-HT<sub>2C</sub> için orta afiniteye sahip bir antagonist aktivite gösterir. 5-HT<sub>1A</sub> ve 5-HT<sub>2B</sub> reseptörlerinin ise düşük afinitesinden dolayı, agomelatin'in klinik etkilerine neden olabilecekleri düşünülmemekte ve antidepresan etkinliğinin monoaminerjik mekanizmalar yoluyla melatonin sekresyonu ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Herhangi bir monoamin taşıyıcı veya adrenerjik, noradrenerjik, dopaminerjik, muskarinik, histaminik ve benzodiazepin reseptörleri ile agomelatin'in anlamlı bir ilişkisi olmadığı, sıçanların stresten zarar gören beyindeki hipokampal nörogenez üzerinde ise faydalı etkileri olabileceği belirlenmiştir. Melatonin, tipik yedi transmembran alanından oluşan G-protein-eşli reseptörlerine ait olan membran MT<sub>1</sub>/MT<sub>2</sub> melatonin reseptörleri vasıtasıyla etkilerini uygular. MT<sub>1</sub> ve MT<sub>2</sub> reseptörleri, vücudun çeşitli dokularında tekli olarak veya birlikte ifade edilir (64). Melatonerjik reseptörlerin uyarılması, monoaminleri değiştirmeden sirkadiyen ritimleri yeniden senkronize etme etkisini gösterir. MT<sub>1</sub>/MT<sub>2</sub> stimülasyonu, 5-HT<sub>2C</sub> antagonizması ile birleştirildiğinde, prefrontal kortekste dopamin ve norepinefrin salınımı artmaktadır (65). Melatoninden farklı olarak agomelatin, MSS, frontal korteks, hipokampus, bazal ganglionlar ve depresif durumlarla ilişkili ruh hali, motor ve bilişsel eksikliklerle ilgili diğer yapılarda bol miktarda bulunan 5-HT<sub>2C</sub> reseptörü ile etkileşime girer (66).

Agomelatin'in antidepresan özellikleri, nörogenez, hücre sağ kalımı, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (Brain-derived neurotrophic factor- BDNF), aktiviteye bağlı sitoskeleton ilişkili protein ve stres kaynaklı glutamat salımı üzerindeki etkisine bağlı olarak bu sinerjistik etkiden kaynaklanmaktadır. Dolaşımsal ve hücre içi olarak bu efektörleri farklı seviyelerde, yeniden senkronize edebilen tek ilaç agomelatinidir (64).

2009'da pazarlama için Avrupa İlaç Ajansı onayı alan agomelatin hem MT<sub>1</sub> hem de MT<sub>2</sub> melatonerjik reseptör agonisti ve 5-HT<sub>2C</sub> reseptörlerinde bir antagonist olarak görev yapan tek antidepresandır. Agomelatin'in 5-HT<sub>2C</sub> reseptörleri üzerindeki antagonizması ayrıca limbik bölgelerde norepinefrin artışına neden olur. Serotonerjik sistemin ağrı modülasyonunda önemli bir etkiye sahiptir ve melatonin, serotonin ve norepinefrinin nöropatik ağrının patofizyolojisinde rol oynadığı bilinmektedir. Agomelatin'in melatonerjik agonisti ve 5-HT<sub>2C</sub> antagonist özellikleri, analjezik etkiye ve potansiyel olarak nöropatik ağrı tedavisi üzerinde yeni bir etkiye sahip olabilir (67). 5-HT<sub>2C</sub> reseptörleri, aşağı akım dopamin ve norepinefrin prefrontal korteksten salınmasını önler. Bu 5-HT<sub>2C</sub> reseptörleri bloke edildiğinde, prefrontal kortekste dopamin ve norepinefrin salımı dezenfekte edilir ve dopamin ve norepinefrin seviyeleri artar. 5-HT<sub>2C</sub> antagonist etkisi, birçok antidepresanın çoklu farmakolojik özelliklerinden biridir (65).

Agomelatin noradrenerjik (NA) ve dopaminerjik (DA) disinhibisyon ve melatonerjik agonizmi göstermektedir. NA ve DA salımı, serotoninin 5-HT<sub>2C</sub> reseptörlerine tonik salımı ile inhibe edilir. Bu tonik inhibisyonu bloke ederek agomelatin, disinhibisyona neden olur ve bu nedenle NA ve DA nörotransmisyonunu arttırır. İnsanlarda vücut sıcaklığının azalması, toplam uyku süresinin artması ve uyku başlangıcından sonra uyanışların azalması agomelatin'in melatonerjik etkisiyle görülür. 5-HT<sub>2C</sub> ile GABAerjik modüle edici etki agomelatin'in anksiyolitik etkilerini açıklayabilir (68).

Sirkadiyen anormallikler MDB patolojisinde merkezi bir semptomdur. 5-HT<sub>2C</sub> reseptörleri üzerindeki antagonistik etkileri, frontal kortekste hücre dışı noradrenalin ve dopamin salınımına neden olarak ruh kontrolünü etkilediği için agomelatine daha geleneksel bir antidepresan profili kazandırmaktadır (69).

### **3.3.4. Doz ve Uyarılar**

Agomelatin iki hafta boyunca günde bir defa gece 25 mg verilerek etkili doza ulaşır. Yetersiz yanıt gösteren hastalarda 50 mg'a kadar yükseltilebilir. 0,5-2 mg dozunda agomelatin'in dilaltı uygulaması depresyon tedavisi için klinik araştırılma sürecindedir. Hamilelerin, emziren annelerin, 18 yaş altı ve yaşlıların kullanımıyla ilişkin veri eksikliği bulunduğundan dikkatli kullanılmalıdır (70).



### **3.3.5.İlaç Etkileşimleri**

Sigara gibi metabolik enzim indükleyicileri agomelatinin serum seviyelerini azaltır. Fluoksamin ve östrojen gibi CYP-1A2 enzim inhibitörleri agomelatinin serum konsantrasyonlarını önemli ölçüde artırabilir. Paroksetin, flukonazol, lityum, lorazepam, alkol ve valproik asit içeren ilaçlarla agomelatin önemli bir farmakokinetik değişim göstermemektedir (71).

### **3.3.6.Yan Etki**

Yapılan klinik deneylerde en sık olarak görülen yan etkiler baş ağrısı, bulantı ve diyaredir. Karaciğer enzimlerinin seviyesini arttırdığı için tedaviye başlamadan önce ve sonrasında belirli aralıklarla enzim seviyesinin izlenmesi gerekmektedir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (72). 5-HT2A stimülasyonundan kaçınarak agomelatin, SSRI'lara kıyasla, cinsel işlevsellik, kilo alımı ve GI rahatsızlıklarına ilişkin, durdurulan semptomlar göstermeden daha elverişli bir yan etki profili gösterir (69).

### **3.3.7.Agomelatin'in Üstünlükleri**

Agomelatin diğer antidepresanlarla karşılaştırıldığında tolere edilebilirliği yüksektir. Diğer antidepresanlar gibi kesilme sendromları görülmediğinden agomelatin ile tedavide, doz azaltılarak bırakılmasına gerek yoktur. Araştırmalar sonucu serotonin sendromu, intihar eğilimleri, kardiyovasküler etkiler ve kilo alımı gibi etkiler gözlenmemiş ve GI rahatsızlıkları, cinsel işlev bozukluklarına çok az bir oranda neden olduğu belirlenmiştir. SSRI'lara benzer etki göstermesine rağmen nüks oranı diğer antidepresanlara oranla daha azdır. Ayrıca gün içinde sedasyona neden olmadan uyku kalitesini arttırmaktadır (70).

## **3.4.KULLANILAN DAVRANIŞ DENEYLERİ**

Kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla aşağıdaki psikofarmakolojik davranış testlerini kullandık.

### **3.4.1.Açık Alan Testi**

Hayvan psikolojisinde en popüler olan açık alan testi; grup ya da sürüden ayrılıp açık alana bırakılma ve deneklerin alışık oldukları ortamdan alınarak yeni

çevreye konulmalarıyla anksiyeteye yol açmaktadır. Bu testte kare, dairesel veya dikdörtgen şeklinde uygulama alanları ve farklı aydınlatma şekilleri kullanılabilir. Denek test düzeneğinde merkez bölgeye konularak deneye başlanır. Anksiyetenin azalmasına bağlı olarak merkez bölgeye girme sayısı ve merkez bölgede geçen süre artar. Anksiyete artışıyla ise periferik bölgede geçen süre artar. Açık alana konan hayvanlarda anksiyete artışına bağlı olarak sınırları belirli testin duvar ve köşelerine kaçma, periferde vakit geçirme isteği görülür. Bu davranışsal öğeler, 2 ila 20 dakika (genellikle 5 dakika) arasında değişen bir süre boyunca kaydedilir. Açık alan testi, deneklerin açık alan korkuları ile tetiklenen anksiyeteleri ve lokomotor aktiviteleri değerlendirilir. Deney süresi içinde deneklerin santral ve perifer alanda geçirdikleri süreler ile santral alana geçme sıklığı kaydedilir (73,74).

#### **3.4.2. Yeni Obje Tanıma Testi**

Fareler için en yaygın davranış testleri arasında olan yeni obje tanıma (YOT) testi hafıza değişiklikleri, dikkat, kaygı ve yenilik tercihinin ölçmek için kullanılmaktadır. İlk başta fareler iki tane aynı cismin bulunduğu ortama konulur. Alışma süresi geçtikten sonra fare ikinci kere konulduğunda bu cisimlerden biri değiştirilerek yeni bir cisim konulur. Hayvanlar bu iki cisim arasından yeni cismi keşfetmek için, öğrendiği cisime göre daha fazla zaman geçirir. Bu yeni cismi öğrenip keşfetmesi için harcadığı süre tanıma hafızası indeksini sağlamaktadır (75,76). Ödül ceza sisteminin olmadığı YOT testinin, basit olması ve etolojik önemi nedeniyle ilaçların biliş üzerindeki etkilerini, çalışma ve mekansal hafızanın altında yatan sinir mekanizmalarını öğrenmek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (77).

#### **3.4.3. Zorunlu Yüzme Testi**

Zorunlu yüzme (ZY) testi Porsolt ve arkadaşları tarafından geliştirilen; antidepresan ilaçların değerlendirilmesi, yeni bileşiklerin antidepresan etkinliğini ve depresif benzeri durumlarını önleme veya önleme amaçlı deneysel değerlendirmelerde kullanılan, önce sıçan için daha sonra farelerde denenmiş bir davranış testidir. Kullanım kolaylığı, laboratuvarlar arasında güvenilirliği ve geniş bir antidepresan madde spektrumunu bulma kabiliyetinden dolayı bu modelin yaygın bir kullanım alanı vardır (78).

Sıçan ya da fare, su doldurulmuş kaçınılmaz bir su silindirine konulduğunda başlangıçtaki kaçış hareketlerini takiben, hareketsiz bir duruş geliştirene kadar geçen süre ve bu süre içinde ne kadar hareketsiz kaldığı gözlemine dayanmaktadır. Denek 24 saat sonra tekrar test cihazına yerleştirilirse, bu duruşa hızla devam ederler. Hareketsizliğin ya davranışsal çaresizliğin kalıcılığını ya da hayvanı stresli uyaranlarla aktif başa çıkma biçimlerinden ayıran pasif davranışın gelişimini yansıttığı düşünülmektedir. İki maruz kalma arasında antidepresan tedavileri verilirse, denekler aktif olarak, daha uzun süre kaçış yönelimli davranışlarda bulunmaya devam edecektir. Farelerde bir kere bu teste maruz kalma, antidepresan ajanlarla akut ön uygulama ile dengelenebilecek stabil bir hareketsizlik oluşturması için yeterlidir. Bununla birlikte, geleneksel ZY testinin en büyük dezavantajı, günümüzde en yaygın olarak reçete edilen antidepresan ilaçlar olan selektif 5-HT geri alım inhibitörlerinin etkilerinin saptanmasında güvenilir olmamasıdır (79).

Bu modelin davranışsal umutsuzluk olarak yorumlanmasına, hareketsiz kalmanın enerji sarfiyatını azaltarak su üzerinde kalınabilecek süreyi artırdığı ve avantaj sağladığı, ilaçların bilişsel işlevler üzerinde etkili olarak hayvanın hareketsiz kalması gerektiğini öğrenmesi üzerinde etkili oldukları şeklinde eleştiriler yapılmaktadır (80).

## **4.GEREÇ ve YÖNTEM**

### **4.1. Gereçler**

#### **4.1.1. Kullanılan Araç ve Gereçler**

Forced swimming test (MAY FSTM-M)

Open field test (MAY OP-M)

Hassas terazi (Sartorius BP 1215)

Santrifüj Cihazı (Janetzki T5)

Bilgisayar

Cerrahi alet seti

Ethovision-XT 11 (Noldus Inf. Tech. Netherlands) bilgisayar programı

Mikro Elisa Okuyucusu (Robonik, Thane, Hindistan)

#### **4.1.2. Kullanılan Deney Hayvanları**

Çalışmada 27.10.2018 tarihli 3 nolu etik kurul onayı ile Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Uygulama ve Araştırma Merkezi (DÜSAM)'nden temin edilen 8-10 haftalık 32 adet erkek BALB/c fare kullanıldı. Çalışma süresince 'Hayvan Haklarının Korunması' hususundaki esaslara özenle uyuldu.

#### **4.1.3. Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaç**

Agomelatin (Valdoxan<sup>®</sup>)

Ketamin (Ketalar<sup>®</sup>)

Eter

Elisa; BDNF, Gulutasyon peroksidaz (GPx) Superoksit dismutaz (SOD) kitleri (Elabscience<sup>®</sup>)

### **4.2. Yöntem**

#### **4.2.1. Deneysel Gruplar**

Denekler, 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık sıklusa tabi tutulan bir odada, oda sıcaklığında (22±2 °C), içinde en fazla 8 hayvan bulunan kafeslerde, suya ve yeme serbest erişimleri olacak şekilde barındırıldı. Deneylerin ilk ve son günü denekler tartıldı. Şizofreni oluşturmak amacıyla 15 gün boyunca tekrarlanan 30 mg/kg/gün dozunda ketamin intrapritoneal (i.p) yolla uygulandı.

Gruplar şu şekilde oluşturuldu. (n:8)

**Grup 1:** Kontrol grubu (KNT): 14 gün boyunca günde bir kez salin enjeksiyonu i.p. yapıldı. 5-14. günlerde 0,1 ml salin oral gavaj yöntemi ile uygulandı.

**Grup 2:** Ketamin grubu (KET): Deneysel şizofreni oluşturmak amacıyla 14 gün 30 mg/kg dozunda ketamin (i.p.) uygulandı. 5-14. günlerde 0,1 ml salin oral gavaj yöntemi ile uygulandı.

**Grup 3:** Ketamin + Agomelatin grubu (KET+AGO): 14 gün 30 mg/kg dozunda ketamin (i.p.) uygulanan gruba 5-14. günler arası 50 mg/kg/gün dozunda (0,1 ml) agomelatin oral gavaj yöntemi ile uygulandı.

**Grup 4:** Agomelatin grubu (AGO): 14 gün boyunca günde bir kez salin enjeksiyonu yapılan deneklere 5-14. günlerde 50 mg/kg/gün dozunda (0,1 ml) agomelatin oral gavaj yöntemi ile uygulandı.

Deney protokolüne göre günlük ilaç uygulamaları her gün aynı saatte (09:00) uygulandı. Davranış deneyleri yapılacak günlerde uygulamalardan sonra 1 saat beklendi. Bütün deneklere i.p enjeksiyon ve oral gavaj yapıldı. Böylece enjeksiyon sebebiyle deneklerin maruz kalacağı stres eşitlenmiş ve deney protokolü standardize edilmiş oldu.

Protokolün 14 ve 15. günlerinde aşağıda belirtilen davranış deneyleri yapıldı. Bu deneylerin sonunda denekler eter anestezisi altında servikal dekapitasyon suretiyle kurban edildi. Kurban sonrası deneklerin hipokampus ve prefrontal korteks dokuları izole edilerek -80°C'de muhafaza edildi.

#### **4.2.2. Davranış Testleri**

##### **4.2.2.1. Açık alan testi**

Açık alan testi için; bir ışık kaynağı ile aydınlatılmış, tamamı siyah renge boyalı, 40x40 cm boyutlarında yüksekliği 20 cm olan bir açık alan düzeneği kullanıldı. Açık alan düzeneğinin merkezine bırakılan farelerin tüm davranışları 5 dakikalık test süresince video takip sistemi ile kaydedildi. Düzeneğin ortasında kenarları 20 cm olan kare şeklindeki bölge santral, bunun dışında kalan kısım periferik alan olarak belirlendi. Test sonunda her bir deneğin periferik ve santral zonda geçirdiği toplam süreler ile deney süresince toplam hareketli ve hareketsiz kaldığı süreler hesaplandı. Açık alan testi için yapılan kayıtlar Ethovision XT 11 (Noldus Inf. Tech.

Netherlands) programı kullanılarak analiz edildi. Deneklerin anksiyete düzeyi periferik zonda kalma süresi ile değerlendirildi. Her bir deney sonrası açık alan düzeneği %20 alkol ve ardından çeşme suyu ile silinerek kurulandı.

#### **4.2.2.2.Yabancı obje tanıma testi**

Deneklerin farklılık tespit yetilerini değerlendirmek amacıyla bir açık alan test düzeneğinde (L 40 cm, W 40 cm, H 20cm), yabancı obje tanıma testi gerçekleştirildi. Deney protokolünde ilk aşamada denekler, aynı şekil ve renkte iki obje yerleştirilmiş bir açık alana konuldu ve bu objeleri tanımaları için beklenildi. Doksan dakika sonra, ortamda bulunan objelerden biri farklı şekil ve renkte yeni bir objeyle değiştirildi. Fareler ortama tekrar konuldu ve 5 dk boyunca video kaydı yapıldı. Ethovision XT 11 (Noldus Inf. Tech. Netherlands) programı kullanılarak deneklerin yeni obje (YO) ve eski objeye (EO) olan ilgileri saniye olarak hesaplandı analiz edildi. Burunlarını objeye 2 cm yaklaştırmaları durumunda denek o objeyle ilgili kabul edildi. Yeni objeye gösterilen ilgilenme süresinin her iki objeye gösterdikleri toplam ilgilenme süresine oranıyla ayırt etme indeksi hesaplandı (AEI)  $[YO/(YO+EO) \times 100]$ .

#### **4.2.2.3.Zorunlu yüzme testi**

Depresyon düzeyi tayini için, ZY testi düzeneği kullanıldı. Deney silindir şeklinde, içi 18 cm yüksekliğe kadar, 25 °C su ile doldurulmuş pleksiglas bir test düzeneğinde (yükseklik 25 cm, çap 10 cm) uygulandı. Deney protokolü göre fare su yüzeyine yavaşça bırakıldı ve 6 dk süreyle video kaydı alındı. EthoVision XT programı ile deneklerin son 4 dakikadaki hareketli ve hareketsiz geçen süreleri hesaplandı.

#### **4.2.3. Biyokimyasal İnceleme**

Derin dondurucudan çıkarılan doku örnekleri hassas terazide tartıldı. Ardından her bir doku örneğine ağırlıklarının 9 katı hacimde 0.01 M, Ph:7.4 olan buzlu fosfat tampon solüsyonu eklenerek homojenize edildi. Homejenat 5 dakika 5000 g devirde santrifuj edildi ve süpernatant analizler için ayrıldı. Elde edilen süpernatantlarda BDNF, GPx ve SOD düzeyleri Elabscience firmasından alınan kitleler ve Robonik readwell touch (Thane, India) mikroelisa okuyucu cihaz kullanılarak ölçüldü. BDNF, GPx ve SOD düzeyleri nanogram/gram doku olarak ifade edildi.

#### **4.2.4. İstatiksel Analiz**

Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edildi. Elde edilen verilerin istatistiksel analizinde, SPSS 16.0 (Chicago, Ill. Usa) programı kullanıldı. Verilerin analizinde tek yönlü varyans analiz (ANOVA) post-hoc Tukey testi kullanıldı. İlk ve son günlerdeki ağırlıkların karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.



## 5.BULGULAR

### 5.1. Deneklerdeki Ağırlık Değişimi

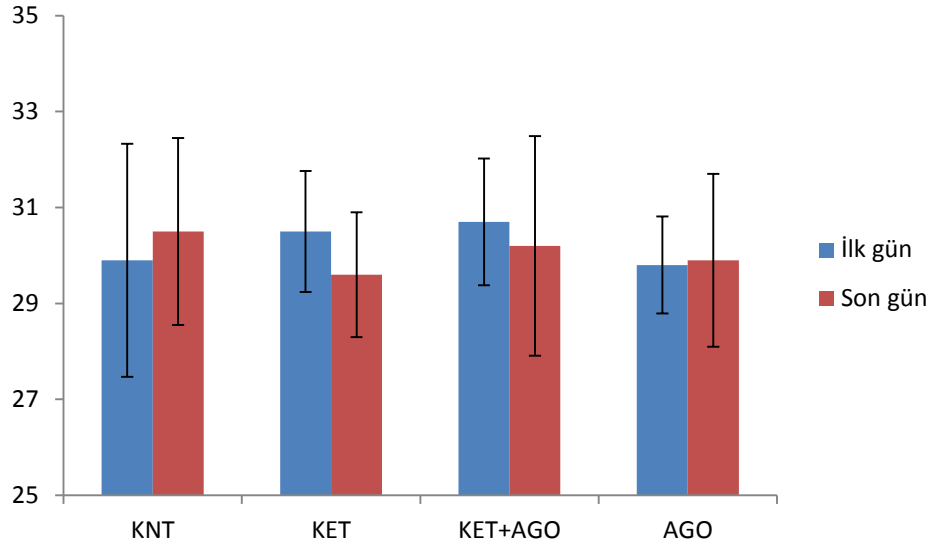
Deneklerin ilk gün ve son gün ölçülen ağırlıklarındaki değişim Tablo 1 ve Şekil 3'de gösterilmektedir. KNT ve AGO gruplarında çalışmanın ilk ve son günü arasında sırasıyla 0,6 ve 0,1 gr ağırlık artışı gözlenirken KET grubunda 0,9 gr ve KET+AGO grubunda 0,5 gr ağırlık azalması tespit edilmiştir. KET grubunda çalışmanın ilk ve son günü arasında yaşanan ağırlık değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ( $p<0.05$ , Tablo 1, Şekil 3)

**Tablo 1.** Deneklerin ilk günlük ve son günlük ağırlıkları.

KNT: Kontrol, KET: Ketamin, AGO: Agomelatin

	İlk günlük ağırlık (gr)	Son günlük ağırlık (gr)	Ağırlık değişimi	p
<b>KNT</b>	29,9±2,43	30,5±1,95	0,6	>0,05
<b>KET</b>	30,5±1,26	29,6±1,30	-0,9	<0,05
<b>KET+AGO</b>	30,7±1,32	30,2±2,29	-0,5	>0,05
<b>AGO</b>	29,8±1,01	29,9±1,80	0,1	>0,05





**Şekil 3.** Deneklerin ilk günü ve son günü ağırlıkları.

KNT: Kontrol, KET: Ketamin, AGO: Agomelatin

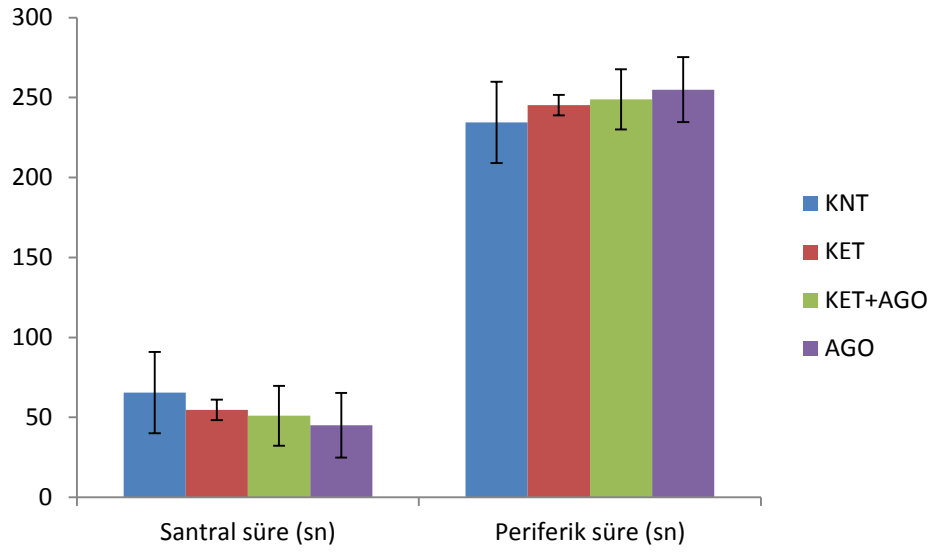
## 5.2. Açık Alan Testi Sonuçları

Açık alan testinde elde ettiğimiz bulgulara göre deneklerin santral ve periferik alanlara giriş sayıları ile bu bölgelerde geçirdikleri süre açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ( $p > 0.05$ , Tablo 2, Şekil 4, Şekil 5).

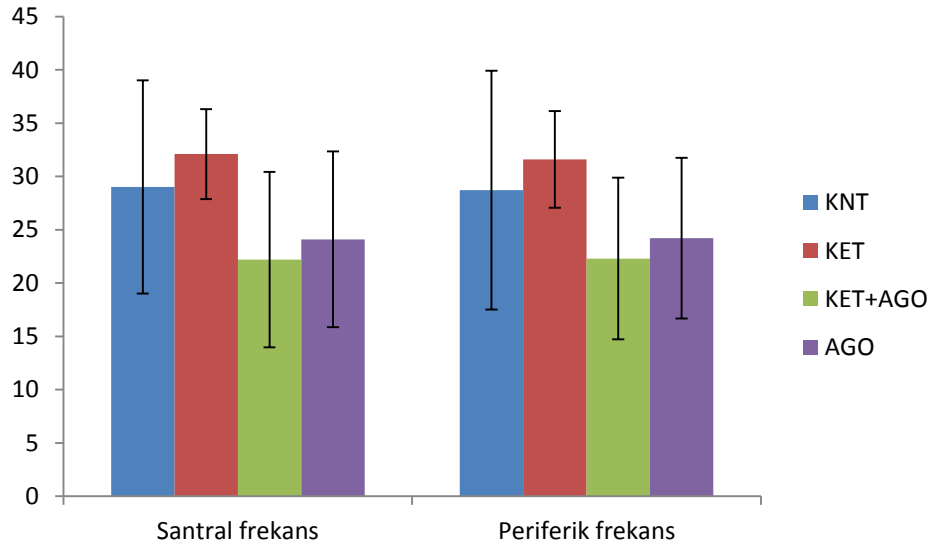
**Tablo 2.** Deneklerin açık alan testinde santral ve periferik alanda geçirdikleri süre ve bu alanlara giriş sayıları (n=8).

KNT: Kontrol, KET: Ketamin, AGO: Agomelatin

	Santral süre (sn)	Periferik süre (sn)	Santral frekans	Periferik frekans
<b>KNT</b>	65,5±25,4	234,4±25,4	29,0±10,0	28,7±11,2
<b>KET</b>	54,7±6,38	245,3±6,38	32,1±4,22	31,6±4,53
<b>KET+AGO</b>	51,0±18,8	248,9±18,8	22,2±8,22	22,3±7,57
<b>AGO</b>	45,1±20,3	254,9±20,3	24,1±8,23	24,2±7,53



**Şekil 4.** Deneklerin açık alan testinde santral ve periferik alanda geçirdikleri süre. (n=8)  
KNT: Kontrol KET: Ketamin, AGO: Agomelatin



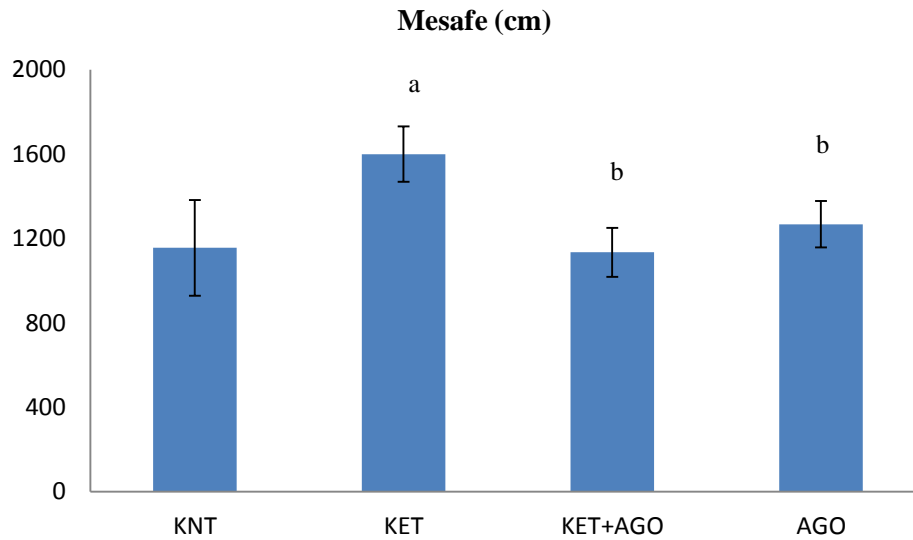
**Şekil 5.** Deneklerin açık alan testinde santral ve periferik alana giriş sayıları. (n=8)  
KNT: Kontrol KET: Ketamin, AGO: Agomelatin

Açık alan testinde deneklerin toplam kat ettikleri mesafe ve ulaştıkları ortalama hıza bakıldığında; KET grubunda KNT grubu ile karşılaştırıldığında mesafe ve hız değerlerinin anlamlı olarak arttığı gözlenmektedir ( $p<0.001$ , Tablo 3, Şekil 6, Şekil 7). KET+AGO ve AGO gruplarında ise KET grubu ile karşılaştırıldığında deneklerin toplam mesafe ve ortalama hız değerleri anlamlı olarak düşmüştür ( $p<0.001$ , Tablo 3, Şekil 6, Şekil 7).

**Tablo 3.** Grupların açık alan testinde elde edilen toplam kat ettikleri mesafe ve ortalama hız sonuçları (n=8). KNT: Kontrol, KET: Ketamin, AGO: Agomelatin

	Mesafe (cm)	Hız (cm/sn)
<b>KNT</b>	1155,8±226,7	5,60±0,90
<b>KET</b>	1599,9±131,6 <sup>a</sup>	7,94±0,67 <sup>a</sup>
<b>KET+AGO</b>	1134,5±116,5 <sup>b</sup>	5,66±0,56 <sup>b</sup>
<b>AGO</b>	1267,6±109,6 <sup>b</sup>	6,22±0,61 <sup>b</sup>

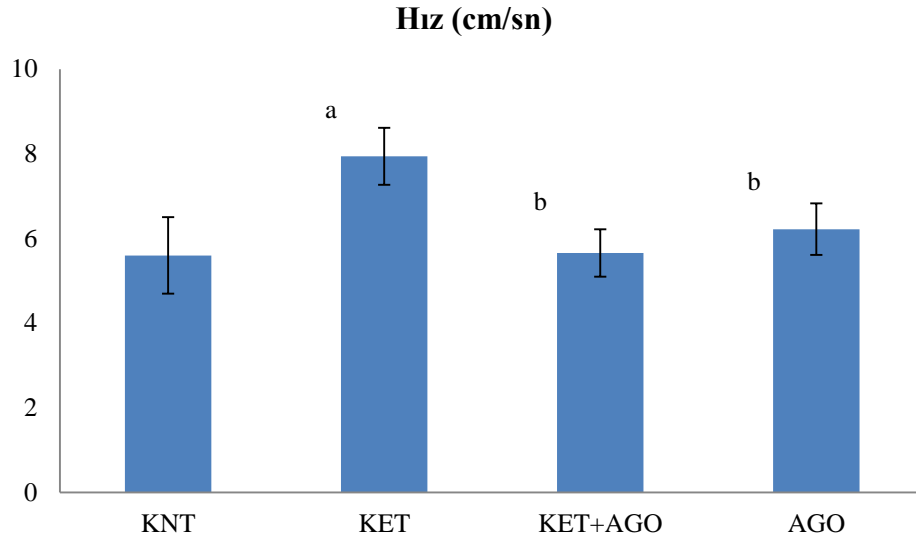
<sup>a</sup> $p<0.001$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, <sup>b</sup> $p<0.001$  ketamin gurupları ile karşılaştırıldığında



**Şekil 6.** Grupların açık alan testinde elde edilen toplam kat ettikleri mesafe (cm). (n=8)

KNT: Kontrol, KET: Ketamin, AGO: Agomelatin.

<sup>a</sup> $p<0.001$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, <sup>b</sup> $p<0.001$  ketamin grubu ile karşılaştırıldığında



**Şekil 7.** Grupların açık alan testinde ulaştıkları ortalama hız (cm/sn) değerleri. (n=8)

KNT: Kontrol, KET: Ketamin, AGO: Agomelatin.

<sup>a</sup>p<0.001 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, <sup>b</sup>p<0.001 ketamin grubu ile karşılaştırıldığında

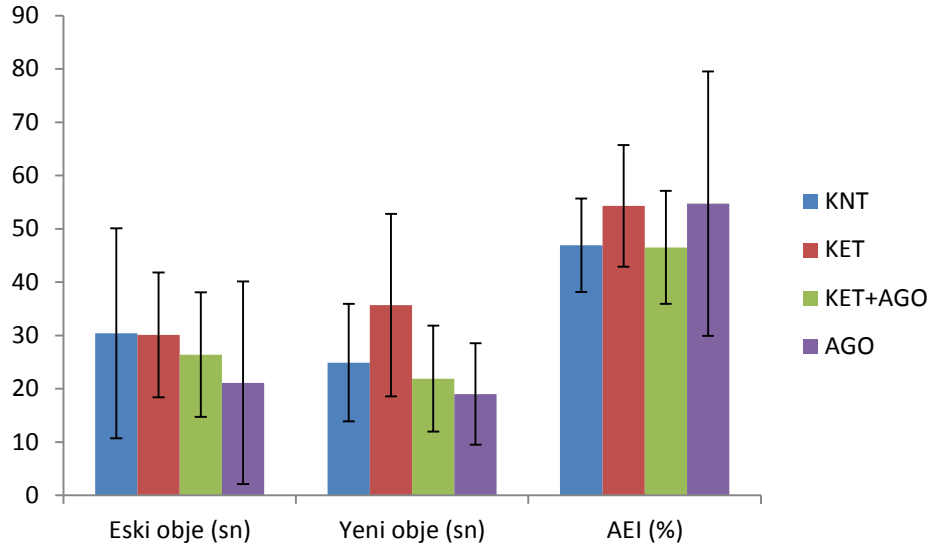
### 5.3. Yeni Obje Tanıma Testi Sonuçları

Yeni obje tanıma testi sonuçları değerlendirildiğinde deneklerin eski, yeni objeye karşı gösterdikleri ilgi ve AEI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p>0.05, Tablo 4, Şekil 8).

**Tablo 4:** Grupların yeni obje tanıma testi sonuçları (n=8)

KNT: Kontrol, KET: Ketamin, AGO: Agomelatin. AEI: Ayırt etme indeksi

	Eski obje (sn)	Yeni obje (sn)	AEI (%)
<b>KNT</b>	30,4±19,7	24,9±11,0	46,9±8,77
<b>KET</b>	30,1±11,7	35,7±17,1	54,3±11,4
<b>KET+AGO</b>	26,4±11,7	21,9±9,94	46,5±10,6
<b>AGO</b>	21,1±19,0	19,0±9,52	54,7±24,8



**Şekil 8.** Grupların yeni obje tanıma testi sonuçları. (n=8)

KNT: Kontrol, KET: Ketamin, AGO: Agomelatine. AEI: Ayırt etme indeksi

#### 5.4. Zorunlu Yüzme Testi Sonuçları

Zorunlu yüzme testi sonuçları Tablo 5 ve Şekil 9'da gösterilmiştir. KET grubunda KNT grubu ile karşılaştırıldığında hareketsiz geçen sürenin anlamlı olarak arttığı gözlenmektedir ( $p < 0.001$ ). KET+AGO grubunda ise deneklerin hareketsiz olarak geçirdikleri süre KET grubunda elde edilen değerlerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak yükseldiği görülmektedir ( $p < 0.001$ )

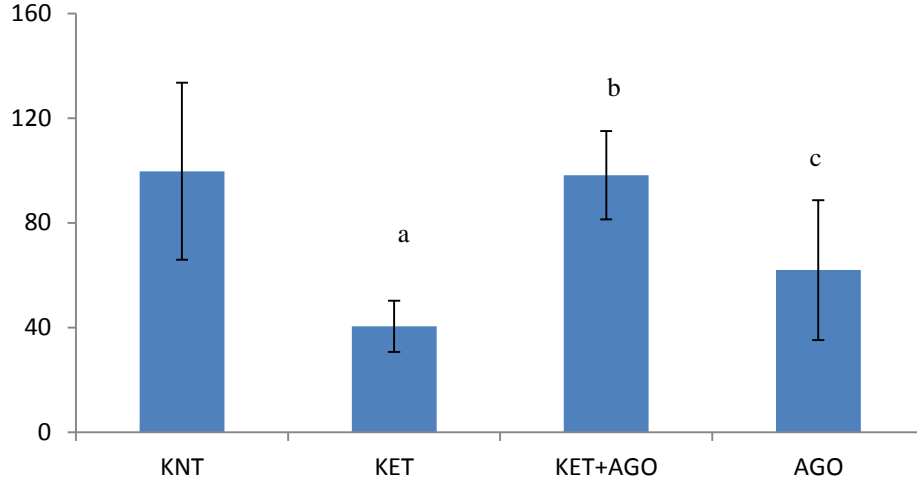
**Tablo 5.** Deneklerin zorunlu yüzme testinde hareketsiz geçirdikleri süre. (n=8)

KNT: Kontrol, KET: Ketamin, AGO: Agomelatine.

Hareketsiz geçen süre (sn)	
<b>KNT</b>	99,7±33,8
<b>KET</b>	40,5±9,73 <sup>a</sup>
<b>KET+AGO</b>	98,2±16,9 <sup>b</sup>
<b>AGO</b>	62,0±26,7 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> $p < 0.001$  KNT grubu ile karşılaştırıldığında, <sup>b</sup> $p < 0.001$  KET grubu ile karşılaştırıldığında, <sup>c</sup> $p < 0.05$  KNT ve KET+AGO grubu ile karşılaştırıldığında

### Hareketsiz geçen süre (sn)



**Şekil 9.** Deneklerin zorunlu yüzme testinde hareketsiz geçirdikleri süre. (n=8)

KNT: Kontrol KET: Ketamin, AGO: Agomelatin.

<sup>a</sup>p<0.001 KNT grubu ile karşılaştırıldığında, <sup>b</sup>p<0.001 KET grubu ile karşılaştırıldığında,

<sup>c</sup>p<0.05 KNT ve KET+AGO grubu ile karşılaştırıldığında

#### 5.5.BDNF, GPx ve SOD Sonuçları

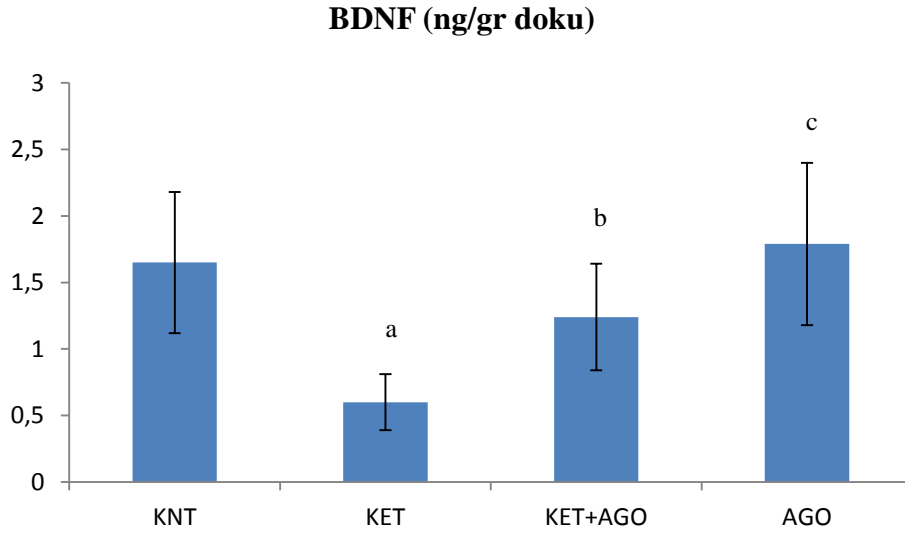
Beyin doku örneklerinde yapılan analizlerde KET grubunda BDNF düzeyinin KNT grubuna göre anlamlı olarak düştüğü gözlenmiştir (p<0.001). KET+AGO ve AGO gruplarında elde edilen verilere bakıldığında BDNF düzeyleri KET uygulanan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla p<0.05 ve p<0.001) (Tablo 6, Şekil 10). GPx ve SOD değerleri açısından bakıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (p<0.05, Tablo 6, Şekil 11, Şekil 12).

**Tablo 6.** Deneklerin beyin doku örneklerinden elde edilen BDNF, GPx, SOD değerleri (n=8).

BDNF: Brain-derived neurotrophic factor, GPx:Glutasyon peroksidaz, SOD: Süperoksit dismutaz, KNT: Kontrol KET: Ketamin, AGO: Agomelatin

	<b>BDNF</b> <b>ng/gr doku</b>	<b>GPx</b> <b>ng/gr doku</b>	<b>SOD</b> <b>ng/gr doku</b>
<b>KNT</b>	1,65±0,53	0,44±0,06	0,41±0,09
<b>KET</b>	0,60±0,21 <sup>a</sup>	0,31±0,16	0,38±0,13
<b>KET+AGO</b>	1,24±0,40 <sup>b</sup>	0,32±0,13	0,38±0,10
<b>AGO</b>	1,79±0,61 <sup>c</sup>	0,42±0,19	0,39±0,14

<sup>a</sup>p<0.001 KNT grubu ile karşılaştırıldığında, <sup>b</sup>p<0.05 KET grubu ile karşılaştırıldığında, <sup>c</sup>p<0.001 KET grubu ile karşılaştırıldığında

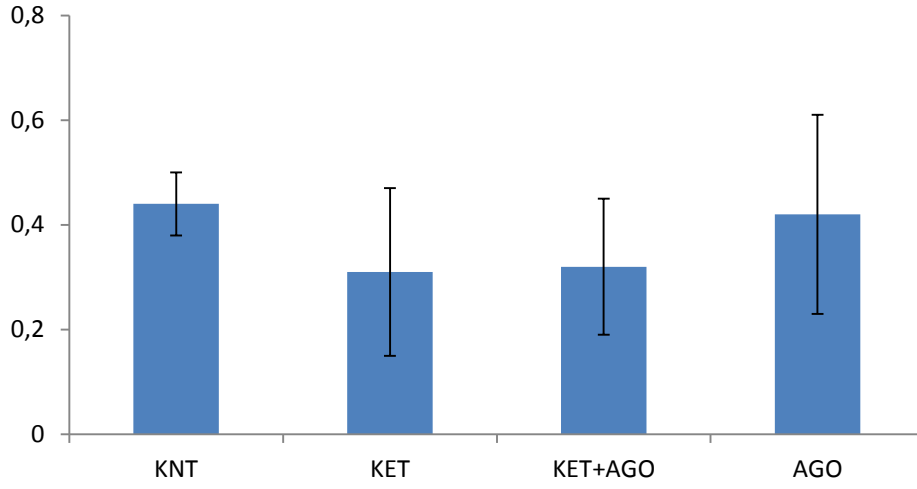


**Şekil 10.** Deneklerin beyin doku örneklerinden elde edilen BDNF değerleri. (n=8)

BDNF: Brain-derived neurotrophic factor, KNT: Kontrol, KET: Ketamin, AGO: Agomelatin.

<sup>a</sup>p<0.001 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, <sup>b</sup>p<0.05 ketamin grubu ile karşılaştırıldığında, <sup>c</sup>p<0.001 ketamin grubu ile karşılaştırıldığında

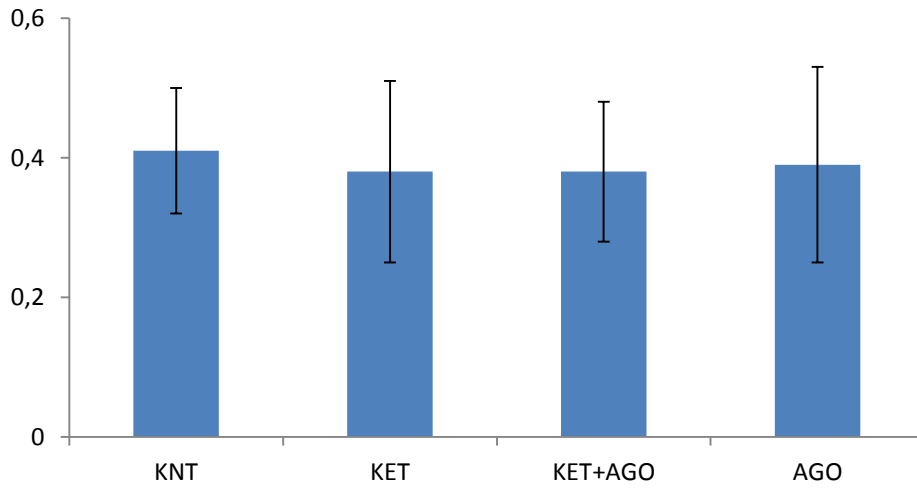
### GPx (ng/gr doku)



**Şekil 11.** Deneklerin beyin doku örneklerinden elde edilen GPx değerleri. (n=8)

GPx: Glutasyon peroksidaz, KNT: Kontrol, KET: Ketamin, AGO: Agomelatin.

### SOD (ng/gr doku)



**Şekil 12.** Deneklerin beyin doku örneklerinden elde edilen SOD değerleri. (n=8)

SOD: Süperoksit dismutaz, KNT: Kontrol KET: Ketamin, AGO: Agomelatin.



## 6.TARTIŞMA

Şizofreni dünya popülasyonunun yaklaşık %1'inde görülen; sanrı, halüsinasyon, günlük aktivitelerden ve sosyal etkileşimlerden kaçınma, bilişsel bozukluk ve düzensizlik sendromu gibi pozitif ve negatif semptomlarla karakterize ciddi bir psikiyatrik hastalıktır (81). Günümüzde şizofreni tedavisi için kullanılan ilaçlar çoğunlukla pozitif belirtileri, ajitasyonu ve saldırganlığı düzeltmektedir. Fonksiyonel durumu etkileyen bilişsel anormallikleri ve negatif belirtileri düzeltme konusunda nispeten daha az başarılı olmuşlardır. Bu nedenle son zamanlarda şizofreni konusunda yapılan deneysel ve klinik araştırmaların azımsanmayacak bir bölümü fonksiyonel durumu etkileyecek yeni ilaçların keşfi konusuna odaklanmıştır (82).

Şizofreni konusunda yapılan deneysel çalışmaların önündeki en büyük zorluk hastalığın modellenmesinde yaşanmaktadır. Bu hastalığı başarılı bir şekilde modelleyen yöntemlerden biri NMDA reseptör antagonisti ketaminin kullanılması olmuştur. Bu modelde ketamin uygulanmasıyla pozitif, negatif ve bilişsel belirtiler, dopaminerjik ve GABAerjik bozukluklar gibi şizofrenin belirtilerine benzer bir durum olan akut şizofreni tablosunu ortaya çıkarır. Bu amaçla kullanılan ketaminin uygulama dozu ve süresi çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Kısa sürede yüksek doz ile başarılı sonuçlar alan çalışmalar olduğu gibi 14-15 günlük sürede 30-50 mg/kg dozun tercih edildiği araştırmalar da bulunmaktadır (83,84). Biz de çalışmamızda şizofreni modeli oluşturmak amacıyla ketamini 14 gün boyunca 30 mg/kg dozunda uyguladık. Bu grupta çalışmanın ilk günü ile son günü arasında farelerin anlamlı bir ağırlık kaybı yaşadığını tespit ettik. Ketamin uyguladığımız grupta açık alan testinde ortalama hız ve mesafe değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yükseldiği, ZY testinde ise hareketsiz geçen sürenin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düştüğünü gözlemledik. YO testinde ise ketamin uygulanan grupta yeni objeye karşı gösterilen ilgide hafif bir artış olmasına rağmen yeni ve eski objeye karşı gösterilen ilgide kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık tespit edemedik. Özetle ketamin uyguladığımız grupta elde ettiğimiz motor hareketlerde artış, hareketsiz geçen sürede azalma ve yeni eski objeyi ayırt edememe bulguları literatür ile uyumluluk göstermekteydi (85-87). Bu verilere ilave olarak beyin doku örneklerde analiz ettiğimiz BDNF düzeylerini ketamin uygulanan grupta kontrol

grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulduk. Bu sonuçlar bize ketamin uygulamasıyla başarılı bir şizofreni modeli oluşturabildiğimizi göstermektedir.

Bu çalışmada deneysel şizofreni modelinde agomelatin'in etkisini araştırmayı amaçladık. Agomelatin melatonergic MT<sub>1</sub>/MT<sub>2</sub> reseptörlerinde agonist ve 5-HT<sub>2C</sub> reseptörlerinde antagonist etki göstermektedir. Yapılan araştırmalarda prefrontal kortekste dopamin ve norepinefrin miktarını artırdığı gösterilmiştir (88). Biz de bu verilerden yola çıkarak agomelatin'inin şizofreni modelinde bilişsel ve motor fonksiyonlardaki bozulmaya karşı etkili olabileceğini düşündük.

Çalışmamızda KET+AGO grubunda KET uyguladığımız grupta belirlediğimiz ağırlık kaybını gözlemedik. Çalışmamızda deneklere uyguladığımız açık alan testi, motor fonksiyonları ve anksiyete benzeri davranışları değerlendirmek amacıyla başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (74). Kendi test sonuçlarımıza baktığımızda kontrol grubu dışındaki gruplarda santral alanda geçirilen sürenin azaldığını gözledik. Ancak sürelerdeki bu azalmalar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Motor fonksiyonlar açısından baktığımızda ise KET grubundaki mesafe ve hız değerlerindeki belirgin artışın AGO uygulamasıyla engellenebildiğini gördük.

ZY testi ilk kez Porsolt ve arkadaşları tarafından antidepresan etkinin değerlendirilmesi için tanımlanmıştır. Basitçe yüzmek zorunda bırakılan deneklerin belirli süre içerisindeki hareketli ve hareketsiz geçirdikleri sürenin hesaplanmasından ibarettir. Deneklerin hareket ederek yaşama tutunma çabası göstermesi antidepresan etkinin artışı olarak yorumlanmaktadır. Hareketsiz geçirilen sürenin artışı ise tam tersi şekilde yorumlanmaktadır (89,90). Çalışmamızda KET uyguladığımız grupta hareketsiz geçirilen sürede belirgin bir azalma tespit ettik. KET+AGO grubunda ise bu azalma tamamen ortadan kalktı ve denekler KNT grubuna çok yakın bir hareketlilik gösterdiler. Bu sonuçlar ketamin uygulaması ile oluşabilecek depresif belirtilerin AGO ile düzeltilebileceğini göstermektedir.

YOT testi ödüllendirme olamadan, kemirgenlerin kendiliğinden keşif davranışına bağlı olarak biliş, öğrenme ve hafızayı değerlendirmek amacıyla kullanılır (91). YOT testi özellikle hipokampus bağımlı kısa süreli görsel hafızayı değerlendirmek için kullanılmaktadır (92). Çalışmamızda elde ettiğimiz YOT testi sonuçlarına baktığımızda KET grubunda yeni objeye olan ilgide ve ayırt etme

indeksinde KNT grubuna göre belirgin bir yükselme gözledik. Ancak istatistiksel analizlerde bu farklılığı anlamlı bulamadık. Muhtemelen bu durum standart sapma değerindeki yükseklikten dolayıdır ve gruplardaki denek sayılarının artırılmasıyla çözülebilecektir. Elde ettiğimiz sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olmasada ketamin uygulamasının çevreye olan ilgiyi arttırdığı ve AGO uygulamasıyla bu değişimin düzeldiği söylenebilir.

Nörotrofin ailesinin bir üyesi olan BDNF, esas olarak hipokampal nöronlar tarafından sentezlenir ve yetişkin beynindeki sinaptik plastisitenin geliştirilmesi ve modülasyonu sırasında nöronların hayatta kalmasında, büyümesinde ve korunmasında önemli bir rol oynar (93). Birçok çalışmada, beyinde azalmış BDNF seviyeleri bilişsel işlev bozukluklarıyla ilişkilendirilmiştir. BDNF sinyalindeki eksikliklerin Huntington hastalığı, Alzheimer hastalığı ve depresyon gibi birçok önemli hastalık ve bozukluğun patogenezinde katkıda bulunduğu ortaya konulmuştur ve BDNF yolağının manipüle edilmesiyle çeşitli nörolojik ve psikiyatrik bozuklukların düzeltilebileceği düşünülmektedir (94). Biz de beyin doku örneklerinde BDNF düzeyinin KET grubunda anlamlı olarak düştüğünü ve AGO uygulamasıyla bu düşüşün ortadan kalktığını gözledik. Beyin doku örneklerinde analiz ettiğimiz diğer iki parametre SOD ve GPx'tir. Sinir sistemi faaliyetleri sırasında serbest oksijen radikalleri oluşturur. Bu radikallerden süperoksit radikali hidrojen peroksit SOD enzimi tarafından dönüştürülür. Hidrojen peroksit ise GPx veya katalaz enzimi tarafından suya dönüştürülür (95). Yapılan çalışmalarda oksidatif hasar ve antioksidan savunma sistemlerindeki aksamalar şizofreninin oluşumunda suçlanan faktörlerden olmuştur (96). Çalışmamızda GPx ve SOD değerlerini KET grubunda KNT grubuna göre daha düşük bulduk. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı çıkmadı. Bu ölçümlerin daha hassas yöntemler kullanılarak yapılması durumunda GPx ve SOD değerlerinin KET uygulamasıyla anlamlı olarak azalacağını düşünmekteyiz. Biyokimyasal verilere bakıldığında ketamin uygulaması ile oluşan bozuklukların BDNF üretimindeki azalmaya bağlı olabileceğini ve bu süreçte oksidatif hasarın önemli payı olabileceğini düşünmekteyiz. AGO ise BDNF üretiminde artışa yol açarak KET ile oluşan bozuklukların önüne geçebilmektedir.

Sonuç olarak yapmış olduğumuz çalışmada deneysel şizofreni modelinde ketamin deneklerin beyinlerinde nörotrofik faktör üretimi azaltarak deneklerin motor fonksiyonlarında bozukluğa ve yaşama tutunma çabasında azalmaya yol açmıştır. Bu modelde Agomelatin uygulaması ile nörotrofik faktörün üretimi tekrar sağlanmış, motor fonksiyonlar ve yaşam tutkusunda belirgin iyileşmeler elde edilmiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz verilerden yola çıkarak klasik tedavi ile düzeltilemeyen şizofreninin bazı semptomlarının iyileştirilmesinde agomelatin ve benzeri ilaçların alternatif olabileceğini düşünmekteyiz.



## 7.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda antidepresan etkisiyle bilinen, yeni ve oldukça umut vaat eden bir ilaç olan agomelatin'in; deneysel şizofreni modelinde bilişsel ve motor fonksiyonlar üzerindeki etkilerini araştırdık. Sonuç olarak şizofreni hastaları için tedavide yaşanan gelişmelere rağmen halen önemli bir sorun olan bilişsel ve motor fonksiyonlardaki bozuklukları düzeltmede agomelatin özellikle yan etki profilinin düşük olması sebebiyle tercih edilebilir.



## 8. KAYNAKLAR

1. Green MF, Philip DH. Cognition in schizophrenia: Past, present, and future. *Schizophr Res Cogn*. 2014; 1(1):e1–e9.
2. Çelikbaş Z, Ergün S. Şizofrenide nörobilişsel bozukluklar ve işlevsellikle ilişkisi. *Journal of Contemporary Medicine*. 2018; 8(2):183-187.
3. Sungur MZ, Yalnız Ö. Şizofreni tedavisinde bilişsel davranışçı yaklaşımlar. *Klinik Psikiyatri*.1999;2:160-166.
4. Karamustafalıoğlu O, Baran E. Agomelatin ve etki mekanizması. *Journal of Mood Disorders*. 2012;2(Suppl1):6-13.
5. Lu Y, Ho CS, McIntyre RS, Wang W, Ho RC. Agomelatine-induced modulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the rat hippocampus. *Life Sci*. 2018 Oct1;210:177-184.
6. Stefan M, Travis M, Murray R, Keshavan MS. *Atlas of Schizophrenia*. CRC Press. 2002.
7. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoSmedicine*, 2005; 2(5), e141.
8. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. *Schizophrenia Lancet*. 2016; 388,86-97.
9. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC, Herken H. Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar. 1. Baskı. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2007; 500.
10. Dollfus S., Lyne J. Negative symptoms: History of the concept and their position in diagnosis of schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2017; 186,3–7.
11. Seidman LJ, Mirsky AF. Evolving Notions of Schizophrenia as a Developmental Neurocognitive Disorder. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2017; 23(9-10),881-892.
12. Insel T.R. Rethinking schizophrenia. *Nature*. 2010; 468(7321),187.
13. Mattila T, Koeter M, Wohlfarth T, Storosum, J, van den Brink, W, de Haan, L, Derks E, Leufkens H, Denys D. Impact of DSM-5 Changes on the Diagnosis and Acute Treatment of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2014; 41(3), 637–643.
14. Binbay T, Ulas H, Elbi H, Alptekin K. Türkiye’de Psikoz epidemiyolojisi: yaygınlık tahminleri ve başvuru oranları üzerine sistematik bir gözden geçirme. *Türk Psikiyatri Derg*. 2011;22:40-52.

15. Vereczkei A, Mirnics K. Genetic predisposition to schizophrenia: what did we learn and what does the future hold? *Neuropsychopharmacol Hung.* 2011; 13:205-210.
16. Punzi G, Bharadwaj R, Ursini G. Neuroepigenetics of Schizophrenia. In *Progress in molecular biology and translational science.* Academic Press. 2018; 195–226.
17. McGrath JJ, Susser ES. New directions in the epidemiology of schizophrenia. *Medical Journal of Australia.* 2009; 190(S4),S7-S9.
18. Köroğlu E. Amerikan Psikiyatri Birliği Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Dördüncü Baskı Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM-IV-TR), Hekimler Yayın Birliği. Ankara2007; 4: 419-447.
19. Henriksen MG, Nordgaard J, Jansson LB. Genetics of schizophrenia: overview of methods, findings and limitations. *Frontiers in human neuroscience.* 2017; 11,322.
20. Brown AS, Lau FS. A Review of the Epidemiology of Schizophrenia. *Modeling the Psychopathological Dimensions of Schizophrenia. From Molecules to Behavior.* 2016; 17–30.
21. Howes OD, Kapur S. The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III--The Final Common Pathway. *Schizophrenia Bulletin.*2009;35(3),549–562.
22. Howes OD, McCutcheon R, Owen MJ, Murray RM. The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia. *Biological Psychiatry.* 2017; 81(1), 9–20.
23. Lau CI, Wang HC, Hsu JL, Liu ME. Does the dopamine hypothesis explain schizophrenia? *Reviews in the Neurosciences.* 2013; 24(4).
24. Li P, Snyder GL, Vanover KE. Dopamine Targeting Drugs for the Treatment of Schizophrenia: Past, Present and Future. *Current Topics in Medicinal Chemistry.* 2016; 16(29), 3385–3403.
25. Fatemi SH,Folsom TD. The Neurodevelopmental Hypothesis of Schizophrenia, Revisited. *Schizophrenia Bulletin.* 2009; 35(3), 528–548.
26. Lieberman JA, Bymaster FP, Meltzer HY, et al. Antipsychotic Drugs: Comparison in Animal Models of Efficacy, Neurotransmitter Regulation, and Neuroprotection. *Pharmacological Reviews.* 2008; 60(3),358–403.

27. Pouget JG, Müller DJ. Pharmacogenetics of Antipsychotic Treatment in Schizophrenia. *Pharmacogenomics in Drug Discovery and Development*. 2014; 557–587.
28. Huang XF, Song X. Effects of antipsychotic drugs on neurites relevant to schizophrenia treatment. *Medicinal research reviews* 2019; 39(1),386-403.
29. Ban TA. Neuropsychopharmacology and the genetics of schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2004; 28(5),753–762.
30. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment: pharmacological mechanisms. *Pharmacology & Therapeutics*. 2010; 125(1),169–179.
31. Yang A, Tsai SJ. New Targets for Schizophrenia Treatment beyond the Dopamine Hypothesis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(8),1689.
32. Marsman A, van den Heuvel MP, Klomp DWJ, Kahn RS, Luijten PR, Hulshoff PHE. Glutamate in Schizophrenia: A Focused Review and Meta-Analysis of 1H-MRS Studies. *Schizophrenia Bulletin*. 2011;39(1),120–129.
33. Vasani S, Abdijadid S. Atypical antipsychotics. In *Stat Pearls* [Internet]. StatPearls Publishing. 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448156/>  
Erişim tarihi: 15.05.2019
34. Scigliano G, Ronchetti G. Antipsychotic induced metabolic and cardiovascular side effects in schizophrenia: a novel mechanistic hypothesis. *CNS drugs*. 2013; 27(4), 249-257.
35. Kusumi I, Boku S, Takahashi Y. Psychopharmacology of atypical antipsychotic drugs: From the receptor binding profile to neuroprotection and neurogenesis. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2014; 69(5), 243–258
36. Lally J, MacCabe JH. Antipsychotic medication in schizophrenia: a review. *British Medical Bulletin*. 2015; 114(1), 169–179.
37. Nucifora FC, Mihaljevic M, Lee, BJ, Sawa A. Clozapine as a Model for Antipsychotic Development. *Neurotherapeutics*. 2017; 14(3), 750–761.
38. Porter JH, Webster KA, Prus AJ. Translational value of drug discrimination with typical and atypical antipsychotic drugs. In *The Behavioral Neuroscience of Drug Discrimination* Springer, Cham. 2017; p.193-212.



39. Kinon BJ, Lieberman JA. Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs: a critical analysis. *Psychopharmacology*. 1996; 124(1-2), 2–34.
40. Mion G. History of anaesthesia. *European Journal of Anaesthesiology*. 2017; 34(9), 571–575.
41. Kohrs R, Durieux Me. Ketamine: Teaching an old drug new tricks. *Anesth Analg*. 1998; 87(5):1186 -1193
42. Andrade C., Ketamine for depression, 3: does chirality matter?. *The Journal of clinical psychiatry*. 2017; 78(6), e674-e677.
43. Keiser M, Hasan M, Oswald S. Affinity of Ketamine to Clinically Relevant Transporters. *Molecular Pharmaceutics*. 2017; 15(1), 326–331.
44. Bergman SA. Ketamine: review of its pharmacology and its use in pediatric anesthesia. *Anesthesioprogress*. 1999; 46(1), 10.
45. Mion G, Villeveille T. Ketamine Pharmacology: An Update ( Pharmacodynamics and Molecular Aspects, Recent Findings). *CNS Neuroscience&Therapeutics*. 2013; 19(6), 370–380.
46. Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids. A quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg* 2004;99(2):482-95.
47. Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Olkkola K T, Saari TI. Ketamine: A Review of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy. *Clinical Pharmacokinetics*. 2016; 55(9), 1059–1077.
48. Radvansky BM, Puri S, Sifonios AN, Eloy JD, LeV. Ketamine—A Narrative Review of Its Uses in Medicine. *American Journal of Therapeutics*. 2016; 23(6), e1414–e1426.
49. Fanta S, Kinnunen M, Backman JT, Kalso E. Population pharmacokinetics of S-ketamine and norketamine in healthy volunteers after intravenous and oral dosing. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2015; 71(4), 441–447.
50. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P, Gould TD. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacological Reviews*. 2018; 70(3), 621–660.
51. Daniel AH, David G. Harper. Ketamine: A Review of Its Pharmacologic Properties and Use in Ambulatory Anesthesia. *AnesthProg*. 1992;39:61-68.

52. Cabanas A, Souhrada JF, Aldrete JA. Effects of ketamine and halothane on normal and asthmatic smooth muscle of the airway in guinea pigs. *Can Anaesth Soc J.* 1980;27:47-51
53. Corssen G, Gutierrez J, Reves JG, Huber FC. Ketamine in the anesthetic management of asthmatic patients. *Anesthesia&Analgesia.* 1972; 51(4), 588-594.
54. Tweed WA, Minuck M, Mymin D. Circulatory responses to ketamine anesthesia. *Anesthesiology.* 1972;37:613-619
55. Cook DJ, Housmans PR, Rorie DK. Effect of ketamine HCl on norepinephrine disposition in isolated ferret ventricular myocardium. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992;261:101-7
56. Cromhout A. Ketamine: Its use in the emergency department. *Emergency Medicine Australasia.* 2003; 15(2),155–159.
57. Greeley WJ, Bushman GA, Davis DP, Reves JG. Comparative effects of halothane and ketamine on systemic arterial oxygen saturation in children with cyanotic heart disease. *Anesthesiology.* 1986 ;65:666-668.
58. Becker A, Peters B, Schroeder H, Mann T, Huether G, Grecksch G. Ketamine-induced changes in rat behaviour: A possible animal model of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003 Jun;27(4):687-700.
59. Koh MT, Shao Y, Rosenzweig-Lipson S, Gallagher M. Treatment with levetiracetam improves cognition in a ketamine rat model of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2018 Mar;193:119-125.
60. Neves G, Borsoi M, Antonio CB, Pranke MA, Betti AH, Rates SMK. Is Forced Swimming Immobility a Good Endpoint for Modeling Negative Symptoms of Schizophrenia? - Study of Sub-Anesthetic Ketamine Repeated Administration Effects. *An Acad Bras Cienc.* 2017 Jul-Sep;89(3):1655-1669.
61. Wiley JL, Dance ME, Balster RL. Preclinical evaluation of the discriminative stimulus effects of agomelatine (S-20098), a melatonin agonist. *Psychopharmacology.* 1998;140:503–509.
62. MacIsaac SE, Carvalho AF, Cha DS, Mansur RB, McIntyre RS. The mechanism, efficacy, and tolerability profile of agomelatine. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2013; 15(2), 259–274.

63. Thome J, Foley P. Agomelatine: an agent against anhedonia and abulia? *Journal of Neural Transmission*. 2013; 122(S1), 3–7.
64. De Berardis D, Marini S, Fornaro M, Srinivasan V, Iasevoli F, Tomasetti C. Et al. The Melatonergic System in Mood and Anxiety Disorders and the Role of Agomelatine: Implications for Clinical Practice. *International Journal of Molecular Sciences*. 2013; 14(6), 12458–12483.
65. Stahl SM. Mechanism of action of agomelatine: a novel antidepressant exploiting synergy between monoaminergic and melatonergic properties. *CNS Spectrums*. 2014; 19(03), 207–212.
66. Popoli M. Agomelatine. *CNS drugs*. 2009; 23(2), 27-34.
67. Chenaf C, Chapuy E, Libert F, Marchand F, Courteix C, Bertrand M, Authier N. Agomelatine: a new opportunity to reduce neuropathic pain—preclinical evidence. *Pain*. 2016;158(1), 149-160.
68. Smeraldi E, Delmonte D. Agomelatine in depression. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2013; 12(6), 873–880.
69. Freiesleben SD, Furczyk K. A systematic review of agomelatine-induced liver injury. *Journal of Molecular Psychiatry*. 2015; 3(1).
70. Girish MB, Bhuvana K, NageshRaju G, Sarala N. A novel atypical antidepressant drug: Agomelatine-A review. *Int J Pharm Biomed Res*. 2010; 1(3), 113-6.7.
71. Howland RH. Critical appraisal and update on the clinical utility of agomelatine, a melatonergic agonist, for the treatment of major depressive disease in adults. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2009; 5, 563.
72. Manikandan S. Agomelatine: A novel melatonergic antidepressant. *Journal of Pharmacology and Therapeutics*. 2010; 1(2), 122.
73. Çalışkan H, Fırat A, Zaloğlu N. Şartsız Hayvan Anksiyete Testleri. *Ankara Sağlık Hizmetleri Dergisi*. 2017; 16(1), 35-40
74. Prut L, 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(1-3), 3–33.
75. Antunes M, Biala G. The novel object recognition memory: neurobiology, test procedure, and its modifications. *Cognitive processing*. 2012; 13(2), 93-110.

76. Leger M, Quiedeville A, Bouet V, Haelewyn B, Boulouard M, Schumann-Bard P, Freret T. Object recognition test in mice. *Nature protocols*. 2013; 8(12), 2531.
77. Sutcliffe JS, Marshall KM, Neill JC. Influence of gender on working and spatial memory in the novel object recognition task in the rat. *Behavioural Brain Research*. 2007; 177(1), 117–125.
78. Can A, Dao DT, Arad M, Terrillion CE, Piantadosi SC, Gould TD. Themouseforcedswim test. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*. 2012; (59), e3638.
79. Cryan JF, Markou A, Lucki I. Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2002; 23(5), 238–245.
80. Başar K, Ertuğrul A. Depresyon Araştırmalarında Kullanılan Hayvan Modelleri. *Klinik Psikiyatri*. 2005(8):123-34
81. Berkovitch L, Del Cul A, Maheu M, Dehaene S. Impaired conscious access and abnormal attentional amplification in schizophrenia. *NeuroImage: Clinical*. 2018; 18,835–848.
82. Köster LS, Carbon M, Correll CU. Emerging drugs for schizophrenia: an update. *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 2014; 19(4),511–531.
83. Mutlu O, Kaya H. Deneysel Şizofreni Modelleri. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2015; 1(1), 12-20.
84. Frohlich J, Van Horn JD. Reviewing the ketamine model for schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology*. 2013; 28(4), 287–302.
85. Becker A, Grecksch G. Ketamine-induced changes in rat behaviour: a possible animal model of schizophrenia. Test of predictive validity. *Progress in NeuroPsychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2004; 28(8),1267–1277.
86. Akinfiresoye L, Tizabi Y. Antidepressant effects of AMPA and ketamine combination: role of hippocampal BDNF, synapsin, and mTOR. *Psychopharmacology*. 2013; 230(2), 291–298.
87. Hou Y, Zhang H, Xie G, Cao X, Zhao Y, Liu Y. et al. Neuronal injury, but not microglia activation, is associated with ketamine-induced experimental schizophrenic model in mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2013; 45, 107–116.

88. Englisch S, Jung HS, Eisenacher S, Lewien A, Becker A, Nowak U, et al. Neurocognitive Effects of Agomelatine Treatment in Schizophrenia Patients Suffering From Comorbid Depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2018;1.
89. Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatment. *Nature* 1977; 266: 730-732.
90. Porsolt RD, Anton G, Blavet N, Jalfre M. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to anti-depressant treatments. *Eur J Pharmacol* 1978; 47: 379-391.
91. Yaman BK, Yalman K, Özgürbüz M, Kazanç Ö, Kuşatman İ, Çelik T. Yaşlı Farelerde Florür Maruziyetinin Motor Performans, Depresyon ve Hafıza Üzerine Etkileri. *Geriatric Bilimler Dergisi*, 2018; 1(3), 86-95.
92. Ennaceur A, Delacour J. A New One-Trial Test for Neurobiological Studies of Memory in Rats .1. Behavioral-Data. *Behav Brain Res*. 1988;31:47-59.
93. Yin MM, Wang W, Sun J, Liu S, Liu XL, Niu YM, Fu L. Paternal treadmill exercise enhances spatial learning and memory related to hippocampus among male offspring. *Behavioural Brain Research*. 2013; 253, 297–304.
94. Lu B, Nagappan G, Lu Y. BDNF and Synaptic Plasticity, Cognitive Function, and Dysfunction. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2014; 223–250.
95. Uysal N, Gönenç S, Sönmez A, İlkay AKSU, Topçu A, Kayatekin BM, Açıkgoz O. Adölesan Sıçan Beyninde Antioksidan Enzim Aktiviteleri ve Lipid Peroksidasyon Düzeyleri. *Ege Tıp Dergisi*. 2005; 44(2), 75-79.
96. Derin D, Yazıcı A, Erkoç Ş. Şizofrenik Bozukluğu Olan Hastalarda Serbest Radikal Metabolizması ve Nonenzimatik Antioksidan Savunma Sistemi Elemanlarının İncelenmesi. *Bull Clin Psychopharmacol*. 2011; 11, 174-182.

## 9.ÖZGEÇMİŞ



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



## ÖZGEÇMİŞ

<b>Adı</b>	Helin	<b>Soyadı</b>	KAYA
<b>Doğum Yeri</b>	Diyarbakır	<b>Doğum Tarihi</b>	02.11.1994
<b>Uyruğu</b>	T.C.	<b>Tel</b>	5533084228
<b>E-posta</b>	helinkaya94@gmail.com		

## EĞİTİM DÜZEYİ

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
<b>Tezli Yüksek Lisans</b>	Dicle Üniversitesi	
<b>Tezsiz Yüksek Lisans</b>		
<b>Lisans</b>	Anadolu Üniversitesi	2017
<b>Lise</b>	Diyarbakır Anadolu Lisesi	2011

## İŞ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Mesul müdür	İŞIK ECZANESİ	Ağustos 2018 - ...

Yabancı Dil Sınav Notu								
	YÖKDİL	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
	53,75							

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
<b>ALES Puanı</b>	80,49562	81,89962	72,51105

## 10.EKLER

### 10.1.Etik Kurul İzin Formu

#### ETİK KURULU KARARI

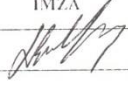


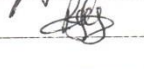
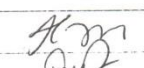

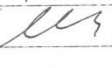

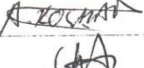
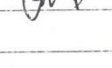
TOPLANTI TARİHİ	KARAR NO	TOPLANTI SAYISI
27/10/2018	3	7

**KARAR**  
Dicle Üniversitesi Tıp Fak. Tıbbi Farmakoloji A.D Doç. Dr. Öğr. Üyesi Hasan AKKOÇ'un yürütücüsü olduğu, Ecz. Helin KAYA, Ecz. Emre UYAR, Doç. Dr. İlker KELLE, Prof. Dr. Meral ERDİNÇ' in yardımcı araştırmacı olarak yer aldığı, "Farelerde oluşturulan deneysel şizofreni modelinde Agomelatin'in bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisinin araştırılması" başlıklı ve 2018/18 protokol numaralı çalışma;

Deneysel Hayvanın	Türü	Cinsiyeti	Sayısı	Yaşı
	Fare	Erkek	32	12-14 Haftalık 30- gr

Etik Kurulumuzca görüşülmüş olup araştırmanın oy birliği ile desteklenmesine karar verilmiştir.

**KATILIMCILARIN**

ÜNVAANI	ADI SOYADI	GÖREVİ	İMZA
Prof. Dr.	Beran YOKUŞ	(BAŞKAN)	
Prof. Dr.	Filiz ACUN KAYA	(ÜYE)	
Doç. Dr.	Selçuk TUNIK	(ÜYE)	
Doç. Dr.	Hasan AKKOÇ	(ÜYE)	
Doç. Dr.	Ayşe MEŞE	(ÜYE)	
Doç. Dr.	Ramazan DEMİREL	(ÜYE)	
Doç. Dr.	Mehmet Erdem AKBALIK	(ÜYE)	
Doç. Dr.	Mehmet Hüseyin ALKAN	(ÜYE)	
Yrd. Doç. Dr.	Feray ALTAN	(ÜYE)	
Yrd. Doç. Dr.	Ulaş ALBALIK	(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@icle.edu.tr Sekreteryası: 0 412 248 8431 (3956) Vet.Hekim: 0 412 2488001-16 hat (4423)

## 10.2.Tez İntihal Formu

	<b>DICLE ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ TEZ İNTİHAL FORMU</b>
<b>ÖĞRENCİ BİLGİLERİ</b>	
<b>ADI VE SOYADI</b>	Helin KAYA
<b>ÖĞRENCİ NO</b>	17856002
<b>EĞİTİM – ÖĞRETİM YILI</b>	2018-2019
<b>YARIYIL</b>	<input type="checkbox"/> Güz <input checked="" type="checkbox"/> Bahar
<b>ANABİLİM DALI</b>	Tıbbi Farmakoloji
<b>PROGRAM</b>	Yüksek Lisans
<b>TEZ KONUSU</b>	Farelerde oluşturulan deneysel şizofreni modelinde agomelatin'in bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisinin araştırılması
<b>İNTİHAL RAPORU BİLGİLERİ</b>	
<b>RAPOR TÜRÜ</b>	Tez Savunma Sınavı Sonrası
<b>SAYFA SAYISI</b>	42
<b>BENZERLİK ORANI</b>	%9
<b>RAPORLAMA TARİHİ</b>	17/07/2019
<p>Yukarıda başlığı/konusu gösterilen tez çalışmamın kapak sayfası, giriş, ana bölümler, sonuç ve tartışma kısımlarından oluşan toplam 42 sayfalık kısmına ilişkin, 17/07/2019 tarihinde tez danışmanım tarafından <i>turnitin</i> adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan intihal raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 9 'dur.</p> <p>Uygulanan filtrelemeler:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>Kabul/Onay sayfaları hariç, <input checked="" type="checkbox"/>Kaynakça hariç <input type="checkbox"/>Alıntılar hariç/dâhil <input type="checkbox"/>Diğer</p> <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: center;">Helin KAYA <span style="float: right;">17/07/2019</span></p>	
<p style="text-align: center;">Doç. Dr. Hasan AKKOÇ <b>Tez Danışmanı</b> 17/07/2019</p>	<p style="text-align: center;">Prof. Dr. Meral ERDİNÇ <b>Anabilim Dalı Başkanı</b> 17/07/2019</p>



## 11.ORJİNALLİK RAPORU

### FARELERDE OLUŞTURULAN DENEYSSEL ŞİZOFRENİ MODELİNDE AGOMELATİN'İN BİLİŞSEL FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

#### ORIJINALLIK RAPORU

% <b>9</b> BENZERLİK ENDEKSİ	% <b>6</b> İNTERNET KAYNAKLARI	% <b>3</b> YAYINLAR	% <b>7</b> ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
---------------------------------	--------------------------------------	------------------------	--------------------------------

#### BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<b>kutup.dicle.edu.tr</b> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>2</b>	<b>Submitted to Dicle University</b> Öğrenci Ödevi	% <b>1</b>
<b>3</b>	<b>Submitted to Marmara University</b> Öğrenci Ödevi	% <b>1</b>
<b>4</b>	<b>www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</b> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>5</b>	<b>Submitted to Akdeniz University</b> Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>
<b>6</b>	<b>Submitted to Gaziantep Aniversitesi</b> Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>
<b>7</b>	<b>Submitted to Baskent University</b> Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>
<b>8</b>	<b>acikerisim.dicle.edu.tr</b> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>