

129772

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANATOMİ ANABİLİM DALI

**DENEYSSEL ŞİZOFRENİ MODELİNDE
PREFRONTAL KORTEKTEKİ MDA DÜZEYİ İLE
APOPTOTİK DEĞİŞİKLİKLERİN SAPTANMASI VE
OMEGA-3 YAĞ ASİTİNİN BUNLAR ÜZERİNE OLAN
ETKİLERİ**

129772

UZMANLIK TEZİ

Dr. Birsen ÖZYURT

DANIŞMAN

Prof. Dr. Mustafa SARSILMAZ

ANATOMİ ANABİLİM DALI
FIRAT ÜNİVERSİTESİ

ELAZIĞ

2003

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. S. Sırrı Kılıç

.....
S. Sırrı Kılıç

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Mustafa Sarsılmaz.
Anatomi Anabilim Dalı Başkanı

.....
Mustafa Sarsılmaz

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mustafa Sarsılmaz
Danışman

.....
Mustafa Sarsılmaz

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Mustafa Sarsılmaz

.....
Mustafa Sarsılmaz

Prof. Dr. Haluk Keleşmür

.....
Haluk Keleşmür

Doç. Dr. A. Oya Sağınçoğlu

.....
A. Oya Sağınçoğlu

Yrd. Doç. Dr. Ahmet Kavaklı

.....
Ahmet Kavaklı

Yrd. Doç. Dr. İltis Kuş

.....
İltis Kuş

İTHAF

**Ömrü yetse idi çok daha güzellerini yapacağına inandığım kardeşim
Ali Rıza Sağıroğlu'nun aziz hatırasına....**

TEŞEKKÜR

Sabrın yollarından aklın yollarına ulaşmaya çalıştığım bu tez sürecinde danışmanım olma şansını yakaladığım sayın hocam Prof. Dr. Mustafa Sarsılmaz'a hoşgörü ve tevazusundan dolayı şükranlarımı sunuyorum. Bilimsel çalışma, titizlik ve gayretinden etkilendiğim sayın Doç. Dr. Ömer Akyol'a göstermiş olduğu yardımlardan ve destekten dolayı teşekkürü borç biliyorum.

Her zaman kanatlarının altında kendimi emniyette hissettiğim, zor günlerimin destekleyicisi, ümit vericisi sevgili annem ve babama, sırdaşım, arkadaşım, bu tez aşamasında ağlama duvarım haline gelen, çalışmanın her safhasında yardımcı olan eşim Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Özyurt'a, benim onlara onların bana hasret kaldığı ve akademisyen bir annenin çocukları olma zorluğunu yaşayan canım kızlarıma teşekkür ediyorum.

Fizyoloji laboratuvarından yararlanma fırsatı tanıyan sayın Prof. Dr. Haluk Keleştimur'a, histolojik kesitlerin alınıp değerlendirilmesinde faydalandığım Patoloji AD'dan Yrd. Doç. Dr. Nusret Akpolat'a, yine eğitim süresince yardımlarını gördüğüm hocalarım sayın Doç. Dr. Oya Sağıroğlu, Yrd. Doç. Dr. Murat Ögetürk, Yrd. Doç. Dr. Ahmet Kavaklı ve Yrd. Doç. Dr. İlter Kuş'a, asistan arkadaşlarım Arş. Gör. Hıdır Pekmez, Arş. Gör. Dr. İsmail Zararsız, Arş. Gör. Aslı Özdem Türkoğlu ve Arş. Gör. Dr. Suna Gürsel'e teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ	5
3.1. Şizofreni	6
3.1.1. Şizofreni hakkında genel bilgiler	6
3.1.2. Şizofreni etyolojisi ile ilgili teoriler	8
3.2. Deneysel hayvan modelleri	10
3.3. MK-801 (dizocilpine), [(5R, 10S)-(+)-5 -methyl-10,11-dihydro-5H -dibenzo (a,d)-cyclohepten-5, 10-imine hydrogen maleate)]	14
3.4. Prefrontal Korteks	16
3.4.1. Prefrontal korteks anatomisi	16
3.4.2. Histolojisi	20
3.4.3. Şizofreni ve prefrontal korteks	21
3.5. Apoptozis	22
3.6. Omega-3 yağ asitleri	27
3.7. Serbest radikaller; membran lipidleri ve proteinler üzerine olan etkileri	31
4. GEREÇ VE YÖNTEM	34
4.1. Sıçanların temini ve tedavi uygulamaları	34
4.2. Doz seçimi	35
4.3. Deneyde kullanılan kimyasal maddeler	36
4.4. Yöntem	36
4.4.1. Histolojik çalışmalar	36
4.4.2. Biyokimyasal analizler	37
4.4.2.1. Tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri (TBARS) miktarının tayini	37
4.4.2.2. Protein karbonil (PC) miktarının tayini	37
4.5. İstatistiksel analizler	38
5. BULGULAR	39
5.1. Sıçanların davranışlarında gözlenen değişiklikler	39

	<u>Sayfa</u>
5.2. Histolojik bulgular	39
5.3. Biyokimyasal bulgular	46
5.3.1. Prefrontal korteks beyin dokusundaki malondialdehit (MDA) düzeyleri	46
5.3.2. Prefrontal korteks beyin dokusundaki protein karbonil (PC) düzeyleri	48
6. TARTIŞMA	49
7. KAYNAKLAR	63
8. ÖZGEÇMİŞ	72



TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1. Deney gruplarında prefrontal kortekste Hemotoksilen-Eozin (HE) ile saptanan apoptotik hücre sayısı	45
Tablo 2. Deney gruplarında prefrontal korteks dokusu MDA ve PC düzeyleri	46

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. MK-801'in moleküler yapısı	14
Şekil 2. Prefrontal korteks	16
Şekil 3. Prefrontal korteksteeki Brodmann Alanları	17
Şekil 4. Gruplara göre apoptotik hücre sayısındaki dağılım	45
Şekil 5. Prefrontal korteks doku MDA düzeyleri	47
Şekil 6. Prefrontal korteks doku PC düzeyleri	48

RESİM LİSTESİ

Resim 1. Kontrol grubuna ait prefrontal korteks	40
Resim 2. MK-801 grubuna ait prefrontal korteksteki apoptotik hücreler	41
Resim 3. MK-801 grubuna ait prefrontal korteksteki apoptotik hücreler	42
Resim 4. MK-801 grubuna ait prefrontal korteksteki apoptotik hücreler	42
Resim 5. Omega-3 grubuna ait prefrontal korteksteki apoptotik hücreler	43
Resim 6. Omega-3 grubuna ait prefrontal korteksteki görünüm	44

KISALTMALAR LİSTESİ

Ach:	Asetilkolin
AİF:	Apoptozis indükleyici faktör
ALA:	Alfa linolenik asit
DA:	Dopamin
DHA:	Dokosaheksaenoik asit
DLPFK:	Dorsolateral prefrontal korteks
DSM-IV:	Diagnostic and statistical manual of mental disorders IV
EPA:	Eikosapentaenoik asit
EPUFAS:	Essential polyunsaturated fatty acids (esansiyel çoklu doymamış yağ asiti)
ER:	Endoplazmik retikulum
FADD:	Fas ile ilişkili ölüm alanı (Fas associated death domain)
FLIP:	Kaspaz 8 inhibitör protein (Flice inhibitory protein)
f-MRI:	Fonksiyonel magnetik rezonans imaging
Glu:	Glutamat
HE:	Hemotoksilen-Eozin
H ₂ O ₂ :	Hidrojen Peroksit
HOCl:	Hipoklorik asit
IKE:	İnterlökin Konverting Enzim
IP:	İntraperitoneal
LOO:	Peroksil radikali
LSD:	Lizerjik asit dietilamid
M:	Molar
MDA:	Malondialdehit
MFK:	Medial frontal korteks
mg:	miligram
MK-801:	Dizosilpin
ml:	Mililitre
mPFK:	Medial prefrontal korteks
n-3 (ω-3) y.a.:	Omega-3 yağ asiti
NBŞ:	Negatif belirtili şizofreni
nm:	Nanometre
NMDA res:	N-metil D-aspartat reseptörü
NMDARHipo:	NMDA reseptör hipofonksiyon
nmol:	Nanomol
µm:	Mikrometre
NO:	Nitrik oksit
O ₂ ⁻ :	Süperoksit radikali
OFK:	Orbitofrontal korteks
·OH:	Hidroksil radikali
¹ O ₂ :	Singlet oksijen
Om-3:	Omega-3

PBŞ:	Pozitif belirtili şizofreni
PC:	Protein karbonil
PCP:	Phencyclidine
PET:	Positron emisyon tomografi
PFC-PFK:	Prefrontal korteks
PG:	Prostaglandin
PLA2:	Fosfolipaz A2
PO:	Peroral
PUFA:	Poliunsaturated Fatty Acid (çoklu doymamış yağ asidi)
R:	Karbon merkezli radikal
ROS:	Reaktif oksijen türleri
SEM:	Ortalamanın standart hatası
TBARS:	Tiyobarbütürik asit reaktif substans
TNF:	Tümör nekrozis faktör
TRADD:	TNFR-1 ile ilişkili ölüm alanı (TNFR-1 associated death domain)
VTA:	Ventral tegmental alan
y.a:	Yağ asiti

1. ÖZET

Şizofreninin anatomik, histolojik, biyokimyasal olarak etyolojisi tam bilinmemektedir. Bununla birlikte patofizyolojisini açıklamaya yönelik önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Şizofrenide nöropatolojik değişikliklerin bazılarının, artmış serbest radikaller aracılığıyla ya da reaktif oksijen ürünlerinin neden olduğu nöronal hasarın sonucu olduğu yönündeki mevcut kanıtlar artmıştır. Omega-3 (n-3) yağ asitleri balık yağında bol miktarda bulunan esansiyel yağ asitleridir. Ayrıca standart nöroleptik tedaviyle birlikte diyetle eklenen n-3 yağ asitleri santral sinir sisteminin hücresel yapısının korunması için gerekli olabilir. Bu çalışmanın amacı, şizofreninin nöropatofizyolojisine lipit peroksidasyonunun etkilerini araştırmak ve lipit peroksidasyonunun önlenmesi ile muhtemelen, nöronal hücre membranlarının yapı ve fonksiyonlarında oluşan korunma aracılığıyla prognozun düzelişini düzelemeyeceğini gösterebilmektir.

Yaptığımız çalışmada, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezinden (FÜTDAM) temin edilen yetişkin, sağlıklı Wistar Albino erkek 30 sıçan 3 gruba ayırdı. Deneysel psikoz grubuna, 5 gün 0.5 mg/kg/gün dozunda MK-801 intraperitoneal uygulandı. Tedavi grubuna psikoz grubundan 1 gün önce başlamak üzere 6 gün n-3 (ω -3) yağ asiti (800 mg/kg/gün, marincap® kapsül) peroral verildi. Kontrol grubuna ise aynı süre zarfında serum fizyolojik intraperitoneal olarak enjekte edildi. Deneyin 7. gününde sıçanlar dekapite edildi. Beyinleri çıkarılarak prefrontal kısmı histolojik ve biyokimyasal çalışmalar için ayırdı. Histolojik preparatlar Hemotoksilen-Eozin (HE) ile boyanarak incelendi. Malondialdehit (MDA) ve protein karbonil (PC) biyokimyasal tetkikleri ise spektrofotometrik metodlarla çalışıldı.

Histolojik incelemede, MK-801 ile prefrontal alanda apoptozis oluştuğu tespit edildi. MK-801 enjeksiyonundan önce diyetlerine n-3 yağ asitleri eklenerek benzer histolojik takip safhalarından geçen sıçanların prefrontal korteksinde apoptotik hücre sayılarının azaldığı görüldü. Lipit peroksidasyonunun göstergesi olan malondialdehit ile protein oksidasyonunun göstergesi olan protein karbonil, MK-801 verilen sıçanların prefrontal korteksinde (PFK) kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış bulundu ($p < 0.0001$). n-3 tedavi grubunda prefrontal korteks dokusundaki MDA ve PC seviyelerinin, MK-801 grubuyla karşılaştırıldığında, anlamlı olarak azaldığı görüldü ($p < 0.0001$).

Sonuç olarak; 0.5 mg/kg/gün dozunda 5 gün süreyle verilen MK-801'in, sıçan prefrontal korteksinde apoptotik hücre değişiklikleri ve oksidatif strese neden olabildiği ortaya konmuştur. Bu deneysel çalışma aynı zamanda MK-801 ile sıçan prefrontal korteksinde oluşan nöronal değişikliklere n-3 yağ asitlerinin koruyucu etkisinin olabileceğine yönelik bazı deliller sağlamıştır.

Anahtar Kelimeler: MK-801, prefrontal korteks, apoptozis, omega-3 yağ asiti, malondialdehit, protein karbonil.

2. ABSTRACT

THE INVESTIGATION OF APOPTOTIC CHANGES AND MALONDIALDEHYDE LEVEL IN PREFRONTAL CORTEX OF RAT BRAIN IN AN EXPERIMENTAL SCHIZOPHRENIA MODEL AND THE PROTECTIVE EFFECTS OF OMEGA-3 FATTY ACIDS

The anatomical, histological, and biochemical basis of the etiology of schizophrenia is unknown. However, substantial progress has been made to define its pathophysiology. Evidence has become increasingly available to support the view that some of the neuropathological changes in schizophrenia may be the result of increased free radical-mediated or reactive oxygen species mediated neuronal injury. n-3 fatty acids is an essential fatty acid found in large amount in fish oil. Addition of n-3 fatty acids to the diet together with standard neuroleptic treatment may be necessary for prevention of cellular structures of central nervous system. Primary objective of this study is to indicate the contribution effect of lipid peroxidation to the neuropathophysiology of schizophrenia, and that prevention of lipid peroxidation may improve prognosis, probably by producing improvements in the structure, and thereby also in the functions, of neuronal membranes.

Healthy adult and male Wistar Albino rats were obtained Firat University Biomedical Research Unit and 30 rats divided into three groups. MK-801 was given intraperitoneally at the dose of 0.5mg/kg/day for 5 days in experimental psychosis group. n-3 fatty acid (800 mg/kg/day, Marincap[®] capsule) was given to treatment group for 6 days by peroral. In control group, saline was given in the

same way. In 7 days the beginning of the experiments rats were killed by decapitation. Brain were removed and prefrontal part of the brain was divided for histological and biochemical analyses. Histological preparats were stained with HE and analyzed. Malondialdehyde (MDA) and protein carbonyl (PC) analyses were made by spectrophotometric methods.

The histological examination demonstrated that MK-801 induced prefrontal apoptosis. A similar series of experiments has shown that n-3 fatty acids supplementation to the diet of rats decreased the apoptotic cell account in prefrontal cortex after MK-801 injection. Malondialdehyde, as an indicator of lipid peroxidation, as well as protein carbonyl, as an indicator of protein oxidation, levels was found to be increased significantly in prefrontal cortex of MK-801 group ($p < 0.0001$) compared to control group. In n-3 treated rats, prefrontal tissue malondialdehyde and protein carbonyl levels were decreased significantly when compared to MK-801 group ($p < 0.0001$).

As a conclusion, MK-801 at the dose of 0.5 mg/kg/day may induce apoptotic changes and oxidative stress in prefrontal cortex of rats. This experimental study also provides some evidences for the protective effects of n-3 fatty acids on MK-801-induced changes in prefrontal rat cortex.

Keywords: MK-801, prefrontal cortex, apoptosis, omega-3 fatty acids, malondialdehyde, protein carbonyl.

3. GİRİŞ

Yaygın bilişsel ve duygusal bozukluklarla seyreden, kişinin işlevselliğinde önemli ölçüde azalmaya sebep olarak çevresiyle çatışmasına yol açıp, kendine özgü bir içe kapanım dünyasına çekildiği ruhsal bir bozukluk olan şizofreni, medikal ve sosyal bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu hastalığın fizyopatolojisi ise tam açıklanamamış, bir çok teori ileri sürülmüş ancak ortaya net bir sonuç konulabilmiş değildir. Son yıllarda bir çok hastalığın etyolojisinde araştırılan serbest radikal metabolizmasının oksidan ve antioksidan sistem arasındaki dengesizlik konusu şizofrenide de araştırma konusu olmuş ve bu yönde bazı ipuçları yakalanmıştır (1).

Reaktif oksijen ürünlerinin artması ve/veya antioksidan savunma sisteminin azalması ile oluşan oksidatif stres, membran fosfolipidleri özellikle esansiyel çoklu doymamış yağ asitlerinin esterleşmesine, membran fosfolipidlerinin peroksidasyonuna, protein ve DNA hasarına sebep olmaktadır (2). Programlanmış hücre ölümü olarak bilinen apoptozis, sinir sisteminin normal migrasyonunda görev alan önemli bir süreç olup, bazı nörodejeneratif hastalıkların etyolojisinde de rol oynadığı düşünülmektedir. Şizofrenik hastaların beyinlerinde gözlenen hipofrontalitenin açıklanmasında apoptotik değişikliklerin gösterilmesinin faydası olabilir.

Şizofreninin etyopatogenezini açıklığa kavuşturmak ve şizofreni için geliştirilen ilaçları denemek amacıyla çeşitli deneysel hayvan modelleri oluşturulmaya çalışılmıştır. Ancak bu Diabetes Mellitus, kalp hastalığında oluşturulan modeller kadar kolay olmamıştır. Şizofreni hayvan modellerinde

oluşan davranış değişiklikleri değerlendirilmiş ve antipsikotiklerden etkilenebilirliği ölçü olarak kabul edilmiştir.

Bu çalışmada, sıçana verildiğinde hem negatif hem de pozitif belirtileri gösterme özelliği olması yanısıra insan üzerinde kullanıldığında şizofreni semptomlarını ortaya çıkardığı ya da yenilediği tespit edilmiş olan bir non kompotetif NMDA (N metil D-aspartat) reseptör antagonisti MK-801 ile deneysel psikoz tablosu oluşturulması amaçlandı. Böylece prefrontal bölgede oluşacak oksidatif hasarı gösterip esansiyel bir yağ asiti olan omega-3 yağ asiti vererek bu hasarın önlenip önlenemeyeceğini, oksidatif hasardan apoptozisin nasıl etkilendiğini saptamakla şizofreni etyolojisine katkı sağlayabilmeyi ve omega-3 yağ asitlerinin tedavide kullanılıp kullanılmayacağını göstermeyi hedefledik.

3.1. Şizofreni

3.1.1. Şizofreni hakkında genel bilgiler

Psikoz, ego sınırlarının kaybı ya da gerçeği değerlendirme bozukluğu olarak tanımlanmıştır. Duygusal durumda ve düşünme şeklinde değişikliklere ve kişinin hissettiklerini anlamayı güçleştiren anormal düşüncelere yol açabilir (3, 4).

Şizofreni en sık rastlanan psikotik bozukluktur (5). Kişinin kendine özgü bir içe kapanım dünyasına çekildiği, sanrı ve varsanıların eşlik ettiği davranış bozukluklarının görüldüğü bir sendromdur (3). Belirtilerin en az 6 ay sürmesi ya da aktif evre semptomları olan hezeyanlar, hallüsinasyonlar, ileri derecede dezorganize ya da katatonik davranış, negatif semptomlardan ise ikisi ya da daha fazlasının en az 1 ay sürmesi ile tanı konmaktadır (4). Kişilik yıkılması ile kendini gösteren, epizodik gidişli, erken yaşlardan itibaren hayat boyu devam eden,

sonlanmasında belirgin farklılıklar görülebilen bir hastalıktır (6). Görülme sıklığı, yani ortalama yaşam boyunca şizofrenik epizot geçirme riski, herhangi bir toplumda yaklaşık %0,5 - %1 dolayındadır (4). Cinsler arasında görülme sıklığı ve prognozu arasında farklar vardır. Kadınlarda daha geç başlar, daha belirgin duygudurum belirtileri ile seyreder ve prognoz daha iyidir. İnsidansı, erkeklerde biraz daha yüksektir (6, 4). Sosyo-ekonomik düzeyi düşük kesimlerde yığılma olduğu görülmektedir. Aile incelemeleri, şizofrenlerin aile bireylerinde normal popülasyona oranla anlamlı derecede yüksek şizofreni görülme sıklığı bulunduğunu göstermiştir. Monozigot ikizlerde oluşma riski, dizigot ikizlere göre daha yüksek bulunmuştur. Bunlar da genetik ve sosyal faktörlerin birlikte etkileşerek şizofreni etyopatogenezinde rol oynadıklarını düşündürmektedir (5).

Şizofreni için patognomonik olan tek bir semptom yoktur. Belirli bir takım belirti ve bulguların bir araya geldiğinin görülmesi yanısıra mesleki ya da toplumsal işlevsellikte bozulma olması ile tanı konur. Hastalığa özgü semptomlar iki büyük kategoriye ayrılabilir. Pozitif semptomlar; hezeyanlar (çıkarımsal düşünce), hallüsinasyonlar (algı), dil ve iletişim (dezorganize konuşma) ile davranışlar bütünü (ileri derecede dezorganize yada katatonik davranış) kapsamaktadır. İşitme hallüsinasyonları en sık karşılaşılan hallüsinasyon türü iken çağrışımlarda dağınıklığı kapsayan dezorganize konuşmada kişilerin konuşması değişik derecede düzensiz ve dağınık olabilir. Katatonik davranışlar, çevreye tepki göstermede belirli bir azalma, rijid postür alma ya da aşırı motor aktivite olarak görülmektedir. Negatif semptomlar; duygusal dışa vurum aralığında ve duygusal dışavurumun yoğunluğunda (affektif donukluk) azalma, düşüncenin ve konuşmanın akıcılığında ve üretiminde yetersizlik (aloji), amaca yönelik davranışı

başlatamama ve sürdürmemeye (avolisyon), dikkat eksikliği, düşüncede fakirleşmeyi kapsar [Diagnostic and statistical manual of mental disorders IV (DSM-IV)]. Pozitif belirtili şizofreni (PBŞ) ile negatif belirtili şizofreni (NBŞ) arasındaki ayrılıkların sadece klinik görünümle sınırlı olmadığı; bu iki tip arasında tedavi seçimi, tedaviye yanıt, hastalık seyri, beyin görüntüsü, patofizyolojik mekanizmalar ve nörotransmitter tutulumu açısından da farklılıkların bulunduğu ifade edilmiştir. PBŞ daha ziyade dopaminerjik, NBŞ'de ise daha çok serotonerjik bir tutulumun olduğu bildirilmektedir (7).

3.1.2. Şizofreni etyolojisi ile ilgili teoriler:

Dopamin, şizofreninin kliniğinde en fazla sorumlu tutulan nörotransmitterdir. Antipsikotik etkinin dopamin reseptör blokajı ile ilişkisinin olması, dopaminerjik bir madde olan amfetaminin paranoid psikoz tablosuna yol açtığı gösterilmesi ile mümkün olmuştur (8). Ventral tegmentumdan limbik sisteme, korteks ile septohipokampal alana uzanan mezolimbik, mezokortikal sistem, substantia nigradan sitriatuma uzanan nigrositriatal sistem, hipotalamustan hipofize uzanan tuberoinfundibular sistem beyindeki başlıca dopamin yollarını oluşturmaktadır (9). Nöroleptikler etkilerini mezolimbik-mezokortikal sistemdeki dopamin reseptörleri üzerinden göstermektedir. Nigrositriatal sistemdeki dopamin reseptör blokajı ekstrapiramidal yan etkilere, tuberoinfundibular sistemde ise prolaktin artışına neden olmaktadır. Şizofrenide, dopamin iletiminin baskılanmış olduğu prefrontal dopamin etkinliğindeki azalmanın, limbik bölgede dopamin etkinlik artışına yol açtığı ileri sürülmüştür (10, 11). Dopamin, tirozin aminoasitinden elde edilen bir katekolamin olup (9) bu konudaki deneysel çalışmalarda, özellikle prefrontal kortekste yoğunluk gösteren dopamin

nöronlarının şizofreni patogeneğinde rol alabileceği belirtilmiştir (12). Henüz fonksiyonu tam bilinmeyen, mitokondride sentez edilen N-asetil aspartat'ın şizofreni hastalarında saptanan düşük düzeyi prefrontal fonksiyon bozuklukları ile ilgili olabilir (13).

Klinik görüntüleme teknikleri ile yapılan çalışmalarda, klasik antipsikotik ilaçların beyinde dopamin (DA) D2 reseptörlerinin %75'ni etkilediği tespit edilmiştir. Atipik antipsikotik ilaçlar ise D2 reseptörlerinin %45'ni etkilemektedir. Klasik veya tipik nöroleptikler diye nitelendirilen antipsikotik ilaçlar, büyük ölçüde dopaminerjik D2 reseptörlerini, düşük düzeyde D1 reseptörlerini etkileyerek antipsikotik etki oluştururlar. Başarı ile kullanılan diğer bazı nöroleptikler ise D2 reseptörleri dışında D1, serotonerjik, alfa-adrenerjik, histaminerjik ve muskarinik reseptörleri etkileyerek antipsikotik etki gösterirler (10). Dopaminerjik sistem dışında etkiler gösterebilen bu nöroleptikler atipik olarak vasıflandırılmaktadır. Böylece sadece dopaminerjik sistemin değil, santral sinir sisteminde varlığı kanıtlanan bir çok nörotransmitter ve bunlara ait reseptörler ile alt tiplerinin şizofrenik psikoza rolü olabileceği gündeme gelmiştir. Serotonin antagonistlerinin özellikle negatif semptomlu şizofrenide yararlı olması kronik psikoza en az dopamin kadar serotoninin de suçlanması gerektiğini göstermiştir (14, 15).

Raphe çekirdeklerinden çıkıp kortekse ve bir çok subkortikal yapıya ulaşan serotonerjik sistem de, şizofrenide sorumlu tutulmuş ve serotonerjik disregülasyondan bahsedilmiştir (9, 12, 15). Yeni atipik antipsikotiklerin serotonin reseptörlerine ilgisi ve LSD (Lizerjik asid dietilamid)' in hallüsinojen özelliği buna sebep olmuştur. Asetilkolin, noradrenalin, kolesistokinin, endojen

opoid peptidlerinde şizofrenide rolü araştırılmış ama net bir bilgi bulunamamıştır (16, 17, 18).

Kimyasal maddeler ile oluşturulan hayvan modellerinde nörotransmitter ve reseptörler incelenerek şizofreni patofizyolojisi araştırılmıştır. Fensiklidin (Phencyclidine-PCP) gibi NMDA (N-metil D-aspartat) antagonistleri ile oluşturulan şizofreni modelinde, tipik, atipik psikotik ilaçlar ve diğer reseptör blokörü ilaçlar kullanılarak yapılan çalışmalar vardır. Bu durum şizofrenide NMDA reseptör hipofonksiyonu ile glutaminerjik sinir iletisinde azalma olduğu hipotezinin ortaya atılmasına sebep olmuştur (19).

Membran fosfolipidlerinde azalma, fosfolipid yapılarında bozulma ile membran fonksiyonlarında önemli değişiklikler olmaktadır. Membran yapılarındaki yapısal ve fonksiyonel proteinlerin, membranöz fosfolipitlerdeki bozukluğa bağlı olarak fonksiyonunu yerine getirememesi şizofrenide membran anormallikleri ile ilgili hipotezin ortaya çıkmasına sebep olmuştur (20).

3.2. Deneysel hayvan modelleri

Psikopatolojik bozukluklarda özellikle şizofreni ile ilgili insana eşdeğer kabul edilecek tam bir model oluşturulamamıştır. Başlıca deneysel hayvan modelleri şu şekilde sınıflandırılabilir:

a) Farmakolojik Modeller:

- 1- Dopamin temelinde geliştirilen: Amfetamin gibi psikostimülanlar ile (21),
- 2- Glutamat temelinde geliştirilen: PCP, MK-801, ketamin ile (22),
- 3- Serotonin temelinde geliştirilen: LSD, feniletülin gibi hallüsinojenik ajanlar ile (23),

4- GABA temelinde: GABA_A reseptör antagonisti picrotoksin ile gerçekleştirilmektedir.

b) Lezyon Modelleri:

- 1- Yetişkin sıçan lezyon modelleri: Prefrontal korteks lezyonu, dorsal hipokampus lezyonu, ventral hipokampus lezyonu, intracerebroventriküler kainik asit verilmesi,
- 2- Neonatal sıçan lezyon modelleri: Prefrontal korteks lezyonu, ventral hipokampus lezyonu.

Neonatal lezyon modellerinin çoğu ventral hipokampus lezyon modellerine odaklanmıştır. Bu ratlar postnatal 56. günde lokomotor aktivite artışı göstermişlerdir (24).

Psikostimülanlara tekrarlayan maruziyet, özellikle meso-akkumbel, meso-frontal dopaminerjik ve prefrontal glutaminerjik sistemde nöronal değişikliklere neden olmaktadır (25, 26). En uygunu kabul edilen amfetamin bir DA agonistidir ve bu modelde gözlenen belirtiler daha çok PBŞ'ye uymakta olup insanda paranoid davranışlara yol açar. Amfetamin psikozu, şizofreninin önemli semptomları olan düşünce bozukluğu, anhedoni (ilgi kaybı ya da zevk alamama) gibi negatif belirtileri oluşturamamaktadır (10, 11). LSD psikozunda oluşan hallüsinasyonların daha çok görsel olduğu, işitsel hallüsinasyonların sık görüldüğü şizofreniyi tam yansıtmadığı düşünülmektedir.

Sıçan şizofreni modellerinde hiperaktivite, stereotipik davranışlar, vertikalizasyon, ataksi, lokomotor aktivite artışı gibi davranış değişiklikleri gözlenmektedir. İleri yürüme, kafa sallama, kendine çeki düzen verme (ön ayakları ağız, yüz ve kulaklara götürme sayısı, taranma), koklama, yalanma,

yerinde sayma, zıplama, arka ayaklar üzerinde yükselme, daire çizme, kafes etrafında dönme, kendi etrafında dönme, gaita sayısı incelenen davranış şekilleridir. Bunlardan ileri yürüme, koklama, kafa sallama, zıplama, daire çizme (27), geri yürüme, yerinde sayma, koklama davranışlarındaki artışlar PBŞ'de görülen pozitif semptomlara uymakta, kendine çeki düzen verme ve yalanma davranışlarındaki azalma, NBS'de görülen afektif aldırma, küntleşme, kişisel hijyene önem vermeme olarak belirtilen negatif semptomları gösterdiği düşünülmektedir. Arka ayaklar üzerinde yükselme, kafesin duvarlarını ve zemini yalama gibi stereotipik hareketler striatal dopaminerjik hiperaktivite (9), yerinde sayma, kafa sallama, koklama gibi stereotipik hareketler ise serotonerjik aktivasyon olarak nitelendirilmekte, geri yürüme, daire çizme ise hallusinojenik etkiler olarak çalışmalarda tespit edilmiş bulunmaktadır (23, 28, 29, 19, 25).

Son yıllarda, NMDA glutamat reseptör sisteminin şizofrenide potansiyel rolü olduğuna yönelik artan çalışmalar mevcuttur. 1950'li yıllarda disosiyatif anestetik olarak kullanılan fensiklidin'in insanlarda şizofreni benzeri psikotik semptomlara neden olduğu görülmüştür. Klinikte PCP ve diğer non-kompetitif reseptör antagonistlerinin sağlıklı gönüllülerde denenmesi, akut şizofreniden ayrılamayan, negatif semptomlarla, düşünce bozukluğu ve hallusinasyonlarında olduğu psikoz tablosunu oluşturmuştur. Bu gözlemler şizofreni çalışmaları için ilginç bir ilaç modeli olarak PCP deneysel psikoz modelinin geliştirilmesine yol açmıştır. David Lodge ve arkadaşları 30 yıl kadar sonra PCP'ye bağlı beyin fonksiyon bozukluğunun primer mekanizması olarak NMDA glutamat reseptör blokajı olduğunu kanıtlamışlardır (30). NMDA blokajı yapan diğer ilaçlarla ardışık yapılan çalışmalar akut psikotik reaksiyonları tetikliyordu ve NMDA

glutamat reseptör fonksiyonundaki bozukluğun şizofreni patofizyolojisinde model olabileceği düşünöldü. NMDA reseptör blokajının sonucu serebral kortekste eksitatör nörotransmitterlerin fazla salınımı ve postsinaptik nöronların ardışık stimölasyonu NMDARHipo (NMDA reseptör hipofonksiyon) durumu ile ilgili davranış bozukluğu ve kognitif bozuklukları açıklayabileceği, genetik ve nongenetik faktörlerin her ikisinin de bu hipoteze katkıda bulunabileceği belirtildi (22). Ancak beyin iskemi/reperfüzyon ve epilepsi de glutamat eksitoksitesini azaltmak amacıyla geliştirilmeye çalışılan NMDA antagonistlerinin (MK-801 gibi) psikotik semptomlara nasıl yol açtığı henüz tam açıklığa kavuşmamış, glutamatın fazla salındığı, az salındığı ya da başka etki mekanizmaları olduğu yönünde değişik hipotezler ileri sürölmüştür.

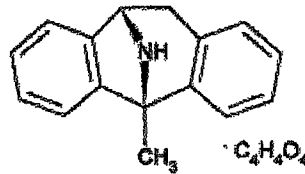
Çoğu araştırmacı PCP'ye bağılı psikozun şizofreni'den ayrımının zor olduğu konusunda hemfikir olmuşlardır (29). Ayrıca lizerjik asit dietilamid (LSD) ve amfetamin gibi diğör psikomimetik ilaçlardan şizofreni semptomlarını taklit etme bakımından daha güvenilir olduğunu düşünmüşlerdir (31). PCP, ayrıca stabil kronik şizofrenili hastalarda akut psikotik semptomların yeniden nüks etmesini tetikler (4), LSD gibi diğör ilaçlar bunu yapmaz. Yine NMDA antagonistlerinin uzun bir listesinin PCP psikozuna benzer şekilde insanda kusursuz psikotik reaksiyonu tetiklediği test edilmiştir (22).

Deneysel hayvan çalışmalarda eğer NMDARHipo etkisiyle Glutamat (Glu) ve Asetilkolin (Ach) salınımı artarsa, postsnaptik nöronlarda ya irreversibil ya da reversibil morfolojik değişiklikler gelişebilir. Orta derecedeki artmış nörotransmitter salınımı ve ilişkili postsnaptik nöronların fazla stimölasyonu şizofrenideki davranış ve kognitif semptomları açıklayabilir. Kemiricilerde

yapılan çalışmalarda, uzamış NMDARHipo durumunun kortikolimbik beyin alanlarında nöronal hasarı tetikleyebildiği gösterilmiştir (32). Eğer bu durum nispeten kısa ise patolojik değişiklikler posterior singulat ve retrosplenial korteksteki spesifik nöronlarda etkilenen sitoplazmik organellerdeki reversibil vakuol reaksiyonu ile sınırlanmıştır. Oysa uzamış NMDARHipo durumu irreversibil dejenerasyona ve çoğu kortikolimbik beyin nöronlarının ölümüne sebep olur. Tahminen nöronlardaki bu hiperstimülasyon psikotik semptom oluşmasına yardımcı olur. Böylelikle hayvan modelleri, NMDARHipo hiperstimülasyonu ve nöron zedelenmesini önlemede farmakolojik yaklaşımlar için fırsat vermektedir (22).

3.3. MK-801 (DİZOCİLPİNE), [(5R,10S)-(+)-5-methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo (a,d)-cyclohepten-5, 10-imine hydrogen maleate]

NMDA reseptörleri, PCP ve MK-801 tarafından inhibe edilmektedir (33, 34). Her ikisi de voltaj kontrollü kanalların iç kısmına ancak Mg^{++} 'un bağlandığı yer dışında bir yere bağlanmaktadır. NMDA reseptörlerinin blokajı şizofrenideki hallüsinasyonlara benzer tablolara neden olmaktadır. Ayrıca, antipsikotik ilaçlar NMDA reseptör kanalından iyon akışını artırmaktadır.



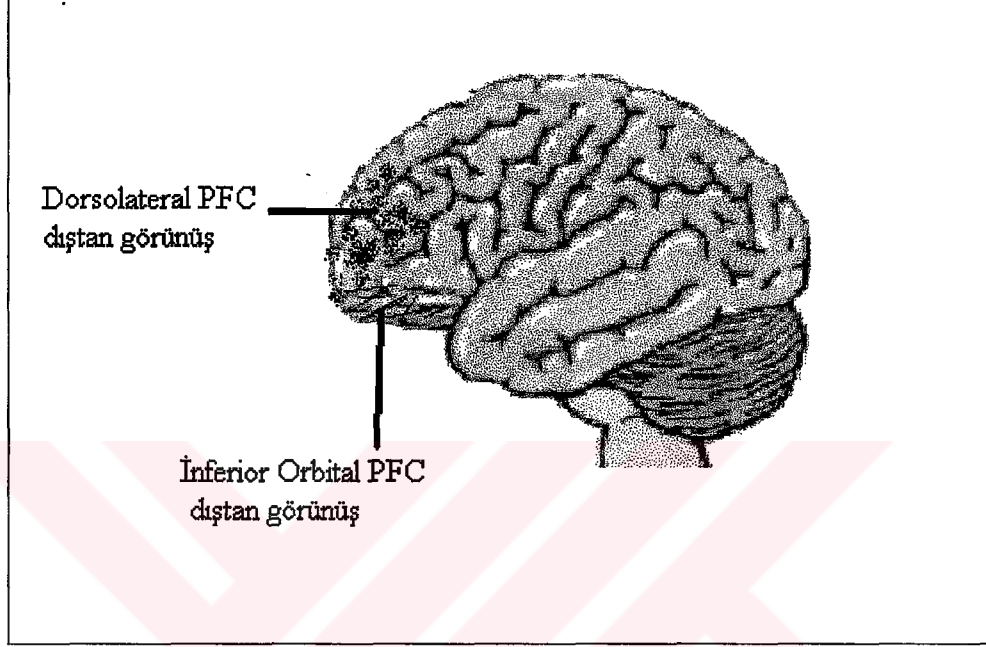
Şekil 1: MK-801'in moleküler yapısı

Yapılan deneysel çalışmalarda, MK-801'in sistemik olarak verilmesinin ratlarda medial prefrontal korteks'te (mPFK) fonksiyonel inaktivasyona, mezokortikolimbik alanda DA sisteminin düzensizliğine, nöronlarda dinamik fizyolojik cevapta bozulmaya sebep olduğu görülmüştür. Spesifik olarak mPFK'te DA nöronlarında azalma görülürken, ventral tegmental alanda (VTA) DA nöronlarında artma bulunmuştur. MK-801 ile mezolimbik dopamin nöral aktivitedeki artış nukleus akkübens gibi hedef organlarda salınımı artırmaktadır (35, 36).

PCP ya da MK-801'in sistemik ya da lokal verilmesi, mezokortikal ve mezolimbik DA nöronlarında ciddi bozukluğa sebep olmuş, davranış değerlendirmelerinde ise kaçınma cevapları, lokomotor aktivasyon, ataksi ve stereotipik davranışlarda anlamlı değişiklikler tespit edilmiştir (37, 38, 39). Andine ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, psikoz modeli olarak ratlarda MK-801 ile oluşan davranış değişiklikleri, 1100 Sprague Dawley cinsi rat üzerinde doz, yaş, cinsiyet farklılıkları ile gaz kromatografik metoduyla MK-801'in plazma ve beyin analizleri yapılarak tespit edilmiştir. Yine MK-801 ile psikoz oluşturulan gruplara verilen nöroleptiklerin insandaki antipsikotik etkilerine korele olarak oluşan davranışları bloke ettiği görülmüştür (38, 39). Böylelikle yeni ve daha iyi antipsikotik ajanların denenmesi amacıyla psikoz modeli olabileceğine karar verilmiştir. Davranış çalışmalarında koordineli veya koordineli olmayan lokomotor aktivite artışı, iki ayak üzerine kalkma, havayı koklama, baş sallama, kaçınma, bir alandan öbür alana geçiş, kendi etrafında dönme, yuvarlanma, hayvanların kendine çeki düzen vermelerinde eksiklik, ataksik davranışlar tespit edilerek şizofreni modeli olarak kullanılmıştır (40, 41, 42, 43, 44).

3.4. Prefrontal Korteks (PFC)

3.4.1. Prefrontal korteks anatomisi



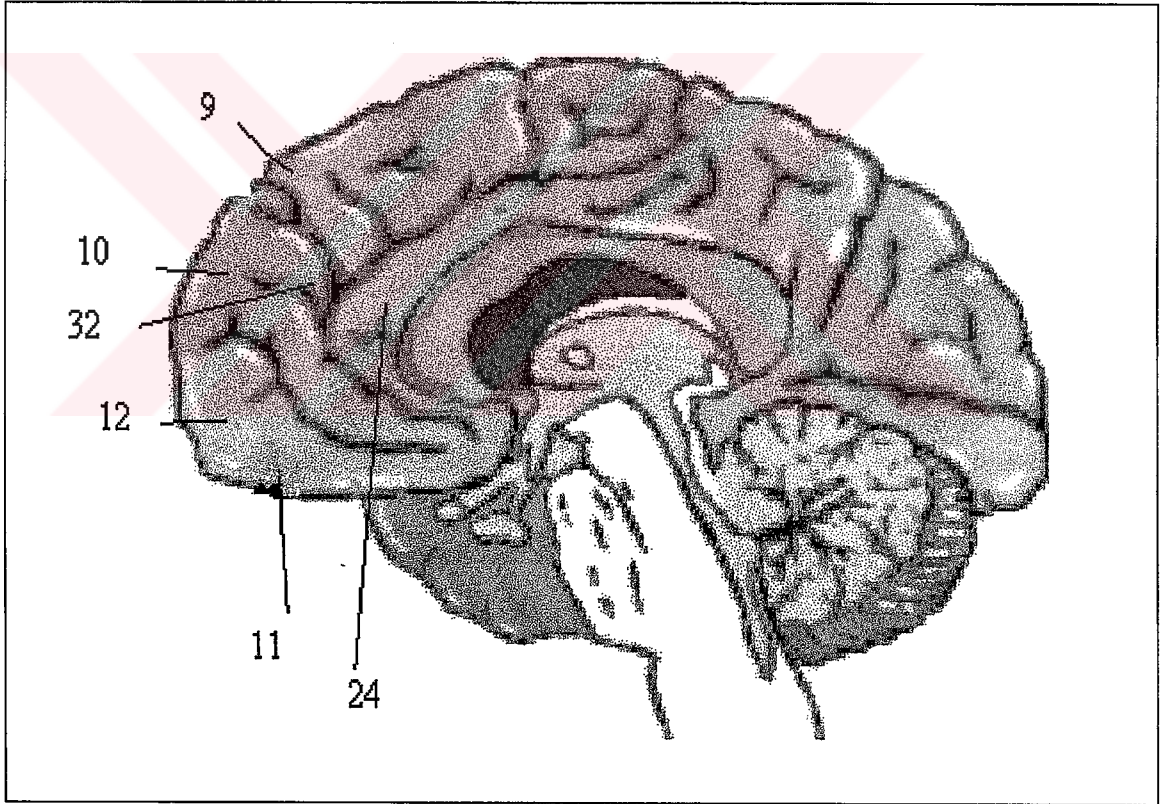
Şekil 2: Prefrontal Korteks (lateralden görünüş)

Presentral sahanın ön tarafında geniş bir alanı tutar. Bu saha, gyrus frontalis superior, medius ve inferiorun büyük kısmı, gyri orbitales ile gyrus frontalis superiorun hemisferin iç yüzünde kalan kısmının büyük bölümünü ve gyrus cinguli'nin ön yarısını (Brodmann'ın 9,10,11, 12, 24, 46 no'lu alanları) kapsar. Çok sayıdaki afferent ve efferent liflerle beyin korteksinin diğer bölümlerine, thalamus, hypothalamus ve corpus striatum'a bağlanır. Buradan başlayan lifler (Tr. Frontopontinus), nuclei pontin aracılığı ile prefrontal korteksi beyinciğe bağlar. Bu saha, forceps minor ve corpus callosum'un genu'sundaki kommissural lifler aracılığı ile her iki beyin hemisferine bağlanır (45). Prefrontal korteks şahısların kişilik ve davranışları ile ilgili merkezleri içerir. Bir çok kortikal

ve subkortikal merkezlerden buraya gelen veriler değerlendirilerek kişilerin olaylar karşısındaki duyarlılığı tayin edilir. Kişinin duygusal derinliğini düzenler, bireysel girişim, karar verme ve yorumda da etkilidir (46).

Prefrontal korteks, makroskopik olarak üç bölüme ayrılarak incelenir (47):

1. Dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC) (Brodmann 9, 10 ve 46.alanları)
2. Medial frontal korteks (MFC) (Brodmann 24.alanı, gyrus cinguli'nin anterior alanı)
3. Orbitofrontal korteks (OFC) (Brodmann 11 ve 12.alanları).



Şekil 3: Prefrontal Korteksteki Brodmann Alanları (Hemisferin medial yüzünden)

Beynin diğer alanları ile sürekli irtibat halinde olan prefrontal korteks, beyne gelen uyarıları tarayıp değerlendirmek, anlamlandırmak, seçmek, yeni

düşünceler tasarlamak gibi kompleks üst düzey düşüncelerin hayata geçirildiği bir alandır. Algılama, dikkat, hafıza, duygulanım işlevleri bu alanda yürütülmektedir (48). Prefrontal korteks, aksiyonun koordinasyonu ile ilgili beynin bir parçası olup subkortikal yapılarla motor sistemler ve bütün duyuşal neokortikal yapılarla bağlantının sağlanarak tek bir neokortikal alan gibi birbirleri arasında ilişkinin sağlandığı alandır.

Ventromedial prefrontal korteks fonksiyonları arasında internal informasyonla ilgili (long-term hafıza, duygulanım, ödüllendirme), lateral ve middorsal prefrontal korteks ise eksternal enformasyon (duygulanım, motor) ile ilişkili görünmektedir (49). Positron emisyon tomografi (PET) ve fonksiyonel magnetik rezonans imaging (fMRI) çalışmalarında PFC'nin, kalıcı dikkat, yazı tanıma, sözel ve uzaysal çalışma belleği (working memory), anlamsal bellek, epizodik bellek, kavramsal ciddiyet gibi çeşitli kognitif fonksiyonları içerdiği tespit edilmiştir (50). Duncan ve Owen çatışma, yeni görev, çalışma belleğinde elemanların sayısı, çalışma belleğinde gecikme ve algılama zorluğu gibi 5 kognitif fonksiyona odaklanmışlar ve bu fonksiyonları PFC'nin 3 alanı ile ilişkilendirmişlerdir: Mid dorsolateral PFC, mid ventrolateral PFC ve anterior singulat korteksin dorsal parçası (51). Bu alanlar, uyararı tanıma, çalışma belleği devamlılığı, cevap seçme gibi farklı durumları şekillendiren yaygın bir ağ gibi görünmektedirler. Üstelik epizodik bellekten geri alma, hem de aynı alanlara angaje etme gibi görevlere ek olarak epizodik geri alımın frontal lobda yüksek bir aktivasyon oranı mevcuttur. İnsanlarda rostral orbital alanın (11. alan) yeni bilgileri kodladığı, posterior medial orbitofrontal alanın hafıza ile ilişkili seçmede önemli olduğu vurgulanmıştır (48). Sol inferior PFC'nin özellikle gyrusun

anterior ve inferior bölümünün mental girişimlere aracılık ettiği, bu alanların kelime anlamı ile ilgili yerler olarak tanımlandığı, dil ve hafızanın ilişkilendirildiği yerler olduğu tespit edilmiştir (52).

Artmış hafıza ile ilişkili aktivite mid ventrolateral PFC'deki çalışma belleğinin güncelleştirilmesi ve devamlılığı ile ilişkilidir (53). Mid dorsolateral PFC'in seçicilik, izleme, çalışma belleğinde korunmuş olan materyali harekete geçirme ile ilgili kognitif girişimlerde önemli rolü olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca dorsolateral PFC haberleşme ile ilgili değerlendirme için kritik rol oynar. Genel hafıza ile ilişkili aktivite polar PFC'de artmıştır ve hedefin kontrolü ve hedefe ulaşma, gerçekleştirme gücü ile ilişkilidir. Anterior singulat kortekste artmış aktivite kognitif kontrolle ve görevin tamamlanmasındaki çaba ile ilişkilidir (50). Kognitif ve diğer yüksek kortikal fonksiyonlarda prefrontal korteks-bazal ganglion-talamokortikal devrenin önemli rol oynadığı saptanmıştır (47).

Diğer kortikal ve subkortikal bölgelerle karşılıklı nöronal bağlantıları bulunan prefrontal korteks, limbik sistem ile gyrus cinguli aracılığıyla bağlantı kurar. Orbitofrontal korteksin talamusun pars magnosellularisi ve dorsolateral korteksin pars parvosellularisi ile karşılıklı bağlantıları vardır (54). Frontal assosiasyon yollarının yerleştiği kısım olan prefrontal korteks subkortikal yapılardan hipokampus, hipotalamus, corpus amigdaloidum ile, kortikal yapılardan temporal, oksipital, pariyetal, premotor, motor korteksle ilişki halindedir (47, 54).

Fonksiyon kayıplarına yol açan lezyonlar, az çok bölgelerin fonksiyonu hakkında bilgi vermektedir. Örneğin, dorsolateral prefrontal korteks lezyonu;

planlamak, organize etmek, değiştirmek, kopyalamak, bilgileri işleme koymak gibi yönetici fonksiyonlarda bozulma ile karakterizedir. Bellek yıkımı meydana gelir, sözel akıcılık kaybolur. Orbitofrontal korteks lezyonlarında kişide ölçsüz ve aşırı davranışlar görülür. Sosyal düzeni bozucu, kaba tavırlar gözlenir. Medial frontal bölgeyi ilgilendiren lezyonlarda ilgisiz ve heyecansız duygulanımla, motor ve kognitif anlamda apati ortaya çıkar (47).

3.4.2. Histolojisi

Beyin hemisferlerin dış yüzünü gri cevher yapısında olan korteks çevreler. Korteks, granüler veya agraanler hücrelerden oluşan bir tabakalanma gösterir. Histolojik olarak prefrontal korteks granüler hücrelerden oluşmuştur, motor ve premotor alanlar ise agraanler hücrelerden oluşmaktadır. Serebral kortekste temel olarak piramidal hücreler, stellate (granüle) hücreler ve fusiform hücreler olmak üzere 3 tip nöron vardır. Ayrıca aksonları korteksin yüzeyine paralel uzanan Cajal'ın horizontal hücreleri, dik uzanan Martinotti hücreleri bulunmaktadır (55, 56). Korteks yzeyelden derine doğru altı tabaka halinde incelenmektedir:

1. Moleküler tabaka: Çoğunlukla beynin diğer bölgelerinden gelen sinirlerin sonlandığı, horizontal hücreler ve nöroglial hücreler burada yerleşmiştir. Hücreden fakirdir.
2. Eksternal granüler tabaka: Granüler (stellat) ve küçük piramidal hücreler gözlenir.
3. Eksternal piramidal tabaka: Nroglial hücreler ve orta-büyük piramidal hücrelerin olduğu tabakadır.
4. Internal granüler tabaka: Küçük granüler (stellat) hücreler, piramidal hücreler ve nöroglial hücrelerden oluşur.

5. İnternal piramidal tabaka: En büyük piramidal hücrelerin yer aldığı tabakadır.
6. Multiform tabaka: Değişik multiform hücrelerin oluşturduğu fusiform hücreler ve orta boy piramidal hücreler yer alır.

3.4.3. Şizofreni ve prefrontal korteks

Postmortem çalışmalar da şizofreni ile ilgili prefrontal kortekste anormallikler olduğu ileri sürülmüştür (57). PFC ile ilgili çalışmalarda 9 ve 10. alanlarda hücre dansitesinde artış olduğu bulunmuştur (58). Limbik sistemle bağlantıyı sağlayan singulat korteksin ön bölgesi de motivasyonla ilgili negatif belirtilerin ortaya çıkmasına katkısı olan alanlardan biridir (17). fMRI ile şizofrenili hastalarda dorsolateral PFC aktivasyonunda eksiklik olduğu gösterilmiştir (59). Postmortem şizofrenik hastaların morfometrik çalışmalarında DLPFC'nin lamina III ve Lamina V. tabakalarında patolojik yapısal değişiklikler saptanmıştır (60).

Şizofrenili hastalar ile yapılan beyin işlevlerine ilişkin çalışmalarda, bilişsel görevler (kognitif fonksiyonlar) sırasında prefrontal kortikal alanlarda aktivasyon azlığı, çalışma belleği eksikliği gösterilmiştir (61, 62). Prefrontal kortikal volümün küçüldüğü, postmortem çalışmalarda dorsolateral PFC'nin hücresel diziliminde bozulma, glutamat reseptör bağlanma yerlerinde bozulma, DA liflerinde azalma olduğu saptanmıştır. Şizofrenideki çoğu semptom PFC'deki bir lezyonun sonucu olarak ortaya çıkar (11). Ayrıca diğer beyin alanlarında medial temporal lobda, özellikle hipokampusdaki hücrelerin organizasyonunda bozulma bildirilmiştir. Bütün postmortem çalışmalar bu iki alanın küçük olduğunu göstermiştir. Temporal lobta nöronal bağlantı kaybı, N-asetil aspartat düzeyinde

düşüş görülmüştür. Bazı fMRI sonuçları göstermiştir ki normalde sağ ve sol hemisfer arasında bulunan sol hemisfer lehine olan laterilizasyon farkı azalmıştır (63).

Şizofrenisi olan bireylerde beyinde en sık gösterilebilen yapısal bozukluklar, ventriküler sistemde genişleme ve kortekste sulkusların belirginleşmesidir. Temporal ve hipokampal büyüklüklerde azalma, bazal ganglion büyüklüklerinde artma, serebral büyüklükte azalma saptanmıştır. Özel bir takım beyin alanlarında (prefrontal korteks gibi) glukoz kullanımında ya da serebral kan akımında bozulma olabildiği gösterilmiştir (4).

Prefrontal kortekste dopaminerjik etkinliğin azalması özellikle dorsolateral PFC etkilendiğinde apati ve sosyal geri çekilme gibi negatif belirtilerle, striatal bölgelerdeki dopaminerjik etkinlik artışı varsanı ve sanrı gibi pozitif belirtilerle ilişkilendirilmektedir (11). Şizofrenideki kognitif fonksiyonların fronto-temporal ve limbik yapılar arasındaki bağlantı sorunuyla ilgili olduğu ileri sürülmektedir. Negatif belirtilerin bilişsel testlerde özellikle frontal işlevlerde performans azlığından kaynaklandığı, pozitif belirtilerin, bilhassa bilgi içeriğinin işlenmesi sürecinde oluşan formal düşünce ve bellek bozukluğu ile bağdaştırılmaktadır (64).

3.5. Apoptozis

Programlanmış hücre ölümü olarak tanımlanan apoptozis, organizmanın görevini tamamlamış ya da hasarlanmış, ihtiyaç duymadığı hücreleri zararsız bir şekilde ortadan kaldırdığı, hücrenin kendi genetik yapısında kodlanmış olan bir programdır. Hücre ölümünün nekrozdan farklı diğer bir şeklini oluşturmaktadır ve genellikle hücreleri tek tek etkileyen bir süreçtir. Birçok fizyolojik ve patolojik koşulda ortaya çıkmasına rağmen inflamatuvar yanıt söz konusu değildir. Nekrozda

ise dışardan gelen hasarla plazma membranında değişiklikler oluşmakta ve proteolitik enzimlerin salınmasıyla birlikte oluşan nekrotik artıkların inflamatuvar hücreleri dokuya çekmesi sonucu inflamasyon yanıtının olduğu bir tablo gözlenmektedir (65).

Apoptozis, hücrelerin ölümünde fizyolojik bir süreçtir. 1972'de Kerr ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (66). Apoptozisde hücre kendi gelişim sürecinde veya çevresel uyarana yanıt olarak ölçülü ve genetik kontrolü olan bir program sonucunda yok olur (67). Apoptozis'in artması, nörodejeneratif hastalıklar, AIDS'te görülen lenfosit yetersizliği, ısı, radyasyon, kemoterapötik ilaçlar gibi ajanlarla oluşan hücre ölümleri patolojik koşullarda oluşan apoptozise örnek gösterilebilir (65, 68, 69). Bu olay hücrenin intiharı olarak da isimlendirilmektedir. Hücrenin büyük çoğunluğu üzerlerinde bulunan ölüm reseptörleri sayesinde hücre dışı ölüm reseptörlerini işleyerek hücre içi apoptotik mekanizmayı aktive ederler. Her ne kadar genetik olarak programlanmış olay intrinsek faktörlerle kontrol edilmekte ise de, dışardan gelen ekstrinsek sinyaller de bu intihar yolunu uyarabilmektedir. Hücrede ölüm mekanizması çok iyi şekilde kontrol edilmektedir (65). Mitozis ile apoptozis vücutta dengededir. Dengenin apoptozis lehine veya aleyhine değişmesi hastalık patogeneze yol açmaktadır. Örneğin Alzheimer hastalığında olduğu gibi nörodejeneratif hastalıklarda apoptozis yönünde değişim olurken kanserde apoptozis baskılanmaktadır.

Işık ve elektron mikroskopisinde apoptozis için altın kurallar olarak nitelendirilen tipik bulgular tespit edilmiştir. Bunlar; hücrenin kromatini nükleus membranının çevresinde toplanıp kromatin yoğunlaşması (kondansasyon) ve marjinsasyon, hücre DNA'sının parçalanarak nükleozom boyutunda bölünmesi

(internukleozomal bölgelerden yaklaşık 180-200 baz çifti veya bunun katları olarak parçalanması), hücre membranı intakt olup membran cepticikleri (blebbing) ya da stoplazmik çıkıntılar oluşması, hücre büzüşmesi ile apoptotik cisimciklerin oluşması, apoptotik hücre veya cisimciklerin fagositozu ile karakterizedir (68, 70). Apoptotik cisimler membranla kaplıdır, değişen miktarlarda nukleus veya diğer hücre içi yapılar içerir (70).

Apoptotik süreç; radyasyon, kemoterapi, iskemi gibi herhangi bir indükleyici ajanın FADD, TRADD, FLIP, bcl-2 ailesi, sitokrom c, p53, seramid gibi herhangi bir modülatör sistemi aktiveleştirerek kaspaz kaskadını stimüle etmesi ile efektör kaspazların DNA parçalanmasına yol açması, piknozun gerçekleşmesi ve komşu dokular tarafından apoptotik cisimlerin fagosite edilmesi şeklinde özetlenebilir.

Bcl-2 üyeleri

Antiapoptotik: Bcl-2, Bcl-XL, Boo, Bcl-w, mcl-1,

Proapoptotik: Bax, bad, bcl-XS, bid, bim, blk, bak

Apoptotik regülasyondaki en önemli kısımlardan birisi mitokondridir. Bcl-2 ailesi apoptotik ve anti-apoptotik üyeler içerir ve mitokondride apoptosizde rol oynar. Etkileşim bölgeleri, nükleer membran, mitokondri dışı membranı, endoplazmik retikulum (ER) membranının sitozolik tarafında yer alır. Bu bölgeler bazılarında sabit iken bazılarında değişebilir. Örneğin, Bax sitozolik bir proteindir, apoptosizde mitokondrial membrana redistribisyonu olur. Antiapoptotik Bcl-2 üyeleri kaspaz aktivasyonunu önleyerek antiapoptotik etki gösterirler. Apoptotik uyarı alınması halinde Bax mitokondri membranına bağlanır, küçük porlar oluşmasına neden olarak sitokrom c ve apoptozis

indükleyici faktör olarak bilinen AIF'in mitokondriden sitozole çıkmasını sağlar. Sitokrom c'nin sitozole salınması geri dönüşümün olmayacağını gösterir. Sitokrom C+AIF+ATP kompleksine apoptozom denir. Apoptozom prokaspaz 9'u aktif kaspaz 9'a çevirir. Kaspaz 9 efektör kaspaz 3'ü aktifleştirerek kromatin kondansasyonu ve DNA parçalanmasına neden olur. Bcl-2'nin antioksidan etkiye sahip olduğu, oksidan stresin neden olduğu apoptozisi baskıladığı görülmüştür (71). Bu moleküller apoptozis uyarısının herhangi bir seviyede engellenmesini veya aktive olmasını sağlar. Bcl-2 ailesinin net etkileri bu üyeler arasındaki orana bağlıdır. Örneğin, Bcl-2 Bax ile etkileşir ve Bcl-2 düzeyinin daha yüksek olması hücrenin yaşamını sürdürmesini sağlarken bax'ın daha fazla olması durumunda hücre ölüme gider (72). Bu etkilerini kendi aralarında homo veya heterodimerler oluşturarak yaparlar. Son çalışmalar TNF- α gibi apoptotik bir uyarı ile mitokondri zarının geçirgenliğinin artması sonucu faktör-1 ile kaspaz 9'u ve bunların da kaspaz 3'ü aktive ettiği görülmektedir (67). Bcl-2, kaspaz 3'le kesilerek inaktive edilir ve hücre ölümü başlatılır (73).

Kaspaz Kaskadı: Apoptozis değişik seviyelerde sinyallerle uyarılabilir. Bu mekanizmalardan biri sitoplazmada bulunan proteazların aktivasyonu sonucu oluşmaktadır. Bu proteazlardan en önemlisi "caspase" denen proteaz grubudur. Genellikle aktif olmayan proenzim şeklinde sitoplazmada bulunurlar. Apoptoz başladıktan sonra parçalanır, aktif hale geçerler. Aktif kaspazlar fonksiyonel olarak proteolitik döngüde değişik hedeflere etki ederler (67).

Kaspazlar 3 gruba ayrılırlar:

1. IKE' ye (İnterlökün Konverting Enzim) benzeyenler: Örn: Kaspaz 1,4,5,13

2. Ölüm sinyali veren ya da bu süreci başlatıcı kaspazlar 2,8,9,10. İnfazı yapacak olanları (efektör) aktifleştirirler.

3. İnfazı gerçekleştiren efektör kaspazlar 3,6,7

Kaspaz aktivasyonunun substratları ve bunun hücrel etkileri tam açıklığa kavuşmamıştır. Kaspaz 6 çekirdek bütünlüğünde görev alan ve çekirdek zarı ile kromatin arasında bulunan çekirdek proteini lamin'lerin kesilmesinde rol almaktadır (74, 75). Kaspaz 8 doğrudan pro-kaspaz 3'ü aktive edebilir. Kaspazla aktive olan deoksiribonükleazın, inhibitöründen ayrılmasından sorumludur. Böylece DNA parçaları ve histonların oluşmasına neden olmaktadır.

Granzim B ve Kalpain: Granzim B, prokaspazların kaspazlara dönüşümünde rol alır ve sitotoksik T hücrelerin perforinle oluşturdukları deliklerden hedef hücreye girerek apoptozisi başlatmaktadır. Kaspaz 3 efektör yolundaki pro-kaspaz 7'nin aktive olmasını sağlamaktadır (67). Kalpain ailesi kalsiyuma bağımlı proteazlardan olup deksametazonla başlatılan apoptozisde morfolojik değişiklikler oluşmadan önce artış göstermektedir (68).

Seramid: Apoptotik ölüme yol açan kaspazların aktifleşmesinde başka bir yoldur. Sellüler strese yol açan ajanlar (iyonize radyasyon, hidrojen peroksit, heat shock, daunorubicin gibi) intrasellüler seramid seviyesini artırabilmektedir (68). Seramid seviyesi hem de ekstrasellüler reseptör bağlayıcılara cevabı artırabilmektedir. Sfingomyelin plazma membranında bulunur ve sfingomyelinaz ile seramid ve fosforilkoline hidrolize olur. Bu enzimin Mg⁺² bağımlı formu beyin plazma membranında bulunmuştur. Başlatıcı kaspazları aktifleştirici seramid, bcl-2 tarafından inhibe edilmekte, bax düzeyini ise artırmaktadır.

Apoptozis klasik olarak hücre ölüm reseptörleri olarak bilinen Fas (APO-1, CD95) tümör nekroz faktör reseptörü-1 (TNFR-1)'in ilgili ligandları ile etkileşime girmesi sonucu oluşur. Ölüm reseptörleri FADD ve TRADD ile etkileşime girip prokaspaz 8'i aktifleştirerek kaspaz kaskadını aktifleştirirler.

Selektif hücre ölümü, embryonik dokuların, organların ve özellikle sinir sisteminin normal gelişiminde önemli bir yer tutar. Apoptozis yaşla ilişkili nöropatolojilerde ön plana çıkmaktadır. Sinir sistemi nöroepitelyumun'da nörogenesis ve nöroblast migrasyonunda görev alan önemli bir süreç olup beyin patolojilerinin etyolojisinde ya da hastalıkların gelişimi ve devamında rol oynadığı düşünülmektedir (76). Oksidatif hasar nöronlarda apoptozis oluşturmakta; radyasyon, etanol, siklosporin gibi bazı ilaçlar, iskemi, status epileptikus, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığında beyinde apoptozis gözlenmektedir (75, 76, 77).

3.6. Omega -3 yağ asitleri

Vücudun üretemediği ve mutlaka besinler yoluyla alınması gereken bir yağ asiti çeşidi olup vücut fonksiyonları için gerekli olan esansiyel maddelerdendir. ω -3 ve ω -6 yağ asitleri hücre membranının önemli komponentlerindendir (78). Hücre membranın fleksibilitesi, akışkanlığı, esansiyel yağ asitlerinin membrandaki miktarına bağlıdır. Linoleik asit omega-6 yağ asidi (n -6) ve α -linolenik asit ise omega-3 yağ asididir (n -3). Vücutta linoleik asit araşidonik aside, α -linolenik asit ise eikosapentaenoik aside (EPA) ve dokosaheksenoik aside (DHA) metabolize olur.

Omega-3/omega-6 yağ asitlerinin (1/4 oranında) dengede alınmasının faydalı olduğu bilinmektedir. Bu iki yağ asidinin farklı fizyolojik ve metabolik

etkileri olduğundan vücuda bu iki yağ asidinin alınan miktarı önemlidir (78). 1970'li yıllarda Dyeberg ve Bang tarafından gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışmalarda, eskimolarda yüksek yağ diyetine rağmen koroner kalp hastalıkları ile kanser prevalansının düşük olması diyetlerinde bulunan yağlı balıkların yüksek doz doymamış yağ asitlerine ve bunların içeriğindeki ω -3 serisi yağ asitlerinin yüksek miktarda olmasına bağlanmıştır (79, 80). ω -3 yağ asitlerinden EPA, 20:5 ve DHA, 22:6'yı eskimolar önemli besin maddeleri olan balina, fok , mors balıkları yoluyla almaktadırlar. ω -3 y.a'lerinden zengin beslenme sonucunda eritrosit, trombosit, monosit, lenfosit, fibroblast, granülosit, hepatosit, nöroblastoma, retina hücreleri tüm hücre membranlarında ω -6 y.a'nin yerini alarak prostaglandin metabolizmasını düzenledikleri, trigliserit düzeylerini düşürdükleri, yüksek dozları ile antitrombotik, antienflamatuar, kolesterol düşürücü etkiye sahip oldukları, aksonal yapıyı koruyarak elektriksel uyarıların düzgün olarak iletilmesine katkıda buldukları açıklanmıştır (78, 81). DHA, nöronal hücre farklılaşması ile sinir büyümesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. ω -3 yağ asitlerinin büyüme ve gelişme için esansiyel olduğu, koroner kalp hastalıkları, hipertansiyon, artrit , inflamatuar ve otoimmün hastalıklar, kanserden koruyucu olarak önemli biyolojik aktivite ve potansiyel klinik rolleri olduğu bilinmektedir (78, 81, 82).

Kuru beyin ağırlığının %20'sini oluşturan esansiyel yağ asitlerinin nöronal membranların yapısal bütünlüğü için kritik önemi vardır (83). Bazı hipotezlere göre beyin biyokimyasındaki değişiklikler davranış ve kognitif değişikliklere yol açabildiğinden diyetteki yağ asitleri, nörofizyolojik, kognitif ve diğer davranış değişikliklerine sebep olabilir (84). Doymamış yağ asitleri, n-3, n-6, n-9 olarak üç

gruba ayrılmıştır. Çalışmaların çoğu n-3, n-6'yı kapsamaktadır , bu iki yağ asiti uzun zincirli yağ asitleri ve prostaglandin gibi kompleks lipidlerin fizyolojik sentezi için bir kaynak oluşturmaktadır (85).

Doymuş yağlar membran permeabilitesini azaltırken esansiyel yağ asitleri hücre membran permeabilitesini arttırmaları. Omega-6 ve omega-3 yağ asitleri eikasonoid metabolizması, gen ekspresyonu ve hücre içi haberleşme üzerinde etkilidir (86). Hücre membranındaki PUFA oranı büyük ölçüde diyetel alıma bağlıdır. Santral sinir sisteminin nonmyelin membranları, yüksek oranda uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri olan araşidonik asit ve dokosaheksenoik asit içerir. Santral sinir sisteminde DHA'nın azalması ile vizüel fonksiyonlarda azalma, davranış ve öğrenmede değişiklikler gözlenmiştir (87). Yağ asidi metabolizması ile hücre membranı ve serum fosfolipid kompozisyonundaki değişiklikler, major depresyonda ve diğer psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinde rol oynar. Endüstriyel ülkelerde görülen major depresyon oranının yüksekliği bu toplumlarda diyetdeki omega-3 yağ asitinin rölatif eksikliğine bağlanmıştır (88). Şizofrenik hastalarda, serumdaki fosfolipidlerde, kolesterolde ve eritrosit membranındaki fosfolipidlerde PUFA'nın düşük olduğu gösterilmiştir (89). Klinik denemeler depresyon ve şizofreninin semptomlarının omega-3 yağ asitinin diyetle eklenmesi ile hafifleyebileceğini düşündürmektedir (90, 91). Antipsikotik ajanların artırılmasına rağmen, çoğu şizofrenik hastada rezidüel semptomlar ve kognitif bozukluklar tekrarlamaktadır (92). Omega-3 yağ asitleri, dopaminerjik ve serotonerjik nörotransmitter reseptörlerinin disfonksiyonuna sebep olabilen sinaptik membran fosfolipid metabolizmasında potansiyel olarak restore edici uygun profili olduğundan antipsikotiklerin etkisini

arttıracağı düşünölmektedir (2, 93). Önceki çalışmalarda, hastaların genel medikasyonuna omega-3 yağ asiti eklendiği zaman %17'den %85'e kadar semptomlarda düzelme gözlenmiştir (94).

Nöronal hücre membranının fosfolipidlerinin yağ asit kompozisyonu diyetle alımı yansıtır. Yağ asiti desaturasyon derecesi, membran akışkanlığı ve fonksiyonunu gösterir. Hayvan çalışmalarında gösterildiği gibi omega-3/omega-6 y.a arasındaki oran serotonerjik ve katekolaminerjik nörotransmisyonu değişik derecelerde etkiler (90, 95). Biokimyasal çalışmalar yüksek doz omega-3'lü tedavinin, hücre sinyalleri için hayati önemi olan membran fosfolipidlerinde düzeltici etkisi olduğunu göstermiştir (96, 97). Omega-3 y.a yapılarındaki çeşitli çift bağlardan dolayı bükülebilir özellikleri vardır ve çift katlı lipit membranın akışkanlığı ile gevşek ambalaj yapısının oluşumunda doymuş y.a'den daha çok rol alırlar (98, 99). Membran fosfolipidlerinde omega-3 y.a'nin artan konsantrasyonu fosfatidilinositole ilişkili sinyal yollarını suprese eder. Aynı zamanda doymuş y.a'den daha çok volüm işgal eder ve fosfolipaz'ın etkinliğini azaltarak membran akışkanlığı sağlarlar. Ya substrat fosfolipitlerin hareketliliğini arttırarak ya da hedefi hareketlendirip isabetin zor olmasını sağlayarak bunu yaparlar (100). Fosfolipaz A2 (PLA2) yüksek inflamatuvar potansiyeli olan prostaglandinlerin oluşmasına neden olur. Prostaglandin sentezinde bu enzimatik basamaktan sonra gelen siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzim sistemleri ile devam eden yollarda yan ürün olarak ROS üretilmektedir. Membran y.a kompozisyonu ile aktivitesi birleştirildiğinde nöronal disfonksiyon'un gelişmesinde bu durum merkezi bir rol oynayabilir (2, 90).

Omega-3 Yağ Asitlerinin Etki Mekanizması

- Fosfatidilinositol ve G-protein ilişkili ikinci mesajcı üretiminin inhibisyonu,
- L-tipi kalsiyum kanal blokajı
- Protein kinaz C aktivitesinin inhibisyonu
- Proinflamatuvar sitokinlerin azaltılması
- Omega-3 y.a eksikliğinin düzeltilmesi
- Serotonerjik nörotransmisyonunda değişiklikler
- Membran akışkanlığında değişiklikler olarak sıralanabilir (100).

3.7. Serbest radikallerin membran lipidleri ve proteinler üzerine olan etkileri

Serbest radikaller, ortaklanmamış elektron taşıyan ve diğer biyolojik materyallerle reaksiyona girme eğilimi olan atom veya moleküllerdir (101, 102). Moleküler oksijen (O_2) yapısı itibariyle radikal olmaya uygun olduğundan serbest radikal dendiğinde reaktif oksijen türleri (ROS) akla gelmektedir. Mitokondrial elektron transport zinciri, mikrozomal elektron transport zinciri, miks fonksiyonlu oksidazlar (amino asit oksidaz, sitokrom oksidaz, monoamin oksidazlar, ksantin oksidaz), solunum patlaması, prostaglandin sentezi serbest radikallerin fizyolojik koşullarda oluşturulduğu mekanizma ve metabolik yollardır. Ayrıca bazı küçük moleküllerin otooksidasyonu (tiyoller, katekolaminler, hidrokinonlar, flavinler, antibiyotikler) ve maruz kalınan eksojen ajanlarda vücutta ROS üretimine katkıda bulunmaktadır (102). Nitrik oksit (NO), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali ($\cdot OH$), karbon merkezli radikaller ($R\cdot$), süperoksit radikali ($O_2\cdot$), singlet oksijen (1O_2), hipoklorik asit (HOCl) reaktif oksijen çeşitleridir.

Biyolojik membranlar ve hücre içi organeller (endoplazmik retikulum, mitokondri) ihtiva ettikleri PUFA oksidasyon radikalleri ile kolaylıkla etkilenebilir. PUFA'nın oksidatif hasarına lipid peroksidasyonu denmektedir ve oluşan peroksil radikalleri (LOO[•]) zincir reaksiyonunun ara ürünleri olup bir sonraki PUFA'yı oksitleyerek yeni zincir reaksiyonları oluşturmaktadır. Bu zincir reaksiyonunda oluşan hidroperoksitler (LOOH) daha potent etkili aldehitlere dönüşür. 4-hidroksinonenal üyesi olan hidroksialkenoller en sık görülen şekli olup hücrenin farklı bölgelerine diffüze olarak hasar yapabilirler (103). Fe ve Cu gibi redoks yapan metaller varlığında artan lipid peroksidasyonu sonucu açığa çıkan lipid peroksitleri, hidroperoksitleri ve aldehitler membran yapısına zarar verir, membran yapısının bozulması sonucu malondialdehit (MDA) açığa çıkar. Lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA, tiyobarbütürik asit reaktif substans (TBARS) ile reaksiyona giren maddeler içinde en önde olanıdır ve doku hasarının belirlenmesinde kullanılmaktadır (104).

Serbest radikallerden çoklu doymamış yağ asitlerine göre daha az etkilenen nükleik asit ve proteinlerde hasar oluşturuvcu zincir reaksiyonları pek görülmez. Doymamış bağ ve sülfür ihtiva eden moleküllerin serbest radikallerle etkileşimi yüksektir. Serbest oksijen radikalleri DNA'ya yakın bölgelerde olduğundan DNA daha rahat hasara uğrayabilmektedir (102). Hidroksil radikali deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girerken hidrojen peroksit membranlardan kolayca geçip hücre çekirdeğindeki DNA'ya ulaşp hücre disfonksiyonuna neden olur. Bu yüzden DNA kolay hasar görebilen bir moleküldür.

Beyinde ROS üretimi arttığında ve/veya antioksidan sistem azaldığında; hücre membranlarında lipid peroksidasyonu oluşarak membranın bütünlüğü bozulur, lipidlerin içine gömülü olduğu reseptörler ve proteinlerin fonksiyonları değişir. Litik enzimler aktifleşir, mitokondrial oksidatif fosforilasyon yavaşlar, DNA'da hasar oluşur (101).

Şizofreni hastalarının eritrosit membranlarında TBARS düzeylerinin artmış olduğu, oksidatif hasarın olduğu yönünde çalışmalar vardır (105, 106, 107). Lipid metabolizmasındaki değişiklikler muhtemelen membran fosfolipid EPUFAs'ın düşük seviyesi ile ilgilidir. Şizofrenide fosfolipaz A2'nin yüksek seviyesi EPUFAs'ın düşük seviyesinin sonucu olarak rapor edilmiştir (108). Fosfolipid anormallikleri lipid matriksin içine gömülü olan reseptör taşıyıcı molekül, pompa, proteinlerin yapısını değiştirebileceği için hücrel mekanizmalara etki edebilir. Bu bulgular şizofrenide membran anormallikleri hipotezini desteklemektedir.

Vücut için zararlı bileşikler olan serbest radikallerin oluşum hızlarını yavaşlatan veya etkisiz hale getiren endojen ve eksojen antioksidan sistemlerle güçlendirilebilir. Glutasyon, C vitamini, E vitamini, karoten gibi antioksidanlar organizmaya dışardan verilebilir.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Sıçanların temini ve tedavi uygulamaları

Bu çalışmada, Wistar-Albino cinsi erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezinden (FÜTDAM) temin edildi. Deney gününe kadar sıçanlara, havalandırması olan odalarda, özel kafeslerde, *ad libitum* standart pellet yem ve çeşme suyu verildi. Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Araştırma Projeleri Birimi (FÜBAP) tarafından 832 numaralı proje ile desteklendi. Deneyi oluşturan sıçanların ağırlıkları tartıldı, ağırlıkları 250 gram ve üzerinde olan sıçanlar rastgele alınarak, her grupta 10 hayvan olacak şekilde üç gruba ayrıldı.

- 1. grup:** *Kontrol grubu*; 0.12 ml % 0,9'luk serum fizyolojik intraperitoneal (IP) yolla günde bir kez (1x1) 5 gün uygulandı. (MK-801, % 0,9'luk serum fizyolojikte çözüldüğü için kontrol grubuna serum fizyolojik verildi.)
- 2. grup:** *Psikoz grubu*; 0.5 mg/kg/gün dozunda 0.12 ml MK-801 (dizocilpine) (1x1) kez intraperitoneal (IP) olarak 5 gün uygulandı.
- 3. grup:** *Tedavi grubu*; Omega-3 (n-3) yağ asiti 800 mg/kg/gün dozunda MK-801 uygulamasından 1 gün önce başlanarak Omega-3 (n-3) yağ asiti, 6 gün süresince peroral (PO) olarak verildi. Omega-3 yağ asiti verildikten 4 saat sonra, MK-801, 0.5 mg/kg/gün, günde bir kez IP 5 gün uygulamaya devam edildi.

İntraperitoneal (IP) uygulama: İnsülin enjektörü ile karın alt kısmından cilt, ciltaltı ve karın kasları geçilerek periton içine uygulandı.

Peroral uygulama (PO): İnsülin enjektörüne çekilen omega-3, enjektörün ucundaki iğne çıkartıldıktan sonra sıçanların ağzının kenarından verilerek yutması sağlandı.

7. günde, tüm sıçanlar, giyotinle dekapite edilerek, beyin dokuları çıkartılıp, biyokimyasal ve histolojik çalışmalar için ayrıldı. Histolojik çalışma için her gruptan 3 ratın beyini total olarak, hazırlanmış olan %10'luk formaldehit solüsyonu içine kondu. Biyokimyasal analizlerde kullanılacak olan her gruptan 7 ratın beyin dokuları hızla bölümlerine ayrılarak alüminyum folyoya sarılıp etiketlenerek plastik kaplar içinde -20 °C'deki derin dondurucuda biyokimyasal testlerin yapılacağı zamana kadar saklandı.

4.2. Doz seçimi

Harkin ve arkadaşları tarafından MK-801 ile sıçanlarda oluşturulan davranışlar üzerine noradrenerjik ajanların etkisinin incelendiği bir çalışmada MK-801'in etkinlik gösterdiği dozun 0.2 mg/kg olduğu belirtilmiş, doza bağlı olarak lokomotor, stereotipik ve ataksik davranışlarda artış olduğu gösterilmiştir (109). MK-801 ile oluşturulan lokomotor aktivitede artış, lateral kafa sallama, kafes etrafında dolanma, kendi vücudu etrafında dönme ve ataksi'yi içeren davranışların kompleks bir davranış sendromu olduğu ve şizofreni için bir hayvan modeli olabileceği belirtilmiştir. Yine Mele ve arkadaşlarının yaptığı amfetamin, fensiklidin, MK-801'in değişik dozlarının striatal dopamin akımına etkisinin incelendiği bir çalışmada MK-801'in 0.5 mg/kg dozunun rotasyonel davranışları arttırdığı bulunmuştur (27). Valproat'ın düzeltici etkisinin incelendiği deneysel şizofreni modeli çalışmasında MK-801'in tekrarlayan dozları kullanılmıştır (44). Aynı zamanda 5 mg/kg gibi yüksek tek doz uygulamalarının olduğu da

görülmüştür (110). Önceki çalışmalardan MK-801'in yüksek dozlarında veya tekrarlayan dozlarında nörotoksisite ortaya çıktığı bilinmektedir (111). Bu açıdan, davranış değişikliklerinin belirgin olması ve nörotoksisite bulgularının ortaya çıkması yönüyle 0.5 mg/kg/gün dozda 5 gün tekrarlayan doz tercih edildi.

4.3. Deneyde kullanılan kimyasal maddeler

Deneyde kullanılan sıçanlara serum fizyolojik içerisinde çözülen (+)MK-801, (Sigma, katalog no: M-107) intraperitoneal olarak uygulanarak deneysel psikoz modeli oluşturuldu. Omega-3 yağ asiti için Marincap® 500mg (Koçak) Salmon balık yağı konsantresi içeren yumuşak kapsül tercih edildi. Eicosapentaenoic asit (EPA)= %18, Docosaheksaenoic asit (DHA)= %12, total omega-3 yağ asiti= %35, yardımcı maddeler olarak nipagin, nipazol, vitamin E (1 mg) içermekteydi.

4.4. Yöntem

Histopatolojik incelemeler için, HE boyama ile prefrontal alandan alınan kesitlerde oluşan apoptotik hücre sayıldı. Biyokimyasal olarak ise MDA ile PC miktarı tayin edildi.

4.4.1. Histolojik çalışmalar

%10'luk formaldehit içerisinde fikse edilen beyin dokuları trimlenerek dehidratasyon ve alkol serilerinden geçirilip parafin bloklara gömüldü. Mikrotomda 5 µm kalınlığında kesitler alınarak HE ile boyandı. Hazırlanan preparatlar ışık mikroskopunda incelendi. Stereotaksik atlas yardımı ile prefrontal korteks tespit edilerek apoptotik hücre sayısı 40'luk objektif ile her bir preparat için 5 alanda sayıldı ve fotoğrafları çekildi.

4.4.2. Biyokimyasal analizler

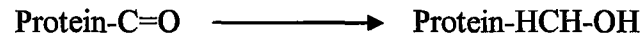
Derin dondurucudan çıkarılan beyin dokularının yaş ağırlıkları tartılarak kaydedildi. Cam tüplere aktarılıp üzerine soğuk Tris-HCl tamponu eklendi. Beyin dokuları homojenizatörde 16.000 devir/dakika hızda 2 dakika süreyle homojenize edilerek Tris-HCl tamponu tekrar eklendi. Oluşan homojenat vortekslenerek eppendorf tüplere aktarıldı. Spektrofotometrik metotlarla MDA ve PC düzeylerine bakıldı.

4.4.2.1. Tiyobarbitürik Asit Reaktif Maddeleri (TBARS) Miktarının Tayini

En çok kullanılan lipit peroksidasyon ölçüm metodu olan Esterbauer ve Cheeseman'nın metodu uygulanarak yapıldı (112). Tiyobarbitürik asit ile 90-95°C'de reaksiyona giren MDA ve diğer TBARS üyeleri, pembe renkli kromojen oluşturmaktadır. Onbeş dakika sonra hızla soğutulan numunelerin absorbansları 532 nm'de spektrofotometrik olarak okundu. Sonuçlar nmol/g yaş doku olarak ifade edildi.

4.4.2.2. Protein Karbonil (PC) Miktarı Tayini

Karbonil grubunun 2,4-dinitrofenilhidrazin ile reaksiyona girerek 2,4-dinitrofenilhidrazon oluşturması prensibine bağlı olarak deney yapıldı (113). 2,4-dinitrofenilhidrazin oksidasyona uğrayan proteinlerde açığa çıkan karbonil gruplarının gösterilmesinde kullanılan bir kimyasaldır. Reaksiyon şu şekilde gösterilebilir:



2M HCl içerisinde hazırlanan 2,4-dinitrofenilhidrazin solüsyonunun homojenattaki karbonil içeriği ile reaksiyona girmesi sağlanıp etanol/etil asetat karışımı ile 3 defa yıkanan çökelti bir sonraki aşamada 100 mM NaOH çözeltisi içerisinde çözülmesinden sonra 360 nm'de spektrofotometrik olarak ölçümü yapıldı (113). Sonuçlar; nmol/mg protein olarak ifade edildi.

4.5. İstatistiksel analizler

Apoptozis değerleri için istatistiksel testler, Windows 98 ile uyumlu SPSS bilgisayar programında yapıldı. One-way ANOVA testi uygulanıp Post Hoc LSD (least significant difference) testi ile gruplar arası anlamlılık incelendi. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ olan değerler anlamlı olarak kabul edildi. Değerler ortalama \pm ortalamanın standart hatası (SEM) olarak verildi.

Biyokimyasal değerler için istatistiksel testler, Windows 98 ile uyumlu SPSS bilgisayar programında yapıldı. Gruplar arası farklar Post Hoc LSD testini takiben non-parametrik Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık için Bonferoni düzeltmesi ile $p < 0.05/3 = 0.016$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi. Değerler ortalama \pm ortalamanın standart hatası (SEM) olarak verildi.

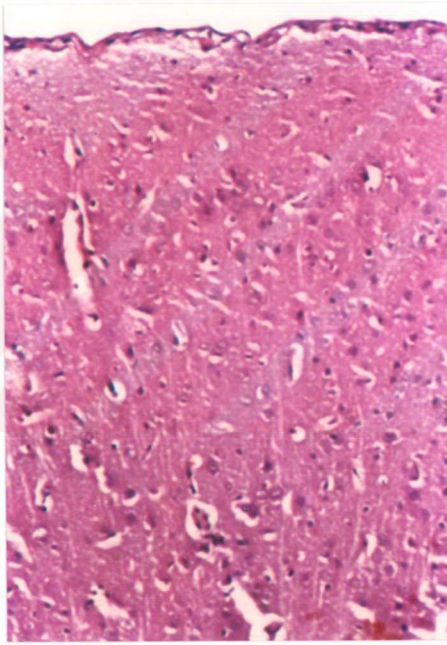
5. BULGULAR

5.1. Sıçanların davranışlarında gözlenen değişiklikler

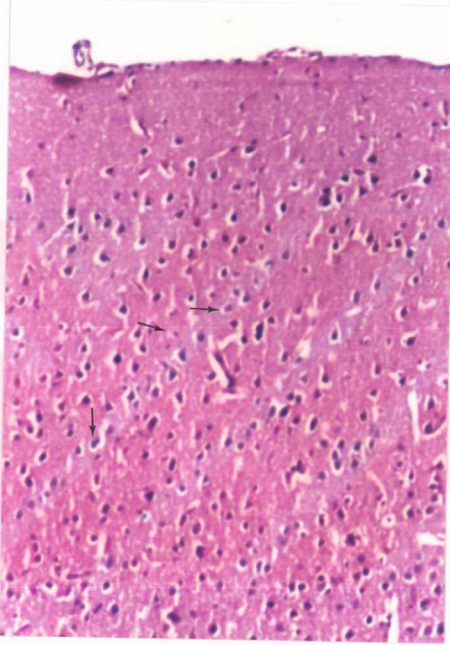
MK-801 verdiğimiz grupta 15-20 dk sonra hareketlilik artışı gözlemlendi. Ratlarda kafes etrafında dönme, yalpalama, havayı sık sık koklama, yan yatma, kendi etrafında dönme, arka iki ayakları üstünde yükselme, düşme, sağa sola kafa sallama, kafasını yere sürme, zemini yalama, sürekli hareket halinde olma gözlemlendi. İleri yürüme, yuvarlanma, kendine çeki düzen vermede eksiklik (ön ayakları ağız, yüz ve kulaklara götürme, taranma sayısında azalma), ataksik, dengesiz hareketler gözlenen diğer bulgulardı. Litarütürlerde belirtildiği gibi lokomasyon artışı, stereotipik ve ataksik hareketler gözlemlendi. Davranışlar, tabanı 16 eşit parçaya ayrılmış olan gözlem kutusunda değerlendirildi.

5.2. Histolojik bulgular

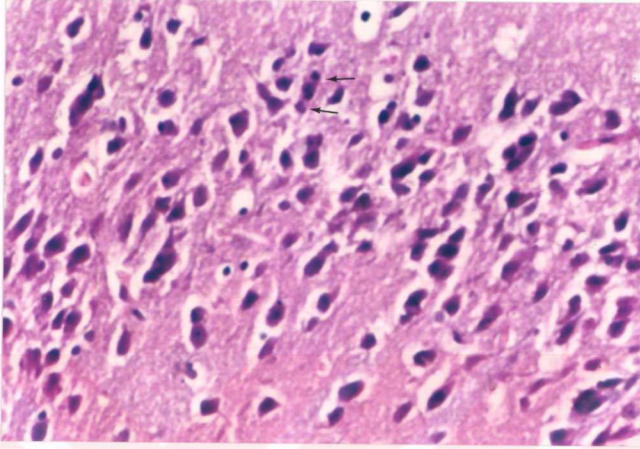
HE ile boyanan preparatlar ışık mikroskopunda önce x100, daha sonra x200'de büyütme ile değerlendirildi. 40'luk objektif ile kortikal 5 alanda apoptozisin karakteristik bulguları olan sitoplazmada yoğunlaşma, sitoplazmik membranda cepcikler (bleb) oluşması, hücre dansitesinde artma, kromatin kondansasyonu, marjinasyon, hücre büzülmesi, nükleus fragmantasyonu (parçalanma) ve nükleer piknoz özellikleri arandı (70). Bu özelliklere göre apoptotik hücre tanısı konulan hücreler sayıldı. Apoptotik hücre sayısının lamina III ve IV'te artmış olduğu gözlemlendi. Beş farklı alanda sayılıp ortalamaları alınarak istatistiksel olarak değerlendirildi. MK-801 verilen grupta apoptozis kontrol grubuna göre oldukça artmış olup anlamlıydı ($p < 0.05$). Omega-3 + MK-801 verilen III. grup'ta apoptotik hücre sayısı azalmıştı, ancak ne kontrole ne de MK-801 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değildi.



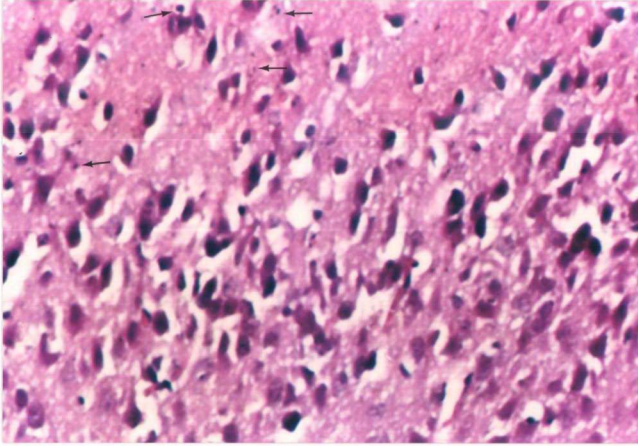
Resim 1. Kontrol grubuna ait prefrontal korteks (HEEx100).



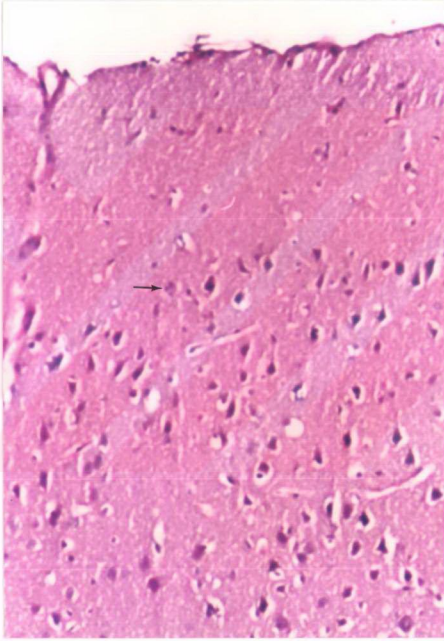
Resim 2. MK-801 grubuna ait prefrontal korteksteki apoptotik hücreler (HEx100). (→) Nukleusta parçalanmanın olduğu, hücre büzüşmesine uğramış piknotik hücreler.



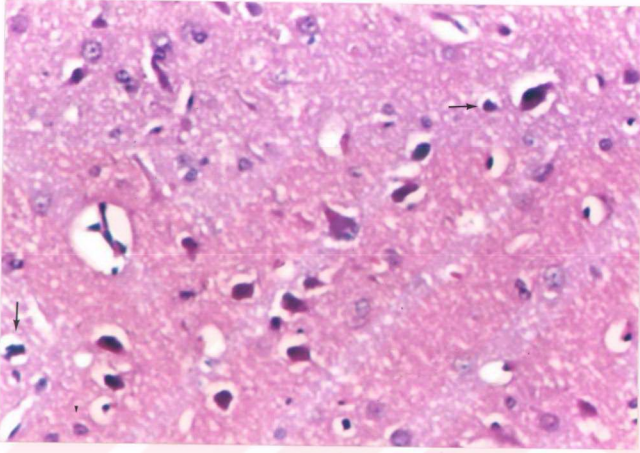
Resim 3. MK-801 grubuna ait prefrontal korteksteki apoptotik hücreler (HEx200). (→) Nukleusları parçalanmış, koyu boyanmış hücreler.



Resim 4. MK-801 grubuna ait prefrontal korteksteki apoptotik hücreler (HEx200). (→) Fagositoza uğrayan apoptotik hücreler.



Resim 5. Omega-3 grubuna ait prefrontal korteksteki apoptotik hücreler (HEx100). (→) Fagositoza uğrayan apoptotik hücre.

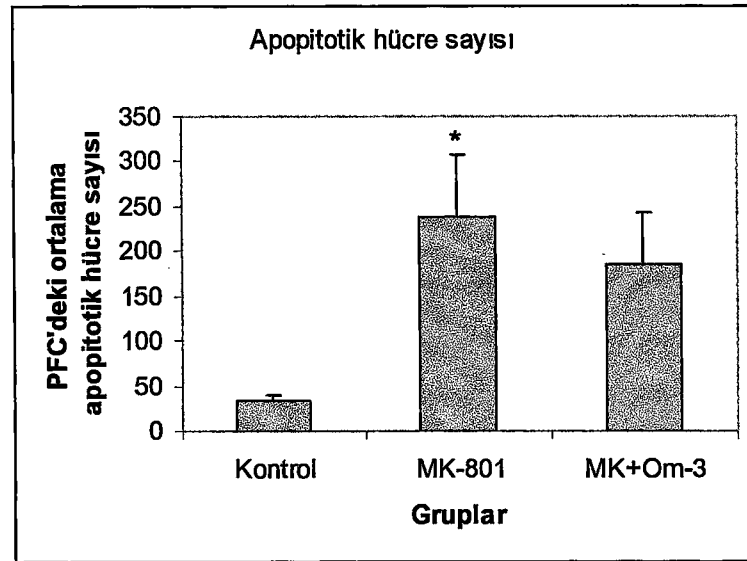


Resim 6. Omega-3 grubuna ait prefrontal korteksteeki görünüm. (HEx200).
(→) Hücre membranında düzensizliğin görüldüğü, piknotik hücreler.

Tablo-1. Deney gruplarında prefrontal kortekste Hematoksilen-Eozin (HE) ile saptanan apoptotik hücre sayısı. Sonuçlar ortalama \pm ortalamamın standart hatası (SEM) olarak verilmiştir.

Apoptotik hücre sayısı	
I- Kontrol	33.66 \pm 5.36
II- MK-801	239 \pm 69.51
III- MK-801+ Om-3	185 \pm 57.83
<i>P değerleri</i>	
I-II	0.032
I-III	a.d.
II-III	a.d.

a.d: Anlamli değil



Şekil 4: Gruplara göre apoptotik hücre sayısındaki dağılımı göstermektedir.

* $p < 0.05$ Kontrol grubuna göre

5.3. Biyokimyasal bulgular

Tablo-2. Deney gruplarında prefrontal korteks dokusu MDA ve PC düzeyleri. Sonuçlar ortalama \pm ortalamanın standart hatası (SEM) olarak verilmiştir.

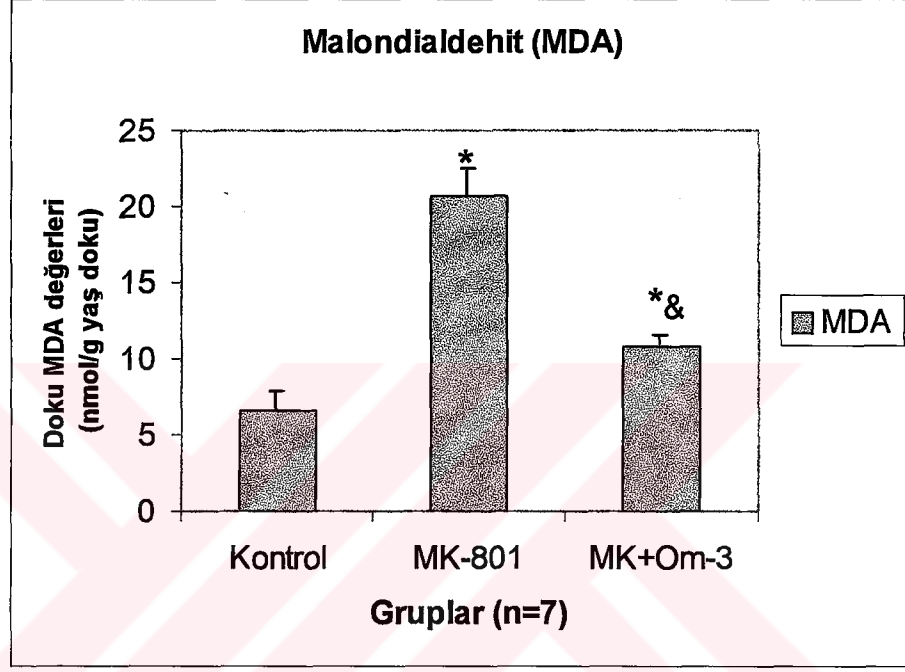
	MDA (nmol/g yaş doku)	PC (nmol/mg prot)
I- Kontrol (n=7)	6.584 \pm 1.352	0.206 \pm 0.049
II- MK-801 (n=7)	20.635 \pm 1.827	0.448 \pm 0.092
III- MK-801+ Om-3 (n=7)	10.752 \pm 0.867	0.273 \pm 0.053
<i>P değerleri</i>		
I-II	0.0001	0.0001
I-III	0.0001	a.d.
II-III	0.0001	0.0001

a.d: Anlamli değil, n: Gruplardaki sıçan sayısı, MDA: Malondialdehit, PC: Protein karbonil

5.3.1. Prefrontal korteks dokusundaki malondialdehit (MDA) düzeyleri

Sıçanlarda prefrontal korteks dokusundaki MDA düzeyleri Şekil 4'de gösterilmiş olup, MK-801 verilen II. grupta kontrol grubuna göre yaklaşık üç kat artış mevcuttur ($p < 0.0001$). MK-801 + Omega-3 yağ asiti verilen grupta ise MDA düzeyinde MK-801 verilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalma gözlenmiştir ($p < 0.0001$). Omega-3 yağ asitinin diyete eklenmesi ile MK-

801'in oluşturduğu membran lipid peroksidasyonuna bağlı hasar azalsa bile, MDA kontrol grubu seviyesine düşmemiştir ($p<0.0001$).



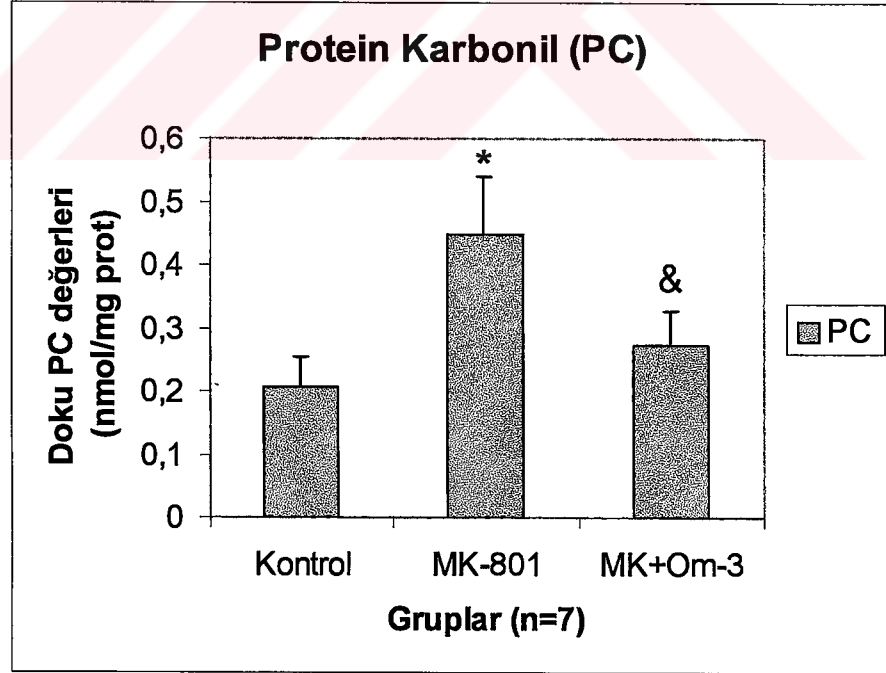
Şekil 5: Prefrontal korteks doku MDA düzeyleri

* $p<0.016$ Kontrol grubuna göre

& $p<0.016$ MK-801 grubuna göre

5.3.2. Prefrontal korteks dokusundaki protein karbonil (PC) düzeyleri

Sıçanlarda prefrontal korteks beyin dokusundaki PC düzeyleri Şekil 5’de gösterilmiş olup, MK-801 verilen II. Grupta PC düzeyinde kontrol grubuna göre yaklaşık iki kat artış mevcuttur. Bu artış anlamlıdır ($p<0.0001$). Omega-3 yağ asiti verilen grupta ise PC düzeyinde MK-801 verilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalma gözlemlendi ($p<0.0001$). Böylece Omega-3 yağ asitinin diyetle eklenmesi ile, MK-801’ in, proteinlerin oksidasyonu ile oluşturduğu hasarı azaltarak PC düzeyini kontrol grubu seviyesine düşürmüştüğü ve kontrol grubu ile arasında anlamlı fark olmadığı saptandı



Şekil 6: Prefrontal korteks doku PC düzeyleri

* $p<0.016$ Kontrol grubuna göre

& $p<0.016$ MK-801 grubuna göre

6. TARTIŞMA

Çalışmamız için seçilen deneysel psikoz modelinde, prefrontal korteks histolojisi, anatomisi, apoptozis, oksidatif stres ile n-3 yağ asitlerinin bu parametrelere etkisi incelenmiş olup, bu çalışma sonucu, ön hipotezimizi destekleyen bazı bulgular elde edilmiştir.

Şizofrenide oksidatif stresin araştırıldığı klinik çalışmalarda, oksidatif hasarı göstermede önemli bir parametre olarak saptanan artmış MDA düzeyinin (1, 2, 108), deneysel psikoz modelimizde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı görülmektedir ($p < 0.0001$). Yaptığımız literatür taramalarında, deneysel hayvan şizofreni modelinde oksidatif hasarın araştırılmadığı ve n-3 yağ asitlerinin herhangi bir deneysel şizofreni modelinde kullanılmadığı saptanmıştır. Bu çalışma ile sonuçta lipid peroksidasyonunun önemli bir bulgusu olan MDA düzeylerinin deneysel şizofreni modelinde arttığı, n-3 yağ asiti verilen grupta ise azaldığı ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p < 0.0001$). Yine son yıllarda lipidlerin peroksidatif son yıkım ürünü olan MDA dışında, proteinlerin oksidatif hasarı sonucu açığa çıkan protein karbonil ile ilgili çalışmalar yoğunluk kazanmıştır. Ancak oksidatif hasarı saptamak için kullanılan bu markırlar şizofreniye özgü olmayıp bütün serbest radikal hasarının incelendiği çalışmalarda parametre olarak kullanılmaktadır. Yapmış olduğumuz çalışmada ise psikoz grubuna ait beyin dokusunda oksidatif hasarın göstergesi olarak MDA düzeyindeki anlamlı değişikliklerle beraber protein karbonil düzeyinin de kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.0001$). Yine çalışmamızın devamında, n-3 yağ asitlerinin koruyucu olarak verildiği son grupta, MK-801'in proteinler

üzerinde oluşturduğu oksidatif hasarın önemli ölçüde azaldığı anlaşılmaktadır (p<0.0001).

Her bir çalışma grubundan 3'er preparatın incelendiği apoptozis değerlendirilmesinde; psikoz grubunda elde edilen apoptotik hücre sayıları kontrol grubu ratlar ile karşılaştırıldığında oldukça yüksek bulunmuş (p<0.032); buna karşılık n-3 yağ asitlerinin koruyucu olarak verildiği tedavi grubunda apoptotik hücre sayılarının azaldığı ancak bu azalmanın istatistiksel bir anlamlılık göstermediği tespit edilmiştir. İlginç olarak kontrol grubu ile tedavi grubu karşılaştırıldığında, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmektedir. Bu konu şu şekilde izah edilebilir. Şöyle ki, apoptozis çalışması için yapılan histolojik kesitler n=3 beyin dokusu ile sınırlandırılmıştır. Bu da çok sayıda kesit yapmamıza ve bir çok sahada hücre sayımı gerçekleştirmemize rağmen ortaya çıkan rakamlar toplandığında sonuç olarak n=3 olduğundan istatistiki açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Birçok nörolojik ve psikiyatrik hastalık ile karşılaştırıldığında, görülme sıklığı yüksek olan şizofreni etyopatogenezi yönüyle incelendiğinde diğer hastalıklara oranla açığa kavuşmamış yönlerinin daha fazla olduğu dikkati çekmektedir. Uzun yıllardır yapılan çalışmaların sonucunda elde edilen veriler sürekli olarak aynı konuyu aydınlatıcı olmuştur; nörotransmitter anormalliklerinin şizofreni etyopatogenezine olan etkisi. Bunun dışında birçok kimyasal, biyokimyasal, fizyolojik, farmakolojik ve genetik hipotez de ileri sürülmüş ancak hiçbiri önemli sayılabilecek bir birikim oluşturamamıştır. Genetik hipotezler, monoamin metabolizmasında görev alan enzimler ile ilgili hipotezler, noradrenerjik ve serotonerjik disfonksiyona ait hipotezler, aminoasit,

prostaglandin, büyüme hormonu ve viral-immun hipotezler başta olmak üzere birçok hipotez ortaya konmuş ve halen incelenmeye devam edilmektedir (114). Sonuçlar değerlendirildiğinde bu hipotezlerin hiçbirinin şizofreninin etyopatogenezinde tek başına söz sahibi olamayacağı, ancak ortak bir mekanizmanın hastalığın bulgularını ve seyrini izah edebileceği ileri sürülmüştür.

Günümüze kadar şizofreni hastalığı ile ilgili olarak ileri sürülen hipotezlerin bir çoğunun çıkış noktasını tedaviler oluşturmuştur. Daha geniş olarak açıklanacak olursa; verilen bir ilacın semptomlara ve hastalığın seyrine olumlu etkilerinin olması sonucunda bu ilacın kimyasal yapısı ve etki mekanizmasından hareketle şizofreninin altında yatan sebep izah edilmeye çalışılmış ve bu konuda yeni bir hipotez oluşturulmuştur. Bu hipotezlerden birisi de antioksidan bazı vitaminlerin şizofreninin bazı semptomlarını ve/veya tedavi sonucu açığa çıkan yan etkileri (tardiv diskinezi) önlediği veya azalttığı yönündedir (115, 116, 117, 118). Bu ön hipotezden hareketle, şizofreninin veya ileri dönemlerde ilaçlar ile oluşan tardiv diskinezi gibi yan etkilerin etyopatogenezinde serbest oksijen radikallerinin veya daha genel bir tabirle reaktif oksijen türlerinin rol oynadığını söylemek mümkündür (119).

Oksidan/antioksidan sistemlerde görülen değişiklikler direkt olarak hastalığın temelinde görev almayabilir ama bunların beyinde sebep olduğu ikincil değişiklikler hastalığın ve semptomların oluşmasında önemli fonksiyonlar görebilir. Çünkü sinir hücreleri ve beyin dokusu oksidatif hasara vücudun diğer organ ve dokularından daha yatkındır (120). Bunlar kısaca sıralanacak olursa; beyinde oksidatif metabolik aktivite hızı oldukça yüksektir, hücre membran yapısında çoklu doymamış yağ asitlerinin konsantrasyonu fazladır, beyinde çok

fazla miktarda demir bulunurken antioksidan enzimler protein başına spesifik aktivite olarak düşünüldüğünde beyinde diğer dokulara göre daha düşüktür. Dopaminin oksidasyonu nedeni ile fazla miktarda ROS üretilmektedir, aksonların anatomisi periferik ROS hasarına yatkındır. Son olarak da nöron hücrelerinin son bölünmelerini doğumda tamamlamış olmaları nedeni ile hasar sonucu yenilenme imkanı yoktur (121). Bütün bu sebeplerle beyin dokusu oksidatif hasara yatkın hale gelmektedir.

Beyinde oksidatif stresin ve ROS atağının sebep olduğu akut dönemdeki en önemli olay lipid peroksidasyonudur. Lipid peroksidasyonu sonucu açığa çıkan yıkım ürünleri ortak sonucu olan MDA, tiyobarbiturik asit ile reaksiyona girebilen bileşikler aracılığıyla ölçülmektedir. Bu bileşiklerin ortamda bulunması oksidatif stres olduğunu, miktarının göreceli olarak kontrol grubu ile karşılaştırılması ise peroksidasyonun derecesini ortaya koymaktadır. Bizim bu çalışmada ön hipotez olarak belirlediğimiz ve göstermeye çalıştığımız konulardan birisi de membranlarda lipid peroksidasyonu sonucu açığa çıkan lipid yıkım ürünlerinin yerine n-3 yağ asitlerinin konularak beyin hasarının önlenmesi ve dolayısıyla hücre bütünlüğünün sağlanarak psikosomatik bulguların açığa çıkışının önlenmesidir. Çalışmanın ilk aşaması yani MK-801 ajanının verildiği grupta yapılan ölçümler gerçekten deneysel bir psikoz modelinde lipid peroksidasyonunun arttığını göstermekte, ikinci aşaması olan n-3 yağ asitlerinin MK-801 ile birlikte verilmesi ise bu yıkımın önüne kısmen geçildiğini göstermektedir. Böylece bu verilerin ışığında ilk aşama ile ROS atağının psikoz etyolojisinde yapacağı muhtemel etki açığa kavuşturulmakta, ikinci aşama ile de

muhtemel tedavi girişimleri için bazı fikirler vermektedir. Protein karbonil ile ilgili olarak elde edilen veriler de bunu delillendirmektedir.

Prefrontal kortekste gözlenmiş olan oksidatif stres ve bunun indüklediği apoptotik nöronal dejenerasyon, MK-801 verilen grupta prefrontal hasarı göstermektedir. Prefrontal kortekste sonlanan mezokortikal dopaminerjik sistem mezolimbik dopaminerjik sistem üzerinde inhibitör bir etkiye sahiptir (122). Mezolimbik sistem üzerinde prefrontal etkinliğin ortadan kalkması mezolimbik dopaminerjik aktivasyona neden olabilir. Şizofrenide gözlenen negatif belirtileri mezokortikal bölgedeki dopaminerjik sistemdeki yetmezlikle, pozitif belirtileri mezolimbik dopaminerjik sistemin etkinliğinin artması sonucu olduğu yönünde görüşler vardır (10). Çalışmamızda gözlediğimiz prefrontal kortekste oksidatif hasar oluşması ve bunun sebep olduğu apoptotik süreç bu tablonun oluşumunu izah edebilir.

Daha önceden yapılmış birçok çalışmada MK-801 beyini oksidatif hasardan korumak için verilmiştir. Bu çalışmaların çoğunda kimyasal bir madde verilerek (redoks potansiyeline sahip Fe elementi gibi) veya fiziksel olarak iskemi oluşturularak MK-801'in etkinliği araştırılmış, antioksidan maddeler gibi etki ederek koruyucu görev yaptığı iddia edilmiştir. MK-801'in yapısı incelendiğinde, klasik antioksidan maddelerde bulunan özelliklerin olmadığı görülmektedir. Daha detaylı olarak açıklanacak olursa, antioksidan maddelerde fonksiyonel bir grup olarak var olan ve elektron alıp vererek radikalleri etkisiz hale getiren hidroksil (OH) ve sülfidril (SH) grupları bu ajanda bulunmamaktadır. Araştırmacılar bu konuda herhangi bir detay vermemektedirler. Bu çalışmada, hareket noktamız MK-801'in direkt oksidan bir ajan gibi etki ederek nöronlarda ve diğer beyin

destek hücrelerinde herhangi bir oksidatif hasar yapması ve buna bağlı olarak psikoz bulgularının açığa çıkması değil, iyi bilinen bir NMDA reseptör blokörü olan MK-801'in ikincil bazı mekanizmaları açığa çıkararak veya harekete geçirerek oksidatif stres oluşturması ve bu yolla lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonuna sebep olarak hücre hasarı oluşturması şeklinde olabilir.

MK-801 verilerek frontal korteks ve hipokampüste c-fos seviyesine bakılan bir çalışmada, yalnız MK-801 verilen grupta c-fos seviyesini artırdığı, ancak elektrokonvülfif şok öncesi MK-801 verilen grupta c-fos seviyesini düşürdüğü saptanmıştır. Üstelik farklı dozlardaki etkileri arasında da nonlineer bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bunun glutamerjik, dopaminerjik ve kolinerjik kompleks bir polisnaptik nörotransmisyonu etkilemesi ile ilgili olabileceği belirtilmiştir (123). Aynı şekilde PCP ile yapılan bir çalışmada da beyin farklı bölgelerinde PCP'nin c-fos düzeyini farklı etkilediği görülmüştür (29)

SSS'ni etkileyen ilaçlarda SSS'deki fonksiyonel sistemler arasında çok cepheli yoğun bir etkileşim olması, özel reseptörlerin etrafı bir şekilde aydınlatılamamış olması nörokimyasal karakterleri açıklamakta zorluklara sebep olmaktadır (124). NMDA glutamat reseptör antagonistleri, klinikte anesteziye kullanılmakta ve stroke (inme), epilepsi, beyin travmasında nörodejenerasyonu önlemek için terapotik ajan olarak geliştirilmektedir. Bu ajanların adult ratlarda gösterdiği etkiler nörotoksisite ve psikozun mekanizmasının anlaşılmasında anlamlı klinik faydalara sebep olabilir. Sonuçta serebral kortekse kolinerjik, glutaminerjik disinhibisyon yapan, değişik subkortikal beyin alanlarında inhibitör nöronlarda NMDA reseptör blokajıyla kompleks bir ağ bozukluğu olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda serebrokortikal nöronlarda muskarinik ve

glutamat AMPA kainat reseptörlerinin eksitoksik stimülasyonu proksimal mekanizma olarak ortaya çıkıyor olabilir (125). İn vitro olarak MK-801 reseptörler inaktif olduğunda afinitesi düşük ama agonist ve koagonistleri ile aktive olduğu zaman NMDA reseptör ilişkili kanallara yüksek afinite gösterdiği tespit edilmiştir (38). Şizofrenide kanıtlanmış apoptozis mekanizması olmamasına rağmen bazı nöropatolojik değişiklikleri açıklamak için apoptotik hücre ölümü hipotezi ortaya konmuştur (126). Oksidatif stres aracılı nöronal hasarın muhtemelen psikoza aracılık edebileceği ve şizofrenide meydana gelen yapısal değişiklikleri açıklamaya katkısı olabileceği ileri sürülmüştür. Bu değişiklikler oksidatif stresle tetiklenebilen artmış apoptozisin bir sonucu olabilir (2).

Burada tartışılması gereken en önemli konulardan biri de hiç şüphesiz bizim ve diğer araştırmacıların kullandığı MK-801 dozlarıdır. Bazen bir maddenin düşük dozu vücutta istenen ve beklenen bir etki oluştururken yüksek dozu tam tersi bir etki meydana getirmektedir. Bunun en iyi örneği C vitaminidir. Bu vitamin düşük dozlarda antioksidan olarak fonksiyon görürken yüksek dozlarda oksidan bir ajan olmaktadır. Bu bakımdan C vitaminine oksidan bir ajan demek doğru olmamakla birlikte yüksek farmakolojik dozlarda oksidan bir vitamin olduğu açıktır. Bir çalışmada MK-801'in farklı dozlarda epilepsi ve antikonvülzan olarak kullanılan bazı maddelerin etkilerini farklı şekillerde etkilediği bulunmuştur (127). Bunlar gibi bizim kullandığımız MK-801 dozu hem NMDA reseptörlerini bloke ederek bazı psikoz semptomlarının açığa çıkmasına sebep olurken hem de direkt veya indirekt bazı yollarla membran lipidlerinin yıkımını sağlayabilmektedir. Bu konunun tam olarak açığa kavuşması için doz-etki temelli bir araştırmanın yapılması gerekmektedir. MK-801'in farklı şekillerde etki

yapabileceği ile ilgili son olarak incelenmesi gereken konu, bu ajanın etki mekanizması göz önüne alındığında, uygulanan canlının yaşıdır (128). Erken ve geç yaşlarda; NMDA reseptörlerinin gelişimi ve verilen ajanlara sensitif hale gelmesi konusu semptomların ortaya çıkışında önemli olmaktadır. Dolayısıyla MK-801'in deneysel amaçla uygulandığı canlının yaşı, hem semptomların gelişiminde hem de oksidatif stresin açığa çıkmasında farklılıklara sebep olabilecektir.

Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada MK-801'in bazı enzim ve reseptörlerin mRNA'larının miktarını etkileyebileceği gösterilmiştir (129). Bu daha geniş bir açılımla şu anlama gelebilir: MK-801 bazı enzim ve proteinlerin hücre içi konsantrasyonlarını, direkt etki ile azaltıp arttırabilir. MK-801'in vücuda alındıktan sonra metabolik akıbeti henüz tam olarak araştırılmış bir konu değildir. Bu açıdan konu incelendiğinde, MK-801'in beyinde uğradığı reaksiyonlar sonucunda oluşan metabolik ürünlerinin de bu ortamda bazı etkiler yapabileceği ihtimal dahilindedir.

NMDA antagonistlerinin düşük dozları, yetişkin ratlarda posterior cingulate ve retrosplenial kortekste lamina III ve IV. tabakalarda geçici intrastoplazmik vakuolizasyon ile karakterize dönüşümlü hasar oluşturmakta (111, 43) ve yüksek doz ya da kronik verilmesi dönüşümsüz nekroza neden olmaktadır (130). Patomorfolojik değişiklikler olarak retrosplenial kortekste, nöronal hasarın protein markırları olan c-fos ve heat shock proteinlerinin (110) olduğu gözlenmiştir. Zang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MK-801'in retrosplenial korteksteki nöronlarda HE boyaması ile apoptotik değişikliklere sebep olduğu bulunmuştur (131). Amino-Kuprik-Silver teknik boyamasıyla MK-801'in 10 mg/kg dozunda

verildiğinde kortikal olfaktor yapılarda, dentat girusta, retrosplenial ve duyu korteksinde somatodentritik dejenerasyon yaptığı gösterilmiştir (132). Aynı zamanda, preoptik alanda apoptozisi arttırdığı (133), olfaktor bulbus, motor ve anterior singulat gyrus, thalamus, serebellumda dejenerasyon olduğu saptanmıştır. Yine kafa travmalı ratlarda yapılan bir çalışmada MK-801'in ilk 4 saat içindeki eksitoksik hasardan koruduğu ancak 6-24 saat arasında oluşan apoptotik hasarı artırdığı bulunmuştur (134). NMDA glutamat reseptör blokajı gelişmekte olan rat beyinde apoptotik nörodejeneratif değişikliklere neden olmaktadır (135). Bu çalışmalardan anlaşılıyor ki MK-801 beyin farklı bölgelerinde apoptotik değişiklikler yapmakta ve nöronal dejenerasyona sebep olmaktadır.

Balık yağı eikozapentaenoik asit (EPA) ve dokozaheksaenoik asit (DHA) açısından oldukça zengindir. Her iki yağ asidi de çoklu doymamış yağ asitlerinin bir üyesi olarak kabul edilmektedir. Bu ikisi ve alfa-linolenik asit n-3 yağ asitleri olarak anılmaktadır. Bazı enzimatik reaksiyonlar sonucunda EPA, ALA'dan ve DHA da EPA'dan sentez edilebilmektedir. Vücuda dışarıdan ALA alındığında EPA düzeyleri artmakta fakat DHA düzeyleri değişmemektedir (136). Bu sebeple beyinin hücre membran yapılarında bulunan ve nöron fonksiyonları için esansiyel olan DHA'nın balık yağı ile vücuda alınması önerilmektedir. Diğer taraftan araşidonik asit ve DHA'nın retina ve beyinde çok fazla bulunduğu, beyin gelişimi ve davranış gelişimi için önemli olduğu vurgulanmaktadır (137). Bunların içinden DHA'nın serebral kortekste bulunma oranı %15-20 olarak bildirilmiştir. Diyetteki n-3 eksikliğinin spesifik nörotransmitterleri özellikle de frontal dopamini etkilediği tespit edilmiştir (95). Vücutta aşırı ROS üretimi lipid peroksidasyonuna sebep

olmakta ve striatal nöronlarda hasar yaptığı bilinmektedir. Lipid peroksidasyonunun bir son ürünü olan hidroksinonenalın glutamat ve glukoz transportör aktivitelerini inhibe ederek nörodejeneratif hastalıklara katkıda bulunduğu iddia edilmektedir. Oksidatif reaksiyonların son ürünlerinin ekstrasellüler glutamat düzeylerini *in vivo* olarak arttırdığından hareketle oksidatif hasarın glutamat transportunun inhibisyonuna ve dolayısıyla nörodejeneratif hastalıkların ilerlemesine sebep olduğu ileri sürülmüştür (138). ROS'un merkezi sinir sistemin membran patolojilerine sebep olarak şizofreni başta olmak üzere bazı nöropsikiyatrik hastalıklarda rol oynayabileceği iddia edilmektedir (139). Bazı çalışmalarda şizofreni hastalarının eritrosit membranlarında araşidonik asit konsantrasyonunda azalma ve dış ortamda tiyobarbiturik asit reaktan bileşiklerin miktarında da artma tespit edilmiştir (140). Bunun dışında anormal hareket bozuklukları gelişmiş olan şizofreni hastalarının plazma (141) ve eritrositlerinde (106) lipid peroksidasyon ürünlerinin arttığı bulunmuştur. Bütün bunlardan hareketle yapılan klinik çalışmaların çoğunun şizofrenide lipid peroksidasyonunda bir artışa işaret ettiğini söyleyebiliriz. Hücre membranının fosfolipid kompozisyonu birçok membran fonksiyonunu etkileyebilmektedir. Bunlardan bazıları; nörotransmitter reseptörleri, ikinci haberciler, transport proteinleri, pompalar, elektrolit geçiş bölgeleridir. Yapılan bazı çalışmalar, diyetle alınan çoklu doymamış yağ asitlerinin, özellikle de n-3 yağ asitlerinin şizofreni patolojisi ile yakından ilgisi olduğunu iddia etmektedir (142). Bunun yanında klinik çift kör çalışmalar esansiyel yağ asitleri'nin şizofreni tedavisinde kullanılabileceğini ve bunun terapötik bir etkisinin olabileceğini göstermektedir (142). Şizofreni hastalarının postmortem beyin incelemelerinde, fosfatidilkolin ve

fosfatidiletanolamin miktarları düşük bulunmuş, total PUFAs ve doymuş yağ asitleri azalmış, özellikle düşük PUFAs düzeyinden linoleik asit ve eikosadienoik asit miktarındaki azalma sorumlu tutulmuştur (89). Böylece şizofrenide bir membran patolojisinden söz ederek buna karşılık tedavi amaçlı olarak kullanılan n-3 yağ asitlerinin faydalı etkisinden bahsetmek mümkündür. Deney çalışmalarımızın sonucu, psikoz modelinde n-3 yağ asitlerinin koruyucu etkisini kısmen göstermektedir. MDA düzeylerinin ve PC düzeylerinin tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde MK-801 grubundan daha düşük çıkması ve kontrol grubuna yaklaşması buna delil teşkil etmektedir. Sonuç olarak MK-801 ile lipid peroksidasyonu ve protein oksidasyonu meydana gelmekte, n-3 yağ asitleri ise koruyucu etki göstermektedir.

Yapılan bazı çalışmalarda n-3 yağ asitlerinin yaşa bağlı ve gama radyasyonuna bağlı olarak beyinde gelişen anormalliklere karşı koruyucu bazı etkiler yaptığı gösterilmiştir (143, 144). Radyasyon ve yaşa bağlı beyinde meydana gelen apoptotik değişiklikler üzerine eikosapentaenoik asitin anlamlı düzeltici etkisi olduğu bulunmuştur (145). Aslında bu deneyin bütün yönleri ile tam olabilmesi için kullandığımız deney hayvanlarının prefrontal beyin kısımlarından ve eritrositlerinden membran yağ asitlerinin yüzdesinin de çalışılması gerekirdi. Çünkü lipid peroksidasyonunun artması aynı zamanda lipid peroksidasyonu reaksiyonlarına substratlık yapan çoklu doymamış yağ asitlerinin azalması anlamına da gelebilir. Bu açıdan planlanacak ileri çalışmalarda lipid peroksidasyon ürünleri ile birlikte hem beyin dokusu hem de eritrositlerde yağ asit kompozisyonundaki değişimlerin incelenmesi gerekmektedir.

Günümüze kadar yapılan n-3 yağ asitlerinin şizofreni semptomlarına etkisi, genellikle klinik çalışmalar şeklinde planlanmıştır (146, 94). Şizofreni ve bipolar bozuklukların tedavisinde yeni bir yaklaşım şekli olabileceği belirtilmektedir (147). Şizofreni hastaları üzerinde yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada EPA ve DHA ayrı ayrı verilmiş ve EPA'daki düzelme oranının pozitif ve negatif sendrom skalalarında DHA ve plasebodan istatistiksel olarak daha üstün olduğu görülmüştür (148). Ratlarda frontal kortekste veziküler dopaminerjik kompartmanda n-3 PUFA eksikliğinin etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, dopamin kortikal veziküllerinin özellikle n-3 PUFA eksikliğinde azaldığını göstermiştir. Dopamin nörotransmisyonundaki böyle değişikliklerin n-3 PUFA eksikliği olan ratlarda ortaya çıkan davranış anormalliklerini açıklayabileceği düşünülebilir (149). Esansiyel yağ asitleri'nin membran yapısı ve akışkanlığına olan etkisi membran duvarının içi ile dışı arasındaki iyon değişikliklerine bağlı nöronal haberleşme için kritik öneme sahiptir. n-6/n-3 arasındaki oranın oksidatif enzimleri etkileyebileceği, aynı zamanda esansiyel yağ asitleri'nin kolinerjik, nikotinik, muskarinik, adrenerjik, dopaminerjik ve NMDA reseptör fonksiyonları üzerine düzenleyici etkisi olabileceği belirtilmektedir (85).

Yukardakiler ve buna benzer klinik çalışmalar dışında şizofrenide deneysel çalışma olarak planlanmış araştırmaya çok rastlanmamıştır. Mevcut çalışma hem bu açıdan hem de deneysel psikoz modelinde prefrontal kortekste meydana gelen değişiklikleri biyokimyasal, moleküler ve histolojik açıdan inceleyen ve ayrıca n-3 yağ asitlerinin bu değişikliklere etkisini ortaya koymaya çalışan ilk araştırma olma özelliği taşımaktadır. Çalışmanın sonuçları gelecekte yapılacak daha ileri çalışmalara temel olma ve yol gösterici olma özelliği taşımaktadır.

Sonuç olarak; bu deneysel çalışmadan elde edilen biyokimyasal, histolojik ve davranışsal verilerden aşağıdaki bulgulara ulaşmak mümkündür:

- MK-801 verilmesi sıçanlarda anormal hareketlere sebep olarak iyi bir psikoz modeli teşkil etmektedir. Bu özelliği bizim çalışmamızda da tamamen gözlenmiştir.
- Bu ajanın verilmesinden sonra biyokimyasal olarak incelenen prefrontal kortekste lipid peroksidasyonunun ve protein karbonil düzeyinin arttığı gözlenmiştir. Bu artışlar, psikozun temelinde oksidatif stresin olabileceğini desteklemektedir.
- MK-801 bu değişiklikleri direkt etki şeklinde veya indirekt etki şeklinde oluşturabilir. Direkt etki konsantrasyonu ile bağımlı olarak oksidatif mekanizmaları hızlandırması ile, indirekt etkileri ise oksidan/antioksidan sistemlerle dolaylı yoldan ilişkisi olan metabolik süreçleri hızlandırması ile açıklanabilir.

Bu etkiler sonucunda hipotetik olarak hücresel bütünlüğün bozulduğunu, membran pompa ve transport sistemlerinde değişiklikler olduğunu, bunun da psikoz bulgularına ve semptomlarına temel teşkil edebileceğini söyleyebiliriz.

n-3 yağ asitlerinin verilmesi hem biyokimyasal hem de histolojik açıdan dokuda koruyucu etki yapmıştır. Lipid peroksidasyonu ve protein karbonil reaksiyonları azaldığı gibi prefrontal korteksin mikroskobik incelenmesinde de önemli koruyucu etkiler yaptığı görülmüştür.

n-3 yağ asitlerinin koruyucu etkisinin mekanizması tam olarak bilinmese de başlayan peroksidatif süreçte beyin dokusunda azalmaya yüz tutmuş çoklu doymamış yağ asitlerinin hızlı bir şekilde yerine konması ileri sürülebilir. Azalmış

doku lipid peroksidasyon ürünleri dolaylı olarak substrat seviyelerinin korunduğunu gösterebilir.

MK-801 verilmesi ile apoptozisin hızlanması ve apoptotik hücre sayısının kontrol grubuna göre artması psikozun temelinde henüz adı konulmamış bir hasar sürecinin meydana geldiğini, n-3 yağ asitlerinin verilmesi üzerine apoptozisin azalması ise diyetle eklenen çoklu doymamış yağ asitlerinin bu süreci kısmen önlediğini veya yavaşlattığını söyleyebiliriz.

Beyin dokusunda MK-801 ile çoklu doymamış yağ asitlerinin düzeylerinin azaldığı ve n-3 yağ asitlerinin akut dönemde verilerek bu azalmanın önüne geçildiği hipotezinin ispatlanabilmesi için dokuda yağ asit kompozisyonunun değerlendirildiğini araştıran ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Derin D, Yazıcı A, Erkoç Ş. (2001). Şizofrenik bozukluğu olan hastalarda serbest radikal metabolizması ve nonenzimatik antioksidan savunma sistemi elemanlarının incelenmesi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 11: 174-182.
2. Mahadik SP, Evans D, Lal H (2001). Oxidative stress and role of antioxidant and ω -3 essential fatty acid supplementation in schizophrenia. *Prog Neuro-Psycopharmacol Biol Psychiatyr* 25: 463-493.
3. Berkow R. (1987). *The Merck Manuel*. Merk Yayıncılık İstanbul 14. ed. cilt 2. s1097.
4. Köroğlu E. (1994). *Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı DSM-IV*. Çeviri :Amerikan Psikiyatri Birliği. Hekimler Yayın Birliği. Ankara. s337-358.
5. Güleç C. (1989). *Temel klinik bilimler, psikiyatri* 3. cilt. s984.
6. Karamustafaloğlu N, Tomruk N, Alpay N. (1998). Şizofrenide cinsiyet farklılıkları. *Düşünen Adam* 11 (2): 22-32.
7. Bilici M, Kavakçı Ö, Çetin İ, Karahan C, Bekaroğlu M, Uluutku N. (2000). Pozitif ve negatif belirtili şizofrenide hipotalamo-pitüiter-tiroid eksen bulgularının sağlıklı bireylerle karşılaştırılması. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 10: 81-89.
8. Hedou G, Jongen-Relo AL, Murphy CA, Heidbreder CA, Feldon J. (2002). Sensitized Fos expression in subterritories of the rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens following amphetamine sensitization as revealed by stereology. *Brain Res* 950: 165-179
9. Kayaalp O. (1990). *Rasyonel Tedavi Yöntünden Tıbbi Farmakoloji* 2.cilt 5.ed. 1587-1591.
10. Svensson TH. (2000). Dysfunctional brain dopamine systems induced by psychotomimetic NMDA-receptor antagonists and the effects of antipsychotic drugs. *Brain Research interactive* 31: 320-329.
11. O'Donnell P, Grace AA. (1998). Dysfunctions in multible interrelated systems as the neurobiological bases of schizophrenic symptom clusters. *Schizophrenia Bull* 24(2): 267-283.
12. Pralong E, Magistretti P, Stoop R. (2002). Cellular perspectives on the glutamate-monoamine interactions in limbic lobe structures and their relevance for some psychiatric disorders. *Progress in Neurobiology* 67: 173-202.
13. Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Libska BK, Berman KF, Goldberg TE. (2001). Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 50: 825-844.
14. Balcıoğlu İ, Kökrek.Z. (1997). Endokrinoloji, immunoloji ve şizofreni. *Düşünen adam*. 10 (1): 42-48.
15. Tuğlular I. (1999). Atipik antipsikotik kavramı ve şizofreninin ilaçla tedavisinde yeni ufuklar. *Bull Clin Psychopharmacol* 9 (1): 1-13.
16. Hyde TM, Crook JM. (2001). Cholinergic systems and schizophrenia: primary pathology or epiphenomena? *J Chem Neuroanat* 22: 53-63

17. Rezaki M. (1998). Şizofreni Nörobiyolojisine Kısa Bir Bakış. Klinik Psikiyatri 1: 31-34.
18. Stevens JB. (2002). Schizophrenia: Reproductive hormones and brain. Am J Psychiatry 159: 713-719.
19. Kilts CD. (2001). The changing roles and targets for animal models of schizophrenia. Biol Psychiatry 50: 845-855
20. Horrobin DF, Glen AI, Vaddadi K. (1994). The membrane hypothesis of schizophrenia. Schizophrenia Res 13: 195-207.
21. Abekawa T. (1997). Experimental study of metamphetamine psychosis-role of glutamate and nitric oxide in metamphetamine-induced dopaminergic and serotonergic neurotoxicity in the rat brain. Hokkaido Igaku Zasshi 72 (10): 113-126.
22. Olney WJ, Newcomer JW, Farber NB. (1999). NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. J Psychiatr Res 33: 523-533.
23. Banoğlu ZN, Karakaya S. (2000). Feniletilamin ile oluşturulan deneysel şizofreni modelinde nöroleptikler ve diltiazemin etkisi. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 10: 64-73.
24. Marcotte ER, Pearson DM, Srivastava LK. (2001). Animal models of schizophrenia: a critical review. J Psychiatry Neurosci 26 (5): 395-410.
25. Stefani MR, Moghaddam B. (2002). Effects of repeated treatment with amphetamine or phencyclidine on working memory in the rat. Behav Brain Res 134: 267-274.
26. Takaharu S, Jun I, Shigeru W. (2001). Enhancement of delayed release of dopamine in the amygdale induced by conditioned fear stress in metamphetamine-sensitized rats. Eur J Pharmacol 435: 59-65.
27. Mele A, Fontana D, Pert A. (1997). Alterations in striatal dopamine overflow during rotational behavior induced by amphetamine, phencyclidine and MK-801. Synapse 26: 218-224.
28. Eveden J. (2002). The effects of psychotomimetics and psychomotor stimulants on two schedules promoting response switching in the rat. Psychopharmacol 163: 381-390.
29. Gotoh L, Kawanami N, Nakahara T, Hondo H, Motomura K, Ohta E, Kanchiku İ, Kuroki T, Hirano M, Uchimura H. (2002). Effects of the adenosine A1 receptor agonist N6-cyclopentyladenosine on phencyclidine-induced behavior and expression of the immediate-early genes in the discrete brain regions of rats. Mol Brain Res 100: 1-12.
30. Lodge D, Anis NA. (1982). Effects of phencyclidine on excitatory amino acid activation of spinal interneurons in the cat. Eur J Pharmacol 77: 203-204.
31. Javitt DC, Zukin SR. (1991.) Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. Am J Psychiatry 148: 1301-1308.
32. Mitchell IJ, Cooper AJ, Griffiths, Barber DJ. (1998). Phencyclidine and corticosteroids induce apoptosis of a subpopulation of striatal neurons: a neural substrate for psychosis? Neuroscience 84: 489-501.
33. Harring R, Pellegrini-Giampietro DE, Zukin SR, Zukin RS, Scheideler MA. (1991). High efficiency reconstitution of a phencyclidine/MK-801 receptor

- binding site solubilized from rat forebrain membranes. *Mol Pharmacol* 40: 666-673.
34. Ferrer-Montel AV, Sun W, Montal M. (1995). Molecular design of the N-methyl-D-aspartate receptor binding site for phencyclidine and dizocilpine. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 8021-8025.
 35. Mathe JM, Nomikos GG, Hildebrand BE, Hertel P, Svensson TH. (1996). Prozosin inhibits MK-801-induced hyperlocomotion and dopamine release in the nucleus accumbens. *Eur J Pharmacol* 309: 1-11.
 36. Murase S, Mathe JM, Grenhoff J, Svensson TH. (1993). Effects of dizocilpine (MK-801) on rat midbrain dopamine cell activity: differential actions on firing pattern related to anatomical localization. *J Neural Transm Gen Sect* 91: 13-25.
 37. Al-Khatib I, Karadag HC, Ulugöl A. (1995). The behavioral effects of MK-801 injected into nucleus accumbens and caudate-putamen of rats. *Pharmacol Biochem Behav* 52 (4): 723-730.
 38. Andine P, Widermark N, Axelson R, Nyberg G, Olofsson U, Martensson E, Sandberg M. (1999). Characterization of MK-801-induced behavior as a putative rat model of psychosis. *J Pharmacol Exp Ther* 290 (3): 1393-1408.
 39. Hofmann DC. (1992). Typical and atypical neuroleptics antagonize MK-801-induced locomotion and stereotypy in rats. *J Neural Transm Gen Sect* 89: 1-10.
 40. Babcock AM, Wright J, Bjerlness D, Hartman H, Bear TB. (2002). Effects of prior apparatus experience and novelty of testing environment on locomotor activity following MK-801. *Physiol Behav* 77: 177-181.
 41. Brosnan-Watters G, Wozniak DF, Nardi A, Olney JW. (1996). Acute behavioral effects of MK-801 in the mouse. *Pharmacol Biochem Behav* 53 (3): 701-711.
 42. Deutsch SI, Rosse RB, Bilinglea EN, Bellack AS, Mastropaolo J. (2002). Topiramate antagonizes MK-801 in an animal model of schizophrenia. *Eur J Pharmacol* 449: 121-125.
 43. Watters GB, Ogumi T, Derek F, Tatekawa L, Gilliam D, Bilsky EJ, Nash D. (2000). Differential effects of MK-801 on cerebrocortical neuronal injury in C57BL/6J, NSA, and ICR mice. *Pro Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatr* 24: 925-938.
 44. Yang PB, Swann AC, Dafny N. (2002). Valproate prevents the induction and the expression of Mk-801 sensitization. *Brain Res* 954: 151-159.
 45. Arıncı K, Elhan A. (2001). *Anatomi. Güneş Kitabevi. Ankara* 2.cilt 3. ed. s307.
 46. Sarsılmaz M. (2000). *Anatomi. Nobel yayınevi. Ankara*. s68.
 47. Yazgan Y, Özge A. (1998). *Nöropsikiyatri Seminerleri. Pfizer*. s13-18
 48. Tanji J, Hoshi E. (2001). Behavioral planning in the prefrontal cortex. *Curr Opin Neurobiol* 11: 164-170.
 49. Miller EK. (2000). The Prefrontal cortex: No simple matter. *Neuroimage* 11: 447-450.
 50. Nyeberg L, Marklund P, Persson J, Cabeza R, Forkstam C, Petersson KM, Ingvar M. (2003). Common prefrontal activations during working memory, episodic memory and semantic memory. *Neuropsychologia* 41: 371-377.

51. Duncan J, Owen AM. (2000). Common regions of the human frontale lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends in Neuroscience* 23: 475-483
52. Gabrieli JD, Poldrack RA, Desmond JE. (1998). The role of left prefrontal cortex in language and memory. *Proc Natl Acad Sci USA (PNAS)* 95: 906-913.
53. Fletcher PC, Henson RN. (2001). Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain* 124 (124): 849-881.
54. İlkey E. (2002). *Cerrahpaşa Psikiyatri*. İstanbul. s16-34.
55. Taner D. (1999). *Fonksiyonel Nöroanatomi*. 2.baskı. Ankara. s256-272
56. Erkoçak A. (1983). *Genel Histoloji*. 4. baskı. İstanbul. s283.
57. Broadbelt K, Byne W, Jones LB. (2002). Evidence for a decrease in basilar dendrites of pyramidal cells in schizophrenic medial prefrontal cortex. *Schizophr Res* 58 (1): 75-81.
58. Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS. (1995). Abnormally high neuronal density in the schizophrenic cortex: a morphometric analyses of prefrontal area 9 and occipital area 17. *Arch Gen Psychiatry* 52: 805-818.
59. Barch MD, Carter SC, Braver TS, Sabb FW, MacDonald A, Noll DC, Cohen JD. (2001). Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-native patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 58: 280-288.
60. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Makkos Z, Meltzer H, Overheler J, Stockmeier C. (2002). Layer-specific reductions in GFAP-reactive astroglia in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. *Schizophr Res* 57: 127-138
61. Tek C, Gold J, Blaxton T, Wilk C, McMahon RP, Buchanan RW. (2002). Visual perceptual and working memory impairments in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 59: 146-153.
62. Carter C, Peristein W, Ganguli R, Brar J, Mintun M, Cohen J. (1998). Functional hypofrontality and working memory dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 155:1285-1287.
63. Ojeda N, Ortuno F, Arbizu J, Lopez P, Marty-Climent JM, Penuelas I, Cervera-Enguix S. (2002). Functional neuroanatomy of sustained attention in schizophrenia: contribution of parietal cortices. *Hum Brain Mapp* 17: 116-130.
64. Özcan Y, Özışık I, Ünal S, Özcan E. (2000). Risperidonun şizofreninin pozitif ve negatif belirtileri ve bellek işlevi üzerine etkisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 10: 182-188.
65. Ergin M, Alkan S. (2002). Apoptozis. *Arşiv* 11: 495-504.
66. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. (1972). Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 26: 239-257
67. Büyükgebiz O, Caferler JS. (2001). Apoptozis. *Sendrom*. Ocak: 102-107.
68. McDonald ES, Windebank AJ. (2000). Mechanisms of neurotoxic injury and cell death. *Neurol Clin* 18 (3): 525-540.
69. Tosun M, Kalkan S. (2002). Apoptosis ve önemi. *Sendrom*. Haziran:120-126.
70. Roth K, D'sa C. (2001). Apoptosis and brain development. *Ment Retard Dev Disabil Res* 7: 261-266.

71. Korsmeyer SJ, Yin XM, Oltvai ZN, Veis-Novack DJ, Linette GP. (1995). Reactive oxygen species and the regulation of cell death by the Bcl-2 gene family. *Biochim Biophys Acta* 1271: 63-66.
72. Oltvai ZN, Milliman CL, Korsmeyer SJ. (1993). Bcl-2 heterodimerizes in vivo with conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death. *Cell* 74: 609-619.
73. Mirkes PE. (1997). Developmental toxicant-induced cell death and expression of Bcl-2 and Bcl-2 related genes. *Teratol* 55 (19): 31.
74. Kothakota S, Azuma T, Reinhard C, Klippel A, Tang J, Chu K, et al. (1997). Caspase 3 generated fragment of gelsolin: effector of morphological change in apoptosis. *Science* 278: 294-298.
75. Love S. (2003). Apoptosis and brain ischemia. *Prog Neuro- Pschopharmacol Biol Psychiatry* 27: 267-282.
76. Mathe G. (1997). Apoptosis: an identical central or collateral mechanism in the development, function and death of neurons. *Biomed Pharmacother* 51: 97-100.
77. Barone S, White LD, Ehrich MF. (2001). The role of apoptosis in neurotoxicology. *Toxicologist* 60 (1): 65.
78. Kurulay F. (1997). ω -3 yağ asidleri: biyokimyasal ve potansiyel klinik önemi. *Dokuzeylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 11(1): 67-75.
79. Dyerberg J, Bang HO, Stoffersen E. (1978). Eicosapentaenoic acid and prevention of trombosis and atherosclerosis. *Lancet* 2:117-119
80. Dyerberg J, Bang HO. (1979). Haemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos. *Lancet* 2: 433-435.
81. Shekelle RB, Missel L, Paul O, Shryock AM, Stamler J. (1985). Fish consumption and mortality from coronary heart disease. *N Eng J Med* 313: 820.
82. Özgöçmen S, Çatal SA, Ardiçoğlu Ö, Kamanlı A. (2000). Effect of omega-3 fatty acids in the management of fibromyalgia syndrome. *Int J Clin Pharmacol & Ther* 38:362-363.
83. Bourre JM, Dumont O, Piciotti M, Clement M, Chaudiere J, Bonneil M, Nalbone G, Lafont H, Pascal G, Durand G. (1991). Essentially of n-3 fatty acids for brain structure and function. *World Rev Nutr Diet* 66: 103-107.
84. Yehuda S, Rabinovitz S, Mostofsky DI, Huberman M, Carossa RL, Sredni B. (1997). Essential fatty acid preparation improves biochemical and cognitive functions in experimental allergic encephalomyelitis rats. *Eur J Pharmacol* 328: 23-29.
85. Yehuda S, Rabinovitz S, Mostofsky DI. (1999). Essential fatty acids are mediators of brain biochemistry and cognitive functions. *J Neurosci Res* 56: 565-570.
86. Kitajka K, Puskas GL, Zvara A, Hackler L, Barcelo-Coblijn G, Yeo YK, Farkas T. (2001). The role of n-3 polyunsaturated fatty acids in brain: Modulation of rat brain gene expression by dietary n-3 fatty acids. *PNAS* 99: 2619-2624
87. Innis SM, de La Presa Owens S. (2001). Dietary fatty acid composition in pregnancy alters neurite membrane fatty acids and dopamine in newborn rat brain. *J Nutr* 131: 118-122.

88. Mischoulon D, Fava M. (2000). Docosahexanoic acid and omega-3 fatty acids in depression. *Psychiatr Clin North Am* 23: 785-794
89. Yao JK, Leonard S, Reddy RD. (2000). Membrane phospholipid abnormalities in postmortem brains from schizophrenic patients. *Schizophr Res* 42: 7-17.
90. Haag M. (2003). Essential Fatty Acids and the Brain. *Can J Psychiatry* 48: 195-203.
91. Mellor JE, Laugharne JD, Peet M. (1995). Schizophrenic symptoms and dietary intake of n-3 fatty acids. *Schizophr Res* 18: 85-86.
92. Fenton WS, Dickerson F, Boronow J, Hibbeln JR, Knable M. (2001). A placebo-controlled trial of omega-3 fatty acid (ethyl eicosapentaenic acid) supplementation for residual symptoms and cognitive impairment in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158: 2071-2074.
93. Fenton WS, Hibbeln JR, Knable M. (2000). Essential fatty acids, lipid membrane abnormalities, and the diagnosis and treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 47: 8-21.
94. Peet M, Langhorne JD, Mellor J, Ramchand CN. (1996). Essential fatty acid deficiency in erythrocyte membranes from chronic schizophrenic patients and the clinical effects of dietary supplementation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 55: 71-75.
95. Wainwright PE. (2002). Dietary essential fatty acids and brain function: a developmental perspective on mechanisms. *Proc Nutr Soc* 61(1): 61-69.
96. Medini L, Colli S, Mosconi C, Tremoli E, Galli C. (1990). Diets rich in n-9, n-6 and n-3 fatty acids differentially affect the generation of inositol phosphates and of thromboxane by stimulated platelets, in the rabbit. *Biochem Pharmacol* 39: 129-133.
97. Sperling RI, Benincaso AI, Knoell CT, Larkin JK, Austen KF, Robinson DR. (1993). Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit phosphoinositide formation and chemotaxis in neutrophils. *J Clin Invest* 91: 651-660.
98. Barton PG, Gunstone FD. (1975). Hydrocarbon chain packing and molecular motion in phospholipid bilayers formed from unsaturated lecithins. Synthesis and properties of sixteen positional isomers of 1,2-dioctadecenoyl-sn-glycero-3-phosphorylcholine. *J Biol Chem* 250(12): 4470-6.
99. Bourre JM, Bonneil M, Clement M, Dumont O, Durand G, Lafont H, Nalbone G, Piciotti M. (1993). Function of dietary polyunsaturated fatty acids in nervous system. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 48(1): 5-15.
100. Stoll AL, Locke CA, Marangell LB, Severus WE. (1999). Omega-3 fatty acids and bipolar disorder: a review. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 60: 329-337.
101. Akyol Ö. (2003). Şizofreni hastalarında mangan süperoksit dismutaz (Mn-SOD) gen poliformizminin araştırılması. Doktora Tezi. Fırat Üniversitesi.
102. Özyurt H. (2002). Deneysel olarak bleomisin ile sıçan akciğerinde oluşturulan fibroziste serbest radikallerin rolü ve fibrozis oluşturulan mekanizmalar üzerine kafeik asit fenetil esterinin (CAPE) etkisi. Doktora Tezi. İnönü Üniversitesi.
103. Esterbauer H, Zollner H, Schaur RJ. (1988). Hydroxyalkalans: cytotoxic products of lipid peroxidation. *ISI Atlas SCI* 1: 311-317.

104. Gutteridge JMC. (1982). Free –Radical induced damage to lipids, amino acids, carbohydrates and nucleic acids determined by thiobarbituric acid reactivity. *Int J Biochem* 14: 649-653.
105. Herken H, Uz E, Ozyurt H, Akyol O. (2001). Red blood cell nitric oxide levels in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Res* 52: 289-290.
106. Herken H, Uz E, Özyurt H, Söğüt S, Vırt O, Akyol Ö. (2001). Evidence that the activities of erythrocyte free radical scavenging enzymes and the products of lipid peroxidation are increased in different forms of schizophrenia. *Mol psychiatry* 6: 66-73.
107. Horrobin DF, Manku MS, Hilman H, Iain A, Glen M. (1991). Fatty acid levels in brains of schizophrenics and normal controls. *Biol Psychiatry* 30: 795-805.
108. Mahadik SP, Mukherjee S, Scheffer R, Coorenti EE, Mahadik JS. (1998). Elevated plasma lipid peroxides at the onset of non-affective psychosis. *Sbiol Psychiatry* 43: 674-679.
109. Harkin A, Morris K, Kelly JP, O'donnell JM, Leonard BE. (2001). Modulation of MK-801-induced behavior by noradrenergic agents in mice. *Psychopharmacol* 154: 177-188.
110. Tomitaka M, Tomitaka S, Rajdev S, Sharp FR. (2000). Fluoxetine prevents PCP- and MK- 801-induced HSP70 expression in injured limbic cortical neurons of rats. *Biol Psychiatry* 47: 836-841.
111. Jevtovic-Todorovic VT, Wozniak DF, Powell S, Olney JW. (2001). Propofol and sodium thiopental protect against MK-801-induced neuronal necrosis in the posterior cingulate/retrosplenial cortex. *Brain Res* 913: 185-189.
112. Esterbauer H, Cheeseman KH. (1990). Determination of aldehydic lipid peroxidation products: Malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. In *Methods in Enzymology*, V 186, Oxygen radicals in biological systems edited by Packer L, Glazer AN. Academic Press, California, pp 407-421.
113. Packer L, Glazer NA. (1990). Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods in enzymology*. California 186: 464-479.
114. Ceylan ME. (1993). *Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri. Şizofreni*, 1. cilt, 1.ed, İstanbul.
115. Dorfman-Etrog P, Hermesh H, Prilipko L, Weizman A, Munitz H. (1999). The effect of vitamin E addition to acute neuroleptic treatment on the emergence of extrapyramidal side effects in schizophrenic patients: an open label study. *Eur Neuropsychopharmacol* 9: 475-477.
116. Egan MF, Apud J, Wyatt RJ. (1997). Treatment of tardive dyskinesia. *Schizophr Bull* 23: 583-609.
117. Lohr JB, Caligiuri MP. (1996). A double-blind placebo-controlled study of vitamin E treatment of tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry* 57:167-73.
118. Wyatt RJ, Karoum F, Masserano J. (1998). Effects of antipsychotics, vitamin E, and MK-801 on dopamine dynamics in the rat brain following discontinuation of cocaine. *Psychiatry Res* 80: 213-225.
119. Lohr JB, Browning JA. (1995). Free radical involvement in neuropsychiatric illnesses. *Psychopharmacol Bull* 31: 159-165.

120. Rao AV, Balachandran B. (2002). Role of oxidative stress and antioxidants in neurodegenerative diseases. *Nutr Neurosci* 5: 291-309.
121. Halliwell B. (1989). Oxidant and the central nervous system: some fundamental questions. *Acta Neurol Scand* 126: 23-33.
122. Açıkgöz O, Gönenç S, Pekçetin Ç, Güre A. (1999). Hafif şiddette ayak şoku stresinin prefrontal kortekste antioksidan enzimler ve lipid peroksidasyonuna etkisi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 13(3): 295-303.
123. Ahn YM, Kang UG, Park JB, Kim YS. (2002). Effects of MK-801 and electroconvulsive shock on c-Fos expression in the rat hippocampus and frontal cortex. *Prog in Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26: 513-517.
124. Kayaalp O. (1990). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 2.cilt 5.ed. s1577.
125. Farber NB, Kim SH, Dikranian K, Jiang XP, Heinkel C. (2002). Receptor mechanisms and circuitry underlying NMDA antagonist neurotoxicity. *Mol Psychiatry* 7(1): 32-43.
126. Margolis RL, Chuang DM, Post RM. (1994). Programmed cell death: Implications for neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 35: 946-956.
127. Urbanska E, Dziki M, Kleinrok Z, Czuczwar SJ, Turski WA. (1991). Influence of MK-801 on the anticonvulsant activity of antiepileptics. *Eur J Pharmacol* 200: 277-282.
128. Vasilev V, Veskov R, Jana'c B, Rakic LJ, Stojiljković M. (2003). Age-related differences in MK-801-and Amphetamine-induced locomotor and stereotypic activities of rats. *Neurobiology of Aging* 5812: 1-9.
129. Gao XM, Hashimoto T, Tamminga CA. (1998). Phencyclidine (PCP) and dizocilpine (MK-801) exert time-dependent effects on the expression of immediate early genes in rat brain. *Synapse* 29: 14-28.
130. Hur HG, Son WC, Shin S, Kang JK, Kim YB. (1999). Sex differences in dizocilpine (MK-801) neurotoxicity in rats. *Envir Toxicol Pharmacol* 7: 143-146.
131. Zhang X, Boulton AA, Zuo DM, Yu PH. (1996). MK-801 induces apoptotic neuronal death in the rat retrosplenial cortex: prevention by cycloheximide and R(-)-2-hexyl-N-methylpropargylamine. *J Neurosci Res* 46 (1): 82-89.
132. Bueno A, De Olmos S, Heimer L, DE Olmos J. (2003). NMDA-antagonist MK-801-induced neuronal degeneration in Wistar rat brain detected by the Amino-Cupric-silver method. *Exp Toxicol Pathol* 54: 319-334.
133. Hsu C, Hsieh YL, Yang RC, Hsu HK. (2000). Blockage of N-methyl-D-aspartate receptors decreases testosterone levels and enhances postnatal neuronal apoptosis in the preoptic area of male rats. *Neuroendocrinology* 71 (5): 301-307.
134. Pohl D, Bittigau P, Ishimaru MJ, Stadthaus D, Hubner C, Olney JW, Turski L, Ikonomidou C. (1999). N-Methyl-D-aspartate antagonists and apoptotic cell death triggered by head trauma in developing rat brain. *PNAS* 96: 2508-2513.
135. Farber NB, Wozniak DF, Price MT. (1998). PCP triggers apoptotic neurodegeneration in the developing rat CNS. *SOC Neuroscience* 24: 771.
136. Mantzioris E, Cleland LG, Gibson RA, et al. (2000). Biochemical effects of a diet containing foods enriched with n-3 fatty acids. *Am J Clin Nutr* 72: 42-48.

137. Wainwright PE. (1992). Do essential fatty acids play a role in brain and behavioral development? *Neurosci Biobehav Rev* 16: 193-205.
138. Ou JJ, Zhang Y, Montine TJ. (2002). In vivo assesment of lipid peroxidaiton products associated with age-related neurodegenerative diseases. *Exp Neurol* 175: 363-369.
139. Lohr JB. (1991). Oxygen radicals and neuropsychiatric illness: some speculations. *Arch Gen Psychiatry* 48: 1097-1106.
140. Peet M, Laugharne JD, Horrobin DF, Reynolds GP. (1994). Arachidonic acid: a common link in the biology of schizophrenia? *Arch Gen Psychiatry* 51: 665-666.
141. Akyol O, Herken H, Uz E, Fadillioglu E, Unal S, Sogut S, Ozyurt H, Savas HA. (2002). The indices of endogenous oxidative and antioxidative processes in plasma from schizophrenic patients: the possible role of oxidant/antioxidant imbalance. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26(5): 995-1005.
142. Peet M. (1999). New strategies for the treatment of schizophrenia: ω -3 polyunsaturated fatty acids. In: Peet M, Glen I, Horrobin DF, editors. *Phospholipid spectrum disorder in psychiatry*, Lancashire, UK: Marius Press 189-192.
143. Martin DS, Spencer P, Horrobin DF, Lynch MA. (2002). Long-term potentiation in aged rats is restored when the age-related decrease in polyunsaturated fatty acid concentrations reversed. *Prostag Leukotr Ess Fatty Acids* 67: 121-130.
144. Lonergan PE, Martin DS, Horrobin DF, Lynch MA. (2002). Neuroprotective effect of eicosapentaenoic acid in hippocampus of rats oxposed to gamma-irradiation. *J Biol Chem* 277: 20804-20811.
145. Martin DS, Lonergan PE, Boland B, Fogarty MP, Brady M, Hoorobin DF, Campbell V, Lynch MA. (2002). Apoptotic changes in the aged brain are triggered by interleukin-1 β -induced activation of p38 and reversed by treatment with eicosapentaenoic acid. *J Biol Chem*. 277 (37): 34239-34246.
146. Puri BK, Richardson AJ. (1998). Sustained remission of positive and negative symptoms of schizophrenia following treatment with eicosapentaenoic acid. *Arch Gen Psychiatry* 55: 188-189.
147. Post RM. (1999). Comparative pharmacology of bipolar disorder and schizophrenia. *Schizophr Res* 39: 153-158.
148. Peet M, Brind J, Ramchand CN, Shah S, Vankar GK. (2001). Two double-blind placebo-controlled pilot studies of eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Res* 49 (3): 243-251.
149. Zimmer L, Delpal S, Guilloteau D, Aioun J, Durand G, Chalon S. (2000). Chronic n-3 polyunsaturated fatty acid deficiency alters dopamine vesicle density in the rat frontal cortex. *Neurosci Lett* 284: 25-8

8. ÖZGEÇMİŞ

15/07/1971 yılında Amasya'da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Amasya'da tamamladım. 1988-1994 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinde okudum. 1994-2001 yılları arasında Amasya ve Malatya'da Sağlık Bakanlığına bağlı Devlet hastanesi ve sağlık ocaklarında pratisyen hekim olarak çalıştıktan sonra 2001 yılında TUS sınavını kazanarak Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi AD. Üzmanlık eğitimine başladım. Evli ve iki çocuk annesi olup, halen F. Ü. Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalında Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktayım.