



T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SOSYAL BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

UYGULAMALI PSİKOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

SODYUM VALPROATIN SIÇANLARDA UYKU DEPRİVASYONU SONRASI
SENSORİMOTOR KAPILAMA ÜZERİNE ETKİSİ

Muhammet TEKİN

Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. F. Duygu KAYA YERTUTANOL

İSTANBUL – 2017

T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SOSYAL BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

UYGULAMALI PSİKOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

SODYUM VALPROATIN SIÇANLARDA UYKU DEPRİVASYONU SONRASI
SENSORİMOTOR KAPILAMA ÜZERİNE ETKİSİ

Muhammet TEKİN

Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. F. Duygu KAYA YERTUTANOL

İSTANBUL – 2017



T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SOSYAL BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZ SINAV TUTANAĞI

GENEL BİLGİLER

Öğrenci No	: 144101020
Öğrenci Adı Soyadı	: Muhammet Tekin
Anabilim Dalı	: Uygulamalı Psikoloji
Tez Danışmanı	: Yrd. Doç. Dr. Fatma Duygu Kaya Yertutanol
Tezin Başlığı	: Sodyum valproatın sıçanlarda uyku deprivasyonu sonrası sensorimotor kapılama üzerine etkisi

TEZ SAVUNMA SINAVI TUTANAĞI

Toplantı Tarihi	: 16.11.2017	Saati	: 09:30
Öğrenci Savunmaya	: <input checked="" type="radio"/> GELDI		
Üniversitemiz Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili hükümleri uyarınca tez bilimsel olarak incelenmiş, adayın tez çalışmasını sunmasının ardından, adaya tez çalışması ile ilgili sorular yöneltilmiştir. Yapılan değerlendirmeler sonunda adayın tez çalışmasıyla ilgili aşağıdaki kararı,			
<input checked="" type="radio"/> OY BİRLİĞİ <input type="radio"/> OY ÇOKLUGU			
<input checked="" type="radio"/> Yapılan savunma sınavında adayın başarılı bulunması sonucunda tez KABUL edilmiştir.			
<input type="radio"/> Yapılan savunma sınavı sonucunda tezin DÜZELTİLMESİ için ay EK SÜRE verilmesinin Enstitü Müdürlüğüne önerilmesi kararı alınmıştır. <i>(en fazla 3 ay)</i>			
<input type="radio"/> Yapılan savunma sınavının sonucunda tezin REDEDEDİLMESİ kararı alınmıştır.			
Savunmada Tezin Başlığı	: <input checked="" type="radio"/> Değişmedi.	<input type="radio"/> Değişti.	
Tezin Yeni Başlığı	:		
Öğrenci Savunmaya	: <input type="radio"/> GELMEDİ		
Üniversitemiz Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili hükümleri uyarınca yukarıda belirtilen tarih ve saatte Tez Savunma Jürisi toplanmış ancak ilgili öğrenci savunma sınavına gelmemiştir. Adayın tez çalışmasını Jüri önünde sunmadığı için yapılan değerlendirmeler sonunda adayın tez çalışmasıyla ilgili aşağıdaki kararı,			
<input type="radio"/> OY BİRLİĞİ ile REDEDEDİLMİŞTİR.			

ile almıştır.

Tez Sınavı Jürisi	Unvanı, Adı Soyadı	İmza
Danışman Üye	Yrd. Doç. Dr. Fatma Duygu Kaya Yertutanol	
Üye	Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Ünübol	
Üye	Doç. Dr. Korkut Ulucan	

YEMİN METNİ

Bu çalışmanın kendi tez çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

16 11 2017
Tarih

Adı Soyadı
Muhammet TEKİN

İmza



TEŞEKKÜR

Üsküdar Üniversitesinde, laboratuvarlarda yaptığımız araştırmalara olanak sağlayan ve bu ortamı bize sunan, her zaman bilimin yanında olduğu gibi bizim de yanımızda olan Sayın Rektörümüz Prof. Dr. Nevzat TARHAN'a

Tezimin konusunu belirleyen ve her aşamasını takip eden, daha başka araştırmalarda birlikte çalışmak istediğim, manevi yardımlarını esirgemeyen, her zaman bilgisi- birikimi ve dik duruşuyla benim gibi öğrencilerin yolumu aydınlatan, yönlendiren Üsküdar Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Tayfun UZBAY'a

Beni tez öğrencisi olarak kabul eden, her türlü desteğini esirgemeyip tezimi kendisi ile yapma fırsatı vererek beni onurlandıran, sevgili danışman hocam Sayın Psikiyatrist Yrd. Doç. Dr. Fatma Duygu Kaya Yertutanol'a

Laboratuvarda çalışmalarımıza destek veren, tüm tecrübesiyle bizi destekleyen ve yardımlarını hiç esirgemeyen canım hocam Veteriner Doktor Burcu Çevreli'ye

Tezimin deney ve yazım aşamalarında deneyimlerini benimle paylaşan Nörobilim Uzmanı Sayın Hamza KULAKSIZ'a ve tezin yazım aşamasında yardımlarından dolayı Yeğenim Mustafa Turan'a

Tezimin başından ve sonuna kadar laboratuvarda bilgileri ile bana yardımcı olan, bir yıl boyunca laboratuvarda bir aile oluşumuz ve yardımları ile birlikte dostluğuyla da benim için değerli olan, hayvan bakım uzmanı değerli arkadaşım Emre Karaca'ya

Bana her türlü desteği sağlayan, benim için çok büyük borcun altına giren ve mezun olmam için gece gündüz çalışan canım Babam'a ve beni manevi olarak destekleyen canım annem'e beni maddi olarak ve de barınma konusunda da destekleyen Nimet Ergani ve Dr. Safiye Ziyalan'a

teşekkür ederim.

Muhammet TEKİN

ÖZET

Psikotik bozukluklar, şizofreninin de dahil olduğu önemli psikiyatrik bozukluklar olup düşünce, davranış, duygulanım, konuşma gibi önemli alanlarda bozulmalarla seyreder. Şizofreni tedavisine yönelik çalışmalarda hayvan modelleri önemli yer tutmakla birlikte şizofreni ve diğer psikotik bozuklukları tüm yönleriyle yansıtan ideal bir hayvan modeli bulunmamaktadır. Uyku deprivasyonu ise oluşturduğu davranışsal, nörofizyolojik ve biyokimyasal özellikler nedeniyle şizofreniye çok benzeyen bir tabloya neden olmaktadır. Özellikle görece sabit bir nörofizyolojik değişken olan ön uyarın aracılı inhibisyonu bozması, uyku deprivasyonunun iyi bir psikoz modeli olduğuna işaret etmektedir. Bu nedenle bu tez çalışmasında şizofreni benzeri bir tablo oluşturmak için uyku deprivasyonu modeli kullanılmıştır. Bir duygudurum düzenleyici ilaç olan sodyum valproat, özellikle agresyon ve afektif belirtileri iyileştirmeye yönelik olarak psikotik bozuklukların tedavisinde yardımcı ilaç olarak kullanılmaktadır. Sodyum valproatın, uyku deprivasyonu ile tetiklenen sensorimotor kapılama bozukluğu üzerine olan etkisi daha önce incelenmemiştir. Bu tez çalışmasının amacı sıçanlarda uyku deprivasyonu ile tetiklenen sensorimotor kapılama bozukluğu üzerine sodyum valproatın etkisini değerlendirmektir. Bu amaçla 62 Wistar Albino sıçan 8 gruba randomize olarak dağıtılmıştır. Sodyum valproat 50-100-200 mg/kg dozlarda 5 gün boyunca uyku deprivasyonu yapılan ve yapılmayan gruplara intraperitoneal olarak uygulanarak sensorimotor kapılama üzerine olan etkisi ön uyarın aracılı inhibisyon testi ve lokomotor aktivite testi kullanılarak araştırılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre sodyum valproat uygulanan dozlarda uyku deprivasyonu yapılmayan sıçan grubunda ön uyarın aracılı inhibisyonu ve lokomotor aktiviteyi değiştirmemektedir. Modifiye multipl platform tekniği kullanılarak yapılan 72 saatlik uyku deprivasyonu, sıçanlarda ön uyarın aracılı inhibisyonu bozmakta ve lokomotor aktiviteyi artırmaktadır. Bu gruplarda sodyum valproatın belirtilen dozlardaki kullanımı ise bozulan ön uyarın aracılı inhibisyonu geri çevirmemekte ve artan lokomotor aktivite üzerine anlamlı bir etki yapmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, psikoz, uyku deprivasyonu, sodyum valproat, sıçan, ön uyarın aracılı inhibisyon

ABSTRACT

Psychotic disorders, including schizophrenia, are serious psychiatric disorders having effects upon crucial functions like thinking, behavior, emotionality and speech. Although animal models are important for treatment research about schizophrenia, there is no ideal animal model that can have schizophrenia and other psychotic disorders with all the aspects. Sleep deprivation, with its behavioral, neurophysiologic and biochemical effects, paints a very similar picture to schizophrenia. Especially, impairment of prepulse inhibition which is a relatively constant neurophysiologic variable, indicates that sleep deprivation is a suitable psychosis model. Therefore sleep deprivation model is used in this thesis to establish a similar picture. As a mood stabilizing drug, sodium valproate is being used for treating psychotic disorders, especially for improving aggression and affective symptoms of said disorders. On the other hand, its effects on sensorimotor gating caused by sleep deprivation hadn't been examined before. The objective of this thesis is to investigate sodium valproate's effects on rats with disrupted sensorimotor gating caused by sleep deprivation. For this purpose 62 Wistar Albino rats were randomly distributed into 8 groups. Sodium valproate with 50-100-200 mg/kg doses was used intraperitoneally for 5 days on groups with sleep deprivation and on groups without sleep deprivation to observe effects on sensorimotor gating by using prepulse inhibition test and locomotor activity test. Results of the measurements indicate that sodium valproate did not alter prepulse inhibition and locomotor activity of the subjects in the groups with no sleep deprivation. 72 hours of sleep deprivation, induced by modified multiple platform method, impaired prepulse inhibition and increased locomotor activity of rats in groups with sleep deprivation. In these groups, usage of sodium valproate with specified dosages did not reverse the disruption in prepulse inhibition and did not have any significant impact on increased locomotor activity.

Keywords: Schizophrenia, psychosis, sleep deprivation, sodium valproate, rat, prepulse inhibition

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER

TEZ SINAV TUTANAĞI.....	i
YEMİN METNİ	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
1. GİRİŞ.....	1
1.1. ŞİZOFRENİ ve PSİKOZ	3
1.1.1. Şizofreninin Tarihçesi	4
1.1.2. Şizofreninin Etiyolojisi	6
1.1.3. Şizofreninin Epidemiyolojisi	7
1.1.4. Şizofreninin Tanı Kriterleri	9
1.2. ŞİZOFRENİ ARAŞTIRMALARINDA KULLANILAN HAYVAN MODELLERİ.....	12
1.2.1. Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon.....	13
1.3. ŞİZOFRENİDE FARMAKOLOJİK TEDAVİ	15
1.3.1. Tipik ve Atipik Antipsikotikler	16
1.3.2. Duygudurum Düzenleyiciler.....	18
1.4. UYKU DEPRİVASYONU VE ŞİZOFRENİ İLİŞKİSİ.....	19
1.5. SODYUM VALPROAT	21
1.5.1. Etki Mekanizması.....	21

1.5.2. Psikotik Bozukluklarda Kullanımı.....	22
1.5.3. Yan Etkiler.....	24
2. YÖNTEM.....	25
2.1. Deney Koşulları.....	25
2.2. Deney Grupları	25
2.3. Kullanılan Ölçüm Araçları	27
2.3.1. Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon Testi	27
2.3.2. Lokomotor Aktivite Testi	28
2.3.3. Modifiye Multiple Platform Tekniği	29
2.4. Kullanılan İlaç	31
2.5. İstatistiksel Yöntem.....	31
3. BULGULAR.....	32
3.1. Grupların Randomizasyonu.....	32
3.2. Uyku Deprivasyonu Yapılmayan Gruplarda Sodyum Valproat Uygulamasının Etkileri.....	32
3.3. Uyku Deprivasyonunun Etkileri	34
3.4. Uyku Deprivasyonu Yapılan Gruplarda Sodyum Valproat Uygulamasının Etkileri	37
4. TARTIŞMA	39
5. KAYNAKLAR.....	43
EK 1. ETİK KURUL KARARI	57
EK 2. ÖZGEÇMİŞ	58

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Modifiye Multipl Platform Tekniği'nde kullanılacak su tankının üstten görünüşü.



TABLolar VE GRAFİKLER DİZİNİ

Tablo 1: Şizofreninin DSM-5 tanı kriterleri

Tablo 2: Birinci Kuşak Antipsikotiklerin Sınıflandırılması

Tablo 3: Ruhsatlandırılmış Atipik Antipsikotiklerin Sınıfları

Tablo 4: Duygudurum Düzenleyici Olarak Antikonvulzanlar

Tablo 5: Grupların bazal ortalama %ÖUAİ değerlerinin karşılaştırılması.

Tablo 6: Sodyum valproatın ÖUAİ üzerine etkisi

Tablo 7: Sodyum valproatın %ÖUAİ değerleri üzerine

Tablo 8: Sodyum valproatın diğer parametreler üzerine etkisi

Tablo 9: Uyku deprivasyonunun ÖUAİ üzerine etkisi

Tablo 10: Uyku deprivasyonunun %ÖUAİ değerleri üzerine etkisi

Tablo 11: Kontrol salin ve UD salin grupları arasında farklı ön uyaranlardaki %ÖUAİ değerlerinin karşılaştırması

Tablo 12: Uyku deprivasyonunun diğer parametreler üzerine etkisi

Tablo 13: Uyku deprivasyonu sonrası sodyum valproatın ÖUAİ üzerine etkisi

Tablo 14: Uyku deprivasyonu sonrası sodyum valproatın %ÖUAİ değerleri üzerine etkisi

Tablo 15: Uyku deprivasyonu sonrası sodyum valproatın diğer parametreler üzerine etkisi

Grafik 1: Kontrol salin ve UD salin grupları arasında farklı ön uyaranlardaki %ÖUAİ değerlerinin karşılaştırması

Grafik 2: Kontrol salin ve UD salin grupları arasında lokomotor aktivite değerlerinin karşılaştırması

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A.B.D: Amerika Birleşik Devletleri

ANOVA: Analysis of Variance

dB: Desibel

DDD: Duygudurum düzenleyici

DSM: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

ECA: Epidemiologic Catchment Area

EEG: Elektroensefalografi

FDA: U.S. Food and Drug Administration

GABA: Gamma-aminobütirik asit

GABA-t: Gamma-aminobütirik asit transaminaz

GAP43: Growth Associated Protein 43

ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision

IP: İntraperitoneal

IV: İntravenöz

LMA: Lokomotor aktivite

MK-801: Dizosilpin

NCS: National Comorbidity Survey

NREM: non-Rapid Eye Movement

ÖUAI: Ön Uyarın Aracılı İnhibisyon

ÖUŞB-ÖUAI: Ön uyarın şiddetine bağlı ÖUAI

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

PFK: Prefrontal Korteks

RDC: Research Diagnostic Criteria

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

SVA: Sodyum Valproat

TRN: Talamik Retiküler Nukleus

UD: Uyku Deprivasyonu

WHO: World Health Organization



1. GİRİŞ

Psikotik bozukluklar, psikiyatrik bozukluklar içerisinde oldukça geniş bir yere sahip olmakla birlikte şizofreni bunlar içerisinde özellikle önemlidir. Kişide ciddi düşünce, davranış, duygulanım, konuşma bozukluklarına neden olan şizofreni, kronik ve yıkımla seyreden çok etkenli karmaşık bir hastalıktır. Tedavisinde genel olarak antipsikotik ilaçlar kullanılmakta olup, ilaç geliştirme süreçlerinde hayvan çalışmaları önemli bir yere sahiptir. Bunun yanında şizofreninin ve birçok diğer psikiyatrik bozukluğun deney hayvanlarında modellenmesinde bir takım sınırlılıklar vardır. Bunlar arasında psikiyatrik bozuklukların çoğunda bulunan öznel belirtilerin deney hayvanları tarafından ifade edilememesi; konuşma yetileri olmadığı için düşünce ve konuşma bozukluklarının saptanamayacak olması; bilişsel bozulmaların saptanmasındaki kısıtlılıklar gibi nedenler sayılabilir. Dolayısıyla şizofreni hastalığının tüm yönleri ile deney hayvanlarına yansıtıldığı bir model bulunmamaktadır. Kullanılmakta olan modeller nörogelişimsel modeller, farmakolojik modeller, lezyon modelleri ve genetik manipülasyon modelleri olarak sınıflandırılabilir.

Psikotik bozuklukların modellenmesinde kullanılabilecek bir diğer yöntem uyku deprivasyonudur (UD). UD birçok açıdan şizofreni gibi psikotik tablolara benzer nörokimyasal ve nörofizyolojik bir beyin ortamı yaratmaktadır. İlerideki bölümlerde açıklanacağı üzere UD iyi bir hayvan şizofreni modeli olarak kullanılabilir. Diğer yandan uykusuzluk, görece sabit bir nörofizyolojik değişken olan ön uyaran aracılı inhibisyonu (ÖUAI) bozduğu için de iyi bir psikoz modeli oluşturmaktadır. ÖUAI'daki bozulma sensorimotor kapılamadaki bozulmayı gösteren bir belirteç olup hayvan şizofreni modellerinde önemli bir yeri vardır. Şizofreni hastalarında ÖUAI bozulmakta, bozulan ÖUAI'ı geri çeviren ajanların tedavi edici potansiyeli olduğu kabul edilmektedir.

Şizofreninin tedavisinde altın standart ilaçlar antipsikotikler olmasına rağmen özellikle afektif ve davranışsal belirtilerin yönetilmesinde duygudurum düzenleyici (DDD) ilaçlar da zaman zaman kullanılmaktadır. Benzer şekilde, duygudurum

bozukluklarında uzun dönemli tedavi olarak kullanılan ve antikonvülzan özellik taşıyan sodyum valproat (SVA), şizofrenideki duygulanım bozukluğu belirtilerine yönelik olarak tercih edilmektedir.

SVA'nın ÖUAİ üzerine olan etkisi bazı çalışmalarda incelenmiştir. İlacın UD ile bozulduğu bilinen sensorimotor kapılama üzerine olan etkisi yapılan çalışmalarla değerlendirilmiş ve apomorfin ile bozulan sensorimotor kapılamayı geri çevirdiği ancak MK-801 ile olan bozulmayı geri çevirmediği daha önce de gösterilmiştir (Umeda ve ark., 2006). Bu nedenle SVA bu etkisinin dopaminerjik sistem üzerinden olduğu düşünülmüştür. Ancak sodyum valproatın UD ile bozulan sensorimotor kapılama üzerine olan etkisi daha önce değerlendirilmemiştir.

Bu tez çalışmasının bazı kısıtlılıkları vardır. Bunlardan ilki SVA'nın intraperitoneal olarak verildikten sonra plazma seviyesine bakılmamış olmasıdır. Parenteral bir ilaç uygulaması olduğu için SVA'nın bilinen farmakodinamik ve farmakokinetik etkileri gösterdiği kabul edilmiştir. İkinci olarak çalışmada tek bir hayvan modeli kullanılmış, deneyler diğer şizofreni modellerinde denenerak veriler karşılaştırılmamıştır. Üçüncü kısıtlılık deneyler sırasında yapılan müdahalelerin etkilerini geri çeviren/değiştiren farmakolojik uygulamaların yapılmamış olmasıdır.

Bu kısıtlılıklarla birlikte bu tez çalışmasında sıçanlarda şizofreni benzeri bir tablo oluşturmak üzere UD yöntemi kullanılmış ve SVA'ın değişik dozlarının bu tablo üzerine olan davranışsal etkileri ÖUAİ testi ve lokomotor aktivite testi kullanılarak incelenmiştir. Bu sayede SVA'nın UD üzerine olan etkisi değerlendirilmiş ve tartışma uyku-psikoz ilişkisi üzerinden yapılmıştır.

1.1. ŞİZOFRENİ ve PSİKOZ

Şizofreni; düşünce bozuklukları, konuşma bozuklukları, davranış bozuklukları, bilişsel bozukluklar ve duygulanım bozuklukları ile karakterize psikotik bozukluklardan yalnızca bir tanesi olup işlevselliği yüksek oranda bozan ve yıkımla seyreden kronik bir hastalıktır. Şizofreni toplumun %1' ini etkiler. Amerika Birleşik Devletleri'nde (A.B.D.) yılda 300.000 akut şizofreni atağı gözlenmektedir. Şizofreni hastalarının %25 –50 'si intiharı denemekteve %10'u başarılı olmaktadır. Ölüm oranı topluma göre 8 kat yüksektir. Şizofrenide hayat beklentisi topluma oranla 20-30 yıl kısadır. Şizofrenin A.B.D.'ye doğrudan ve dolaylı yoldan maliyetinin her yıl onlarca milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir. A.B.D.'de sosyal güvenlik hayır çalışmalarının gün bazında %20'den fazlası şizofreni hastaları için kullanılmaktadır (Stahl, 2012).

Psikoz denildiğinde ise şizofrenide görülen belirti kümelerini değişik oranlarda içinde barındıran bir grup psikiyatrik bozukluk akla gelmektedir. Psikoz genel anlamda, düşünce, davranış ve/veya konuşma bozuklukları ile seyreden bu farklı klinik tabloları aynı şemsiye altında toplayan genel bir terimdir. Sanrısız bozukluk, tıbbi duruma bağlı psikotik bozukluk, kısa psikotik bozukluk, şizofreniform bozukluk, alkol/madde kullanımına bağlı psikotik bozukluk gibi etiyolojisi farklı olup benzer belirtilerle karşımıza çıkan bu klinik tablolar genel olarak psikotik bozukluklar olarak adlandırılmaktadır. Şizofreni en sık görülen ve en iyi bilinen psikotik bozukluk olmasına rağmen psikoz ile eş anlamlı değildir. Şizofreni, bu bozukluklar içinde en ağır ve kronik seyretmesi nedeniyle de prototipik bir özellik taşımakta olup tedavi araştırmalarının hedefine oturmuştur.

Genel olarak psikotik bozuklukların tedavisinde antipsikotik ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçların üretilme basamaklarından biri olan hayvan çalışmalarında genel olarak psikotik bir tablo modellenmekteyse de, kullanılan modeller genel olarak "şizofreni hayvan modeli" olarak adlandırılmaktadır. Oysa etiyolojisi ve patofizyolojisi tam ve net olarak tanımlanamayan şizofreninin, hayvanlarda tam olarak modellenmesi

mümkün görünmemektedir. Sanrı, varsanı gibi öznel yaşantıların deney hayvanlarında ne kadar deneyimlendiği ve bunun ölçüm yöntemleri ile ne kadar ölçülebileceği ciddi bir tartışma konusudur.

Belirtilen nedenlerden ötürü bu tez çalışmasında kullanılan uyku deprivasyonu, deney hayvanlarında psikotik bir tabloyu modellemekle birlikte psikotik bozukluklar için prototipik bir bozukluk olması nedeniyle genel bilgiler ve tartışma bölümleri şizofreni üzerinden yapılmıştır.

1.1.1. Şizofreninin Tarihçesi:

Eski Hint metinleri ve Antik Yunan hekimlerinin yazılarında psikotik türde belirtiler gösteren ruh hastalıklarına rastlanmaktadır. Bu metinlerde azalmış öz bakım, din ile aşırı şekilde ilgilenmek, kendisinin peygamber veya tanrı olduğunu iddia etmek, zehirleneceğinden korkmak gibi belirtiler gösteren hastalardan bahsedilmektedir (Soygür ve ark., 2007).

Willis'in 17., Pinel'in 18. yüzyılda yazdıkları makalelerinde; günümüzde şizofreni olarak tanımlanan bu bozukluğu tanıdıklarına işaret eden örnekler bulunmaktadır (Öztürk, 2011). Tarihte ilk olarak 1860 yılında Morel tarafından erken bunama (Démence précoce) deyimini kullanılmış (Öztürk, 2011). Hecker 1871 yılında "Hebefreni", Kahlbaum ise 1874'te "Katatoni" tanımlarını kullanmıştır (Öztürk, 2011). Kraepelin 1896'da bu iki hastalığa basit ve paranoidi de ekleyerek hepsini "Dementia praecox" olarak tanımlamış ve tanı için "erken başlama" ve "bunama" belirtilerinin olması gerektiğini ifade etmiştir (Öztürk, 2011). Emile Kraepelin, psikoza sınıflandırmak için tanımlayıcı yaklaşımı ilk öne süren kişidir. Eugen Bleuler ise tanı için bunama ve erken yaşlarda başlamanın zorunda olmadığını belirtmiştir (Öztürk, 2011). Philippe Pinel Fransa'da ve John Haslam İngiltere de 19. yüzyılın ilk yarısında şizofreninin ilk tanımlarını yayınlamışlardır (Öztürk, 2011).

Eugen Bleuler, Almanca “bölünme” anlamına gelen schizen ve Yunanca “zihin” anlamına gelen frenk sözcüklerinden türettiği şizofreniyi terim olarak ilk kez 1911 yılında kullanmış, bu sonuca varmasında gerçeklikten koparak içe doğru yönelme, düşünce sürecindeki düzensizlikler, duygu ve düşünceler arasındaki belirgin kopukluk gibi temel özellikler etkili olmuştur. Şizofrenideki bölünme, zihnin içinde yaşanan dış gerçek ile zihin arasındaki ve duygular ile zihin arasındaki durumu açıklamaktadır (Butcher, 2013). Bleuler’in şizofreni için tanımladığı dört temel semptom, şizofreninin 4A’sı olarak bilinmektedir. Bunlar çağrışım bozuklukları, otizm, ambivalans ve duygulanım bozukluklarıdır.

Bleuler, Kreapelin’in katatonik, hebefrenik, paranoid şizofreni alt tiplerini kabul etmesine rağmen sanrı ve varsanıların tanı için gerekli olmadığını düşündüğü için bu özelliklere ilişkin iki ek alt tip tanımlamıştır; basit şizofreni ve latent şizofreni (Nasrallah and Smeltzer, 2005).

Kurt Schneider ise düşünce sokulması, düşünce çekilmesi gibi birinci-sıra belirtileri tanımlayarak bozukluğun tanımlanmasına önemli katkılarda bulunmuştur. DSM-V ve ICD-10 bunlara özel bir önem vermektedir. Çalışmalar şizofreni hastalarının %50’inde bulgulardan en az bir tanesinin bulunduğunu ve diğer psikotik bozukluklarda daha az rastlandığını göstermektedir. Yine de şizofreni için patognomonik değildir (Nasrallah and Smeltzer, 2005).

Ünlü Amerikalı psikiyatristler Adolf Meyer ve Harry. S. Sullivan yeni ve farklı tanımlar öne sürmeden ve DSM-III’ün yayınlanmasından önce A.B.D.’de şizofreninin tanı pratiklerinde çok fazla değişiklikler ve tartışmalar olmasıyla birlikte Kraepelin, Schneider, Bleuler’in yaklaşımlarının hepsi birarada kullanılmaktaydı (Nasrallah and Smeltzer, 2005). Sonrasında psikiyatrinin bilimsel geçerliliğini gösterme arayışında olanlar tanı için yeni yaklaşımlar, sistematik veri toplama yöntemleri, yapılandırılmış görüşmeler öne sürmüşlerdir. 1980 yılında DSM-III’ün yayınlanması ile tanı ve sınıflandırılmaya dair derin bir değişiklik olmuştur. Gözlemlenen klinik özellikleri temel alan hastalık tanı ve tanı kriterlerinin yaygın kabulü klinik pratiğe birlik ve

tutarlılık getirmiş ve tanıların güvenilirliğini arttırmıştır. 1980 yılından sonra yapılan DSM revizyonu şizofreni tanısını daha da basitleştirmiştir (Nasrallah ve Smeltzer, 2005). Günümüzde 2013 yılında yayınlanan son versiyonu olan DSM-5 kullanılmaktadır.

1.1.2. Şizofreninin Etiyolojisi

Şizofreninin etiyolojisinde genetik ve çevresel etkenlerden bahsedilmektedir. Diyatez-stres hipotezine göre genetik faktörler bireyi belirli bir bozukluğa karşı hassaslaştırmaktadır. Çevresel stres faktörleri, var olan hastalık potansiyelinin ortaya çıkabilmesi için devreye girmektedir. Bilindiği üzere en büyük kalıtsal benzerliğe sahip gruplarda dahi (tek yumurta ikizi, şizofrenili iki ebeveynin çocuğu olmak, çift yumurta ikizi olmak) risk faktörünün yüzde 50'lerden düşük olduğu göze çarpmaktadır. Tandon ve arkadaşlarının 2008 yılında yapmış olduğu araştırmanın sonuçları büyük ekonomik zorluklar yaşayan bireyler ile bir ülkeden bir ülkeye göç eden bireylerin, kentlerde yaşayan kişilerin daha yüksek oranda şizofreniye sahip olduklarını göstermektedir (Butcher, 2013).

Şizofrenide ailesel yatkınlık uzun süredir bilinmektedir (Bleuler, 1978; Kallmann, 1946). Owen ve O'Donovan'ın 2003 yılında aile, ikiz ve evlat edinme üzerinden üç bağımsız araştırma hattı ile yaptıkları çalışma ortak bir sonucu ortaya koymuştur: şizofrenik bozukluğu olan bireyle genetik olarak ilişkide olan bireyler böyle bir ilişkide olmayan bireylere oranla daha fazla şizofrenik bozukluğa yakalanma olasılığına sahiptirler (Butcher, 2013). Bazı aday genlerin bu bozuklukla ilişkisi olduğu düşünülmektedir (Shi ve ark., 2008). Ancak çok sayıdaki aday genden hiçbirinin doğrudan şizofreni hastalığına neden olduğu gösterilememiştir. Bu nedenle gen-çevre etkileşiminin ön planda olduğu karmaşık bir sürecin hastalığa neden olduğu düşünülmektedir.

Araştırma sonuçlarına göre travmatik yaşam olaylarına- özellikle fiziksel ve cinsel istismar- maruz kalan bireylerin şizofreniye yakalanma konusunda daha fazla risk taşıdıkları görülmüştür. Ayrıca araştırmacılar şizofreni teşhisi konduktan sonra negatif

yaşam deneyimleri yaşayan bireylerde daha ağır şizofreni semptomları görüldüğünü, sanrı ve halüsinasyonlarda artış olduğunu belirtmişlerdir (Docherty ve ark., 2008).

Miklowitz ve Tompson'ın 2003 yılında yapmış oldukları çalışmada semptomların düzelmeye girmesi durumunda şizofreninin tekrarlamasına sebep olabilecek ailesel stresörleri incelemiştir. Ailelerin hasta hakkında çok fazla eleştiride ve olumsuz yorumlarda bulunmaları, aşırı koruyucu ya da zorlayıcı bir tutum içinde olmaları hastaları olumsuz etkilemektedir (Hooley, 2007).

1.1.3. Şizofreninin Epidemiyolojisi

Birçok farklı nedenden ötürü, şizofreninin yaygınlık oranı ile ilgili yapılan çalışmalarda farklılar bulunmaktadır (Black ve Andreasen, 1998). Jablensky ve Sartorius 1975 yılında ilk olarak, 14 ülkede 22 yaygınlık çalışmasını karşılaştırarak tüm dünyada oranların birbirine yakın olduğu sonucuna ulaşmışlardır (Doğan, 2011). 1998 yılında Eaton ve arkadaşlarının en az 2500 kişi üzerinde yapılmış 25 yaygınlık çalışmasını, 2002 yılında Bromet ve arkadaşları, 2004 yılında da Ho ve arkadaşları yeniden gözden geçirmiş, median nokta yaygınlık oranını %0.32 (%0.06- 0.83), medyan periyot yaygınlık oranını %0.27 (%0.09-0.38), medyan yaşam boyu yaygınlık oranını %0.44 (%0.17-0.70) bulmuşlardır (Doğan, 2011).

ECA (Epidemiologic Catchment Area) çalışmasında yaşam boyu yaygınlık oranı %1.3 (%1.0-1.9) oranında bulunmuştur (Robins ve ark. 1984). Bu oran NCS (National Comorbidity Survey) çalışmasında bulunan %0.14 oranına göre çok yüksek bir orandır. Farkın kullanılan ölçekten ve ölçeği kullananlardan kaynaklandığı öne sürülmüştür. Hollanda'da 2001 yılında Van Os ve arkadaşları tarafından 16-84 yaşları arasındaki 7076 kişi üzerinde yapılan çalışmada şizofreninin yaşam boyu yaygınlığı %0.37 oranında bulunmuştur. 1995 yılında Doğan ve arkadaşlarının Sivas ilinde yaptıkları çalışmada yaşam boyu yaygınlık %0.5 oranında bulunmuştur. Şizofreninin en geniş aralıkta yaşam boyu yaygınlığı: %0.5 - %1.0, bir yıllık yaygınlığı en geniş aralıkta %0.2 – 2.0 arasında bulunmuştur (Doğan, 2011). Başlama yaşı olarak 15-45 yaş arası

olduğu görülmüştür, başlangıç belirtilerinin kadınlarda görüldüğü en sık yaş aralığının 25-34, erkeklerde ise en çok 15-24 olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır (Doğan, 2011).

Yapılan çalışmaların sonuçlarında kadın ve erkekler arasında yaygınlık bakımından çok belirgin bir fark bulunamamıştır (Black ve Andreasen, 2003; Bromet ve ark., 2002; Ho ve ark., 2004; Loranger, 1984). RDC (Research Diagnostic Criteria) gibi daha dar ölçütlerin kullanıldığı çalışmaların bulgularına göre erkek/kadın oranları birden büyük bulunmuştur (Black ve Andreasen, 1996; Ho ve ark., 2004). İsrail’de yapılan bir çalışmada toplum kohortunda yaşam boyu yaygınlık oranı erkeklerde kadınlardan iki kat daha yüksek bulunmuştur. Çeşitli çalışmaların sonuçlarına göre şizofreninin düşük sosyoekonomik düzeydekilerde, bekarlarda, düşük eğitim düzeyindekilerde daha çok olduğu gösterilmiştir. Bununla beraber bu sonuçlara karşı çıkan az sayıda çalışmanın da var olduğu gözden kaçırılmamalıdır (Dohrenwend ve ark., 1992).

Sıklıkla (insidans) ilgili yapılan çalışmalar yaygınlık çalışmalarına oranla daha az sayıda çıkmaktadır. WHO’nun 1986 yılında Sartorius ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmasına göre endüstri toplumlarında şizofreninin bir yıllık sıklığı ‰ 0.16-0.28 arasında bulunmuştur. 2006 yılında Eaton ve Chen’in arkadaşları ile yaptığı çeşitli çalışmalara göre bir yıllık sıklık sonucu ‰ 0.11-0.70 arasında ve medyan sıklık oranı da ‰ 0.20 bulunmuştur. 1999 yılında Eaton’ın yaptığı ve 1985 yılından itibaren İngilizce yayımlanan 27 sıklık çalışmasının sonuçlarını değerlendirdiği çalışmasına göre medyan sıklık oranı ‰ 0.16 olarak bulunmuştur. Yaygınlık ve sıklık oranları birbirine göre daha yakın bulunmakta ve değerlik daha az görülmektedir (Doğan, 2011).

1.1.4. Şizofreninin Tanı Kriterleri

Şizofrenide görülen bozulmuş düşünce içeriği sanrı (hezeyan) olarak bilinir. Bunlar açıkça tersi kanıtlanabilmesine rağmen kişi tarafından sürdürülmeye devam edilen yanlış ve mantıksız inançlardır. Paranoid, grandiyöz, persekütif hezeyanlar görülebilir. Algı bozuklukları ise varsanı yani halüsinasyon olarak tanımlanır. İşitsel, görsel, taktil, olfaktör, somatik varsanılar görülebilmekle birlikte işitsel olanlara daha sık rastlanmaktadır. Suçlayıcı, utandırıcı, cezalandırıcı sesler duyulabilir. Motor bozukluklar; garip, katı duruşları, uygunsuz gülümseme, sinirli gülüşleri, garip tekrarlayan hareketleri, kendi kendine konuşma, fısıldama, mırıldanmaları, sesler duyuyormuş gibi bakınmaları kapsar. Dezorganize davranışlar, dezorganize konuşmalar, duygulanım bozukluklarının yanı sıra bilişsel işlevlerde de anormalliklere rastlanmaktadır. Şizofrenide dil tutarsız bir hale gelir, uydurulmuş ya da birbiri ile alakasız sözcüklerden oluşan bir laf salatası halini alabilir veya birey dilsizleşir. Duygular oldukça künt yani düzdür, bir şey ifade etmeyebilir veya içinde bulunulan duruma uygunluk göstermeyebilir (Zimbardo, 2012).

Tüm semptomlar kişinin yalnızlaşmasına ve toplumsal olarak iç çekilmesine sebep olur. Kişinin işlevselliğinde azalma, sosyal ve iş hayatında bozukluklar meydana gelmeye başlar. Semptomlar pozitif ve negatif olarak 2 kategoriye ayrılır. Şizofreninin aktif ve şiddetli evresinde pozitif semptomlar adı verilen halüsinasyonlar, sanrılar, karmaşık ve tutarsız davranışlar daha baskındır. Diğer zamanlarda negatif semptomlar olarak tanımladığımız iç çekilme, küntleşmiş duygular daha fazla görülür. Bazı bireyler kısa süreli olarak şizofreninin sadece bir veya birkaç evresinden geçip normal hayatlarına geri dönmeyi başarmışlardır. Kronik olarak adlandırılan hasta grubu ise kısa süreli negatif semptomların oluşturduğu şiddetli tekrar eden evrelerden veya negatif semptomların uzun süre etki ettiği sık sık meydana gelen şiddetli evrelerden geçmektedirler. Bununla birlikte önemli diğer bir konu, en ağır seyreden hastalarda bile, her zaman ağır sanrılarınıyaşamıyor olmasıdır (Zimbardo, 2012).

Şizofrenide negatif semptomlar normal işlevlerin azalması olarak değerlendirilir; örneğin duygusal küntleşme, duygusal çekilme, soyut düşünmede

zorlanma, stereotip ve spontan düşünememe gibi. Bu semptomlar daha uzun süre hastanede kalma ve sosyal işlevsellikte azalma ile ilişkilendirilmektedir. Normal işlevsellikte azalma pozitif semptomlardaki kadar belirgin olmasa da, ilginç olarak, şizofreni hastasının sonuçta işlevselliğini kazanıp kazanamayacağını negatif semptomları belirler. Pozitif semptomlar kontrol altına alınmadığında hastanın diğer kişilerle iletişiminin bozulduğuna şüphe yoktur, ancak negatif semptomların derecesi hastanın bağımsız yaşayıp yaşayamayacağını, düzenli bir sosyal hayatı devam ettirme derecesini ya da işine dönebilme durumunu belirleyen asıl etkidir (Stahl, 2012).

Şizofreni tanısında kullanılan DSM-5 tanı kriterleri aşağıdaki tabloda gösterilmektedir.

Şizofreninin DSM-5 Tanı Kriterleri
<p>A. Aşağıdaki belirtilerden (ikisinden ya da daha çoğundan) her biri, bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir sürenin önemli bir kesiminde bulunur. Bunlardan en az birinin (1), (2) ya da (3) olması gerekir.</p> <ol style="list-style-type: none">1. Sanrılar2. Varsanılar3. Darmadağın konuşma (örn. Sık sık konudan sapma gösterme ya da anlaşılmaz konuşma)4. İleri derecede dağınık davranış ya da katatoni davranışı5. Silik (negatif) belirtiler (duygusal katılımda azalma ya da kalkışmama) <p>B. Bu bozukluğun başlangıcından beri geçen zamanın önemli bir kesiminde, iş, kişiler arası ilişkiler ya da kendine bakım gibi, bir ya da birden çok ana alanda işlevsellik düzeyi, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altındadır (ya da çocukluk ya da ergenlikte başlamışsa, kişilerarası, okulda ya da işle ilgili işlevsellik, erişilmesi beklenen düzeye erişemez).</p> <p>C. Bu bozukluğun süregiden bulguları en az 6 ay sürer. Bu altı aylık evre, A tanı ölçütünü karşılayan, en az bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa süreli) belirtileri (açık evre belirtilerini) kapsamalıdır ve ön (prodromal) ve artakalan (rezidüel) belirti evrelerini kapsayabilir. Bu bozukluk, ön ya da artakalan evreleri sırasında, yalnızca silik (negatif) belirtilerle ya da bu hastalığın A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha çok belirtinin eşikaltı biçimleriyle(örn. Yadırganacak denli alağana aykırı inançlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendini gösterebilir.</p> <p>D. Şizoduygulanımsal (şizoafektif) bozukluk ya da psikoz özellikleri gösteren depresyon bozukluğu ya da ikiüçlü (bipolar) bozukluk dışlanır, çünkü ya 1) açık evre belirtileriyle eşzamanlı olarak yeğın (majör) depresyon ya da mani dönemleri ortaya çıkmamıştır ya da 2) açık evre belirtilerinin olduğu sırada duygudurum dönemleri</p>

ortaya çıkmışsa bile, bunlar hastalığın açık ve artakalan dönemlerinin toplam süresinin az bir kesiminde bulunmuştur.

E. Bu bozukluk, bir maddenin (örn. Kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun fizyoloji ile ilgili etkilerine bağlanamaz.

F. Otizm açılımı kapsamında bir bozukluk ya da çocuklukta başlayan bir iletişim bozukluğu öyküsü varsa, şizofreni tanısı konabilmesi için gerekli diğer belirtilerin yanı sıra belirgin sanrılar ya da varsanılar da en az bir aylık ya da (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa süreli) bir süreyle varsa, ayrıca şizofreni tanısı da konur.

Tablo 1: Şizofreninin DSM-5 tanı kriterleri (DSM-5, 2013).

1.2. ŞİZOFRENİ ARAŞTIRMALARINDA KULLANILAN HAYVAN MODELLERİ

Şizofreni, deney hayvanlarında tam anlamıyla modellenemeyen insan hastalıklarının başında gelmektedir. Deney hayvanlarında insanlardaki gibi düşüncenin konuşma yoluyla ifadesi yeteneğinin bulunmayışı, araştırmalar için gerekli olan yeterliliğe sahip bir şizofreni modelinin oluşturulmasını zorlu hale getirmektedir. Bu gibi engellere ve kısıtlı koşullara rağmen, 1990 yılından itibaren deney hayvanlarında şizofreninin fizyopatolojisini ve tedavide kullanılan ya da kullanılma potansiyeli olan yeni ilaçların etkilerini değerlendirmeye olanak veren en iyi modeller geliştirilmeye çalışılmaktadır. Günümüzde halen sınırlı bir yeterlilikle kullanılmaya devam edilmektedir. Bu modellerin bazıları şunlardır:

a) Koşullanmış sakınma cevabı (Conditioned Avoidance Responding)

- b) Katatoni (katalepsi) testi
- c) Sıçan pençe testi
- d) Kendini uyarma (self – stimülasyon) paradigmaları
- e) Latent inhibisyon paradigmaları
- f) Rodentlerde sosyal etkileşme testi ile şizofreninin değerlendirilmesi
- g) Maymunlarda sosyal etkileşme testi ile şizofreninin değerlendirilmesi
- h) Yüksek doz akut amfetamin verilmesi ile uyarılan stereotipi
- i) Kronik amfetamin intoksikasyonu
- i) Yüksek doz fensiklidin verilmesi
- j) Hipokampal hasar ile şizofreninin değerlendirilmesi
- k) Yüksek çevresel basınç ile uyarılmış şizofreni benzeri semptomlar
- l) Genetik modeller
- m) Akustik irkilme refleksinin ÖUAİ (Uzby, 2010).

1.2.1. Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon

ÖUAİ; irkilme yanıtının, irkilme oluşturan güçlü bir duyuşal uyarıcıdan önce gelen ve irkilme oluşturmıyan daha zayıf bir uyarıcı nedeniyle inhibe olmasıdır (Graham, 1975). Ön uyarıcı dikkat öncesi mekanizmaların aktifleşmesini sağlayarak gelecekteki uyarıcılara olan yanıtını azalmakta ve ÖUAİ sayesinde organizma gereksiz bilgi yükü altında kalmaktan kurtulmaktadır (Graham, 1975; Geyer ve ark., 1990). Tüm memelilerde görülen ÖUAİ fenomeni, irkilme refleksinden farklı olarak habituasyon veya sönme göstermeyen bu nedenle de görece sabit olan bir nörobiyolojik belirteçtir (Cadenhead ve ark., 1999). Zayıf duyuşal ön uyarıcının ÖUAİ’da motor refleksi ne

derece inhibe ettiği sensorimotor kapılama ölçümü olarak kullanılmaktadır (Li ve ark., 2009).

ÖUAİ'nun bozulması gelen uyarıların işlenerek yanıt oluşturulmasında rolü olan filtre edici zihinsel fonksiyonlardaki bozukluğu yansıtmaktadır (Uzbyay, 2004). Şizofrenisi olan hastalarda ÖUAİ'nun bozulduğu bilinmektedir. Diğer yandan bu bozulma yalnızca şizofreni hastalarında değil onların birinci derece akrabalarında (Kumari ve ark., 2005), şizotipal kişilik bozukluğu olanlarda (Cadenhead ve ark., 2002) ve psikoza eğilimi olan kişilerde (Kumari ve ark., 2008) de görülmektedir.

Bu model sayesinde şizofrenide uyarının işlenerek cevaba dönüştürülmesi ile ilişkili filtre edici zihinsel fonksiyonlarda yaptığı bozukluk yansıtılmaya çalışılmaktadır. Modelin esası irkilme refleksini uyaran sesli (akustik) ya da dokunsal (taktil) bir uyarı verilmeden önce deney hayvanına zayıf bir uyarı verilmesine ve daha sonra asıl uyarıya deney hayvanının yeterli bir irkilme refleksi ile karşılık verip veremediğinin ölçülmesine dayanır. Normal deneklerde daha zayıf bir uyarı ile öncelendiğinde asıl uyarıya verilen irkilme refleksi inhibe olur. Şizofreni hastalarında daha zayıf bir ön uyarıyı izleyerek verilen asıl uyarıya karşı oluşan irkilme refleksinin şiddeti zayıflamaz, aynı şiddettedir veya daha da şiddetli bir irkilme yanıtı ortaya çıkabilir (Braff ve ark., 1978; Swerdlow ve ark., 1994).

Deney hayvanlarında özellikle de sıçanlarda, dopaminerjik agonistlerin sürekli olarak verilmesi veya limbik korteks, striatum, pallidum ve retikuler formasyon ile ilişkili nöronal yollarda stereotaksik yöntemlerle lezyonlar oluşturulması daha zayıf bir ön uyarı ile öncelenen asıl uyarıya verilen irkilme yanıtı inhibisyonunu ortadan kaldırır (Swerdlow ve ark., 1994). Nükleus akkumbens bölgesinde yer alan dopamin reseptörlerinin selektif olarak aktivasyonu (Swerdlow ve ark., 1990; 1991) veya medial prefrontal kortekste yer alan dopamin reseptörlerinin selektif olarak antagonize edilmesi (Ellenbroek ve ark., 1996) benzer etkiler oluşturur ve şizofreni için hayvan modeli olarak kullanılabilir. Bununla beraber, nükleus akumbens dopaminerjik reseptörlerinin aktivasyonu veya medial prefrontal korteks dopaminerjik nöronlarını antagonize

edilmesi latent inhibisyon paradigmasını etkilemez (Kilcross ve robbins, 1993; Ellenbroek ve ark., 1996), dolayısıyla şizofreninin akut dönemleri ve pozitif semptomları ile ilişkili çok iyi fikir veremeyebilir. Sıçanlarda sosyal izolasyonun da latent inhibisyon paradigmasını etkilemeksizin irkilme refleksinin zayıf bir ön uyarı sonrası inhibisyonunu ortadan kaldırdığı gösterilmiştir (Wilkinson ve ark., 1994). Diğerleri kadar sık olmasa da sosyal izolasyon, şizofreni hayvan modeli olarak kullanılmaktadır. Burada dikkati çeken nokta, latent inhibisyon paradigması ile irkilme refleksi inhibisyonunun değerlendirilmesine yönelik testlerin şizofreni ile ilişkili farklı semptomların ve şizofreninin farklı yönlerinin araştırılmasına olanak vermesidir. İlginç olarak normal deney hayvanlarına antipsikotik ilaçların verilmesi latent inhibisyonu anlamlı ölçüde etkilerken irkilme refleksinin inhibisyonu üzerinde anlamlı bir etki oluşturmamaktadır (Swerdlow ve ark., 1994). Günümüzde irkilme refleksi davranışının hassas bir biçimde ölçülmesine olanak sağlayan cihazlar mevcuttur (Uzbay, 2010).

1.3. ŞİZOFRENİNİN FARMAKOLOJİK TEDAVİSİ

Klorpromazinin keşfi ve kullanımı ile birinci kuşak antipsikotikler dönemi başlamıştır ve birinci kuşak antipsikotikler, ikinci kuşak antipsikotiklerin geliştirildiği zamana kadar tedavide tek başına kullanılmıştır. 1950’li yıllardan günümüze kadar geçen sürede birinci kuşak antipsikotiklerin yerine yeni antipsikotiklerin geçmesiyle, atipik antipsikotikler hızlı ve standart tedavi edici olarak daha çok tercih edilmeye başlanmıştır (Nasrallah ve Smeltzer, 2005).

1.3.1. Tipik ve Atipik Antipsikotikler:

Birinci kuşak antipsikotikler olarak bilinen grup majör tranklizanlar, konvansiyonel antipsikotikler, tipik antipsikotikler, nöroleptikler olarak da bilinmektedir. Bir antihistaminik olan klorpromazinin (fenotiyazin) Avrupa'da 1950'lerde antipsikotik etkisinin olduğunun bulunmasından sonra, ilaç sanayisinde çok sayıda fenotiyazin grubu ilaç sentezlenmeye başlanmıştır. 1951 ve 1975 yılları arasında toplam 6 farklı sınıf birinci kuşak antipsikotik geliştirilmiştir (Nasrallah ve Smeltzer, 2005) (Tablo 2).

Sınıf	Temsil eden ilaç
Fenotiyazinler	
Alifatik	Klorpromazin
Piperazin	Trifluoperazin
Piperidin	Tiyoridazin
Dihidroindolonlar	Molindon
Tiyoksantinler	Tiyotiksen
Difenilbutipiperidin	Pimozid
Dibenzoksazepinler	Loksapin
Butirofenonlar	Haloperidol

Tablo 2: Birinci kuşak antipsikotiklerin sınıflandırılması (Nasrallah ve Smeltzer, 2005).

Birinci kuşak antipsikotik ilaçların ilk çıktığı yıllarda etki mekanizmaları bilinmemekteydi. Devamında birinci kuşak antipsikotiklerin görülen yan etkileri ve psödoparkinsonizm, postsinaptik dopamin reseptör antagonizmasının (mezokortikal ve mezolimbik yollarda) olası antipsikotik etki mekanizması olduğu ile ilgili ipuçlarını

vermiştir. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) kullanılarak yapılan son dopamin reseptör blokajı çalışmaları, antipsikotik etki için %65-70 dopamin tip 2 (D₂) reseptör blokajının yeterli olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte antikolinerjik ilaçlar, antipsikotik ilaçların ekstrapiramidal yan etkilerinin önlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Nasrallah ve Smeltzer, 2005).

1950 ile 1990 yılları arasında birinci kuşak antipsikotiklerin tolere edilemeyen yan etkileri ve sadece pozitif semptomlar üzerindeki sınırlı etkinliklerine rağmen 40 yıl kullanıldıktan sonra daha iyi bir antipsikotik sınıfına ihtiyaç duyulduğu ortaya çıktı. Birinci kuşak antipsikotiklerin kullanımı ile ajitasyon, varsanı ve sanrılarda azalmalar olunca hastalar olumlu etkiler görüp sağlık kurumlarından ayrılabilmeye başlamıştı fakat çoğu hasta mesleki ve sosyal işlevlerini yeniden kazanma konusunda zorluklar yaşamaktaydı. 1959 yılında klozapinin keşfiyle atipik antipsikotiklerin dönemi başlamıştır. Klinik kullanıma sunulduktan 3 yıl sonra, Avrupa'da birkaç agranülositoz ve ölüm raporunu diğer raporlar izleyince klozapin kullanımı neredeyse tamamen kesilmek zorunda kalmıştır. 1980'lerin ortalarında yapılan kontrollü çalışmalarda klozapinin özellikle şizofreninin inatçı türlerinde ve ağır hastalarda net bir üstünlüğü gösterilince 1988 yılında tekrar pazara verilme kararı alınmıştır. Klozapin FDA (Food and Drug Administration) tarafından sadece şizofreninin dirençli olan türleri için onaylanmıştır (Nasrallah ve Smeltzer, 2005) (Tablo 3).

Atipik antipsikotikler mezolimbik ve mezokortikal dopamin yollarını (psikoz alanları) hedef alarak ve nigrosriatal ve tuberoinfidubuler/hipotalamik yollardan kaçınarak D₂ reseptör blokajında daha seçicidir. Bu sebepten ötürü halen kullanılmakta olan atipik antipsikotiklere dopamin-serotonin antagonistleri de denilmektedir. Atipik antipsikotikler, D₂ reseptör affinitelerinde değişiklikler göstermektedir. Bu nedenle atipik antipsikotikler, tüm hastaların 2/3'ünde etkili gibi görülmelerine karşın farklı hastalarda farklı etki gösterebilmektedir. Bu farklılıklar şizofreni gibi heterojen bir bozukluğun tedavisinde potansiyel avantajlar sunmakta ve tedaviye dirençli ve inatçı

olan hasta oranlarını etkili bir şekilde etki ettiği düşürülmektedir (Nasrallah ve Smeltzer, 2005).

Sınıf	Temsil Eden İlaç
Dibenzodiazepin	Klozapin
Benzisokzeasol	Risperidon
Tienobenzodiazepin	Olanzapin
Dibenzodiazapin	Ketiapin
Benzotiazolil-piperazin	Ziprasidon

Tablo 3: Ruhsatlandırılmış atipik antipsikotiklerin sınıfları (Nasrallah ve Smeltzer, 2005).

Yeni antipsikotiklerin şizofrenide bilişsel defisitleri düzeltebildiğini gösteren kanıtlar sunulmakta olup (örn: bellek, dikkat, yürütücü işlevler) bu durum şizofreninin uzun dönem tedavisinde gelecekte düzelme ve başarılı rehabilitasyon için optimizmi arttırmaktadır (Nasrallah ve Smeltzer, 2005).

1.3.2. Duygudurum Düzenleyiciler

Mani tedavisinde özgün olarak kullanılan, hastalığın tekrarlamasını engelleyen ve böylelikle bipolar hastalığın manik evresini stabilize eden ilaçlara genel olarak DDD adı verilmektedir. Bipolar hastalığın farklı fazlarında farklı ajanlar etkili olmaktadır. Örneğin bazı ajanlar mani odaklı olarak duygudurumu yukarıdan tedavi ederler veya yukarıdan dengeleme yaparak semptomları azaltır ya da tedavi ederler. Depresyon odaklı bir ilaç ise bipolar depresyonun semptomlarını aşağıdan tedavi ederek azaltabilmekte ya da depresyonun nüksetme olasılığını ve/veya tedavi sonrasında tekrarını aşağıdan dengede tutarak engelleyebilmektedir. Lityum, karbamazepin, sodyum valproat gibi ilaçlar sıklıkla kullanılan DDD'lerdir (Stahl, 2012) (Tablo 4).

Valproat
Karbamazepin
Okskarbazepin/ Likarbazepin
Memantin
Amantadin
Ketamin
Topiramet
Lamotrijin
Riluzol
Zonisamid
Gabapentin
Pregabalin
Levetirasetam
Kalsiyum kanal blokerleri

Tablo 4: Duygudurumu düzenleyici antikonvülzanlar (Stahl, 2012).

1.4. UYKU DEPRIVASYONU ve ŞİZOFRENI İLİŞKİSİ

Şizofreni ve UD durumu arasında davranışsal, nörofizyolojik ve nörokimyasal benzerlikler bulunmaktadır. Bu benzerliklerden ilki; UD yapılan insan ve hayvanlarda şizofreni hastalığındakine benzer belirtilerin görülmesidir (Orzeł-Gryglewska, 2010). Şöyle ki bir gecelik UD ile şizofreninin üç ana belirti kümesine ait (halüsinasyonlar, düşünce bozukluğu ve negatif belirtiler) subklinik psikoz belirtilerinin indüklendiği gösterilmiştir (Petrovsky ve ark., 2014). Yine kemirgenlerde uzun UD sonucunda saldırganlık, hiperaktivite, perseveratif davranışlar, irritabilite ve psikostimulanlara artmış yanıtılık gibi mani ve psikoz benzeri bazı davranışlar gözlenmektedir (Gessa ve ark., 1995; Orzeł-Gryglewska, 2010).

İkincisi; şizofreni ve UD'nun beyinde benzer işlevsel bağlantı anormalliklerine (Shao ve ark., 2013; Pergola ve ark., 2015) ve nörokimyasal anormalliklere yol açmasıdır (Longordo ve ark., 2009; Moghaddam ve Javitt, 2011). Şizofreni

patofizyolojisinde, çeşitli beyin bölgeleri [PFK (prefrontal korteks), talamus, striatum ve serebellum başta olmak üzere] ve bunların arasındaki bağlantılarda yapısal ve işlevsel bozukluklar olduğu vurgulanmaktadır. Çok sayıdaki çalışma şizofrenide talamus ile PFK arasında işlevsel bir anormallik olduğunu (Pergola ve ark., 2015), PFK ve talamusta glukoz metabolizmasında azalma olduğunu (Siegel ve ark., 1993; Hazlett ve ark., 2004) bildirmiştir. Diğer yandan UD'nun beyinde özellikle PFK'in işlevsel bağlantılarını etkilediği (Verweij ve ark., 2014), prefrontal ve parietal kortekste, talamusta ve striatumda glukoz metabolizmasının bozulduğu gösterilmiştir (Wu ve ark., 1991; Thomas ve ark., 2000; Thomas ve ark., 2003; Wu ve ark., 2006). Nörokimyasal olarak ise hem şizofreni hem UD'nda glutamaterjik ve GABAerjik (gamma-aminobütirik asit) düzensizliklerden bahsedilmektedir (Lewis ve ark., 2005; Bettendorff ve ark., 1996; Kamal, 2012).

Üçüncüsü; UD ile insan ve hayvanlarda akustik irkilmenin ÖUAI'nun bozulması yani şizofrenide olduğu gibi sensorimotor kapılamanın bozulmasıdır (Kumari ve ark., 2005; Liu ve ark., 2011). UD'nun insanda ve hayvanda ÖUAI bozması yani psikoz benzeri bir tablo oluşturması nedeniyle şizofreni modeli olarak kullanılması önerilmiştir (Frau ve ark., 2008).

Dördüncüsü; şizofrenide rolü olduğu varsayılan talamik retiküler çekirdeğin (TRN) NREM uykusu sırasında elektroensefalografi (EEG)'de görülen uyku içciklerinin üretildiği yer olması, ilaç kullanmayan şizofreni hastalarında ve birinci derece akrabalarında ve UD yapılan sağlıklı kişilerde uyku içciklerinin sayı ve yoğunluğunda azalmanın gösterilmiş olmasıdır (Knoblauch ve ark., 2003; Wamsley ve ark., 2013; Manoach ve ark., 2014).

Tüm bu nedenlerle UD'nun beyinde tıpkı şizofrenideki gibi işlevsel bozukluklara yol açması UD'nun şizofreni modeli gibi kullanılabileceğine işaret etmektedir. Diğer yandan son yıllarda şizofreni patofizyolojisinde çok vurgulanan bir yapı olan TRN uyku içciklerinin kaynaklandığı, GABAerjik nöronlardan oluşan ve talamusa gelen duyuşal uyarıların kortekse ulaşmasını kontrol eden bir çekirdektir

(Pinault, 2004). Yani TRN duysal kapılamada rolü olan, kendisine projekte olan talamokortikal nöronlar üzerine inhibisyon sağlayarak kortekse aşırı uyarı gitmesini engelleyen bir çekirdektir. Bu çekirdek aynı zamanda uyku sırasında uyku içiği denilen 12-15 Hz frekansında ritmik osilasyonların da kaynaklandığı beyin bölgesidir (Steriade, 1994). İlaç kullanan şizofreni hastalarında GABAerjik nöronlara etki eden bir ilaç olan eszopiklon ile uyku içiklerinin sayısının arttığı bildirilmiştir (Wamsley ve ark., 2013).

Bütün bu bilgiler ışığında, bu çalışmada; GABAerjik bir ilaç olan SVA'nın UD ile bozulduğu bilinen sensorimotor kapılama üzerine olan etkisi değerlendirilmektedir. 72 saat boyunca uyku kısıtlaması yapılmış Wistar erkek sıçanlarda ÖUAİ, lokomotor aktivite, ağırlık değişimi ölçülmüş ve farklı dozlarda periton içi enjeksiyon olarak verilen SVA uygulamasının bahsedilen değişkenler üzerindeki etkisine bakılmıştır.

1.5. SODYUM VALPROAT

SVA geniş etki spektrumlu antiepileptik bir ajandır. İnsanda değişik epilepsi tiplerinde antiepileptik olarak etki göstermektedir. Valproat plasentadan geçer ve emziren annelere verildiğinde, anne sütünde çok düşük konsantrasyonda bulunur. Oral uygulama sonrasındaki biyoyararlılığının %100'e yakın olduğu görülmüştür. Dağılım hacmi esas olarak kanla ve hareketli hücre dışı sıvılarla sınırlıdır. Yarılanma ömrü yaklaşık 15-17 saattir. Metabolize olduktan sonra esas olarak idrarla atılır. Serebrospinal sıvıdaki konsantrasyonu serbest plazma konsantrasyonuna yakındır. Oral uygulama sonrasında hızla absorbe olur ve sabit plazma yoğunluğuna 3-4 günde ulaşılır. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır; proteinlere bağlanma doza bağlı ve doyurulabilir özelliktedir (Stahl, 2012).

1.5.1. Etki Mekanizması

Bütün antikonvulzanlar gibi SVA'nın da esas etki mekanizmasının ne olduğu konusunda bir belirsizlik bulunmaktadır. Yine de diğerlerine göre SVA'nın etki mekanizması hakkında daha fazla bilgi vardır; voltaja duyarlı sodyum kanalları üzerinde etki göstermekte olasılıkla da GABA'nın inhibitör etkisini attırmaktadır (Stahl, 2012). SVA'nın voltaja duyarlı kalsiyum kanalları gibi başka iyon kanalları ile de etkileştiği ve dolaylı bir şekilde glutamatın etkilerini bloke ettiği düşünülmektedir. Valproatın antimanik etkilerinin, nöronlarda GABA etkisini arttırması ile ilişkili olduğu da düşünülmektedir. Bunu GABA geri alımını inhibe ederek ve GABA salıverilmesini arttırarak, GABA metabolizması ile GABA-t (GABA transaminaz) aracılı bir etkileşime girerek yapmaktadır (Stahl, 2012).

Etki mekanizması ile ilgili diğer bir varsayım da antimanik etkileri ile ilişkili olarak sinyal transdüksiyon sistemlerine çoklu aşağı akım etkileri olduğudur. SVA, glukojen sentetaz kinaz 3'ü, fosfokinaz C'yi ve miristol alanından zengin C kinaz substratını inhibe eder (Stahl, 2012). Buna ek olarak nöron korumayı teşvik eder (Stahl, 2012). Uzun süreli nöroplastisiteyi sağlayan hücreler arası sinyali düzenleyen kinaz, sitoprotektif protein, B hücreli lenfoma – lösemi 2 geni ve GAP43 (growth associated protein 43) gibi sinyalleri ise aktive eder (Stahl, 2012).

1.5. 2. Psikotik Bozukluklarda Kullanımı

Burton tarafından 1881-1882 yılları arasında sentezlenen SVA'nın antikonvülzan etkileri ilk olarak Meunier tarafından 1963 yılında keşfedilmiştir (McElroy ve ark., 2000). 1966 yılında Lambert ve arkadaşları tarafından duygudurum düzenleyici etkinliği ile ilgili ilk klinik çalışma yapılmıştır. İlk defa 1981 yılında DDD olarak kabul edilmesi Emrich ve arkadaşları tarafından gündeme getirilmiştir. Günümüze kadar elde edilmiş olan veriler, SVA'nın bipolar bozukluk dışındaki diğer psikiyatrik bozuklukların tedavisinde etkin bir şekilde kullanılabileceğini göstermektedir. Bugüne dek yapılan çalışma sonuçlarına bakacak olursak SVA özellikle tardiv diskinezi, dürtü kontrol bozukluğu, depresif bozukluk, şizoaffektif bozukluk, alkol ve madde kullanımı, kronik ağrı, hareket bozuklukları, kişilik

bozukluğu, yeme bozukluğu ve kognitif bozukluk (demans) gibi psikiyatrik durumlarda kullanılmaktadır (McElroy ve ark., 2000; Davis ve ark., 2000)

GABA'nın şizofreni nörokimyasında rol oynadığına dair hipotezler bulunmaktadır. Wassef ve arkadaşları, 1999 yılında GABA'nın şizofreni patofizyolojisinde oynayabileceği olası patofizyolojik mekanizmaları, aynı zamanda SVA'yı içeren tedavi yaklaşımlarını özetledikleri bir gözden geçirme yazısı yayınlamışlardır. GABA'nın dopaminerjik nörotransmisyonu inhibe ettiği, psikotrop ilaçlara az yanıt veren hastalarda hasarlı olduğundan şüphelenilen mezofrontokortikal yollarda etkili olarak hipofrontaliteyi azaltabildiği düşünülmektedir. 1980 yılında Gundurewa ve arkadaşlarının ortaklaşa yaptığı bir çalışmada, yatarak tedavi gören 10 şizofreni hastasının 7 tanesine 20 gün boyunca SVA verilmiştir. Deney sonucunda yapılan değerlendirme, paranoya ve halusasyonların şiddetinde azalma olduğunu göstermiştir. 1989 yılında Wassef ve arkadaşları, yayınlamış oldukları vaka serisinde nöroleptik tedaviye yanıt vermeyen üç şizofreni hastasının tedavilerine SVA eklendikten sonra iyi düzeyde klinik yanıt aldıklarını ve ilacın hem pozitif hem de negatif belirtilere iyi geldiğini bildirmişlerdir. Kanda ve arkadaşları 1994 yılında yürüttükleri retrospektif bir analizde, değişik psikiyatrik tanılar alan 55 hastada klozapin ve SVA kombinasyonunun güvenilir bir şekilde kullanılabileceği bildirilmiştir. 1987 yılında Fisk ve York'un beraber yapmış olduğu, çoğunluğu kronik şizofreni tanısı konulmuş 47 kronik psikotik hasta ile yapılan çift-kör çalışmada hastaların standart antipsikotik tedavilerine SVA eklenmiş ve 22 hastada psikotik belirtiler ve tardiv diskinezi belirtilerinde belirgin azalma saptandığı belirtilmiştir. Dose ve arkadaşları 1998 yılında yürüttükleri bir çalışmada, psikotik belirtilerde düzleme gözlemlememiş olmalarına rağmen, hastaların daha düşük dozlarda sedatif ilaçlara gereksinim gösterdiklerini ve hostilete düzeylerinde belirgin oranlarda azalma oluştuğunu bildirmişlerdir (Stahl, 2012). Bu çalışmalardan elde edilen verilerin ışığı altında şizofrenide SVA kullanımı kabul görmüş ve özellikle afektif ve davranışsal belirtilerin kontrolünde tercih edilmiştir.

1.5.3. Yan Etkileri

SVA'nın sa dökülmesi, kilo alımı ve sedasyon gibi hasta tarafından istenmeyen yan etkileri bulunmaktadır. Kilo alımı, metabolik komplikasyonlar, amenore ve çocuk doğurma potansiyeli olan bayanlarda polikistik overle ilgili sorunlar yaratabilmektedir. SVA kullanan birçok kadın hastada insülin rezistansı, menstrüel bozukluk, obezite, polikistik over, hiperandrojenizm gibi yan etkiler görülmektedir (Stahl, 2012).

2. YÖNTEM

2.1. Deney Koşulları

Çalışmada 14-16 haftalık erkek Wistar albino sıçanlar kullanılmıştır. Hayvanlar deney boyunca uygun oda ısısında ($22\pm 2^{\circ}\text{C}$), %40-45 nemlilik derecesinde, 12 saatlik aydınlık/karanlık siklusunda (aydınlık 07:00-19:00 arasında), yeterli gıda ve suya erişimleri olacak şekilde barındırılmıştır. Ancak UD yapılan dönemde 72 saat boyunca su tankında barındırılmıştır. Çalışmanın başında ilk 3 gün araştırmacı tarafından günlük en az 5 dk. ellenmiştir. Dördüncü günde tüm hayvanlar 15dk. ÖUAİ testinin yapılacağı kutulara alıştırılmışlardır. Beşinci gün ise bazal değerlerini elde etmek amacıyla ÖUAİ testi yapılmıştır. Burada, uyarılara 20 birimden daha düşük irkilme cevabı veren sıçanlar sisteme uyum sağlamadığı düşünülerek deney dışı bırakılmıştır. Daha sonra diğer hayvanlar her grupta 8 tane (iki grupta ise 7 hayvan kullanılmıştır) olacak şekilde 8 gruba randomize edilmiştir. Bu işlemden sonra asıl deneylere başlanmıştır.

2.2. Deney Grupları

1. Kontrol salin grubu (n=8):

UD'nun ÖUAİ üzerine olan etkisini karşılaştırmak amacıyla kullanılan kontrol grubudur. Bu gruba 5 gün boyunca 2x1, 0,5 ml salin enjeksiyonu yapılmış, son enjeksiyonu takiben 30 dk sonra ÖUAİ testi ve LMA testi uygulanmıştır.

2. SVA 50 mg/kg/gün SVA (n=7):

Bu gruba 5 gün boyunca 2x1, 0,5 ml 50 mg/kg/gün SVA enjeksiyonu takiben 30 dk sonra ÖUAİ testi ve LMA testi uygulanmıştır.

3. SVA 100 mg/kg/gün SVA (n=8):

Bu gruba 5 gün boyunca 2x1, 0,5 ml 100 mg/kg/gün SVA enjeksiyonu yapılmış, son enjeksiyonu takiben ÖUAİ testi ve LMA testi uygulanmıştır.

4. SVA 200 mg/kg/gün SVA (n=7):

Bu gruba 5 gün 30 dk sonra boyunca 2x1, 0,5 ml 200 mg/kg/gün SVA enjeksiyonu yapılmış, son enjeksiyonu takiben 30 dk sonra ÖUAİ testi ve LMA testi uygulanmıştır.

5. UD salin grubu (n=8):

Bu gruptaki deneklere 5 gün boyunca 2x1, 0,5 ml salin enjeksiyonu uygulanmış, bu 5 günün son 72 saatinde ise modifiye multipl platform tekniği kullanılarak UD yapılmıştır. Son enjeksiyonu takiben 30 dk sonra ÖUAİ testi ve LMA testi uygulanmıştır.

6. UD SVA 50 mg/kg/gün grubu (n=8):

Bu gruptaki deneklere 5 gün boyunca 2x1, 0,5 ml SVA 50 mg/kg/gün enjeksiyonu uygulanmış, bu 5 günün son 72 saatinde ise modifiye multipl platform tekniği kullanılarak UD yapılmıştır. Son enjeksiyonu takiben 30 dk sonra ÖUAİ testi ve LMA testi uygulanmıştır.

7. UD SVA 100 mg/kg/gün grubu (n=8):

Bu gruptaki deneklere 5 gün boyunca 2x1, 0,5 ml SVA 100 mg/kg/gün enjeksiyonu uygulanmış, bu 5 günün son 72 saatinde ise modifiye multipl platform tekniği kullanılarak UD yapılmıştır. Son enjeksiyonu takiben 30 dk sonra ÖUAİ testi ve LMA testi uygulanmıştır.

8. UD SVA 200 mg/kg/gün grubu (n=8):

Bu gruptaki deneklere 5 gün boyunca 2x1, 0,5 ml SVA 200 mg/kg/gün enjeksiyonu uygulanmış, bu 5 günün son 72 saatinde ise modifiye multipl platform tekniği kullanılarak UD yapılmıştır. Son enjeksiyonu takiben 30 dk sonra ÖUAİ testi ve LMA testi uygulanmıştır.

2.3. Kullanılan Ölçüm Araçları

2.3.1. ÖUAİ Testi

ÖUAİ için kullanılan cihaz dört adet ses yalıtımlı kafes, hareket algılayıcı sistemler üzerine yerleştirilmiş özel sıçan kafesleri ve geniş ses aralığına sahip hoparlörlerden ve bir bilgisayardan oluşmaktadır. Cihazda hareket algılayıcılar ivmelenme ölçerlerden oluşmuştur. İvmeölçerler irkilmeyi hızlanma olarak kaydeder, veri olarak maksimum hızlanma ve eğri altında kalan alanı temsil eden sayısal bir sonuç verir. İvme ölçümünün hassasiyeti oldukça fazladır. Cihaz geniş bir frekans aralığında ses üretir. İstenilen şiddette, sürekli sabit bir fon gürültüsü de üretebilmektedir. Uyarın verilmesi ve irkilme refleksinin ölçüm basamakları tamamen bilgisayar yazılımı tarafından kontrol edilmektedir. Tüm prodesür şu şekildedir: ÖUAİ testinden önce 3 gün günlük 5 dk hayvanlar araştırmacı tarafından tutulur (handling). Ertesi gün 15 dakikalık ÖUAİ Habitüasyon Testi uygulanır (deneye hazırlık kısmında ayrıntıları mevcut). Sonraki gün asıl test 5 dk alıştırma ile başlar (hiçbir uyarı verilmez). Sesli uyarılar beş adet 120 dB şiddetinde irkilme uyarısı ile başlar. Sonrasında uyarın blokları sekiz kere arka arkaya tekrarlanır. Bu blokların her birinde, sıralaması her denemede gelişigüzel değişecek olan beş farklı sesli uyarın, gelişigüzel aralıklarla (10-30 sn arasında değişen) uygulanmaktadır. Bunlar:

- I) 40 ms süreli 120 desibel (dB) şiddetinde sesli uyarı,
- II) 20 ms süreli bazal+4 dB şiddetinde bir ön uyarıdan 100 ms sonra 40 ms süreli 120 dB şiddetinde sesli uyarı,
- III) 20 ms süreli bazal+8 dB şiddetinde bir ön uyarıdan 100 ms sonra 40 ms süreli 120 dB şiddetinde sesli uyarı,
- IV) 20 ms süreli bazal+16 dB şiddetinde bir ön uyarıdan 100 ms sonra 40 ms süreli 120 dB şiddetinde sesli uyarı
- V) Sadece arka-alan sesi (bu uyarın sıçanın kafes içindeki hareketlerinden doğan cevapların kontrol edilmesi içindir).

Son olarak ölçümün başında verilen 5 adet irkilme uyarısı yine gelişigüzel aralıklarla (10-30 sn) uygulanır ve irkilme yanıtı değerlendirilir. Bu protokol yaklaşık olarak 20 dakika sürmektedir.

Denemelerin sonunda, üç farklı ön uyarın şiddetinin her biri için irkilme şiddetindeki yüzde azalma “ön uyarın şiddetine bağı ÖUAİ” (%ÖUŞB-ÖUAİ) olarak adlandırılır ve her bir ön uyarın şiddeti (bazal+4, bazal+8 ve bazal+16 dB) için şu formülle hesaplanır:

$$(\%ÖUŞB-ÖUAİ) = 100 - \left[\frac{\text{Ön Uyaranlı Denemelerdeki İrkilme Şiddetinin Ortalaması}}{\text{Ön Uyaransız Denemelerdeki İrkilme Şiddetinin Ort.}} \right] \times 100$$

Sistem her seferinde üç hayvanın aynı anda test edilmesine olanak sağlamaktadır. Her deneyden sonra tüm kutular alkolle temizlenmiş ve bir sonraki denekler teste alınmıştır. ÖUAİ protokolü en erken 1 hafta arayla yapılabildiği için deney dizaynı buna uygun şekilde oluşturulmuş, bazal ve sonraki ÖUAİ ölçümleri arasında en az 1 haftalık ara olması sağlanmıştır.

2.3.2. Lokomotor Aktivite Testi

Rodentlerde en sık kullanılan yöntemlerden biri de LMA ölçümleridir. Deney hayvanının spontan aktivitesindeki değişiklikleri saptamak amacıyla kullanılan bir ölçüm tekniğidir. Kullanım amaçlarının başında ilaçların kas gevşetici, psikostimulan ve sedatif etkileri hakkında fikir edinebilmek ve bunun yanında denek hayvanlarının anksiyetesi ve agresivitesinin değerlendirilmesinin sağlanması gelmektedir (Bonetti ve ark., 1982; Uzbay ve ark., 1997). Günümüzde kullanılan bu modern ve hassas LMA ölçüm cihazları gözlemcinin belirli bir süre -tabanı eşit alanlı karelere bölünmüş kutularda deney hayvanının- kareler üzerindeki yer değiştirmesini sayarak birim zamandaki lokomotor aktivitenin ölçüldüğü eski sistemi baz almaktadır. Şimdilerde kullanılan sistem her bir kenarında üzerinde kızılötesi ışık kaynakları içeren kare şeklinde bir dörtgenden ibaret bulunmaktadır. Dörtgenin içine kare şeklinde (pleksiglas) bir kafes yerleştirilir. Kafesin içindeki hayvan bir hareket yaptığında karşılıklı bulunan

kızılötesi sensörler birbirleri arasındaki iletişimi keser ve deneğin yaptığı hareketin şekline göre cihaza bağlı bir kaydediciye veriyi yollar ve veriler kaydedici tarafından kaydedilirler.

Horizontal hareket: deney hayvanının dikilme ve yer değiştirme hareketi yapmaksızın olduğu yerde yapmış olduğu hareketlere verilen isimdir. Vertikal hareket: bantlar üzerindeki vertikal sensörler yardımıyla algılanan dikilme hareketidir. Ambulatuvar hareket: deney hayvanının kafes içinde vertikal hareket haricinde yaptığı her türlü gezinme hareketine verilen isimdir.

Horizontal ve vertikal aktiviteler deney hayvanının agresivitesi ve stereotipik hareketleri hakkında fikir verici özelliğe sahiptir. Her üç aktivitenin her biri ayrı ayrı değerlendirilebileceği gibi üç aktivitenin toplamı da total lokomotor aktivite olarak ifade edilebilir.

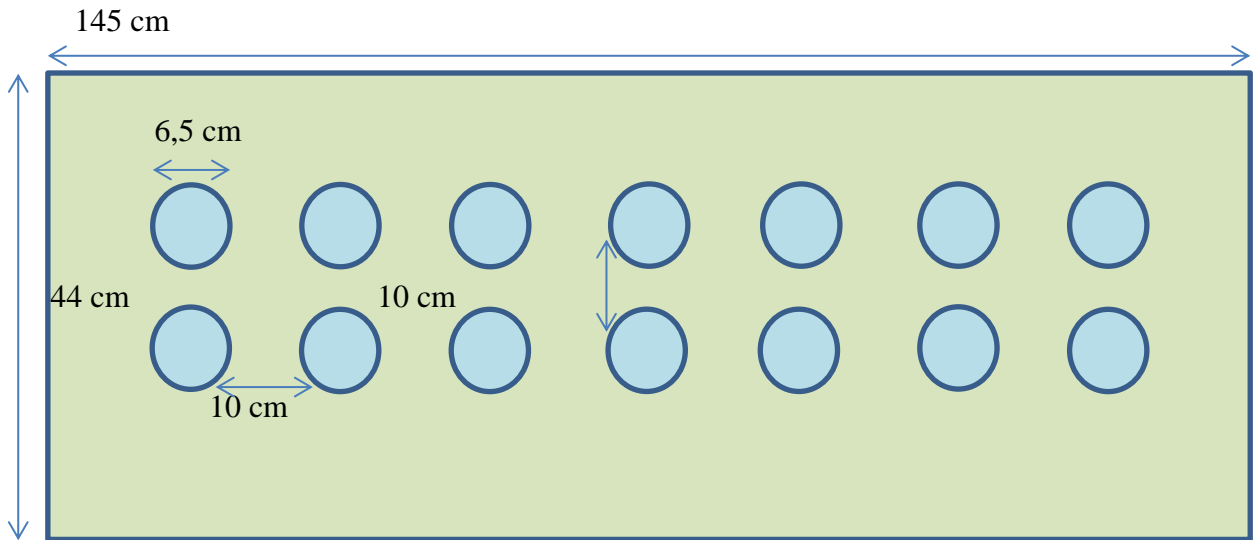
Gün içindeki LMA deney hayvanlarında farklılık göstermektedir. Bu nedenle birden fazla grupta yapılacak çalışmalarda aktivite ölçümlerinin günün hep aynı saatlerinde yapılması ve paralel kontrol grubunun bulunması oldukça önem arz etmektedir. Bu nedenle deneyler, sabahtan öğlene kadarki zaman diliminde gerçekleştirilmiştir.

2.3.3. Modifiye Multiple Platform Tekniği

Bu teknik UD çalışmalarında sıkça kullanılan popüler bir tekniktir. Bu tekniğin UD yapması; içi su dolu bir tanka yerleştirilmiş küçük platformlar üzerinde durmaya zorlanan sıçanların REM uykusuna girince kaslarının tonus kaybederek kuyruklarının suya değmesi ve bu şekilde REM uykusundan uyanmaları sürecine dayanmaktadır. Temelde uykunun REM evresine özgül bir UD yaptığı bildirilmekle birlikte yapılan çalışmalarda %40'lara varan oranda NREM evresini de engellediği ifade edilmektedir (Machado ve ark., 2004). Bu tekniğin hayvanlarda anksiyete oluşturduğunun anlaşılması üzerine, aynı kafeste yaşayan hayvanların birlikte test edilmesinin (Suchecki and Tufik, 2000) ve tank içine yerleştirilmiş çok sayıdaki platform sayesinde

platformlar arasında serbestçe dolaşmalarının bu anksiyeteyi azalttığı öne sürülmektedir. (Alkadhi ve ark., 2013). Böylece hayvanların birlikte ve dolaşarak test edilmelerine olanak verecek şekilde teknik modifiye edilmiştir. Literatürde değişik çalışmalarda değişik ebatlarda kullanılan su tankları vardır (Wang ve ark., 2014; Rossi ve ark., 2014). Bu çalışmada aşağıdaki boyutlardaki bu modifiye düzenek kullanılmıştır.

Uzunluğu 145 cm, eni 44 cm ve yüksekliği 45 cm olan pleksiglas bir su tankının içine, 6.5 cm çapında ve 16 cm yüksekliğinde 14 adet platform birbirlerinden 10 cm uzaklıkta olacak şekilde yerleştirilmiştir. Su tankı platformların 1 cm altına gelecek kadar yani tabandan 15 cm yüksekliğe kadar suyla doldurulmuştur. Suyun sıcaklığının $23\pm 1^{\circ}\text{C}$ arasında olması sağlanacak ve deney boyunca tanktaki su 72 saatte bir değiştirilerek temiz kalması sağlanmıştır. Tankın üzerine su ve gıdaya kafeslerindeki gibi erişimi sağlayan ızgaralar kapatılmıştır. Aynı anda 8 sıçan birlikte test edileceği için boş kalan diğer platformlar hayvanların serbestçe diğer platformlara geçebilmesine, böylece hareketsizlikten kaynaklanacak anksiyetenin azalmasına olanak sağlamaktadır. Aynı zamanda aynı kafeste kalan sıçanların birlikte test edilmesi de hayvanların izolasyondan kaynaklanacak anksiyetelerini minimuma çekmiştir. Su tankının üstten görüntüsü kabaca şu şekildedir (Şekil 1).



Şekil 1: Modifiye Multipl Platform Tekniği'nde kullanılacak su tankının üstten görünüşü.

2.4. Kullanılan İlaç

SVA'nın insanda parenteral yolla uygulanabilecek olan formu Sanofi Aventis firması tarafından Depakin 400 mg/4 ml iv (intravenöz) jenerik adıyla satılmaktadır. Her bir flakonda 400 mg SVA bulunmaktadır. Bu madde deney hayvanlarında i.p. yolla kullanılabilir (Tepe ve ark., 2015). Bu nedenle bu çalışmada da belirtilen ilaç ip yolla, deneylerde etkin olduğu bulunan doz/dozlar 0,5 ml salinde çözülerek kullanılmıştır.

2.5. İstatistiksel Yöntem

Bu tez çalışmasının istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 21.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. %ÖUAİ verilerinin analizinde Karışık Ölçümler için İki Faktörlü ANOVA yöntemi kullanılmıştır. Bu analizde grup- içi faktör zaman (3 kademeli), gruplar-arası faktör ise deney grupları (2 grup) olarak kabul edilmiştir. Mauchy'nin Küresellik Testi sonucu $p > ,05$ ise küresellik varsayımının sağlandığı kabul edilmiştir. Mauchy testi sonucu anlamlı ise grup- içi etkiler testi tablosunda Greenhouse-Geisser düzeltmesi sonucuna bakılmıştır. Temel etkilerin anlamlı çıkması durumunda hangi ölçümler arasında anlamlı fark olduğunu belirlemek için bu ölçümlere ait temel etkiler, güven aralığı düzeltmesi için Bonferroni ayarlaması kullanılarak karşılaştırılmıştır. Diğer verilerin analizinde iki bağımsız grubun ortalamalarını karşılaştırmak için anlamlılık değeri $p < ,05$ olacak şekilde Bağımsız Gruplar için T-Testi kullanılmıştır. Verilerin ortalamalarını ikiden fazla grup arasında karşılaştırmak için ise anlamlılık değeri $p < ,05$ olacak şekilde Tek Yönlü Varyans Analizi ve posthoc test olarak da Tukey kullanılmıştır.

3. BULGULAR

3.1. Grupların Randomizasyonu

Çalışmanın başında denekler bazal ortalama %ÖUAİ değerlerine göre randomize olarak gruplara dağıtılmıştır. Yapılan Tek Yönlü Varyans Analizi'ne göre bazal ortalama %ÖUAİ değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur ($F=,113$, $p=,997>,05$) (Tablo 5).

Gruplar	N	Bazal Ortalama % ÖUAİ değerleri	Standart Sapma	F	Sig.
Kontrol salin	8	50,37	14,744	,113	,997
SVA50 mg/kg	7	52,14	15,720		
SVA100 mg/kg	8	49,25	15,125		
SVA200 mg/kg	7	52,14	10,318		
UD salin	8	50,00	13,866		
UD SVA50 mg/kg	8	52,87	13,410		
UD SVA100 mg/kg	8	54,25	13,188		
UD SVA200 mg/kg	8	52,75	16,104		
Toplam	62	51,71	13,454		

Tablo 5: Grupların bazal ortalama %ÖUAİ değerlerinin karşılaştırılması.

3.2. Uyku Deprivasyonu Yapılmayan Gruplarda Sodyum Valproat Uygulamasının Etkileri

UD yapılmayan grupların ortalama %ÖUAİ verileri, Karışık Ölçümler için İki Faktörlü ANOVA kullanılarak birbiri ile karşılaştırılmıştır (Tablo 6). Buna göre grup farkı dikkate alınmadan %ÖUAİ ölçümleri ortalamaları arasında anlamlı fark vardır

(F=71,371 P=,000<,05). Bu farkı yaratan 74dB ile 86 dB'deki %ÖUAİ değerleri ortalamaları arasındaki fark (P=,000<,05), 74dB ile 78 dB'deki %ÖUAİ değerleri ortalamaları arasındaki fark (P=,000<,05) ve 78 dB ile 86 dB'deki %ÖUAİ değerleri ortalamaları arasındaki farktır (P=,000<,05) (Tablo 7). %ÖUAİ ölçümleri ve grup ile birlikte değerlendirildiğinde ortalamalar arasında bir görülmemiştir yani %ÖUAİ ölçümleri ve grup etkileşim göstermemektedir (F=,900, P=,471>,05). %ÖUAİ ölçümleri ortalamaları bakımından gruplar arasında anlamlı fark yoktur (F=,630, P=,602>,05).

Kaynak		Ortalamanın Karesi	F	Sig.
%ÖUAİ	Greenhouse-Geisser	7130,188	71,371	,000*
%ÖUAİ x gruplar	Greenhouse-Geisser	89,942	,900	,471
Gruplar		242,842	,630	,602

Tablo 6: Sodyum valproatın ÖUAİ üzerine etkisi (*p<,05).

(I) %ÖUAİ	(J) %ÖUAİ	Ortalama Fark (I-J)	Sig.
74Db	78 dB	-16,872	,000*
	86 dB	-23,992	,000*
78 dB	74dB	16,872	,000*
	86 dB	-7,121	,000*
86 dB	74dB	23,992	,000*
	78 dB	7,121	,000*

Tablo 7: Sodyum valproatın %ÖUAİ değerleri üzerine etkisi (*p<,05).

SVA'nın irkilme ve LMA ortalamaları üzerine etkisini görmek için yapılan Tek Yönlü ANOVA sonuçlarına göre gruplar arasında irkilme değerleri ortalamaları açısından anlamlı fark yoktur (F=1,496, P=,239>,05) ve LMA açısından yine gruplar arasında anlamlı fark yoktur (F=2,103, P=,124>,05) (Tablo 8).

	Ortalamanın Karesi	F	Sig
İrkilme	4989,099	1,496	,239
Lokomotor aktivite (cm)	91557,837	2,103	,124

Tablo 8: Sodyum valproatın diğer parametreler üzerine etkisi.

3.3. Uyku Deprivasyonunun Etkileri

UD etkisini görmek için kontrol salin ile UD salin gruplarının ortalama %ÖUAİ verileri, Karışık Ölçümler için İki Faktörlü ANOVA kullanılarak karşılaştırılmıştır (Tablo 9). Grup farkı dikkate alınmadığında %ÖUAİ ölçümleri ortalamaları arasında anlamlı fark vardır ($F= 32,358$, $P=,000<,05$). Bu farkı yaratan 74dB ile 86 dB'deki %ÖUAİ değerleri ortalamaları arasındaki fark ($P=,000<,05$), 74dB ile 78 dB'deki %ÖUAİ değerleri ortalamaları arasındaki fark ($P=,006<,05$), 78 dB ile 86 dB'deki %ÖUAİ değerleri ortalamaları arasındaki farktır ($P=,002<,05$) (Tablo 10). %ÖUAİ ölçümleri ve grup birlikte ise ortalama da herhangi bir fark yaratmamıştır yani %ÖUAİ ölçümleri ve grup etkileşim göstermemektedir ($F=1,678$, $P=,206>,05$). %ÖUAİ ölçümleri ortalamaları açısından ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmaktadır ($F=5,186$, $P=,039<,05$). Bu farkın kaynağını bulmak için iki grup, 74 dB, 78 dB ve 86 dB'deki %ÖUAİ değerleri ortalamaları açısından Bağımsız Gruplar için T-Testi kullanılarak karşılaştırılmış ve gruplar arasında sadece 78 dB ön uyarı için %ÖUAİ değerleri açısından anlamlı fark görülmüştür. UD salin grubunda değer anlamlı olarak daha düşüktür ($P=,008<,05$) (Tablo 11) (Grafik 1).

Kaynak		Ortalamanın Karesi	F	Sig.
%ÖUAİ	Greenhouse-Geisser	3154,010	32,358	,000*
%ÖUAİ x gruplar	Greenhouse-Geisser	163,554	1,678	,206
Gruplar		4969,063	5,186	,039*

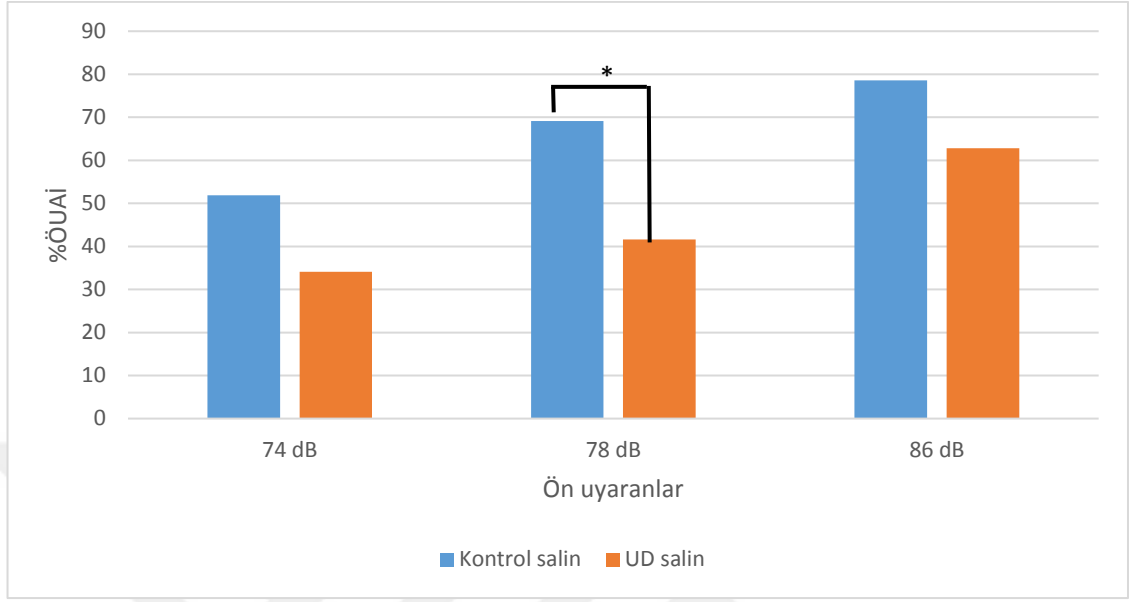
Tablo 9: Uyku deprivasyonunun ÖUAİ üzerine etkisi (* $p<,05$).

(I) %ÖUAİ	(J) %ÖUAİ	Ortalama Fark (I-J)	Sig.
74dB	78 dB	-12,394	,006*
	86 dB	-27,727	,000*
78 dB	74dB	12,394	,006*
	86 dB	-15,333	,002*
86 dB	74dB	27,727	,000*
	78 dB	15,333	,002*

Tablo 10: Uyku deprivasyonunun %ÖUAİ değerleri üzerine etkisi (*p<,05).

Ön uyarın	Gruplar	N	Ortalama	Standart Sapma	t	p
74dB	Kontrol salın	8	51,866	16,4017	1,792	,095
	UD salın	8	34,078	22,7942		
78 dB	Kontrol salın	8	69,143	11,7060	3,072	,008*
	UD salın	8	41,589	22,5094		
86 dB	Kontrol salın	8	78,551	10,5506	1,510	,153
	UD salın	8	62,846	27,4614		

Tablo 11: Kontrol salın ve UD salın grupları arasında farklı ön uyarılardaki %ÖUAİ değerlerinin karşılaştırması (*p<,05).

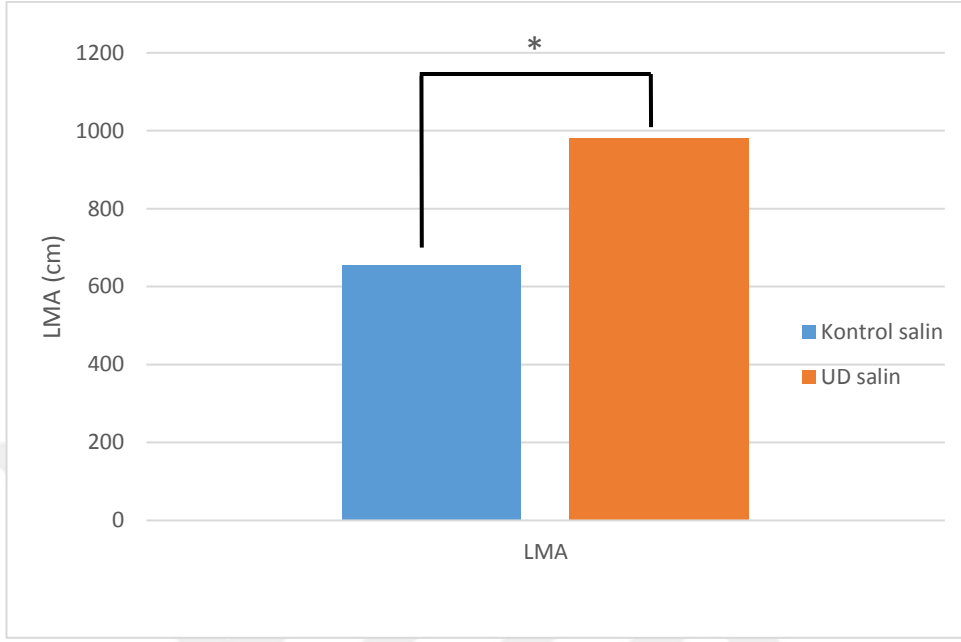


Grafik 1: Kontrol salin ve UD salin grupları arasında farklı ön uyarılardaki %ÖUAI değerlerinin karşılaştırması.

UD'nun irkilme ve LMA ortalamaları üzerine etkisini görmek için yapılan Bağımsız Gruplar için T-Testi sonuçlarına göre irkilme değerleri ortalamaları açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($t=,653$, $P=,524>,05$). LMA değerleri ise UD salin grubunda anlamlı olarak daha yüksektir ($t=-2,637$, $P=,020<,05$) (Tablo 12) (Grafik 2).

	Gruplar	N	Ortalama	Standart Sapma	t	p
İrkilme	Kontrol salin	8	78,650	17,5380	,653	,524
	UD salin	8	63,887	61,4495		
Lokomotor aktivite (cm)	Kontrol salin	8	656,266	303,3333	-2,637	,020*
	UD salin	8	982,176	173,6953		

Tablo 12: Uyku deprivasyonunun diğer parametreler üzerine etkisi (* $p<,05$).



Grafik 2: Kontrol salin ve UD salin grupları arasında lokomotor aktivite değerlerinin karşılaştırması.

3.4. Uyku Deprivasyonu Yapılan Gruplarda Sodyum Valproat Uygulamasının Etkileri

UD yapılan grupların ortalama %ÖUAİ verileri, Karışık Ölçümler için İki Faktörlü ANOVA kullanılarak birbiri ile karşılaştırılmıştır (Tablo 13). Buna göre grup farkı dikkate alınmadan %ÖUAİ ölçümleri ortalamaları arasında anlamlı fark vardır ($F=25,267$, $P=,000<,05$). Bu farkı yaratan 74dB ile 86 dB'deki %ÖUAİ değerleri ortalamaları arasındaki fark ($P=,000<,05$) ve 78 dB ile 86 dB'deki %ÖUAİ değerleri ortalamaları arasındaki farktır ($P=,000<,05$) (Tablo 14). %ÖUAİ ölçümleri ve grup birlikte değerlendirildiğinde ortalamalar arasında bir fark görülmemiştir yani %ÖUAİ ölçümleri ve grup etkileşim göstermemektedir ($F=,437$, $P=,842>,05$). %ÖUAİ ölçümleri ortalamaları bakımından gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($F=1,296$, $P=,295>,05$).

Kaynak		Ortalamanın Karesi	F	Sig.
%ÖUAİ	Greenhouse-Geisser	9393,930	25,267	,000*
%ÖUAİ x gruplar	Greenhouse-Geisser	162,347	,437	,842
Gruplar		2671,757	1,296	,295

Tablo 13: Uyku deprivasyonu sonrası sodyum valproatın ÖUAİ üzerine etkisi (*p<,05).

(I) %ÖUAİ	(J) %ÖUAİ	Ortalama Fark (I-J)	Sig.
74dB	78 dB	-9,609	,139
	86 dB	-32,470	,000*
78 dB	74dB	9,609	,139
	86 dB	-22,860	,000*
86 dB	74dB	32,470	,000*
	78 dB	22,860	,000*

Tablo 14: Uyku deprivasyonu sonrası sodyum valproatın %ÖUAİ değerleri üzerine etkisi (*p<,05).

UD sonrası SVA'ın irkilme ve LMA ortalamaları üzerine etkisini görmek için yapılan Tek Yönlü ANOVA sonuçlarına göre irkilme değerleri ortalamaları açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktur (F=2,818, P=,057>,05) ve LMA açısından yine gruplar arasında anlamlı fark yoktur (F=2,826, P=,057>,05) (Tablo 15).

	Ortalamanın Karesi	F	Sig
İrkilme	17368,784	2,818	,057
Lokomotor aktivite (cm)	117910,262	2,826	,057

Tablo 15: Uyku deprivasyonu sonrası sodyum valproatın diğer parametreler üzerine etkisi.

4. TARTIŞMA

Şizofreni hastalığının temel tedavisi antipsikotik ilaçlarla sağlanmakla birlikte mevcut antipsikotik ilaçlara DDD bir ilacın ya da ek bir diğer antipsikotiğin eklendiği polifarmasi uygulamaları oldukça sıktır. Şizofreni tedavisinde SVA kullanımını destekleyen verilerin az olması nedeniyle ilacın kullanımı endikasyon dışı olarak yapılmaktadır (Citrome ve ark., 2002). Buna rağmen SVA'nın şizofreni tedavisinin yapıldığı klinik pratikteki kullanımı oldukça yaygındır. Yapılan çalışmalarda SVA'nın şizofreni tedavisine eklenme sıklığı %15-50 arasında değişiyor görünmektedir (Horowitz ve ark., 2014). Şizofrenisi olan hastalarda SVA'nın kullanılma nedeni sıklıkla klasik tedaviye yanıt vermeyen hastalarda dürtü kontrolünü sağlamak ve agresyonu azaltmak olmaktadır. SVA'nın şizofreni hastalarında agresyonu azalttığına dair çalışmalar vardır. Örneğin SVA'nın risperidon ya da olanzapin alan şizofreni hastalarında agresyonu azalttığı gösterilmiştir (Citrome ve ark., 2004). Yine GABAerjik bir ilaç olarak SVA'nın, mezolimbik dopamin artışı ile karakterli olduğu düşünülen bir hastalık olan şizofrenide etkin olması dopaminerjik aktiviteyi azaltması ile ilişkilendirilmektedir (Wassef ve ark., 2000).

SVA'nın şizofreni hastalığında bu kadar sık kullanılıyor olması nedeniyle ilacın ÖUAİ üzerine olan etkisinin incelenmesi bu tez çalışmasının ana hedefini oluşturmaktadır. Diğer yandan elde edilen verilerin tam anlamıyla insana uyarlanması mümkün olmamakla birlikte çalışmada kullanılan ilaç dozlarının insandaki karşılığı hesaplanarak uygun dozların seçilmiş olduğu gösterilmiştir.

Genel olarak deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda kullanılan ilaç dozlarının insandaki karşılığını hesaplamak için belirli formüller kullanılmaktadır: İnsanda karşılık geldiği doz (mg/kg) = Hayvan dozu (mg/kg) x [Hayvan K m / İnsan K m] (Nair and Jacob, 2016). K m, düzeltme faktörü olup türün ortalama ağırlığını (kg) vücut yüzey alanına (m²) bölerek bulunmaktadır. 250 gr ağırlığında bir sıçan için K m 7 olarak, 60 kg ağırlığında bir insan için ise 37 olarak kabul edilmektedir (Nair ve Jacob, 2016).

Buna göre bu tez çalışmasında kullanılan SVA dozları sırasıyla 60 kg ağırlığındaki bir insanda 567 mg/gün, 1135 mg/gün, 2270 mg/gün dozlarına karşılık gelmektedir. SVA'nın insanda kullanılan dozlarının plazma düzeyine bakılarak olmakla birlikte sıklıkla 500-2500 mg arasında değişmektedir. Dolayısıyla bu çalışmada, SVA'nın insandaki klinik kullanımını büyük oranda yansıtacak şekilde geniş bir spektrum içerisinde incelendiği anlaşılmaktadır.

Bu tez çalışmasının ilk aşamasında SVA'nın kronik şekilde intraperitoneal yolla 50-100 ve 200 mg/kg/gün dozlarında uygulanmasının ÖUAİ ve LMA üzerine olan etkisi değerlendirilmiştir. Sonuçta uygulanan tüm dozların deney hayvanlarında ÖUAİ üzerine, irkilme üzerine ve LMA üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür. Bahsedilen sonuçların kliniğe yansımaları yapılacak olursa; bu çalışmada kullanılan SVA dozlarının insana denk gelen dozlarda, ÖUAİ'nun bozulmadığı hastalıklardaki kullanımının ÖUAİ üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığı ve sedasyon yapmadığı söylenebilir.

Çalışmanın ikinci aşamasında deney hayvanlarına 72 saat boyunca UD uygulanmış ve ÖUAİ'ni özellikle 78 dB'de bozduğu gösterilmiştir. Böylece uygulanan modelin psikoz modeli olarak kullanılmasının rasyonel olduğu kanıtlanmıştır. Aynı şekilde UD'nun deney hayvanlarında irkilme üzerine etkisinin olmadığı ancak LMA'yi artırdığı gösterilmiştir. Daha sonra UD uygulanan deney hayvanlarında SVA'nın kronik şekilde intraperitoneal yolla 50-100 ve 200 mg/kg/gün dozlarında uygulanmasının ÖUAİ ve LMA üzerine olan etkisi değerlendirilmiştir. Buna göre SVA'nın uygulanan dozlarının, UD ile bozulmuş olan ÖUAİ'ni iyileştirmediği, yine UD ile artan LMA'yi de değiştirmedeği görülmüştür. Yine bahsedilen sonuçların kliniğe yansımaları yapılacak olursa; bu çalışmada kullanılan SVA dozlarının insana denk gelen dozlarda, ÖUAİ'nun bozulduğu şizofreni gibi hastalıklardaki kullanımının bozuk olan ÖUAİ üzerine iyileştirici (ya da daha da bozucu) etkisinin olmadığı ve yine artmış olan motor aktivite üzerine bir etki (sedasyon ya da motor aktivitede artış) yapmadığı söylenebilir.

Yine bilindiği üzere birçok psikiyatrik hastalıkta özellikle de şizofrenide ÖUAİ bozulmaktadır. Bu bozulmayı geri çevirdiği gösterilen ilaçların ise antipsikotik potansiyeli olduğu kabul edilmektedir. Bununla birlikte, DDD'lerin ÖUAİ üzerine olan etki mekanizmaları hakkında çok az şey bilinmektedir. Umeda ve arkadaşlarının 2006 yılında yapmış olduğu bir çalışmada farelerde apomorfın ve MK-801 aracılığıyla bozulan ÖUAİ üzerine DDD'lerin etkileri araştırılmıştır. Buna göre SVA (30-300 mg/kg, i.p.), karbamazepin (3-30 mg/kg, i.p.) ve lityum karbonatın (10-100 mg/kg, p.o.) kendi başına ÖUAİ üzerine herhangi bir etkiye sahip olmadığı gösterilmiştir. Diğer yandan SVA, karbamazepin ve lityum karbonatın, apomorfinin (1 mg/kg, s.c.) neden olduğu ÖUAİ'daki bozulmayı tersine çevirdiği bildirilmiştir. SVA ve karbamazepin, dizosilpin (0.3 mg/kg, s.c.) tarafından bozulan ÖUAİ üzerine etkide bulunmamışken lityum karbonat dizosilpinin yol açtığı bozulmayı arttırmıştır. Bu sonuçlar SVA, karbamazepin ve lityum karbonatın dopaminerjik sistem aracılığıyla ÖUAİ'daki bozulmayı tersine çevirdiğini düşündürmektedir (Umeda ve ark., 2006).

Yapılan iki çalışmadan birinde ketamin veya amfetamin ile indüklenen ÖUAİ bozulması üzerine; fenitoin (30 mg/kg), valproat (100 mg/kg), karbamazepin (50 mg/kg) ve lityumun (85 mg/kg) etkisi 129SvPasIco ve C57BL/6J fareleri üzerinde değerlendirilmiştir (Ong ve ark., 2005). Diğer çalışmada ise ddY farelerinde apomorfın veya dizosilpinin neden olduğu ÖUAİ bozulması üzerine valproat, karbamazepin ve lityum karbonatın doza bağlı etkileri araştırılmıştır (Umeda ve ark., 2006). Bu çalışmaların ana bulguları valproat, karbamazepin ve lityum karbonatın, apomorfinin neden olduğu ÖUAİ bozulmasını tersine çevirdiği ve lityum karbonatın, dizosilpin kaynaklı ÖUAİ bozulmasını şiddetlendirdiği yönündedir. Buna ilaveten bu çalışmalarda valproat, karbamazepin ve lityum karbonat, ddY farelerinde normal ÖUAİ'ü ya da irkilme amplitüdünü tek başına değiştirmedeği sonucuna ulaşılmıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar valproatın (100 mg/kg), 129SvPasIco farelerinde amfetaminin neden olduğu ÖUAİ bozulması üzerine bir etkisinin olmadığını bildirmiştir (Ong ve ark., 2005). Tremolizzo ve arkadaşları (2005), B6C3Fe farelerindeki metionin kaynaklı

şizofreni modelinde valproatın (1.5 mmol/kg) ÖUAİ bozulmasını önlediğini bildirmiştir.

Bugüne kadar SVA'nın UD ile bozulan sensorimotor kapılama üzerine olan etkisi daha önce herhangi bir çalışmada değerlendirilmemiştir. İlacın etkisini değerlendiren çalışmalarda sıklıkla farmakolojik ajanlar kullanılarak ÖUAİ bozulmuş ve sonrasında SVA'nın bu bozulma üzerine olan etkisi incelenmiştir. UD doğrudan farmakolojik bir müdahale içermeden beyinde şizofreni benzeri bir tablo oluşturmaktadır. Daha önce de belirtildiği üzere bu tablo sadece davranışsal değil, kimyasal ve fizyolojik açılardan da şizofreni ile ortaklıklar taşımaktadır. SVA'nın UD ile tetiklenen ÖUAİ bozulması üzerine olan etkisinin değerlendirildiği bu çalışma literatürde ilktir.

Sonuç olarak, SVA normal deneklerde ÖUAİ'ü bozmamakta ve LMA'yi değiştirmemektedir. Yine ilaç, UD ile bozulmuş olan ÖUAİ üzerine herhangi bir iyileştirici potansiyel taşımıyor görünmektedir. Benzer şekilde UD ile artan LMA'yi de normalleştirmemektedir. Bu sonuçlar SVA'nın klinikte şizofreni tedavisinde kullanılmasının rasyonel olup olmadığına dair çalışmaya katkıda bulunabilir. Her ne kadar deney hayvanlarından elde edilen verilerin insana doğrudan projekte edilmesi doğru olmasa da bu çalışmanın sonuçları, SVA'nın şizofreni hastalarında sedasyon yapıcı etkisinin ve sensorimotor kapılama defektleri üzerine iyileştirici (ya da bozucu) etkisinin olmadığı şeklinde yorumlanabilir. Dolayısıyla SVA'nın şizofrenideki kullanımının rasyoneli afektif belirtilere yönelik olmasının ötesine geçmeyebilir.

Diğer yandan daha önce de belirtildiği üzere bu tez çalışmasının sınırlılıkları (çalışmanın insan değil de deney hayvanlarında yapılmış olması, ilacın etki mekanizmasını gösteren moleküler yöntemlerin kullanılmamış olması gibi) nedeniyle elde edilen verilerin doğrudan insana ve kliniğe aktarılması mümkün değildir. Yine de elde edilen veriler daha sonra yapılacak olan çalışmalar için katkı sağlayabilir.

5. KAYNAKLAR

Alkadhi, K., et al. 2013, "Neurobiological consequences of sleep deprivation." *Current neuropharmacology*, 11(3):231.

Amerikan Psikiyatri Birliği, Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Beşinci Baskı (DSM-V), Tanı Ölçütleri Başvuru Kitabı (Çev. ed.: E Köroğlu). Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2013.

Arnt, J., et al. 1988, "Relative dopamine D1 and D2 receptor affinity and efficacy determine whether dopamine agonists induce hyperactivity or oral stereotypy in rats." *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 62(3):121-130.

Bettendorff, L., Sallanon-Moulin, M., and Touret, M. 1996, "Paradoxical sleep deprivation increases the content of glutamate and glutamine in rat cerebral cortex." *Sleep*, 19(1):65-71.

Braff, D., et al. 1978, "Prestimulus effects on human startle reflex in normals and schizophrenics." *Psychophysiology*, 15:339-343.

Brody, S.A., Geyer, M.A. and Large, C.H. 2003, "Lamotrigine prevents ketamine but not amphetamine-induced deficits in prepulse inhibition in mice." *Psychopharmacology*, 169(3-4):240-246.

Bromet, E. 2002, "Understanding the Psychological and Societal Response of Individuals, Groups, Authorities." *Toxic Turmoil: Psychological and Societal Consequences of Ecological Disasters*, 39.

Butcher, J.N., Mineka, S. and Hooley, J.M., "Anormal Psikoloji." *Kaknüs Yayınları*, İstanbul, 2013.

Cadenhead, K.S., et al. 1999, "Prepulse inhibition and habituation of the startle response are stable neurobiological measures in a normal male population." *Biological Psychiatry*, 45(3):360-364.

Cadenhead, K.S., et al. 2002, "Neurobiological measures of schizotypal personality disorder: defining an inhibitory endophenotype?" *Am J Psychiatry*, 159:869-871.

Carlson, G.A., et al. 2002, "Age at onset, childhood psychopathology, and 2-year outcome in psychotic bipolar disorder." *American Journal of Psychiatry*, 159(2):307-309.

Citrome, L., et al. 2002, "Use of mood stabilizers among patients with schizophrenia, 1994-2001." *Psychiatr Serv* 53:1212.

Citrome, L., et al. 2004, "Adjunctive divalproex and hostility among patients with schizophrenia receiving olanzapine or risperidone." *Psychiatr Serv*. 55(3):290-4.

Coleman, M. and Gillberg, C. "Şizofreniler, Şizofrenik Bozukluklar Spektrumuna Biyolojik Yaklaşım". New York, Springer, 1996.

Çelik, E., vd. 2003, "Farelerde Nikotin ile Amfetamin Arasındaki Çapraz-Duyarlılışmanın İncelenmesi."

Çelik, T., vd. 1999, "Nitric oxide synthase inhibition blocks amphetamine-induced locomotor activity in mice." *Drug and alcohol dependence*, 56(2):109-113.

Davis, L.L. et al. 2000, "Comprehensive review of the psychiatric uses of valproate." *J Clin Psychopharmacol*, 20(Suppl 1):1-17

Docherty, N.M., et al. 2008, "Life events and high-trait reactivity together predict psychotic symptom increases in schizophrenia." *Schizophrenia Bulletin*, 35(3): 638-645.

Dogan, O. Vd., "Epidemiology of Psychiatric Disorders." 1995

Doğan O. "Psikiyatrik Epidemiyoloji." Sivas, Esform Ofset, 2011.

Doğan O. 2010, “Türkiye’de psikiyatrik epidemiyoloji alışmalarında özđün bir örneğ: Sivas’ta yapılan araştırmaların önemli bulguları.” Türkiye Psikiyatri Derneği Bülteni, 13(1):12-20.

Dohrenwend, B.P., et al. 1992, “Socioeconomic status and psychiatric disorders: the causation-selection issue.” Science (Washington), 255(5047): 946-952.

Dose, M., et al. 1998, “Combined treatment of schizophrenic psychoses with haloperidol and valproate.” Pharmacopsychiatry, 122-125.

Ellenbroek, B.A., Budde, S. and Cools, A.R. 1996, “Prepulse inhibition and latent inhibition: the role of dopamine in the medial prefrontal cortex.” Neuroscience, 75(2):535-542.

Emrich, H.M., et al. 1981, “Therapeutic effect of valproate in mania.” Am J Psychiatry, 138(2):256.

Frau, R., et al. 2008, “Sleep deprivation disrupts prepulse inhibition of the startle reflex: reversal by antipsychotic drugs.” The International Journal of Neuropsychopharmacology, 11(07):947-955.

Fisk, G.G. and York, S.M. 1987, “The effect of sodium valproate on tardive dyskinesia revisited.” Br J Psychiatry, 150:542-546.

Friis, T., Christensen, T.R. and Geriach, J. 1983, “Sodium valproate and biperiden in neuroleptic-induced akathisia, parkinsonizm and hyperkinesia: A double-blind, cross-over study with placebo.” Acta Psychiatr Scand, 67:178-187.

Gerrig, R. J., Zimbardo, P. G. and Sart, G. “Psikoloji ve yaşam: psikolojiye giriş.” Nobel, İstanbul, 2012.

Geyer, M.A., et al. 1990, “Startle response models of sensorimotor gating and habituation deficits in schizophrenia.” Brain research bulletin, 25(3):485-498.

Glassman, L.H., et al. (2007). "Child maltreatment, non-suicidal self-injury, and the mediating role of self-criticism." *Behaviour research and therapy*, 45(10):2483-2490.

Graham, F.K. 1975, "The more or less startling effects of weak prestimulation." *Psychophysiology*, 12(3):238-248.

Gunderewa, V.M., et al. 1980, "Effect of valproate in schizophrenic syndromes." *Drug Res*, 30:1212- 1213.

Hazlett, E.A., 2004, "Abnormal glucose metabolism in the mediodorsal nucleus of the thalamus in schizophrenia." *American Journal of Psychiatry*, 161(2):305-314.

Ho, B.C., Mola, C. and Andreasen, N.C. 2004, "Cerebellar dysfunction in neuroleptic naive schizophrenia patients: clinical, cognitive, and neuroanatomic correlates of cerebellar neurologic signs." *Biological psychiatry*, 55(12):1146-1153.

Ho, B.C., Black, D.W. and Andreasen, N.C. 2003, "Schizophrenia and other psychotic disorders." American Psychiatric Publishing, Arlington.

Hoffman, D.C. and Wise, R.A. 1992, "Locomotor-activating effects of the D 2 agonist bromocriptine show environment-specific sensitization following repeated injections." *Psychopharmacology*, 107(2):277-284.

Hooley, J.M. 2007, "Expressed emotion and relapse of psychopathology." *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 3:329-352.

Horowitz, E., et al. 2014, "Off-Label Use of Sodium Valproate for Schizophrenia." *Plos One*. 9(3):e92573.

Jablensky, A. and Sartorius, N. 1975, "Culture and schizophrenia." *Psychological medicine*, 5(2):113-124

Jackson, D.M., et al. 1995, "Time course of bromocriptine induced excitation in the rat: behavioural and biochemical studies." *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 351(2):146-155

Kamal, S.M. 2012, "Pharmacological modulation of brain levels of glutamate and GABA in rats exposed to total sleep deprivation." *International Journal of Nanomedicine*, 7:2583-2589

Kanda, J. C., et al. 1994, "Concurrent use of clozapine and valproate in affective and psychotic disorders." *J Clin Psychiatry*, 55(6):255-257.

Kaputlu, İ. ve Uzbay, İ.T. 1997, "L-NAME inhibits pentylenetetrazole and strychnine-induced seizures in mice." *Brain research*, 753(1):98-101.

Kayir, H. and Uzbay, I.T. 2002, "Investigation of a possible sensitization development to a challenge dose of ethanol after 2 weeks following the single injection in mice." *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 73(3):551-556.

Killcross, A.S. and Robbins, T.W. 1993, "Differential effects of intra-accumbens and systemic amphetamine on latent inhibition using an on-baseline, within-subject conditioned suppression paradigm." *Psychopharmacology*, 110(4), 479-489.

Kirik, D., Rosenblad, C. And Björklund, A. 1998, "Sıçanlarda intrastriatal 6-hidroksidopamin ile indüklenen nigrostriatal dopamin sisteminin kısmi lezyonlarını takiben davranışsal ve nörodejeneratif değişikliklerin karakterizasyonu." *Deneysel nöroloji*, 152 (2):259-277.

Kirik, D., Rosenblad, C. and Björklund, A. 1998, "Characterization of behavioral and neurodegenerative changes following partial lesions of the nigrostriatal dopamine system induced by intrastriatal 6-hydroxydopamine in the rat." *Experimental neurology*, 152(2):259-277.

Kumari, V., et al. 2005, "Reduced prepulse inhibition in unaffected siblings of schizophrenia patients." *Psychophysiology*, 42(5):588-594.

Kumari, V., et al. 2006, "Neural dysfunction and violence in schizophrenia: an fMRI investigation." *Schizophrenia research*, 84(1):144-164.

Kumari, V., Antonova, E. and Geyer, M.A. 2008, "Prepulse inhibition and "psychosis-proneness" in healthy individuals: an fMRI study." *European Psychiatry*, 23(4):274-280.

Knoblauch, V., et al. 2003, "Human sleep spindle characteristics after sleep deprivation." *Clinical neurophysiology*, 114(12):2258-2267.

Kuperberg, G.R., et al. 2003, "Şizofrenide serebral korteksin bölgesel olarak incelmesi." *Genel psikiyatri arşivleri*, 60 (9):878-888.

Lambert, P.A. and Venaud, G. 1987, "Use of valpromide in psychiatric therapeutics." *Encephale*, 13(6):367-373.

Levinson, D.F., et al. 1998, "Genome scan of schizophrenia." *American Journal of Psychiatry*, 155(6), 741-750.

Lewis, D.A., Hashimoto, T. and Volk, D.W. 2005, "Cortical inhibitory neurons and schizophrenia." *Nature Reviews Neuroscience*, 6(4), 312-324.

Li, L., et al. 2009, "Top-down modulation of prepulse inhibition of the startle reflex in humans and rats." *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 33(8):1157-1167.

Liu, Y.P., et al. 2011, "Tail-pinch stress and REM sleep deprivation differentially affect sensorimotor gating function in modafinil-treated rats." *Behavioural brain research*, 219(1), 98-104.

Longordo, F., Kopp, C. and Lüthi, A. 2009, "Consequences of sleep deprivation on neurotransmitter receptor expression and function." *European Journal of Neuroscience*, 29(9):1810-1819.

Machado, R.B., et al. 2004, "Sleep deprivation induced by the modified multiple platform technique: quantification of sleep loss and recovery." *Brain research*, 1004(1):45-51.

Majchrowicz, E. 1975, "Induction of physical dependence upon ethanol and the associated behavioral changes in rats." *Psychopharmacology*, 43(3):245-254.

Manoach, D.S., et al. 2014, "Sleep spindle deficits in antipsychotic-naïve early course schizophrenia and in non-psychotic first-degree relatives." *Frontiers in human neuroscience*, 8.

Martinez, M., et al. 1999, "Follow-up study on a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 6q." *American Journal of Medical Genetics Part A*, 88(4):337-343.

McElroy, S.L., Pope, H.G. and Keck, P.E. 2000. "Valproate." *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Sadock, J. B., Sadock, A. V. Eds., 2. Cilt, 7. Baský, s. 2289-2299.

Moghaddam, B. and Javitt, D. 2011, "From revolution to evolution: the glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment." *Neuropsychopharmacology*, 37(1):4-15.

Molloy, A.G. and Waddington, J.L. 1985, "Sniffing, rearing and locomotor responses to the D-1 dopamine agonist R-SK&F 38393 and to apomorphine: Differential interactions with the selective D-1 and D-2 antagonists SCH 23390 and metoclopramide." *European journal of pharmacology*, 108(3):305-308.

Muntaner, C., et al. 1998, "Social class, assets, organizational control and the prevalence of common groups of psychiatric disorders." *Social science & medicine*, 47(12):2043-2053.

Nair, A.B., and Jacob, S. 2016, "A simple practice guide for dose conversion between animals and human." *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, 7(2):27-31.

Nasrallah, H.A., et al. 2005, "Defining and measuring clinical effectiveness in the treatment of schizophrenia." *Psychiatric Services*, 56(3):273-282

Nasrallah, H.A. and Smeltzer, D.J., *Şizofreni: Güncel Tanı ve Tedavi Kitabı*. Astrazeneca, 2005.

Okay, İ.T., Kısa, C. Ve Dilbaz, N. 2002, "Psikiyatrik bozukluklarda valproat kullanımı." *Klinik Psikiyatri*, 5:33-41.

Ong, J. C., et al. 2005, "An investigation of the efficacy of mood stabilizers in rodent models of prepulse inhibition." *Journal of pharmacology and Experimental therapeutics*, 315(3), 1163-1171.

Orzeł-Gryglewska, J. 2010, "Consequences of sleep deprivation." *International journal of occupational medicine and environmental health*, 23(1):95-114.

Öztürk, M.O. ve Uluşahin, A., *Ruh sağlığı ve bozuklukları*. Nobel Tıp Kitapları, 2011.

Pergola, G., et al. 2015, "The Role of the Thalamus in Schizophrenia from a Neuroimaging Perspective." *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*.

Petrovsky, N., et al. 2014, "Sleep deprivation disrupts prepulse inhibition and induces psychosis-like symptoms in healthy humans." *The Journal of Neuroscience*, 34(27):9134-9140.

Pinault, D. 2004. "The thalamic reticular nucleus: structure, function and concept." *Brain Research Reviews*, 46(1):1-31

Polc, P., et al. 1982, " A three-state model of the benzodiazepine receptor explains the interactions between the benzodiazepine antagonist Ro 15-1788, benzodiazepine tranquilizers, β -carbolines, and phenobarbitone, *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*," 321(4):260-264.

Przewłocka, B., et al. 1996, "The effect of single and repeated morphine administration on the prodynorphin system activity in the nucleus accumbens and striatum of the rat," *Neuroscience*, 70(3):749-754.

Robins, L. N., et al. 1984, "Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites," *Archives of general psychiatry*, 41(10):949-958.

Rossi, V. C., et al. 2014, "Effects of sleep deprivation on different phases of memory in the rat: dissociation between contextual and tone fear conditioning tasks." *Frontiers in behavioral neuroscience*, 8.

Seal, M. L., et al. 2008, "Şizofrenide anormal beyaz cevher mikroyapısı: eksenel ve radyal difüzyivitenin voksel olarak analizi." *Şizofreni Araştırması*, 101 (1):106-110.

Shao, Y., et al. 2013, "Decreased thalamocortical functional connectivity after 36 hours of total sleep deprivation: evidence from resting state fMRI." *PloS one*, 8(10):e78830.

Shi, Y., et al. 2008, "A combined chemical and genetic approach for the generation of induced pluripotent stem cells." *Cell stem cell*, 2(6):525-528.

Siegel Jr, B. V., et al. 1993, "Activity in 70 Unmedicated Male Schizophrenic Patients." *Am J Psychiatry*, 1(50):1325.

Soygür, H. Ö. E. “Alptekin, K. Şizofreni ve yaşam kalitesi. Şizofreni ve diğer bozukluklar.” Eds. Soygür, H., Alptekin, K., Atbaşoğlu, E. C., Herken, H ., Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. Ankara, 2007.

SucHECKI, D., and Tufik, S., 2000, “Social stability attenuates the stress in the modified multiple platform method for paradoxical sleep deprivation in the rat.” *Physiology & behavior*, 68(3):309-316.

Stahl, S. M. “Stahl’ın Temel Psikofarmakolojisi” Ed. Uzbay, İ. T., İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul. 2012.

Steriade, M. 1994, “Sleep oscillations and their blockage by activating systems.” *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 19(5):354.

Swerdlow, N. R., et al. 1991, “Effects of spiperone, raclopride, SCH 23390 and clozapine on apomorphine inhibition of sensorimotor gating of the startle response in the rat.” *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 256(2):530-536.

Swerdlow, N. R., et al. 1994, “Assessing the validity of an animal model of deficient sensorimotor gating in schizophrenic patients.” *Arch Gen Psychiatry*, 51:139-154.

Swerdlow, N. R., et al. 1994, “Assessing the validity of an animal model of deficient sensorimotor gating in schizophrenic patients.” *Archives of general psychiatry*, 51(2):139-154.

Tandon, R., Keshavan, M. S. and Nasrallah, H. A. 2008, “Schizophrenia, “just the facts” what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology.” *Schizophrenia research*, 102(1):1-18.

Tepe, N., et al. 2015, "The thalamic reticular nucleus is activated by cortical spreading depression in freely moving rats: prevention by acute valproate administration." *European Journal of Neuroscience*, 41(1):120-128.

Thomas, M., et al. 2000, "Neural basis of alertness and cognitive performance impairments during sleepiness. I. Effects of 24 h of sleep deprivation on waking human regional brain activity." *Journal of sleep research*, 9(4):335-352.

Thomas, M., et al. 2003, "Neural basis of alertness and cognitive performance impairments during sleepiness: II. Effects of 48 and 72 h of sleep deprivation on waking human regional brain activity." *Thalamus Relat Syst.* 2:199 –229.

Tremolizzo, L., et al. 2005, "Valproate corrects the schizophrenia-like epigenetic behavioral modifications induced by methionine in mice", *Volume 57, Issue 5*, 500-509.

Umeda, K., et al. 2006, "Effects of mood stabilizers on the disruption of prepulse inhibition induced by apomorphine or dizocilpine in mice." *European journal of pharmacology*, 553(1):157-162.

Uzbay, I. T., et al. 1994, "Effects of bromocriptine and haloperidol on ethanol withdrawal syndrome in rats." *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 49(4):969-974.

Uzbay, I. T., et al. 2004, "Effects of fluoxetine on ethanol withdrawal syndrome in rats." *Journal of psychiatric research*, 38(4):445-450.

Uzbay, I. T., et al. 2004, "Effects of fluoxetine on ethanol withdrawal syndrome in rats." *Journal of psychiatric research*, 38(4):445-450.

Uzbay, I. T., et al. 1998, "Dopaminergic and serotonergic alterations in the rat brain during ethanol withdrawal: association with behavioral signs." *Drug and alcohol dependence*, 53(1):39-47.

Uzbay, I. T., Usanmaz, S. E. and Akarsu, E. S. 2000, "Effects of chronic ethanol administration on serotonin metabolism in the various regions of the rat brain." *Neurochemical research*, 25(2):257-262.

Uzbay, I. T., et al. 2000, "Effects of NMDA receptor blockers on cocaine-stimulated locomotor activity in mice." *Behavioural brain research*, 108(1):57-61.

Uzbay, I. T., et al. 2000, "Effects of agmatine on ethanol withdrawal syndrome in rats." *Behavioural brain research*, 107(1):153-159.

Uzbay, I. T., 2004, "Psikofarmakolojinin Temelleri ve Deneysel Araştırma Teknikleri." Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi, s.124.

Uzbay, İ. T., "Şizofreni araştırmalarında kullanılan deneysel hayvan modelleri. In: Şizofreni – I", Ceylan, M. E., Çetin, M. (eds.), Üçüncü Baskı, Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri A. Ş., İstanbul, 2005.

Uzbay, İ. T., "Psikiyatrik hastalıklar için deneysel hayvan modelleri." *Temel Psikofarmakoloji*, Yüksel, N., Soygür, H., Tural, Ü., Demet, M. M. (eds.), Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, Bilimsel Çalışma Birimleri Dizisi – No: 11, BAYT Ltd. Şti., Ankara, 2010.

Verweij, I. M., et al. 2014, "Sleep deprivation leads to a loss of functional connectivity in frontal brain regions." *BMC neuroscience*, 15(1):88.

Wadenberg, M. L. and Ahlenius, S. 1991, "Antipsychotic-like profile of combined treatment with raclopride and 8-OH-DPAT in the rat: enhancement of antipsychotic-like effects without catalepsy." *Journal of Neural Transmission/General Section JNT*, 83(1-2):43-53.

Wamsley, E. J., et al. 2013, "The effects of eszopiclone on sleep spindles and memory con-solidation in schizophrenia:a randomized placebo-controlled trial." *Sleep* 36:1369–1376.

Wang, L., et al. 2014, "Effects of Wen Dan Tang on insomnia-related anxiety and levels of the brain-gut peptide Ghrelin." *Neural regeneration research*, 9(2):205.

Wassef, A. A., et al. 1989, "Neurolepticvalproic acid combination in the treatment of psychotic symptoms: A three case report." *J Clin Psychopharmacol*, 9:45-47.

Wassef, A. A., et al. 1999, "Critical review of GABA-ergic drugs in the treatment of schizophrenia." *J Clin Psychopharmacol*, 19:222-232.

Wassef, A. A., et al. 2000, "Randomized, placebo-controlled pilot study of divalproex sodium in the treatment of acute exacerbations of chronic schizophrenia.", *J Clin Psychopharmacol*, 20(3):357-61.

Wilkinson, L. S., et al. 1994, "Social isolation in the rat produces developmentally specific deficits in prepulse inhibition of the acoustic startle response without disrupting latent inhibition." *Neuropsychopharmacology*, 10(1):61-72.

Wise, R. A. and Bozarth, M. A. 1987, "A psychomotor stimulant theory of addiction." *Psychological review*, 94(4):469.

Wise, R. A. and Hoffman, D. C. 1992, "Localization of drug reward mechanisms by intracranial injections." *Synapse*, 10(3):247-263.

Wu, J. C., et al. 1991, "The effect of sleep deprivation on cerebral glucose metabolic rate in normal humans assessed with positron emission tomography." *Sleep: Journal of Sleep Research & Sleep Medicine*.

Wu, J. C., et al. 2006, "Frontal lobe metabolic decreases with sleep deprivation not totally reversed by recovery sleep." *Neuropsychopharmacology* 31:2783–2792.



5. EK 1. ETİK KURUL KARARI

T.C.

Üsküdar Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (Ü.Ü- HADYEK)

Sayı: 2016-13

Konu: Ü.Ü-HADYEK

11. kurul toplantısı

23.06.2016

Sayın Dr. F.Duygu Kaya Yertutanol

“Sodyum Valproatın Sıçanlarda Uyku Deprivasyonu Sonrası Sensorimotor Kapılama Üzerine Etkisi” isimli projeniz Üniversitemiz Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır.

Prof.Dr. İsmail Tayfun Uzbay
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı

Prof.Dr. İsmail Tayfun UZBAY
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı
MDBF / Moleküler Biyoloji ve Genetik /
Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölüm Başkanı

Prof. Dr. Muhsin KONUK
MDBF / Moleküler Biyoloji ve Genetik (İngilizce)
/ Rektör Yrd.-Fen Bilimleri Enstitüsü Md., Sos.Bil. Ens. Md V

Burcu CEVRELI
Veteriner Hekim
Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi

Yrd. Doç.Dr. Emel Serdaroğlu Kaşıkçı
Biyokimya Uzmanı
MDBF / Moleküler Biyoloji ve Genetik

Yrd. Doç.Dr. İlknur Dursun
Öğretim Üyesi
SBF / Hemsirelik

(Katılmadı)

Fadime Canbolat
Uzman Farmakolog
SHMYO / Gıda Teknolojisi

Yelda İbadi
Araştırma Görevlisi
İTBF / Psikoloji (İngilizce)

Mustafa Alper
Sivil Toplum Örgütü Üyesi

Akif Güzöklü
Sivil Üye

6. EK 4. ÖZGEÇMİŞ

- **Kişisel Bilgiler:**
- **Adı Soyadı:** Muhammet TEKİN

Telefon: 506 761 64 71

E-posta: mmmtekin@gmail.com

Doğum Tarihi: 05 Ekim 1980

Eğitim durumu:

Derece	Alan	Üniversite	Yıl
Ön Lisans	Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Teknolojileri	Manisa Celal Bayar Üniversitesi	1999-2001
Lisans	Kamu Yönetimi	Anadolu Üniversitesi	2004-2010
Lisans	Sosyoloji	İstanbul Üniversitesi	2013- (devam ediyor)
Yüksek Lisans	Uygulamalı Psikoloji	Üsküdar Üniversitesi	2014- (devam ediyor)

Yüksek Lisans Tezi Başlığı: Sodyum Valproatın Sıçanlarda Uyku Deprivasyonu Sonrası Sensorimotor Kapılama Üzerine Etkisi (2017)

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. F. Duygu KAYA YERTUTANOL

- **Yabancı Dil (ler) ve düzeyi:**

İngilizce B1

- **İş deneyimi:**

TUBİTAK MAM Bitki Kimya Laboratuvarları, Staj, Mayıs 2000-Ekim 2000

Vivasan International Sağlık ve Güzellik, Eğitimci ve Ürün Danışmanı,
Temmuz 2003-Temmuz 2008.

Lokman Hekim Baharatçısı, İşletme Sahibi ve Yöneticisi, Ekim 2004-Ağustos
2008.

HAY Sağlık Merkezi, Staj- 2005-2006

Bilgi Paylaşım Merkezi, Eğitimci, Nisan 2005-Ekim 2013.

Jozette Furniture- Co Founder, Ürün ve Satış Sorumlusu, Temmuz 2011-
Temmuz 2014.

Bilimsel yayınlar ve çalışmalar

Projeler

Anatolia foundation, Kars ve Çıldır da Kadınlara Sosyal yararlılık projesi
<http://www.anatoliafoundation.org/basnda-biz.html>.

Lösev – Lösemili Çocukların annelerine 1 günlük moral eğitimi- 2013.

Grand Cevahir, Doğudaki okulların tamiri için sosyal yararlılık projesi-2012.