



T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**SIÇANLARDA AGMATİN VE POLİAMİN YOLAĞININ
ŞİZOFRENİDEKİ ROLÜNÜN AKUSTİK İRKİLME REFLEKSİNİN
ÖN UYARAN ARACILI İNHİBİSYONU YÖNTEMİ İLE
ARAŞTIRILMASI**

Ayşe ÖZÇETİN

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. İ. Tayfun UZBAY**

İSTANBUL – 2015

T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**SİÇANLARDA AGMATİN VE POLİAMİN YOLAĞININ
ŞİZOFRENİDEKİ ROLÜNÜN AKUSTİK İRKİLME REFLEKSİNİN
ÖN UYARAN ARACILI İNHİBİSYONU YÖNTEMİ İLE
ARAŞTIRILMASI**

Ayşe ÖZÇETİN

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. İ. Tayfun UZBAY**

TÜBİTAK SBAG - 110S344

İSTANBUL – 2015

EK 1. TEZ ONAY SAYFASI

ÜSKÜDARÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Nöro bilim Anabilim Dalı Nöro bilim Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından 05.06.2015 tarihinde yapılan sınavda Yüksek Lisans Tezi olarak oybirliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. İ. Tayfun UZBAY
Üsküdar Üniversitesi

Danışman: Prof. Dr. İ. Tayfun UZBAY
Üsküdar Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. İ. Tayfun UZBAY
Üsküdar Üniversitesi

Üye: Yard. Doç. Dr. Emel SERDAROĞLU KAŞIKÇI
Üsküdar Üniversitesi

Üye: Yard. Doç. Dr. Fatma Duygu KAYA YERTUTANOL
Üsküdar Üniversitesi

ONAY

Bu tez, yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun tarih vesayılı kararıyla kabul edilmiştir.

İmza

Prof. Dr. Şule GÖK
Enstitü Müdür Vekili

ÖZET

Zayıf ön uyarıcı ile irkilme refleksinin bozulması şizofreni ve şizofreni spektrum bozukluklarını deneysel olarak modelleyen ve günümüzde de kullanılan geçerli deneysel yöntemdir. Ön uyarıcı aracılı irkilme refleksi (ÖUAI) test sistemi dışarıdan gelen uyarıları algılayıp yanıtı dönüştüren filtre edici düzeneği yansıtmaktadır. Agmatin yeni bir beyin kimyasalıdır ve daha önce yüksek dozlarında ÖUAI'nu bozduğu bilinmektedir. Dolayısıyla agmatinin şizofreni patogenezinde önemli bir rolü olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca agmatinin metaboliti olan spermin ve spermidinin şizofreni hastalarının kan, beyin ve beyin omurilik sıvılarında (BOS), post-mortem çalışmalarda yüksek bulunmuş olması da bu görüşü desteklemektedir. Bizim çalışmamızda da temel amaç bu görüşün kapsamlı deneysel çalışmalarla desteklenmesidir. Bu amaçla poliamin yolağının ÖUAI'daki rolü sıçanlarda agmatin, D-arjinin, ornitin, spermin, spermidin, ketamin (NMDA reseptör antagonisti), klonidin (alfa 2 reseptör agonisti), idazoksan (alfa 2 reseptör antagonisti), apomorfın (dopaminerjik agonist) ve haloperidol (dopaminerjik antagonist) kullanılarak ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir. Elde edilen veriler agmatinin ÖUAI'nu bozucu etkileri olduğuna, alfa 2 (α_2) adrenerjik reseptörlerinin uyarımının ÖUAI ile ilişkilendirilebileceğine fakat agmatinin ÖUAI'na etkilerinin α_2 adrenerjik reseptörlerden ziyade N-metil-D-aspartat (NMDA) antagonizması ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Agmatin, Poliaminler, Ön uyarıcı aracılı inhibisyon, Şizofreni, Sıçan.

INVESTIGATION OF THE ROLE OF AGMATINE AND POLYAMINE PATHWAY IN SCHIZOPHRENIA BY ACOUSTIC STARTLE REFLEX OF PREPULSE INHIBITION IN RATS

ABSTRACT

Prepulse inhibition (PPI) of the acoustic startle reflex is an experimental pattern of schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders and which is most acceptable current experimental animal test system. PPI test system reflects the filter system that senses the exterior stimulus and converts it to response. Agmatine is a new neurotransmitter which was previously known to impair PPI in high doses. Accordingly agmatine is believed to have important role in schizophrenia pathogenesis. Moreover, spermine and spermidine the metabolites of agmatine, have been found to be high levels in blood, brain and cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia and post-mortem studies also support this view. The main purpose of our study was to support this opinion by further experimental studies. Therefore the role of polyamine pathway was comprehensively investigated in rats using several agents. We tested the effects of agmatine, D-arginine, ornithine, spermine, spermidine, ketamin (NMDA receptor antagonist), clonidine (α_2 receptor agonist), idazoxan (α_2 receptor antagonist), apomorphine (dopaminergic agonist) and haloperidole (dopaminergic antagonist) on PPI in rats. Our results suggested that agmatine has disrupting effects on PPI and stimulation of α_2 adrenergic receptor might be relevant for this effect. However our results indicate that agmatine induced disruption of PPI may be associated with NMDA antagonism rather than effects on α_2 adrenergic receptors.

Keywords: Agmatine, Polyamines, Prepulse inhibition of the acoustic startle reflex, Schizophrenia, Rat.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimin boyunca, bilgisi, deneyimi, hoşgörüsü ve sabrıyla bana yol gösteren ve her türlü desteği veren, bana bilimi daha çok sevdiren, bu süreçteki zorluklarla mücadele etmeyi öğreten çok değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. İ. Tayfun UZBAY'a;

Tezimin başlangıcından sonuna kadar her aşamasında benimle beraber laboratuarda çalışan, bana bildiği her şeyi öğreten, manevi olarak ta her zaman yanımda olan, yol gösteren sevgili Vet. Hek. Burcu ÇEVRELİ'ye;

Yüksek lisans eğitimim boyunca, bilgi ve tecrübelerini paylaşan bütün hocalarıma;

Laboratuar çalışmalarım boyunca her aşamada yardımcı olan NPFUAM laboratuar personeli Emre KARACA'ya;

Bu zor süreçte manevi desteğini esirgemeyen, iyi ve kötü her anımı paylaştığım sevgili arkadaşlarıma;

Doğdumundan beri elimi bırakmayan, beni emekleriyle bugüne getiren, yolumu aydınlatan, maddi, manevi hiç bir desteği esirgemeyen, beni sevgiyle büyüten, sahip olduğum her şeyi onlara borçlu olduğum ailem, canım annem ve canım babama,

Varlığıyla destek olan canım kardeşime;

Sonsuz sevgilerimi sunar, çok teşekkür ederim...

Ayşe ÖZÇETİN

EK 2. BEYAN FORMU

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.

Tarih

Adı Soyadı

İmza



İÇİNDEKİLER

EK 1. TEZ ONAY SAYFASI.....
TEŞEKKÜR	iii
EK 2. BEYAN FORMU.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Bir Toplumsal Sorun Olarak Şizofreni ve İlaçla Tedavisinin Tarihçesi.....	2
2.2. Poliaminler ve Agmatin.....	8
2.3. Nöroplastisite ve Şizofreni.....	11
2.4. Şizofreni Hayvan Modeli Olarak Akustik İrkilme Refleksinin Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyonu	13
2.5. Çalışmanın Rasyonelini Oluşturan Bilimsel Veriler	18
2.5.1. Agmatinin NMDA Reseptör Antagonistik Özelliği	18
2.5.2. Agmatin Metaboliti Poliaminlerin Şizofreni İle İlişkisi	18
2.5.3. Madde Bağımlılığı İle Şizofreni Arasındaki İlişki Üzerinden Agmatinin Şizofrenideki Olası Rolünün Değerlendirilmesi	19
2.5.4. Çalışmanın Rasyoneli	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. Deney Hayvanları ve Etik Koşullar	21
3.2. Laboratuvar.....	21
3.3. Kullanılan Kimyasallar ve Kullanılma Nedenleri	21
3.4. Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon Ölçümleri.....	23
3.5. Lokomotor Aktivite Ölçümleri	25
3.6. Sonuçların İstatistiksel Analizi	26

4. BULGULAR	26
4.1. Agmatinin ÖUAI Üzerine Etkileri	27
4.2. D-Argininin ÖUAI Üzerine Etkileri	28
4.3. Ornitinin ÖUAI Üzerine Etkileri	29
4.4. Agmatin Metabolizma Ürünleri Spermin ve Sperminin Etkilerinin	30
4.4.1. Sperminin ÖUAI Üzerine Etkileri	30
4.4.2. Spermidinin ÖUAI Üzerine Etkileri	31
4.5. Agmatinin NMDA, Alfa Adrenerjik ve Dopaminerjik Reseptörlerdeki Olası	32
4.5.1. Ketamin İle NMDA Reseptörler Üzerinden Agmatinin Etkilerinin	33
4.5.2. Klonidin Ve İdazoksan İle Alfa 2 Adrenerjik Reseptörler Üzerinden Agmatinin	34
4.5.3. Apomorfin İle Agmatin Kombinasyonunun Olası Dopaminerjik Etkilerinin	37
4.6. Çalışmada Kullanılan Bazı Antagonistlerin ve Agmatinin Lokomotor Aktivite	39
5. TARTIŞMA	41
5.1. Agmatinin ÖUAI Üzerine Etkileri	41
5.2. D-Arginin ve L-Ornitinin ÖUAI Üzerine Etkileri	42
5.3. Agmatin Metabolizma Ürünleri Spermin ve Spermidinin Etkilerinin	43
5.4. Agmatinin NMDA, Alfa Adrenerjik ve Dopaminerjik Reseptörlerdeki Olası	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	47
7. KAYNAKLAR	47
EK 3. ETİK KURUL KARARI	55
EK 4. ÖZGEÇMİŞ	56

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1: Agmatin ve poliaminlerin sentez ve metabolizması (9)
- Şekil 2: Agmatinin kimyasal yapısı (10)
- Şekil 3: Agmatinerjik sinapsların şematik temsili (IR: imidazolin reseptörler) (11)
- Şekil 4: Normal ve anormal sinaps oluşumu ve stabilizasyonu (12)
- Şekil 5: ÖUAI oluşumu (14)
- Şekil 6: Şizofrenide duyuşal kapılama sistemindeki bozukluğun bir modeli (15)
- Şekil 7: Akustik irkilme refleksinin ön uyararı aracılı inhibisyonunu (ÖUAI) ölçüm cihazı (16)
- Şekil 8: Beyinde şizofreni ile ilişkili dopaminerjik projeksiyonlar (17)
- Şekil 9: Çalışmada kullanılan ÖUAI test sistemi (24)
- Şekil 10: Agmatin'in (160 mg/kg) ÖUAI üzerine etkileri (27)
- Şekil 11: D-argininin ÖUAI üzerine etkisi (28)
- Şekil 12: L-ornitinin ÖUAI üzerine etkisi (29)
- Şekil 13: Sperminin ÖUAI üzerine etkisi (31)
- Şekil 14: Spermidinin ÖUAI üzerine etkisi (32)
- Şekil 15: Ketaminin ÖUAI üzerine etkisi ve agmatinin ketamin etkisini potansiyelize etmesi (33)
- Şekil 16: Klonidin, idazoksan ve her iki ilacın kombinasyonunun ÖUAI üzerine etkileri (34)
- Şekil 17: ÖUAI üzerine klonidin, klonidin + agmatin kombinasyonu ve kombinasyonun ÖUAI'na etkisinin idazoksan ile geri çevrilememesi (36)
- Şekil 18: Apomorfinin tek başına ve agmatin ile birlikte ÖUAI üzerine etkileri ve haloperidol ile antagonizması (38)
- Şekil 19: Çalışmada kullanılan haloperidol ve idazoksan gibi antagonistlerin ve agmatinin naiv hayvanlarda lokomotor aktivite üzerine etkisi (40)

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Bénédict Morel (3)

Resim 2: Emil Kraepelin (4)

Resim 3: Paul Eugen Bleuler (4)

Resim 4: Albrecht Kossel (10)



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Bazı atipik antipsikotik ilaçların reseptör afinitelerinin haloperidol ile karşılaştırılması (6)

Tablo 2: Çalışmada kullanılan kimyasallar, çözünürlük durumları, temin edildikleri yer, çalışmada uygulanan dozları ve veriliş yolları (22)



Parantez içindeki rakamlar şekil, resim ve tabloların bulunduğu sayfaları ifade etmektedir.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- ÖUAI:** Ön uyarıcı aracılı irkilme refleksi
- BOS:** Beyin omurilik sıvısı
- NMDA:** N-metil-D-aspartat
- PPI:** Prepulse inhibition
- GABA:** Gamma-aminobütirik asit
- TÜBİTAK:** Türkiye Bilimsel ve Teknoloji Araştırma Kurumu
- FDA:** Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi
- SSS:** Santral sinir sistemi
- NO:** Nitrik oksit
- ADC:** Arjinin dekarboksilaz
- NOS:** Nitrik oksit sentaz
- IR:** İmidazolin reseptörler
- SN:** Substantia nigra
- GP:** Globus pallidus
- T:** Talamus
- S:** Striatum
- VTA:** Ventral tegmental alan
- H:** Hipokampus
- LSD:** Liserjik asid dietil esterinin
- NPFUAM:** Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi
- SF:** İzotonik serum fizyolojik
- ip:** İntraperitoneal
- sc:** Subkutan
- DMSO:** Dimetil sülfoksit
- Ask. A.:** Askorbik asid
- ms:** Milisaniye
- icv:** İntraserebro ventriküler
- OKB:** Obsessif-kompulsif bozukluk

1. GİRİŞ

Şizofreni terimi ilk kez 1911 yılında Bleuler tarafından kullanılmıştır. O zamana kadar hastalık Emil Krapelin tarafından kullanılan “*dementia praecox*” ismiyle biliniyordu (Moser ve ark. 2000).

Şizofreni nörogelişimsel bir beyin hastalığıdır (Kotagale ve ark. 2012) ve mental hastalıkların en şiddetli ve kronik formlarından biridir. Patogenezinde hem genetik hem çevresel faktörler rol oynamaktadır. Şizofreni yaklaşık olarak dünya popülasyonunun %1’ini etkilemektedir (Oertel-Knöchel ve ark. 2011).

Mezokortikolimbik sistemdeki dopamin düzensizliği şizofreni için baskın olsa da, glutamat, serotonin, gamma-aminobütirik asit (GABA), noradrenalin ve asetil kolin gibi diğer nörotransmitter sistemleri de yaygın olarak araştırılmaktadır. Bununla beraber, şizofreni etiyopatogenezi hala tam olarak anlaşılabilmiş değildir (Kotagale ve ark. 2012). Son prelinik çalışmalar, endojen bir nörotransmitter olan agmatinin şizofreni patogenezinde sorumlu olabileceğine dair ilginç veriler sunmuşlardır (Uzbay 2009b; Uzbay 2010).

Bu çalışmada amacımız daha önce literatüre sunulan verilere göre yeni bir nörotransmitter olan agmatinin ve benzeri poliaminlerin aşırı salıverilmesinin şizofreni patogenezindeki rolünü ayrıntılı bir şekilde incelemektir. Bu çalışma şizofreni gibi önemli bir halk sağlığı sorununa çözüm getirme olasılığı bulunan bilimsel verileri elde etmeye, bu verilerden hareketle bilimsel bilgi üretmeye ve elde edilebilecek bilimsel bilginin endüstriyel bir ürüne dönüşebilmesi için gerekli zemini hazırlamaya yönelik olarak planlanmıştır. Bu çerçevede, agmatin ve agmatinin sentezlendiği poliamin yolağının şizofrenideki rolü, şizofreni ve benzeri psikozlar için geçerli bir hayvan modeli ve ilaç geliştirme çalışmalarında kullanılan bir tarama yöntemi olan akustik irkilme refleksinin ön uyarın aracılı inhibisyonunda bozulma modeli üzerinden kapsamlı farmakolojik çalışmalarla değerlendirilmiştir.

Bu çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından desteklenmiştir (Proje No: SBAG – 110S344).

2. GENEL BİLGİLER

Şizofreni kelimesi, Yunanca ayırık veya bölünmüş anlamına gelen "*şizo*" ve akıl anlamına gelen "*frenos*" sözcüklerinin birleşiminden gelir. Bunun anlamı kişinin iki ayrı gerçeğe inanmasından gelir.

Şizofreni en ciddi psikiyatrik bozukluklardan biri olarak bilinmektedir. Genel popülasyonun yaklaşık %1'inin etkilendiği, sıklıkla ergen ve genç erişkinlerde görülen önemli nörogelişimsel bir bozukluktur (Konradi ve Heckers 2001; Najjar ve Pearlman 2015). Bu bozukluk algı, kognitif işlevler ve duygulanım gibi neredeyse bütün beyin fonksiyonlarının etkilendiği karmaşık bir mental sorun yaratır (Uzbay 2009b).

Hastalık hafifleme ve nüks etme dönemleri ile seyrederek. Temel semptomları arasında sanrılar, halüsinasyonlar, duygusal ve davranışsal düzensizlikler sayılabilir. Sanrılar ve halüsinasyonlar pozitif semptomları, durgun ya da körelmiş duygulanım negatif semptomları, hafıza ve dikkat eksikliği, sosyal işlev bozukluğu kognitif bozuklukları oluşturmaktadır (Maat ve ark. 2015). Zamanla zihinsel işlevlerde ve sosyal ilişkilerde azalmalar meydana gelir. Bu durum kişilik değişikliğine, sosyal izolasyona, mesleki yetersizliğe ve kognitif bozukluğa öncülük eder. Ayrıca şizofreni hastaları arasında intihar da oldukça yaygındır. Halen şizofreninin radikal, kökten bir tedavisi bulunmamaktadır (Millier ve ark. 2014).

2.1. Bir Toplumsal Sorun Olarak Şizofreni ve İlaçla Tedavisinin Tarihçesi

Şizofreni halen psikiyatrik bozuklukların en ağır kabul edilmektedir. Toplumda yaklaşık olarak %1 sıklıkla görülen, nörogelişimsel bozuklukla ilişkili önemli bir beyin hastalığıdır. Nörogelişimsel bozukluk beynin "algı", "kognitif işlevler", "düşünce" ve "duygulanım" gibi neredeyse tüm işlevlerinde sorun yaratarak karmaşık bir tablo ortaya çıkarır. Şizofrenide nörogelişimsel probleme genetik, çevresel ve sosyal faktörler de katkıda bulunur. Bu durum hastalığın kesin tedavisini güçleştiren en önemli etkenlerden biridir (Stefan ve ark. 2002; Uzbay 2009b). Şizofreni görülme sıklığının demografik faktörlerle pek fazla değişiklik sergilemediği göz önüne alınırsa halen dünyada 60 milyondan fazla şizofreni hastası bulunduğu öngörülebilir. Bu rakam ülkemiz için yaklaşık olarak 700 bin hastadır.

Şizofreni araştırmaları kabaca üç çağa bölünebilir: 1900'lerin başlarında olan klinik gözlemler, İkinci Dünya Savaşı'ndan önce ortaya çıkan değerlendirme tabanlı yaklaşımlar ve çağımızda (kabaca son yirmi yıl) diğer disiplinlerin birleştiği kognisyon araştırmaları (Green ve Harvey 2014).

Şizofreni ilk olarak 1852 yılında Bénédict Morel tarafından genç erişkin ve gençleri etkileyen bir sendrom olarak tanımlanmış ve "*démence précoce*" diye adlandırılmıştır. Morel bu terimi açıklayıcı anlamda kullanmıştı ve spesifik bir tanı kategorisi yoktu (Berrios ve ark. 2003; Palha ve Esteves 1997).

Resim 1: Bénédict Morel.



Alman psikiyatrist olan Emil Kraepelin psikiyatrik bozuklukların temel olarak biyolojik ve genetik işlev bozukluğundan kaynaklandığına inanıyordu. Morel'in "*démence précoce*" teriminden "*dementia praecox*" terimini geliştirdi (Berrios ve ark. 2003; Palha ve Esteves 1997).

Resim 2: Emil Kraepelin.



Paul Eugen Bleuler, özellikle mental hastalıklar konusundaki çalışmalarıyla tanınan İsviçreli bir psikiyatristtir. Ayrıca şizofreni terimini de literatüre kazandırmıştır. Bleuler işe hastalığın semptomlarının iki tipi arasında önemli bir ayırım yaparak başlamıştır. Bunlar temel ve yardımcı semptomlardır. Duygulanım ve duygu karmaşası işbirliğinde ortaya çıkan problemler ile dikkat bozukluğunu temel semptomlar olarak ayrılmıştır. Temel semptomların aksine, yardımcı semptomlar temel semptomlardan türemektedir ve bizim bugün şizofreninin pozitif semptomları olarak adlandırdığımız halisünasyon, yanılğı, davranış ve konuşma anormalliklerini içermektedir (Green ve Harvey 2014).

Resim 3: Paul Eugen Bleuler.



1950 yılında klorpromazinin keşfine kadar şizofreni hastalığının etkili bir tedavisi mümkün olmamıştı. Hastalar toplumla birlikte yaşayamıyor ve toplumdaki izole ediliyorlardı. Orta çağda bu tip hastaların içlerine giren şeytanın çıkarılması için işkence gördüğünü, hatta yakılmak suretiyle katledildiğini biliyoruz. Klorpromazinin keşfinin öncesinde de bu hastalar toplumdan izole olarak akıl hastanelerinde tedavi görüyor, aileleri ile birlikte olamıyor ve toplumsal yaşama katılamıyorlardı. 1952 yılında Paris'teki Sainte-Anne Ruh Sağlığı Hastanesinde Psikiyatristler Jean Delay ve Pierre Deniker'in klorpromazini şizofreni hastalarında denemeleri ve semptomların kontrolüne yönelik çok iyi sonuçlar elde etmeleri şizofreni tedavisinde en önemli dönüm noktalarından biridir (Carlsson 2003). Bu aynı zamanda günümüze kadar sürecek şizofreni oluşumunda dopamini esas alan yaklaşımın da başlangıcını oluşturuyordu. Dopamin reseptör antagonisti olan klorpromazin hastalarda hezeyanlar gibi pozitif semptomların kontrolünde etkili olmuştu. Buna dayanarak dopaminin şizofreni patofizyoloji ve tedavisi için anahtar nörotransmitter olduğu ileri sürülmüş ve klorpromazini daha sonra klasik antipsikotik ilaçlar olarak sınıflandırılacak olan haloperidol ve diğerleri izlemiştir. Klasik antipsikotiklerin en büyük özelliği hastalarda hezeyanlardan ve pozitif semptomların çoğundan sorumlu olduğu düşünülen mezolimbik sistemdeki artmış dopaminerjik aktiviteyi dopamin reseptör antagonizması üzerinden inhibe etmeleriydi (Kapur ve Lecrubier 2003).

Dopamin antagonisti klasik antipsikotikler şizofreni hastalarının halüsinasyonlar ve delüzyonlar gibi pozitif semptomlarında önemli düzelmeler yapsa da afektif küntleşme, heyecan ve inisiyatif yokluğu, konuşma fakirliği, sosyal dürtünün azalması, kişisel hijyene ve görünüşe dikkat etmeme gibi negatif semptomlar üzerinde o kadar etkili değillerdi. Öte yandan, bu ilaçların akatsia, Parkinsonizm ve tardif diskinezi gibi ciddi ekstrapiramidal yan etkilere sahip olmaları bilim insanlarının şizofrenide daha etkili ilaç arayışını sürdürdü. Önce amisülpirid ve pimozid gibi ekstrapiramidal yan etkileri nispeten daha düşük ilaçlara geçilmiş ve izleyen dönemde atipik antipsikotikler geliştirilmiştir (Schartzberg ve ark. 2003; Barry ve ark. 2012). Klozapin, risperidon, ketiyapin, olanzapin ve ziprasidon gibi atipik antipsikotiklerin en önemli özelliği azaltılmış veya dengelenmiş antidopaminerjik aktivitelerinin yanı sıra özellikle serotonerjik 5-HT₂ reseptörleri ile de etkileşmeleridir. Bu ilaçlar özellikle 5-HT_{2A} ve 5-HT_{2C} reseptörlerini bloke ederler. Bazal gangliyonlardan ziyade mezolimbik dopamin sistemi üzerine etkili olduklarından ekstrapiramidal yan etkileri yok veya çok hafiftir. Ayrıca şizofreninin negatif semptomları üzerine etkili olduklarına işaret eden birçok

linik veri vardır (Kelleher 2005; Uzbay 2007). Bu ilaçların ayrıca histamin, alfa adrenerjik, asetilkolin reseptörleri üzerine de etkileri vardır ve bu reseptörler üzerindeki etkileri genellikle sedasyon, antikolinerjik ve hipotansiyon gibi bazı kardiyovasküler yan etkileri ile ilişkilendirilmektedir. Tablo 1’de şizofreninin güncel farmakoterapisinde kullanılan hem klasik hem de atipik antipsikotik ilaçların reseptör afiniteleri verilmiştir.

Tablo 1. Bazı atipik antipsikotik ilaçların reseptör afinitelerinin haloperidol ile karşılaştırılması.

İlaç	Ach	D ₂	H ₁	5-HT _{2A}	5-HT _{2C}	α ₁	α ₂
Haloperidol	0	+++	+	++	0	++	0
Klozapin	++	+	+++	++	++	++	+
Olanzapin	+	++	+++	+++	+++	++	+
Ketiyapin	0	+	+++	++	++	++	0
Risperidon	0	+++	++	++++	++	+++	++
Ziprasidon	0	+++	++	++++	++	++	?

0= reseptöre afinitesi yok; += reseptöre afinitesi düşük; ++= reseptöre afinitesi orta; +++= reseptöre afinitesi yüksek; ++++= reseptöre afinitesi çok yüksek.

(Uzbay 2009b)

Yeni kuşak antipsikotiklerden olan ve tabloda yer almayan aripiprazol ise dopamin D₂ reseptörleri ile 5-HT_{1A} reseptörleri üzerine parsiyel agonistik, 5-HT_{2A} reseptörleri üzerine antagonistik etkiye sahiptir (McGavin ve Goa 2002).

NMDA reseptörleri ve metabotropik glutamat reseptörleri gibi glutamata özgül reseptörlerin şizofreni fizyopatolojisinde önemli bir role sahip oldukları ve farmakoterapide önemli hedefler olabilecekleri yolunda yayınlar yapılmıştır (Lindsley ve ark. 2006; Harrison 2008). Şizofrenide özellikle negatif belirtilerin glutamat hipofonksiyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. mGluR1 ve mGluR5 gibi grup I ve mGlu2/3 gibi grup II metabotropik glutamat reseptörlerindeki işlevsel bozuklukların da şizofreniye neden olabileceği düşünülmektedir (Imre 2007; Pietraszek ve ark. 2006). LY379268 isimli güçlü mGlu2/3 reseptör agonistinin deney hayvanlarında fensiklidin

ve ketamin gibi NMDA antagonistleri ile oluşturulan lokomotor hiperaktivite ve motor bozuklukları düzeltirken, dışarıdan gelen uyarıların işlenerek cevaba dönüştürülmesi ile ilişkili filtre edici zihinsel işlevlerdeki (duyusal kapılama/sensorimotor gating) sorunu yansıtan irkilme refleksinin zayıf bir ön uyarın aracılı inhibisyon (ÖUAİ) modelinde etkisiz bulunmuştur (Imre 2007). Bu veriler LY379268'in şizofrenideki etkinliğinin sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. Glutamat reseptör agonisti ilaçların şizofreni tedavisinde etkili olabileceği öngörüsü sürmekle beraber henüz bu etki mekanizmasına sahip bir ilaç tedaviye girmemiştir.

NMDA/glisin bağlanma yerini modüle eden glisin, D-serin ve D-sikloserin gibi tam veya parsiyel glisin agonistlerinin de kısıtlı sayıda klinik olguda şizofreni tedavisinde etkili olabileceği ileri sürülmüştür. Glisin aktivitesinin artırılmasına yardımcı olan NFPS (ALX-NPS 5407), Org 24461/24598, SSR 504734 ve sarkozin (N-metilglisin) gibi glisin transport inhibitörlerine geleceğin şizofreni ilaçları gözü ile bakılmıştır (Javitt 2002, Javitt 2008). Sarkozin ile özellikle Tayvan'da bazı sınırlı sayıda klinik çalışmalar yapılmıştır. Ancak, güvenli kullanımı ile ilişkili yeterli veri yoktur. Glisin ve D-sikloserin gibi glisin tam veya parsiyel agonistlerinin şizofreni tedavisindeki etkinliğini inceleyen geniş örneklemlili ve kontrollü bir çalışma olan CONSIST çalışmasının sonuçları bu ilaçların şizofreninin bilişsel ve negatif semptomarı üzerine etkisinin plasebodan anlamlı ölçüde farklı olmadığına işaret etmektedir (Buchanan ve ark. 2007).

Şizofreni tedavisinde Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi'nden (FDA) atipiklerden sonra onay alan son ilaç asenapin olmuştur. Asenapin dopaminerjik D₃ reseptörlerin yanı sıra 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇ ve adrenerjik α_{2B} reseptörlere de etkilidir (Shahid ve ark. 2009).

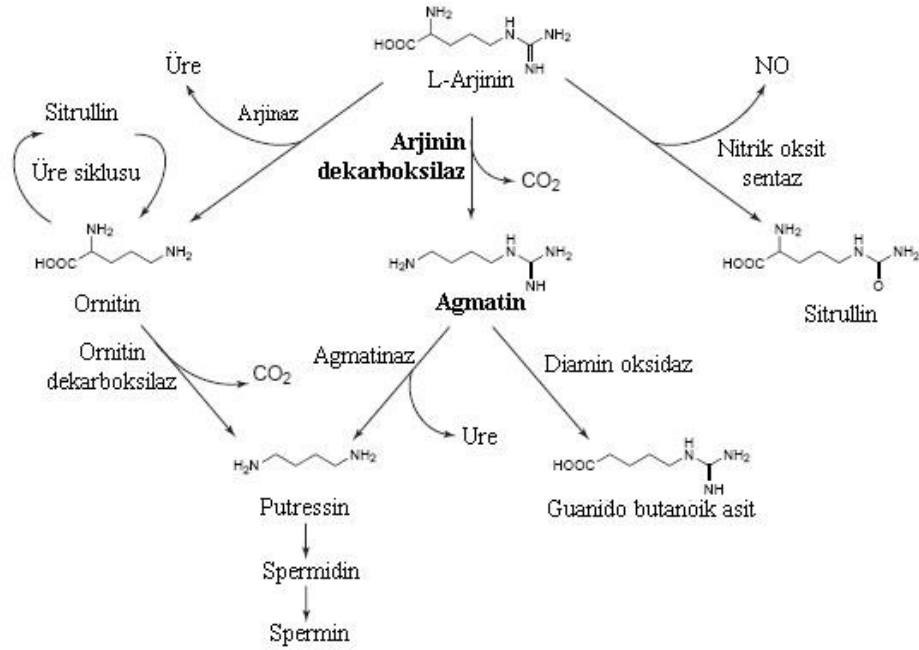
Şizofreninin ilaçla tedavisinde mevcut ilaçların hiçbirisi kökten tedavi anlamında kesin bir çözüm sağlamamaktadır. Öte yandan mevcut ilaçların aşırı kilo alımı ve metabolik sendrom gibi bazı yan etkilerinin sıklıkla tedaviyi bırakmayı veya değiştirmeyi gerektirecek ölçüde şiddetli olabilmesi ve şizofreni hastalarının ilaç uyumunun çok iyi olmaması tedavide yeni arayışları gündeme getirmektedir. Daha etkili, yan tesirleri daha hafif ve hasta tarafından daha kolay tolere edilebilen ilaçlar üzerinde çalışmalar sürdürülmektedir. Şizofreninin etyopatogenezinde araştırılması gereken daha pek çok nokta vardır. Nörobiyolojik zeminde netlik sağlayabilecek her yeni bulgu önemli veriler sağlama potansiyeline sahiptir. Dopaminerjik ve serotonerjik sistem hedefli yeni nesil ilaçlar şizofreni tedavisinde eski ilaçlara göre kullanım

kolaylığı ve daha az yan etki sıklığı gibi avantajlar getirmekle beraber, etkinlik bakımından çok belirgin bir katkı sağlamamıştır. Şizofreni etyopatogenezinin daha da netleştirilmesi ve tedavisine yönelik yeni ilaçların geliştirilmesi halen nöropsikofarmakolojinin en çok yatırım yapılan alanlarından birini oluşturmaktadır.

2.2. Poliaminler ve Agmatin

Poliaminler, doğada ve canlı organizmalarda yaygın olarak bulunan 2, 3 veya 4 amino grubu içeren alifatik moleküllerdir (Tabor ve Tabor 1984). Putresin, spermidin ve spermin beyinde de bulunduğu bilinen en önemli poliaminlerdir. Bir guanidino-amin olan agmatinin de memeli beyinde varlığı gösterilmiştir (Raasch ve ark. 1995; Reis ve Regunathan 1998). Poliaminler, santral sinir sisteminde (SSS) G proteinleri, protein kinazlar, nükleotid siklazlar ve reseptörlerle; ayrıca katekolaminler, GABA, nitrik oksit (NO) ve glutamat gibi başka sistemlerle de etkileşirler. Memelilerde hücre büyümesi ve hücre membran fonksiyonlarının düzenlenmesinde (nöronlar dahil) önemli bir katkıya sahiptirler. Şizofreninin bir nöron membran anormalitesi olabileceği ileri sürülmüştür. Bu hipotez aynı zamanda poliaminlerin şizofreni patofizyolojisi ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir (Ramchand ve ark. 1994). Şizofreni hastalarının beyinlerinde, BOS ve kanlarında poliamin düzeylerinin yükseldiğine işaret eden ve tamamı agmatin metabolitleri olan spermin, spermidin ve putresine odaklanan birçok çalışma yayınlanmıştır.

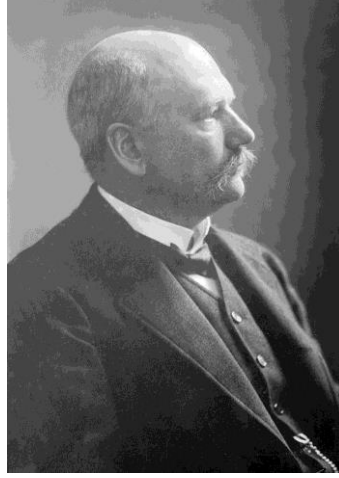
Şekil 1: Agmatin ve poliaminlerin sentez ve metabolizması.



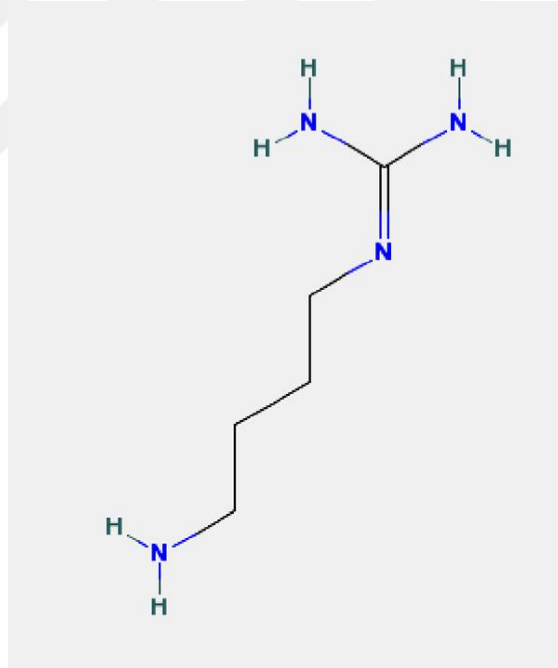
(Reis ve Regunathan 2000)

Agmatin arginin dekarboksilaz (ADC) enziminin katalizlediği bir reaksiyonla argininin dekarboksilasyonu sonucu oluşan katyonik bir amindir (Şekil 1). İlk olarak 1910 yılında Nobel ödüllü bilim insanı Albrecht Kossel tarafından ringa balığının sperminde keşfedilmiştir (Kossel 1910). Doğada ve memelilerde yaygın olarak bulunur. Agmatin biyolojik olarak aktif bir maddedir (Lortie ve ark. 1996) ve yüksek bir afinite ile imidazolin ve α_2 adrenerjik reseptörlere bağlandığı gösterilmiştir (Li ve ark. 1994; Piletz ve ark. 1995; Regunathan ve Reis 1996; Reis ve Regunathan 1998). Agmatin beyinde sentezlenen, veziküllerde depolanan ve beyinden salıverilen bir nörotransmitter özelliklerine sahiptir (Şekil 3). NO oluşumuna katkı sağlayan NO sentaz (NOS) enzimini inhibe edici (Galea ve ark. 1996) ve sıçan hipokampal nöronlarında glutamaterjik NMDA reseptörleri bloke edici (Yang ve Reis 1999) etkileri vardır. Yani, SSS'de biyolojik etkilerini özgül reseptörler ve nöronal yollarla etkileşerek göstermektedir. Nitekim, agmatinin bir nörotransmitter tanımı için gerekli tüm ölçütlere sahip olduğu ve yeni bir nörotransmitter olarak kabul edilebileceği ileri sürülmüştür (Reis ve Regunathan 1998; 2000; Uzbay 2012) (Şekil 3).

Resim 4: Albrecht Kossel.



Şekil 2: Agmatinin kimyasal yapısı.

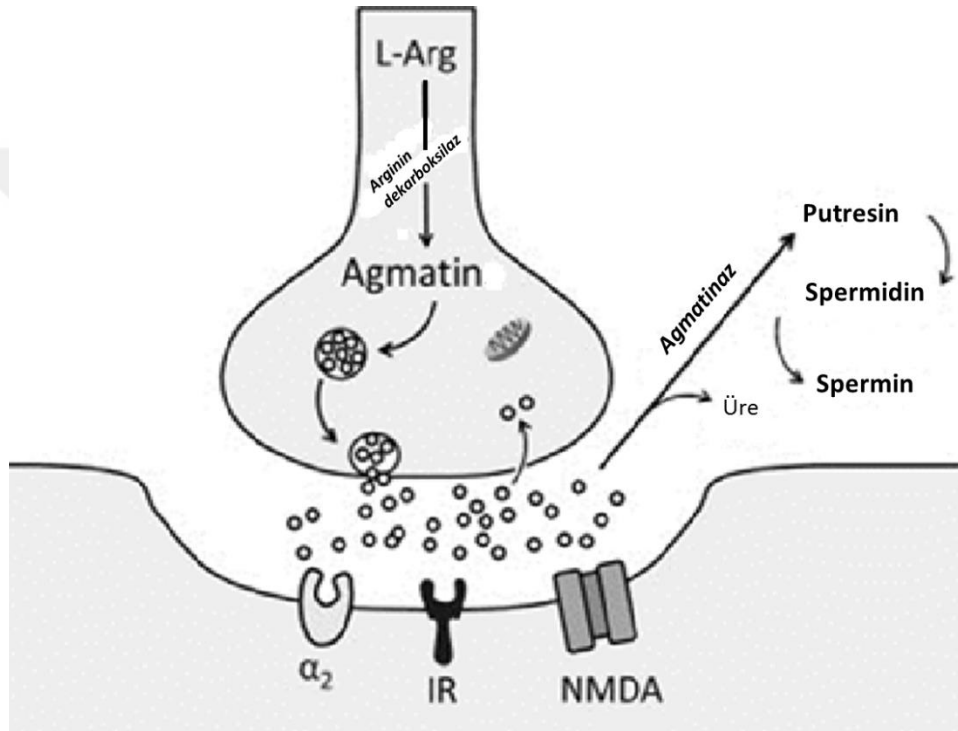


(Uzbay 2012)

Agmatinin deney hayvanlarında morfin ve alkol yoksunluk sendromunun birçok belirtisini hafiflettiği ve bu etkisinden NOS inhibisyonu yapıcı veya NMDA reseptörlerini inhibe edici özelliklerinin sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (Arıcıoğlu-Kartal ve Uzbay 1997; Uzbay ve ark. 2000). Ayrıca daha önce

gerçekleştirdiğimiz bir çalışmanın sonuçları agmatinin α_2 reseptörler üzerinden morfinin analjezik etkisini potansiyelize ettiğini göstermiştir (Yeşilyurt ve Uzbay 2001). Agmatinin NOS inhibisyonu ve NMDA reseptör antagonisti özellikleri ile anksiyete ve epilepsi gibi başka eksitator nitelikli nöropsikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılabilirliği veya nöropsikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan bazı ilaçların etkilerine katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir (Uzbay 2012).

Şekil 3: Agmatinerjik sinapsların şematik temsili (IR: imidazolin reseptörler).



(Uzbay 2012)

2.3. Nöroplastisite ve Şizofreni

Psikiyatrik bozukluklar için mevcut tedaviler, hastalığın oluşumuna katkı sağlayan nöroplastik ya da nörogelişimsel anormallikleri geri çevirmekten ziyade semptomatik rahatlamayı amaçlamaktadır. Nöroplastisite, psikiyatrik bozukluklar için bütün tedavilerin özünü oluşturmaktadır çünkü semptomlardaki azalmanın nöral ağın fonksiyonundaki değişikliklerden ortaya çıktığı varsanılmaktadır (Krystal ve ark. 2009).

Sinaptik plastisite, mevcut sinapsların yeniden düzenlenmesi, yeni sinaps oluşumu ve mevcut sinapsların budanması olan üç farklı mekanizmadan biri tarafından gelişimini

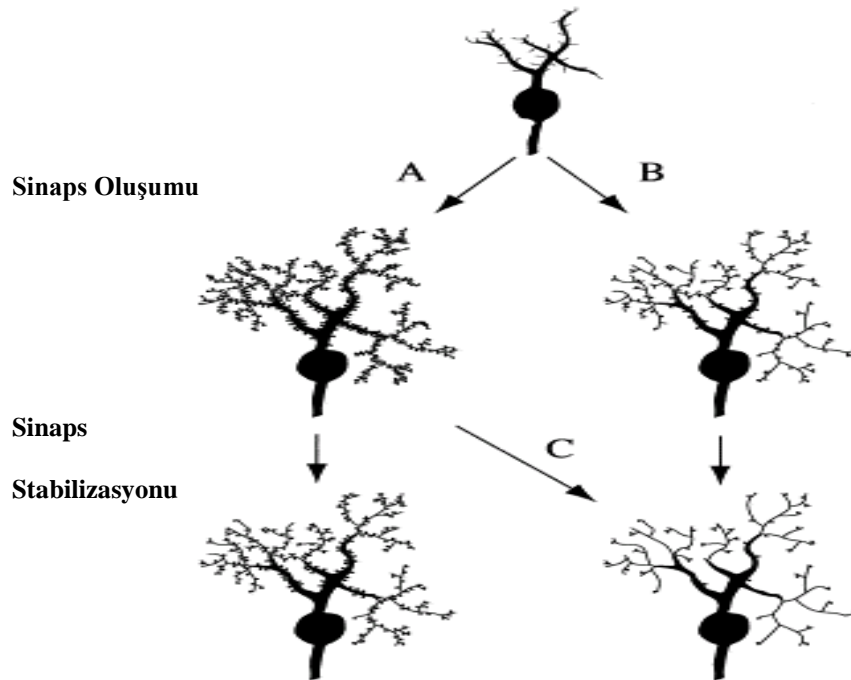
tamamlamış beyinde de gerçekleşir. Sinaptik yeniden düzenlenme ve dendritik hareketler olgun beyinde yaygındır ve aktin polimerizasyonu ve iyon konsantrasyonu aracılığıyla gerçekleşir. Bu hızlı değişimler sinaps kuvvetliliğini ve stabilitesini etkiler ve öğrenme ve bellek işlevlerinde çok önemlidir (Konradi ve Heckers 2001).

Nöroplastisite nöral yapı ve fonksiyondaki değişiklik anlamına gelmektedir. Normal beyin gelişimine (bağlantıların budanması), öğrenme ve bellek gibi fonksiyonlara ve bunların yanı sıra epilepsi gibi hastalıkların patolojisine aracılık etmektedir (Frost ve ark. 2004).

Olgunlaşmamış nöronlar yeni sinapslar oluşturmak için, gelişimini tamamlamış nöronlarda diğer nöronlarla yeni ilişkiler kurmak ve mevcut ilişkilerini güçlendirmek için çevreyi keşfederler. Eğer uygun ilişki kurulamazsa sinaps geri çekilir. Bu yüzden, sinaps yoğunluğu için önemli en az iki parametre vardır: 1) Aslen kurulmuş olan sinaps sayısı ve 2) bu sinapslar arasındaki iletişimin etkinliği (Konradi ve Heckers 2001).

Nöroplastisite beyinin çevresel değişiklere adaptasyonuna dayanan kademeli bir işlemdir. Yetişkin bir beyinde nöroplastisite iki yolla olur: 1) *sinaptik plastisite*, sinapsların yeniden modellenmesi, ve 2) *nörogenez*, yeni nöronların oluşturulması (Konradi ve Heckers 2001).

Şekil 4: Normal ve anormal sinaps oluşumu ve stabilizasyonu.



(Konradi ve Heckers 2001)

Uzatılmış sinaps oluşum periodunu sinaps stabilizasyonu ve kullanıma bağlı budanma izler. Çevresiyle iletişim kuramayan sinapslar ortadan kaldırılır. Şekil 4'te (A) normal sinaps gelişimini göstermektedir. (B) ve (C) şizofreniye uygun bulgular olan dendrit ve sinapsların azalmasını göstermektedir. Bu tip azalmalar hatalı sinaps oluşumuna (Şekil 4 (B)) ve hatalı sinaps stabilizasyonuna (Şekil 4 (C)) sebep olmaktadır. Hatalı sinaps oluşumu ve hatalı sinaps stabilizasyonu ile şizofreni arasında bir ilişki kurulmaktadır (Konradi ve Heckers 2001).

Klasik olarak şizofreni açık klinik karakteristikleri ve tanı kriterleri ile kronik psikotik bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Fakat patofizyolojisi hala belirsizdir. Birçok çalışma şizofrenide farklı nöral değişikliklere odaklanmıştır. Şizofreni hastalarında bulunan en tutarlı anormalliklerden biri medial temporal lobun ve neokorteksin hacmindeki azalmadır (Ross ve ark. 2006). Bu volumetrik azalma nöron sayısı ile ilişkili değil, aksonlar ve dendritlerin sayılarının ve nöronlar arası boşlukların azalması ile ilişkilendirilmektedir. Bütün bunlara bağlı olarak nöroplastisite hastalığın mekanizmasını açıklamak için faydalı olabilir (Balu ve Coyle 2011).

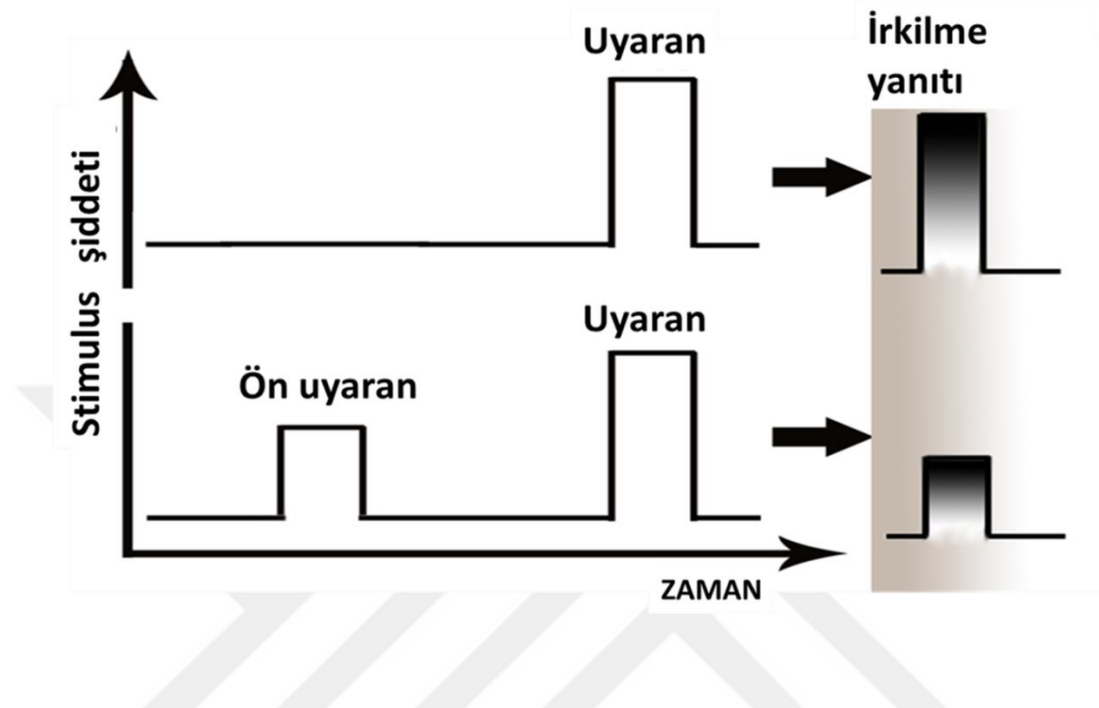
Nörotransmitterlerin, onların transporterlerinin ve onların reseptörlerinin mRNA'larının ekspresyonu şizofrenide değişiklik gösterebilir. Bu moleküler plastisite sinaptik fonksiyonu değiştirebilir. Şizofrenide, mRNA'ların ekspresyonlarında meydana gelen değişiklikler, nöronal göç ve aksonal büyüme gibi temel gelişimsel süreçleri değiştirebilir. Ayrıca gelişimini tamamlamış beyinde sinaptik işlevlerin modülasyonunda bazı nörotrofinlerin salınımı ve ekspresyonu da şizofrenide değişiklik gösterebilir. Bu nörotransmitter ve nörotrofinlerin işlevlerindeki değişim sinaptik etkinlikte uzun zamanlı değişimlere sebep olmaktadır (Frost ve ark. 2004). Plastisitenin moleküler düzeyde bozulması da şizofreni patofizyolojisi ile ilişkili görülmektedir.

2.4. Şizofreni Hayvan Modeli Olarak Akustik İrkilme Refleksinin Ön Uyarın Aracılı İnhibisyonu

Akustik irkilme refleksi beklenmedik bir durumda ortaya çıkan sesli uyarıcıya yanıt olarak yüz ve iskelet kaslarında hızlı bir kasılma ile karakterize doğal bir savunma tepkisidir. ÖUAİ (İngilizcesi, prepulse inhibisyon, PPI) irkilmenin plastisitesidir. Modelin esası irkilme refleksini uyarın sesli (akustik) veya dokunsal (taktil) bir uyarı (pulse) verilmeden önce deney hayvanına zayıf bir uyarı verilmesine (prepulse) 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 (Şekil 5).

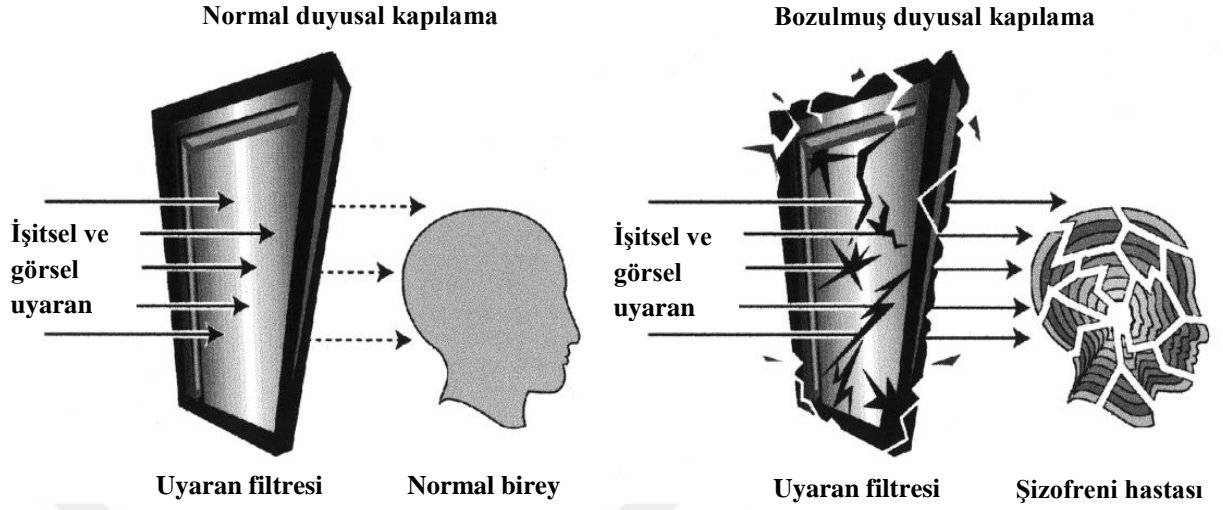
Şekil 5: ÖUAI oluşumu.



Normal bir uyarı ile ilk defa karşılaşıldığında irkilme yanıtı Şekil 5'in sağ üst köşesinde görüldüğü gibi yüksektir. Eğer denek bu uyarıyı daha zayıf bir şiddette alıp daha sonra normal uyarı verilirse irkilme şiddeti sağ altta görüldüğü gibi daha düşük olur. Şizofreni hastalarında ön uyarı ile asıl uyarı ne kadar öncelense öncelensin yanıt daha şiddetlidir.

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 cevabı ortaya çıkabilir (Braff ve ark. 1978; Braff 2010; Swerdlow ve ark. 1994; 2014) (Şekil 6). ÖUAI'un bozulması kortikal ve limbik yapıların katılımı ile dışarıdan gelen uyarıların işlenerek cevaba dönüştürülmesi ile ilişkili filtre edici (sinyal ayırıcı veya sinyal süzücü duyuşal kapılama/sensorimotor gating), zihinsel işlevlerdeki sorunu yansıtır (Broberg ve ark. 2010) ve şizofreninin yanı sıra bipolar bozukluk (Perry ve ark. 2001) ve Huntington hastalığı (Swerdlow ve ark. 1995; Braff ve ark. 2001) gibi spektrumdaki diğer hastalıkların değerlendirilmesinde de kullanılabilir.

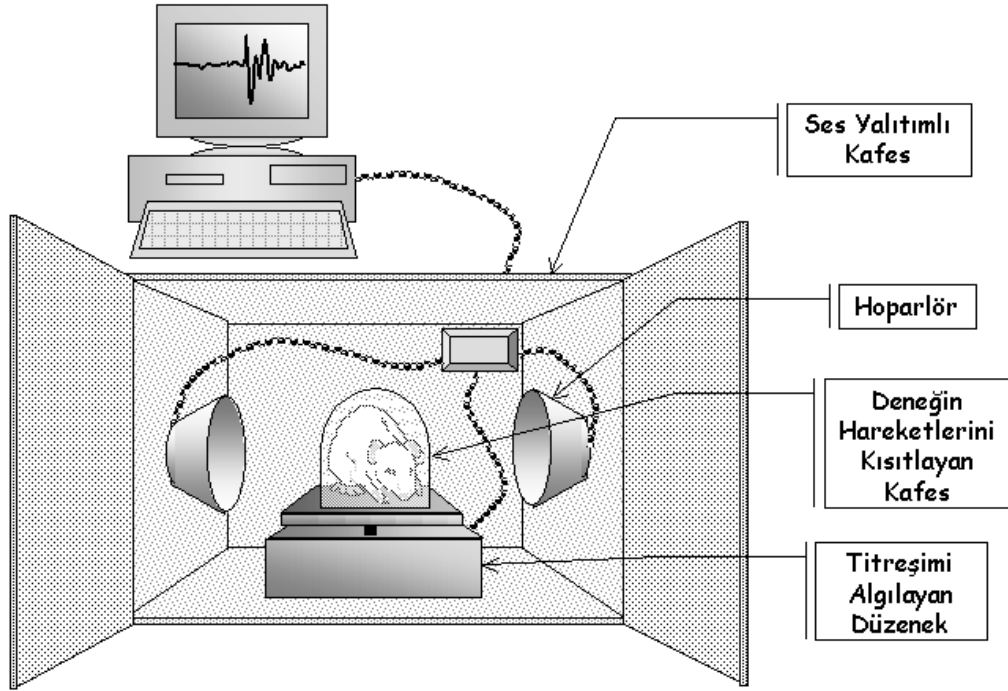
Şekil 6: Şizofrenide duyuşal kapılama sistemindeki bozukluğun bir modeli.



(Light ve Braff 2003)

İrkilme refleksinin zayıf bir ön uyarı aracılığı ile inhibisyonu şizofreni hayvan modeli çalışmalarında günümüzde kullanılan en geçerli yöntemlerden biridir (Geyer ve ark. 2001; Geyer ve Swerdlow 2005; Uzbay 2005). Dışarıdan gelen uyarıların işlenerek cevaba dönüştürülmesi ile ilişkili filtre edici zihinsel fonksiyonlardaki bozukluğu yansıtır (Uzbay 2004). Şizofreni hastalarında da ölçülebilen bir parametre olması önemini arttırmaktadır (Braff ve ark. 1999; Perry ve ark. 1999; Witten ve ark. 2014). Deney hayvanlarındaki ölçümler Şekil 7’de şematize edilen irkilme refleksi ölçüm cihazı aracılığı ile yapılır. Bu cihaz ses yalıtımlı bir kafesin içinde ivmelenme ölçer algılayıcılar üzerine yerleştirilmiş özel sıçan kafesleri ve geniş ses aralığına sahip hoparlörlerden ve bir bilgisayardan oluşur.

Şekil 7: Akustik irkilme refleksinin ön uyararı aracılı inhibisyonunu (ÖUAI) ölçüm cihazı.



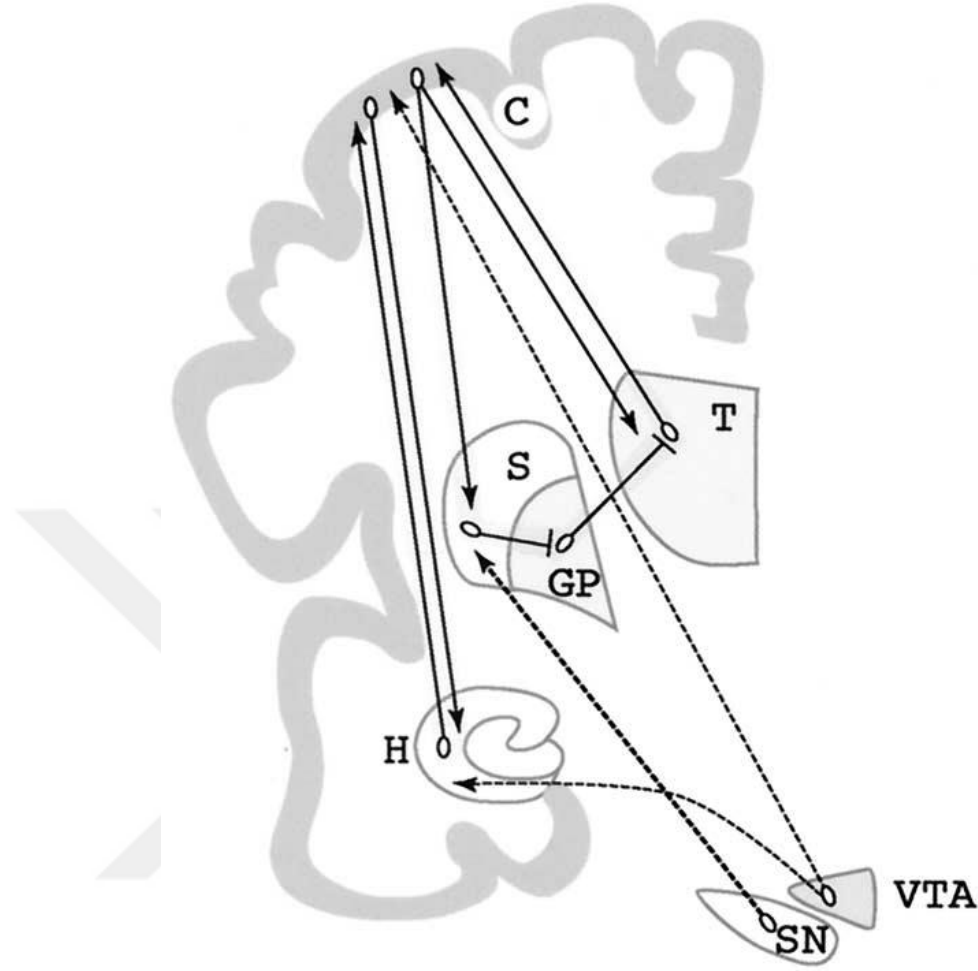
(Uzbyay 2009a)

Şizofreni oluşumunda prefrontal korteks, talamus, striatum ve hipokampus gibi beyin bölgelerinde başta dopamin olmak üzere nörotransmitter değişiklikleri ve bu bölgelerin karşılıklı olarak birbirleri ile ilişkili iletişimlerinde yaşanan aksaklıklar önemlidir. Şekil 8'deki iki bağlantı şizofreni açısından son derece önemlidir:

1. Karşılıklı hipokampus-korteks bağlantısı ve
2. Striatal-pallidal-talamik-kortikal bağlantı.

Antipsikotik ilaç etkileri ile ilişkili anatomik ve moleküler çalışmaların çoğu en yoğun dopaminerjik projeksiyonları aldığı ve yüksek yoğunlukta dopaminerjik reseptörler içerdiği için striatuma odaklanmıştır. Antipsikotik ilaçların korteks ve hipokampus üzerine etkilerini çalışmak daha güç olmakla beraber, antipsikotik etki düzeneğinin anlaşılması açısından daha ilgili bilgiler sunmaktadır. Akustik irkilme refleksinin ÖUAI'da bozulma modeli ile değerlendirilen nörobiyolojik zeminde bu yollardaki etkinlik veya bu yollar üzerine ilaçların etkileridir (Kayir ve ark. 2011).

Şekil 8: Beyinde şizofreni ile ilişkili dopaminerjik projeksiyonlar.



(Konradi ve Heckers 2001)

Dopaminerjik projeksiyon yapan beyin alanları şizofreniyi kapsamaktadır. Substansiya nigra (SN) nöronları, korteksten uyarı alan ve kortekse globus pallidus (GP) ve talamus (T) vasıtasıyla geri projeksiyon yapan striatumdaki (S) nöronlara GABAerjik projeksiyon yapar. Ventral tegmental alan (VTA) nöronları kortekse ve hipokampus (H) gibi limbik alanlara projeksiyon yaparlar (Konradi ve Heckers 2001) (Şekil 8).

Sensorimotor kapı kontrol sistemi ve beynin süzme ve realize etme becerisi büyük ölçüde bu sistem üzerinden yürüdüğünden, akustik irkime refleksinin ÖUAI modelinde yapılan çalışmalar şizofreni ile ilişkili literatüre değerli bilgiler sunma potansiyeline sahiptir.

2.5. Çalışmanın Rasyonelini Oluşturan Bilimsel Veriler

2.5.1. Agmatinin NMDA Reseptör Antagonistik Özelliği

Şizofrenide glutamat hipotezi 20 yıldan fazla bir süredir tartışılmaktadır. Bu hipotez esas olarak ketamin ve fensiklidin gibi NMDA antagonistik özelliğe sahip ajanların insanlarda ve deney hayvanlarında şizofreni belirtileri ortaya çıkarması ile ilişkili gözlemlere dayanmaktadır. NMDA reseptörleri ve metabotropik glutamat reseptörleri gibi glutamata özgül reseptörlerin şizofreni fizyopatolojisinde önemli bir role sahip oldukları ve farmakoterapide önemli hedefler olabilecekleri yolunda yayınlar yapılmıştır (Lindsley ve ark. 2006; Patil ve ark. 2007; Harrison 2008). Şizofrenide özellikle negatif belirtilerin glutamat hipofonksiyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Nitekim, dopaminerjik etkisi belirgin olan ilaçların negatif belirtiler üzerine etkileri sınırlıdır. Öte yandan, fensiklidin ile ketamin gibi NMDA reseptör antagonistleri insanlarda ve deney hayvanlarında şizofreninin pozitif, negatif ve kognitif belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Tsai ve Coyle 2002; Lindsley ve ark. 2006). NMDA antagonistleri normallerde şizofreni belirtileri oluşturmakla kalmaz, şizofreni hastalarında hastalığın pozitif, negatif ve kognitif belirtilerini daha da kötüleştirir (Krystal ve ark. 1994; Lahti ve ark. 1995; Malhotra ve ark. 1997; Merritt ve ark. 2013).

Daha önce de belirtildiği gibi agmatinin sıçan hipokampal nöronlarında glutamaterjik NMDA reseptörleri bloke edici (Yang ve Reis 1999) etkileri vardır.

2.5.2. Agmatin Metaboliti Poliaminlerin Şizofreni İle İlişkisi

Birçok çalışmada, agmatinin yıkım ürünleri olan spermidin ve sperminin şizofreni hastalarının beyinlerinde, BOS'da ve kanlarında yüksek oranlarda bulunduğu gösterilmiştir (Richardson-Andrews 1983; Andrews 1985; Ramchand ve ark. 1994; Gilad ve ark. 1995). Metabolitlerinin yüksek miktarlarda olması agmatinin de bu hastalarda yüksek konsantrasyonlarda bulunabileceği fikrini kuvvetle desteklemektedir. Nitekim yakın tarihlerde yayınlanan bir çalışmada en az 6 ay süre ile hiçbir ilaç kullanmamış şizofreni hastalarında kanda agmatin düzeylerini sağlıklı kontrollere göre oldukça yüksek bulunmuştur (Uzbay ve ark. 2013). Agmatinin prekürsörü olan asimetrik dimetilarginin gibi asimetrik argininlerinin de şizofreni, hipertansiyon ve

diyabet hastalarında plazma düzeylerinin yüksek bulunmuş olması (Das ve ark. 1996; Kopieczna-Grzebieniak ve Goss 2005) agmatin aşırı salıverilmesi veya yüksek agmatin konsantrasyonları ile şizofreni arasında ilişki olabileceği iddiamızı desteklemektedir. Literatürde aşırı artmış poliaminlerin poliamin stresine yol açtığı ve bunun sonucunda ciddi anksiyete ve duygu durumu bozuklukları oluşabildiği, ayrıca yüksek poliamin düzeylerinin intihar riskini artırdığı kayıtlıdır (Gilad ve Gilad 2003; Fiori ve Turecki 2008).

Daha önce Uzbay ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaların sonuçları da agmatinin sıçanlarda akustik irkilme refleksinin ÖUAİ'ni anlamlı bir şekilde bozduğuna işaret etmiştir (Uzbay ve ark. 2008; Uzbay ve ark. 2010). Bu çalışmalarda, ÖUAİ'ni bozan başka bir ajan olan apomorfın ve agmatin birlikte veya ayrı ayrı verildiklerinde etkili oldukları dozlarında spontan irkilme yanıtı üzerine anlamlı bir etki oluşturmamıştır. Agmatin ÖUAİ'ü bozucu etki yapan dozunda deney hayvanlarının lokomotor aktiviteleri üzerine de anlamlı bir etki oluşturmamıştır. Bu gözlemler, agmatinin ÖUAİ üzerine bozucu etkilerinin onun eksitator veya başka non-spesifik toksik etkileri ile ilişkili olamayacağına işaret etmektedir. Nitekim, bu çalışmaların verileri agmatinin şizofreni etiopatogenezindeki ve agmatin sentaz inhibitörlerinin tedavideki önemine işaret eden incelemeli patent alınmasını sağlamıştır (Uzbay ve ark. 2009b).

Bu veriler açık bir şekilde bir poliamin olan agmatinin şizofreni tanı ve tedavisi için araştırılmaya değer yeni ve önemli bir hedef olduğuna işaret etmektedir.

2.5.3. Madde Bağımlılığı İle Şizofreni Arasındaki İlişki Üzerinden Agmatinin Şizofrenideki Olası Rolünün Değerlendirilmesi

Agmatin düşük dozlarında morfin ve alkol yoksunluğu belirtilerini hafifletmekte (Arıcıoğlu-Kartal ve Uzbay 1997; Uzbay 2000) ve morfinin analjezik etkisini potansiyelize etmektedir (Yesilyurt ve Uzbay 2001). Agmatinin bu etkileri NOS inhibitör özellikleri ile de ilişkili olabilir. NOS inhibitörlerinin morfin ve alkol gibi bağımlılık yapan maddelerden ani kesilme sonrasında gözlenen yoksunluk sendromunu inhibe edici etkileri iyi bilinmektedir (Uzbay ve Oglesby 2001). Agmatinin yoksunluk belirtilerini giderici etkilerine bağımlılık yapan maddenin yerine geçme özelliği de katkı sağlayabilir. Yani, agmatinin kötüye kullanım potansiyeli olabilir. Vücut geliştirme sporu yapanlar tarafından agmatinin aşırı miktarda tüketildiği ve kötüye

kullanılabileceği izlenimi veren internet haberleri (Rodrigues ve Houser 2011), ölümle yaşam arası deneyimlerde agmatinin katkısına işaret eden internet yazıları (Thomas 2004) ve tütün üretiminde transgenik üretim için agmatin kullanılıyor olması da bu düşünceyi destekler niteliktedir (Burtin ve Michael 1997). Öte yandan, şizofreni hastalarında alkol ve madde kötüye kullanımı sıklığı oldukça yüksektir ve madde kötüye kullanımı ile şizofreni arasında bir ilişki bulunmaktadır (Batel 2000; Davidson 2005). Ayrıca madde bağımlılığı şizofreni ile ilişkili risk faktörlerinden biridir.

Amfetamin türevi stimülanlar, doğal ve sentetik kannabis türevleri ve fensiklidin gibi psikedelikler bağımlılık yapmalarının yanı sıra deney hayvanlarında akustik irkilme refleksinin ÖUAİ'nunda bozukluklar da yaparlar. Bu tip maddeleri kötüye kullananlarda psikozların ve psikotik atakların ortaya çıktığı da iyi bilinmektedir (Morales-Muñoz ve ark. 2014; Testa ve ark. 2013; van den Buuse ve ark. 2011; Pålsson ve ark. 2010).

2.5.4. Çalışmanın Rasyoneli

Yukarıda ayrı başlıklar altında ele alınan tüm bu ipuçları ve bilimsel veriler, sonuç olarak, agmatin ve poliamin yolağının şizofreni başta olmak üzere akustik irkilme refleksinin ÖUAİ'ndeki bozulma ile karakterize psikiyatrik hastalıkların tanı ve tedavisine yönelik yeni, önemli ve üzerinde araştırma yapılmaya değer bir alan olduğuna işaret etmektedir. Çalışmamız ile elde edeceğimiz yeni verilerin poliamin yolağının buradaki rolünü netleştirmeye ve buradan hareketle yeni ve daha etkin tedavi seçenekleri sunmaya önemli bir katkısı olacağı açıktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deneysel Hayvanlar ve Etik Koşullar

Çalışmada deneysel hayvanı olarak yetişkin (3-5 aylık), erkek Wistar sıçanlar kullanıldı. Deneklerin ağırlıkları 250-350 g arasında değişmekteydi. Gruplardaki denek sayıları 6-8 arasındaydı. Gruplardaki deneklerin doğum tarihleri arasında en fazla 2 hafta vardı.

Yapılan tüm uygulamalarda Helsinki Bildirgesi ve Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün 1996 yılında yayınlamış olduğu kitaptaki etik kurallara uyulmuştur. Ek olarak Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Hayvan Araştırmaları Etik Kurulundan onay alınmıştır (Tarih:12.02.2010; Karar No: 10/10 K-R).

3.2. Laboratuvar

Çalışmalar İstanbul'da, Üsküdar Üniversitesi, Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (NPFUAM) yürütüldü ve tamamlandı.

Deneysel çalışmaların gerçekleştirildiği NPFUAM Laboratuvarları 12 saat aydınlık-12 saat karanlık periyodunun sağlandığı (07:00-19:00, aydınlık), sıcaklığın 22 ± 3 °C, bağıl nemin ise 60 ± 5 'te sabit tutulduğu, dış etkenlere karşı izole ve ilgili bakanlık izni ve akreditasyonu olan laboratuvarlardır.

3.3. Kullanılan Kimyasallar ve Kullanılma Nedenleri

Çalışmalarda kullanılan maddeler, temin edildiği yer, çözünme durumları ve deneysel hayvanına verilme yolu Tablo 2'de verilmiştir.

Agmatin daha önce de belirtildiği gibi santral sinir sisteminde çok yönlü bir biyolojik amindir. Poliamin sistemi içinde sentezlenen bağımsız bir nöromodülatördür ve etkilerini imidazolin reseptörleri, nitrejik sistem, NMDA reseptörleri ve α_2 adrenerjik reseptörler üzerinden oluşturur.

L-ornitin, spermin, spermidin, D-arjinin ve L-arjinin agmatin sentez ve metabolizma yolağında yer alan önemli endojen maddelerdir ve doğal veya bozulmuş ÖUAİ üzerine etkilerinin araştırılması yolağın şizofreni ile ilişkisini aydınlatmak bakımından önemlidir.

Apormorfin dopamin agonisti ve haloperidol dopamin antagonisti olarak ÖUAİ modeli üzerinden agmatininin olası dopaminerjik etkilerinin değerlendirilmesi üzerine kullanılmıştır.

Klonidin ve idazoksan gibi ajanlar da agmatinin etkilediği diğer hedefler olan α_2 adrenerjik reseptörler, ketamin, NMDA reseptörleri ve imidazolin reseptörleri üzerinden olası etkilerin değerlendirilmesi amacıyla kullanılmıştır.

Deneklerde ÖUAİ ölçümleri tekli enjeksiyonlardan 30 dakika sonra yapılmıştır. İkili kombinasyonlarda ilk ilaç verildikten 30 dakika sonra ikinci enjeksiyon yapılmış ve bunun hemen ardından ölçümlere geçilmiştir. Üçlü kombinasyonlarda ise ilk ilaç verildikten 15 dakika sonra ikinci ilaç ve bundan 20 dakika sonra üçüncü ilaç enjekte edilmiştir ve bunun hemen ardından ölçümlere geçilmiştir.

Lokomotor aktivite değerlendirmelerinde ilaçlar enjekte edildikten 30 dakika sonra deneklerin lokomotor aktiviteleri 30 dakika süre ile ölçülmüştür.

3.4. Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon Ölçümleri

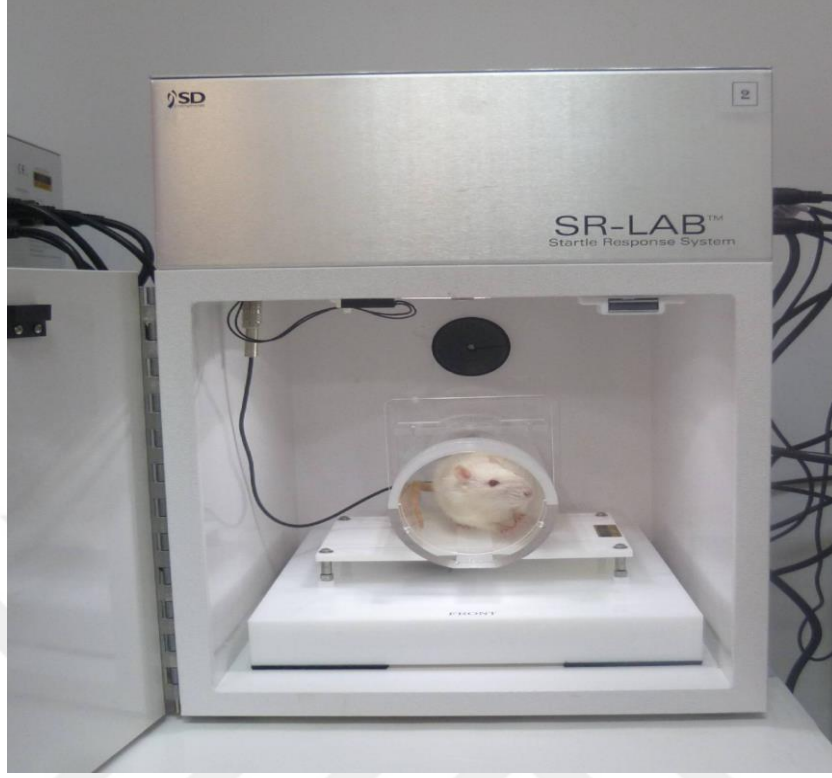
Ön uyarıcı aracılı inhibisyon ölçüm cihazı dört adet ses yalıtımlı kafes, hareket algılayıcı sistemler üzerine yerleştirilmiş özel sıçan kafesleri ve geniş ses aralığına sahip hoparlörlerden ve bir bilgisayardan oluşur. Hareket algılayıcılar ivmelenme ölçerlerden oluşmaktadır. İvme ölçerler irkilmeyi hızlanma olarak kaydeder, veri olarak maksimum hızlanma ve eğri altında kalan alanı temsil eden sayısal bir sonuç verir. İvme ölçümünün hassasiyeti daha fazladır. Cihaz geniş bir frekans aralığında ses üretir. İstenilen şiddette, sürekli sabit bir fon gürültüsü üretebilmektedir. Çalışmada Akustik İrkilme Refleks Sistem (Acoustic Startle Reflex System, (SRLab San Diego Ins. CA, USA) kullanılmıştır (Şekil 9).

Tablo 2: Çalışmada kullanılan kimyasallar, çözünürlük durumları, temin edildikleri yer, çalışmada uygulanan dozları ve veriliş yolları.

Kimyasal	Çözünürlük	Temin Yeri	Doz	Veriliş Yolu
Agmatin Sülfat	SF	Sigma	160 mg/kg	İP
L-Arjinin HCL	SF	Sigma	500 mg/kg	İP
D-Arjinin HCL	SF	Sigma	200 mg/kg	İP
Haloperidol	DMSO	Sigma	0.125 mg/kg	İP
Ketamin HCL	SF	Sigma	2.5-10 mg/kg	SC
Apomorfin	Ask. A %0.1	Sigma	0.25-2 mg/kg	SC
Klonidin HCL	SF	Sigma	0.03-1 mg/kg	İP
İdazoksan HCL	SF	Sigma	10 mg/kg	İP
L-ornitin HCL	SF	Sigma	1-2 g/kg	SC
Spermin HCL	SF	Sigma	15-30 mg/kg	SC
Spermidin	SF	Sigma	30-60 mg/kg	SC

Sigma: Sigma Chemical, USA; SF: İzotonik serum fizyolojik; İP: İntraperitoneal; SC: Subkutan; DMSO: Dimetil sülfoksit; Ask. A.: Askorbik asid.

Şekil 9: Çalışmada kullanılan ÖUAİ test sistemi.



Uyaran verilmesi ve irkilme refleksinin ölçüm basamakları tamamen bilgisayar yazılımı tarafından kontrol edilen prosedür şu şekildedir: Sıçanlar üç gün süre ile dokunularak (handling, elleme) enjeksiyon tutuşuna ve çalışan kişiye alıştırılır. Dördüncü gün 15 dakika cihazda tutularak alıştırma yapılır. Beşinci gün gerçek ölçümlerin yapıldığı deney prosedürüyle aynı şekilde sıçanlardan hiç ilaç vermeden ve enjeksiyon yapmadan bazal ön uyaran (prepulse) ölçümleri alınır. Bu uyarılara 30 birimden daha düşük irkilme cevabı veren sıçanlar deney dışı bırakılır. Bu ölçümden 24 saat sonra asıl ölçümler yapılır.

Uygulanacak prosedür 5 dakika alıştırma ile başlar. Bu sırada hiçbir uyarı verilmez. Sesli uyarılar beş adet 120 dB şiddetinde irkilme uyarısı ile başlar. Sonrasında uyaran blokları on kere arka arkaya tekrarlanır. Bu blokların her birinde, gene sıralaması her denemede gelişigüzel değişecek olan beş farklı sesli uyaran, gelişigüzel aralıklarla (10-30 sn arasında değişen) uygulanmaktadır. Bunlar:

- I. 40 milisaniye (ms) süreli 120 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 uyarandan 100 ms sonra 40 ms süreli 120 dB şiddetinde sesli uyarı,
- IV. 20 ms süreli bazal +16 dB şiddetinde bir ön uyarandan 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 gene gelişigüzel aralıklarla (10-30 saniye) uygulanır ve irkilme yanıtı değerlendirilir. Bu protokol yaklaşık olarak 25 dakika sürmektedir.

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

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

3.5. Lokomotor Aktivite Ölçümleri

Lokomotor aktivite ölçümleri her biri bağımsız havalandırma ve aydınlatma sistemine sahip ses yalıtımlı dolaplara yerleştirilmiş, 40x40x40 cm ölçülerinde, zemini siyah, duvarları şeffaf pleksiglas kafeslerde yapılmıştır. Her bir kafesin tavanına yerleştirilmiş birer adet CCD kamera ile sıçanların hareketleri 30 dk süre ile kaydedilmiş, bu görüntüler daha sonra videolu takip cihazı (Noldus, EthoVision v3.1, Hollanda) ile sayısallaştırılmış ve çeşitli değişkenler açısından analiz edilmiştir. Temel olarak kullanılacak parametreler yürüme mesafesi, ayağı kalkma (vertikal hareket) sayısı ve yürüme hızıdır. Bunlara ek olarak sayısallaştırılan veri kullanılarak gerektiğinde merkezde ve periferde geçirilen süreler, alışma (90 sn'den daha uzun süre 1 cm'den daha az hareket etmek) süreleri ile de hesaplanabilir.

3.6. Sonuçların İstatistiksel Analizi

Elde edilen verilerin istatistiki değerlendirilmesi SPSS bilgisayar istatistik programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. ÖUAİ değerlendirmelerinde kontrol dışında 2 veya daha fazla doz uygulanması durumunda tek yönlü ANOVA testini izleyen post-hoc Tukey ve Bonferoni testleri kullanılmıştır. Kontrol ile tek bir uygulamanın karşılaştırılmasında ise iki grup arasında karşılaştırma için Student'in t testi kullanılmıştır.

Naiv hayvanlarda ilaçların lokomotor aktivite üzerine etkilerinin değerlendirilmesi için her bir ilaç grubu kontrol grubu ile Student'in t testi ile karşılaştırılmıştır.

Elde edilen tüm veriler ortalama \pm standart hata olarak ifade edilmiş ve $p < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

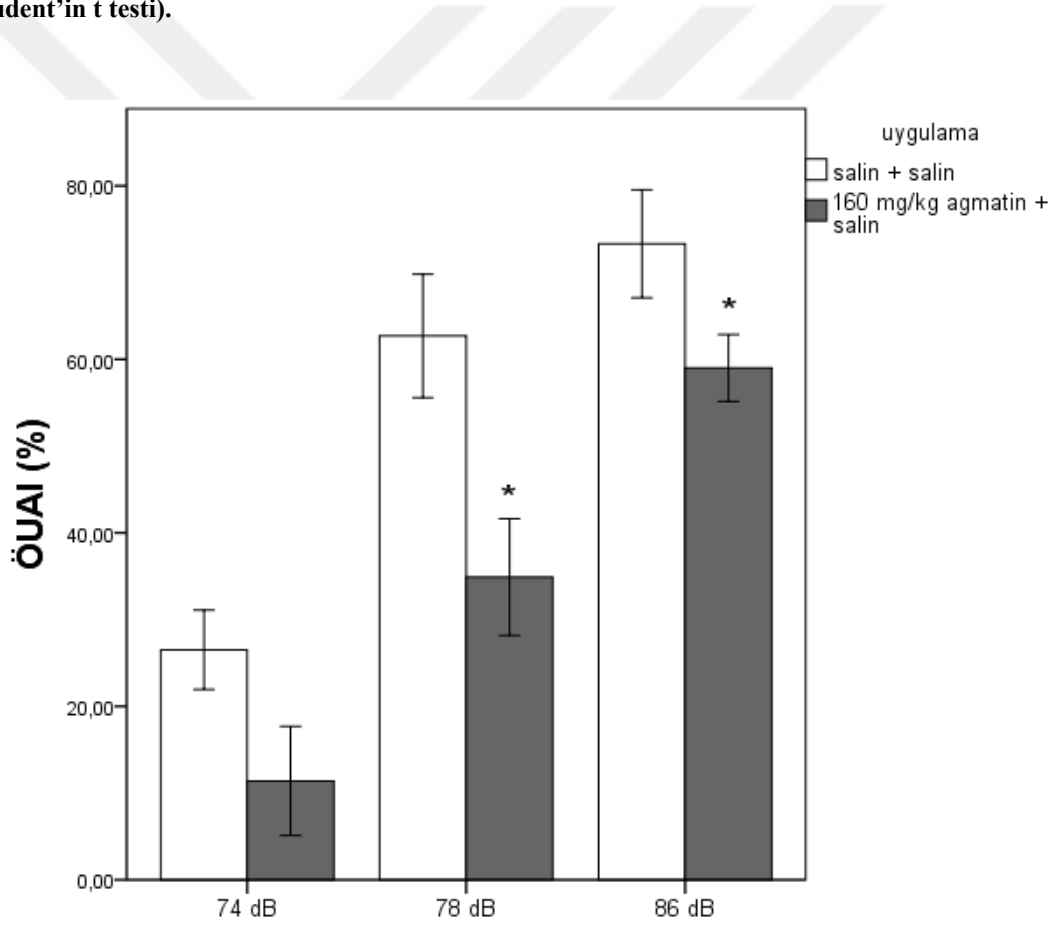
4. BULGULAR

4.1. Agmatinin ÖUAI Üzerine Etkileri

Agmatinin 160 mg/kg dozunda ÖUAI bozucu etkileri üzerine çalışılmıştır. Daha önceki çalışmalarda bu dozun altında agmatin ÖUAI'ü bozmadığı için bu dozlar çalışılmamıştır.

Agmatinin 160 mg/kg dozunda her üç uyarın şiddetinde ÖUAI üzerine etkileri Şekil 10'da görülmektedir.

Şekil 10: Agmatin'in (160 mg/kg) ÖUAI üzerine etkileri (*p< 0.05 istatistikçe anlamlı etki, Student'in t testi).



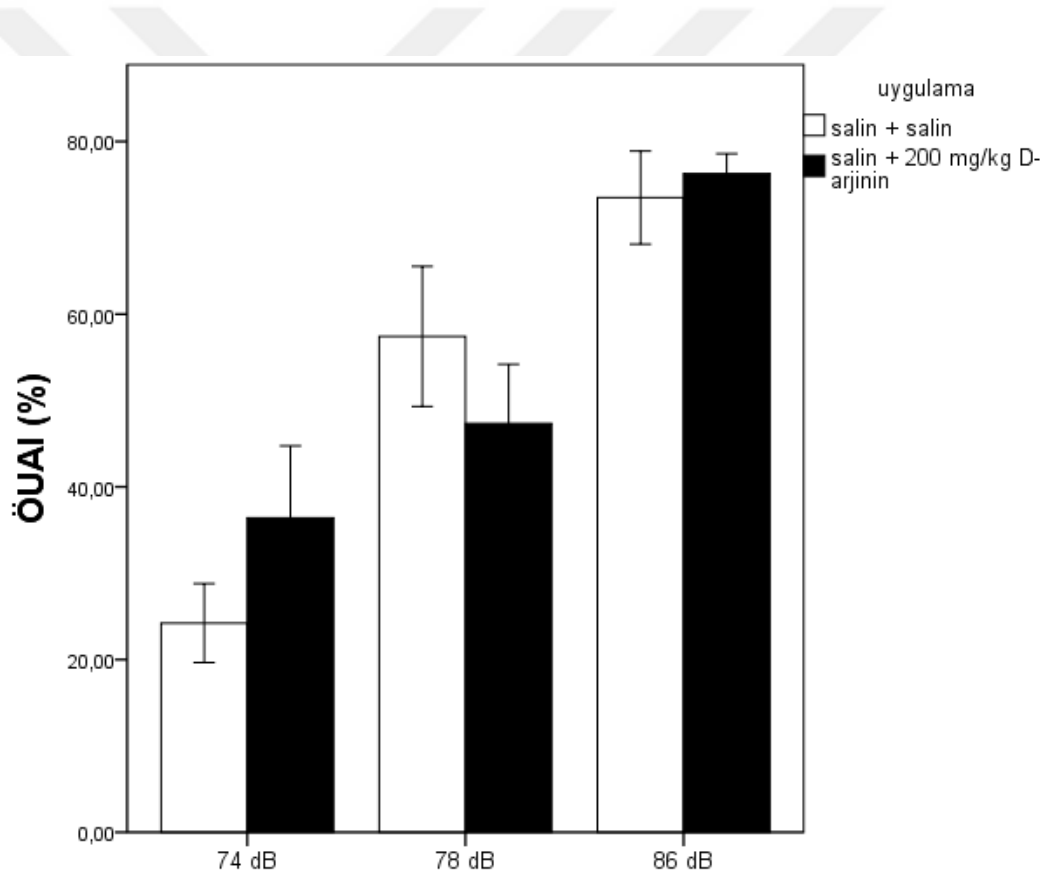
Şekil 10'da da görüldüğü gibi, agmatin 160 mg/kg dozunda her üç uyarın şiddetinde de ÖUAI'ü bozmuştur. Agmatin ÖUAI üzerine etkileri Student'in t testi ile analiz edildiğinde 74 dB uyarın şiddetinde istatistikçe anlamlı düzeye ulaşmadığı

görülmüştür ($p= 0.078$, Student'in t testi). Bununla beraber, agmatinin 78 ve 86 dB'lik uyaran şiddetinde ÖUAİ üzerine etkileri istatistikçe anlamlı düzeydedir (sırasıyla $p= 0.015$ ve $p= 0.045$, Student'in t testi) (Şekil 10).

4.2. D-Arjininin ÖUAİ Üzerine Etkileri

D-arginin sıçanlarda ip yoldan kullanılan dozun (Yildiz ve ark. 2000) 2 misli olan 200 mg/kg dozunda verilmesine rağmen her üç ön uyaran şiddetinde de (74, 78 ve 86 dB) ÖUAİ'da anlamlı bir etki oluşturmadı ($p> 0.05$, Student'in t testi) (Şekil 11).

Şekil 11: D-arjininin ÖUAİ üzerine etkisi.



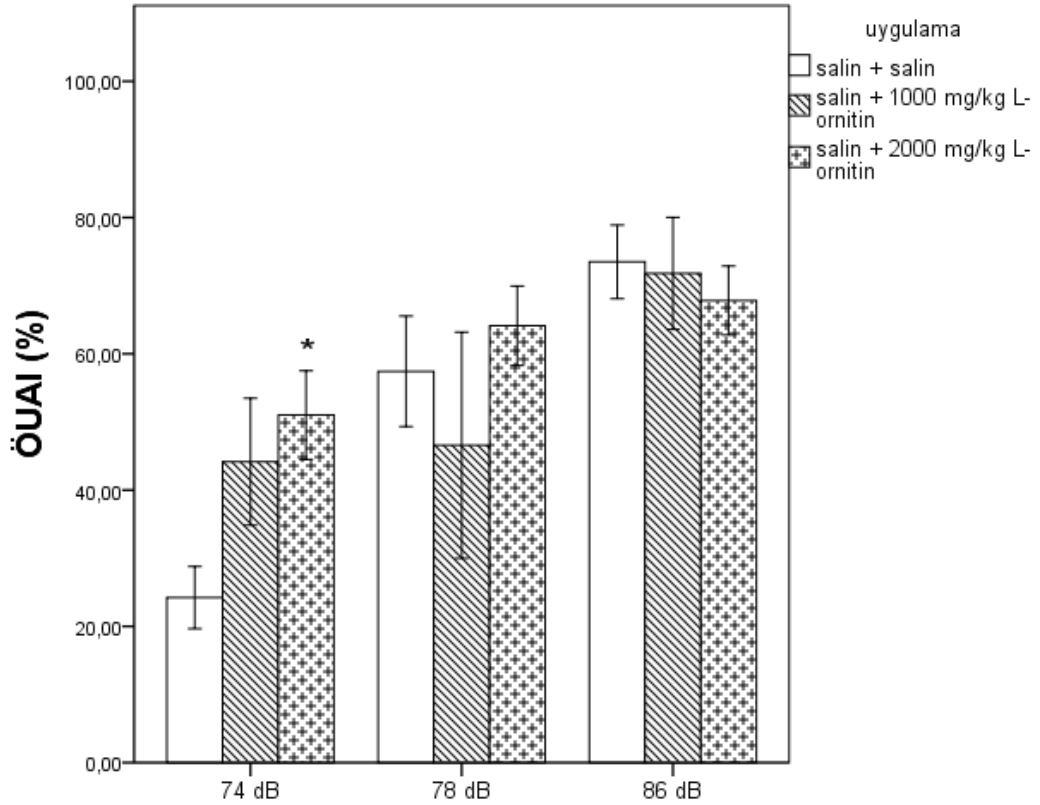
4.3. Ornitinin ÖUAI Üzerine Etkileri

Ornitin oluşumuna aracılık eden arjinaz enziminin ekspresyonunu azaltan D-arjininin ÖUAI üzerine herhangi bir anlamlı etkisi olmaması üzerine tam tersi bir strateji ile bu defa ornitinin ÖUAI üzerine etkileri test edildi.

Ornitin 74 dB ön uyarın şiddetinde ÖUAI üzerine anlamlı etki oluştururken [F(2,17)= 4.64, p= 0.02, ANOVA test], 78 ve 86 dB'lik ön uyarın şiddetlerinde ÖUAI üzerine herhangi bir anlamlı etki oluşturmadı [F(2,17)= 0.62; p= 0.55 ve F(2,17)= 0.22, p= 0.81] (Şekil 12).

Ön uyarın şiddeti 74dB için verilerin post-hoc analizi ornitinin 2 g/kg dozunda ÖUAI'ü beklenin aksine anlamlı ölçüde yükselttiğini gösterdi (p= 0.027, Tukey test) (Şekil 12).

Şekil 12: L-ornitinin ÖUAI üzerine etkisi (* p< 0.05, Tukey test).



4.4. Agmatin Metabolizma Ürünleri Spermin ve Sperminin Etkilerinin Değerlendirilmesi

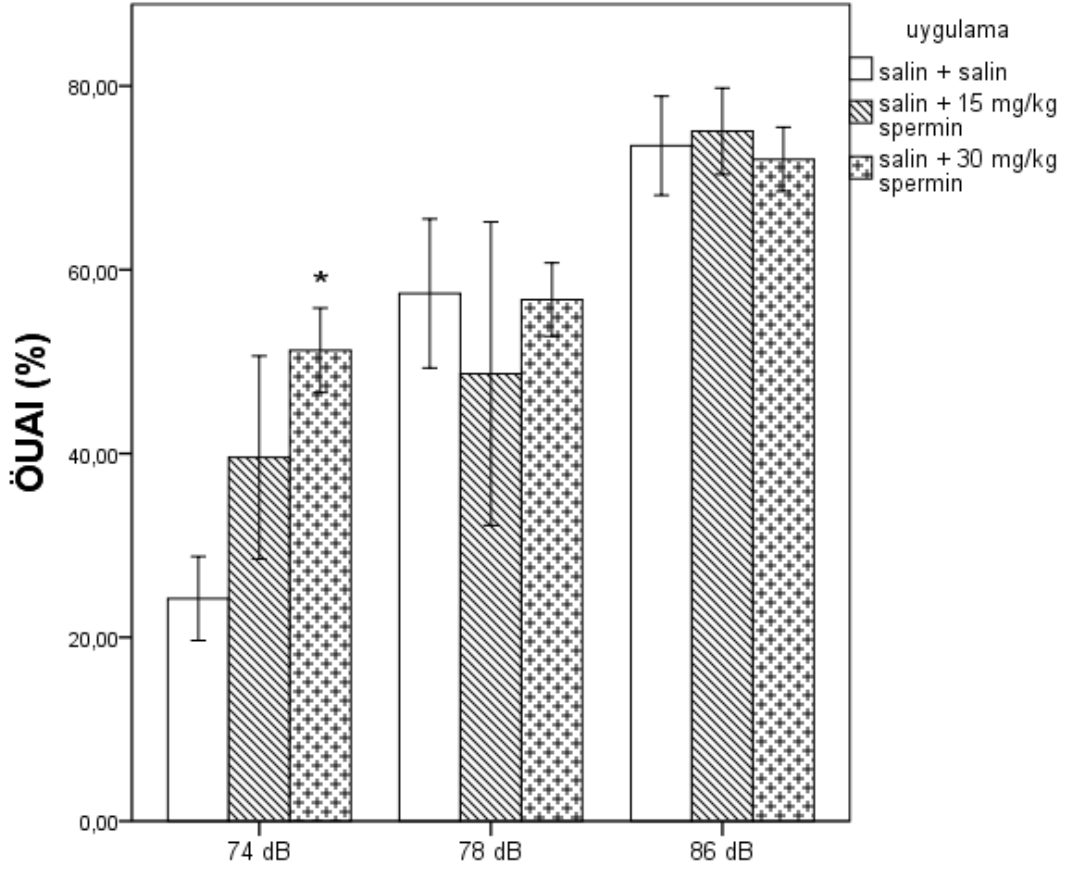
Agmatin Şekil 1’de görülen poliamin yolağında agmatinaz enzimi üzerinden putresin, spermin ve spermidin gibi başka poliaminlere metabolize edilir. Spermin ve spermidinin daha önce literatür bilgisinde de belirtildiği gibi şizofreni hastalarının kanlarında, BOS’larında ve kanlarında yüksek bulunması nedeni ile bu poliaminlerin de ÖUAİ üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

4.4.1. Sperminin ÖUAİ Üzerine Etkileri

Sperminin (15 ve 30 mg/kg) ÖUAİ üzerine etkileri Şekil 13’de görülmektedir. Şekilde de görüldüğü gibi spermin 74 dB ön uyarın şiddetinde ÖUAİ üzerine anlamlı etki oluştururken [$F(2,19)= 4.63$, $p= 0.023$, ANOVA test], 78 ve 86 dB’lik ön uyarın şiddetlerinde ÖUAİ üzerine herhangi bir anlamlı etki oluşturmadı [$F(2,19)= 0.23$; $p= 0.79$ ve $F(2,19)= 0.10$, $p= 0.90$] (Şekil 13).

Ön uyarın şiddeti 74dB için verilerin post-hoc analizi sperminin 30 mg/kg dozunda ÖUAİ’u beklenin aksine anlamlı ölçüde yükselttiğini gösterdi ($p= 0.018$, Tukey test) (Şekil 13).

Şekil 13: Sperminin ÖUAI üzerine etkisi (* p<0.05, Tukey test).



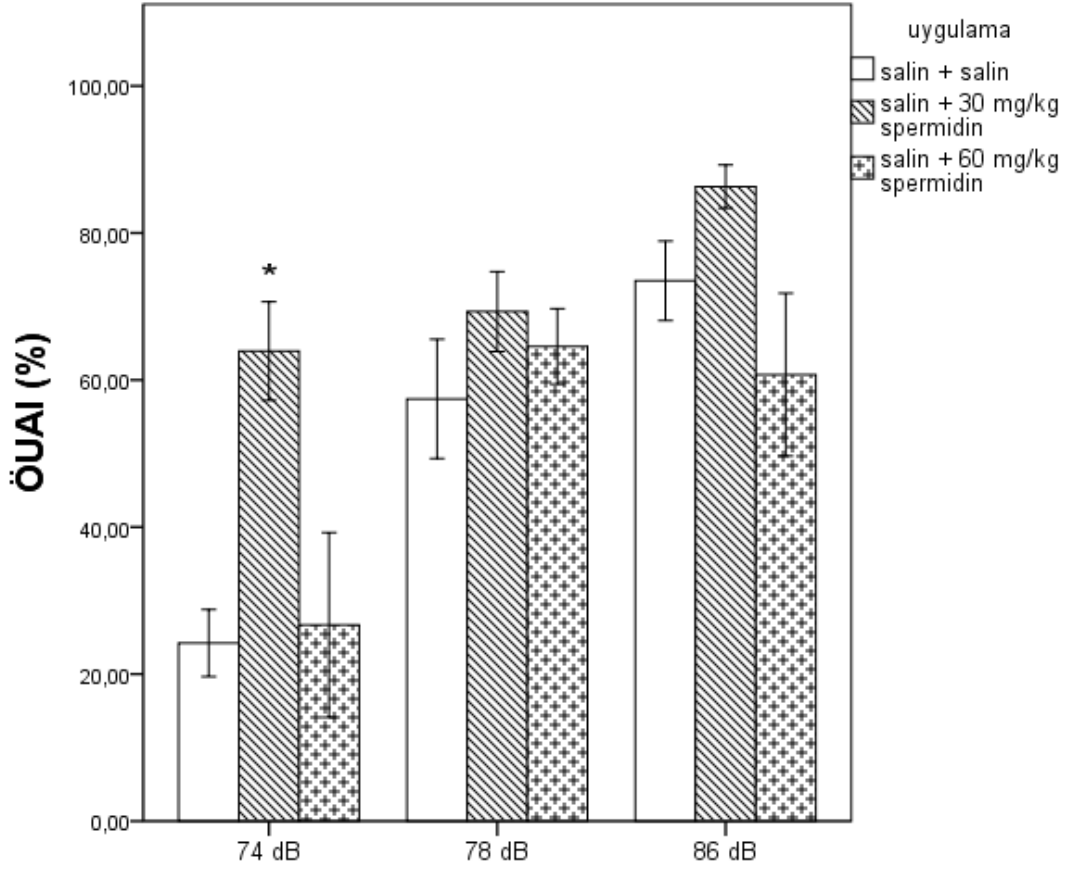
Sperminin 30 mg/kg'dan yüksek dozları çalışmamızda toksik etkiler oluşturmuş ve denekler ölmüştür. Bu nedenle daha yüksek dozlarının ÖUAI üzerine etkilerin test edilememiştir.

4.4.2. Spermidinin ÖUAI Üzerine Etkileri

Spermidinin (30 ve 60 mg/kg) ÖUAI üzerine etkileri Şekil 14'te görülmektedir. Şekilde de görüldüğü gibi, spermidin 74 dB ön uyarın şiddetinde aynı spermin gibi ÖUAI üzerine anlamlı etki oluştururken [F(2,12)= 10.12, p= 0.003, ANOVA test], 78 ve 86 dB'lik ön uyarın şiddetlerinde ÖUAI üzerine herhangi bir anlamlı etki oluşturmadı [F(2,12)= 0.57; p= 0.58 ve F(2,12)= 2.75, p= 0.10] (Şekil 14).

Ön uyarın şiddeti 74dB için verilerin post-hoc analizi spermidinin yine 30 mg/kg dozunda sperminde olduğu gibi ÖUAI'ü beklenin aksine anlamlı ölçüde yükselttiğini gösterdi (p= 0.02, Tukey test) (Şekil 14).

Şekil 14: Spermidinin ÖUAI üzerine etkisi (* p< 0.05, Tukey test).



Spermidinin de 30 mg/kg'dan yüksek dozları denekler için öldürücü düzeyde toksik bulunmuştur. Hatta 60 mg/kg dozda deneklerin bir kısmı ölmüştür. Bu nedenle daha yüksek dozlar test edilememiştir ve deneylerin bu kısmında denek sayısı 4 ile sınırlı kalmıştır.

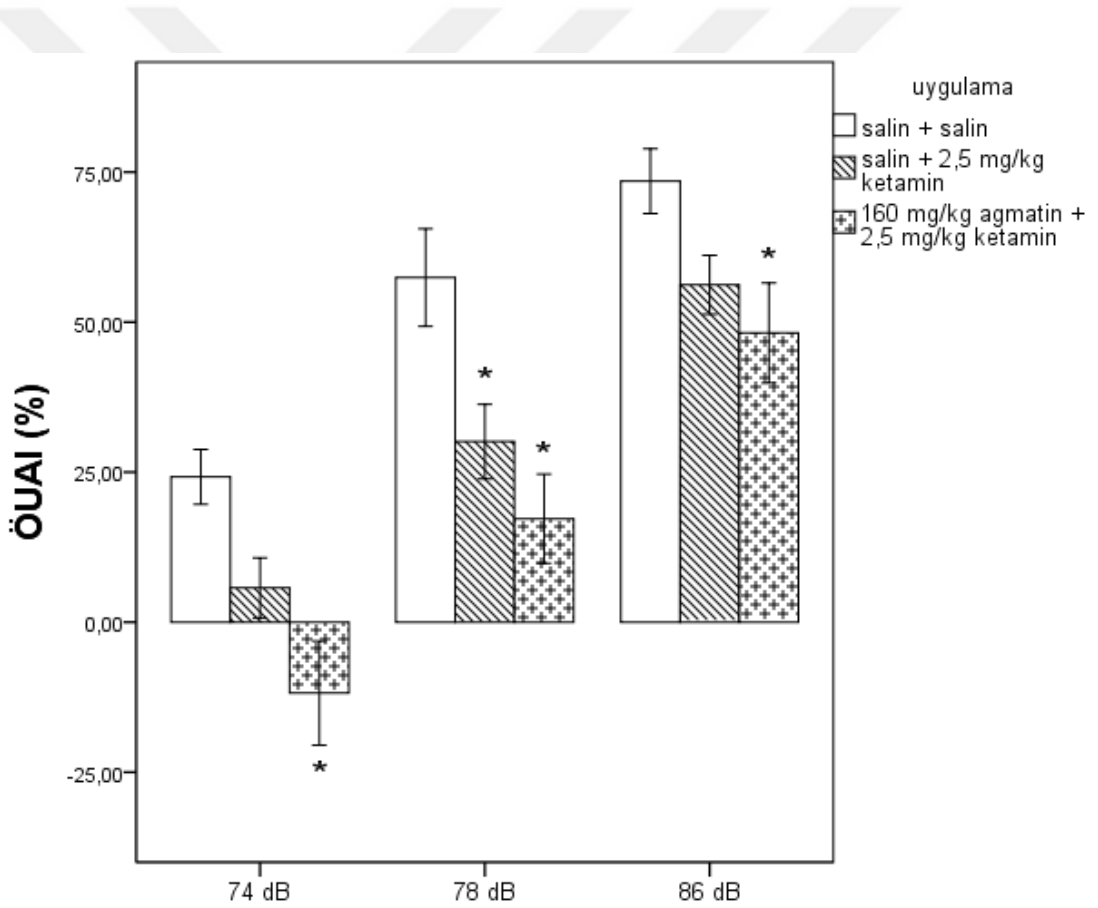
4.5. Agmatinin NMDA, Alfa Adrenerjik ve Dopaminerjik Reseptörlerdeki Olası Etkileşmelerinin ÖUAI Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi

Şekil 3'te şematize edilen agmatinerjik sinapsta da görüldüğü gibi agmatinin NMDA ve alfa adrenerjik reseptörlerle ilişkisi vardır. Ayrıca şizofreni etiyopatogenezinde şu an için geçerli olan dopamin hipotezi üzerinden de apomorfın ile oluşturulan ÖUAI bozukluğu modelinde dopaminerjik sistem ile olan olası etkileşmesi de değerlendirilmiştir.

4.5.1. Ketamin İle NMDA Reseptörler Üzerinden Agmatinin Etkilerinin Değerlendirilmesi

Ketaminin (2.5 mg/kg) ve ketamin ile agmatin (160 mg/kg) kombinasyonunun ÖUAİ üzerine etkileri Şekil 15’de görülmektedir. Şekilde de görüldüğü gibi, uygulamalar her üç uyaran şiddetinde ÖUAİ üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkiler oluşturmuştur [F değerleri 74, 78 ve 86 dB için sırasıyla; $F(2,21)= 8.031$, $p= 0.003$; $F(2,21)= 7.91$, $p= 0.003$ ve $F(2,21)= 4.09$, $p= 0.032$, ANOVA test].

Şekil 15: Ketaminin ÖUAİ üzerine etkisi ve agmatinin ketamin etkisini potansiyelize etmesi (* $p < 0.05$, salinden istatistikçe farklı, Tukey test).



Verilerin post-hoc değerlendirilmesi, 74 dB’de ketamin ile agmatin kombinasyonun ÖUAİ’nu kontrole göre anlamlı düzeyde bozduğunu gösterdi ($p= 0.002$, Tukey test). Bu uyaran şiddetinde tek başına ketamin uygulaması ÖUAİ’da azalma yaptı, ancak bu azalma istatistikçe anlamlı düzeye erişmedi ($p= 0.12$, Tukey test).

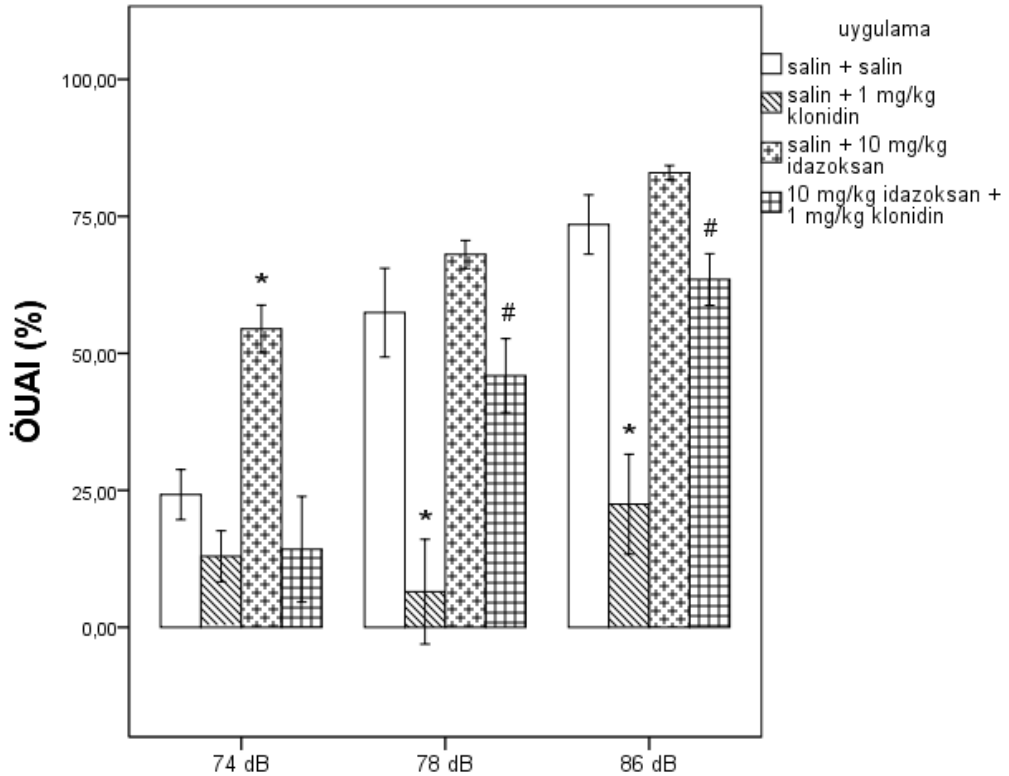
78 dB için yaptığımız değerlendirme hem ketaminin hem de ketamin ile agmatin kombinasyonunun ÖUAI' u anlamlı ölçüde bozduğuna işaret etti (sırasıyla, $p= 0.038$ ve $p= 0.002$, Tukey test).

86 dB için yaptığımız değerlendirmede ketamininin tek başına ÖUAI'nu düşürdüğünü ancak bunun istatistikçe anlamlı düzeye ulaşmadığını gördük ($p= 0.16$, Tukey test). Bununla beraber, agmatin ile kombinasyon ÖUAI' da istatistikçe anlamlı ölçüde bozulmaya neden oldu ($p= 0.028$, Tukey test) (Şekil 15).

4.5.2. Klonidin Ve İdazoksan İle Alfa 2 Adrenerjik Reseptörler Üzerinden Agmatinin Etkilerinin Değerlendirilmesi

Klonidin (1 mg/kg), idazoksan (10 mg/kg) ve idazoksan + klonidin kombinasyonunun 74, 78 ve 86 dB'lik üç farklı uyaran şiddetinde ÖUAI üzerine etkileri Şekil 16' de görülmektedir.

Şekil 16: Klonidin, idazoksan ve her iki ilacın kombinasyonunun ÖUAI üzerine etkileri (* $p < 0.05$ saline göre istatistikçe anlamlı olarak farklı; # $p < 0.05$ klonidine göre istatistikçe anlamlı farklı).



Şekil 16'da da görüldüğü gibi, uygulamalar her üç uyarın şiddetinde ÖUAİ üzerinde istatistikçe anlamlı değişiklikler oluşturmuştur [F değerleri 74, 78 ve 86 dB için sırasıyla; $F(3,28)= 9.66$, $p< 0.0001$; $F(3,28)= 13.82$, $p< 0.0001$ ve $F(3,28)= 20.82$, $p< 0.0001$, ANOVA test].

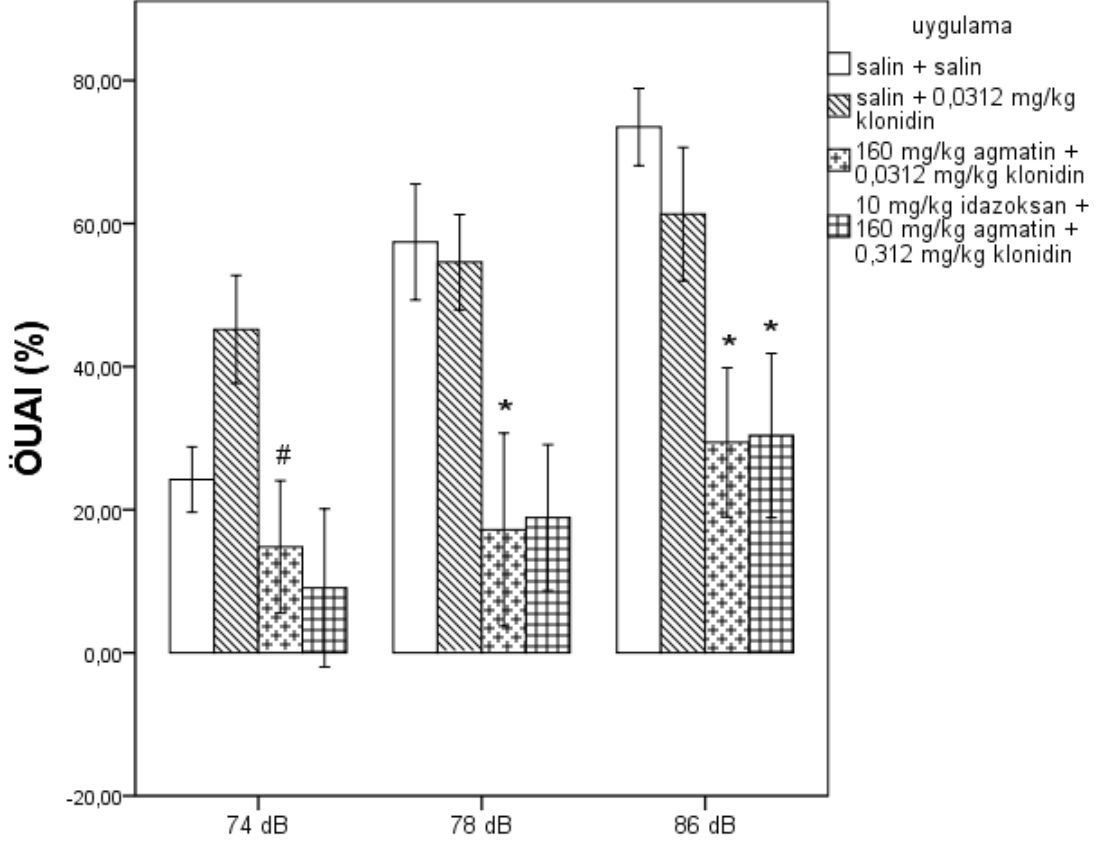
Verilerin post-hoc değerlendirilmesi, 74 dB'de idazoksan ÖUAİ'nu kontrole göre anlamlı düzeyde yükselttiğini gösterdi ($p= 0.009$, Tukey test). Bu uyarın şiddetinde tek başına klonidin uygulaması ($p= 0.58$, Tukey test) ve klonidin ile idazoksanın kombinasyonu ($p= 0.67$, Tukey test) ÖUAİ'da kontrole göre anlamlı bir değişiklik oluşturmadı.

78 dB için yaptığımız değerlendirme klonidin tek başına verildiğinde ÖUAİ'ü kontrole göre anlamlı ölçüde bozduğuna ($p< 0.0001$, Tukey test), idazoksanın ÖUAİ üzerine herhangi bir anlamlı etki oluşturmadığına ($p= 0.72$, Tukey test); ancak idazoksan ile kombine edildiğinde klonidin neden olduğu ÖUAİ'daki bozulmanın anlamlı ölçüde düzeldiğine ($p< 0.0001$, Tukey test) işaret etti.

86 dB için yaptığımız değerlendirme ise klonidin tek başına verildiğinde ÖUAİ'ü kontrole göre yine anlamlı ölçüde bozduğuna ($p< 0.0001$, Tukey test), idazoksanın ÖUAİ üzerine herhangi bir anlamlı etki oluşturmadığına ($p= 0.66$, Tukey test); ancak idazoksan ile kombine edildiğinde klonidin neden olduğu ÖUAİ'daki bozulmanın anlamlı ölçüde düzeldiğine ($p< 0.0001$, Tukey test) işaret etti (Şekil 16).

Klonidin (0.0312 mg/kg) ve klonidin ile agmatin (160 mg/kg) kombinasyonu ve bu kombinasyonun etkileri üzerine idazoksanın 74, 78 ve 86 dB'lik üç farklı uyarın şiddetinde ÖUAİ üzerine etkileri Şekil 17'de görülmektedir.

Şekil 17: ÖUAI üzerine klonidin, klonidin + agmatin kombinasyonu ve kombinasyonun ÖUAI'na etkisinin idazoksan ile geri çevrilememesi (* p< 0.05 saline göre istatistikçe anlamlı olarak farklı; # p< 0.05 klonidine göre istatistikçe anlamlı farklı).



Şekil 17'de de görüldüğü gibi, uygulamalar her üç uyaran şiddetinde ÖUAI üzerinde istatistikçe anlamlı değişiklikler oluşturmuştur [F değerleri 74, 78 ve 86 dB için sırasıyla; $F(3,26)= 3.79$, $p= 0.022$; $F(3,26)= 4.83$, $p= 0.008$ ve $F(3,26)= 5.84$, $p= 0.003$, ANOVA test].

Verilerin post-hoc değerlendirilmesi, 74 dB'de klonidin ÖUAI'nu yükselttiğini ancak bu yükselmenin istatistikçe anlamlı düzeye ulaşmadığını ($p= 0.25$, Tukey test) gösterdi. Bu uyaran şiddetinde agmatin klonidin kombinasyonu ile kombinasyon üzerine idazoksan ön uygulaması ÖUAI'ü kontrole göre bir miktar bozdu. Ancak ÖUAI'daki düşüş istatistikçe anlamlı düzeyde bulunmadı (agmatin + klonidin kombinasyonu için: $p= 0.83$, Tukey test ve kombinasyon üzerine idazoksan etkisi için, $p= 0.59$, Tukey test).

78 dB için yaptığımız değerlendirme klonidin tek başına verildiğinde ÖUAI'ü kontrole göre anlamlı ölçüde değiştirmedikçe ($p= 0.99$, Tukey test), ancak bu etkisiz

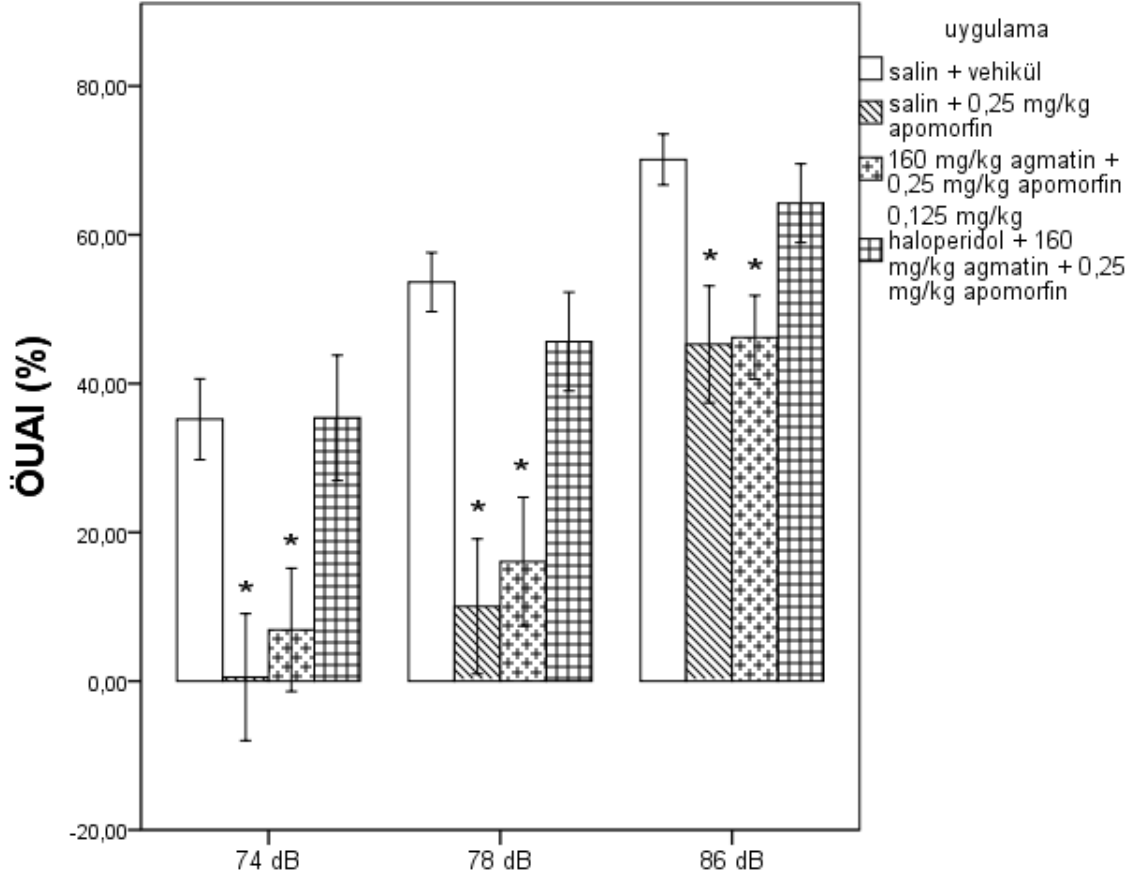
dozun agmatin ile kombine edildiğinde ÖUAİ'da anlamlı ölçüde bozulma yaptığına, ya da diğer bir ifade ile agmatinin klonidinin etkilerini potansiyelize ettiğine ($p= 0.032$, Tukey test) ve idazoksanın da burada gözlenen potansiyalizasyon üzerine herhangi bir anlamlı etki oluşturmadığına ($p= 0.99$, Tukey test) işaret etti.

86 dB için yaptığımız değerlendirme ise yine klonidinin tek başına verildiğinde ÖUAİ'ü kontrole göre anlamlı ölçüde değiştirmediğine ($p= 0.77$, Tukey test), ancak bu etkisiz dozun agmatin ile kombine edildiğinde ÖUAİ'da anlamlı ölçüde bozulma yaptığına, ya da diğer bir ifade ile agmatinin klonidinin etkilerini potansiyelize ettiğine ($p= 0.009$, Tukey test) ve idazoksanın da burada gözlenen potansiyalizasyon üzerine herhangi bir anlamlı etki oluşturmadığına ($p= 1.00$, Tukey test) işaret etti (Şekil 17).

4.5.3. Apomorfin İle Agmatin Kombinasyonunun Olası Dopaminerjik Etkilerinin Değerlendirilmesi

Apomorfinin (0.25 mg/kg) ve apomorfin ile agmatin (160 mg/kg) kombinasyonu ve bu kombinasyonun etkileri üzerine haloperidolün (0,125 mg/kg) 74, 78 ve 86 dB'lik üç farklı uyarın şiddetinde ÖUAİ üzerine etkileri Şekil 18'de görölmektedir.

Şekil 18: Apomorfinin tek başına ve agmatin ile birlikte ÖUAI üzerine etkileri ve haloperidol ile antagonizması (*p<0.05 kontrole göre anlamlı ölçüde farklı).



Şekilde de görüldüğü gibi, uygulamalar her üç uyarın şiddetinde ÖUAI üzerinde istatistikçe anlamlı değişiklikler oluşturmuştur [F değerleri 74, 78 ve 86 dB için sırasıyla; $F(3,26)= 5.68, p= 0.004$; $F(3,26)= 9.04, p< 0.0001$ ve $F(3,26)= 5.04, p= 0.007$, ANOVA test].

Verilerin post-hoc değerlendirilmesi, 74 dB’de apomorfinin ($p= 0.019$, Tukey test) ve agmatin + apomorfin ($p= 0.049$, Tukey test) kombinasyonunun ÖUAI’nu bozduğunu gösterdi. Bu uyarın şiddetinde agmatin apomorfin kombinasyonu üzerine haloperidol ön uygulamasının ise ÖUAI üzerine bozucu etkiyi düzelttiğini gösterdi ($p= 0.045$, Tukey test).

Post-hoc değerlendirmeler 78 dB’de de apomorfinin ($p= 0.001$, Tukey test) ve agmatin + apomorfin ($p= 0.005$, Tukey test) kombinasyonunun ÖUAI’nu bozduğunu

gösterdi. Bu uyarın şiddetinde agmatin apomorfin kombinasyonu üzerine haloperidol ön uygulamasının ÖUAI'ü düzelttiğini gösterdi ($p= 0.034$, Tukey test).

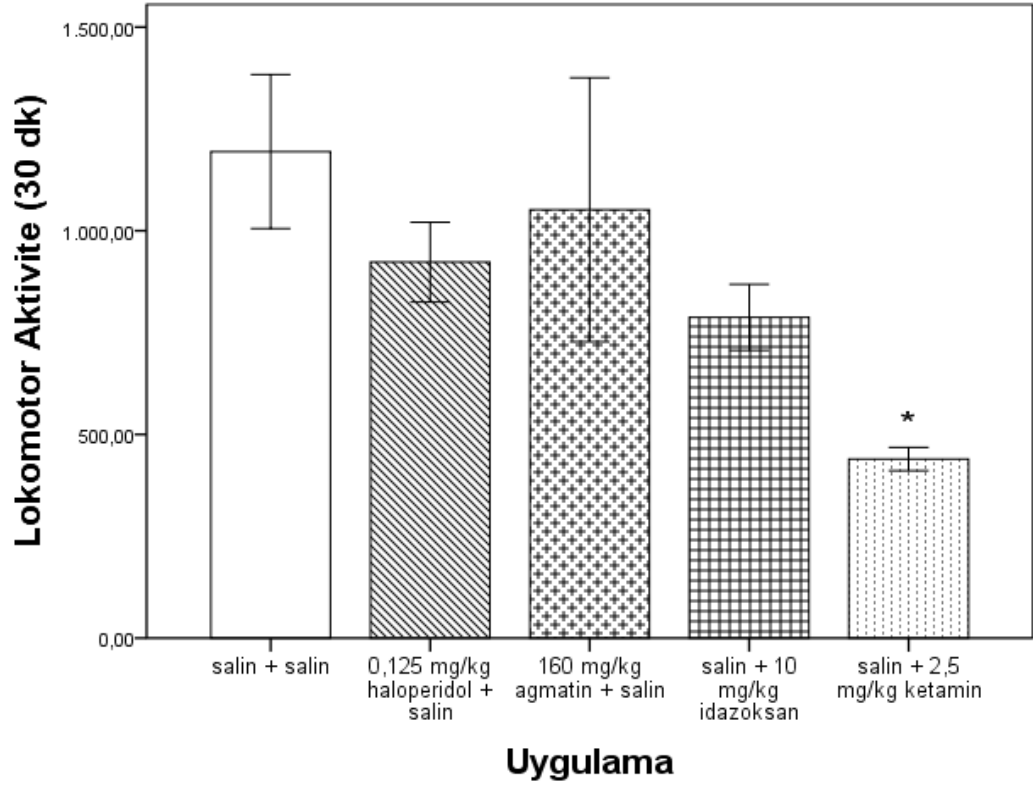
86 dB'de de yine apomorfin ($p= 0.021$, Tukey test) ve agmatin + apomorfin ($p= 0.028$, Tukey test) kombinasyonu ÖUAI'nu bozdu. Bu uyarın şiddetinde agmatin apomorfin kombinasyonu üzerine haloperidol ön uygulaması ÖUAI'daki bozulmayı geri çevirdi, ancak değer istatistikçe anlamlı düzeyde değildi ($p= 0.132$, Tukey test) (Şekil 18).

4.6. Çalışmada Kullanılan Bazı Antagonistlerin ve Agmatinin Lokomotor Aktivite Üzerine Etkisi

Çalışmada kullanılan dopamin D_2 reseptör antagonisti haloperidol, α_2 adrenerjik reseptör antagonisti idazoksan, NMDA reseptör antagonisti ketamin ve agmatinin naiv sıçanların lokomotor aktiviteleri üzerine etkisi Şekil 19'da görölmektedir.

Şekilde de göröldüğü gibi dopamin antagonisti haloperidol, alfa reseptör antagonisti idazoksan ve agmatin çalışmada kullanılan dozlarında naiv hayvanların lokomotor aktivitelerinde anlamlı bir etki oluşturmadı (sırasıyla $p= 0.22$, $p= 0.06$ ve $p= 0.71$, Student'in t testi). Ketamin ise kullanılan dozunda deney hayvanlarının lokomotor aktivitesini kontrole göre anlamlı ölçüde azalttı ($p= 0.005$, Student'in t testi). Ketaminin daha düşük dozları da sınırlı sayıda deney hayvanlarında lokomotor aktiviteyi azalttı. Etik iznin getirdiği deney hayvanı kısıtlaması ve daha fazla denek harcamamak adına bu dozlar denek sayıları artırılarak değerlendirmeye alınmamıştır.

Şekil 19: Çalışmada kullanılan haloperidol ve idazoksan gibi antagonistlerin ve agmatinin naiv hayvanlarda lokomotor aktivite üzerine etkisi (* $p < 0.05$ kontrol grubundan anlamlı ölçüde farklı).



5. TARTIŞMA

5.1. Agmatinin ÖUAİ Üzerine Etkileri

Öncelikle yaptığımız çalışmada daha önce Uzbay ve arkadaşlarının ip uyguladığı 160 mg/kg dozunda agmatinin ÖUAİ üzerine bozucu etkileri tekrarlanabilmiştir (Uzbay ve ark. 2010) (Şekil 10). Çalışmadan elde edilen sonuçlar L-argininden agmatin ve poliaminlerin sentezlendiği yollarda ÖUAİ ile değerlendirilen sensorimotor kapı kontrol sistemi ve psikozlarla, ADC – agmatinaz (Şekil 1) yolunun ilişkili olduğunu göstermektedir.

Palsson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma agmatinin 2,5, 10 ve 40 mg/kg dozlarında tek başına ÖUAİ üzerine hiçbir etkisi olmazken, fensiklidinin ÖUAİ'nu bozan dozu (5 mg/kg) 20 mg/kg agmatinle kombine edildiğinde agmatinin fensiklidin üzerine anlamlı bir iyileştirici etkisi olduğu ve bundan daha yüksek doz agmatinin (40 mg/kg) fensiklidin (5 mg/kg) ile indüklenen ÖUAİ'da ki bozulmayı bloke etmediğini göstermektedir (Palsson ve ark. 2008). Bu çalışma bizim verilerimizle çelişir görünmektedir ancak bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı hayvan türü ve farklı bir yöntem kullanılmıştır. Ayrıca Uzbay ve arkadaşlarının 2010'da yaptıkları çalışmada 10-40 mg/kg gibi agmatinin düşük dozları ÖUAİ üzerine etkisiz bulunmuş, agmatinin 160 mg/kg olan yüksek dozundan ÖUAİ'nu bozucu etkileri görülmüştür. Bu verilerin yanı sıra hem erkek hem de kadın şizofreni hastalarının plazma agmatin seviyelerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde arttığı gözlenmiştir (Uzbay ve ark. 2013). Ayrıca L-arginin başlangıçlı poliamin sentez ve metabolizma yolağında son ürünlerden olan spermin ve spermidinin şizofreni hastalarında BOS'da, kanda ve ayrıca post mortem incelemelerde beyinde yüksek miktarlarda bulunduğu dikkat çeken birçok makale yayınlanmıştır (Richardson-Andrews 1983; Andrews 1985; Ramchand ve ark. 1994; Gilad ve ark. 1995; Das ve ark. 1996; Kopieczna-Grzebieniak ve Goss 2005; Fiori ve Turecki 2008). Spermin ve spermidin, L-arginin başlangıçlı poliamin sentez ve metabolizma yolağında ya ornitin ornitin dekarboksilaz ile ya da agmatinin agmatinaz ile metabolize edilmesi sonucu putresin ile birlikte oluşur (Şekil 1).

Şizofreni hastalarında plazma agmatin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı ölçüde yüksek bulunması (Uzbay ve ark. 2013) agmatinin şizofreni patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Buna ek olarak Uzbay ve

arkadaşları agmatinin 160 mg/kg dozundan sensorimotor sinyal ayırt etmeyi bozucu ve psikoza neden olan etkileri olduğunu göstermişlerdir (Uzbay ve ark. 2010).

Biz de bu çalışmada agmatinin 160 mg/kg dozunu ip olarak uyguladığımızda 78 ve 86 dB ses şiddetlerinde ÖUAİ üzerine bozucu etkisi olduğunu tekrarlayabildik (Şekil 10). Bu da agmatinin sensorimotor kapı kontrol sistemi ile karakterize hastalıklar için kritik bir eleman olduğu fikrini desteklemektedir. 74 dB'lik düşük uyaran şiddetinde yine aynı bozucu etkiyi gördük fakat bu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Bunun sebebi çalışmaların farklı laboratuvarlarda yapılmış olması ve farklı cihazların kullanılmış olması olabilir.

5.2. D-Arjinin ve L-Ornitinin ÖUAİ Üzerine Etkileri

Çalışmamızda D-arjinin ve L-ornitin kullanılmıştır. D-arjinin, şekil 1'de görülen poliamin yolağında L-arjininden ornitine dönüşümü sağlayan arjinaz enziminin ekspresyonunu azaltmaktadır ve poliamin yolağında arjininden ornitine dönüşüm kısmının sensorimotor kapı kontrol sistemi ile ilişkisini gösterebilmek için D-arjinin ve L-ornitin ile ön uyaran aracılı inhibisyon ölçümleri yapılmıştır. D-arjinin 200 mg/kg dozunda uygulanmıştır ve bu doz daha önce sıçanda yapılmış bir davranış çalışmasında (Yıldız ve ark. 2000) kullanılan dozun 2 katıdır, L-ornitin ise 1000 ve 2000 mg/kg dozlarında uygulanmıştır. Daha yüksek dozları denememiştir çünkü Biczo'nun yaptığı bir çalışmada 3000 mg/kg L-orjininin sıçanlarda pankreatit oluşturduğu bilinmektedir (Biczo ve ark. 2010).

Ancak her iki molekülünde ön uyaran aracılı inhibisyon üzerine istatistiksel olarak anlamlı bozucu etkisi gözlenmemiştir (Şekil 11;12). Aksine L-ornitinin 2000 mg/kg dozunun 74 dB'lik ön uyaran şiddetinde ön uyaran aracılı inhibisyon üzerine iyileştirici bir etkisi görülmektedir. Kawabata ve arkadaşları bir çalışmada sıçanda 300-1000 mg/kg L-ornitin enjektabl uygulamışlardır (Kawabata ve ark. 1996), bizim çalışmamızda bu dozun iki katı uygulanıp bozucu bir etki görülemediği ve daha yüksek dozlarında toksik olabileceği düşünüldüğü için uygulanmamıştır. Bu sonuçlar poliamin sentez mekanizmasında arjinaz yolağının ÖUAİ üzerinden sensorimotor kapı kontrol sistemi ile ilişki olamayacağını göstermektedir. Şizofreni hastalarının kanlarında, beyinlerinde ve beyin omurilik sıvılarında bulunan spermin ve spermidinin ornitin metabolizması ile değil daha çok agmatin metabolizması ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Yukarıda tartışıldığı gibi agmatin 160 mg/kg dozunda ÖUAİ'nu

bozmaktadır ve bu veriler şekil 1’de verilen poliamin sentez yolağında sol tarafının ÖUAİ ve sensorimotor kapı sistemi ile ilişkili olamayacağına işaret etmektedir. Agmatinin özellikle yüksek dozlarında ÖUAİ üzerine bozucu etkiler göstermesi ise şizofreni hastalarında gözlenen spermin ve spermidin düzeylerinde ki artışın poliamin yolağındaki ornitinden ziyade agmatin sentez metabolizması ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

5.3. Agmatin Metabolizma Ürünleri Spermin ve Spermidinin Etkilerinin Değerlendirilmesi

Yaptığımız çalışmada spermin ve spermidinin de ÖUAİ üzerine etkileri incelenmiştir. Spermin için 15 ve 30 mg/kg, spermidin için de 30 ve 60 mg/kg olmak üzere ikişer dozun ÖUAİ üzerine etkileri incelenmiştir. Ancak her iki molekülünde hiçbir dozunda ÖUAİ üzerine anlamlı bozucu bir etkisi gözlenememiştir. Ek olarak çalışmamızda her iki molekül için de verilen yüksek dozlarda hayvanlarda ciddi toksik etkiler oluştu. Hatta 30 mg/kg spermin uygulanan birkaç sıçanı ve 60 mg/kg spermidin uygulanan sıçanlarımızın yarısını kaybettik. Bundan dolayı daha yüksek dozlar denenememiştir.

Diğer bir taraftan 74 dB’lik ön uyarın şiddetinde her iki ilaç için ÖUAİ’da anlamlı ölçüde artış gözlemlendi. Buna benzer bir artış L-ornitinin yüksek dozu olan 2000 mg/kg için de görülmüştür. Bu deneklerin ön uyarandan sonraki şiddetli sesli uyarıya anlamlı ölçüde daha az irkilme yanıtı gösterdikleri anlamına gelmektedir. Bunun sebebi spermin, spermidin ve L-ornitinin sistemik dolaşıma verildikten sonraki toksik etkilerinden kaynaklı olabilir. Bundan dolayı bu ilaçların sistemik dolaşım yerine intraserebro ventriküler (icv) olarak verilmesi düşünölmekle birlikte deneyin yürütöldüğü laboratuvarıda icv enjeksiyon yapabilmemiz için gerekli stereotaksik çerçeve bulunmamaktadır. Eğer bu ajanlar icv yoldan enjekte edilerek ÖUAİ ölçümleri yapılabilirse sensorimotor kapı kontrol sistemi ile ilişkileri için daha sağlıklı veriler elde edilebilir.

5.4. Agmatinin NMDA, Alfa Adrenerjik ve Dopaminerjik Reseptörlerdeki Olası Etkileşmelerinin ÖUAİ Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi

Ketamin bir NMDA reseptör antagonistidir (Abel ve ark. 2003; Heckers ve Konradi 2014). Ketaminin subanestezik dozlarında (5-12,5 mg/kg) sistemik dolaşıma verildiğinde ÖUAİ üzerine bozucu etkileri olduğu literatürde belirtilmektedir (Sandner ve ark. 2002; Boctor ve Ferguson 2009; Silva ve ark. 2005). Biz bu belirtilen dozların yaklaşık yarısı olan 2,5 mg/kg dozu ip uyguladık. Buna rağmen sadece 78 dB'lik ön uyarın şiddetinde ketaminin ÖUAİ üzerine bozucu etkilerini gördük fakat diğer ön uyarınlar için istatistiksel olarak anlamlı bir etki görmedik. 2,5 mg/kg ketamini 160 mg/kg agmatin ile kombine ederek ÖUAİ ölçtüğümüzde özellikle 74 dB'lik ön uyarın şiddetinde agmatinin tek başına verildiği duruma göre ÖUAİ üzerine ciddi bozucu etkileri olduğu görülmektedir. Amacımız ketaminin ÖUAİ üzerine etkisiz dozunda agmatin ile kombine edildiğinde nasıl bir etkisi olacağını test etmektir. Bu da agmatinin NMDA reseptörleriyle ilişkisini açıklamaktadır. Ketaminin tek başına ÖUAİ üzerine anlamlı bir etkisi olmayan dozu özellikle 74 dB şiddetinde agmatinin etkilerini potansiyalizetmiştir ve bu agmatinin NMDA reseptör antagonistik özellikleriyle ilişkilendirilebilir (Şekil 15). 160 mg/kg agmatinin lokomotor aktivite üzerine anlamlı bir etkisi olmasa da 2,5 mg/kg ketamin lokomotor aktiviteyi anlamlı ölçüde düşürmüştür (şekil 19). Ancak ketamin bu çok düşük dozunda bile sedatif olmasına rağmen irkilmeyi daha da şiddetlendirmiştir, bu yüzden buradaki sedasyonun ÖUAİ'nu etkilemediği düşünülmektedir.

Agmatinin post-sinaptik bölgede hedeflerinden biri α_2 adrenerjik reseptörlerdir (Uzbyay 2012) (Şekil 3). Klonidin α_2 reseptör agonisti ve idazoksan α_2 reseptör antagonistidir (Llado ve ark. 1996; Shouse ve ark. 2007; Rasmussen ve ark. 2014). Biz çalışmamızda agmatinin α_2 reseptörler üzerinden etkisini test etmek için klonidin ve idazoksani kullandık. Bu reseptörlerin ÖUAİ ile ilişkisini araştıran literatür bilgisi oldukça sınırlıdır. Klonidin'in davranışsal çalışmalarda sıçanlarda kullanılan dozu olan 1 mg/kg'lık dozunu kullandık (Baron ve ark. 1998; Pericic ve ark. 2001). 1 mg/kg klonidin 78 ve 86 dB'de ÖUAİ'nu anlamlı ölçüde bozdu ve bu bozulmayı α_2 reseptör antagonistisi olan idazoksan anlamlı ölçüde geri çevirdi. Ayrıca klonidin'in bozucu etkisini geri çeviren 10 mg/kg dozda idazoksanın tek başına ÖUAİ'na 78 ve 86 dB şiddetlerinde anlamlı bir etkisi yoktur (Şekil 16), ilaç 74 dB şiddetinde de irkilmeyi azaltmıştır ve lokomotor aktivite üzerinde anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir (Şekil 19).

Bu sonuçlar α_2 reseptörlerinin sensorimotor kapı kontrol sistemi ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir.

Diğer bir taraftan klonidinin ÖUAİ üzerine anlamlı bir etki oluşturmayan çok düşük dozu (0,0312 mg/kg) 160 mg/kg agmatin ile kombine edildiğinde yine 78 ve 86 dB şiddetlerinde anlamlı bir bozucu etkiye sahiptir. Ancak bu kombinasyona idazoksan da eklendiğinde klonidinin tek başına uygulandığı durumun tersine iyileştirici etkisi olmamıştır (Şekil 17). Yani klonidinin yanına agmatinde eklendiğinde idazoksan etkisiz kalmıştır. Agmatin NMDA reseptörler antagonizması yaparak ÖUAİ'nu bozduğu için idazoksanın bunu geri çeviremediği düşünülmektedir, bu da agmatinin α_2 adrenerjik reseptörlerden ziyade NMDA reseptörler antagonizması yaparak ÖUAİ'na etkileri olduğuna işaret etmektedir.

Çalışmamızın son bölümünde 0,25 mg/kg apomorfin ve 160 mg/kg agmatin kombinasyonunu ve bu kombinasyon üzerine haloperidolün, lokomotor aktivite için kontrolden anlamlı olarak farklı olmayan dozunun (0,125 mg/kg) (Şekil 19) ÖUAİ'na etkileri test edildi. Apomorfin bir dopamin D_2 reseptör agonistidir ve ÖUAİ'nu bozucu etkilerinin olduğu birçok kez literatüre sunulmuştur (Breier ve ark. 2010; Jones ve Shannon 2000; Uzbay ve ark. 2010; Weber ve Swerdlow 2008). Haloperidol ise dopamin D_2 reseptör antagonistidir ve apomorfinin ÖUAİ'nu bozan etkilerini geri çevirdiği bilinmektedir (Satake ve ark. 2012). Biz de çalışmamızda apomorfinin ÖUAİ'nu bozduğu gözlemledik, agmatin ile kombine edildiğinde ise irkilme yanıtında ki artışı apomorfin potansiyelize etmedi. Bu kombinasyonda ÖUAİ'ndaki bozulma haloperidol ile de iyileştirildi (Şekil 18). Klinik olarak etkili antipsikotik ilaçlar dopamin D_2 reseptörlerini bloke edebilmektedir ve amfetamin gibi dopamin salıcı ajanlar paranoid psikozlar üretebilmektedir, bu da şizofreninin dopaminerjik hiperaktivitenin sebebi olduğunu düşündürmektedir. Bu teori şizofreninin dopamin hipotezi olarak bilinir ve en iyi şizofreninin pozitif semptomları ile açıklanabilir. Diğer bir taraftan negatif semptomlar için de, özellikle prefrontal kortekste dopaminerjik fonksiyonun kaybı akla getirilmektedir (de Jong ve van den Buuse 2006). Bizim çalışmamızda da dopaminerjik reseptörlerin sensorimotor kapı kontrol sistemi üzerinden şizofreni ile ilişkisi açıktır. Fakat mevcut verilerle agmatinin dopaminerjik reseptörler üzerinden bir etkiye sahip olduğunu söyleyemeyiz, bunun için daha ayrıntılı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Elde edilen veriler agmatin ve poliamin sentez yolağının, ÖUAİ yöntemi ile şizofreni ile ilişkilerini göstermektedir. Fakat ÖUAİ'nun sadece şizofreni hastalığında

bozulmadığını belirtmek gerekmektedir (Kohl ve ark. 2013). Tourette sendromu (Zebardast ve ark. 2013; Castellanos ve ark. 1996), obsesif kompulsif bozukluk (OKB) (Hoenig ve ark. 2005), Huntington hastalığı (Swerdlow ve ark. 1995) ve panik bozuklukta (Ghisolfi ve ark. 2006) da ÖUAI bozuklukları görülmektedir. Bu yüzden bizim verilerimiz şizofreniye özgül olmayabilir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak öncelikle bir poliamin olan agmatinin 160 mg/kg olan yüksek dozunda ÖUAİ'ni bozarak sensorimotor kapı kontrol sistemi üzerinden şizofreni patofizyolojisinde rolü olduğu ve bu etkinin daha çok NMDA reseptör antagonistik özellikleri ile ilişkili olduğu söylenebilir.

İkinci olarak D-arjinin ve L-ornitin ÖUAİ üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmaması, şizofreni hastalığında poliamin hipotezinin, L-arjininden arjinaz – ornitin yolundan ziyade ADC – agmatin yolağı ile ilişkili olduğuna işaret etmektedir.

L-arjinin yolağının son ürünleri olan spermin ve spermidin sistemik yoldan verildiklerinde sıçanlarda toksik etkiler oluşturmaktadır.

Agmatin NMDA reseptör antagonisti olan ketaminin ÖUAİ üzerine etkilerini potansiyelize etmiştir.

α_2 adrenerjik reseptörlerin ÖUAİ üzerine etkileri vardır ve sensorimotor kapı kontrol sistemi ile ilişkilidirler. Ayrıca agmatin de bu reseptörler ile etkileşmektedir. Ama bizim verilerimiz agmatinin ÖUAİ üzerine etkilerinin α_2 adrenerjik reseptörlerden ziyade NMDA reseptörleri üzerinden gerçekleştiğine işaret etmektedir.

Dopaminerjik reseptörlerle ilgili bulgularımıza göre agmatinin dopaminerjik reseptörler ile ilişkisi için bir şey söylemek güçtür.

Son olarak çalışmamız agmatinin şizofreni patofizyolojisinde önemli bir rolü olabileceği görüşünü desteklemektedir.

Çalışmamızın iletilebilmesi ve daha sağlıklı veriler elde edebilmek için yapılabilecekler ilk olarak spermin, spermidin ve ornitin sistemik dolaşıma verildiğinde toksik oldukları için icv verilerek ÖUAİ üzerine etkileri incelenebilir. Agmatinin ÖUAİ üzerine etkilerinin şizofreni hastalığına özgül olduğunu söyleyebilmek için Huntington hastalığı, Tourette sendromu, panik bozukluk ve OKB gibi hastaların kanlarında agmatin düzeylerine bakılabilir. Çalışmalar sonunda agmatin ve/veya poliaminler şizofreni tanı ve tedavisinde belirleyici olabilirler.

7. KAYNAKLAR

- Abel, K.M., Allin, M.P.G., Hemsley, D.R., Geyer, M.A. (2003) Low dose ketamine increases prepulse inhibition in healthy men. *Neuropharmacology*, 44:729-737.
- Andrews, R.C. (1985) The side effects of antimalarial drugs indicate a polyamine involvement in both schizophrenia and depression. *Medical Hypotheses*, 18:11-18.
- Aricioglu-Kartal, F., Uzbay, I.T. (1997) Inhibitory effect of agmatine on naloxone-precipitated abstinence syndrome in morphine dependent rats. *Life Sciences*, 61:1775-1781.
- Balu, D. T., Coyle, J.T. (2011) Neuroplasticity signaling pathways linked to the pathophysiology of schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35:848-870.
- Barron, S., Staton, C.M., Willford, J.A., Hansen-Trench, L.S. (1998) The effects of clonidine on rat pups neonatally exposed to cocaine. *Neurotoxicology and Teratology*, 20(4):401-409.
- Barry, S.J., Gaughan, T.M., Hunter, R. (2012) Schizophrenia. *Clinical Evidence (Online)*, pii, 1007.
- Batel, P. (2000) Addiction and schizophrenia. *European Journal of Psychiatry*, 15:115-122.
- Berrios, G.E., Luque, R., Villagran, J.M. (2003) Schizophrenia: A conceptual history. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy*, 3(2):111-140.
- Biczó, G., Hegyi, P., Sinervirta, R., Berczi, S., Dósa, S., Siska, A., Iványi, B., Venglovecz, V., Takács, T., Alhonen, L., Rakonczay, Z. Jr. 2010. "Characterization of polyamine homeostasis in l-ornithine-induced acute pancreatitis in rats", *Pancreas*, 39, 1047-1056.
- Boctor, S.Y., Ferguson, S.A. (2009) Neonatal NMDA receptor antagonist treatment have no effects on prepulse inhibition of postnatal day 25 Sprague-Dawley rats. *NeuroToxicology*, 30:151-154.
- Braff, D., Stone C., Callaway E., Geyer M., Glick I., Bali L. (1978) Prestimulus effects on human startle reflex in normals and schizophrenics. *Psychophysiology*, 15:339-343.
- Braff, D.L., Swerdlow, N.R., Geyer, M.A. (1999) Symptom correlates of prepulse inhibition deficits in male schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, 156:596-602.
- Braff, D.L., Geyer, M.A., Light, G. A., Sprock, J., Perry, W., Cadenhead, K.S., Swerdlow, N.R. (2001) Impact of prepulse characteristics on the detection of sensorimotor gating deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 49:171-178.
- Braff, D.L. (2010) Behavioral Neurobiology of Schizophrenia and Its Treatment. Editor: Swerdlow, N.R., 349-371. Heidelberg: Springer-Verlag.
- Breier, M.R., Lewis, B., Shoemaker, J.M., Light, G.A., Swerdlow, N.R. (2010) Sensory and sensorimotor gating-disruptive effects of apomorphine in Sprague Dawley and Long Evans rats. *Behavioural Brain Research*, 208:560-565.
- Broberg, B.V., Oranje, B., Glenthøj, B.Y., Fejgin, K., Plath, N., Bastlund, J.F. (2010) Assessment of auditory sensory processing in a neurodevelopmental animal model of schizophrenia-Gating of auditory-evoked potentials and prepulse inhibition. *Behavioural Brain Research*, 213:142-147.
- Buchanan, R.W., Javitt, D.C., Merder, S.R., Schooler, N.R., Gold, J.M., McMahon, R.P., Heresco-Levy, U., Carpenter, W.T. (2007) The cognitive and negative symptoms in schizophrenia trial (CONSIST): The efficacy of glutamatergic agents for negative symptoms and cognitive impairments. *American Journal of Psychiatry*, 164:1593-1602.
- Burtin, D., Michael A.J. (1997) Overexpression of arginine decarboxylase in transgenic plants. *The Biochemical Journal*, 325(Pt 2):331-337.

- Carlsson, A. (2003) Dopamine in The Pathophysiology and Treatment of Schizophrenia. Editor: Kapur, S., Lecrubier, Y. London: Taylor & Francis, Sayfa 1-13.
- Castellanos, F.X., Fine, E.J., Kaysen, D., Marsh, W.L., Rapoport, J.L., Hallet, M. (1996) Sensorimotor gating in boys with Tourette's Syndrome and ADHD: Preliminary results. *Biological Psychiatry*, 39:33-41.
- Das, I., Khan, N.S., Puri, B.K., Hirsch, S.R. (1996) Elevated endogenous nitric oxide synthase inhibitor in schizophrenic plasma may reflect abnormalities in brain nitric oxide production. *Neuroscience Letters*, 215:209-211.
- Davidson, M. (2005) Normal behaviour, abnormal behaviour and mental illness are biologically on a continuum. *ECNP Newsletter*, 8:2-3.
- de Jong, I.E.M., van den Buuse, M. (2006) SCH 23390 in the prefrontal cortex enhances the effect of apomorphine on prepulse inhibition of rats. *Neuropharmacology*, 51:438-446.
- Fiori, L.M., Turecki, G. (2008) Implication of the polyamine system in mental disorders. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 33:102-110.
- Frost, D.O., Tamminga, C.A., Medoff, D.R., Caviness, V., Innocenti, G., Carpenter, W.T. (2004) Neuroplasticity and schizophrenia. *Neuroscience Perspectives*, 56:540-543.
- Galea, E., Regunathan, S., Eliopoulos, V., Feinstein, D.L., Reis, D.J. (1996) Inhibition of mammalian nitric oxide synthases by agmatine, an endogenous polyamine formed by decarboxylation of arginine. *The Biochemical Journal*, 316(pt 1):247-249.
- Geyer, M.A., Krebs-Thomson, K., Braff, D.L., Swerdlow, N.R. (2001) Pharmacological studies of prepulse inhibition model of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: A decade in review. *Psychopharmacology*, 156:117-154.
- Geyer, M.A., Swerdlow, N.R. (2005) Measurement of Startle Response, Prepulse Inhibition, and Habituation. *Current Protocols in Neuroscience*, Unit 8.7.1., On-Line edition, John Wiley & Sons, Inc.
- Ghisolfi, E.S., Heldt, E., Zanardo, A.P., Strimitzer, I.M., Prokopiuk, A.S., Becker, J., Cordioli, A.V., Manfro, G.G., Lara, D.R. (2006) P50 sensory gating in panic disorder. *Journal Psychiatric Research*, 40:535-540.
- Gilad, G.M., Gilad, V.H., Casanova, M.F., Casero, R.A. (1995) Polyamines and their metabolizing enzymes in human frontal cortex and hippocampus: Preliminary measurements in affective disorders. *Biological Psychiatry*, 38:227-234.
- Gilad, G.M., Gilad, V.H. (2003) Overview of the brain polyamine-stress response: regulation, development, and modulation by lithium and role in cell survival. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 23:637-649.
- Green, M.F., Harvey P.D. (2014) Cognition in schizophrenia: Past, present, and future. *Schizophrenia Research: Cognition*, 1:1-9.
- Harrison, P.J. (2008) Metabotropic glutamate receptor agonists for schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 192:86-87.
- Heckers, S., Konradi, C. (2015) GABAergic mechanisms of hippocampal hyperactivity in schizophrenia. *Schizophrenia Research* (In press).
- Hoenig, K., Hochrein, A., Quednow, B.B., Maier, W., Wagner, M. (2005) Impaired prepulse inhibition of acoustic startle in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 57:1153-1158.
- Imre, G. (2007) The preclinical properties of a novel group II metabotropic glutamate receptor agonist LY3792680. *CNS Drug Review*, 13:444-464.
- Javitt, D.C. (2002) Glycine modulators in schizophrenia. *Current Opinion in Investigational Drugs*, 3:1067-1072.

- Javitt, D.C. (2008) Glycine transport inhibitors and the treatment of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 63:6-8.
- Jones, C.K., Shannon, H.E. (2000) Effects of scopolamine in comparison with apomorphine and phencyclidine on prepulse inhibition in rats. *European Journal of Pharmacology*, 391:105-112.
- Kapur, S., Lecrubier, Y. (2003) *Dopamine in The Pathophysiology and Treatment of Schizophrenia*. London: Taylor & Francis.
- Kawabata, A., Iwatsubo, K., Takaya, S., Takagi, H. (1996) Central antinociceptive effect of L-ornithine, a metabolite of L-ornithine, in rats and mice. *European Journal of Pharmacology*, 296:23-31.
- Kayir, H., Goktalay, G., Yavuz, O., Uzbay, T.I. (2011) Impact of baseline prepulse inhibition on nicotine-induced locomotor sensitization in rats. *Behavioural Brain Research*, 216:275-280.
- Kelleher, J.P. (2005) *Current and Future Developments in Psychopharmacology*. Editors: den Boer, J.A., George, M.S., ter Horst, G.J. Amsterdam: Benecke N.I, Sayfa 257-285.
- Kohl, S., Heekeren, K., Klosterkötter, J., Kuhn, J. (2013) Prepulse inhibition in psychiatric disorders – apart from schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 47:445-452.
- Konradi, C., Heckers, S. (2001) Antipsychotic drugs and neuroplasticity: Insights into the treatment and neurobiology of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 50:729-742.
- Kopieczna-Grzebierniak, E., Goss, M. (2005) The importance of regulation of endogenous methylarginine concentrations in clinical practice. *Przegląd Lekarski*, 62:1494-1501.
- Kossel, A. (1910) Über das Agmatin. *Zeitschrift für Physiologische Chemie*, 66:257-261.
- Kotagale, N.R., Taksande, B.G., Wadhvani, P.J., Palhade, M.W., Mendhi, S.M., Gawande, D.Y., Hadole, P.N., Chopde, C.T. (2012) Psychopharmacological study of agmatine in behavioral tests of schizophrenia in rodents. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 100:398-403.
- Krystal, J.H., Karper, L.P., Seibyl, J.P., Freeman, G.K., Delaney, R., Bremner, J.D., Heninger, G.R., Bowers, M.B. Jr, Charney, D.S. (1994) Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans – psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Archives of General Psychiatry* 51:199-214.
- Krystal, J.H., Tolin, D.F., Sanacora, G., Castner, S.A., Williams, G.V., Aikins, D.E., Hoffman, R.E., D'Souza, D.C. (2009) Neuroplasticity as a target for the pharmacotherapy of anxiety disorders, mood disorders, and schizophrenia. *Drug Discovery Today*, 14:690-697.
- Lahti, A.C., Koffel, B., Laporte, D., Tamminga, C.A. (1995) Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 13:9-19.
- Li, G., Regunathan, S., Barrow, C.J., Eshraghi, J., Cooper, R., Reis, D.J. (1994) Agmatine: An endogenous clonidine-displacing substance in the brain. *Science*, 263:966-969.
- Light, G.A., Braff, D.L. (2003) Sensory gating deficits in schizophrenia: Can we parse the effects of medication, nicotine use, and changes in clinical status? *Clinical Neuroscience Research*, 3:47-54.
- Lindsley, C.W., Shipe, W.D., Wolkenberg, S.E., Theberge, C.R., Williams, D.L. Jr., Sur, C., Kinney, G.G. (2006) Progress towards validating the NMDA receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 6:771-785.
- Llado, J., Esteban, S., Garcia-Sevilla, J.A. (1996) The α_2 -adrenoceptor antagonist idazoxan is an agonist at 5-HT_{1A} autoreceptors modulating serotonin synthesis in the rat brain in vivo. *Neuroscience Letters*, 218:111-114.
- Lortie, M.J., Novotny, W.F., Peterson, O.W., Vallon, V., Malvey, K., Mendonca, M., Satriano, J., Insel, P., Thomson, S.C., Blantz, R.C. (1996) Agmatine, a bioactive metabolite of arginine. *The Journal of Clinical Investigation*, 97:413-420.

- Maat, A., van Montfort, S.J.T., de Nijs, J., Derks, E.M., Kahn, R.S., Linszen, D.H., van Os, J., Wiersma, D., Bruggeman, R., Cahn, W., de Haan, L., Krabbendam, L., Myin-Germeys, I. (2015) Emotion processing in schizophrenia is state and trait dependent. *Schizophrenia Research*, 161:392-398.
- Malhotra, A.K., Pinals, D.A., Adler, C.M., Elman, I., Clifton, A., Pickar, D., Breier, A. (1997) Ketamine-induced exacerbation of psychotic symptoms and cognitive impairment in neuroleptic-free schizophrenics. *Neuropsychopharmacology* 17:141-150.
- McGavin, K.J., Goa, K.L. (2002) Aripiprazole. *CNS Drugs*, 16:779-786.
- Merritt, K., McGuire, P., Egerton, A. (2013) Relationship between glutamate dysfunction and symptoms and cognitive function in psychosis. *Frontiers in Psychiatry* 4:151.
- Millier, A., Schmidt, U., Angermeyer, M.C., Chauhan, D., Murthy, V., Toumi, M., Cadi-Soussi, N. (2014) Humanistic burden in schizophrenia: A literature review. *Journal of Psychiatric Research*, 54:85-93.
- Morales-Muñoz, I., Jurado-Barba, R., Ponce, G., Martínez-Gras, I., Angel Jiménez-Arriero, M., Moratti, S., Rubio, G. (2014) Characterizing cannabis-induced psychosis: A study with prepulse inhibition of the startle reflex. *Psychiatry Research*, 220:535-540.
- Moser, P.C., Hitchcock, J.M., Lister, S., Moran, P.M. (2000) The pharmacology of latent inhibition as an animal model of schizophrenia. *Brain Research Reviews*, 33:275-307.
- Najjar, S., Pearlman D.M. (2015) Neuroinflammation and white matter pathology in schizophrenia: systematic review. *Schizophrenia Research*, 161:102-112.
- Oertel-Knöchel, V., Bittner, R.A., Knöchel, C., Prvulovic, D., Hampel, H. (2011) Discovery and development of integrative biological markers for schizophrenia. *Progress in Neurobiology*, 95:686-702.
- Palha, A.P., Esteves, M.F. (1997) The origin of dementia praecox. *Schizophrenia Research*, 28:99-103.
- Pålsson, E., Fejgin, K., Wass, C., Klamer, D. (2008) Agmatine attenuates the disruptive effects of phencyclidine on prepulse inhibition. *European Journal of Pharmacology*, 590:212-216.
- Pålsson, E., Lowry, J., Klamer, D. (2010) Information processing deficits and nitric oxide signalling in the phencyclidine model of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 212:643-651.
- Patil, S.T., Zhang, L., Martenyi, F., Lowe, S.L., Jackson, K.A., Andreev, B.V., Avedisova, A.S., Bardenstein, L.M., Gurovich, I.Y., Morozova, M.A., Mosolov, S.N., Neznanov, N.G., Reznik, A.M., Smulevich, A.B., Tochilov, V.A., Johnson, B.G., Monn, J.A., Schoepp, D.D. (2007) Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat Schizophrenia: a randomized phase 2 clinical trial. *Nature Medicine* 13:1102-1107.
- Perićić, D., Svob, D., Jembrek, M.J., Kos, K.M. (2001) The involvement of alpha2-adrenoceptors in the anticonvulsive effect of swim stress in mice. *Psychopharmacology (Berl)*, 158:87-93.
- Perry, W., Geyer, M.A., Braff, D.L. (1999) Sensorimotor gating and thought disturbance measured in close temporal proximity in schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, 56:277-281.
- Perry, W., Minassian, A., Feifel, D., Braff, D.L. (2001) Sensorimotor gating deficits in bipolar disorder patients with acute psychotic mania. *Biological Psychiatry*, 50:418-424.
- Pietraszek, M., Nagel, J., Gravius, A., Schäfer, D., Danysz, W. 2007. "The role of group I metabotropic glutamate receptors in schizophrenia", *Amino Acids*, 32, 173-178.
- Piletz, J.E., Chikkala, D.N., Ernsberger, P. (1995) Comparison of the properties of agmatine and endogenous clonidine-displacing substance at imidazoline and alpha 2-adrenergic receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 272:581-587.
- Raasch, W., Regunathan, S., Li, G., Reis, D.J. (1995) Agmatine, the bacterial amine, is widely distributed in mammalian tissues. *Life Sciences*, 56:2319-2330.

- Ramchand, C.N., Das, I., Gliddon, A., Hirsch, S.R. (1994) Role of polyamines in the membrane pathology of schizophrenia. A study using fibroblasts from schizophrenic patients and normal controls. *Schizophrenia Research*, 13:249-253.
- Rasmussen, D.D., Alexander, L., Malone, J., Federoff, D., Froehlich, J.C. (2014) The α_2 -adrenergic receptor agonist, clonidine, reduces alcohol drinking in alcohol-preferring (P) rats. *Alcohol*, 48:543-549.
- Regunathan, S., Reis, D.J. (1996) Imidazoline receptors and their endogenous ligands. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 36:511-544.
- Reis, D.J., Regunathan S. (1998) Agmatine: An endogenous ligand at imidazoline receptors may be a novel neurotransmitter in brain. *Journal of Autonomic Nervous System*, 72:80-85.
- Reis, D.J., Regunathan, S. (2000) Is agmatine a novel neurotransmitter in brain? *Trends in Pharmacological Science*, 21:187-193.
- Richardson-Andrews, R.C. (1983) A central role for the polyamines in the aetiology of schizophrenia. *Medical Hypotheses*, 11:157-166.
- Rodrigues, J., Houser, D. (2011) Agmatine. What is It? What Can It Do? Who Needs It? *Body Building.Com*. <http://www.bodybuilding.com/fun/jrod17.htm> (Ulaşım 15.01.2015).
- Ross, C.A., Margolis, R.L., Reading, S.A., Pletnikov, M., Coyle, J.T. (2006) Neurobiology of schizophrenia. *Neuron*, 52:139-153.
- Sandner, G., Canal, N.M., Brandao, M.L. (2002) Effects of ketamine and apomorphine on inferior colliculus and caudal pontic reticular nucleus evoked potentials during prepulse inhibition of the startle reflex in rats. *Behavioural Brain Research*, 128:161-168.
- Satake, S., Yamada, K., Melo, L.L., Silva, R.B. (2012) Effects of microinjections of apomorphine and haloperidol into the inferior colliculus on prepulse inhibition of the acoustic startle reflex in rat. *Neuroscience Letters*, 509:60-63.
- Schatzberg, A.F., Cole, J.O., DeBattista, C. (2003) *Manual of Clinical Pharmacology*. Fourth Edition, Washington DC: American Psychiatric Publishing, Inc.
- Shahid, M., Walker, G.B., Zorn, S.H., Wong, E.H. (2009) Asenapine: a novel psychopharmacologic agent with a unique human receptor signature. *Journal of Psychopharmacology*, 23:65-73.
- Shouse, M.N., Scordato, J.C., Fraber, P.R., De Lanerolle, N. (2007) The α_2 adrenoceptor agonist clonidine suppresses evoked and spontaneous seizures, whereas the α_2 adrenoceptor antagonist idazoxan promotes seizures in amygdala-kindled kittens. *Brain Research*, 1137:58-68.
- Silva, R.C.B., Sandner, G., Brandao, M.L. (2005) Unilateral electrical stimulation of the inferior colliculus of rats modifies the prepulse modulation of the startle response (PPI): Effects of ketamine and diazepam. *Behavioural Brain Research*, 160:323-330.
- Stefan, M., Travis, M., Murray, R.M. (2002) *An Atlas of Schizophrenia*, London: The Parthenon Publishing Group.
- Swerdlow, N.R., Braff, D.L., Taaid, N., Geyer, M.A. (1994) Assessing the validity of an animal model of deficient sensorimotor gating in schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, 51:139-154.
- Swerdlow, N.R., Paulsen, J., Braff, D.L., Butters, N., Geyer, M.A., Swenson, M.R. (1995) Impaired prepulse inhibition of acoustic and tactile startle response in patients with Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 58:192-200.
- Swerdlow, N.R., Light, G.A., Sprock, J., Calkins, M.E., Green, M.F., Greenwood, T.A., Gur, R.E., Gur, R.C., Lazzaroni, L.C., Nuechterlein, K.H., Radant, A.D., Ray, A., Seidman, L.J., Siever, L.J., Silverman, J.M., Stone, W.S., Sugar, C.A., Tsuang, D.W., Tsuang, M.T., Turetsky, B.I., Braff, D.L. (2014) Deficient prepulse inhibition in schizophrenia detected by the multi-site COGS. *Schizophrenia Research*, 152:503-512.

- Tabor, C.W., Tabor, H. (1984) Polyamines. *Annual Review of Biochemistry*, 53:749-790.
- Testa A, Giannuzzi R, Sollazzo F, Petrongolo L, Bernardini L, Dain S. (2013) Psychiatric emergencies (part II): psychiatric disorders coexisting with organic diseases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 17 (Suppl 1):65-85.
- Thomas, S. (2004) Agmatine and Near Death Experiences. *Neurotransmitter.net*. <http://www.neurotransmitter.net/neardeath.html> (Ulaşım 15.01.2015).
- Tsai, G., Coyle, J.T. (2002) Glutamatergic mechanisms in schizophrenia. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 42:165-179.
- Uzbay, I.T., Yesilyurt O., Çelik T., Ergün H., Isimer A. (2000) Effects of agmatine on ethanol withdrawal syndrome in rats. *Behavioral Brain Research*, 107:153-159.
- Uzbay, I.T., Oglesby, M.W. (2001) Nitric oxide and substance dependence. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 25:43-52.
- Uzbay, I.T. (2004) Psikofarmakolojinin Temelleri ve Deneysel Araştırma Teknikleri. Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi.
- Uzbay, I.T. (2005) In: Şizofreni. I, Editörler: Ceylan, M.E., Çetin, M., 147-167. III. Baskı, İstanbul: Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri A.Ş.
- Uzbay, I.T. (2007) Nöropsikofarmakoloji. Rasyonel İlaç Kullanımı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık.
- Uzbay, I.T., Kayir, H., Göktaşay, G., Yildirim, M. (2008) Agmatine induces schizophrenia like-symptom in Wistar rats. *European Neuropsychopharmacology*, 18 (Suppl. 4), S399.
- Uzbay, T. (2009a) Şizofreni tedavisinde yeni bir hedef agmatin ve beyin poliamin sistemi. *Klinik Psikiyatri*, 12:188-196.
- Uzbay, İ.T. (2009b) Şizofreni tedavisinde yeni farmakolojik yaklaşımlar. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 20(2):175-182.
- Uzbay, I.T., Kayir, H., Goktaşay, G., Yildirim, M. (2010) Agmatine disrupts prepulse inhibition of acoustic startle reflex in rats. *Journal of Psychopharmacology*, 24:923-929.
- Uzbay, T.I. (2012) The pharmacological importance of agmatine in the brain. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36:502-519.
- Uzbay, T., Goktaşay, G., Kayir, H., Eker, S.S., Sarandol, A., Oral, S., Buyukuysal, L., Ulusoy, G., Kirli, S. (2013) Increased plasma agmatine levels in patients with schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 47:1054-1060.
- van den Buuse, M., Becker, T., Kwek, P., Martin, S., Ruimschotel, E., Risbrough, V. (2011) Disruption of prepulse inhibition by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA): comparison between male and female wild-type and 5-HT(1A) receptor knockout mice. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14:856-861.
- Weber, M., Swerdlow, N.R. (2008) Rat strain differences in startle gating-disruptive effects of apomorphine occur with both acoustic and visual prepulses. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 88:306-311.
- Witten, L., Oranje, B., Mørk, A., Steiniger-Brach, B., Glenthøj, B.Y., Bastlund, J.F. (2014) Auditory sensory processing deficits in sensory gating and mismatch negativity-like responses in the social isolation rat model of schizophrenia. *Behavioural Brain Research*, 266:85-93.
- Yang, X.C., Reis, D.J. (1999) Agmatine selectively blocks the N-methyl-D-aspartate subclass of glutamate receptor channels in rat hippocampal neurons. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 288:544-549.

Yesilyurt, O., Uzbay, I.T. (2001) Agmatine potentiates the analgesic effect of morphine by an alpha-2-adrenoceptor-mediated mechanism in mice. *Neuropsychopharmacology*, 25:98-103.

Yildiz, F., Erden, B.F., Ulak, G., Utkan, T., Gacar, N. (2000) Antidepressant-like effect of 7-nitroindazole in the forced swimming test in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 149:41-44.

Zebardast, N., Crowley, M.J., Bloch, M.H., Mayes, L.C., Wyk, B.V., Leckman, J.F., Pelphey, K.A., Swain, J.E. (2013) Brain mechanisms for prepulse inhibition in adults with Tourette Syndrome: Initial findings. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 214:33-41.



EK 3. ETİK KURUL KARARI

T.C.
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ KOMUTANLIĞI
HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURUL KARARLARI






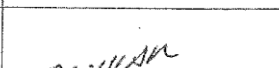


KARAR SAYISI : 10 /10 K-R

KARAR TARİHİ : 12 Şubat 2010

GATA K.İği, GATA K.İği Tıbbi Farmakoloji AD Bşk.İğinden Prof.Dr.Ecz.Kd.Alb.Tayfun UZBAY'ın 21.01.2010 gün ve ETİK-2010/2 no'lu "Ağmatin ve Poliamin Sisteminin Ön-uyaran Aracılı İnhibisyonda Azalma ile Karakterize Psikiyatrik Bozuklulardaki Rolü ile İlgili Preklinik Çalışmalar." başlıklı deneysel araştırma projesinin etik başvurusu değerlendirilmiştir.

Araştırmadaki Deney Hayvanlarının Tür, Sayı ve kullanım amaçları projenin deney hayvanlarına ilişkin yönleri Gülhane Askeri Tıp Akademisi Hayvan Deneyleri Etik Kurul Yönergesinin 5 inci maddesinin 3 bendinde belirtilen "Hayvan Deneyleri ile İlgili Etik İlkeler" dikkate alınarak hazırlandığı saptanmıştır.

Yönergede belirtilen "Araştırmacının Sorumlulukları" ve "Hayvan Deneyleri ile İlgili İlkeler" ine uygun olarak hazırlanan proje Etik Kurul'un 12 Şubat 2010 gün ve 2 sayılı toplantısında değerlendirilmiş ve çalışmanın 336 Adet Rat ile yapılmasının hayvan etiği açısından uygun olduğu oy çokluğu ile onaylanmıştır.

 Ahmet SAYAL Prof.Dr.Ecz.Kd.Alb. Başkan	(KATILMADI) Cengiz BEYAN Prof.Hv.Tbp.Kd.Alb. Üye	(KATILMADI) Cüneyt GÖKSOY Prof.Dr.Tbp.Alb. Üye
 Ersin ERDOĞAN Prof.Tbp.Kd.Alb. Üye	 Osman EROĞUL Prof.Dr.Dz.Müh.Kd.Alb. Üye	 Tayfun İDE Uzm.Vet.Hekim Kd.Alb. Üye
 Hüseyin ÖLMEZ Doç.Dr.Diş.Tbp.Kd.Alb. Üye	 Muharrem UÇAR Uzm.Tbp.Yb. Üye	 İker TAŞCI Doç.Tbp.Kd.Bnb. Üye
 Mesut AKYOL Uzm.Öğ.Bnb. Biyostatistik Danışmanı	(KATILMADI) Mehmet AKANDIR Dr.Vet. Hekim Sivil Toplum Kuruluşu Dernék Üyesi	(KATILMADI) Rahşan ASLAN Svl. Üye

EK 4. ÖZGEÇMİŞ

Ayşe ÖZÇETİN

KİŞİSEL BİLGİLER

Adres :Bulgurlu Mh. Mavi Marmara Sk. Elvankent Sitesi B/20
ÜSKÜDAR/İSTANBUL
GSM : 05367906847
e-mail : ayse_ozcetin@hotmail.com - ozcetinayse@gmail.com
Doğum Tarihi : 28.03.1990

EĞİTİM

2013 - Üsküdar Üniversitesi, Nörobilim Yüksek Lisans
2008 - 2012 Haliç Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü
2004 - 2007 Özel Ümraniye İrfan Anadolu Lisesi

İŞ DENEYİMİ

07/2010 – 08/2010 Acıbadem Hastanesi – GENETİCA / Moleküler Genetik Laboratuvarı, stajyer öğrenci.
09/2011 Çapa Tıp Fakültesi – DETAE / Sinirbilim Ana Bilim Dalı, stajyer öğrenci.
10/2013 – 02/2014 Üsküdar Üniversitesi – Moleküler Biyoloji ve Genetik Laboratuvarı, genetik tanı, gönüllü araştırmacı.
03/2014 – 07/2014 Üsküdar Üniversitesi – Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi / Üsküdar Üniversitesi Deneysel Araştırma Birimi, "Sıçanlarda akut propofol tedavisinin kısa zamanlı lokomotor hiper aktivitesinin indüklenmesi" proje asistanı.

08/2014 – 02/2015 Üsküdar Üniversitesi – Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi / Üsküdar Üniversitesi Deneysel Araştırma Birimi, "110S344 Agmatin ve poliamin sisteminin ön uyarıcı aracılı inhibisyonda azalma ile karakterize psikiyatrik bozukluklarda ki rolü ile ilgili prelinik çalışmalar" TÜBİTAK Projesi çalışmanı.

YABANCI DİL

İngilizce

YAYINLAR

1. Turan F., **Ozçetin A.**, Katranlı F., Sayar G.H., “Repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia with treatment-refractory auditory hallucinations”, (poster), 11. International Kognitive Neuroscience Congress, May 2014.
2. **Ozçetin A.**, Turan F., Hızlı Sayar G., “Nicotine and alcohol dependence in schizophrenia”, The Journal of Neurobehavioral Sciences, June 2014.
3. Uzbay T., Cevreli B., **Ozçetin A.**, Goktalay G., Kayir H., “Effects of harmine on prepulse inhibition of acoustic startle reflex in rats”, (poster), 17th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology, July 2014.
4. Hızlı-Sayar G., Turan F., **Ozçetin A.**, Katranlı F., “Repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment of treatment-refractory auditory hallucinations: A case report”, Literatür Sempozyum, 2015, 1(5):48-50.
5. Tezcan A.H., **Ozçetin A.**, Ozlu O., Cevreli B., Uzbay T., “Locomotor stimulation by acute propofol administration in rats: Role of the nitrenergic system”, Pharmacological Reports, (In Press).

KATILDIĞI KONGRELER ve TOPLANTILAR

1. Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, 1. Stem Cell Symposium – 03/2010
2. Yeditepe Üniversitesi, 1. Biotechnology Congress – 05/2010
3. Boğaziçi Üniversitesi, Molecular Biology And Genetic Weekend 6 – 04/2011
4. Uludağ Üniversite, Tıp Fakültesi, 8. National Biological Psychiatry Congress – 06/2011

5. Kocaeli Üniversitesi, 1. International Stem Cell Research Congress – 09/2011
6. Marmara Üniversitesi, 2. Stem Cell Symposium – 12/2011
7. Marmara Üniversitesi, 3. Stem Cell Symposium – 11/2012
8. Üsküdar Üniversitesi, 11. Uluslararası Kognitif Nörobilim Kongresi – 05/2014
9. İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırmaları Enstitüsü, Deneysel Tasarım ve Ön Biyoistatistik Sempozyumu – 09/2014
10. Üsküdar Üniversitesi, Neuropsychopharmacology Symposium and Workshop Attendance – 10/2014

DİĞER FAALİYETLER

Alınan Sertifikalar:

Yeditepe Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu Deney Hayvanları
Kullanım Sertifikası, 01/2014.