

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ZİPRASİDONUN DENEYSEL ANKSİYETE, DEPRESYON,
PSİKOZ MODELLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ VE
NİMODİPİNLE MODÜLASYONU

Dr. Bilgin KAYGISIZ

Farmakoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2010

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ZİPRASİDONUN DENEYSEL ANKSİYETE, DEPRESYON,
PSİKOZ MODELLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ VE
NİMODİPİNLE MODÜLASYONU

Dr. Bilgin KAYGISIZ

Farmakoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Yrd.Doç.Dr.Mahmut ÖZDEMİR

ESKİŞEHİR
2010

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Bilgin KAYGISIZ'a ait "Ziprasidonun deneysel anksiyete, depresyon, psikoz modelleri üzerine etkileri ve nimodipinle modülasyonu" adlı çalışma jürimiz tarafından Farmakoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

09.02.2010

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Kevser EROL
Farmakoloji Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. M. İpek CİNGİ
Farmakoloji Anabilim Dalı

Üye

Yrd. Doç. Dr. Mahmut ÖZDEMİR
Farmakoloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun.....tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ
Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca eğitimime büyük katkıları olan ve tez çalışmamda verdiği büyük destek, fikir ve katkılar ve gösterdiği sabır ve ilgi için değerli hocam Prof. Dr. Kevser EROL'a, tez danışmanım olarak verdiği destek ve katkılar için değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Mahmut ÖZDEMİR'e, eğitimim esnasında desteğini çokça hissettiğim, bilgi ve tecrübelerinden çokça yararlandığım değerli hocam Prof. Dr. M. İpek CİNGİ'ye, uzmanlık eğitimimde desteğini, dostluğunu ve yardımını esirgemeyen değerli hocam ve ablam Doç. Dr. Fatma Sultan KILIÇ'a, değerli ağabeylerim Doç. Dr. Başar SIRMAGÜL ve Yrd. Doç. Dr. Engin YILDIRIM'a, uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım ve birçok şeyi paylaştığımız Farmakoloji Anabilim Dalı çalışanlarına, tez çalışmamda sağladığı yardımlardan dolayı değerli hocam ve ağabeyim Doç. Dr. Hilmi ÖZDEN'e, tez çalışmamın istatistik değerlendirmesi aşamasındaki yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Canan DEMİRÜSTÜ ve Arş.Gör. Ahmet MUSMUL'a, teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

Kaygısız, B. Ziprasidonun deneysel anksiyete, depresyon, psikoz modelleri üzerine etkileri ve nimodipinle modülasyonu. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2010.

Bu çalışmanın amacı, ziprasidonun deneysel anksiyete, depresyon, psikoz modellerindeki ve dopamin düzeyleri üzerindeki etkilerinin araştırılması ve bu etkilerde nimodipinin rolünün incelenmesidir. 112 adet sıçan ve 108 adet fare kullanılmıştır. Ziprasidonun 1mg/kg dozunda antidepresan etkili olduğu saptanmıştır. Nimodipinin antidepresan etkili olmadığı gözlenmiştir. Nimodipin, ziprasidonun 2,5mg/kg dozuyla birlikte verildiğinde ise bu kombinasyonun antidepresan etkili olduğu saptanmıştır. Ziprasidonun 5mg/kg dozunda anksiyolitik etkili olduğu gözlenmiştir. Nimodipinin de anksiyolitik etkili olduğu saptanmıştır. Ancak nimodipin ziprasidon 2,5mg/kg dozuyla kombine edildiğinde anksiyolitik etkisi gözlenmemiştir. Nimodipin, lokomotor aktivitede kontrol ve amfetamin grubuna göre anlamlı bir değişiklik yapmamıştır. Ancak, nimodipin, ziprasidon 10mg/kg dozuyla kombine edildiğinde, ziprasidon 10mg/kg dozunun lokomotor aktivite üzerindeki azaltıcı yönde olan etkisini tersine çevirmiştir. Aynı etkiler tırmanma testinde de gözlenmiştir. 1.saatteki katalepsi süreleri, ziprasidon 1mg/kg grubunda kontrol hariç diğer tüm gruplara göre anlamlı ölçüde azalmış olarak bulundu. Nimodipin ise katalepsi sürelerinde hem tek başına hem de ziprasidon 10mg/kg dozuyla beraber verildiğinde değişiklik yapmamıştır. Ziprasidon prefrontal kortekste dopamin miktarını artırmamış ancak nimodipin, ziprasidon 2,5mg/kg dozuyla kombine edilince dopamin miktarında artmıştır. Nimodipin de dopamin miktarını artırmıştır. Bu sonuçlara göre, ziprasidonun antidepresan ve anksiyolitik etkili olduğu, antidepresan etkisinin nimodipinle potansiyalize olduğu düşünülmektedir. Ziprasidonun nimodipinle etkileştiği düşünülmektedir. Ziprasidonun antipsikotik etkisinde ise kalsiyum kanallarının rolü olduğu düşünülmektedir. Nimodipin, ziprasidonla beraber verilince dopamin miktarını artırmış olması nimodipinin ziprasidonun etkisini potansiyalize ettiğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: atipik antipsikotik, antidepresan, anksiyolitik, prefrontal korteks

ABSTRACT

Kaygısız, B. The effects of ziprasidone on experimental models of anxiety, depression, psychosis and modulation with nimodipine. Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty, Medical Speciality Thesis in Department of Pharmacology, Eskişehir, 2010. The aim of this study is to investigate the effects of ziprasidone on experimental models of anxiety, depression, psychosis and the on the levels of dopamine and to evaluate the role of nimodipine on these effects. 112 rats and 108 mice were used. Experimental models of anxiety and depression were investigated in rats and dopamine was measured from the prefrontal cortexes of rats with HPLC. Mice were used for experimental psychosis models. Ziprasidone 1mg/kg was found to have antidepressant effect. It was found that nimodipine had no antidepressant effect but when given with ziprasidone 2,5mg/kg; this combination was found to have antidepressant effect. It was shown that ziprasidone 5mg/kg had anxiolytic effect and nimodipine had the same effect but when given with ziprasidone 2,5mg/kg there was no anxiolytic effect with this combination. It was seen that nimodipine had no effects on locomotor activity but when given with ziprasidone 10mg/kg, nimodipine antagonised the effects of ziprasidone 10mg/kg on locomotor activity. The same effects were seen on climbing test. It was found that nimodipine had no effect on catalepsy test and didn't change the effects of ziprasidone on this test. It was seen that ziprasidone didn't increase dopamine levels on prefrontal cortex but nimodipine increased dopamine levels and when given together with ziprasidone 2,5mg/kg there was also an increase on dopamine levels. As a result, it is suggested that nimodipine potentiates the antidepressant effects of ziprasidone and the effects of ziprasidone on dopamine levels. Further studies are needed to comment on the role of nimodipine on the anxiolytic effects of ziprasidone. It is thought that ziprasidone and nimodipine may act at the neurotransmitter base and calcium channels might have a role on the antipsychotic effect of ziprasidone.

Key Words: atypical antipsychotic, antidepressant, anxiolytic, prefrontal cortex

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Tipik Antipsikotik İlaçlar	1
1.2. Atipik Antipsikotik İlaçlar	1
1.3. Atipik Antipsikotik İlaçların Mizaç Bozukluklarının Tedavisindeki Yeri	2
1.4. Atipik Antipsikotik İlaçların Bipolar ve Unipolar Depresyon Tedavisindeki Yeri	4
1.5. Atipik Antipsikotik İlaçların Anksiyete Bozukluklarının Tedavisindeki Yeri	6
1.6. Atipik Antipsikotik İlaçların Prefrontal Korteksten Dopamin Salınımı Üzerine Etkisi	7
1.7. Afektif ve Mizaç Bozukluklarının Patofizyolojisinde Hücre içi Kalsiyum Sinyal Sistemlerinin Rolü	11
1.8. Kalsiyum Kanal Blokörlerinin Antidepresan Özellikleri	11
1.9. Kalsiyum Kanal Blokörlerinin Nöroleptik Benzeri (Antidopaminerjik) Özellikleri	14
1.10. Kalsiyum Kanal Blokörlerinin Anksiyolitik Özellikleri	16
2. GENEL BİLGİLER	18
2.1. Major Depresif Bozukluk	18
2.1.1. Tanım	18
2.1.2. Epidemiyoloji	18
2.1.3. Demografik Faktörler	18
2.1.4. Depresyonda Mono-amin Sistemlerinin Bozukluğu Teorisi	19

2.1.5. Depresyon Tedavisi	20
2.2. Anksiyete bozuklukları	21
2.2.1. Tanım ve Sınıflandırma	21
2.2.2. Epidemiyoloji	21
2.2.3. Risk Faktörleri	21
2.2.4. Korku ve Anksiyetenin Nöroanatomi	22
2.2.5. Anksiyete Bozuklukları ve Nörokimyasal Temelleri	22
2.3. Şizofreni	25
2.3.1. Tanım	25
2.3.2. Semptomlar	25
2.3.4. Tipleri	25
2.3.5. Epidemiyoloji	25
2.3.6. Etiyoloji	25
2.3.7. Şizofreninin Biyolojik Temelleri	26
2.3.8. Mezolimbik Dopamin Yolağı ve Şizofreninin Pozitif Semptomları için Dopamin Hipotezi	26
2.3.9. Mezokortikal Dopamin Yolağı ve Şizofreninin Negatif Semptomları için Dopamin Hipotezi	26
2.4. Ziprasidon	26
2.5. Kalsiyum kanalları ve Nöronal Fonksiyonları	28
2.6. Kalsiyum Kanal Blokörleri	29
2.7. Nimodipin	30
3.GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Hayvanlar	32
3.2. Deneysel kullanımlar kimyasal maddeler ve İlaçlar	32
3.3. Deneysel kullanımlar cihazlar	32
3.4. Deneysel psikoz modelinin oluşturulması	32
3.5. Deneysel depresyon modelinin oluşturulması	32
3.6. Deneysel anksiyete modelinin oluşturulması	32
3.7. Beyin dopamin düzeyi ölçümü	33
3.8. Deney Grupları	33

3.9. Deney protokolü	35
3.10. Yükseltilmiş Artı Labirent Testinin Uygulanması	35
3.11. Zorlu Yüzdürme Testinin Uygulanması	36
3.12. Amfetaminle Oluşturulan Lokomotor Aktivite Testinin Uygulanması	36
3.13. Haloperidol ile Oluşturulan Katalepsi Testinin Uygulanması	37
3.14. Apomorfine ile Oluşturulan Tırmanma Davranışı Testinin Uygulanması	37
3.15. Beyin Dokusunun Çıkarılması	38
3.16. HPLC Sistemi İle Dopamin Ölçümü	38
4. BULGULAR	39
4.1. Deney Gruplarının Zorlu Yüzdürme Testi Bulgularının İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	39
4.2. Deney Gruplarının Yükseltilmiş Artı Labirent Testi Bulgularının İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	42
4.3. Deney Gruplarının Lokomotor Aktivite Testi Bulgularının İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	45
4.3.1. Stereotipik Hareketlerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	45
4.3.2. Ambulatuvar Hareketlerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	46
4.3.3. Vertikal Hareketlerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	47
4.3.4. Total Hareketlerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	49
4.3.5. Horizontal Hareketlerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	51
4.3.6. Mesafe Değerlerinin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	52
4.4. Deney Gruplarının Tırmanma Testi Bulgularının İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	55
4.5. Deney Gruplarının Katalepsi Testi Bulgularının İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	57
4.6. Deney Gruplarının Prefrontal Kortekste Dopamin Miktarları Üzerindeki Etkilerinin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	59
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	87
KAYNAKLAR	88

SİMGELER VE KISALTMALAR

A.B.D.	Amerika Birleşik Devletleri
(α -1)	alfa-1
(β)	beta
BOS	beyin omurilik sıvısı
D1	dopamin 1
D2	dopamin 2
DOPAC	3,4-dihidroksifenilasetikasit
DSM-4	diagnostic and statistical manuel of mental disorders
GABA	gama-amino bütirik asit
HVA	homovanilik asit
HPLC	high pressure liquid chromatography
5-HİAA	5-hidroksi indol asetik asit
KKB	Kalsiyum kanal blokörleri
M1	muskarinik 1
NMDA	N- metil- D- aspartat
pmol	pikomol
5-HT	serotonin
5-HT 2A	serotonin 2A
5-HT 2C	serotonin 2C
5-HT 1A	serotonin 1A
5-HT 6	serotonin 6
5-HT 1D	serotonin 1D

ŞEKİLLER

	Sayfa
3.1. Yükseltilmiş Artı Labirent Test Düzenegi	35
3.2. Zorlu Yüzdürme Test Düzenegi	36
3.3. Aktivitemetre Cihazı	36
3.4. Katalepsi Testi Düzenegi	37
3.5. Tırmanma Davranışı Test Düzenegi	37
4.1. Zorlu Yüzdürme Testi Değerlerinin Karşılaştırılması	42
4.2. Yükseltilmiş Artı labirent Testi Değerlerinin Karşılaştırılması	44
4.3. Stereotipik Hareketlerin Karşılaştırılması	46
4.4. Ambulatuvar Hareketlerin Karşılaştırılması	47
4.5. Vertikal Hareketlerin Karşılaştırılması	49
4.6. Total Hareketlerin Karşılaştırılması	50
4.7. Horizontal Hareketlerin Karşılaştırılması	52
4.8. Mesafe Değerlerinin Karşılaştırılması	55
4.9. Tırmanma Testi Değerlerinin Karşılaştırılması	57
4.10. Katalepsi Testi Değerlerinin Karşılaştırılması	59
4.11. Dopamin Miktarlarının Karşılaştırılması	61

TABLULAR

Sayfa

4.1.Zorlu Yüzdürme Testi Değerlerinin Karşılaştırılması	39
4.2.Yükseltilmiş Artı Labirent Testi Değerlerinin Karşılaştırılması	43
4.3.Stereotipik Hareketlerin Karşılaştırılması	45
4.4.Ambulatuvar Hareketlerin Karşılaştırılması	46
4.5.Vertikal Hareketlerin Karşılaştırılması	48
4.6.Total Hareketlerin Karşılaştırılması	49
4.7.Horizontal Hareketlerin Karşılaştırılması	51
4.8.Mesafe Değerlerinin Karşılaştırılması	53
4.9. Tırmanma Testi Değerlerinin Karşılaştırılması	56
4.10. Katalepsi Testi Değerlerinin Karşılaştırılması	58
4.11. Dopamin Miktarlarının Karşılaştırılması	60

1.GİRİŞ

Şizofreni, hastanın işlevselliğinde, aile, iş ve sosyal yaşamında bozulmalara yol açan ve remisyon ve alevlenmelerle seyreden kronik bir hastalıktır. Pozitif, negatif ve afektif semptomlarla karakterizedir (1). 1950’lerde antipsikotik ilaçlar olan klorpromazin ve haloperidolün geliştirilmesi şizofreninin tedavi ve prognozunda radikal değişiklikler yapmıştır. Bu iki ilaç ve benzer şekilde etki gösteren ilaçlar ‘tipik’ veya ‘klasik’ antipsikotik ilaçlar olarak sınıflandırılmaktadırlar (2).

1.1.Tipik Antipsikotik İlaçlar

Tipik antipsikotik ilaçlar, halüsinasyonlar, delüsyonlar ve düşünce içeriği bozuklukları gibi şizofreninin pozitif semptomlarının giderilmesinde daha çok etkilidirler. Ancak duygusal ve sosyal içe kapanma, hareketlerde yavaşlama ve duygusal küntlük gibi negatif semptomların giderilmesinde daha az etkilidirler. Ayrıca tipik antipsikotik ilaçlar, ekstrapiramidal motor yan etkilere daha fazla yol açmaktadırlar ve uzun süreli kullanılmaları tardif diskinezi ile sonuçlanabilir (2). Tipik antipsikotik ilaçlar etkilerini esas olarak dopamin₂ (D₂) reseptörlerini bloke etmek suretiyle gösterirler (3).

1.2.Atipik Antipsikotik İlaçlar

Tipik antipsikotik ilaçlardan terapötik ve yan etki profili açısından farklılık gösteren ilk antipsikotik ilaç klozapindir. Klozapin ‘atipik’ antipsikotik ilaç olarak isimlendirilmektedir. 1980’lerden bu yana kullanımda olan ve klozapinle benzer etkileri gösteren olanzapin, risperidon, sertindol, ketiapin ve ziprasidon gibi ilaçlar da ‘atipik’ antipsikotik ilaçlar olarak isimlendirilmektedirler (2).

Tipik antipsikotik ilaçların aksine atipik antipsikotik ilaçların çoğu nispeten daha zayıf D₂ antagonistleridir. Atipik antipsikotik ilaçların tümü serotonin_{2A} (5-HT_{2A}) ve serotonin_{2C} (5-HT_{2C}) reseptörlerini bloke ederler. Nispeten zayıf D₂ reseptör blokajı ve daha potent 5-HT_{2A} reseptör antagonizması atipik antipsikotik ilaçların bir karakteristiğidir. Aripiprazol ve ziprasidon aynı zamanda serotonin_{1A} (5-HT_{1A}) reseptörlerinin potent parsiyel agonistleridir. Bu etki kalıpları, tipik antipsikotik ilaçlara göre atipik antipsikotik ilaçların çok farklı bir farmakodinamik profile sahip olmalarını sağlamaktadır (3).

Atipik antipsikotik ilaçların mizaç bozukluklarında gösterdikleri faydalı etkiler serotonin reseptörleri üzerindeki etkileriyle ilişkili olabilir. 5-HT_{2A} reseptörlerinin blokajı, antidepresan aktiviteyle ilişkili birçok etkinin oluşmasını sağlamaktadır. Bu reseptörlerin blokajı, depresyon ve anksiyetenin rezidüel semptomlarının giderilmesinde faydalı olabilmektedir. Bununla birlikte 5-HT_{2A} reseptörlerinin selektif blokajı, serotonin geri alım inhibisyonu varlığında, sıçan beyinde hem serotonin hem de noradrenalin salıverilmesini artırmaktadır.

Atipik antipsikotik ilaçların bu kompleks reseptör bağlanma profili dopaminerjik sistemleri tipik antipsikotik ilaçlardan daha farklı bir şekilde etkilemektedir. Tipik antipsikotiklerin etkileri D₂ reseptörleri üzerindeki basit antagonistik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Oysa, atipik antipsikotik ilaçlar, hem D₂ reseptörleri zayıfça bloke ederler hem de presinaptik dopamin salıverilmesini etkilerler. Bu da Parkinson benzeri yan etkilerin daha az oluşmasını sağlayabilmektedir. Zayıf D₂ reseptör blokajı ile beraber 5-HT_{2A} ve serotonin 6 (5-HT₆) reseptörlerinin de blokajı, dopamin salınımını bu reseptörlerin tek tek bloke edilmesine göre daha fazla artırmaktadır. Ayrıca ziprasidon ve aripiprazolde olduğu gibi 5-HT_{2C} reseptörlerinin blokajı ve 5-HT_{1A} reseptörlerinin aktivasyonu hem noradrenalin hem de dopamin salıverilmesini artırmaktadır. Frontal korteks ve nükleus akkümbeşte noradrenalin ve dopamin salıverilmesinin artması ile dikkat, motivasyon ve depresyonun yaygın görülen semptomlarında düzelme meydana gelmesi beklenecektir. Ayrıca selektif serotonin geri alım inhibitörleri, noradrenalinin ana kaynağı olan lokus seruleusu ve striyatım dışı dopaminin kaynağı olan ventral tegmental bölgeyi baskılamaktadırlar. Atipik antipsikotik ilaçların katekolaminler üzerindeki etkilerinin bunu aksi yönde dengeleyeceği beklenmektedir (3).

1.3. Atipik Antipsikotik İlaçların Mizaç Bozukluklarının Tedavisindeki Yeri

Mizaç bozukluklarının patofizyolojisinde noradrenerjik, serotonerjik ve dopaminerjik iletimde bozukluklar olduğuna ilişkin çok sayıda kanıt mevcuttur (4).

Atipik antipsikotik ilaçlar, on yılı aşkın süreden beri klinik kullanımdadırlar ve bu ilaçlar, esas olarak şizofreni ve şizoafektif bozukluk gibi psikotik rahatsızlıkların tedavisinde kullanılırlar. Atipik antipsikotik ilaçlar, şizofreni ve şizoafektif bozuklukların tedavisi yanında birçok hastalığın tedavisinde de

kullanılmaktadır. Son zamanlarda bu ilaçlar, mizaç düzenleyici olarak da kullanılmaktadırlar. Olanzapin, ketiapin ve risperidon, bipolar bozukluk tedavisi için onay almışlardır. Bu ilaçlar, ayrıca depresif bozukluklar, travma sonrası stres bozukluğu, obsesif-kompulsif bozukluk, sosyal anksiyete bozukluğu, panik bozukluk ve jeneralize anksiyete bozukluğu gibi psikotik olmayan bozukluklarda da tercih edilmektedirler.

Birçok çalışmada atipik antipsikotik ilaçların obsesif-kompulsif bozukluk tedavisinde faydalı olabileceği gösterilmiştir. Aynı zamanda atipik antipsikotik ilaçların çocuk ve erişkinlerdeki obsesif-kompulsif bozuklukta kullanımlarıyla ilgili çok sayıda olgu sunumu mevcuttur. Klozapin, olanzapin, ketiapin ve risperidonun, obsesif kompulsif bozukluk semptomlarını iyileştirdiği rapor edilmiştir.

Travma sonrası stres bozukluğu tedavisinde birinci kuşak antipsikotik ilaçların (tipik antipsikotik ilaçlar) etkili olduğunu destekleyen kanıt sayısı çok azdır. Atipik antipsikotik ilaçların geliştirilmesiyle yeni tedavi seçenekleri oluşmuştur. Yapılan çalışmalar ve olgu sunumları daha çok olanzapin, ketiapin ve risperidon üzerinde yoğunlaşmış ve işlevsellikte global bir iyileşmeden ziyade travma sonrası stres bozukluğunun belirli semptomlarında daha fazla bir iyileşme sağladıkları gösterilmiştir.

Atipik antipsikotik ilaçların panik bozuklukta kullanımıyla ilgili çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur. Atipik antipsikotik ilaçların depresif bozuklukların ve anksiyete bozukluklarının tedavisinde kullanılabileceğini gösteren çalışmaların çoğu klozapin, olanzapin ve risperidonla ilgilidir. Ketiapin ve ziprasidonla ilgili çok kısıtlı veri bulunmaktadır. Atipik antipsikotik ilaçların depresyon tedavisinde kullanılmalarıyla ilgili birçok çalışma ve olgu sunumu mevcuttur. Bu çalışmaların çoğunda atipik antipsikotik ilaçlar tedaviye dirençli hastalarda destek tedavisi amacıyla kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda tedaviye dirençli depresyonda olanzapinin fluoksetinle kombinasyonunun bu ilaçların tek tek verilmesine göre depresyon skalalarında anlamlı ölçüde düzelme sağladığı saptanmıştır (5).

Atipik antipsikotik ilaçların reseptör profili onların muhtemel antidepresan aktiviteleriyle uyumludur. Özellikle, bazı atipik antipsikotik ilaçlar, 5-HT_{2A} reseptörlerinin potent antagonistleridir ve 5-HT_{1A} aracılı iletimi indirekt olarak arttırabilirler (4).

1.4. Atipik Antipsikotik İlaçların Bipolar ve Unipolar Depresyon Tedavisindeki Yeri

Bipolar depresyon ve tedaviye dirençli unipolar depresyon tedavileri klinisyenlerin zorlandığı alanlardır. Tedaviye dirençli depresyonun gerçek insidansını saptamak güçtür, çünkü tedaviye dirençli depresyonu tanımlayan standart bir tanımlama yoktur. Yapılan çalışmalarda, antidepresan monoterapilerle remisyon yüzdelerinin en fazla % 45 civarında olduğu gözlenmiştir bu da major depresyonlu hastaların yarıdan fazlasında antidepresan ilaçlarla yapılan monoterapi tedavilerinin başarısız olduğunu göstermektedir.

Bipolar depresyon ve tedaviye dirençli unipolar depresyonları tedavi etme seçenekleri kısıtlıdır. Antidepresan monoterapiye yanıt vermeyen unipolar depresyonu tedavi etme seçenekleri arasında antidepresan ilaç dozunu optimize etmek, aynı veya başka bir sınıftan alternatif bir antidepresan ilaca geçmek, iki antidepresanı kombine etmek, antidepresan ilaçları tiroid hormonları, lityum veya başka ajanlarla desteklemek yer almaktadır. Yine de bazı hastalar bu stratejilerin çoğuna yanıt vermemektedir. Bipolar depresyon tedavisindeki engellerden biri de özellikle trisiklik antidepresanlar, monoamin oksidaz inhibitörleri, selektif serotonin geri alım inhibitörleriyle görülen maninin indüklenmesi veya hızlı döngü gelişmesidir.

Tedavisi zor olan bipolar depresyon ve unipolar depresyon tedavisi için yeni stratejilerin geliştirilmesi gerekliliği aşikardır. Yeni ortaya çıkan kanıtlar, atipik antipsikotik ilaçların nispeten daha düşük dozlarda hem unipolar hem de bipolar depresyon tedavisinde antidepresanlarla kombine edildiklerinde faydalı olduğunu göstermektedir. Depresyonlu hastaların tedavisinde atipik antipsikotik ilaçların yerinin araştırılması için gereken destek kısmen prelinik çalışmalardan gelmektedir. Bu çalışmalar, bir çok atipik antipsikotik ilacın düşük dozlarda potent 5-HT_{2A} reseptör antagonisti olduğunu ve 5-HT_{1A} reseptörünün işlevini kolaylaştırabileceğini ve böylece selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin etkisini arttırabileceğini öngörmektedir. Ayrıca, bazı atipik antipsikotik ilaçlar sahip oldukları başka farmakolojik özellikler nedeniyle de antidepresan etkilere katkıda bulunabilirler. Risperidonda bulunan α_2 reseptör antagonizması özelliği, aripiprazol ve ziprasidonda bulunan 5-HT_{1A} reseptör agonizması özelliği ve yine ziprasidonda bulunan

monoamin geri alım inhibisyonu özelliği buna örnek olarak verilebilir. Dahası atipik antipsikotik ilaçlar, şizofren hastalarda görülen hafif-orta derece depresif semptomları azaltmaktadırlar.

Bipolar depresyon ve tedaviye dirençli unipolar depresyonun tedavi seçenekleri arasında antidepresan ilaçların antidepresan olmayan başka ilaçlarla desteklenmesi yer almaktadır. Bu destek tedavilerinden biri de atipik antipsikotiklerdir. Risperidon, tedaviye dirençli unipolar depresyonda, fluvoksamin, paroksetin veya sitalopramla kombine edildiğinde etkili bulunmuş ve % 61-76 arasında bir remisyon sağlamıştır. Olanzapin, bipolar depresyonda ve fluoksetine dirençli unipolar depresyonda, fluoksetinle kombine edildiğinde etkin olarak bulunmuştur. Ziprasidon ve aripiprazolün değişik serotonin geri alım inhibitörleriyle kombinasyonu refrakter unipolar depresyonda etkili olarak rapor edilmiştir (6).

Atipik antipsikotik ilaçların tedaviye dirençli depresyonda faydalı olacağı ileri sürülmektedir. Yapılan bir çalışmada elde edilen sonuçlar, tedaviye dirençli depresyonda, atipik antipsikotik ilaçların, selektif serotonin geri alım inhibitörleriyle kombine edilerek kullanıldığında faydalı etkileri olduğunu desteklemektedir (3). Antipsikotikleri depresyon tedavisinde kullanma fikri yeni değildir. 1982'de Robertson ve Trimble, içlerinde tipik antipsikotik ilaçların da bulunduğu ve antidepresan özellikler taşıyan ilaçları gözden geçirdiler ve sonuç olarak antipsikotik ilaçların plaseboya göre daha fazla bir antidepresan yanıt oluşturduğunu buldular. Atipik antipsikotik ilaçların, depresyondaki etki mekanizmalarının, 5-HT_{2A} reseptörlerini antagonize ederek, muhtemelen GABA ara nöronlarının aracılığıyla, noradrenerjik iletimi kolaylaştırmak suretiyle olduğu hipotezi ileri sürülmüştür. Benzer bir mekanizma, selektif bir 5-HT_{2A} antagonisti olan ritanserin antidepresan aktivitesi için de düşünülmektedir (7).

Serotonerjik ve noradrenerjik nöronlar, hücre gövdeleri ve sinir uçları düzeyinde karşılıklı etkileşim içindedirler. Bu etkileşimlerin bir sonucu olarak selektif serotonin geri alım inhibitörleri, serotonin iletimini hem ön beyin hem de locus coeruleus'ta artırmakta ve böylece noradrenerjik nöron ateşlemelerini azaltmaktadır. Aksine, serotonin geri alım inhibisyonu varlığında 5-HT_{2A} reseptörlerinin bloke edilmesi, hem serotonin hem de noradrenalin salıverilmesini artırmaktadır. Bu farmakolojik etki, serotonin geri alım inhibitörlerine dirençli

hastalarda, atipik antipsikotik ilaçların ilave edilmesinin oluşturduğu antidepresan etki için sağlam bir destek sağlamaktadır. Atipik antipsikotik ilaçların depresyon destek tedavisinde kullanılan dozlarının şizofreni tedavisinde kullanılan dozlara göre daha düşük dozlarda yeterli olduğu vurgulanmaktadır. Bu yüzden atipik antipsikotik ilaçların depresyon tedavisinde antipsikotik etkilerinden farklı mekanizmalarla etki edebileceği düşünülmektedir.

D₂ reseptörlerinin antagonize edilmesinin, depresyon tedavisinde atipik antipsikotik ilaçların ilave edilmesinin oluşturduğu antidepresan etkide bir katkısı yoktur. Çünkü selektif D₂ antagonisti haloperidol, depresyon tedavisi için faydalı görülmemektedir. Aksine atipik antipsikotik ilaçlar 5-HT_{2A} reseptörlerini D₂ reseptörlere göre daha güçlü şekilde bloke ederler. 5-HT_{2A} reseptörünün selektif olarak bloke edilmesi hafif bir antidepresan etki oluştursa da bu durum, atipik antipsikotik ilaçların depresyondaki terapötik etkilerini tam olarak açıklamaz. 5-HT_{2A} reseptörlerinin serotonin geri alım inhibisyonu varlığında bloke edilmesi serotonin ve noradrenalin arasındaki etkileşimlerden kaynaklanan biyolojik etkilere yol açar. Serotonin geri alım inhibitörlerinin atipik antipsikotik ilaçlarla birlikte akut injeksiyonu, ön beyinde serotonin, noradrenalin ve hatta dopamin düzeylerini artırabilmektedir (8).

1.5. Atipik Antipsikotik İlaçların Anksiyete Bozukluklarının Tedavisindeki Yeri

Anksiyete bozuklukları yaygın olarak görülen ve sıklıkla da depresyon ile birlikte bulunan ruhsal rahatsızlıklardandır. Tedavideki belirgin ilerlemelere rağmen anksiyete bozukluklarında tedaviye yanıt ve remisyon oranları düşüktür. Anksiyete bozukluklarının tedavisinde antidepresan ilaçlar ve anksiyolitikler en sık kullanılan ilaçlar olma özelliğini sürdürmektedirler. Bununla birlikte antikonvülsanlar ve atipik antipsikotik ilaçlar gibi yeni tedavi şekillerinde artış söz konusudur.

Atipik antipsikotik ilaçların anksiyolitik etkilerinde, 5-HT_{1A} reseptörleri üzerindeki agonistik etkilerinin rol oynadığı hipotezi ortaya atılmıştır. Az sayıda ancak artan orandaki literatür verileri, atipik antipsikotik ilaçların tedaviye yanıtı olmayan anksiyete bozukluklarında destek tedavisi olarak kullanıldıklarında faydalı olduğunu ileri sürmektedir (9).

Depresyon tedavisinde kullanılan serotonin ve noradrenalin stratejileri genellikle, depresyonla beraber bulunan anksiyete semptomlarını da gidermektedir.

Bu da antidepresan ve anksiyolitik yanıtların nörobiyolojik mekanizmalarında bir örtüşme olduğunu düşündürmektedir. Bu yüzden serotonin geri alım inhibitörlerine dirençli hastalarda serotonin ve noradrenalin iletimini potansiyalize etmek bazı anksiyete bozukluklarının tedavisinde faydalı olabilir. Jeneralize anksiyete bozukluğunda ikili geri alım inhibitörü venlafaksin kullanılması veya travma sonrası stres bozukluğunda düşük doz atipik antipsikotiklerin kullanılması buna örnek olarak gösterilebilir. Ancak obsesif kompulsif bozukluk bunun bir istisnasıdır. Bu hastalıkta noradrenerjik stratejiler etkili değildir .

Tedaviye dirençli depresyonda düşük doz atipik antipsikotiklerin kullanılmasını destekleyen güncel kanıtlar mevcuttur. Bu stratejinin nörobiyolojik etkileri incelendiğinde monoaminerjik sistemler arasındaki kompleks ilişkiler dikkati çekmektedir. Atipik antipsikotik ilaçların, mizaç ve anksiyete bozukluklarının tedavisinde, şizofreni tedavisinde kullanılan dozlarından daha düşük dozlarda kullanılmaları, onların güvenliğini artırabilmektedir (8). Klinik çalışmalardan elde edilen nispeten kısıtlı sayıdaki veriler, atipik antipsikotik ilaçların refrakter obsesif-kompulsif bozuklukta destek tedavisi olarak kullanıldığında etkili olduğunu ileri sürmektedir. Atipik antipsikotik ilaçlar, aynı zamanda tedaviye dirençli jeneralize anksiyete bozukluğunda da destek tedavisi olarak faydalı olabilirler (6).

1.6. Atipik Antipsikotik İlaçların Prefrontal Korteksten Dopamin Salıverilmesi Üzerine Etkisi

Yeni antipsikotik ilaçların çoğu dopamin salıverilmesini striatum veya nucleus accumbensten ziyade prefrontal kortekste artırır. Korteksteki dopamin salıverilmesindeki bu artış negatif semptomların giderilmesindeki etkinin altında yatan sebep olabilir, çünkü şizofreninin negatif semptomlarının mezokortikal dopaminerjik iletimdeki fonksiyonel bir bozukluktan kaynaklandığı hipotezi kurulmuştur. Yapılan bir çalışmada atipik antipsikotik ilaç grubu içinde yer alan ziprasidon, klozapin ve olanzapinin düşük dozlarda, dopamin salınımını prefrontal korteks ve striatumda aynı oranlarda arttırdığını ancak doz arttırıldığında dopamin salınımını prefrontal kortekste arttırdıkları gösterilmiştir. Aynı çalışmada 5-HT_{1A} reseptör blokörü varlığında ziprasidon ve klozapinin prefrontal kortekste dopamin salıverilmesini artırma oranları önemli ölçüde azalmış olarak bulunmuştur. Böylece ziprasidon ve klozapinin prefrontal kortekste dopamin salıverilmesini arttırmalarına

5-HT_{1A} reseptörlerinin aracılık ettiği ileri sürülmüştür. Olanzapinin prefrontal kortekste dopamin salıverilmesini artırması ise 5-HT_{1A} reseptör blokörü ile geri çevrilememiştir. Bu da olanzapinin 5-HT_{1A} reseptörlerine olan ihmal edilebilir düzeydeki afinitesi ile uyumludur. Olanzapinin prefrontal kortekste dopamin salıverilmesini artırması 5-HT_{1A} reseptörlerinden bağımsız ve muhtemelen diğer nörotransmitterler arasındaki etkileşimlerle olmaktadır. 5-HT_{1A} reseptör blokörü varlığında striatumda antipsikotiklerin indüklediği dopamin salıverilmesi ise geri çevrilememiştir bu da 5-HT_{1A} reseptörlerinin striatal dopamin üzerine olan etkilerde rolünün olmadığına işaret etmektedir. Aksine kortikal dopamin salıverilmesinin ise 5-HT_{1A} reseptörlerinin aktivasyonu ile gerçekleştiği düşünülmektedir (10).

Prefrontal kortekste dopaminerjik iletimin artırılmasının şizofreni tedavisinde genellikle bir avantaj olduğu düşünülmektedir. Bunun nedeni şizofren hastalarda mezokortikal dopaminerjik iletimde bir azalma olduğu düşüncesidir. Kortikal dopamin salınımının artırılması şizofreniyle ilişkili negatif ve kognitif semptomlarda görülen iyileşmenin temelini oluşturmaktadır. Diğer taraftan, nigrostriatal D₂ reseptörlerinin aşırı şekilde işgal edilmesi motor yan etkilerde artışa yol açtığından dolayı striatal dopamin salıverilmesi üzerine olan etkilerin, antipsikotik ilaçların ekstrapiramidal sendrom oluşturma eğilimini belirlediği düşünülmektedir. Bu durum, klozapin ve diğer yeni atipik D₂/5-HT_{2A} reseptör antagonisti antipsikotik ilaçların klinik profilleri ile uyum göstermektedir. Bu grup ilaçlar dopamin salıverilmesini tercihen prefrontal kortekste artırırlar. Bunun bir istisnası striatal ve kortikal dopamin salıverilmesini aynı ölçüde arttıran risperidondur (10).

Ziprasidonun prefrontal kortekste dopamin salıverilmesini striatuma göre daha selektif olarak artırması negatif ve kognitif semptomları iyileştirirken ekstrapiramidal sendroma yatkınlığını da azaltmaktadır. Ziprasidonun 5-HT_{1A} reseptör agonisti olması, negatif semptomlara etkili ve düşük ekstrapiramidal sendrom yatkınlığı olan bir antipsikotik olarak etki etmesine aracılık edebilir. Öncelikle, 5-HT_{1A} reseptör agonizmasının şizofrenik afektif semptomların tedavisinde faydalı olabileceğine dair artan bir farkındalık vardır. İlâveten 5-HT_{1A} reseptörlerinin aktivasyonu, sıçanlarda hem prefrontal kortekste dopamin salıverilmesini artırmakta hem de klinik olarak ekstrapiramidal sendroma yatkınlığın bir göstergesi olan ve D₂ reseptör antagonistleri tarafından indüklenen katalepsiye

azaltmaktadır. Dolayısıyla 5-HT_{1A} reseptör stimülasyonu, motor yan etkilere olan yatkınlığı, tek başına 5-HT_{2A} reseptörlerinin antagonize edilmesiyle elde edilenden daha fazla azaltmaktadır (10).

Klozapin, ketiapin, olanzapin, risperidon ve ziprasidon gibi atipik antipsikotik ilaçların ekstraselüler dopamin seviyelerini medial prefrontal korteks gibi mezokortikal dopamin terminal bölgelerinde, nucleus accumbens gibi mezolimbik projeksiyon bölgelerine kıyasla daha fazla artırdıkları rapor edilmiştir. Atipik antipsikotik ilaçların 5-HT_{2A} reseptörlerini D₂ reseptörlerine kıyasla daha güçlü antagonize etmeleri, ekstraselüler dopamin seviyelerini nucleus accumbensten ziyade prefrontal kortekste artırmalarına yol açar. Atipik antipsikotik ilaçların ekstraselüler dopamin seviyelerini nucleus accumbensten ziyade prefrontal kortekste artırmaları bir 5-HT_{1A} reseptör antagonisti olan WAY100635 maddesi ile kısmen ancak anlamlı ölçüde inhibe edilmiştir. Bu durum sadece 5-HT_{1A} parsiyel agonisti olan klozapin, ketiapin, ziprasidon için söz konusu değil, aynı zamanda 5-HT_{1A} parsiyel agonisti olmayan risperidon ve olanzapin için de geçerlidir. Dolayısıyla 5-HT_{1A} reseptörlerinin direkt veya indirekt olarak stimülasyonu, medial prefrontal kortekte atipik antipsikotik ilaçların indüklediği dopamin artışı için gereklidir (11).

Tüm antipsikotik ilaçlar striatumda veya mezolimbik-mezokortikal alanlarda dopamin salıverilmesini artırmaktadırlar. Bu etki sıklıkla D₂ otoreseptörlerin bloke edilmesi sonucu negatif feedback reseptör yanıtının artmasına bağlanmıştır. Feedback mekanizmanın, dopamin salıverilmesini iki farklı yolla artırdığı ileri sürülmüştür: İlki; bu mekanizma dopaminerjik nöronlarda impuls akımını stimüle edebilir. Bu etki dopaminerjik hücre gövdelerinde yer alan D₂ reseptörleri vasıtasıyla direkt olarak oluşmaktadır. İkincisi; feedback mekanizma, dopamin salıverilmesini dopamin nöron sonlanmalarında bulunan presinaptik otoreseptör aracılığıyla artırabilir (12).

Birçok yazar klozapin, amperozid, olanzapin, risperidon gibi atipik antipsikotik ilaçların dopamin salıverilmesini mezolimbik-mezokortikal bölgelerde ve medial prefrontal kortekste striatuma göre daha güçlü artırdığını vurgulamıştır. Bu selektif etkinin klinikte daha az ekstrapiramidal yan etki görülmesinin nedeni olduğu sanılmaktadır (12). Yapılan bir çalışmada, haloperidolün striatumdan dopamin salıverilmesini stimüle eden en güçlü antipsikotik ilaç olduğu gösterilmiştir.

Klozapin ise medial prefrontal korteksten dopamin saliverilmesini en güçlü stimüle eden antipsikotik ilaçtır. Risperidon, olanzapin ve ziprasidon ise her iki beyin bölgesinden dopamin saliverilmesini stimüle etme açısından farklılık göstermediği gözlenmiştir. Striatumdan dopamin saliverilmesi ile antipsikotik ilaçların D₂ reseptör blokörü özellikleri arasında korelasyon vardır. Buna göre haloperidol en güçlü, risperidon, olanzapin ve ziprasidon orta derecede güçlü, klozapin ise en az güçlüdür. Ancak medial prefrontal korteksten dopamin saliverilmesi sadece D₂ reseptör blokajı özellikleriyle açıklanamaz. Burada antipsikotik ilaçların neden olduğu başka nörokimyasal değişiklikler de söz konusu olabilir (12).

Antipsikotik ilaçlar aracılığıyla medial prefrontal korteksten dopamin saliverilmesinde 5-HT_{2A} reseptörlerinin major rol oynadığı sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte diğer reseptör alt tiplerinin de buna katkıda bulunması muhtemeldir. Adrenoseptör ve histamin reseptörlerinin antagonizması özellikle de α_1 reseptör antagonizması bu kapsamda düşünülebilir. Ayrıca α_2 adrenoseptörlerin de kortikal dopamin saliverilmesini modifiye edebileceği düşünülmektedir. 5HT_{1A} reseptör agonistlerinin de tek başına prefrontal korteksten dopamin saliverilmesini artırdıkları rapor edilmiştir (12).

Klozapin, esasında düşük dozlarda mezokortikal dopamin nöronlarının ateşlemesini stimüle etmektedir. Bu bulguya dayanarak medial prefrontal kortekste dopamin saliverilmesinin selektif olarak stimüle edilmesinin bir ilacın atipik antipsikotik ilaç olma beklentisini doğrulacağı ileri sürülmüştür. Bununla birlikte elde edilen veriler bu varsayımla çelişmektedir, çünkü benzamidlerin medial prefrontal korteksten dopamin saliverilmesini artırmadıkları bulunmuştur (12).

Değişik farmakolojik sınıflardan çeşitli antidepresan ilaçların, prefrontal kortekste ekstraselüler dopamin düzeyini artırdığı, nucleus accumbenste ise artırmadıkları rapor edilmiştir. Buna örnek olarak noradrenalin ve/veya serotonin geri alımını bloke eden fluoksetin, 5-HT_{1A} reseptörlerini bloke eden buspiron ve ayrıca trisiklik antidepresanlar gösterilebilir. Bu bağlamda, prefrontal kortekste ekstraselüler dopamin düzeyini artırma yeteneğinin antidepresan ilaçların terapötik etkilerinde rol oynadığı ileri sürülmüştür. Bir α_2 reseptör antagonisti olan yohimbinin prefrontal kortekste dopamin düzeyini artırması ve α_2 agonist olan klonidinin ise azaltması nedeniyle, prefrontal kortekste dopamin iletimini kontrol eden ve dopamin

terminallerinde yerleşmiş olan presinaptik α_2 -reseptörlerinin aracılık ettiği bir inhibitör tonus ileri sürülmüştür. Yine α_2 -reseptör antagonisti özellik taşıyan mianserinin prefrontal kortekste ekstraselüler dopamin düzeyini artırdığı gösterilmiştir. Bu da, prefrontal kortekste dopamin iletiminin stimülasyonunun antidepresan ilaç etkilerine katkıda bulunabileceği hipotezine destek sağlamaktadır (13).

1.7. Afektif ve Mizaç Bozukluklarının Patofizyolojisinde Hücre içi Kalsiyum Sinyal Sistemlerinin Rolü

İntraselüler kalsiyum, biyojenik amin sentezinde rol oynamaktadır. İntraselüler kalsiyum, efektör bir protein olan kalmoduline bağlanır ve bu kompleks, tirozin hidroksilaz ve triptofan hidroksilaz gibi enzimleri aktive ederek noradrenalin ve serotonin oluşumunu başlatır (14).

Eldeki bulgular, intraselüler kalsiyum sinyal sistemlerinin afektif bozuklukların patofizyolojisinde önemli olduğuna işaret etmektedir. Birçok makalede bipolar afektif bozuklukta, trombinin indüklediği kalsiyum mobilizasyonunda artış olduğu rapor edilmiştir (15).

Serumda ekstraselüler kalsiyum konsantrasyonlarındaki değişiklikler, mizaçtaki, uyarılma düzeylerindeki ve düşünce işlevlerindeki değişiklikler ile ilişkilendirilmiştir. Hiperkalsemi, depresyon, stupor ve koma ile ilişkili görülürken hipokalsemi ise duygudurumdaki aşırı hassasiyet, deliryum ve psikoz ile ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde manik hastaların beyin omurilik sıvılarında kalsiyum konsantrasyonlarının düşük olduğu, ancak depresyonlu hastaların ise beyin omurilik sıvılarında kalsiyum konsantrasyonlarının yüksek olduğu rapor edilmiştir. Yüksek intraselüler kalsiyum seviyeleri, hem manik hem de bipolar depresyonlu hastalarda da bildirilmiştir (14).

1.8. Kalsiyum Kanal Blokörlerinin Antidepresan Özellikleri

Kalsiyum kanal blokörlerinin psikiyatrideki uygulamalarına ilişkin artan bir ilgi oluşmuştur. Klinik kanıtlar, bu ilaçların antimanik özellikleri olduğunu ileri sürmektedir. Daha kısıtlı sayıdaki raporlar, kalsiyum ve kalsiyum kanallarının depresyonda oynadığı önemli role işaret etmektedir. Taslak niteliğinde olan çift kör olmayan klinik çalışmalar, kalsiyum kanal blokörlerinin antidepresan özellikleri

olabileceğini belirtmiştir. İnsanlarda yapılan bir kontrollü EEG çalışmasında, dihidropiridin türevi bir kalsiyum kanal blokörü olan nimodipinin, antidepresan ilaçlar olan imipramin ve fluvoksamine benzer şekilde EEG profili sergilediği gösterilmiştir.

Değişik kimyasal gruplardan birçok kalsiyum kanal blokörünün antidepresan benzeri aktiviteleri hayvan modellerinde de gözlenmiştir. Genel olarak bu çalışmaların sonuçları, kalsiyum kanal blokörlerinin tipik antidepresanların özelliğini andırdığını göstermektedir. Kalsiyum kanal blokörleri aynı zamanda hastalarda ve hayvan modellerinde trisiklik antidepresanların etkisini potansiyalize etmektedir. Nifedipin, nitrendipin, nikardipin, verapamil ve diltiazem zorlu yüzdürme testinde standart antidepresanlarla kıyaslanmış ve antidepresan-benzeri etkileri olduğu bulunmuştur (16). Bir dihidropiridin kalsiyum kanal agonisti olan BAY k 8644, zorlu yüzdürme testinde, kalsiyum kanal blokörleri veya trisiklik antidepresanlara zıt etkiler ortaya çıkarmış ve immobilityi arttırmıştır (16). Kalsiyum kanal blokörlerinin antidepresan benzeri etkileri aynı zamanda öğrenilmiş çaresizlik modelinde de gözlenmiştir (16). Bu testte, imipraminin etkisinin nifedipin ön tedavisiyle potansiyalize olduğu ve BAY k 8644 tarafından ise azaltıldığı gözlenmiştir (16). Bir dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörü olan Goe 5438'in, zorlu yüzdürme testinde antidepresan benzeri özellikleri olduğu ileri sürülmüştür (16). Diltiazem, nikardipin veya verapamilin anterior hipotalamusa direkt enjekte edilmesi, zorlu yüzdürme testinde immobilityi antagonize etmiştir. Bu antidepresan benzeri etkiye hipotalamus üzerinden aracılık edildiği ileri sürülebilir (16). Nifedipin, nimodipin ve diltiazemin uzun süreli uygulandığında, hayvan modellerinde antidepresan benzeri etkilerinin güçlendiği rapor edilmiştir (16). Mogilnicka ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörleri olan nitrendipin ve nimodipinin farelerde yapılan zorlu yüzdürme testinde immobilityi azalttıkları, ancak dihidropiridin türevi olmayan verapamil ve diltiazem gibi kalsiyum kanal blokörlerinin ise immobilityi değiştirmedikleri gösterilmiştir. Aynı çalışmada, nitrendipinin çeşitli antidepresanlarla kombine edildiğinde, bu antidepresanların etkilerini arttırdığı gözlenmiştir (17).

Tazi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, nifedipinin, sıçanlarda zorlu yüzdürme testinde immobilitye süresini azalttığı gösterilmiştir (18).

Kardiyovasküler endikasyonları için kullanılan nifedipinle ilişkili depresif semptomlar rapor edilmiştir. Bu beklenmedik etkinin sadece nifedipin için mi yoksa diğer dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörleri için de geçerli olup olmadığı bilinmemektedir (16).

Kalsiyum kanal blokörlerinin antidepresan benzeri etki mekanizması belirsizdir. Bu, depresyonun nörokimyasal temellerinin yetersiz anlaşılmış olması nedeniyledir. Depresyonun birçok davranışsal ve fizyolojik semptomları, azalmış noradrenerjik fonksiyonla beraber kolinerjik aşırı aktivite ile açıklanabilmektedir. Verapamil, α_2 -otoreseptör blokajı özelliklerine ikincil olarak adrenerjik iletimi artırabilmektedir. Verapamil, α_2 -agonisti klonidinin hipotalamik kesitlerde elektriksel olarak uyarılmış noradrenalin akışını inhibe edici özelliğini antagoze etmiştir. Ancak diltiazem benzer etkiler göstermemiştir (16). Davranış deneyleri verapamil, nifedipin, nimodipin ve diltiazemin klonidinle oluşturulmuş hipoaktiviteyi azalttığını göstermiştir. Kalsiyum kanal blokörlerinin antimuskarinik özellikleri olduğuna ilişkin kısıtlı sayıda kanıt bulunmaktadır. Aslında sadece verapamil muskarinik reseptörlerin hem sayısını hem de afinitesini azaltabilmektedir (16).

Dopaminerjik disfonksiyonun depresyonun amotivasyonel ve anhedonik görünümünün altında yatan etken olduğu hipotezi ileri sürülmüştür. Akut olarak verildiklerinde kalsiyum kanal blokörleri antidopaminerjik özellikler göstermekte ve trisiklik antidepresanlar ise dopaminerjik transmisyonu genelde etkilememektedirler. Ancak kronik uygulamada trisiklik antidepresanlar dopaminerjik süpersensitiviteye yol açmaktadırlar. Kalsiyum kanal blokörleri nimodipin ve flunarizin ile yapılan 18 günlük kronik tedavi D_2 reseptörlerinde up-regülasyona yol açmaktadır (16).

Kalsiyum kanal blokörlerinin antidepresan benzeri etkileri onların primer etki mekanizmalarıyla yani kalsiyum girişini bloke etmeleriyle ilişkili olabilir. Trisiklik antidepresanlar kalsiyumla aktive edilen potasyum kanallarını voltaja duyarlı kalsiyum kanallarını takiben oluşan eşik değerlerde inhibe etmektedir. Bu da muhtemelen kalmodulin blokajına bağlıdır. İmipramin, potasyum, sodyum ve kalsiyum kanallarını düşük konsantrasyonlarda geri dönüşlü olarak bloke edebilmektedir. Diğer taraftan ne akut ne de kronik imipramin uygulaması nitrendipinin bağlanma özelliklerinde herhangi bir değişiklik yapmamaktadır. Oysa ki atipik antidepresanlardan olan sitalopram ve klorprotiksenin kronik uygulaması

sıçanlarda dihidropiridin tanıma bölgelerinde artış yapmıştır. Nifedipin ve diltiazem gibi kalsiyum kanal blokörlerinin uzun süreli uygulanması sıçan modellerinde antidepresan benzeri etkilerini güçlendirmiştir (16). İlginçtir ki nifedipinin kronik intravenöz enjeksiyonu beyinde beta reseptörlerde down-regülasyona yol açmıştır. Bu durum etki mekanizmalarından bağımsız olarak birçok antidepresan ilaç için tipik bir fenomendir. Her ne kadar kalsiyum antagonizması bu tür ilaçların primer etki mekanizması için gerekli değilse de muhtemelen antidepresan etki kalsiyum girişi ve /veya kalsiyum aracılı hücre içi olayların inhibisyonu ile ilişkili olabilir (16).

Akut depresyondaki bir kontrollü çalışma verapamilin plasebodan daha etkili olmadığını ve rutin antidepresan tedaviden daha az etkili olduğunu göstermiştir (19). Bu veriler daha etkili bir kalsiyum kanal blokörü araştırmalarına öncülük etmiştir. Bazı araştırmalar dihidropiridin türevi bir L- tipi kalsiyum kanal blokörü olan nimodipini seçmiştir. Çünkü nimodipin santral sinir sistemine geçebilme becerisi göstermektedir. Çift kör bir çalışmada, tedaviye dirençli 30 hastanın onunda nimodipine yanıt alındığı bildirilmiştir (19).

1.9. Kalsiyum Kanal Blokörlerinin Nöroleptik Benzeri (Antidopaminerjik) Özellikleri

Kalsiyum kanal blokörlerinin muhtemel antipsikotik etkileri olduğunu ileri süren klinik bulgular çoğunlukla olgu sunumları ile sınırlıdır. 8 kronik şizofren hasta üzerinde yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada verapamil ile olumsuz sonuçlar alınmıştır. Bununla birlikte bu hastaların zaten nöroleptiklere yanıtız hastalar olduğu bildirilmiştir. 22 kronik şizofren hastada yapılan diğer bir çalışmada 28 gün boyunca ek olarak uygulanan verapamil tedavisi bazı pozitif ve negatif semptomlarda anlamlı bir iyileşmeye yol açmıştır (16). Nöroleptik ilaçların antipsikotik aktivitelerinin kısmen antidopaminerjik aktivitelerine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Kalsiyum kanal blokörlerinin muhtemel antidopaminerjik özellikleri ile ilgili ilk gözlemler klinik çalışmalardan kaynaklanmaktadır. Grospieth ve ekibi, verapamilin bolus enjeksiyonunu takiben artmış prolaktin sekresyonu görüldüğünü rapor etmişlerdir (16). Bu, daha sonra Gluskin ve ekibi tarafından da doğrulanmıştır (16). Verapamil, nimodipin, diltiazem, flunarizin gibi birçok kalsiyum kanal blokörü

dopaminin sıçan hipofiz bezinden prolaktin salgısı üzerine olan inhibitör etkisini antagonize etmektedir.

Kalsiyum Kanal Blokörlerinin antidopaminerjik aktivitelerini öngören ilk davranışsal hayvan çalışması Fung ve Uretsky'ye ait idi (16). Bu çalışmada 6-OH dopamin ile striatal lezyon oluşturulmuş farelerde amfetaminin meydana getirdiği dönüşüm intrastriatal verapamil enjeksiyonu ile antagonize edilmiştir (16). Birçok kalsiyum kanal blokörünün direkt veya indirekt dopamin agonistleri ile ortaya çıkan fizyolojik ve davranışsal cevapları antagonize ettiği bulunmuştur. Farelerde amfetaminin indüklediği hiperaktivite intraperitoneal nikardipin, nifedipin ve flunarizin enjeksiyonunu takiben antagonize olmuştur. Nimodipin, nisoldipin, nitrendipin ve verapamil ise etkisiz bulunmuştur (16).

Bir dopamin reseptör agonisti olan apomorfinin yüksek dozlarında açığa çıkan hipotermik yanıt, oral olarak uygulanan nimodipin, nifedipin, nitrendipin ve verapamil tarafından azaltılmıştır. Diltizemin ise bu testte etkisi bulunamamıştır (16). Nimodipin, nifedipin, nikardipin, flunarizin ve verapamil gibi test edilen tüm kalsiyum kanal blokörleri, sıçanlarda apomorfinle indüklenen esneme davranışını ve penil ereksiyonları doz bağımlı olarak antagonize etmektedir (16). Diltizem ve nikardipin agresif sıçanlarda apomorfinle oluşan kavga etme davranışını azaltmaktadır (16). Apomorfinle indüklenen stereotipi flunarizinle bloke olmaktadır. Ancak nisoldipin, nikardipin, nifedipin ve verapamille bu cevap alınamamaktadır (16).

Diğer taraftan sıçanlarda haloperidol ile oluşturulan katalepsi nikardipin, nifedipin ve verapamil ön tedavisi ile arttırılmıştır (16).

Nöroleptik ilaçların, antipsikotik etkilerini aslında dopamin D_1 reseptörleri aracılığıyla gösterdiği ileri sürülmüştür. Dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörlerinin ve verapamilin selektif bir D_1 reseptör antagonisti olan SCH 23390'ın oluşturduğu katalepsi potansiyalize ettiği rapor edilmiştir. Bu da, kalsiyum kanal blokörlerinin nöroleptik özellikleri olabileceğine işaret etmektedir (16).

Kalsiyum kanal blokörlerinin antidopaminerjik özellikleri olduğuna dair birçok kanıt bulunmasına rağmen literatürdeki bazı uyumsuzluklar bu hipotezin tamamıyla kabul görmesini engellemektedir. Birbirleriyle uyumlu sonuçlar dihidropiridin grubu ilaçlardan ikisi olan nikardipin ve nifedipinle elde edilmiştir. Bu

grubun diğer üyelerinden nimodipin ve nitrendipin ise sadece bazı testlerde etkili bulunmuş nisoldipin ise tamamen etkisiz bulunmuştur (16). Tüm dihidropiridin türevi ilaçların aynı reseptör bölgesine bağlanmasına ve merkezi sinir sistemine girebilmelerine rağmen bu farklılıkları açıklamak güçtür.

Nimodipin, nifedipin, verapamil ve diltiazemin fare ve sıçan beyinlerinde dopamin metaboliti 3,4-dihidroksifenilasetikasit (DOPAC) seviyelerini azalttıkları gösterilmiştir (16). Bu da amin sentezinin inhibisyonunun bir göstergesidir. Aksi yönde bir etki, dihidropiridin türevi bir kalsiyum kanal agonisti olan BAY k 8644 tarafından ve bir difenilpiperazin grubu kalsiyum kanal blokörü olan flunarizin tarafından oluşturulmuştur (16). Artmış dopamin döngüsü klasik antipsikotik ilaçların tipik bir biyokimyasal etkisidir. Bu açıdan bakıldığında BAY k 8644 ve flunarizin nöroleptik ilaçlara benzemektedir, diğer kalsiyum kanal blokörleri ise sinaps aralığına dopamin salınımını azaltmaktadırlar. Ancak flunarizin ve diğer kalsiyum kanal blokörleri arasında dopaminerjik sinapsları etkilemeleri açısından bazı benzerlikler vardır. Örneğin nimodipin ve flunarizin haloperidole bağlı oluşan DOPAC birikimini azaltmaktadırlar ve flunarizin, verapamil, gallopamil ve diltiazem dopaminin intranöronal inaktivasyonunu kolaylaştırmaktadırlar (16).

Bu veriler ışığında en azından bazı kalsiyum kanal blokörlerinin antidopaminerjik özellikleri olduğu ileri sürülmektedir. Kalsiyum kanal blokörleri nörotransmitterlerin salınımından ziyade amin geri alınımı ve intranöronal sentezini module etmektedirler (16).

1.10. Kalsiyum Kanal Blokörlerinin Anksiyolitik Özellikleri

Kalsiyum kanal blokörlerinin anksiyolitik benzeri etkileriyle ilgili gerek klinik gerekse de deneysel kanıtlar sınırlı sayıdadır. Goldstein, 7 tedaviye dirençli hastadan 4 tanesinde verapamilin panik atakları etkin bir şekilde kontrol ettiğini gözlemlemiştir. Bu bulgu, 11 denekten oluşan bir kontrollü, çift kör çalışmada doğrulanmıştır (16).

Sıçanlarda anksiyete modellerini kullanılarak yapılan çalışmalarda orta derecede bir anksiyolitik etki öngörülmüştür (16). Birçok kalsiyum kanal blokörü arasından sadece nifedipin, modifiye Vogel modelinde *anticonflict* aktivite göstermiştir (16). Sıçanlarda artı labirente, kronik etanol veya diazepam bırakılması sonrası bırakmaya bağlı oluşan çekilme anksiyetesi benzeri davranışlar, akut

diltiazem ve nikardipin tedavisiyle azaltılmıştır (16). Nitrendipin ise etkisiz bulunmuştur. Diltiazem veya verapamille yapılan kronik tedavi, artı labirente izolasyon nedeniyle oluşmuş aktivite kayıplarını azaltmıştır. Bununla birlikte izole edilmemiş sıçanların kalsiyum kanal blokörleriyle kronik olarak tedavi edilmesi anksiyolitik benzeri etki oluşturmamıştır. İzole olmamış hayvanların izole olanlara göre daha aktif olduğu gözlenmiştir (16). Bu da hayvan modellerinde kalsiyum kanal blokörlerinin anksiyolitik etkisinin artmış korku varlığında gözlendiğini düşündürmektedir. Zorlu yüzdürme testinde antidepresan ve anksiyolitik etkiler arasında ayırım yapmak zordur. Bu testlerde, kalsiyum kanal blokörlerinin anksiyolitik etkisi yanlışlıkla antidepresan etki olarak yorumlanmış olabilir (16).

Çalışmamızda atipik antipsikotikler grubundan bir ilaç olan ziprasidonun sıçan ve farelerde oluşturulmuş deneysel anksiyete, depresyon ve psikoz modelleri ve sıçan beyin prefrontal korteksinde dopamin düzeyi üzerine olan etkileri ve bu etkilerde dihidropiridin türevi L-tipi bir kalsiyum kanal blokörü olan nimodipinin rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Major Depresif Bozukluk

2.1.1. Tanım

Major depresif bozukluk, en az 2 haftalık bir sürede depresif bir mizaç veya neredeyse tüm aktivitelerde ilgi ve zevk alma kaybı olarak tanımlanmaktadır. Birey aynı zamanda ilave olarak nörovejetatif semptomlardan yakınır veya intihar etme düşüncesi vardır (7).

Major depresif bozukluk (tek uçlu depresyon) en sık görülen duygudurum bozukluğudur. Tek bir nöbet veya tekrarlayan nöbetler şeklinde görülebilir. Çoğu hastada akut dönemlerin seyri iyi olsa da major depresif bozukluk geçiren üç hastadan birinde yaşam boyunca tekrarlayan nöbetler görülür ve nöbetler arasındaki dönemlerde kalıntı belirtiler bulunur (19).

Major depresif bozukluk genetik faktörlerin, çocukluktaki kötü olayların ve geçmişteki veya devam eden streslerin kümülatif etkileriyle oluşmaktadır. Genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimleri major depresif bozukluk için bu faktörlerin tek tek olmasına göre daha fazla risk oluşturmaktadır (20).

2.1.2. Epidemiyoloji

A.B.D.'de depresyonun yıllık prevalansı % 5 ve yaşam boyu prevalansı da % 13'tür. Ortalama başlangıç yaşı 30'dur ve kadınlarda ve beyazlarda daha yüksek prevalansta görülmektedir. Hastaların üçte bir ila üçte ikilik kısmı ilk antidepressan ilaç tedavisine yanıt vermemektedirler. % 15- % 33 'lük bir kısmı ise çoklu tedavi girişimlerine yanıtız kalmaktadırlar (21).

2.1.3. Demografik Faktörler

1.Cinsiyet: Major depresif bozukluk kadınlarda yaklaşık olarak iki kat fazla görülmektedir.

2.Yaş: Depresif bozukluk, 45 yaş öncesi grupta daha yüksek yaşam boyu yaygınlık gösterir. Tekrarlayıcı major depresif bozukluğun ortalama başlangıç yaşı 30-35'tir. Tek major depresif dönem ise birkaç yıl sonra başlar.

3.Irk Ve Etnik Köken: Major depresif bozukluk, ırk ve etnik köken yönünden farklılık göstermemektedir. Son zamanlarda yapılan bir çalışma, Asyalı

Amerikalıların depresif bozukluk için daha düşük yaşam boyu yaygınlığa sahip olduğunu bulmuştur (19).

4.Medeni Durum: Major depresif bozukluk boşanmış, ayrılmış veya dul bireylerde en siktir.

5.Sosyoekonomik Faktörler: Düşük sosyoekonomik statü ile major depresif bozukluk arasında zayıf bir ilişki vardır.

6.Barınma: Batı toplumlarında yapılan çoğu çalışmada major depresyonun kentlerde kırsal kesime göre daha sık olduğu gözlenmiştir.

7.Mevsimsel Faktörler: İlkbahar ve sonbahar mevsimleri depresyon için artış gösterme zamanlarıdır.

8.Sosyal Destek: Tek başına yaşama ve işsiz olma major depresif bozukluk için önemli risk faktörleridir (19).

2.1.4. Depresyonda Mono-amin Sistemlerinin Bozukluğu Teorisi

Noradrenerjik ve serotonerjik sistemler, beyinin derinliklerinden kaynaklanıp neredeyse tüm beyine yayılırlar. Duygulanım, düşünme ve davranışla ilgili birçok bölgeyi modüle ettikleri ileri sürülmektedir. İlk antidepresan ilaçlar, noradrenalin ve serotoninin presinaptik nörondan geri alımını bloke etmek suretiyle etki gösterirler. Bu da sinaps aralığında kullanılabilir noradrenalin ve serotonin miktarında ve böylelikle postsinaptik nöronun uyarılmasında bir artışa yol açmaktadır. Monoamin oksidaz enzim inhibitörlerinin de antidepresan özellikleri bu enzimin inhibisyonu sonucunda, noradrenalin ve serotoninin miktarında artışa yol açmasına bağlıdır. Bu buluşlar, monoamin eksikliği teorisi adıyla bilinen depresyonun major teorisinin ortaya çıkmasına yol açmıştır.

Ancak, depresif kişilerin bir kısmında bir veya daha fazla monoaminin transmisyonunda bir bozukluk olduğu bilinmektedir. Ancak bazı hastalarda noradrenalin veya metabolitinin düzeyleri artmış olarak bulunmuştur. İşlevsel olarak artmış noradrenalin aktivitesi alfa-1 (α -1) ve beta (β) reseptörlerde ve ikinci haberci yanıtlarında azalma olduğunu düşündürmektedir. Noradrenalin geri alım inhibitörleriyle yapılan uzun süreli tedavi, noradrenerjik nöron ateşlemesini azaltır ve post sinaptik α reseptörlerinde down-regülasyona neden olur.

Serotonin işlevlerinde bozukluğun varlığı birçok depresyonlu hastada, beyin omurilik sıvısında (BOS) 5-hidroksi indol asetik asit (5-HİAA) düzeylerinin düşük olmasıyla gösterilmiştir.

Dopamin metaboliti olan homovanilik asit (HVA) düzeylerinin düşüklüğünün psikomotor retardasyona yol açtığı düşünülmektedir (19).

2.1.5. Depresyon Tedavisi

Depresyon, psikiyatride çok sık karşılaşılan bir rahatsızlıktır. İzole bir şekilde görülebileceği gibi psikotik depresyon ve bipolar bozukluğun depresyon fazında olduğu gibi başka psikiyatrik rahatsızlıklarla da iç içe olabilir. Depresyon tedavisinde farklı sınıflardan farmakolojik profilleri farklı olan birçok antidepresan ilaç kullanılmaktadır. Bunlardan bazıları trisiklik antidepresanlar, monoamino oksidaz inhibitörleri, selektif serotonin geri alım inhibitörleridir. Ancak bu ilaçlarla tedavide semptomların iyileşmesine kadar geçen sürenin uzun bir zaman alması, major depresyonu olan bazı hastaların tedaviye dirençli olması, bipolar bozukluğu olan hastalarda mani belirtilerinin indüklenmesi, major depresyona eşlik eden psikotik belirtilerde etkilerinin olmaması bu ilaçların kullanımını kısıtlayan faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır.

Şizofren hastalarda afektif bozukluklar, özellikle de depresyon görülebilmektedir ve genellikle tedavi edilememektedir. Bu hastalarda görülen depresyon, genellikle şizofrenik hastalığın akut fazında ve ilk bir yıl içinde görülmektedir. Depresyon, bu hastalarda şizofreninin seyri olumsuz olarak etkilemektedir ve kendine zarar verme epizodlarında ve intihar riskinde artış ve hayat kalitesinde azalmayla sonuçlanabilmektedir. Şizofren hastalarda görülen depresyonun nedenleri belirsizdir ve birçok faktöre bağlı olabilir. Bu hastalardaki depresyon, şizofrenik hastalık sürecinden bağımsız olarak da görülebilir. Psikotik hastalığı tedavi etmek için kullanılan ilaçlar da depresyonu tetikleyebilmektedir. Antipsikotik ilaçların indüklediği akatizi ve akinezi de depresyona yol açabilir veya yanlışlıkla depresyon olarak yorumlanabilir. Anhedoni, apati, insiyatifte azalma, duygulanımda küntleşme, sosyal içe kapanma gibi bulgulardan oluşan şizofreninin negatif bulguları, yanlışlıkla afektif hastalık olarak yorumlanabilmektedir.

Depresyonu olan şizofren hastaların tedavisi zorluklar içermektedir. Bazı çalışmalar şizofren hastalardaki depresyonu tedavi etmek için antidepresan ilave

edilmesi için tatmin edici kanıtlar olmadığını ileri sürmektedir. Bu iki hastalığı aynı anda taşıyanlarda yeni atipik antipsikotik ilaçların faydalı olduğu ileri sürülmüştür. Atipik antipsikotik ilaçlar mizaç üzerinde mani indüklenmesi gibi bazı etkiler göstermekle birlikte depresif bulguların azalmasında hem akut hem de kronik dönemde anlamlı etkiler göstermektedir. Bu etkiler negatif ve pozitif semptomlardaki iyileşmelerden farklılık göstermektedir. Depresif semptomlar etkin bir antipsikotik tedaviyle de iyileşebilmektedir ve atipik antipsikotik ilaçlar eski kuşak ilaçlara göre daha etkili olabilmektedirler (22).

2.2 Anksiyete Bozuklukları

2.2.1. Tanım ve Sınıflandırma

Anksiyete bozuklukları genel toplumda en yaygın görülen ruhsal bozukluklardır. ABD toplumunda yaklaşık her dört erişkinden biri yaşamının bir döneminde en az bir kez anksiyete bozukluğu tanısı almıştır. Anksiyete bozuklukları, çocuk ve ergenlerde de en sık görülen ruhsal bozukluklardır (19).

DSM-4 'e göre anksiyete bozuklukları; panik bozukluk, agorafobi, özgül fobi, sosyal fobi, yaygın anksiyete bozukluğu, ayrılma anksiyetesi, obsesif-kompulsif bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu ve antisosyal bozukluk olarak sınıflanmaktadır (19), (23).

2.2.2. Epidemiyoloji

Anksiyete Bozukluklarının dünyadaki yaygınlık ortalamalarına baktığımızda, Panik bozukluğunun % 2.1, Yaygın anksiyete bozukluğunun % 6.5, Agorafobinin %4.2, Sosyal fobinin %1.5, Obsesif-kompulsif bozukluğun % 2.1 olduğu görülmektedir (19).

2.2.3. Risk Faktörleri

1. Cinsiyet: Hemen hemen tüm anksiyete bozuklukları kadınlarda daha yaygındır. Tek istisna obsesif-kompulsif bozukluk ve sosyal fobide eşit cinsiyet oranı bulunmasıdır.
2. Yaş: Erişkinler üzerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalar kadınlardaki anksiyete bozukluklarının erken ve orta erişkinlikte daha sık olmak üzere yaşamın tüm dönemlerinde görüldüğünü göstermektedir.

3. Sosyal sınıf ve etnik yapı: Anksiyete bozuklukları düşük sosyoekonomik yapı ve düşük eğitim düzeyi olan toplumlarda daha yüksek oranda görülmektedir.
4. Ailesel ve genetik etkenler: Tüm büyük anksiyete bozukluğu alt tiplerinde ailesel geçiş özelliği olduğu iyi bilinmektedir. Ayrıca anksiyeteli ailelerde yapılan birçok ikiz çalışması genetik etkenlerin rolünün önemli olduğunu göstermiştir.
5. Mizaç ve kişilik: Anksiyete duyarlılığının anksiyete bozukluklarının gelişimine öncülük ettiği gösterilmiştir.
6. Eş tanılar: Yeme bozuklukları, depresyon ve madde kullanımı, anksiyete bozukluklarının gelişmesi için risk faktörleridir (19).

2.2.4.Korku ve Anksiyetenin Nöroanatomi

Korku süreci ile ilgili ana beyin bölgesi amigdaladır. Amigdala otomatik korku yanıtını koordine eder. Tipik bir memeli korku yanıtında, duyuşsal bilgiler anterior talamus aracılığıyla amigdalaya ulaşır ve buradan motor bölgelere ve beyin kökündeki çekirdeklere giden projeksiyonlar aracılığıyla davranışsal ve otonom sinir sistemi yanıtlarını başlatır. Sıçanlarda korku ve anksiyete sürecinde farklı amigdala yolları tanımlanmıştır. Beyin görüntüleme çalışmalarıyla ilgili bir metaanaliz, hayvan çalışmalarıyla uyumlu olarak korku veren uyarıların sağlıklı insanlarda amigdalayı aktive ettiğini bulmuştur. İnsan sinir ağı modelleri, amigdala aktivitesinin medial prefrontal bölgeler tarafından modüle edildiğini öne sürmüştür (23).

Bugüne kadar yapılan anksiyete ile ilgili çalışmalar, amigdala ve onun prefrontal korteksle olan bağlantıları üzerinde odaklanmışsa da yeni ilgi duyulan beyin bölgesi insuladır. Paulus ve Stein'in insular anksiyete modeline göre insula amigdala, nucleus accumbens ve orbitofrontal korteksten gelen bilgileri entegre eder ve bir sinyal oluşturur. Anksiyeteye yatkın bireylerde bu sinyal daha da güçlenip davranışsal ve bilişsel kaçınmayla sonuçlanan cevaplar oluşturabilir (23).

2.2.5.Anksiyete Bozuklukları ve Nörokimyasal Temelleri

Özgül nörotransmitterler ve nöropeptidler, korku ve anksiyete yanıtlarının ortaya çıkmasında rol oynadığı düşünülen beyin bölgeleri üzerinde etki gösterirler. Bu nörokimyasal maddeler stres sırasında salıverilir ve kronik stres de bu sistemlerin işlevlerinde uzun süreli değişikliklere neden olur. Korku ve anksiyetenin temelinde noradrenerjik, dopaminerjik, serotonerjik sistemlerin ve hipotalamus-hipofiz-adrenal

ekseninin, arjinin vazopressin, nöropeptid Y, galanin gibi maddelerin rolü bulunmaktadır.

1.Noradrenerjik Sistem:

Stresli uyarılar karşısında beyinin noradrenerjik işlevlerinde belirgin artışlar olur. Stres, locus coeruleus, limbik bölgeler (hipotalamus, hipokampus ve amigdala) ve serebral korteksteki noradrenalin miktarında artışlara yol açar. Hayvanların, kaçamayacağı stres etkenleriyle karşılaşması öğrenilmiş çaresizlik olarak adlandırılan davranışlarla sonuçlanır. Öğrenilmiş çaresizlik durumu noradrenalinin azalmasıyla ilişkilidir ve noradrenalin sentezinin ihtiyaçlara cevap verecek düzeyde olmadığını gösterir.

Locus coeruleus'taki nöronlar korku ve anksiyete durumlarıyla ilişkili olarak aktive edilir. Serbest olarak hareket eden kedilerde lokus seruleustaki noradrenalin nöronları bir köpekle veya saldırgan bir kediyle karşılaştığında iki-üç kat fazla aktive olmasına rağmen başka türlü uyarılarla karşılaştığında ise ateşleme hızı artmaz. α -2 Reseptörlerinin yohimbinle antagonize edilmesi lokus seruleus nöronlarının ilk ateşleme hızını değiştirmeden anksiyete oluşturan uyarılara yanıtı arttırmaktadır. α -2 Reseptörlerinin baskılanması ve kaçılmayan stresle birlikte noradrenalinin azalması sonucunda uyarılara karşı noradrenerjik nöronların yanıtlarında artış olduğu varsayılmıştır.

Anksiyete bozukluğu hastalarının yaşadığı panik ataklar, uykusuzluk, irkilme gibi belirtiler artmış noradrenerjik işlevlerin özellikleridir. Sağlam bir noradrenerjik sistemin, korkunun koşullandırdığı yanıtların elde edilmesi için gerekli olduğu görülmüştür. Anksiyete bozukluğu olan birçok hasta psikososyal streslere artmış bir yatkınlık yaşar. Davranışsal duyarlılaşma bu klinik özelliklerden sorumlu olabilir. Örneğin, önceden stres öyküsü olan hayvanların daha sonra stres etkenleriyle karşılaştıklarında hipokampus ve mediyal prefrontal kortekslerinde noradrenalin düzeylerinde artış olduğu gözlenmiştir.

Noradrenalinin insan anksiyetesinde rol oynadığı konusunda önemli klinik kanıtlar bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar travma sonrası stres bozukluğu olan savaş gazilerinde sempatik sinir sisteminin aşırı uyarıldığını göstermiştir.

2. Dopaminerjik Sistem:

Akut stres, beyinin bazı bölgelerinde, dopamin salıverilmesini ve metabolizmasını artırır. Bununla birlikte mediyal prefrontal kortekste dopaminerjik sistemin strese özellikle yatkın olduğu görülmektedir. Düşük yoğunluklu stres veya kısa süreli stres, diğer beyin bölgelerinden ziyade prefrontal kortekste dopamin salıverilmesini ve metabolizmasını artırır. Stres daha büyük yoğunlukta uygulandığında diğer beyin bölgelerinde de dopamin salıverilmesini ve metabolizmasını hızlandırabilir.

Kontrol edilemeyen stres, mediyal prefrontal korteksten dopamin salıverilmesini artırırken nükleus akkümbeinden dopamin salınımını baskılar.

Öte yandan mediyal prefrontal kortekste dopamin nöronlarının lezyonlarının, koşullu korku stresine verilen yanıtın sönmesini geciktirdiği düşünülmektedir. Böylece prefrontal kortekste dopamin azalması, koşullu bir stres etkiyle ortaya çıkan korkunun devam etmesiyle sonuçlanır.

Anksiyete bozukluklarında dopamin işlevleriyle ilgili çok az klinik çalışma yapılmıştır. Çeşitli klinik çalışmalarda travma sonrası stres bozukluğunda idrar ve plazma dopamin konsantrasyonlarının arttığı bulunmuştur. Ayrıca panik bozukluk hastalarında dopamin metaboliti olan homovanilik asidin plazma düzeylerinin arttığı gösterilmiştir.

3. Serotonerjik Sistem:

Farklı akut stres tipleri prefrontal korteks, nükleus akkübens, amigdala ve lateral hipokampusta serotonin miktarının artmasına neden olur. Serotonin salınımının, olayda rol oynayan beyin bölgesine ve reseptör alt tipine göre anksiyete oluşturan veya anksiyolitik etkileri vardır. Anksiyete oluşturan etkiler, 5-HT_{2A} reseptörü aracılığıyla gerçekleşirken 5-HT_{1A} reseptörlerinin uyarılması anksiyolitik etki oluşturur. 5-HT_{1A} reseptörlerinden yoksun farelerde anksiyete benzeri davranışlarda artış görülür.

En fazla ilgi çeken yeni bir bulgu, 5-HT_{1A} reseptör gen ekspresyonunun embriyonik veya erken doğum sonrası dönemde durdurulmasının 5-HT_{1A} reseptörlerinin yenilenmesiyle kurtarılamayacak şekilde bir anksiyete fenomeni oluşturduğudur.

Postsinaptik 5-HT_{1A} reseptör gen ekspresyonu adrenal steroidlerin tonik baskısı altındadır. 5-HT_{1A} reseptörleriyle benzodiazepin reseptörleri arasında önemli işlevsel etkileşimler de olabilir. 5-HT_{1A} reseptörleri etkisiz hale getirilmiş farelerde yapılan bir çalışmada, GABA₁ ve GABA₂ reseptörlerinin down regülasyonu ile birlikte benzodiazepine dirençli bir anksiyete bildirilmiştir.

Anksiyete bozukluklarında serotonin işlevleriyle ilgili klinik çalışmalar karmaşık sonuçlar ortaya koymuştur (19).

2.3. Şizofreni

2.3.1. Tanım

Şizofreni işlevselliğin önemli derecede bozulduğu, duygu, düşünce ve davranış bozukluklarının görüldüğü psikotik semptomlarla karakterize, nedeni bilinmeyen bir bozukluktur (24).

2.3.2. Semptomlar

Hastanın işlevselliğinde bir azalma söz konusudur. Sanrılar, halüsinasyonlar, düşünce içeriğinde fakirleşme gibi anormal düşünce bulguları vardır. Hastalarda mantık dışı düşünce biçimi ve duygulanım değişiklikleri gözlenir. Saldırganlık veya sosyal içe kapanma gibi kişiler arası işlevsellik bozuklukları görülür (24).

2.3.4. Tipleri

Şizofreni, Paranoid, dezorganize, katatonik, farklılaşmamış ve rezidüel olarak sınıflandırılmaktadır (24).

2.3.5. Epidemiyoloji

Yaşam boyu yaygınlığı yaklaşık %1-1,5'tur. Erkek kadın oranı 1:1'dir. Düşük sosyoekonomik düzeyi olan kişilerde daha sık görülmektedir. Başlangıç yaşı 15-35 'tir. Kış ve bahar dönemlerinde daha sık görülmektedir (24)

2.3.6. Etiyoloji

Şizofreninin genetik geçişi ile ilgili tek ve çok geni içeren teoriler ileri sürülmüştür. Hiçbir teori kesinlikle kanıtlanamamasına rağmen çok gen teorisinin şizofreninin ortaya çıkışı ile daha uyumlu olduğu görülür.

Ailelerde sıklık genel popülasyona göre daha yüksektir ve tek yumurta ikizlerinde eş hastalanma çift yumurta ikizlerine göre daha fazladır (24).

2.3.7. Şizofreninin Biyolojik Temelleri

Beyinde iyi tanımlanmış dört dopamin yolağı vardır: Bunlar, mezolimbik dopamin yolağı, mezokortikal dopamin yolağı, nigrostriatal dopamin yolağı ve tuberoinfundibular dopamin yolağıdır (25).

2.3.8. Mezolimbik Dopamin Yolağı ve Şizofreninin Pozitif Semptomları için Dopamin Hipotezi

Sanrılar ve halüsinasyonlar, en tipik pozitif semptomları oluşturur. Ayrıca dil ve iletişimde ve davranışlarda da bozulmalar gözlenebilir.

Mezolimbik yolakta dopamin artışının, duygusal davranışlarda özellikle de işitsel halüsinasyonlarda ve sanrı bozukluklarında önemli bir rolü olduğu sanılmaktadır (25).

2.3.9. Mezokortikal Dopamin Yolağı ve Şizofreninin Negatif Semptomları için Dopamin Hipotezi

Negatif semptomlar, afektin küntleşmesi, duygu çeşitliliğinde azalma, düşünce ve konuşma akıcılığında azalma, hedefe yönelik davranışların başlatılmasında azalma, zevk alamama gibi belirtileri kapsamaktadır. Bazı araştırmacılar, negatif semptomların, mezokortikal dopamin yolağında dopamin eksikliğinden kaynaklanabileceği görüşündedirler (25).

2.4. Ziprasidon

Ziprasidon, mevcut antipsikotik ilaçlarla kimyasal yapı olarak ilişkisi bulunmayan yeni bir atipik antipsikotik ilaçtır. Serotonerjik, dopaminerjik ve adrenerjik reseptörler ve taşıyıcılar üzerinde kendine özgü farmakolojik etkilere sahiptir. 5-HT_{2A} ve D₂ reseptörlerine olan selektivitesi yanında 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D} ve 5-HT_{2C} reseptörlerine de yüksek afinitesi vardır. Ayrıca orta potensli bir serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörü ve α_1 -adrenoseptör antagonistidir. Dahası, muskarinik ₁ (M₁) reseptörlerine yüksek afinitesi olan klozapin ve olanzapinden farklı olarak ziprasidonun bu reseptörlere olan afinitesi ihmal edilebilir düzeydedir. Bu da yaşlı hastalarda faydalı olabilir çünkü M₁ reseptörlerinin antagonize edilmesi

hafıza bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir. 5-HT_{1A} reseptörlerine olan yüksek agonistik potensi ve histaminik reseptörlere olan ihmal edilebilir afinitesi birlikte ele alındığında bu profil ziprasidonu diğer tüm antipsikotiklerden farklı kılmaktadır. Ziprasidonun bu kendine özgü reseptör bağlanma profili, şizofreninin etyolojisi ve tedavisi ile örtüşmektedir ve ziprasidona avantaj sağlamaktadır. Ayrıca 5-HT_{1A} reseptörleri üzerindeki aktivitesinin daha az ekstrapiramidal sendrom oluşturmaya, pozitif ve negatif semptomlara karşı daha çok etkinlik göstermesine ve hastalıkla ilişkili depresyon ve anksiyeteyi giderebilmesine aracılık ettiği ileri sürülmektedir (10).

Ziprasidon, klinik kullanıma girdikten sonra, yapılan araştırmalar ve klinik gözlemler sayesinde, ziprasidonun şizofrenideki kullanımıyla ilgili oldukça fazla miktarda faydalı bilgi elde edilmiştir. Dahası, 5-HT_{1A} ve D₁ reseptörlerine olan yüksek afinitesine ve serotonin ve noradrenalin geri alımını inhibe etmesine bağlı olarak anti-depresif etkisi klinik olarak gözlenmiştir. *In vitro* olarak, ziprasidon, 5-HT_{2A} reseptörlerine, D₂ reseptörlerine oranla daha fazla afinite göstermiştir. 5-HT_{2A} reseptörlerine daha güçlü, D₂ reseptörlerine daha zayıf bağlanma neredeyse tüm atipik antipsikotik ilaçların ortak reseptör bağlanma özelliğidir. Birçok çalışma, ziprasidonun 5-HT_{2A} ve D₂ reseptörlerini işgal etme oranını, *in vivo* olarak beyin görüntüleme tekniklerini kullanarak analiz etmiştir. Sonuçların, *in vitro* olarak gözlenen önceki bulgularla uyumlu olduğu gözlenmiştir.

Ziprasidonun 5-HT_{2C} reseptörlerine afinitesi diğer atipik antipsikotik ilaçlardan daha fazladır. Bu reseptörlerin antagonize edilmesi, kortekste noradrenerjik ve dopaminerjik nöronlar üzerinde disinhibisyona yol açarak noradrenalin ve dopamin salıverilmesini artırmaktadır. Bu etki, kognitif fonksiyonlarda ve afektif semptomlarda iyileşmeye yol açabilir.

Ziprasidonun, aynı zamanda 5-HT_{1A} reseptörleri üzerinde agonistik etkisi vardır. Ziprasidonun 5-HT_{1A} reseptörlerine bağlanma oranı diğer antipsikotik ilaçlara göre daha fazladır. Bu reseptörler üzerindeki etkisi, kognitif fonksiyonlar, depresyon ve anksiyete üzerinde olumlu etkileriyle ilişkilidir. Dahası, 5-HT_{1A} reseptörleri üzerinde agonistik etkisinin şizofreninin negatif semptomlarını iyileştirebileceği ve ekstrapiramidal yan etkileri azaltabileceği ifade edilmiştir.

Diğer yandan ziprasidon, presinaptik 5-HT_{1D} reseptörleri üzerinde antagonistik etki göstermektedir. Bu reseptörlerin uyarılması serotonin salınımını inhibe etmektedir. Ziprasidonun bu reseptörler üzerinde yaptığı inhibisyon ile serotonin salıverilmesi artmakta ve antidepresif ve anksiyolitik etkilere yol açabilmektedir. Bu etki, diğer antipsikotik ilaçlarda görülmemektedir.

Ziprasidonun, serotonin ve noradrenalin geri alımını inhibe etme özelliği vardır. Bu etki, antidepresif ve anksiyolitik etkilerin oluşmasına olanak verebilmektedir. Ziprasidonun bu etkisi de diğer antipsikotik ilaçlarda gözlenmemektedir.

Ziprasidon, diğer atipik antipsikotik ilaçların aksine, α_1 -adrenerjik reseptörlere daha zayıf afinite göstermektedir. Bu nedenle daha az oranda ortostatik hipotansiyona, sedasyona ve seksüel disfonksiyona neden olmaktadır. Dahası, H₁ histaminik reseptörler üzerindeki zayıf afinitesinden dolayı daha az oranda kilo artışına ve sedasyona yol açmaktadır. Son olarak M₁ reseptörlerine afinitesi çok azdır. Bu da ziprasidon kullanımıyla salivasyon, sedasyon, konstipasyon ve kognitif değişiklik gibi antikolinergik etkilerin daha az görülmesini açıklamaktadır (1).

2.5. Kalsiyum kanalları ve Nöronal Fonksiyonları

Kalsiyum, hücre içi ikinci haberci olarak çok önemli görevler üstlenir. Sitoplazmada serbest kalsiyum miktarı arttığında birçok hücre içi olay başlatılır. Hücre içinde kalsiyum artışı 2 yolla gerçekleşir:

- 1) kalsiyum endoplazmik retikulumdaki kalsiyum depolarından salıverilir.
- 2) Kalsiyum, hücre membranının kalsiyuma olan geçirgenliğinin artmasıyla da hücre içinde artabilir. Bu, kalsiyum geçişine izin veren kanalların açılmasıyla sağlanır. Bazı hücrelerde bir agonistin bir reseptör üzerindeki etkisi ile açılan kalsiyum kanalları bulunmaktadır. Buna örnek olarak nikotinik kolinerjik agonistlerle veya eksitatör bir aminoasit olan N- metil- D- aspartat (NMDA) ile açılan kanallar gösterilebilir. Ancak birçok hücrede membran potansiyelindeki değişiklikler ile açılıp kapanan kanallar bulunmaktadır. Bu voltaja duyarlı kalsiyum kanalları bazı yumurta ve endokrin hücrelerde, birçok kas kas hücre tipinde, sinir hücrelerinde ve birçok diğer hücre tipinde bulunmaktadır (26).

4 tip voltaja duyarlı kalsiyum kanalı vardır; bunlar L, T, N ve P tipi kalsiyum kanalları olarak isimlendirilmiştir. Merkezi sinir sisteminde sadece L-tipi kanallar

esas olarak sinir hücre gövdelerinde bulunurlar ve KKB'ne duyarlı olduğu düşünülmektedir. N- tipi kanallar, esas olarak presinaptik aksonal uçlarda bulunurlar ve asetilkolin, dopamin, noradrenalin, GABA ve serotonin gibi nörotransmitterlerin salıverilmesinden sorumludurlar. N- tipi kanallar genellikle KKB'ne duyarsızdırlar ve omega-konotoksin ile bloke edilirler. Ancak yüksek konsantrasyonlarda KKB, N- tipi kanalları da bloke edebilirler. Esasında KKB, yüksek konsantrasyonlarda amin salıverilmesini ve geri alım süreçlerini inhibe ederler (16).

2.6. Kalsiyum Kanal Blokörleri

Kalsiyum kanal blokörleri (KKB) , vazodilatör ve antiaritmik özellikleri ile bilinmektedirler. Hipertansiyon, anjina, atriyal fibrilasyon ve taşiaritmi tedavisindeki etkinlikleri kanıtlanmıştır. Artan sayıdaki kanıtlar, KKB'nin inme, migren, subaraknoid kanama gibi bazı merkezi sinir sistemi hastalıklarında da faydalı olabileceğini öngörmektedir. Bu merkezi sinir sistemi etkileri, KKB'nin serebral damar yatağındaki vazodilatör etkilerine ve aşırı kalsiyum girişiyle oluşan hücre hasarını önleyici etkilerine bağlıdır. Eldeki kuvvetli bulgular, KKB'nin daha üst seviyedeki sinirsel fonksiyonları da etkilediği yönündedir.

KKB'ler, davranışsal süreçleri etkileyebilirler ve bu yüzden psikotropik ajanlar olarak düşünülmelidirler. KKB'nin psikofarmakolojik profilleri benzersizdir. Bu ilaçlar sadece antidepresan, antipsikotik ve anksiyolitik benzeri etkinlik göstermekle kalmazlar aynı zamanda antikonvülzan ve analjezik özellikler de taşırlar. Çoğunluğu vaka gözlemlerine dayanan az sayıdaki klinik çalışmalarda, KKB'nin mani, depresyon, şizofreni ve panik atak tedavisinde etkili olduğu bulunmuştur.

Kalsiyum, hücre zarında eksitasyona yol açarak ardışık hücre içi enzim yanıtlarının oluşmasını sağlayan bir ikinci habercidir. Sitoplazmadaki kalsiyum konsantrasyonu, voltaja duyarlı ve reseptör aracılı kalsiyum kanalları aracılığıyla hücre içine giren ve hücre içi depolardan salıverilen kalsiyuma bağlıdır.

KKB, kimyasal ve fonksiyonel olarak çok heterojen bileşiklerdir. Kalsiyum kanal blokörleri esas olarak 4 farklı grup olarak kategorize edilmişlerdir:

Grup 1: fenilalkilamin türevleri (verapamil, gallopamil, emopamil, tiapamil)

Grup 2: 1,4-dihidropiridin türevleri (nifedipin, nimodipin, nikardipin, nitrendipin)

Grup 3: benzotiazepin grubu (diltiazem)

Grup 4: piperazin grubu (flunarizin, sinnarizin) (16).

Kalsiyum kanal blokörlerinin, kardiyak aritmilerin ve diğer kardiyovasküler patolojilerin tedavisinde etkili olduğu rapor edilmiştir. Birçok çalışmada, kalsiyum kanal blokörlerinin mani, depresyon, konvülsiyon gibi duygulanım bozukluklarının tedavisinde de etkili olduğu ileri sürülmüştür (27).

Kalsiyum kanal blokörlerinin Merkezi Sinir Sistemindeki aktiviteleri üzerine yapılan çalışmalar bu ilaçların kardiyovasküler etkileriyle ilgili çalışmaların gölgesinde kalmıştır. Ancak şimdilerde bu ilaçlar yeni kuşak psikotropik ilaçlar olarak konumlandırılmaktadırlar (16).

Kalsiyum kanalları tüm nöronlarda bulunurlar ve nörotransmitter salıverilmesi için gerekli aktivatör kalsiyumun önemli kısmını sağlamada rol oynarlar. Kanıtlar kalsiyum kanal blokörlerinin nöronal fonksiyonlar üzerinde etkileri olabileceğini göstermektedir ve dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörleriyle yapılan çalışmalarda nimodipin ve benzeri ilaçların beyindeki membran bağlanma bölgelerine yüksek afinitelerinin olduğunu göstermiştir (27).

2.7. Nimodipin

Nimodipin bir fenilhidropiridin türevi, L tipi kalsiyum kanal blokörüdür. Nimodipin, bu grupta en lipofilik olup kan beyin bariyerini en çok geçme potansiyeline sahip ve merkezi sinir sistemi üzerinde en çok etkisi olan ilaçtır.

İskemi sonrası hipoperfüzyonu azaltmak suretiyle iskemiden koruduğu *in vivo* olarak gösterilmiştir. Magnezyum ve kobaltın aksine anoksik hasara karşı korumaz.

Nimodipinin, serotonin, katekolamin ve diğer nörokimyasal yollar üzerinde çoklu etkileri vardır (14).

Nimodipin, diğer dihidropiridin türevi kalsiyum antagonistleri gibi, beyin serotonerjik metabolizmasını etkilemektedir. Nimodipinin bu etkisinin nörotransmitter döngüsünü artırıcı yönde olduğu ileri sürülmektedir (28).

Viveros ve arkadaşları, nimodipinin, dopamin ve DOPAC seviyelerinde artışa yol açtığı bulmuştur (29). Nimodipinin dopaminerjik agonist etkisinin bir diğer kanıtı ise sıçanlarda haloperidol ile indüklenmiş katalepsiye bloke etmesidir (14).

Nimodipinin, noradrenalin miktarında bir artışa yol açarak sıçan aortasında dinlenme tonusunda bir artış oluşturduğu bulunmuştur. Ayrıca, nimodipinin beta reseptör agonisti olan isoproteranolün sıçan amigdalasında voltaj-bağımlı kalsiyum akımı üzerindeki etkilerini artırdığı gösterilmiştir (14).

Nimodipinin, mizaç bozukluklarının tedavisinde kullanılmasıyla ilgili olgu sunumları ve klinik çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların çoğu nimodipinin bipolar bozuklukta ve depresyonda faydalı olduğunu destekleyen veriler sunmaktadırlar (14).

Nimodipinin, intraserebral uygulandığında, sıçan zorlu yüzdürme testinde antidepresan etki gösterdiği bildirilmiştir (14).

76 depresyon hastasında yapılan 10 haftalık çift- kör, kontrollü çalışmada, nimodipinin eklenmesiyle depresyon skorlarında anlamlı değişiklikler olmuştur (14).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Hayvanlar

Deneyleerde yaklaşık 250–300 g ağırlığında, yetişkin, erkek, Spraque Dawley sıçanlar ve 20-30gr ağırlığında yetişkin, erkek, Swiss albino fareler kullanıldı. Hayvanlar 12 saat karanlık 12 saat aydınlık döngüsünde, 24 ± 1 °C sıcaklıkta, iyi havalandırılan odalarda barındırıldı, standart hayvan yemi ve çeşme suyu ile beslenmeleri sağlandı. Tez çalışması süresince gerçekleştirilen tüm deneyler, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Komisyonu'ndan 18.02.09 tarih ve 97-1 karar numaralı onay alındıktan sonra yapıldı.

3.2.Deneyleerde Kullanılan Kimyasal Maddeler ve İlaçlar

Ziprasidon: Zeldox 20mg/ml ampul (Pfizer İlaç)

Haloperidol: Norodol 5mg/ml ampul (Aris İlaç)

Amfetamin: Sigma

Apomorfin: Apo-go 50mg/5ml ampul (Gen İlaç)

Nimodipin: Nimotop 10mg/50ml enfüzyon solüsyonu (Bayer İlaç)

3.3.Deneyleerde Kullanılan Cihazlar

Hassas terazi: Kern EW 420-3NM

Aktivitemetre: MAY AMS 02 animal activity monitoring sistem

HPLC: HP series, Hewlett-Packard, Palo Alto, CA, USA

3.4.Deneysel Psikoz Modelinin Oluşturulması

1. Lokomotor aktivite testi: Farelere intraperitoneal yolla 3mg/kg amfetamin verilerek yapıldı.
2. Tırmanma testi: Farelere subkütan yolla 1.5mg/kg apomorfin verilerek yapıldı.
3. Katalepsi testi: Farelere intraperitoneal yolla 1mg/kg haloperidol verilerek yapıldı.

3.5.Deneysel Depresyon Modelinin Oluşturulması

Sıçanlara zorlu yüzdürme testi uygulanması yoluyla gerçekleştirildi.

3.6.Deneysel Anksiyete Modelinin Oluşturulması

Sıçanların yükseltilmiş artı labirent deney düzeneğine konulması yoluyla gerçekleştirildi.

3.7.Beyin Dopamin Düzeyi Ölçümü

Sıçanların prefrontal kortekslerinin çıkarılıp HPLC cihazıyla ölçülmesi yoluyla gerçekleştirildi.

3.8.Deney Grupları

1. Grup: Kontrol grubu sıçanlar (n:8): serum fizyolojik enjekte edilerek ;zorlu yüzdürme testi ve yükseltilmiş artı labirent testi uygulandı.

2.Grup: Ziprasidon 1mg/kg enjekte edilen sıçanlar (n:8) ; zorlu yüzdürme testi ve yükseltilmiş artı labirent testi uygulandı.

3.Grup: Ziprasidon 2,5mg/kg enjekte edilen sıçanlar (n:8) ; zorlu yüzdürme testi ve yükseltilmiş artı labirent testi uygulandı.

4.Grup: Ziprasidon 5mg/kg enjekte edilen sıçanlar (n:8) ; zorlu yüzdürme testi ve yükseltilmiş artı labirent testi uygulandı.

5.Grup: Ziprasidon 1mg/kg + nimodipin 0,5mg/kg enjekte edilen sıçanlar (n:8); zorlu yüzdürme testi ve yükseltilmiş artı labirent testi uygulandı.

6.Grup: Ziprasidon 2,5mg/kg + nimodipin 0,5mg/kg enjekte edilen sıçanlar (n:8); zorlu yüzdürme testi ve yükseltilmiş artı labirent testi uygulandı.

7.Grup: Tek doz nimodipin 0,5mg/kg enjekte edilen sıçanlar (n:8); zorlu yüzdürme testi ve yükseltilmiş artı labirent testi uygulandı.

8.Grup: Amfetamin grubu fareler (n:6); serum fizyolojik ve amfetamin 3mg/kg enjekte edilerek, amfetaminle oluşturulan lokomotor aktivite testi uygulandı

9.Grup: Kontrol grubu fareler (n:6): serum fizyolojik enjekte edilerek; lokomotor aktivite testi uygulandı.

10.Grup: Ziprasidon 1mg/kg enjekte edilen fareler (n:6); amfetamin 3mg/kg enjekte edilerek amfetaminle oluşturulan lokomotor aktivite testi uygulandı.

11.Grup: Ziprasidon 10mg/kg enjekte edilen fareler (n:6); amfetamin 3mg/kg enjekte edilerek amfetaminle oluşturulan lokomotor aktivite testi uygulandı.

12.Grup: Ziprasidon 10mg/kg+nimodipin 0,5mg/kg enjekte edilen fareler (n:6); amfetamin 3mg/kg enjekte edilerek amfetaminle oluşturulan lokomotor aktivite testi uygulandı.

13.Grup: Tek doz nimodipin 0,5mg/kg enjekte edilen fareler (n:6); amfetamin 3mg/kg enjekte edilerek amfetaminle oluşturulan lokomotor aktivite testi uygulandı.

14.Grup: Apomorfine grubu fareler (n:6); apomorfine enjekte edilerek, apomorfine

oluşturulan tırmanma testi uygulandı.

15.Grup: Kontrol grubu fareler (n:6) serum fizyolojik enjekte edilerek; apomorfinle oluşturulan tırmanma testi uygulandı.

16.Grup: Ziprasidon 1mg/kg enjekte edilen fareler (n:6); apomorfinle oluşturulan tırmanma testi uygulandı.

17.Grup: Ziprasidon 10mg/kg enjekte edilen fareler (n:6); apomorfinle oluşturulan tırmanma testi uygulandı.

18.Grup: Ziprasidon 10mg/kg+nimodipin 0,5mg/kg enjekte edilen fareler (n:6); apomorfinle oluşturulan tırmanma testi uygulandı.

19.Grup: Tek doz nimodipin 0,5mg/kg enjekte edilen fareler (n:6); apomorfinle oluşturulan tırmanma testi uygulandı.

20.Grup: Haloperidol grubu fareler (n:6); haloperidol verilerek, haloperidol ile oluşturulan katalepsi testi uygulandı.

21.Grup: Kontrol grubu fareler (n:6) serum fizyolojik verilerek; haloperidol ile oluşturulan katalepsi testi uygulandı.

22.Grup: Ziprasidon 1mg/kg enjekte edilen fareler (n:6); haloperidol ile oluşturulan katalepsi testi uygulandı.

23.Grup: Ziprasidon 10mg/kg enjekte edilen fareler (n:6); haloperidol ile oluşturulan katalepsi testi uygulandı.

24.Grup: Ziprasidon 10mg/kg+nimodipin 0,5mg/kg enjekte edilen fareler (n:6); haloperidol ile oluşturulan katalepsi testi uygulandı

25.Grup: Tek doz nimodipin 0,5mg/kg enjekte edilen fareler (n:6); haloperidol ile oluşturulan katalepsi testi uygulandı.

26. Grup: Kontrol grubu sıçanlar (n:8); beyin prefrontal korteksleri dopamin ölçümü için çıkarıldı.

27.Grup: Ziprasidon 1mg/kg enjekte edilen sıçanlar (n:8) ; beyin prefrontal korteksleri dopamin ölçümü için çıkarıldı.

28.Grup: Ziprasidon 2,5mg/kg enjekte edilen sıçanlar (n:8); beyin prefrontal korteksleri dopamin ölçümü için çıkarıldı.

29.Grup: Ziprasidon 5mg/kg enjekte edilen sıçanlar (n:8); beyin prefrontal korteksleri dopamin ölçümü için çıkarıldı.

30.Ziprasidon 1mg/kg + nimodipin 0,5mg/kg enjekte edilen sıçanlar (n:8); beyin

prefrontal korteksleri dopamin ölçümü için çıkarıldı.

31.Ziprasidon 2,5mg/kg + nimodipin 0,5mg/kg enjekte edilen sıçanlar (n:8); beyin prefrontal korteksleri dopamin ölçümü için çıkarıldı.

32.Nimodipin 0,5mg/kg tek doz enjekte edilen sıçanlar (n:8); beyin prefrontal korteksleri dopamin ölçümü için çıkarıldı.

3.9.Deney Protokolü

Hayvanlara 10 gün süreyle kronik ziprasidon enjeksiyonu yapıldı ve 10. günde son enjeksiyondan 1 saat sonra hayvanlar deneye alındı. Bu süreçte deney grubu sıçanlara ziprasidonun 1mg/kg, 2,5mg/kg, 5mg/kg olmak üzere 3 farklı dozu ve farelere ziprasidonun 1mg/kg ve 10mg/kg dozları uygulandı. Nimodipin içeren gruplarda ise nimodipin, deney günü 0,5mg/kg tek doz şeklinde uygulandı. Kontrol grubu sıçan ve farelere ise yine 10 gün boyunca serum fizyolojik uygulandı.

3.10. Yükseltilmiş Artı Labirent Testinin Uygulanması

Yükseltilmiş artı labirent testi, Pellow ve ekibinin 1985'te tanımladığı şekilde yapıldı (30). 10. gün kontrol ve deney gruplarına son enjeksiyonları yapıldıktan 1 saat sonra sıçanlar teste alındı. Sıçanlar, yerden yüksekliği 50 cm olan, iki tane açık (50cmx10cm) , iki tane de kapalı kolu (50cmx10cmx50cm) ve ortada bu dört kolu bağlayan 10cmx10cm boyutlarında bir alan olan düzende, orta kısımda bulunan ve açık ve kapalı kolları bağlayan kısmına yüzü açık kola bakacak şekilde bırakıldılar. Sıçanların açık kollarda ve kapalı kollarda kaldıkları süreler ve açık ve kapalı kollara giriş süreleri hesaplandı (30).



Şekil 3.1.Yükseltilmiş Artı Labirent Test Düzeneği.

Hemen ardından sıçanlara zorlu yüzdürme testi uygulandı.

3.11.Zorlu Yüzdürme Testinin Uygulanması

Zorlu yüzdürme testi Porsolt ve ekibinin 1977’de tanımladığı şekilde yapıldı (31). Sıçanlar plexiglas bir silindir içinde yüzdürüldü. Su seviyesi 15cm ve su ısı 25+/-0,5 derece idi. Sıçanlar zorlu yüzdürme testinden 1 gün önce 15 dakika boyunca alıştırma amacıyla herhangi bir ölçüm yapılmadan aynı düzenekte yüzdürüldü. Deney günü ise 5 dakika boyunca yüzdürülerek sıçanların hareketsiz kaldıkları ve çabaladıkları süreler ve dalma sayıları hesaplandı.



Şekil 3.2. Zorlu Yüzdürme Test Düzeneği.

3.12.Amfetaminle Oluşturulan Lokomotor Aktivite Testinin Uygulanması

10 günlük kronik enjeksiyonun son dozundan 1 saat sonra farelere 3mg/kg amfetamin intraperitoneal olarak uygulandı ve fareler 3 saat boyunca her yarım saattebir 5 dakika süreyle hareketleri otomatik olarak kaydeden lokomotor aktivite cihazında değerlendirilerek yaptıkları stereotipik, ambulatuvar, horizontal, vertikal ve total hareket sayıları ve mesafe değeri hesaplandı (32).



Şekil 3.3. Aktivitemetre Cihazı.

3.13.Haloperidol ile Oluşturulan Katalepsi Testinin Uygulanması

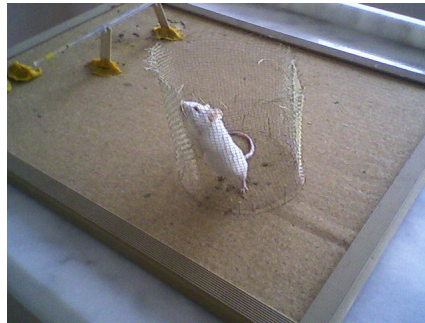
10 günlük kronik enjeksiyonun son dozundan 1 saat sonra farelere 1mg/kg haloperidol intraperitoneal olarak uygulandı ve haloperidol uygulamasından sonra 1., 2. ve 3. saatlerin başlarında 5 dakika boyunca değerlendirildi. Bu değerlendirmede farenin ön ayakları 4 cm yükseklikte cam bir bagete tutunduruldu ve bu pozisyonda kaldığı süre hesaplandı. Katalepsi pozisyonu maksimum 300 saniyeye kadar değerlendirildi (33); (44).



Şekil 3.4. Katalepsi Test Düzenegi.

3.14.Apomorfin ile Oluşturulan Tırmanma Davranışı Testinin Uygulanması

10 günlük kronik enjeksiyonun son dozundan 1 saat sonra farelere 1.5mg/kg apomorfin subkütan olarak uygulandı ve apomorfin uygulamasından sonra fareler 13 cm yüksekliğinde, 14 cm çapında ve 3 mm'lik gözenekleri olan silindirik bir kafese 30 dakika süreyle yerleştirildi. Bu sürede farenin kafesin iç kısmına toplam tırmanma süreleri ve maksimum tırmanma süreleri hesaplandı (33).



Şekil 3.5. Tırmanma Davranışı Test Düzenegi.

3.15.Beyin Dokusunun Çıkarılması

10 günlük kronik enjeksiyonun son dozundan sonra sıçanlar eter anestezisi ile öldürülüp dekapite edildi ve beyinleri hızlı bir şekilde dopamin ölçümü amacıyla çıkarıldı. Nimodipin grubunda ve nimodipin ile kombine edilen gruplarda sıçanların beyinleri nimodipin enjeksiyonundan 4 saat sonra çıkarıldı. Dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörlerinin beyin biyojenik aminleri üzerindeki maksimum etkilerinin intraperitoneal yolla uygulandıktan sonraki 2-4 saat içinde olduğu bildirilmiştir (34). Beyinlerinin prefrontal korteks bölgeleri, Huang M. ve arkadaşlarının Paxinosun tariflediği koordinatlara göre yaptıkları araştırma esas alınarak çıkarıldı (35). Hemen sonrasında sıvı azot tankına daldırılıp hızlı bir şekilde -80 derece derin dondurucuya 0.4 normal perklorik asit içinde konuldu ve HPLC cihazıyla dopamin ölçümü yapılacağı tarihe kadar burada saklandı.

3.16.HPLC Sistemi İle Dopamin Ölçümü

Çalışmamızda dopamin ölçümü Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalına ait HPLC cihazıyla gerçekleştirilmiştir. HPLC sistemi (HP series, Hewlett-Packard, Palo Alto, CA, USA), kolon sonrası derivatizasyon ünitesine (Pickering Laboratories, Mountain View, CA, USA) bağlıdır. Bu sistem, bir dörtlü bir pompa (HP, G 1311A), bir fluometrik dedektör (HP, G 1321A) ve bir otoörnekleyici (HP, G 1329A) ile kombine edilmiş bir sistemdir (36).

-80 derece derin dondurucudan çıkarılan numuneler çözüldükten sonra ultrasonik homojenizatör ile homojenize edildi. Homojenatlar santrifüj edilerek üstte kalan süpernatant kısımları, dopamin analizini gerçekleştirmek üzere HPLC ile elektrokimyasal tetkik için HPLC sistemine enjekte edildi. Dopamin miktarı, pikomol (pmol) / mg protein biriminden hesaplanmıştır.

HPLC (High Pressure/Performance Liquid Chromatography):(Yüksek basınçlı /performanslı sıvı kromatografi); kolon kromatografi metodunun daha ileri bir formudur. Çözücünün, kolonda yer çekimiyle damlatıldığı eski sistemlerden farklı olarak, çözücüyü 400 atmosfer basınçlara kadar olabilen bir basınçla kolon boyunca ittirir. Bu da HPLC'yi çok daha hızlı bir metod yapmaktadır. Ayrıca kolonda çok küçük partiküllerin kullanılmasına olanak sağlayacak bir materyal kullanılmış olması, temas yüzeyinin artmasına ve bu da karışım içindeki maddelerin daha iyi ayrıştırılmasını sağlamaktadır (37).

4.BULGULAR

4.1. Deney Gruplarının Zorlu Yüzdürme Testi Bulgularının İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Zorlu yüzdürme testi bulguları, ikili gruplar arasında immobilite süreleri, çabalama süreleri ve dalma sayıları açısından istatistiksel olarak student *t* testi kullanılarak değerlendirildi. Bu değerlendirme sonucunda, kontrol grubu ile ziprasidon 1mg/kg grubu, ziprasidon 5mg/kg grubu, ziprasidon 1mg/kg+nimodipin grubu, ziprasidon 2,5mg/kg+nimodipin grubu arasında ve nimodipin grubu arasında, ziprasidon 1mg/kg grubu ile ziprasidon 5mg/kg grubu ve nimodipin grubu arasında, ziprasidon 2,5mg/kg grubu ile ziprasidon 1mg/kg+nimodipin grubu arasında, ziprasidon 5mg/kg grubu ile ziprasidon 1mg/kg+nimodipin grubu ve ziprasidon 2,5mg/kg+nimodipin grubu arasında, ziprasidon 1mg/kg+nimodipin grubu ile nimodipin grubu arasında, ziprasidon 2,5mg/kg+nimodipin grubu ile nimodipin grubu arasında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu.

Tablo 4.1.Zorlu Yüzdürme Testi Değerlerinin Karşılaştırılması.

Gruplar	İmmobilite süresi (sn)	Çabalama süresi (sn)	Dalma sayısı
Kontrol	104,37±12,62	195,62±12,62	2±0,59
Ziprasidon 1mg/kg	63,75±11 *, α, β	236,25±11 *, α, β	2,75±0,72
Ziprasidon 2,5mg/kg	100,71±15,67	199,28±15,67	1,71±0,77
Ziprasidon 5mg/kg	120±5,97	180±5,97	0,5±0,18 *
Ziprasidon 1mg/kg + Nimodipin	60±8,55 *, γ, μ, ¥	240±8,55 *, γ, μ, ¥	2,25±0,49
Ziprasidon 2,5mg/kg + Nimodipin	58,12±12,74 *, £, ¥	241,87±12,74*, £, ¥	2±0,62
Nimodipin	106,87±9,63	193,12±9,63	0,25±0,16

* = (p<0,05) (kontrol grubuna göre); α = (p<0,01) (ziprasidon 5mg/kg grubuna göre); β = (p<0,05) (nimodipin grubuna göre); γ = (p<0,05) (ziprasidon 2,5mg/kg grubuna göre); μ = (p<0,001) (ziprasidon 5mg/kg grubuna göre); £ = (p<0,05) (ziprasidon 5mg/kg grubuna göre); ¥ = (p<0,01) (nimodipin grubuna göre) Değerler ortalama ve standart hata olarak verilmiştir ($\bar{X} \pm sh$).

Kontrol grubu ile ziprasidon 1mg/kg grubu karşılaştırıldığında immobilité süresi, ziprasidon 1mg/kg grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalmış olarak bulundu ($p<0,05$) ($t=2,42$). Çabalama süreleri, ziprasidon 1mg/kg grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,05$). Dalma sayıları açısından iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Kontrol grubu ile ziprasidon 5mg/kg grubu karşılaştırıldığında dalma sayısı ziprasidon 5mg/kg grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalmış olarak bulundu ($p<0,05$) ($t=2,39$). Her iki grup arasında immobilité ve çabalama süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Kontrol grubu ile ziprasidon 1mg/kg+nimodipin grubu karşılaştırıldığında immobilité süresi, ziprasidon 1mg/kg+nimodipin grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalmış olarak bulundu ($p<0,05$) ($t=2,91$). Çabalama süreleri, ziprasidon 1mg/kg+nimodipin grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,05$). Dalma sayıları açısından iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Kontrol grubu ile ziprasidon 2,5mg/kg+nimodipin grubu karşılaştırıldığında immobilité süresi, ziprasidon 2,5mg/kg+nimodipin grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalmış olarak bulundu ($p<0,05$) ($t=2,57$). Çabalama süreleri, ziprasidon 2,5mg/kg+nimodipin grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,05$). Dalma sayıları açısından iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Kontrol grubu ile nimodipin grubu karşılaştırıldığında dalma sayısı nimodipin grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalmış olarak bulundu ($p<0,05$). Her iki grup arasında immobilité ve çabalama süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Ziprasidon 1mg/kg grubu ile ziprasidon 5mg/kg grubu karşılaştırıldığında immobilité süresi, ziprasidon 1mg/kg grubunda, ziprasidon 5mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı ölçüde azalmış olarak bulundu ($p<0,01$) ($t=-4,49$). Çabalama süreleri, ziprasidon 1mg/kg grubunda, ziprasidon 5mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,01$).

Dalma sayısı, ziprasidon 1mg/kg grubunda, ziprasidon 5mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,05$).

Ziprasidon 1mg/kg grubu ile nimodipin grubu karşılaştırıldığında immobilité süresi, ziprasidon 1mg/kg grubunda, nimodipin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalmış olarak bulundu ($p<0,05$) ($t=-2,94$). Çabalama süreleri, ziprasidon 1mg/kg grubunda, nimodipin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,05$). Dalma sayısı, ziprasidon 1mg/kg grubunda, nimodipin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,01$).

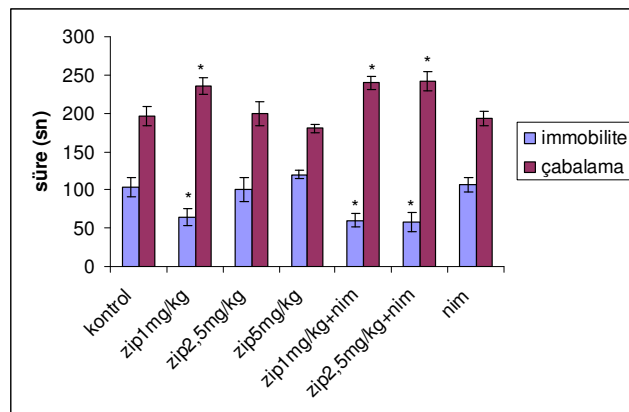
Ziprasidon 2,5mg/kg grubu ile ziprasidon 1mg/kg+nimodipin grubu karşılaştırıldığında immobilité süresi, ziprasidon 1mg/kg+nimodipin grubunda ziprasidon 2,5mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalmış olarak bulundu ($p<0,05$) ($t=2,36$). Çabalama süreleri, ziprasidon 1mg/kg+nimodipin grubunda Ziprasidon 2,5mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,05$). Dalma sayıları açısından iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Ziprasidon 5mg/kg grubu ile ziprasidon 1mg/kg+nimodipin grubu karşılaştırıldığında immobilité süresi, ziprasidon 1mg/kg+nimodipin grubunda ziprasidon 5mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı ölçüde azalmış olarak bulundu ($p<0,001$) ($t=5,74$). Çabalama süreleri, ziprasidon 1mg/kg+nimodipin grubunda ziprasidon 5mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,001$). Dalma sayıları, ziprasidon 1mg/kg+nimodipin grubunda ziprasidon 5mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,01$).

Ziprasidon 5mg/kg grubu ile ziprasidon 2,5mg/kg+nimodipin grubu karşılaştırıldığında immobilité süresi, ziprasidon 2,5mg/kg+nimodipin grubunda ziprasidon 5mg/kg grubuna göre istatistiksel anlamlı ölçüde azalmış olarak bulundu ($p<0,01$) ($t=4,39$). Çabalama süreleri, ziprasidon 2,5mg/kg+nimodipin grubunda ziprasidon 5mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,01$). Dalma sayıları, ziprasidon 2,5mg/kg+nimodipin grubunda ziprasidon 5mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,05$).

Ziprasidon 1mg/kg+nimodipin grubu ile nimodipin grubu karşılaştırıldığında immobilité süresi, ziprasidon 1mg/kg+nimodipin grubunda nimodipin grubuna göre istatistiksel anlamlı ölçüde azalmış olarak bulundu ($p<0,01$) ($t=-3,63$). Çabalama süreleri, ziprasidon 1mg/kg+nimodipin grubunda nimodipin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,01$). Dalma sayıları, ziprasidon 1mg/kg+nimodipin grubunda nimodipin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,01$).

Ziprasidon 2,5mg/kg+nimodipin grubu ile nimodipin grubu karşılaştırıldığında immobilité süresi, ziprasidon 2,5mg/kg+nimodipin grubunda nimodipin grubuna göre istatistiksel anlamlı ölçüde azalmış olarak bulundu ($p<0,01$) ($t=-3,05$). Çabalama süreleri, ziprasidon 2,5mg/kg+nimodipin grubunda nimodipin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,01$). Dalma sayıları, ziprasidon 2,5mg/kg+nimodipin grubunda nimodipin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,05$).



Şekil 4.1.Zorlu Yüzdürme Testi Değerlerinin Karşılaştırılması.

zip: ziprasidon; nim: nimodipin; * = ($p<0,05$) (kontrol grubuna göre)

4.2. Deney Gruplarının Yükseltmiş Artı Labirent Testi Bulgularının İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Artı Labirent testi bulguları, ikili gruplar arasında, açık kolda kalma süreleri ve kapalı kolda kalma süreleri açısından istatistiksel olarak student t testi kullanılarak değerlendirildi. Bu değerlendirme sonucunda, kontrol grubu ile ziprasidon 5mg/kg grubu ve nimodipin grubu arasında, ziprasidon 1mg/kg grubu ile ziprasidon 5mg/kg

grubu ve nimodipin grubu arasında, ziprasidon 2,5mg/kg grubu ile nimodipin grubu arasında, ziprasidon 5mg/kg grubu ile ziprasidon 1mg/kg+nimodipin grubu ve ziprasidon 2,5mg/kg+nimodipin grubu arasında, ziprasidon 1mg/kg+nimodipin grubu ile nimodipin grubu arasında, ziprasidon 2,5mg/kg+nimodipin grubu ile nimodipin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu.

Tablo 4.2. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi Değerlerinin Karşılaştırılması.

Gruplar	Açık kolda kalma süresi (sn)
Kontrol	2,37±1,54
Ziprasidon 1mg/kg	4,25±1,29
Ziprasidon 2,5mg/kg	6±2,44
Ziprasidon 5mg/kg	18,5±5,76 *, α , μ , ξ
Ziprasidon 1mg/kg+Nimodipin	3,37±1,40
Ziprasidon 2,5mg/kg+Nimodipin	3,62±1,40
Nimodipin	37,75±9,72 **, β , γ , Υ , \textcircled{R}

($p<0,05$)=* (kontrol grubuna göre); ($p<0,01$)=** (kontrol grubuna göre) α = ($p<0,05$) (ziprasidon 1 mg/kg grubuna göre); β = ($p<0,01$) (ziprasidon 1 mg/kg grubuna göre); γ = ($p<0,05$) (ziprasidon 2,5 mg/kg grubuna göre); μ = ($p<0,05$) (ziprasidon 1 mg/kg+nimodipin grubuna göre); ξ = ($p<0,05$) (ziprasidon 2,5 mg/kg+nimodipin grubuna göre); Υ = ($p<0,01$) (ziprasidon 1 mg/kg+nimodipin grubuna göre) Değerler ortalama ve standart hata olarak verilmiştir ($\bar{X} \pm sh$).

Kontrol grubu ile ziprasidon 5mg/kg grubu karşılaştırıldığında, açık kolda kalma süreleri, ziprasidon 5mg/kg grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,05$) ($t=-2,70$).

Kontrol grubu ile nimodipin grubu karşılaştırıldığında açık kolda kalma süreleri, nimodipin grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,01$) ($t=-3,59$).

Ziprasidon 1mg/kg grubu ile ziprasidon 5mg/kg grubu karşılaştırıldığında açık kolda kalma süreleri, ziprasidon 5mg/kg grubunda, ziprasidon 1mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,05$) ($t=-2,41$).

Ziprasidon 1mg/kg grubu ile nimodipin grubu karşılaştırıldığında açık kolda kalma süreleri, nimodipin grubunda, ziprasidon 1mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,01$) ($t=-3,41$).

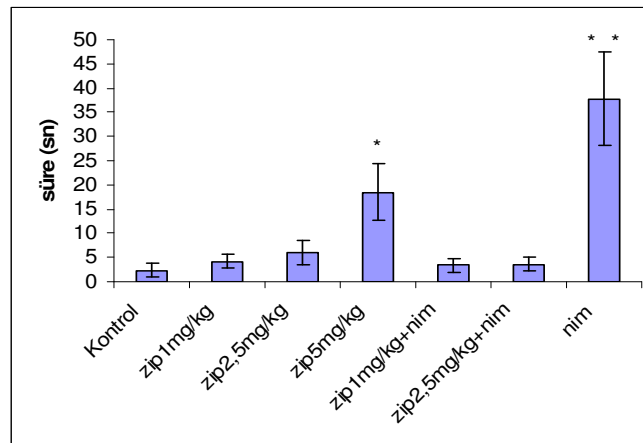
Ziprasidon 2,5mg/kg grubu ile nimodipin grubu karşılaştırıldığında açık kolda kalma süreleri, nimodipin grubunda, ziprasidon 2,5mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,05$) ($t=-2,96$).

Ziprasidon 5mg/kg grubu ile ziprasidon 1mg/kg+nimodipin grubu, karşılaştırıldığında açık kolda kalma süreleri, ziprasidon 5mg/kg grubunda, ziprasidon 1mg/kg+nimodipin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,05$) ($t=2,55$).

Ziprasidon 5mg/kg grubu ile ziprasidon 2,5mg/kg+nimodipin grubu karşılaştırıldığında açık kolda kalma süreleri, ziprasidon 5mg/kg grubunda, ziprasidon 2,5mg/kg+nimodipin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,05$) ($t=2,50$).

Ziprasidon 1mg/kg+nimodipin grubu ile nimodipin grubu, karşılaştırıldığında açık kolda kalma süreleri, nimodipin grubunda ziprasidon 1mg/kg+nimodipin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,01$) ($t=-3,49$).

Ziprasidon 2,5mg/kg+nimodipin grubu ile nimodipin grubu karşılaştırıldığında açık kolda kalma süreleri, nimodipin grubunda ziprasidon 2,5mg/kg+nimodipin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,01$) ($t=-3,47$).



Şekil 4.2. Yükseltmiş Artı Labirent Testi Değerlerinin Karşılaştırılması.

zip: ziprasidon; nim: nimodipin; ($p<0,05$)=* (kontrol grubuna göre); ($p<0,01$)=* * (kontrol grubuna göre) Şekilde açık kolda kalma sürelerinin karşılaştırılması görülmektedir.

4.3. Deney Gruplarının Lokomotor Aktivite Testi Bulgularının İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Lokomotor aktivite testi bulguları istatistiksel olarak tek yönlü varyans analizi ve Kruskal-Wallis testleri kullanılarak değerlendirildi. Grupların karşılaştırmasında Tukey çoklu karşılaştırma testi kullanıldı.

4.3.1. Stereotipik Hareketlerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Stereotipik hareketlerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi amacıyla Kruskal-Wallis tek yönlü varyans analizi uygulandı. Stereotipik hareketlerin istatistiksel analizi sonucunda 0., 120.,150., ve 180. dakikalarda gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulundu.

Tablo 4.3. Stereotipik Hareketlerin Karşılaştırılması.

Gruplar	0.Dk.	30.Dk.	60.Dk.	90.Dk.	120.Dk.	150.Dk.	180.Dk.
Amf.	118,60±18,07	72±9,45	58,40±6,81	50,40±3,35	89±4,18	85,40±12,20	62,40±9,41
Kontrol	114,40±28,51	70,2±16,55	52±9,74	52,80±12,87	51,80±13,99	50,60±10,88	77,60±18,20
Zip1mg/kg+amf	74,17±1,35	81,33±3,01	74,67±4,38	67,83±4,22	46±2,11	55,67±1,80	81±1,15
Zip10mg/kg+amf	96±0,36	116±26,67	111,67±26,34	110,17±27,73	67,33±24,52	94,33±25,88	89±26,74
Zip10mg/kg +Nim.+amf	153±33,33 *	164,67±31,41	173,5±33,03	130,17±21,40	142,83±26,13 α	150,67±16,82 *	138,67±11,81*
Nim.+amf	52±6,49	53,17±11,91	57,5±16,77	41,33±9,16	39,83±8,83	29,5±4,88	13,5±3,81
Karşılaştırma	H=15,28 P<0,01	H=11,19 P=0,048	H=14,26 P=0,014	H=11,52 P=0,042	H=15,42 P<0,01	H=19,86 P<0,01	H=19,25 P<0,01

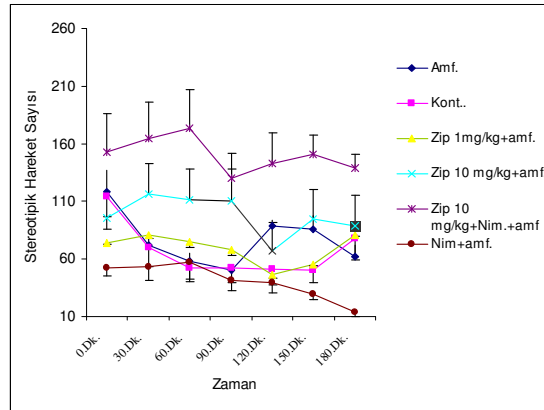
zip: ziprasidon; nim: nimodipin; amf: amfetamin; * = (p<0,05) (nimodipin grubuna göre); α = (p<0,05) (ziprasidon 1mg/kg grubuna göre) Değerler ortalama ve standart hata olarak verilmiştir ($\bar{X} \pm sh$).

0. dakikadaki stereotipik hareketler, ziprasidon 10mg/kg+nimodipin grubunda nimodipin grubuna göre anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu (p<0,05),

120. dakikadaki stereotipik hareketler, ziprasidon 10mg/kg+nimodipin grubunda ziprasidon 1mg/kg grubuna göre anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu (p<0,05).

150. dakikadaki stereotipik hareketler, ziprasidon 10mg/kg+nimodipin grubunda nimodipin grubuna göre anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu (p<0,05).

180. dakikadaki stereotipik hareketler ziprasidon 10mg/kg+nimodipin grubunda nimodipin grubuna göre anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu (p<0,05).



Şekil 4.3. Stereotipik Hareketlerin Karşılaştırılması.

zip: ziprasidon; nim: nimodipin; amf: amfetamin; kont: kontrol.

4.3.2. Ambulatuvar Hareketlerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Ambulatuvar hareketlerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi amacıyla Kruskal-Wallis tek yönlü varyans analizi uygulandı. Ambulatuvar hareketlerin istatistiksel analizi sonucunda 0., 30., 60.,90., 120. ve 150. dakikalarda gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulundu.

Tablo 4.4.Ambulatuvar Hareketlerin Karşılaştırılması.

Gruplar	0.Dk.	30.Dk.	60.Dk.	90.Dk.	120.Dk.	150.Dk.	180.Dk.
Amf.	1014,60±76,66	1657,80±90,90	1596,60±38,80	1464,60±60,51	1317,60±72,06	1051,20±41,67	883,60±56,94
Kontrol	988,80±89,56	900,20±128,66	814,40±92,98	760,20±59,12	756,60±120,34	753,60±136,63	749,80±134,71
Zip1mg/kg+amf	1503,33±6,44	1782,83±22,08	1722,83±50,90	1518,17±22,73	1312,83±7,25	1171,50±30,12	929,17±80,65
Zip10mg/kg+amf	896±0.36	541,50±85,39	488,17±93,92	571±112,22	473,67±95,75	560,83±72,88	456,83±100,86
Zip10mg/kg+Nim.+amf	763,67±120,58	761,17±89,41	974,67±75,27	988,17±88,65	957,33±98,10	723,50±100,57	793,50±50,43
Nim.+amf	745,33±69,92	901,17±108,90	1201,33±45,72	1305±73,27	1109,50±63,38	1005±74,62	736,33±160,95
Karşılaştırma	H=19,62 P<0.01	H=25,07 P<0.01	H=29,53 P<0.01	H=27,69 P<0.01	H=25,80 P<0.01	H=20,67 P<0.01	H=10,50 P>0.05

Amf: amfetamin; Zip: ziprasidon; Nim: nimodipin; * =(p<0,05)(ziprasidon10mg/kg, ziprasidon 10mg/kg+nimodipin ve nimodipin grubuna göre); α =(p<0,05) (ziprasidon 10mg/kg ve ziprasidon 10mg/kg+nimodipin grubuna göre); β = (p<0,05) (kontrol, ziprasidon 10mg/kg ve ziprasidon 10mg/kg+nimodipin grubuna göre); γ = (p<0,05) (kontrol ve ziprasidon 10mg/kg grubuna göre); μ =(p<0,05) (ziprasidon 10mg/kg grubuna göre) Değerler ortalama ve standart hata olarak verilmiştir ($\bar{X} \pm sh$).

0. dakikadaki ambulatuvar hareketler, ziprasidon 1mg/kg grubunda ziprasidon 10mg/kg, ziprasidon 10mg/kg+nimodipin ve nimodipin grubuna göre anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,05$).

30. dakikadaki ambulatuvar hareketler, ziprasidon 1mg/kg grubunda ziprasidon 10mg/kg ve ziprasidon 10mg/kg+nimodipin grubuna göre anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,05$).

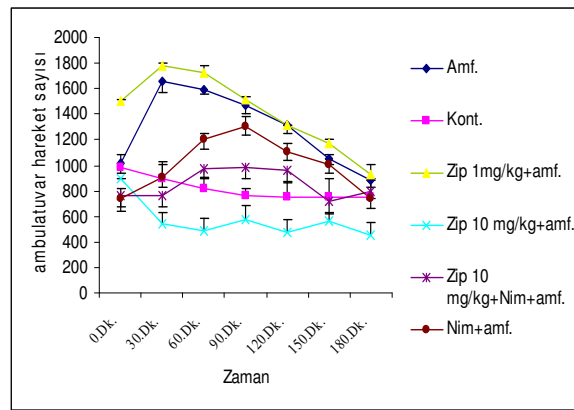
30. dakikadaki ambulatuvar hareketler, amfetamin grubunda ziprasidon 10mg/kg grubuna göre anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,05$).

60. dakikadaki ambulatuvar hareketler ziprasidon 1mg/kg grubunda kontrol, ziprasidon 10mg/kg ve ziprasidon 10mg/kg+nimodipin grubuna göre anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,05$).

90. dakikadaki ambulatuvar hareketler ziprasidon 1mg/kg grubunda kontrol ve ziprasidon 10mg/kg grubuna göre anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,05$).

120. dakikadaki ambulatuvar hareketler ziprasidon 1mg/kg grubunda kontrol ve ziprasidon 10mg/kg grubuna göre anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,05$).

150. dakikadaki ambulatuvar hareketler ziprasidon 1mg/kg grubunda ziprasidon 10mg/kg ve ziprasidon 10mg/kg+nimodipin grubuna göre anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,05$).



Şekil 4.4. Ambulatuvar Hareketlerin Karşılaştırılması.

Amf: amfetamin; Zip: ziprasidon; Nim: nimodipin.

4.3.3. Vertikal Hareketlerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Vertikal hareketlerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi amacıyla Kruskal-Wallis tek yönlü varyans analizi uygulandı. Vertikal hareketlerin istatistiksel analizi

sonucunda 0., 30.,90., 120. ve 150. dakikalarda gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulundu.

Tablo 4.5. Vertikal Hareketlerin Karşılaştırılması.

Gruplar	0.Dk.	30.Dk.	60.Dk.	90.Dk.	120.Dk.	150.Dk.	180.Dk.
Amf.	17,80±4,59	29,80±12,64	43,80±10,93	71±14,65	50,20±7,10	43,40±7,30	29,20±7,26
Kontrol	36,40±15,87 μ	47±20,05 α	43,40±17,69	43±20,11 β	33,40±16,39 β	32,40±12,85 β	38±18,73
Zip1mg/kg+amf.	28,83±1,24 *	13,5±1,83	23±7,23	29,33±12,55	37,5±5,74	34±2,30	16,33±5,57
Zip10mg/kg+amf.	13±0,73	1,83±1,22	7,33±6,54	4±1,63	5,5±3,24	8,33±3,25	6±2,12
Zip10mg/kg +Nim. +amf.	8,17±2,57	14,17±3,47	30,33±7,83	28,83±7,09	30,17±9,26	37±9,35	27,67±7,09
Nim. +amf.	4,33±1,52	1,33±0,88	13,67±3,78	28±4,17	37,17±7,09	34,50±5,37	23,17±10,48
Karşılaştırma	H=21,90 P<0,01	H=20,80 P<0,01	H=11,58 P=0,041	H=16,88 P<0,01	H=14,63 P<0,05	H=12,77 P<0,05	H=6,52 P>0,05

Amf: amfetamin; Zip: ziprasidon; Nim: nimodipin; * = (p<0,05) (ziprasidon 10mg/kg+nimodipin ve nimodipin grubuna göre); α = (p<0,05) (ziprasidon 10mg/kg ve nimodipin grubuna göre); β =(p<0,05) (ziprasidon 10mg/kg grubuna göre); μ = (p<0,05) (nimodipin grubuna göre) Değerler ortalama ve standart hata olarak verilmiştir ($\bar{X} \pm sh$).

0. dakikadaki vertikal hareketler, ziprasidon 1mg/kg grubunda ziprasidon 10mg/kg+nimodipin ve nimodipin grubuna göre anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu (p<0,05).

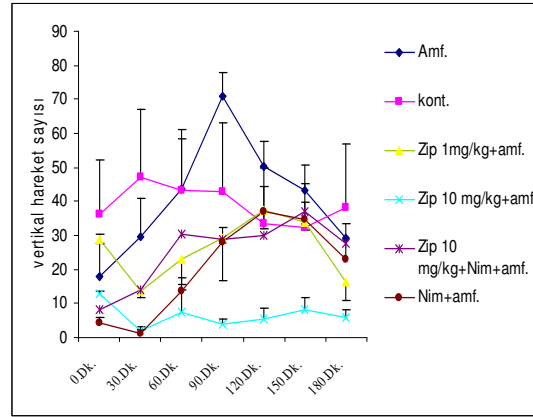
0. dakikadaki vertikal hareketler, kontrol grubunda, nimodipin grubuna göre anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu (p<0,05).

30. dakikadaki vertikal hareketler, kontrol grubunda ziprasidon 10mg/kg ve nimodipin grubuna göre anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu (p<0,05).

90. dakikadaki vertikal hareketler, amfetamin grubunda ziprasidon 10mg/kg grubuna göre anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu (p<0,05).

120. dakikadaki vertikal hareketler, amfetamin grubunda ziprasidon 10mg/kg grubuna göre anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu (p<0,05).

150. dakikadaki vertikal hareketler, amfetamin grubunda ziprasidon 10mg/kg grubuna göre anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu (p<0,05).



Şekil 4.5. Vertikal Hareketlerin Karşılaştırılması.

Amf: amfetamin; Zip: ziprasidon; Nim: nimodipin.

4.3.4. Total Hareketlerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Total hareketlerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi amacıyla Kruskal-Wallis tek yönlü varyans analizi uygulandı. Total hareketlerin istatistiksel analizi sonucunda 180. dakika hariç tüm zaman dilimlerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulundu.

Tablo 4.6. Total Hareketlerin Karşılaştırılması.

Gruplar	0.Dk.	30.Dk.	60.Dk.	90.Dk.	120.Dk.	150.Dk.	180.Dk.
Amf.	1151±68,23	1759,60±95,47	1698,80±32,67	1586±60,22	1456,80±64,88	1180±31,05	969,20±53,94
		γ	γ	β	γ		
Kontrol	1139,60±117,69	1097,40±127,72	909,80±107,45	836±83,21	843,80±140,27	824,60±154,61	865,20±165,62
Zip1mg/kg+amf.	1604,83±4,02	1876,17±22,79	1818,33±47,54	1609,83±13,44	1394,17±14,62	1259±34,30	1023,67±85,91
	*	α	β	β	γ	Γ	
Zip10mg/kg+amf.	1007±0,83	659,33±99,43	602±111,91	686,83±128,76	546,5±118,62	663,50±95,46	551,83±128,34
Zip10mg/kg+Nim.+amf.	926±152,986	1027,83±133,37	1266,33±124,9	1232,33±133,3	1219,5±135,94	985,33±84,68	1041,67±30,21
			4	4			
Nim.+amf.	801,67±72,55	958,83±112,998	1266±49,91	1352,83±68,83	1200±74,48	1115,67±99,24	786±174,92
Karşılaştırma	H=21,46 P<0,01	H=25,24 P<0,01	H=28,23 P<0,01	H=25,95 P<0,01	H=20,98 P<0,01	H=16,41 P<0,01	H=10,05 P>0,05

Amf: amfetamin; Zip: ziprasidon; Nim: nimodipin; *= (p<0,05) (ziprasidon 10mg/kg+nimodipin ve nimodipin grubuna göre); α =(p<0,05) (ziprasidon 10mg/kg ve nimodipin grubuna göre); β =(p<0,05) (kontrol ve ziprasidon 10mg/kg grubuna göre); γ =(p<0,05) (ziprasidon 10mg/kg grubuna göre) Değerler ortalama ve standart hata olarak verilmiştir ($\bar{X} \pm sh$).

0. dakikadaki total hareketler, ziprasidon 1mg/kg grubunda, ziprasidon 10mg/kg+nimodipin ve nimodipin grubuna göre anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,05$).

30. dakikadaki total hareketler, ziprasidon 1mg/kg grubunda, ziprasidon 10mg/kg ve nimodipin grubuna göre anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,05$).

30. dakikadaki total hareketler, amfetamin grubunda, ziprasidon 10mg/kg grubuna göre anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,05$).

60. dakikadaki total hareketler, ziprasidon 1mg/kg grubunda, kontrol ve ziprasidon 10mg/kg grubuna göre anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,05$).

60. dakikadaki total hareketler, amfetamin grubunda, ziprasidon 10mg/kg grubuna göre anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,05$).

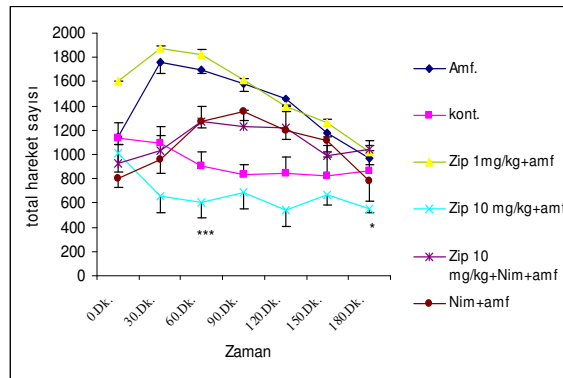
90. dakikadaki total hareketler, ziprasidon 1mg/kg grubunda, kontrol ve ziprasidon 10mg/kg grubuna göre anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,05$).

90. dakikadaki total hareketler, amfetamin grubunda, kontrol ve ziprasidon 10mg/kg grubuna göre anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,05$).

120. dakikadaki total hareketler, amfetamin grubunda, ziprasidon 10mg/kg grubuna göre anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,05$).

120. dakikadaki total hareketler, ziprasidon 1mg/kg grubunda, ziprasidon 10mg/kg grubuna göre anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,05$).

150. dakikadaki total hareketler, ziprasidon 1mg/kg grubunda, ziprasidon 10mg/kg grubuna göre anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,05$).



Şekil 4.6.Total Hareketlerin Karşılaştırılması.

Amf: amfetamin; Zip: ziprasidon; Nim: nimodipin.

4.3.5. Horizontal Hareketlerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Horizontal hareketlerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi amacıyla Kruskal-Wallis tek yönlü varyans analizi uygulandı. Horizontal hareketlerin istatistiksel analizi sonucunda 180. dakika hariç tüm zaman dilimlerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulundu.

Tablo 4.7. Horizontal Hareketlerin Karşılaştırılması.

Gruplar	0.Dk.	30.Dk.	60.Dk.	90.Dk.	120.Dk.	150.Dk.	180.Dk.
Amf.	2538,20±218,32	4719,40±603,63 γ	4654±180,97 γ	4201,40±265,72 β	3652,80±239,91 γ	2587,40±108,60	2032±240,43
Kontrol	2322,60±341,62	2203±416,52	1743,20±336,53	1553,60±247,82	1636,20±385,80	1584±406,19	1558,80±401,96
Zip1mg/kg +amf.	3580,33±14,09 *	4877,67±85,19 α	4784,67±81,22 β	3912,50±87,55 β	3816,67±161,58 β	2963,83±35,56 γ	1877±242,76
Zip10mg/kg +amf.	1914±0,73	1116,50±226,13	1080±243,29	1370±284,77	1008±291,90	1303,17±241,04	1025±277,56
Zip10mg/kg +Nim.+amf.	1603,67±301,91	1807,33±274,10	2874,33±447,05	2524,83±379,30	2328,17±360,55	1875,83±360,69	1819,50±157,17
Nim.+amf.	1342,17±183,31	1823,33±430,39	2731,17±212,78	3213,17±167,33	2812,50±248,89	2491±233,03	1600,50±385,97
Karşılaştırma	H=21,964 P<0,01	H=24,54 P<0,01	H=27,01 P<0,01	H=26,85 P<0,01	H=25,08 P<0,01	H=15,20 P<0,05	H=7,12 P>0,05

zip: ziprasidon; nim: nimodipin; amf: amfetamin; *= (p<0,05) (ziprasidon 10mg/kg+nimodipin ve nimodipin grubuna göre); α = (p<0,05) (ziprasidon 10mg/kg ve nimodipin grubuna göre); β = (p<0,05) (kontrol ve ziprasidon 10mg/kg grubuna göre); γ = (p<0,05) (ziprasidon 10mg/kg grubuna göre) Değerler ortalama ve standart hata olarak verilmiştir ($\bar{X} \pm sh$).

0. dakikadaki horizontal hareketler, ziprasidon 1mg/kg grubunda, ziprasidon 10mg/kg+nimodipin ve nimodipin grubuna göre anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu (p<0,05).

30. dakikadaki horizontal hareketler, ziprasidon 1mg/kg grubunda, ziprasidon 10mg/kg ve nimodipin grubuna göre anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu (p<0,05).

30. dakikadaki horizontal hareketler, amfetamin grubunda ziprasidon 10mg/kg grubuna göre anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu (p<0,05).

60. dakikadaki horizontal hareketler, ziprasidon 1mg/kg grubunda, kontrol ve ziprasidon 10mg/kg grubuna göre anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu (p<0,05).

60. dakikadaki horizontal hareketler, amfetamin grubunda ziprasidon 10mg/kg grubuna göre anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu (p<0,05).

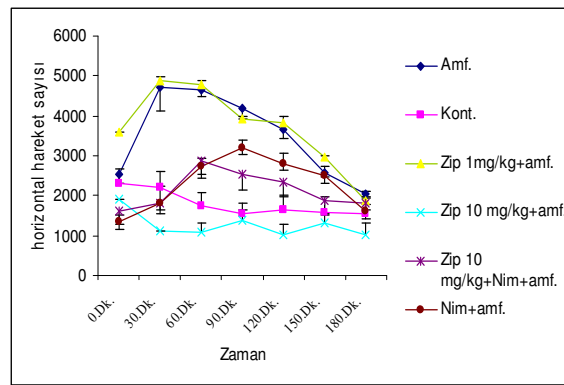
90. dakikadaki horizontal hareketler, ziprasidon 1mg/kg grubunda, kontrol ve ziprasidon 10mg/kg grubuna göre anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu (p<0,05).

90. dakikadaki horizontal hareketler, amfetamin grubunda, kontrol ve ziprasidon 10mg/kg grubuna göre anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,05$).

120. dakikadaki horizontal hareketler, ziprasidon 1mg/kg grubunda, kontrol ve ziprasidon 10mg/kg grubuna göre anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,05$).

120. dakikadaki horizontal hareketler, amfetamin grubunda ziprasidon 10mg/kg grubuna göre anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,05$).

150. dakikadaki horizontal hareketler, ziprasidon 1mg/kg grubunda, ziprasidon 10mg/kg grubuna göre anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,05$).



Şekil 4.7. Horizontal Hareketlerin Karşılaştırılması.

zip: ziprasidon; nim: nimodipin; amf: amfetamin.

4.3.6. Mesafe Değerlerinin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Mesafe değerleri açısından gruplar, istatistiksel olarak tek yönlü varyans analizi ile değerlendirildi ve P ve F değerleri bulundu. 180. dakika hariç tüm zaman dilimlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde önemli farklılık bulundu ($p<0,001$).

0.dakika mesafe değerleri, amfetamin grubunda ziprasidon 1mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak ileri derecede azalmış olarak bulundu ($p<0,01$).

0.dakika mesafe değerleri, amfetamin grubunda ziprasidon 10mg/kg+nimodipin ve nimodipin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış olarak bulundu ($p<0,05$) ve ($p<0,01$).

0.dakika mesafe değerleri, kontrol grubunda ziprasidon 1mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak ileri derecede azalmış olarak bulundu ($p<0,001$).

Tablo 4.8. Mesafe Değerlerinin Karşılaştırılması.

Gruplar	0.Dk.	30.Dk.	60.Dk.	90.Dk.	120.Dk.	150.Dk.	180.Dk.
Amf.	2564±262,80 α, γ	4869,40±687,85 £	4910,80±212,39 £	4525,80±304,96 €	3827,40±267,73 €	2769,40±140,30 μ	2219,40±273,31
Kontrol	2371,60±353,22 α, γ	2476,60±464,41	2001±414,62	1698,80±304,34 ¥	1890,60±474,31	1723,60±468,02 ¥	1742±462,93
Zip1mg/kg	3869,83±5,57 *	4990,17±63,53 £	4967,67±7,42 £	4043±130,45 €	3407,67±98,13 β	3249±26,23 €	1982,17±269,59
Zip10mg/kg	1957,17±0,70	1046,33±209,75	988,17±212,94 γ	1304±290,86 ¥	985,50±252,98 ¥	1250,67±209,90 ¥	932±232,27
Zip10mg/kg +Nim.	1446,67±256,03	1673,17±224,66	2678,17±392,07	2340,67±325,12 ¥	2163,33±335,59	1741,50±401,91 ¥	1748,17±183,30
Nim.+amf.	1412,33±184,64	1942,33±458,70	2881,17±217,81	3531,83±172,32	3150±293,73	3049,17±167,06	1795,33±453,85
Karşılaştırma	F=20,30 P<0,001	F=19,73 P<0,001	F=34,05 P<0,001	F=24,74 P<0,001	F=12,89 P<0,001	F=9,49 P<0,001	F=1,81 P>0,05

zip: ziprasidon; nim: nimodipin; amf: amfetamin; * = (kontrol, amfetamin, ziprasidon 10mg/kg, ziprasidon 10mg/kg+nimodipin ve nimodipin grubuna göre); £ = (kontrol, ziprasidon 10mg/kg, ziprasidon 10mg/kg+nimodipin ve nimodipin grubuna göre); β= (kontrol ve ziprasidon 10mg/kg grubuna göre); α=(p<0,001) (ziprasidon 1mg/kg grubuna göre); γ=(p<0,001) (ziprasidon 10mg/kg+nimodipin ve nimodipin grubuna göre); μ= (p<0,001) (ziprasidon 10mg/kg grubuna göre); €= (p<0,001) (kontrol, ziprasidon10mg/kg ve ziprasidon 10mg/kg+nimodipin grubuna göre); ¥= (p<0,001) (nimodipin grubuna göre) Değerler ortalama ve standart hata olarak verilmiştir ($\bar{X} \pm sh$).

0.dakika mesafe değerleri, kontrol grubunda ziprasidon 10mg/kg+nimodipin ve nimodipin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış olarak bulundu (p< 0,05).

0.dakika mesafe değerleri, ziprasidon 1mg/kg grubunda kontrol, amfetamin, ziprasidon 10mg/kg, ziprasidon 10mg/kg + nimodipin ve nimodipin grubuna göre istatistiksel olarak ileri derecede artmış olarak bulundu (p<0,01) , (p<0,001).

30.dakika mesafe değerleri, amfetamin grubunda kontrol, ziprasidon 10mg/kg, ziprasidon 10mg/kg+nimodipin ve nimodipin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış olarak bulundu (p<0,01), (p<0,001), (p<0,001), (p<0,001).

30.dakika mesafe değerleri, ziprasidon 1mg/kg grubunda kontrol, ziprasidon 10mg/kg, ziprasidon 10mg/kg+nimodipin ve nimodipin grubuna göre istatistiksel olarak ileri derecede artmış olarak bulundu (p<0,01) , (p<0,001).

60.dakika mesafe değerleri, amfetamin grubunda kontrol, ziprasidon 10mg/kg, ziprasidon 10mg/kg +nimodipin, nimodipin grubuna göre istatistiksel olarak ileri derecede artmış olarak bulundu (p<0,001).

60.dakika mesafe değerleri, ziprasidon 1mg/kg grubunda kontrol, ziprasidon 10mg/kg, ziprasidon 10mg/kg+nimodipin ve nimodipin grubuna göre istatistiksel olarak ileri derecede artmış olarak bulundu ($p<0,001$).

60.dakika mesafe değerleri, ziprasidon 10mg/kg grubunda ziprasidon 10mg/kg +nimodipin ve nimodipin grubuna göre istatistiksel olarak ileri derecede azalmış olarak bulundu ($p<0,001$).

90.dakika mesafe değerleri, amfetamin grubunda kontrol, ziprasidon 10mg/kg ve ziprasidon 10mg/kg+nimodipin grubuna göre istatistiksel olarak ileri derecede artmış olarak bulundu ($p<0,001$).

90.dakika mesafe değerleri, kontrol grubunda nimodipin grubuna göre istatistiksel olarak ileri derecede azalmış olarak bulundu ($p<0,001$).

90.dakika mesafe değerleri, ziprasidon 1mg/kg grubunda kontrol, ziprasidon 10mg/kg ve ziprasidon 10mg/kg+nimodipin grubuna göre istatistiksel olarak ileri derecede artmış olarak bulundu ($p<0,001$).

90.dakika mesafe değerleri, ziprasidon 10mg/kg grubunda nimodipin grubuna göre istatistiksel olarak ileri derecede azalmış olarak bulundu ($p<0,001$).

90.dakika mesafe değerleri, ziprasidon 10mg/kg+nimodipin grubunda nimodipin grubuna göre istatistiksel olarak ileri derecede azalmış olarak bulundu ($p<0,001$).

120.dakika mesafe değerleri, amfetamin grubunda kontrol, ziprasidon 10mg/kg ve ziprasidon 10mg/kg+nimodipin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış olarak bulundu ($p<0,05$).

120.dakika mesafe değerleri, ziprasidon 1mg/kg grubunda kontrol ve ziprasidon 10mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak ileri derecede artmış olarak bulundu ($p<0,001$).

120. dakika mesafe değerleri, ziprasidon 10mg/kg grubunda nimodipin grubuna göre istatistiksel olarak ileri derecede azalmış olarak bulundu ($p<0,001$).

150. dakika mesafe değerleri amfetamin grubunda ziprasidon 10mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış olarak bulundu ($p<0,01$).

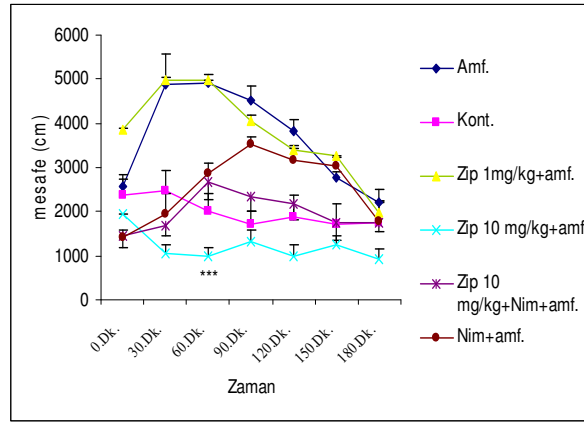
150. dakika mesafe değerleri, kontrol grubunda, nimodipin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış olarak bulundu ($p<0,05$).

150. dakika mesafe değerleri, ziprasidon 1mg/kg grubunda kontrol, ziprasidon 10mg/kg ve ziprasidon 10mg/kg+nimodipin grubuna göre istatistiksel olarak ileri derecede artmış olarak bulundu ($p<0,001$).

150. dakika mesafe değerleri, ziprasidon 10mg/kg grubunda nimodipin grubuna göre istatistiksel olarak ileri derecede azalmış olarak bulundu ($p<0,001$).

150. dakika mesafe değerleri, ziprasidon 10mg/kg +nimodipin grubunda nimodipin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış olarak bulundu ($p<0,01$).

180. dakika mesafe değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).



Şekil 4.8. Mesafe Değerlerinin Karşılaştırılması.

zip: ziprasidon; nim: nimodipin; amf: amfetamin.

4.4. Deney Gruplarının Tırmanma Testi Bulgularının İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Gruplar arasında tırmanma testi sürelerinin ortalamalarının karşılaştırılması amacıyla tek yönlü varyans analizi uygulandı ve F değeri bulundu. Tırmanma süreleri ortalamaları açısından gruplar arasında ileri düzeyde önemli farklılık bulundu ($p<0,001$).

Tablo 4.9. Tırmanma Testi Değerlerinin Karşılaştırılması.

Apomorfın grubu	1652,00 ± 44,062 * , α	F=8,36	P<0,001
Kontrol grubu	1559,00±102,102 * , α		
Ziprasidon 1mg/kg+apo grubu	873,20 ± 247,912 β		
Ziprasidon 10mg/kg+apo grubu	677,00± 0,24 β, μ		
Ziprasidon 10mg/kg+nimodipin+apo grubu	1527,00 ± 68,476		
Nimodipin grubu+apo grubu	1351,40±199,703		

Apo=apomorfın; *(p<0,05) (ziprasidon 1mg/kg grubuna göre); α =(p<0,001) (ziprasidon 10mg/kg grubuna göre); β =(p<0,05) (ziprasidon 10mg/kg + nimodipin grubununa göre); μ =(p<0,05) (nimodipin grubuna göre) Değerler ortalama ve standart hata olarak verilmiştir ($\bar{X} \pm sh$).

Apomorfın grubunun tırmanma süreleri ortalamasıyla ziprasidon 1mg/kg grubunun tırmanma süreleri ortalaması arasında önemli derecede farklılık saptandı (p<0,05). Tırmanma süreleri ortalaması, ziprasidon 1mg/kg grubunda apomorfın grubuna göre anlamlı derecede azalmış olarak bulundu.

Apomorfın grubunun tırmanma süreleri ortalamasıyla ziprasidon 10mg/kg grubunun tırmanma süreleri ortalaması arasında ileri düzeyde önemli farklılık bulundu (p<0,001). Tırmanma süreleri ortalaması, ziprasidon 10mg/kg grubunda apomorfın grubuna göre anlamlı derecede azalmış olarak bulundu.

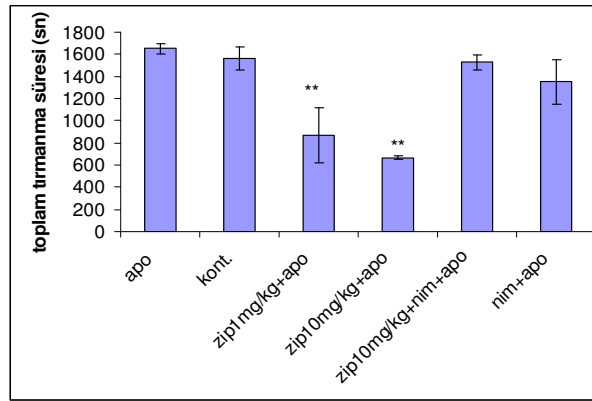
Kontrol grubunun tırmanma süreleri ortalamasıyla ziprasidon 1mg/kg grubunun tırmanma süreleri ortalaması arasında önemli derecede farklılık saptandı (p<0,05). Tırmanma süreleri ortalaması, ziprasidon 1mg/kg grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalmış olarak bulundu.

Kontrol grubunun tırmanma süreleri ortalamasıyla ziprasidon 10mg/kg grubunun tırmanma süreleri ortalaması arasında ileri derecede önemli farklılık saptandı (p<0,001). Tırmanma süreleri ortalaması, ziprasidon 10mg/kg grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalmış olarak bulundu.

Ziprasidon 1mg/kg grubunun tırmanma süreleri ortalaması ile ziprasidon 10mg/kg + nimodipin grubunun tırmanma süreleri ortalaması arasında önemli farklılık bulundu (p<0,05). Tırmanma süreleri ortalaması, ziprasidon 1mg/kg grubunda ziprasidon 10mg/kg+ nimodipin grubuna göre anlamlı derecede azalmış olarak bulundu.

Ziprasidon 10mg/kg doz grubunun tırmanma süreleri ortalamasıyla ziprasidon 10mg/kg +nimodipin grubunun tırmanma süreleri ortalaması arasında önemli derecede farklılık saptandı ($p<0,05$). Tırmanma süreleri ortalaması, ziprasidon 10mg/kg grubunda ziprasidon 10mg/kg+ nimodipin grubuna göre anlamlı derecede azalmış olarak bulundu.

Ziprasidon 10mg/kg doz grubunun tırmanma süreleri ortalamasıyla nimodipin grubunun tırmanma süreleri ortalaması arasında önemli derecede farklılık saptandı ($p<0,05$). Tırmanma süreleri ortalaması, ziprasidon 10mg/kg grubunda nimodipin grubuna göre anlamlı derecede azalmış olarak bulundu.



Şekil 4.9. Tırmanma Testi Değerlerinin Karşılaştırılması.

$p<0,01=**$ (kontrol grubu ve apomorfine göre); apo=apomorfine; zip: ziprasidon; nim: nimodipin; kont.= kontrol.

4.5. Deney Gruplarının Katalepsi Testi Bulgularının İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Gruplar arasında katalepsi sürelerinin ortalamalarının karşılaştırılması amacıyla tek yönlü varyans analizi uygulandı ve F değeri bulundu. 1. saatte ölçülen katalepsi süreleri ortalamaları açısından gruplar arasında ileri düzeyde önemli farklılık bulundu ($p<0,001$). İkinci ve üçüncü saatte ölçülen katalepsi sürelerinin ortalamaları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamadı.

1. saatte ölçülen katalepsi süreleri ortalamaları açısından haloperidol grubu ile ziprasidon 1mg/kg grubu arasında ileri düzeyde önemli farklılık bulundu ($p<0,001$). 1. saatte ölçülen katalepsi süreleri ortalaması, ziprasidon 1mg/kg grubunda haloperidol grubuna göre anlamlı ölçüde azalmış olarak bulundu.

Tablo 4.10. Katalepsi Testi Değerlerinin karşılaştırılması.

	Katalepsi Süreleri (sn)		
Haloperidol grubu	225,83±19,80	7,183	p<0,001
Kontrol+hal. grubu	178,40±14,01		
Ziprasidon 1mg/kg+hal. grubu	120,83± 15,38* α μ £		
Ziprasidon 10mg/kg+hal. grubu	212,80±21,64		
Ziprasidon10mg/kg+nimodipin+hal. grubu	214,16±18,85		
Nimodipin+hal. grubu	245,83±9,69		

hal.=haloperidol; *(p<0,001) (haloperidol grubuna göre); α=(p<0,05) (ziprasidon 10mg/kg grubuna göre); μ=(p<0,05) (ziprasidon 10mg/kg +nimodipin grubuna göre); £=(p<0,001) (nimodipin grubuna göre) Değerler ortalama ve standart hata olarak verilmiştir ($\bar{X} \pm sh$) Tabloda 1. saatte ölçülen katalepsi değerleri verilmiştir.

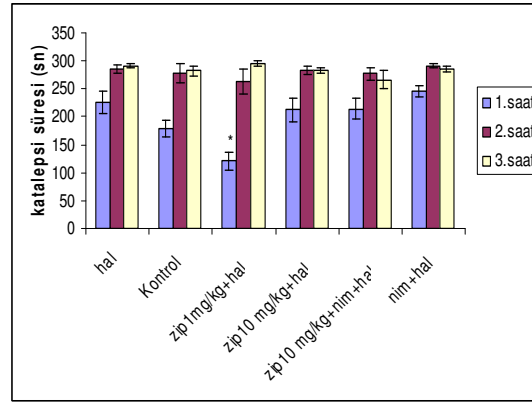
1. saatte ölçülen katalepsi süreleri ortalamaları açısından ziprasidon 1mg/kg grubu ile ziprasidon 10mg/kg grubu arasında önemli derecede fark saptandı (p<0,05).

1. saatte ölçülen katalepsi süreleri ortalaması, ziprasidon 1mg/kg grubunda ziprasidon 10mg/kg grubuna göre anlamlı ölçüde azalmış olarak bulundu.

1. saatte ölçülen katalepsi süreleri ortalamaları açısından ziprasidon 1mg/kg grubu ile ziprasidon 10mg/kg +nimodipin grubu arasında önemli derecede fark saptandı (p<0,05). 1. saatte ölçülen katalepsi süreleri ortalaması, ziprasidon 1mg/kg grubunda ziprasidon 10mg/kg +nimodipin grubuna göre anlamlı ölçüde azalmış olarak bulundu.

1. saatte ölçülen katalepsi süreleri ortalamaları açısından ziprasidon 1mg/kg grubu ile nimodipin grubu arasında ileri düzeyde önemli farklılık saptandı (p<0,001).

1. saatte ölçülen katalepsi süreleri ortalaması, ziprasidon 1mg/kg grubunda nimodipin grubuna göre anlamlı ölçüde azalmış olarak bulundu.



Şekil 4.10. Katalepsi Testi Değerlerinin karşılaştırılması.

* = (p<0,001) , (p<0,01) (haloperidol, ziprasidon 10mg/kg, ziprasidon 10mg/kg+nimodipin ve nimodipin grubuna göre) 1., 2. ve 3. saatteki katalepsi süreleri verilmiştir.

4.6. Deney Gruplarının Prefrontal Kortekste Dopamin Miktarları Üzerindeki Etkilerinin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Prefrontal Kortekste dopamin miktarlarının gruplar arasında karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi uygulandı ve F değeri bulundu. Prefrontal Kortekste dopamin miktarları açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan ileri düzeyde önemli farklılık saptandı (p<0,001).

Prefrontal kortekste dopamin miktarları açısından kontrol grubu ile ziprasidon 2,5mg/kg +nimodipin grubu ve nimodipin grubu arasında, ziprasidon 1mg/kg grubu ile ziprasidon 2,5mg/kg +nimodipin grubu ve nimodipin grubu arasında, ziprasidon 2,5mg/kg grubu ile ziprasidon 2,5mg/kg +nimodipin grubu ve nimodipin grubu arasında, ziprasidon 5mg/kg grubu ile ziprasidon 2,5mg/kg +nimodipin grubu ve nimodipin grubu arasında, ziprasidon 1mg/kg+nimodipin grubu ile ziprasidon 2,5mg/kg +nimodipin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı.

Prefrontal Kortekste dopamin miktarları açısından kontrol grubu ile ziprasidon 2,5mg/kg +nimodipin grubu karşılaştırıldığında, prefrontal kortekste dopamin miktarı, ziprasidon 2,5mg/kg +nimodipin grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu (p<0,001).

Tablo 4.11. Dopamin Miktarlarının Karşılaştırılması.

	Dopamin miktarı (pmol/mgprotein)
Kontrol	21,31±11,35
Ziprasidon 1mg/kg	26,75±12,44
Ziprasidon 2,5mg/kg	22,24±11,90
Ziprasidon 5mg/kg	29,30±7,39
Ziprasidon 1mg/kg+Nimodipin	67,20±10,56
Ziprasidon 2,5mg/kg+Nimodipin	155,99±33,05 ** α £ ¥ €
Nimodipin	104,48±16,57 * μ × ®
F=9,513	P<0,001

**=(p<0,001) (kontrol grubuna göre); *(p<0,05) (kontrol grubuna göre); α=(p<0,001) (ziprasidon 1mg/kg grubuna göre); μ=(p<0,05) (ziprasidon 1mg/kg grubuna göre); £=(p<0,001) (ziprasidon 2,5mg/kg grubuna göre); ×=(p<0,05) (ziprasidon 2,5mg/kg grubuna göre); ¥=(p<0,001) (ziprasidon 5mg/kg grubuna göre); ®=(p<0,05) (ziprasidon 5mg/kg grubuna göre); €=(p<0,05) (ziprasidon 1mg/kg+nimodipin grubuna göre) Değerler ortalama ve standart hata olarak verilmiştir ($\bar{X} \pm sh$).

Prefrontal Kortekste dopamin miktarları açısından kontrol grubu ile nimodipin grubu karşılaştırıldığında, prefrontal kortekste dopamin miktarı, nimodipin grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu (p<0,05).

Prefrontal Kortekste dopamin miktarları açısından ziprasidon 1mg/kg grubu ziprasidon 2,5mg/kg +nimodipin grubu karşılaştırıldığında, prefrontal kortekste dopamin miktarı, ziprasidon 2,5mg/kg +nimodipin grubunda, ziprasidon 1mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu (p<0,001).

Prefrontal Kortekste dopamin miktarları açısından ziprasidon 1mg/kg grubu ile nimodipin grubu karşılaştırıldığında, prefrontal kortekste dopamin miktarı, nimodipin grubunda, ziprasidon 1mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu (p<0,05).

Prefrontal Kortekste dopamin miktarları açısından ziprasidon 2,5mg/kg grubu ile ziprasidon 2,5mg/kg +nimodipin grubu karşılaştırıldığında, prefrontal kortekste dopamin miktarı, ziprasidon 2,5mg/kg +nimodipin grubunda ziprasidon 2,5mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu (p<0,001).

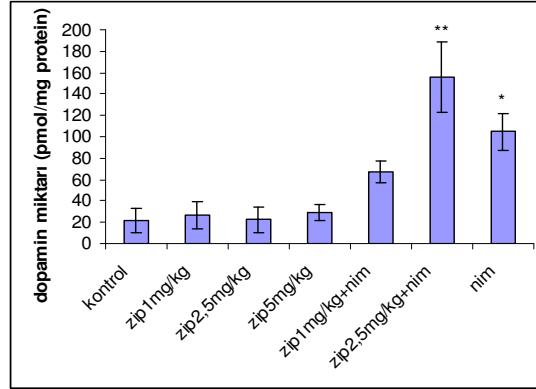
Prefrontal Kortekste dopamin miktarları açısından ziprasidon 2,5mg/kg grubu ile nimodipin grubu karşılaştırıldığında, prefrontal kortekste dopamin miktarı,

nimodipin grubunda, ziprasidon 2,5mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,05$).

Prefrontal Kortekste dopamin miktarları açısından ziprasidon 5mg/kg grubu ile ziprasidon 2,5mg/kg +nimodipin grubu karşılaştırıldığında, prefrontal kortekste dopamin miktarı, ziprasidon 2,5mg/kg +nimodipin grubunda, ziprasidon 5mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,001$).

Prefrontal Kortekste dopamin miktarları açısından ziprasidon 5mg/kg grubu ile nimodipin grubu karşılaştırıldığında, prefrontal kortekste dopamin miktarı, nimodipin grubunda, ziprasidon 5mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,05$).

Prefrontal Kortekste dopamin miktarları açısından ziprasidon 1mg/kg+nimodipin grubu ile ziprasidon 2,5mg/kg +nimodipin grubu karşılaştırıldığında, prefrontal kortekste dopamin miktarı, ziprasidon 2,5mg/kg +nimodipin grubunda, ziprasidon 1mg/kg+nimodipin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,05$).



Şekil 4.11. Dopamin Miktarlarının Karşılaştırılması.

** = ($p<0,001$) (kontrol grubuna göre); * = ($p<0,05$) (kontrol grubuna göre); zip: ziprasidon; nim: nimodipin; Dopamin miktarı = pmol/mg protein olarak hesaplanmıştır.

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda, atipik antipsikotik bir ilaç olan ziprasidonun 1mg/kg dozunda antidepresan etkili olduğu saptanmıştır. Nimodipin tek başına uygulandığında antidepresan etkisi gözlenmemiştir. Ancak, ziprasidonun antidepresan etkisinin gözlenmediği 2,5mg/kg dozuyla kombine edildiğinde, antidepresan etki saptanmıştır.

Çalışmamızda, ziprasidonun 5mg/kg dozunda anksiyolitik etkili olduğu gözlenmiştir. Nimodipin, tek başına verildiğinde de anksiyolitik etkili olduğu gözlenmiştir. Ancak, nimodipin, ziprasidonun anksiyolitik etkisinin gözlenmediği 1mg/kg ve 2,5mg/kg dozlarıyla birlikte verildiğinde ise bu kombinasyonların anksiyolitik etkisi saptanmamıştır. Nimodipin, ziprasidonla uygulandığında, tek başına nimodipin uygulamasında görülen anksiyolitik etkinin de ortadan kalktığı gözlenmiştir.

Çalışmamızda, nimodipin lokomotor aktivitede kontrol ve amfetamin gruplarına göre anlamlı bir değişiklik yapmamıştır. Ziprasidon 10mg/kg dozu, nimodipinle kombine edildiğinde, ziprasidon 10mg/kg dozunun lokomotor aktiviteyi azaltıcı yöndeki etkisini tersine çevirmiştir. Benzer şekilde, nimodipinin tırmanma sürelerinde kontrol ve apomorfine grubuna göre anlamlı bir değişiklik yapmadığı ve ziprasidon 10mg/kg dozuyla kombine edildiğinde, ziprasidon 10mg/kg dozunda görülen tırmanma sürelerindeki azalmayı tersine çevirdiği gözlenmiştir.

1. saatte ölçülen katalepsi süreleri açısından gruplar arasında ileri düzeyde önemli farklılık bulundu. Katalepsi süreleri, ziprasidon 1mg/kg dozunda, kontrol grubu hariç diğer tüm gruplara göre anlamlı ölçüde azalmış olarak bulundu. Nimodipinin, kontrol grubuna göre katalepsi sürelerini değiştirmedeği gözlemlendi. Ayrıca, nimodipinin, ziprasidon 10mg/kg dozuyla kombine edildiğinde, ziprasidon 10mg/kg dozunun katalepsi süreleri üzerindeki etkisinde bir değişiklik yapmadığı saptandı.

Çalışmamızda, ziprasidonun prefrontal kortekste dopamin düzeyini artırmadığı saptanmıştır. Ancak ziprasidon 2,5mg/kg dozu nimodipinle kombine edildiğinde ise prefrontal kortekste dopamin düzeyini anlamlı ölçüde artırdığı gözlenmiştir. Nimodipinin tek başına uygulandığında da prefrontal kortekste dopamin düzeyini anlamlı ölçüde artırdığı gözlenmiştir.

Atipik antipsikotik ilaçlar, esas olarak şizofreni ve şizoafektif bozukluklar gibi psikotik hastalıkların tedavisinde endikedirler. Son zamanlarda mizaç düzenleyici olarak da kullanılmaktadırlar. Atipik antipsikotik ilaçlar, klinik pratikte gittikçe artan oranda psikotik olmayan hastalıklarda kullanılmaktadırlar ancak bu endikasyonlarda kullanılmalarıyla ilgili yapılan kontrollü çalışmalar hala çok az sayıdadır (5).

Depresyon en çok görülen psikiyatrik hastalıklardan birisidir, ancak sıklıkla, tedavi edilmesi zor bir rahatsızlıktır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, antidepresan ilaçlarla tedavi edilen hastaların sadece yarıya yakın kısmında tatminkar tedavi yanıtları görüldüğüne işaret etmektedir. Bu nedenle unipolar depresyon için daha iyi tedavi seçeneklerine ihtiyaç bulunmaktadır. Son dönemlerde, atipik antipsikotik ilaçların bipolar bozuklukta, mizaç düzenleyici olarak kullanılmalarının yanı sıra; depresyon tedavisinde destekleyici ilaçlar olarak kullanılmaları konusunun üzerine odaklanılmıştır. Hem bir atipik antipsikotik ilaç olan ketiapinin tek başına verilmesi hem de diğer bir atipik antipsikotik ilaç olan olanzapinin, bir antidepresan ilaç olan fluoksetinle kombine edilmesi, bipolar depresyon tedavisi için FDA onayı almıştır. Ancak unipolar ve psikotik olmayan depresyon tedavisi için henüz onay verilmemiştir.(7).

Çalışmamızda, atipik antipsikotik bir ilaç olan ziprasidonun, sıçanlarda yapılan zorlu yüzdürme testinde, antidepresan etki gösterdiği bulunmuştur. Kontrol grubu ile ziprasidon 1mg/kg grubu karşılaştırıldığında immobilité süreleri, ziprasidon 1mg/kg grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaldı ($p<0,05$). Çabalama süreleri ise, ziprasidon 1mg/kg grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,05$). Ancak, kontrol grubu ile ziprasidon 2,5mg/kg ve 5mg/kg grupları karşılaştırıldığında, bu iki grup ile kontrol grubu arasında immobilité ve çabalama süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Ziprasidon, 5-HT_{1A} reseptörleri üzerinde güçlü agonistik etkiye sahiptir. Bu etki, ziprasidonun depresyon semptomları üzerinde olumlu etkiler göstermesine olanak sağlamaktadır. Ayrıca, ziprasidonun sahip olduğu 5-HT_{1D} reseptör antagonizması özelliği serotonin salıverilmesini artırmasına katkıda bulunmaktadır. Bunun olası sonucu, antidepresan etkilerin görülebilmesidir. Bu etkilerine ilave

olarak ziprasidonun serotonin ve noradrenalin geri alımını inhibe etmesi, antidepresan etkilerini açıklayabilir (1).

Çalışmamızda, ziprasidonun saptanan antidepresan etkisinin doz bağımlı olmadığı gözlenmiştir. Ziprasidonun antidepresan etkisi, 1mg/kg dozunda gözlenmiş, ancak 2,5mg/kg ve 5mg/kg dozlarında gözlenmemiştir. Bu durum, ziprasidonun antidepresan etkisinin, bifazik olabileceğini düşündürmektedir.

Yaptığımız literatür taramasında, ziprasidonun antidepresan etkisinin olup olmadığını hayvan çalışmalarıyla değerlendiren bir araştırmaya rastlayamadık. Bizim bilgimize göre bu çalışmamız, ziprasidonun antidepresan benzeri etkisini hayvanlar üzerinde deneyen ilk araştırmadır. Atipik antipsikotik ilaçların ve bu grubun bir üyesi olan ziprasidonun antidepresan benzeri etkisi olup olmadığı konusundaki çalışmalar daha çok insanlar üzerinde yapılan klinik çalışmalarla sınırlıdır.

Şizofreni veya şizoafektif bozukluğu olan 302 hastada gerçekleştirilen ve 6 hafta süren bir klinik çalışmada, başlangıçta depresif semptomları olan hastalarda, ziprasidon uygulamasının depresyon ölçek skorlarında anlamlı bir iyileşme yaptığı gözlenmiştir (1). 4 hafta süren bir diğer klinik çalışmada da başlangıçta depresif semptomları olan hastalarda, ziprasidon uygulamasının depresyon ölçek skorlarında anlamlı bir iyileşme yaptığı gözlenmiştir (1).

Son zamanlarda unipolar veya bipolar olmasına bakılmaksızın depresyon tedavisinde, atipik antipsikotik ilaçların selektif serotonin geri alım inhibitörleriyle kombine edilmesinin faydalı olabileceğine ilişkin hatırı sayılır derecede veriye rastlanmaktadır (15). Bu konuda, risperidon, klozapin ve olanzapinle ilgili çok sayıda yayınlanmış veriler mevcut iken ziprasidon ve ketiapinle ilgili çok fazla veri bulunmamaktadır (5). Papakostas ve arkadaşları, ziprasidonun selektif serotonin geri alım inhibitörleriyle kombine edilmesini araştırmışlardır. Bu çalışmada, yeterli doz ve sürede uygulanan selektif serotonin geri alım inhibitörü tedavisine cevap vermeyen 20 major depresyonlu hasta, 6 hafta boyunca bu tedaviye ilave olarak ziprasidonla tedavi edilmiştir ve hastaların % 61'inde depresyon skorlarında en az % 50'lik bir iyileşme gözlenmiştir (7). Halen devam etmekte olan başka bir çalışmada da ziprasidonun, major depresyonda monoterapi olarak etkisi araştırılmaktadır (7).

Yapılan çift kör iki çalışmada, bipolar depresyon tedavisi için atipik antipsikotik bir ilaç ile antidepresan bir ilacın kombinasyonunun etkisi araştırılmıştır.

Bunlardan birinde Tohen ve arkadaşları, bipolar bozukluğu olan 833 hastada yaptıkları çok merkezli, çift kör, plasebo-kontrollü çalışmada, atipik antipsikotik bir ilaç olan olanzapini antidepresan bir ilaç olan fluoksetin ile kombine etmişlerdir. Çalışmanın sonucunda, tedaviye cevap ve remisyon oranlarının olanzapin+fluoksetin grubunda olanzapin grubuna göre ve olanzapin grubunda da plasebo grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek olduğunu bulmuşlardır. Aynı çalışmada, depresyon ölçekleri skorlarında olanzapin+fluoksetin grubunda, olanzapin grubuna göre ve olanzapin grubunda da plasebo grubuna göre anlamlı ölçüde iyileşme olduğunu bulmuşlardır (6). Diğer çalışmada ise Stahl ve Shelton, 30 hasta üzerinde yaptıkları randomize kontrollü çift kör çalışmada, bipolar depresyon tedavisi için atipik antipsikotik bir ilaç olan risperidon ile antidepresan bir ilaç olan paroksetini kombine etmişlerdir. Bu çalışmada, gruplar arasında depresyon skorları açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (6).

Başka bir çalışmada, atipik antipsikotik bir ilaç olan ketiapin, bipolar bozukluğu olan hastalara verilmiş ve plasebo alan hastalara göre depresyon skorlarında anlamlı ölçüde iyileşme gözlenmiştir.

Birçok çalışmada, tedaviye dirençli unipolar depresyonu olan hastalarda antidepresan ilaç tedavisini, atipik antipsikotik bir ilaçla kombine etmenin etkin bir tedavi olup olmadığı araştırılmıştır. Ostroff ve Nelson, orta ve yüksek doz selektif serotonin geri alım inhibitörü ile tedaviye yeterli cevap vermeyen ve psikotik olmayan major depresyonu bulunan 8 hastada, atipik antipsikotik bir ilaç olan risperidonu tedaviye eklemişlerdir. Tedaviye risperidon eklendikten sonra depresyon skorlarında anlamlı ölçüde iyileşme gözlenmiştir (6). Hirose ve Ashby'nin yaptıkları bir pilot çalışmada, bir selektif serotonin geri alım inhibitörü ilaç olan fluvoksamin ile bir atipik antipsikotik ilaç olan risperidon kombine edilmiştir. Major depresyonu olan 36 hastanın kabul edildiği bu çalışmada, 6 hafta boyunca risperidon+fluvoksamin kombinasyonu uygulanmış ve remisyon oranı %76 iken cevap oranı ise %17 olarak bulunmuştur (6). Rapaport ve arkadaşlarının yaptıkları 6 ay süren bir başka çalışmada, major depresyonu olan ve geçmişinde en az bir tane selektif serotonin geri alım inhibitörüne dirençli 119 hastada, bir antidepresan ilaç olan sitalopram ile bir atipik antipsikotik ilaç olan risperidon kombine edilmiş ve

depresyon ölçek skorlarındaki iyileşmenin risperidon+sitolapram grubunda sadece sitolapram alan hastalara göre daha fazla olduğu bulunmuştur (6).

Bizim çalışmamızda ise, kontrol grubu ile ziprasidon 1mg/kg+nimodipin grubu karşılaştırıldığında immobilité süresi, ziprasidon 1mg/kg+nimodipin grubunda, kontrol grubuna göre azalmış ($p<0,05$), çabalama süreleri ise, anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu ($p<0,05$). Ziprasidon 1mg/kg+nimodipin grubu ile Ziprasidon 1mg/kg grubu arasında immobilité ve çabalama süreleri ve dalma sayıları açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Nimodipin, ziprasidon 1mg/kg grubuna eklendiğinde bu grubun antidepresan etkisinde bir değişiklik yapmamıştır.

Ziprasidon 2,5mg/kg grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında immobilité ve çabalama süreleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Ancak ziprasidon 2,5mg/kg grubuna nimodipin eklendiğinde kontrol grubuna göre immobilité ve çabalama süreleri açısından anlamlı bir farklılık bulundu. Ziprasidon 2,5mg/kg+nimodipin grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında immobilité süreleri, anlamlı ölçüde azalmış ($p<0,05$), çabalama süreleri ise, anlamlı ölçüde artmış olarak saptandı ($p<0,05$). Ancak nimodipinin tek başına verilmesi antidepresan etki göstermedi. Kontrol grubu ile nimodipin grubu karşılaştırıldığında iki grup arasında immobilité ve çabalama süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Nimodipin, ziprasidon 1mg/kg grubuna eklendiğinde; immobilité ve çabalama sürelerini değiştirmedeği halde; ziprasidon 2,5mg/kg grubuna eklendiğinde immobilité sürelerini anlamlı ölçüde azaltırken, çabalama sürelerini de anlamlı ölçüde arttırmıştır.

Depresyonun hayvan modellerinde nimodipinin antidepresan etkisi araştırılmıştır. Nimodipin, intraserebral uygulandığında, sıçanlarda zorlu yüzdürme testinde antidepresan benzeri etkiler oluşturduğu bildirilmiştir (14).

Mogilnicka ve arkadaşları, nimodipin, nifedipin ve nitrendipin gibi dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokörlerinin, farelerde davranışsal çaresizlik testlerinde (Porsolt 1977), immobilité sürelerini azalttıklarını saptamışlardır. Bu çalışmalara paralel olarak kalsiyum kanal blokörlerinin antidepresan etkinliğine işaret eden bazı klinik gözlemlerden söz edilmiştir. Depresif sendromun tedavisine amitriptilin yanında nimodipin eklenmesinin, amitriptilin dozunda anlamlı ölçüde bir

azaltmaya olanak tanıdığı vurgulanmıştır. Czyrak ve arkadaşları, farelerde davranışsal çaresizlik testlerinde, nimodipinin tek başına verildiğinde immobilité süresini değiştirmediğini ancak imipramin, sitalopram ve mianserin gibi antidepresan ilaçların, tek başlarına antidepresan etki göstermedikleri dozlarıyla beraber verildiğinde immobilité süresini anlamlı ölçüde azalttıklarını gözlemlemişlerdir (38). Bizim bulgularımız bu çalışma ile uygunluk göstermektedir. Czyrak ve arkadaşları nimodipini oral yolla 5mg/kg ve tek doz olarak farelere vermişlerdir (38). Biz ise çalışmamızda, nimodipini 0.5mg/kg tek doz olarak ve intraperitoneal yolla sıçanlara uyguladık. Her ne kadar Czyrak ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile bizim yaptığımız çalışma arasında nimodipinin dozu, verilif yolu ve uygulandığı hayvan türü açısından farklılıklar olsa da biz de yaptığımız çalışmada, nimodipinin tek başına verildiğinde antidepresan etkinlik göstermediğini gözlemledik. Çalışmamızda nimodipini, ziprasidonun antidepresan benzeri etkinlik göstermeyen 2.5mg/kg dozuyla kombine ettiğimizde, ziprasidon 2.5mg/kg+nimodipin kombinasyonunda görülen immobilité süreleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalmış olarak bulundu. Czyrak ve arkadaşları ise antidepresan ilaçların, tek başlarına antidepresan etki göstermedikleri dozlarıyla beraber nimodipin verdiklerinde, immobilité süresini anlamlı ölçüde azalttıklarını gözlemlemişlerdir. Bu açılardan bakıldığında bizim çalışmamızın sonuçları, Czyrak ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmanın sonuçları ile uyumludur. Yine Czyrak ve arkadaşları, yaptıkları başka bir çalışmada, nimodipini hem tek doz olarak hem de 4 gün boyunca günde iki kez tekrarlayan şekilde sıçanlara uyguladıklarında, tek doz olarak verilen nimodipinin, zorlu yüzdürme testinde immobilité süresini değiştirmediğini ancak tekrarlayan şekilde uygulanan nimodipinin, immobilité süresini azalttığını gözlemlemişlerdir. (39).

Atipik antipsikotik ilaçların antidepresan etkisini hayvan deneylerinde inceleyen araştırma sayısı çok azdır. Bunlardan birinde, Bourin ve arkadaşları, atipik antipsikotik bir ilaç olan aripiprazolü antidepresanlarla kombine ederek farelerdeki zorlu yüzdürme testinde denemişlerdir. Bu çalışmada, aripiprazol, sertralin, paroksetin ve sitalopram gibi serotonin geri alım inhibitörleri ve venlafaksin, milnasipran gibi serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri ve desipramin gibi bir noradrenalin geri alım inhibitörü ve bupropion gibi bir dopamin noradrenalin geri

alım inhibitörünün antidepresan etki göstermeyen dozları ile kombine edilmiş ve bupropion ve desipramin hariç tüm antidepresan ilaçların etkisini arttırdığı bildirilmiştir (40). Aripiprazol ile ziprasidonun reseptör bağlanma profilleri tam aynı olmamakla beraber birbirlerine benzerdir. Aripiprazol de ziprasidon gibi zayıf D₂ resetör blokörü ve güçlü 5-HT_{2A} reseptör antagonisti ve 5-HT_{1A} reseptörleri üzerinde parsiyel agonisttir.

Çalışmamızda ziprasidonun antidepresan etkisinin gözlenmediği 2,5mg/kg dozuyla nimodipin kombine edildiğinde antidepresan etki saptanmıştır. Bu durum nimodipinin, ziprasidonun antidepresan etkisini potansiyalize ettiğini ve ziprasidonun antidepresan etkisinde kalsiyum kanallarının rolü olmadığını düşündürmektedir.

Atipik antipsikotik ilaçlar, travma sonrası stres bozukluğu, sosyal anksiyete bozukluğu, obsesif-kompulsif bozukluk ve jeneralize anksiyete bozukluğu gibi çeşitli anksiyete bozukluklarında kullanılmışlardır. Atipik antipsikotik ilaçların obsesif-kompulsif bozuklukta kullanımıyla ilgili çok sayıda olgu sunumu mevcuttur. Bu raporlarda, atipik antipsikotik ilaçların obsesif-kompulsif bozukluk semptomlarını iyileştirdiğine dair veriler olduğu kadar obsesif-kompulsif bozukluk semptomlarını kötüleştirdiğine dair raporlar da bulunmaktadır. Yapılan çok sayıdaki plasebo kontrollü çalışmalarda ise atipik antipsikotik ilaçların, obsesif-kompulsif bozukluk tedavisinde faydalı olabileceğini göstermektedir. Travma sonrası stres bozukluğu ve beraberinde psikotik bulguları olan bir vakada, atipik antipsikotik bir ilaç olan klozapinin faydalı olduğu bildirilmiştir. Bunu takip eden olgu sunumları ve klinik çalışmaların çoğu olanzapin, ketiapin ve risperidon üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu verilerin çoğunda adı geçen bu ilaçların travma sonrası stres bozukluğunda işlevselliğin düzelmesine minimal katkılarının olduğu ve daha çok aşırı uyarılmışlık gibi belirli bulgular üzerinde etkili olduklarına işaret edilmiştir. Bu çalışmaların çoğu askerlerde yapıldığından dolayı bu bulguların toplumun diğer kesimleri için de genellenip genellenemeyeceği konusu hala açıklığa kavuşmamıştır. Atipik antipsikotik ilaçların panik bozuklukta kullanılmasına ilişkin çok karmaşık sonuçlar bulunmaktadır. Bir vaka raporunda, panik bozukluğu semptomları olan hastada, olanzapinin, benzodiazepin ile kombine edildiğinde klinik iyileşme sağladığı rapor edilmiştir. Sosyal anksiyete bozukluğunda olanzapin monoterapisini inceleyen

plasebo kontrollü bir çalışmada, olanzapinin plaseboya göre daha etkili olduğu bulunmuştur (5).

Çalışmamızda, ziprasidonun, sıçanlarda yapılan yükseltilmiş artı labirent testinde anksiyolitik etki gösterdiği bulunmuştur. Ziprasidonun anksiyolitik etkisi, 5mg/kg dozunda gözlenmiş olup 1mg/kg ve 2,5mg/kg dozlarında gözlenmemiştir. Bu durum, ziprasidonun düşük dozlarda anksiyolitik etkisinin olmadığına işaret etmektedir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, açık kolda kalma süreleri, ziprasidon 5mg/kg grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmıştır ($p<0,05$).

5-HT_{1A} reseptörleri üzerinde güçlü agonistik etkisi bulunan ziprasidon aynı zamanda 5-HT_{1D} reseptör antagonistidir. 5-HT_{1D} reseptörlerinin blokajı serotonin salıverilmesini artırmaktadır. Bu özellikleri nedeniyle ziprasidon anksiyolitik etki gösterebilir (1).

Yaptığımız literatür taramasında, ziprasidonun anksiyolitik etkisinin araştırıldığı hayvan çalışmalarına rastlayamadık. Bu nedenle, bizim çalışmamız, ziprasidonun anksiyolitik etkisinin hayvanlar üzerinde araştırıldığı ilk çalışmadır. Atipik antipsikotik ilaçların ve bu grubun bir üyesi olan ziprasidonun anksiyolitik etkisi olup olmadığı konusundaki çalışmalar daha çok insanlar üzerinde yapılan klinik çalışmalarla ve olgu sunumlarıyla sınırlıdır.

Kopala ve arkadaşlarının sunduğu bir vaka raporunda, atipik antipsikotik bir ilaç olan risperidonun, şizofren bir hastadaki obsesif-kompulsif bozukluk semptomlarını kötüleştirdiği bildirilmiştir (5). McDougale ve arkadaşlarının yaptığı çift kör, plasebo kontrollü çalışmada ise, 12 haftalık serotonin geri alım inhibitörüyle yapılan tedaviye yanıt vermeyen 36 hastada, destek tedavi olarak risperidon eklenmesi obsesif-kompulsif bozukluk ölçek skorlarında anlamlı bir iyileşme yapmıştır (5). Atmaca ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da serotonin geri alım inhibitörüyle yapılan tedaviye yanıt vermeyen 27 hastada, destek tedavi olarak ketiapin eklenmiş ve obsesif-kompulsif bozukluk ölçek skorlarında anlamlı bir iyileşme yaptığı gözlenmiştir (5). Bu bulguların aksi yönünde bulgular da bildirilmiştir. 10 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, tedaviye dirençli obsesif-kompulsif bozukluğu olan bu hastalara klozapin monoterapisi uygulanmış ancak 10 hastadan hiçbirinde tedaviye yanıt alınamamıştır (5). Mottard ve arkadaşları, atipik

antipsikotik bir ilaç olan olanzapinin, şizofren bir hastadaki obsesif-kompulsif bozukluk semptomlarını arttırdığını rapor etmişlerdir (5). Strous ve arkadaşları da benzer sonuçları klozapinle gözlemişlerdir (5). Jonkers ve arkadaşları, bipolar bozukluğu olan bir hastada, olanzapinin, panik benzeri anksiyete ve obsesif-kompulsif bozukluk semptomları oluşturduğunu rapor etmişlerdir (5). Kumar ve arkadaşları, klozapinin, madde bağımlısı olan şizofren bir hastada, obsesif-kompulsif bozukluk semptomlarını iyileştirdiğini bildirmişlerdir (5). Petty ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da, travma sonrası stres bozukluğu olan 48 hastada olanzapinin plasebo grubuna göre stres bozukluğu ölçeklerinde anlamlı iyileşmeler olduğu saptanmıştır (5). Stein ve arkadaşları ise 21 hastada selektif serotonin geri alım inhibitörü ve olanzapin kombinasyonu uygulamışlar ve travma sonrası stres bozukluğu ölçeklerinde anlamlı iyileşmeler olduğunu bildirmişlerdir (5). Hamner ve arkadaşlarının, 20 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, ketiapin uygulamasının travma sonrası stres bozukluğu ölçeklerinde anlamlı iyileşmeler meydana getirdiği bildirilmiştir (5). Etxebeste ve arkadaşlarının bildirdiği vaka raporunda, panik bozukluğu ve agorafobisi olan bir bayan hastada, olanzapin, amitriptilinle kombine olarak uygulanmış ve klinik iyileşme gözlenmiştir (5).

Çalışmamızda, nimodipinin, anksiyolitik etkisi gözlenmiştir. Kontrol grubu ile kıyaslandığında, açık kolda kalma süreleri, nimodipin grubunda anlamlı derecede artmış olarak bulundu ($p<0,01$).

EL Ganouni ve arkadaşları, nimodipin ve nifedipinin su tüketimi testinde anksiyolitik benzeri etkileri olduğunu saptamışlardır. Araştırmacılar, bu çalışmalarında sıçanlara nimodipini 20mg/kg dozunda intraperitoneal yolla vermişlerdir. Bu çalışma ile bizim çalışmamız arasında kullanılan deney yöntemi ve nimodipin dozu açısından farklılık olmakla birlikte nimodipinin anksiyolitik etkisinin gözlenmesi açısından bir uyum söz konusudur. Aynı çalışmalarında EL Ganouni ve arkadaşları, nimodipin gibi bir dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörü olan nifedipini, bir 5-HT_{1A} reseptör agonisti olan ipsapiron ile kombine etmişler ve ipsapironun anksiyolitik etki göstermeyen dozu ile nifedipini beraber verdiklerinde ipsapironun anksiyolitik etkisinin potansiyalize olduğunu saptamışlardır. Bu araştırmacılar, daha önce yaptıkları bir çalışmada ise bu sefer nifedipinin anksiyolitik etki göstermeyen dozu ile ipsapironu kombine etmişler ve nifedipinin anksiyolitik

etkilerinin potansiyalize olduğunu bulmuşlardır. 5-HT_{1A} reseptörlerinin, dorsal raphe çekirdeklerinde, 5-HT (serotonin) ile uyarılmasının sinir hücre gövdelerinde ve dendritlerde bulunan kalsiyum kanallarını ve dolayısıyla kalsiyum akışını G proteini aracılığıyla inhibe ettiği ve bunun da nörotransmitter salıverilmesini azalttığı bildirilmiştir. 5-HT'in bu inhibitör etkisinin, sıçan ventromediyal hipotalamik nöronlarında ve neokortikal nöronlar üzerinde de görüldüğü rapor edilmiştir. Elektrofizyolojik çalışmalarda, dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörlerinin, serotonin reseptör alt tipleri ile etkileştiği ve bu etkileşimin, dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörlerinin anksiyolitik etkilerinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Bütün dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörleri, direkt olarak 5-HT₃ reseptörlerini inhibe ederler. Bu inhibisyonun, anksiyolitik benzeri etkilerde rolü olduğu ileri sürülmüştür. Tüm bu bulgular, serotonin reseptörleri üzerine etkili ajanların kalsiyum kanallarını modüle ettiğini ya da tersine kalsiyum kanalları üzerinde etkili maddelerin serotonin mekanizmalarını modüle ettiğini düşündürmektedir. 5-HT_{1A} reseptörlerinin ipsapiron ile aktive edilmesinin indirekt olarak kalsiyum kanallarının nifedipine duyarlılığını arttırdığı vurgulanmıştır (41).

Tazi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, nifedipinin anksiyolitik etkisi, sıçanlarda su tüketme testinde değerlendirilmiştir ve nifedipinin anksiyolitik etkiyi arttırdığı bildirilmiştir (18). Biz ise çalışmamızda, yine bir dihidropiridin türevi bir kalsiyum kanal blokörü olan nimodipinin, sıçanlarda yükseltilmiş artı labirent testinde anksiyolitik etkisi olduğunu gözlemledik. Matsumoto ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, değişik tiplerdeki kalsiyum kanal blokörlerinin anksiyete davranışı üzerindeki etkileri incelenmiştir . Matsumoto ve arkadaşları, flunarizin, nikardipin ve verapamilin sıçanlarda vogel tipi çatışma testindeki etkilerini araştırmışlar ve her üç farklı tip kalsiyum kanal blokörünün de bu testte çatışmayı azaltıcı etki gösterdiklerini ve bunun da anksiyolitik etkilerine bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (42). Biz ise çalışmamızda, bir dihidropiridin türevi bir kalsiyum kanal blokörü olan nimodipinin, sıçanlarda artı labirent testinde anksiyolitik etkisinin olduğunu gözlemledik.

Nimodipin, ziprasidon 1mg/kg ve ziprasidon 2,5mg/kg dozlarıyla kombine edilerek verildiğinde, anksiyolitik etki göstermeyen bu doz gruplarının etkisinde bir değişiklik yapmamıştır. Yaptığımız çalışmada, ziprasidonun anksiyolitik etkisini

gözlediğimiz 5mg/kg dozuyla nimodipini kombine ederek uygulamadık Bu açıdan, ziprasidonun anksiyolitik etkisinde kalsiyum kanallarının rolü olup olmadığını araştırmak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Nimodipin, ziprasidonun 1mg/kg ve 2,5mg/kg dozlarıyla kombine edildiğinde, nimodipinin tek başına uygulandığında gözlemediğimiz anksiyolitik etkisi ortadan kalkmıştır. Bu durum, ziprasidon ile nimodipin arasında nörotransmitter düzeyinde etkileşmeler olabileceğini düşündürmektedir.

D₂ reseptör antagonizması, birinci jenerasyon veya ‘tipik’ antipsikotikler olarak da adlandırılan ilaçlarda görülen ortak bir özelliktir ve antipsikotik ilaçların terapötik etkilerine aracılık etmektedir. Ancak bu özellik aynı zamanda, ekstrapiramidal motor bozukluklar, bilişsel yetmezlik ve hiperprolaktinemi gibi istenmeyen yan etkilerle de ilişkilendirilmiştir. İkinci jenerasyon veya ‘atipik’ antipsikotik ilaçların keşfi çok yararlı bir gelişme olmuştur çünkü bu ilaçlar, daha zayıf D₂ reseptör blokajı yapmakta ve yukarıda sayılan yan etkilere daha az oranda yol açmaktadırlar (32).

Tipik antipsikotik ilaçlar, güçlü D₂ reseptör antagonizması yapmak suretiyle esas olarak şizofreninin halüsinasyonlar ve delüsyonlar gibi pozitif bulguları üzerinde etki gösterirler. Atipik antipsikotik ilaçlar ise orta derecede D₂ reseptör antagonizması yaparak ve diğer nörotransmitter sistemleri ile etkileşerek şizofreninin negatif bulguları üzerinde de etkili olurlar (43).

Amfetamin, indirekt bir dopamin agonistidir. Amfetamin ile indüklenen lokomotor aktivitedeki artış, farmakolojik olarak bir şizofreni modeli oluşturmak için kullanılmaktadır. Amfetaminle deneysel şizofreni oluşturulması, antipsikotik ilaçlar için prediktif geçerliliği olan bir modeldir. Bu modelde, lokomotor aktivitede azalmaya ve katalepsiye yol açmayan ilaçların atipik antipsikotik özellikler taşıdığı ileri sürülebilmektedir. Yeni bileşiklerin potansiyel antipsikotik etkilerinin hayvan modellerinde araştırılması için en çok kullanılan farmakolojik yöntem amfetamin metodu olmuştur. Bu modelin, şizofren hastaların büyük bir kısmında dopaminerjik aktiviteyi arttırdığının kanıtlanması bu yöntemin değerini daha da arttırmıştır (44).

Ziprasidonun, nimodipinin ve ziprasidon ile nimodipin kombinasyonunun lokomotor aktivite üzerindeki etkilerini, amfetaminle oluşturulmuş deneysel şizofreni modelinde incelediğimizde, değişik hareket tiplerinde değişik sonuçlar gözlemledik.

Çalışmamızda, stereotipik hareketler, gruplar arasında karşılaştırıldığında, ziprasidon 1mg/kg ve 10mg/kg grupları ile kontrol grubu arasında stereotipik hareketler açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Aynı şekilde ziprasidon 1mg/kg ve 10mg/kg grupları ile amfetamin grubu arasında da anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Nimodipin, stereotipik hareketlerde, kontrol grubu ve amfetamin grubuna göre anlamlı bir değişiklik yapmamıştır. Ancak ziprasidon 10mg/kg grubuna nimodipin eklendiğinde, stereotipik hareketler, tek başına nimodipin grubuna göre anlamlı ölçüde artmıştır. Nimodipin ziprasidon 10mg/kg grubuna eklendiğinde, ziprasidon 10mg/kg dozu ile stereotipik hareketlerde gözlenen azalma eğilimini tersine çevirmiştir.

Çalışmamızda, ambulatuvar hareketler, gruplar arasında karşılaştırıldığında, ambulatuvar hareketlerin ziprasidon 1 mg/kg grubunda, kontrol, ziprasidon 10mg/kg ve ziprasidon 10mg/kg+nimodipin grubuna göre anlamlı ölçüde arttığı gözlenmiştir. Nimodipin, ambulatuvar hareketlerde kontrol grubu ve amfetamin grubuna göre anlamlı bir değişiklik yapmamıştır. Nimodipinin tek başına verildiği grup ile ziprasidon 1mg/kg grubu karşılaştırıldığında, ambulatuvar hareketlerin nimodipin grubunda, ziprasidon 1mg/kg grubuna göre anlamlı ölçüde azaldığı saptanmıştır. Nimodipinin tek başına verildiği grup ile ziprasidon 10mg/kg grubu karşılaştırıldığında, bu iki grup arasında ambulatuvar hareketler açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Ancak, nimodipin, ziprasidon 10mg/kg grubu ile kombine edilerek verildiğinde, ziprasidon 10mg/kg grubunun ambulatuvar hareketler üzerindeki azaltıcı yönde olan eğilimini tersine çevirdiği gözlenmiştir.

Çalışmamızda, vertikal hareketler, gruplar arasında karşılaştırıldığında, ziprasidon 1mg/kg grubu ile kontrol ve amfetamin grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Ziprasidon 10mg/kg grubu ile amfetamin grubu karşılaştırıldığında ise vertikal hareketlerin ziprasidon 10mg/kg grubunda, amfetamin grubuna göre anlamlı ölçüde azalmış olduğu görülmüştür. Ziprasidon 10mg/kg grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, ziprasidon 10mg/kg grubunda vertikal hareketlerin kontrol grubuna göre sadece 30. dakikada anlamlı ölçüde azaldığı gözlenmiştir. Nimodipin, vertikal hareketlerde, kontrol grubuna göre anlamlı bir azalmaya yapmamıştır. Nimodipinin tek başına verildiği grup ile ziprasidon 10mg/kg grubu karşılaştırıldığında, bu iki grup arasında vertikal hareketler açısından anlamlı

bir farklılık gözlenmemiştir. Nimodipin, ziprasidon 10mg/kg grubuna eklendiğinde ziprasidon 10mg/kg grubunun vertikal hareketler üzerindeki azaltıcı yönde olan etkisini tersine çevirdiği gözlenmiştir.

Çalışmamızda, total hareketler, gruplar arasında karşılaştırıldığında, ziprasidon 1mg/kg grubu ile ziprasidon 10mg/kg grubu arasında total hareketler açısından anlamlı bir farklılık gözlenmiştir. Ziprasidon 10mg/kg grubunda total hareketler ziprasidon 1mg/kg grubuna göre anlamlı ölçüde azalmıştır. Benzer şekilde total hareketler ziprasidon 10mg/kg grubunda, amfetamin grubuna göre anlamlı ölçüde azalmıştır. Nimodipin, total hareketlerde, kontrol grubu ve amfetamin grubuna göre anlamlı bir değişiklik yapmamıştır. Ancak ziprasidon 10mg/kg grubuna nimodipin eklendiğinde, ziprasidonun 10mg/kg grubunun total hareketlerdeki azaltıcı etkisini ortadan kaldırmıştır.

Çalışmamızda, horizontal hareketler, gruplar arasında karşılaştırıldığında, horizontal hareketlerin, ziprasidon 10mg/kg grubunda, amfetamin ve ziprasidon 1 mg/kg grubuna göre anlamlı ölçüde azaldığı gözlenmiştir. Nimodipin, kontrol grubu ve amfetamin grubu ile kıyaslandığında, horizontal hareketlerde anlamlı bir değişiklik yapmamıştır. Nimodipin, ziprasidon 10mg/kg grubu ile birlikte verildiğinde ziprasidon 10mg/kg dozunda görülen horizontal hareketlerde azalma eğilimini ortadan kaldırdığı gözlenmiştir.

Çalışmamızda, mesafe değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, ziprasidon 1mg/kg grubunda mesafe değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde arttığı görülmüştür ancak ziprasidon 10mg/kg grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ziprasidon 10mg/kg grubu, amfetamin grubu ile karşılaştırıldığında ise mesafe değerlerinin ziprasidon 10mg/kg dozunda azaldığı gözlenmiştir. Ziprasidon 1mg/kg grubu ve ziprasidon 10mg/kg grubu arasında ise mesafe değerleri, ziprasidon 1mg/kg grubunda ziprasidon 10mg/kg grubuna göre anlamlı ölçüde artmış olduğu saptanmıştır. Nimodipin, mesafe değerlerinde süre ile bağımlı değişiklikler yapmıştır. 0., 30. ve 60. dakikalarda nimodipin grubunda mesafe değerleri amfetamin grubuna göre anlamlı ölçüde az iken daha sonraki dakikalarda anlamlı farklılık görülmemiştir. Nimodipin tek başına verildiğinde, 0. ve 30. dakikalarda mesafe değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde azalttığı gözlenmiş ancak, 90. dakikadan sonra kontrol grubuna göre anlamlı

ölçüde artırdığı saptanmıştır. Ancak Ziprasidon 10mg/kg grubuna nimodipin eklendiğinde, ziprasidonun mesafe değerlerini azaltıcı etkisini ortadan kaldırmıştır.

Lokomotor aktivite testinin sonuçları incelendiğinde, bu sonuçlar, ziprasidonun dopamin reseptörleri ve dopaminerjik sistemler üzerindeki etkisinde kalsiyum kanallarının da rol oynayabileceğine ve kalsiyum kanal blokörlerinin rolünün ziprasidonun dopaminerjik sistemlerdeki etkisini ortadan kaldıran özellikte olabileceğine işaret etmektedir.

Geçmiş çalışmalarda, dopamin ve kalsiyum sinerjizmasının, psikoz tedavisi için yararlı olup olmadığı konusu incelenmiştir. Klinik çalışmalar, L-tipi kalsiyum kanal blokajı ile D₂ reseptör blokajının kronik şizofreni ve negatif şizofrenik bulguların tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir. Bunlara ilave olarak şizofren hastaların psikotik atak dönemlerinde serum kalsiyum seviyelerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. DiLullo ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, nimodipinin tek başına verildiğinde, amfetamin ile indüklenmiş lokomotor aktivitede bir azalma yapmadığı gözlenmiştir. DiLullo ve arkadaşları, nimodipinin 10mg/kg dozunu sıçanlara uygulamışlardır. Aynı çalışmada nimodipinin haloperidol ile kombine edildiğinde amfetamin ile indüklenmiş lokomotor aktivitede azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (45). Biz ise çalışmamızda, nimodipini 0,5mg/kg dozunda sıçanlara uyguladık ve nimodipinin tek başına verildiğinde lokomotor hareketlerde değişiklik yapmadığını gözlemledik. Bizim çalışmamız ile DiLullo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçları, nimodipinin amfetaminle indüklenmiş lokomotor aktivite testi sonuçları açısından uyumludur. Ancak, nimodipinin uygulanan dozu açısından farklılık göstermektedir. Bizim çalışmamızda, nimodipin, ziprasidon ile kombine edildiğinde stereotipik hareketlerde kontrol ve amfetamin grubuna göre bir artış gözlenmiştir. Bu sonuç, DiLullo ve arkadaşlarının nimodipin ve haloperidol kombinasyonu ile gözledikleri sonuç ile uyumlu değildir. Ancak, haloperidol güçlü bir D₂ reseptör antagonistidir. Ziprasidon ise daha zayıf bir D₂ reseptör antagonistidir.

Czyrak ve arkadaşlarının bir çalışmasında, nifedipin, nimodipin ve diltizem gibi kalsiyum kanal blokörlerinin lokomotor aktivite üzerindeki etkileri araştırılmış ve nimodipin ve nifedipinin lokomotor aktivitede azalmaya yol açtığı bildirilmiştir. Czyrak ve arkadaşları, nimodipini, sıçanlara 4 gün boyunca 10mg/kg dozunda oral

yoldan uygulamışlar ve lokomotor aktiviteyi 30 dakika boyunca kaydetmişlerdir (39). Biz ise çalışmamızda nimodipini farelere, tek doz olarak 0,5mg/kg dozunda ve intraperitoneal yolla verdik. Bizim bulgularımız ile bu çalışmanın sonuçları arasında farklılık vardır. Bunun nedeni, nimodipinin uygulanan dozu, süresi, uygulandığı hayvan türü ve lokomotor aktivitenin kayıt süresinin farklılık göstermesi olabilir.

Biala ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, kalsiyum kanal blokörlerinden nimodipin, verapamil ve diltiazemin, nikotin, morfin ve MK-801 maddesince oluşturulan lokomotor etkilerdeki rolünü araştırmışlardır. Biala ve arkadaşları farelere nimodipini 20mg/kg dozunda ve intraperitoneal yolla vermişler ve nimodipinin, MK-801'in meydana getirdiği lokomotor aktivite artışını azalttığını rapor etmişlerdir (46). Biz ise çalışmamızda nimodipini 0,5mg/kg dozunda farelere intraperitoneal yolla uyguladık ve amfetaminle indüklenmiş lokomotor aktivite testini kullandık. Bizim sonuçlarımızla bu sonuçlar arasında farklılık görülmektedir. Nimodipinin uygulanan dozunun ve lokomotor aktivite artışı oluşturmak için kullanılan maddenin farklı olması bunun nedeni olabilir.

Pileblad ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, nimodipinin parjilin ile indüklenmiş lokomotor aktiviteyi azalttığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada araştırmacılar, nimodipini 50mg/kg dozunda ve subkutan olarak farelere uygulamışlar ve lokomotor aktiviteyi indüklemek için parjilin kullanmışlardır (47). Biz ise çalışmamızda nimodipini 0,5mg/kg dozunda farelere intraperitoneal yolla uyguladık ve amfetaminle indüklenmiş lokomotor aktivite testini kullandık. Her ne kadar nimodipinin uygulanan dozu, ve lokomotor aktivite artışı oluşturmak için kullanılan madde farklılık gösterse de bizim çalışmamızın sonuçları, nimodipinin vertikal hareketlerde yaptığı azalma dışında Pileblad ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma sonuçları ile uyumlu değildir.

Tek başına ziprasidon, nimodipin ve ikisinin kombinasyonun etkilerini, amfetaminle indüklenmiş lokomotor aktivite testi kullanarak farelerde değerlendirdik. Nimodipin, tek başına verildiğinde, vertikal hareketlerde yaptığı azalma dışında lokomotor aktivitede herhangi bir değişiklik yapmadığı, ziprasidon 10mg/kg dozunun kontrol grubu ve amfetamin grubu ile kıyaslandığında lokomotor hareketlerde değişme olmadığı gözlemlendi. Kombine kullanımda; nimodipin,

ziprasidonun 10mg/kg dozu Nimodipinin, ziprasidon 10mg/kg dozunun lokomotor hareketler üzerinde gösterdiği etkileri ortadan kaldırdığı gözlenmiştir.

Dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörleri, kan beyin bariyerini geçerek merkezi sinir sisteminde yüksek konsantrasyonlara ulaşabildiği ve bu bileşiklerin emosyonel süreçlerle sıkı bir ilişki içinde olduğu ileri sürülmüştür. Dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörlerinin beyinde asetilkolin, serotonin, dopamin ve noradrenalin salıverilmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. (41). Ayrıca bu ilaçların sıçan beyinde serotonerjik sistemleri aktive edebildikleri bildirilmiştir (48). Nimodipinin, beyinde serotonin metabolizması üzerindeki etkisinin serotonerjik iletimi aktive etmek yönünde olduğu ve bu etkinin 5-HT_{1A} reseptör aracılı süreçleri bloke etmek suretiyle gerçekleştirdiği rapor edilmiştir (28). Aynı zamanda 5-HT_{1A} reseptör aktivasyonunun da kalsiyum kanallarından kalsiyum akışını azalttığı bildirilmiştir (41). Dolayısıyla kalsiyum kanalları ve nörotransmitter sistemleri arasında karşılıklı bir etkileşmeden söz edilebilir. Ziprasidon, D₂ reseptörlerini bloke etmenin yanı sıra 5-HT_{2A}, 2C, 1D reseptörleri üzerinde antagonist ve 5-HT_{1A} reseptörleri üzerinde de agonistik etkiye sahiptir. Merkezi sinir sistemindeki bu karmaşık etkileşmeler, nimodipinin, ziprasidonun lokomotor hareketler üzerine olan etkilerinde yaptığı değişikliklerde rol oynayabilir.

Bir dopamin reseptör agonisti olan apomorfin, tırmanma davranışına yol açmaktadır. Tırmanma davranışının, striatumdaki dopamin reseptörlerinin uyarılmasıyla oluştuğu bilinmektedir (33). Tırmanma davranışında, hem D₁ hem de D₂ reseptörlerinin aktive olması gereklidir. Ancak yeni antipsikotik ilaçların tırmanma davranışı üzerindeki etkilerini D₂ reseptörleri üzerinden gösterdikleri ileri sürülmektedir (49).

Çalışmamızda, farelerde apomorfinle uyarılan tırmanma davranışı testi kullanılarak, ziprasidonun 1mg/kg ve 10mg/kg dozları ve nimodipin 0,5mg/kg dozu tek başına da uygulanmıştır. Bunun yanında ziprasidon ve nimodipin kombinasyonunun da etkileri de araştırılmıştır.

Ziprasidonun 1mg/kg ve 10mg/kg dozları tırmanma sürelerini, tek başına apomorfin uygulanan grup ve kontrol+apomorfin grubu ile kıyaslandığında, tırmanma süreleri anlamlı ölçüde azalmıştı. Nimodipin 0,5mg/kg dozu tek başına uygulandığında, nimodipin grubu ile apomorfin uygulanan grup ve kontrol grubu

arasında tırmanma süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Ziprasidon 10mg/kg dozu, nimodipinin 0,5mg/kg dozuyla kombine edilerek verildiğinde ise ziprasidon 10mg/kg+nimodipin grubu ile apomorfine uygulanan grup ve kontrol+apomorfine grubu arasında tırmanma süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Nimodipin, ziprasidon 10mg/kg grubu ile kombine edildiğinde, ziprasidon 10mg/kg dozunun apomorfinle indüklenmiş tırmanma davranışında yaptığı azaltıcı etkiyi ortadan kaldırmıştır. Bu durum, ziprasidonun dopamin düzeylerini azaltıcı etkisinin kalsiyum kanalları aracılığıyla gerçekleşme olasılığını düşündürmektedir.

Czyrak ve arkadaşlarının bir çalışmasında, nimodipin, nifedipin ve nitrendipinin, apomorfine ile oluşturulan hipotermi testi üzerindeki etkileri incelenmiştir ve nimodipin ve nitrendipin ve nifedipinin, apomorfinin indüklediği hipotermiyi anlamlı ölçüde azalttıkları saptanmıştır. Bu çalışmada araştırmacılar, nimodipinin 5mg/kg ve 20 mg/kg dozlarını farelere oral yolla uygulamışlardır (38). Bizim çalışmamızda ise nimodipinin apomorfinle indüklenen tırmanma davranışında bir değişiklik yapmadığı gözlenmiştir. Bu çalışmanın ve bizim yaptığımız çalışmanın kullandığı deney metodu, kullanılan nimodipin dozu farklı olmakla birlikte sonuçları açısından birbiri ile uyumlu değildir.

Striatal dopamin reseptörlerinin, haloperidol ve benzeri nöroleptiklerle bloke edilmesinin, rodentlerde katalepsi davranışının ortaya çıkmasına yol açabileceğine işaret edilmiştir. Haloperidol ile oluşturulan katalepsi davranışının, hem ilaçların santral dopaminerjik transmisyonu üzerindeki etkilerinin hem de ekstrapiramidal yan etkileri oluşturmalarının değerlendirilmesi için faydalı bir metod olduğu gösterilmiştir (44), (50).

Çalışmamızda, 1. saatte ölçülen katalepsi süreleri ortalamaları açısından gruplar arasında ileri düzeyde önemli farklılık bulundu. İkinci ve üçüncü saatte ölçülen katalepsi sürelerinin ortalamaları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamadı. 1. saatte ölçülen katalepsi süreleri açısından, ziprasidon 1mg/kg ve 10mg/kg grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Ancak, 1. saatte ölçülen katalepsi süreleri, ziprasidonun 1mg/kg dozunda, kontrol grubu hariç diğer tüm gruplara göre anlamlı ölçüde azalmış olarak bulundu. Nimodipinin, tek başına verildiğinde kontrol grubuna göre katalepsi

sürelerini değiştirmediği gözlendi. Ayrıca, nimodipinin, ziprasidon 10mg/kg dozuyla kombine edildiğinde, ziprasidon 10mg/kg dozunun katalepsi süreleri üzerindeki etkisinde bir değişiklik yapmadiğı saptandı. Çalışmamızda, ziprasidonun 1mg/kg dozuyla nimodipini kombine ederek verdiğimiz bir deney grubu bulunmamaktadır. Ziprasidonun, haloperidol ile oluşturulmuş katalepsi davranışı üzerindeki etkilerinde kalsiyum kanallarının rolünün anlaşılabilmesi açısından ziprasidon 1mg/kg dozuyla nimodipini kombine edilerek uygulandığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kolinerjik, serotonerjik, histaminerjik, anjiyotensinerjik ve glutamerjik sistemlerin dopaminerjik transmisyonu dolayısıyla nöroleptik katalepsiye etkiledikleri bildirilmiştir. Ayrıca, eldeki çok sayıdaki kanıtlar, nöronal voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının deney hayvanları ve insanlarda dopaminerjik transmisyonun modülasyonunda rol oynadığına dikkat çekmektedir (50).

Biala ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, nimodipinin, haloperidol ile indüklenmiş katalepsi davranışını arttırdiğı bildirilmiştir. Biala ve arkadaşları bu sonucu, dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörlerinin dopamin nörotransmisyonunda yaptığı değişiklikler ile ilişkilendirmişlerdir. Bu çalışmada araştırmacılar, nimodipinin, 20mg/kg dozunu sıçanlara intraperitoneal olarak uygulamışlardır (51). Bizim çalışmamız ile Biala ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, hem nimodipinin dozu ve uygulandığı hayvan türü hem de sonuçları açısından farklıdır. Biz çalışmamızda, nimodipinin 0,5mg/kg dozunu farelere intraperitoneal olarak uyguladık.

Futuro-Neto ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, nimodipinin haloperidol ile indüklenmiş katalepsi davranışını potansiyalize ettiğini bulmuşlardır. Bu çalışmalarında araştırmacılar, nimodipinin 3mg/kg, 10mg/kg ve 30mg/kg dozlarını farelere uygulamışlardır (50). Bizim çalışmamız ile Futuro-Neto ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, hem nimodipinin dozu hem de sonuçları açısından farklıdır.

Prefrontal kortekste dopamin artışının, antidepresanların etki mekanizmasında rol oynadığı ileri sürülmüştür. Antidepresan ilaçların, farklı farmakolojik sınıflarda yer almalarına karşın, farklı mekanizmalarla, prefrontal kortekste ekstraselüler dopamin miktarını arttırdıkları ama nükleus akkümbeşte dopamin miktarını arttırmadıkları rapor edilmiştir. Noradrenalin ve/veya serotonin geri alımını inhibe

eden trisiklik antidepresan ilaçlar ve fluoksetin, 5-HT_{1A} reseptörlerini uyaran buspiron, prefrontal kortekste dopamin miktarını arttırmaktadır (13).

Atipik antipsikotik ilaçların, güçlü 5-HT_{2A} ve daha zayıf D₂ reseptör antagonisti olmaları, atipik antipsikotik ilaçlara, tipik antipsikotik ilaçlara göre bazı üstünlükler sağlamaktadır. Bu reseptör profili, atipik antipsikotik ilaçların, daha az oranda ekstrapiramidal yan etkilere yol açmasına, bilişsel bozulmaları, depresyon ve negatif semptomları daha etkin şekilde tedavi edebilmelerine olanak tanımaktadır.

Klozapin, ketiyapin, olanzapin, risperidon ve ziprasidon gibi atipik antipsikotik ilaçların, ekstraselüler dopamin seviyelerini, prefrontal korteks gibi mezokortikal dopamin bölgelerinde, nükleus akkübens gibi mezolimbik alanlara oranla daha fazla arttırdıkları bildirilmiştir. Bu duruma, atipik antipsikotik ilaçların, güçlü 5-HT_{2A} ve daha zayıf D₂ reseptör antagonisti özelliğinin aracılık ettiği ileri sürülmüş ve 5-HT_{1A} reseptörlerinin de rol oynadığı gösterilmiştir. Bir 5-HT_{1A} reseptör antagonisti olan WAY 100635 maddesinin, atipik antipsikotik ilaçlar tarafından prefrontal kortekste dopamin arttırılmasını inhibe ettiği bulunmuştur (11).

Kalsiyum kanal blokörleri, afektif bozukluklar, şizofreni ve tardif diskinezi gibi çeşitli nöropsikiyatrik rahatsızlıkların tedavisinde kullanılmışlardır. Çalışmalar, kalsiyum kanal blokörlerinin, psikotropik etkilerini oluştururken, merkezi sinir sistemi üzerinde santral kan akımını arttırmak suretiyle direkt bir etkileri olduğunu ileri sürmüştür. Yapılan çalışmalar, kalsiyum kanal blokörlerinin, sadece aminoasit nörotransmitter sistemlerini etkilemeyip aynı zamanda dopamin ve serotonin gibi monoaminerjik sistemleri de etkilediğine işaret etmiştir (52).

Çalışmamızda, kontrol grubu ile kıyaslandığında, ziprasidonun, tek başına uygulandığında, prefrontal kortekste dopamin düzeyini istatistiksel olarak anlamlı ölçüde arttırmadığı gözlenmiştir. Bu durum, ziprasidonun, çalışmamızda uyguladığımız üç farklı dozu olan 1mg/kg, 2,5mg/kg ve 5mg/kg dozlarının üçü için de söz konusudur. Bu sonuçlar, Li ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmanın sonuçları ile uyumlu değildir. Li ve arkadaşları, yaptıkları çalışmalarında, ziprasidonun prefrontal kortekste dopamin salıverilmesini arttırdıklarını bulmuşlardır (11). Bizim çalışmamızda, ziprasidonun 1mg/kg, 2,5mg/kg ve 5mg/kg dozları kullanılmıştır. Dopamin ölçümü için sıçanların prefrontal korteksleri çıkarılmış ve çıkarılan doku örnekleri homojenize edildikten sonra dopamin miktarları HPLC ile ölçülmüştür. Li

ve arkadaşları ise ziprasidonun, 0,1mg/kg, 0,3mg/kg, 1mg/kg ve 3 mg/kg dozlarını subkutan yolla uygulamışlar ve 0,1mg/kg, 0,3mg/kg, 1mg/kg dozlarında prefrontal kortekste dopamin miktarını anlamlı ölçüde arttırdıklarını bulmuşlardır. (11).

Westerink ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçları da bizim çalışmamızla uyumlu değildir. Westerink ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada ziprasidonun 10nmol/kg, 100nmol/kg ve 1000nmol/kg dozlarında subkutan yolla uygulamışlar ve prefrontal kortekste dopamin miktarını arttırdığını bulmuşlardır (12).

Rollema ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçları da bizim çalışmamızla uyumlu değildir. Rollema ve arkadaşları, ziprasidonun 0,3mg/kg, 1mg/kg, 3,2mg/kg, 10mg/kg ve 32mg/kg dozlarını oral yolla uygulamışlar ve tüm dozlarda prefrontal kortekste ekstraselüler dopamin miktarını arttırdıklarını bulmuşlardır. (10).

Yukarıda sonuçları verilen üç çalışmada da prefrontal kortekste dopamin ölçümü için numuneler, mikrodializ yöntemiyle toplanmıştır. Bizim çalışmamızda ise prefrontal korteks çıkarılmış ve dopamin miktarı dokuda ölçülmüştür. Sonuçların farklı olması bu nedenden kaynaklanabilir.

Çalışmamızda, ziprasidonun 1mg/kg ve 2,5mg/kg dozlarını nimodipinin 0,5mg/kg dozu ile kombine ederek uyguladığımızda, ziprasidon 2,5mg/kg+ nimodipin grubunun prefrontal kortekste dopamin miktarını, kontrol grubu, ziprasidonun 1mg/kg, 2,5mg/kg, 5mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak ileri düzeyde arttırdığı bulunmuştur. Prefrontal kortekste dopamin miktarını artırma üzerinde ziprasidon ve nimodipinin sinerjistik etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Bu etki ziprasidonun düşük dozunda gözlenmemiştir.

Ziprasidon 2,5mg/kg+nimodipin grubu, ziprasidon 1mg/kg+nimodipin grubu ile kıyaslandığında ise prefrontal kortekste dopamin miktarının ziprasidon 2,5mg/kg grubunda anlamlı ölçüde artırdığı bulunmuştur. Nimodipin, tek başına 0,5mg/kg dozunda uygulandığında, prefrontal kortekste dopamin miktarını, kontrol grubu, ziprasidonun 1mg/kg, 2,5mg/kg, 5mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde arttırdığı saptanmıştır. Gaggi ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada, nimodipin ve diğer bazı dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörlerinin, değişik beyin bölgelerindeki dopamin ve dopamin metabolitleri üzerine olan etkilerini incelemişlerdir. Gaggi ve arkadaşları, bu çalışmalarında, nimodipinin, beyin kökü, hipokampus, striatum, talamus, orta beyin ve fronto-paryetal kortekste dopamin

düzyini değiştirmediğini bulmuşlardır. Araştırmacılar, bu çalışmalarında nimodipinin 0,05mmol/kg ve 0,10mmol/kg dozlarını intraperitoneal yolla, tek doz olarak uygulamışlar ve bu uygulamadan 3 saat sonra sıçanları dekapite ettikten sonra ilgili beyin bölgelerini çıkararak uygun koşullarda saklamışlar ve dopamin miktarını dokuda HPLC ile ölçmüşlerdir (53). Bizim alışmamızda ise nimodipin, sıçanlara, 0,5mg/kg tek doz olarak intraperitoneal yolla uygulanmış ve bu uygulamadan 4 saat sonra sıçanlar dekapite edildikten sonra prefrontal korteksleri çıkarılmış ve uygun koşullarda saklanarak dopamin miktarı dokuda HPLC ile ölçülmüştür.

Gaggi ve arkadaşları, yaptıkları başka bir çalışmada, nimodipin, nifedipin ve nisoldipinin ve morfinin, değişik beyin bölgelerindeki dopamin miktarı üzerine olan etkilerini araştırmışlar ve nimodipinin, beyin kökü, hipokampus, striatum, talamus, orta beyin ve fronto-paryetel kortekste dopamin düzeyini değiştirmediğini bulmuşlardır. Araştırmacılar, bu çalışmalarında nimodipinin 31mg/kg dozunu intraperitoneal yolla tek doz olarak uygulamışlar ve bu uygulamadan 3 saat sonra sıçanları dekapite ettikten sonra ilgili beyin bölgelerini çıkararak uygun koşullarda saklamışlar ve dopamin miktarını dokuda HPLC ile ölçmüşlerdir (54).

Gaggi ve arkadaşları bir diğer çalışmalarında, nimodipinin, beyin kökü ve hipokampus ve striatumda, talamus ve orta beyinde ve fronto-paryetel kortekste dopamin düzeyini değiştirmediğini ancak dopamin metaboliti olan dihidroksi fenil asetik asit (DOPAC) seviyelerinde azalmaya yol açtığını dolayısıyla DOPAC / Dopamin oranında bir azalmaya yol açtığını bildirmışlerdir. Bu çalışmada, araştırmacılar, nimodipinin 2,5mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg ve 40 mg/kg dozlarını intraperitoneal olarak sıçanlara tek seferde ve 5gün boyunca olmak üzere iki farklı yöntemle uygulamışlardır. Sıçanları dekapite ettikten sonra hipotalamus, hipokampus, striatum, beyin kökünü çıkararak uygun koşullarda saklamışlar ve dopamin miktarını dokuda HPLC ile ölçmüşlerdir (55). Bizim çalışmamız ile Gaggi ve arkadaşlarının yaptığı bu üç çalışma nimodipinin uygulama dozları ve dopaminin ölçüldüğü beyin bölgesi açısından farklılık göstermektedir.

Viveros ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada, nimodipin ve nifedipinin, striatumda, dopamin ve DOPAC düzeyleri üzerine etkilerini incelemişlerdir. Viveros ve arkadaşları, bu çalışmalarında, nimodipinin, striatumda dopamin seviyelerini arttırdığını bulmuşlardır. Bu alışmalarında Viveros ve arkadaşları, nimodipini,

sıçanlara 5mg/kg/12 saat ve 2,5mg/kg/12 saat dozunda tekrarlı şekilde 9 kez intraperitoneal yolla vermişler ve sıçanları dekapitize ettikten sonra striatumlarını çıkararak uygun koşullarda saklamışlar ve dopamin miktarını dokuda HPLC ile ölçmüşlerdir (29). Biz ise çalışmamızda nimodipini farklı doz ve sürede uyguladık.

Fadda ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, nimodipin ve flunarizin, nükleus kaudatusta, dopamin düzeyleri üzerine etkilerini incelemişlerdir. Fadda ve arkadaşları, bu çalışmalarında nimodipinin, nükleus kaudatusta dopamin düzeyini değiştirmedini göstermişlerdir. Araştırmacılar, bu çalışmalarında, nimodipinin 4mg/kg-20mg/kg doz aralığında olan dozlarını kullanmışlar ve nimodipini sıçanlara intraperitoneal yolla vermişlerdir. Sıçanları dekapite ettikten sonra nükleus kaudatuslarını çıkararak uygun koşullarda saklamışlar ve dopamin miktarını dokuda HPLC ile ölçmüşlerdir (56). Bu çalışma, bizim çalışmamızdan nimodipinin uygulama dozu ve dopaminin ölçüldüğü beyin bölgesi açısından farklılık göstermektedir.

Bu çalışmamızda, atipik antipsikotik bir ilaç olan ziprasidonun, sıçanlarda oluşturulan deneysel anksiyete, depresyon ve şizofreni modelleri üzerindeki etkileri incelenmiş ve bu etkilerin, dihidropiridin türevi bir kalsiyum kanal blokörü olan nimodipin ile ne şekilde etkileştiği araştırılmıştır. Ayrıca, ziprasidonun sıçan beyinlerinde prefrontal kortekste dopamin düzeyleri üzerine olan etkileri ve yine bu etkilerin nimodipinle nasıl modüle olduğu da incelenmiştir.

Bu çalışmamızın öncelikli bulgusu, ziprasidonun sıçanlarda deneysel depresyon oluşturmak için kullanılan zorlu yüzdürme testinde, 1mg/kg dozunda, antidepresan benzeri etkili olduğu gözlenmiştir. Yaptığımız literatür taramasında, ziprasidonun antidepresan benzeri etkili olup olmadığını hayvan çalışmalarıyla değerlendiren bir araştırmaya rastlayamadık. Bizim bilgimize göre bu çalışmamız, ziprasidonun antidepresan benzeri etkisini hayvanlar üzerinde deneyen ilk araştırmadır.

Ziprasidonun gözlenen antidepresan etkisinin doz bağımlı olmadığı gözlenmiştir. Ziprasidonun bu etkisi, 1mg/kg dozunda gözlenmiş ancak 2,5mg/kg ve 5mg/kg dozlarında gözlenmemiştir. Bu durum, ziprasidonun antidepresan etkisinin, bifazik etki şeklinde olabileceğini düşündürmektedir.

Nimodipin tek başına verildiğinde kontrol grubuna göre antidepresan benzeri etkisi gözlenmemiştir. Nimodipin, ziprasidon 1mg/kg grubuna eklendiğinde bu grubun antidepresan benzeri etkisinde bir değişiklik yapmamıştır. Ancak, nimodipin, antidepresan benzeri etkisi gözlenmemiş olan ziprasidon 2,5mg/kg dozuyla beraber verildiğinde antidepresan benzeri etki gözlenmiştir. Bu durum, nimodipinin ziprasidonun antidepresan etkisini potansiyalize ettiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, ziprasidonun, sıçanlarda deneysel anksiyete oluşturmak için kullanılan yükseltmiş artı labirent testinde anksiyolitik etkili olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda, ziprasidonun anksiyolitik etkisi, 5mg/kg dozunda gözlenmiş olup 1mg/kg ve 2,5mg/kg dozlarında gözlenmemiştir. Bu durum, ziprasidonun düşük dozlarda anksiyolitik benzeri etkisinin olmadığına işaret etmektedir. Yaptığımız literatür taramasında, ziprasidonun anksiyolitik etkili olup olmadığını hayvan çalışmalarıyla değerlendiren bir araştırmaya rastlayamadık. Bizim bilgimize göre bu çalışmamız, ziprasidonun anksiyolitik etkisini hayvanlar üzerinde deneyen ilk araştırmadır.

Çalışmamızda, nimodipinin, tek başına uygulandığında, anksiyolitik etkili olduğu gözlenmiştir. Nimodipin, ziprasidon 1mg/kg ve ziprasidon 2,5mg/kg dozlarıyla kombine edilerek verildiğinde, anksiyolitik etki göstermeyen bu doz gruplarının etkisinde bir değişiklik yapmamıştır. Ancak, tek başına nimodipin uygulamasıyla gözlenen anksiyolitik etki, nimodipin ziprasidonla kombine edilerek verildiğinde ise ortadan kalkmıştır. Bu durum, nimodipin ve ziprasidonun nörotransmitter seviyesinde etkileşme ihtimalini düşündürmektedir. Ziprasidonun anksiyolitik etkisinde kalsiyum kanallarının rolü olup olmadığını araştırmak için nimodipini, ziprasidonun farklı dozlarıyla kombine ederek uygulayan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, sıçanlarda deneysel şizofreni oluşturmak için amfetaminle indüklenmiş lokomotor aktivite testi, apomorfinle indüklenmiş tırmanma davranışı ve haloperidol ile indüklenmiş katalepsi davranışı modelleri kullanılmıştır. Amfetaminle oluşturulmuş lokomotor aktivite stereotipik, ambulatuvar, vertikal, total ,horizontal hareketler ve mesafe değerleri hesaplanmıştır. Nimodipinin tek başına verildiğinde, vertikal hareketlerde yaptığı azalma dışında lokomotor aktivitede bir değişiklik yapmadığı gözlenmiştir. Ancak Ziprasidon 10mg/kg grubuna nimodipin

eklendiğinde, nimodipin, ziprasidon 10mg/kg dozunun lokomotor aktivite üzerindeki azaltıcı etkisini ortadan kaldırmış ve tersine çevirmiştir. Bu sonuçlar, ziprasidonun dopamin reseptörleri ve dopaminerjik sistemler üzerindeki etkisinde kalsiyum kanallarının da rol oynayabileceğine ve kalsiyum kanal blokörlerinin bu rolünün ziprasidonun dopaminerjik sistemlerdeki etkisini ortadan kaldıran özellikte olabileceğine işaret etmektedir .

Çalışmamızda, farelerde apomorfinle uyarılan tırmanma davranışı testinde, Nimodipin tek başına uygulandığında, tırmanma sürelerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Nimodipin, ziprasidon 10mg/kg grubu ile kombine edildiğinde, ziprasidon 10mg/kg dozunun apomorfinle indüklenmiş tırmanma davranışında yaptığı azaltıcı etkiyi ortadan kaldırmıştır. Bu durum, ziprasidonun dopamin düzeylerini azaltıcı etkisinin kalsiyum kanalları aracılığıyla gerçekleşme olasılığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda, haloperidol ile indüklenen katalepsi testinde, 1. saatte ölçülen katalepsi süreleri ortalamaları açısından gruplar arasında ileri düzeyde önemli farklılık bulunmuştur. İkinci ve üçüncü saatte ölçülen katalepsi sürelerinin ortalamaları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. 1. saatte ölçülen katalepsi süreleri açısından, 1. saatte ölçülen katalepsi süreleri, ziprasidonun 1mg/kg dozunda, kontrol grubu hariç diğer tüm gruplara göre anlamlı ölçüde azalmış olarak bulunmuştur. Nimodipinin, tek başına verildiğinde kontrol grubuna göre katalepsi sürelerini değiştirmedeği gözlenmiştir. Ayrıca, nimodipinin, ziprasidon 10mg/kg dozuyla kombine edildiğinde, ziprasidon 10mg/kg dozunun katalepsi süreleri üzerindeki etkisinde bir değişiklik yapmadığı saptanmıştır. Çalışmamızda, ziprasidonun 1mg/kg dozuyla nimodipini kombine ederek verdiğimiz bir deney grubu bulunmamaktadır. Ziprasidonun, haloperidol ile oluşturulmuş katalepsi davranışı üzerindeki etkilerinde kalsiyum kanallarının rolünün anlaşılabilmesi açısından ziprasidon 1mg/kg dozuyla nimodipini kombine edilerek uygulandığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, ziprasidonun, tek başına uygulandığında, prefrontal kortekste dopamin düzeyini istatistiksel olarak anlamlı ölçüde arttırmadığı gözlenmiştir. Bu durum, ziprasidonun, çalışmamızda uyguladığımız üç farklı dozu olan 1mg/kg, 2,5mg/kg ve 5mg/kg dozlarının üçü için de söz konusudur. Ziprasidonun 1mg/kg ve

2,5mg/kg dozlarını nimodipinin ile kombine ederek uyguladığımızda, ziprasidon 2,5mg/kg+nimodipin grubunun prefrontal kortekste dopamin miktarını, kontrol grubu, ziprasidonun 1mg/kg, 2,5mg/kg, 5mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak ileri düzeyde arttırdığı bulunmuştur.. Nimodipin, tek başına uygulandığında, prefrontal kortekste dopamin miktarını, kontrol grubu, ziprasidonun 1mg/kg, 2,5mg/kg, 5mg/kg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde arttırdığı saptanmıştır. Prefrontal kortekste dopamin miktarını artırma üzerinde ziprasidon ve nimodipinin sinerjistik etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Bu etki ziprasidonun düşük dozunda gözlenmemiştir. Zira, ziprasidon 2,5mg/kg+nimodipin grubu, ziprasidon 1mg/kg+nimodipin grubu ile kıyaslandığında ziprasidon 2,5mg/kg+nimodipin grubunun prefrontal kortekste dopamin miktarını ziprasidon 1mg/kg+nimodipin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde arttırdığı bulunmuştur.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu sonuçların ışığında, atipik antipsikotik bir ilaç olan ziprasidonun, esas kullanım endikasyonu olan şizofreni dışında depresyon ve anksiyete gibi diğer psikiyatrik hastalıklarda da kullanım alanı bulabileceğini düşünmekteyiz. Özellikle tedaviye dirençli depresyon ve anksiyete gibi klinisyenlerin zorlandığı durumlarda ziprasidon yeni bir seçenek olarak umut vermektedir.

Nimodipin, ziprasidonla kombine edildiğinde onun antidepresan etkisini ve dopamin düzeyi üzerindeki etkilerini artırması, nimodipinin mizaç bozukluklarında destek tedavi olarak faydalı olabileceğine dair olan bulgulara bir katkı sağlamaktadır.

Ziprasidonun antidepresan ve anksiyolitik etkilerini, farklı dozlarla araştıran ve antidepresan ve anksiyolitik ilaçlarla kombine ederek ve/veya kıyaslayarak yapılan ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Baca E, Azanza JR. Ziprasidone: from pharmacology to the clinical practice. One year of experience. *Actas Esp Psiquiatr.* 2005; 33(5): 311-324.
2. Shelton RC, Papakostas GI. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics for treatment-resistant major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2008; 117(4):253-59.
3. Porter JH, Prus AJ. Discriminative stimulus properties of atypical and typical antipsychotic drugs: a review of preclinical studies. *Psychopharmacology (Berl).* 2009; 203(2):279-94.
4. Furtado VA, Srihari V. Atypical antipsychotics for people with both schizophrenia and depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 23;(1):CD005377.
5. Brooke NS, Wiersgalla M, Salzman C. Atypical uses of atypical antipsychotics. *Harv Rev Psychiatry.* 2005; 13(6):317-39.
6. Nemeroff CB. Use of atypical antipsychotics in refractory depression and anxiety. *J Clin Psychiatry.* 2005; 66 suppl. 8: 13-21.
7. Philips NS, Carpenter LL, Tyrka AR, Price LH. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics: a review of the current literature. *J Psychiatr Pract.* 2008; 14(1):34-44.
8. Blier P, Szabo ST. Potential mechanisms of action of atypical antipsychotic medications in treatment-resistant depression and anxiety. *J Clin Psychiatry.* 2005;66 suppl. 8:30-40.
9. Carson WH, Kitagawa H, Nemeroff CB. Drug development for anxiety disorders: new roles for atypical antipsychotics. *Psychopharmacol Bull.* 2004;38 suppl. 1:38-45.
10. Rollema H, Lu Y, Schmidt AW, Sprouse JS, Zorn SH. 5-HT(1A) receptor activation contributes to ziprasidone-induced dopamine release in the rat prefrontal cortex. *Biol Psychiatry.* 2000; 1;48(3):229-37.

11. Li Z, Ichikawa J, Meltzer HY. A comparison of the effects of loxapine with ziprasidone and thioridazine on the release of dopamine and acetylcholine in the prefrontal cortex and nucleus accumbens. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003; 167(3):315-23.
12. Westerink BH, Kawahara Y, De Boer P, Geels C, De Vries JB, Wikström HV, Van Kalker A, Van Vliet B, Kruse CG, Long SK. Antipsychotic drugs classified by their effects on the release of dopamine and noradrenaline in the prefrontal cortex and striatum. *Eur J Pharmacol*. 2001; 26;412(2): 127-38.
13. Tanda G, Bassareo V, Di Chiara G. Mianserin markedly and selectively increases extracellular dopamine in the prefrontal cortex as compared to the nucleus accumbens of the rat. *Psychopharmacology (Berl)*. 1996; 123(2):127-30
14. Goodnick PJ, The use of nimodipine in the treatment of mood disorders, *Bipolar Disord* 2000; 2: 165-173.
15. Yamawaki S. Intracellular calcium signaling systems in the pathophysiology of affective disorders. *Life Sciences*, 1998, Vol. 62, Nos. 17/18, pp. 1665-1670.
16. Pucilowski O. Psychopharmacological properties of calcium channel inhibitors. *Psychopharmacology (Berl)*. 1992; 109(1-2): 12-29.
17. Mogilnicka E, Czyrak A, Maj J. Dihydropyridine calcium channel antagonists reduce immobility in the mouse behavioral despair test; antidepressants facilitate nifedipine action. *European Journal of Pharmacology*. 1987; 138, 413-416.
18. Tazi A, Farh M, Hakkou F. Behavioral effects of a calcium channel antagonist: nifedipine. *Fundam Clin Pharmacol*. 1991; 5, 229-236.
19. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's Comprehensive textbook of psychiatry. 8. baskının çevirisi. Ankara:Güneş Kitabevi Ltd. Şti. ,2007.
20. Aan het Rot M, Mathew SJ, Charney DS. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *CMAJ*. 2009; 3; 180(3): 305-13.
21. Little A. Treatment-resistant depression. *Am Fam Physician*. 2009; 80(2): 167-172.

22. Quintin P, Thomas P. Efficacy of atypical antipsychotics in depressive syndromes. *Encephale*. 2004; 30(6):583-9.
23. Mathew SJ, Price RB, Charney DS. Recent advances in the neurobiology of anxiety disorders: implications for novel therapeutics. *Am J Med C Semin Med Genet*. 2008; 15; 148C (2): 89-98.
24. Kaplan ve Sadock, Klinik psikiyatri el kitabı, 1999, 2. Baskı
25. Stahl SM. Temel psikofarmakoloji nörobilimsel temeli ve pratik uygulamaları . 2.baskının çevirisi. İstanbul:Yelkovan Yayıncılık; 2003.
26. Miller RJ, Multiple Calcium Channels and Neuronal Function. *Science*. 1987; 2;235(4784):46-52.
27. Martin MI, Behavioral and Analgesic Effects Induced by Administration of Nifedipine and Nimodipine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*,1996, Vol. 55, No. 1, pp.93-98.
28. Gaggi R, Dall'olio R. Actions of nimodipine on the serotonergic systems of rat brain. *Gen. Pharmac*. 1997; Vol. 29, No. 3, pp. 415-419.
29. Viveros MP, Martin S. Effects of nimodipine and nifedipine upon behavior and regional brain monoamines in the rat. *Psychopharmacology*. 1996; 127: 123-132.
30. Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M. Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J Neurosci Methods*. 1985; 14(3): 149-67.
31. Porsolt RD, Anton G, Blavet N, Jalfre M. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *Eur J Pharmacol*.1978; 15, 47(4):379-91.
32. Gardell LR, Vanover KE, Pounds L. ACP-103, a 5-hydroxytryptamine 2A receptor inverse agonist, improves the antipsychotic efficacy and side-effect profile of haloperidol and risperidone in experimental models. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2007; Vol 322, No. 2, 862-870.

33. Akhtar M, Devi PU, Ali A. Antipsychotic-like profile of thioperamide, a selective H₃-receptor antagonist in mice. *Fundamental and Clinical Pharmacology* 20. 2006; 373-378.
34. Gaggi R, Roncada P, Gianni AM, Dall'olio R. Interaction between dihidropiridine calcium antagonists and morphine on the brain biogenic amines. *Gen. Pharmac.* 1994; Vol. 25, No. 5, pp. 923-929.
35. Huang M, Zhu L, Ichikawa J, Dai J, Meltzer HY. Effects of divalproex and atypical antipsychotic drugs on dopamine and acetylcholine efflux in rat hippocampus and prefrontal cortex. *Brain res.* 2006; Vol. 1099, issue 1, 44-55.
36. Buyukuysal RL. Protein S100B release from rat brain slices during and after ischemia: Comparison with lactate dehydrogenase leakage. *Neurochem Int.* 2005;47(8):580-8.
37. Clark J. 2007. High Performance Liquid Chromotography (Çevrimiçi).<http://www.chemguide.co.uk/analysis/chromotography/hplc.html>. 08.02.2010.
38. Czyrak A, Mogilnicka E, Maj J. Dihydropyridine calcium channel antagonists as antidepressant drugs in mice and rats. *Neuropharmacology.* 1989; Vol. 28, No. 3, pp. 229-233.
39. Czyrak A, Mogilnicka E, Siwanowicz J, Maj J. Some behavioral effects of repeated administration of calcium channel antagonists. *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* 1990; Vol. 35, pp. 557-560.
40. Bourin M, Chenu F. Augmentation effect of combination therapy of aripiprazole and antidepressants on forced swimming test in mice. *Psychopharmacology*; 2009, 206, 97-107.
41. El Ganouni S, Tazi A, Hakkou F. Potential serotonergic interactions with the anxiolytic-like effects of calcium channel antagonists. *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* 1998; Vol. 60, Issue. 2, pp. 365-369.
42. Matsumoto Y, Kataoka Y, Watanabe Y. Antianxiety actions of Ca⁺⁺ channel antagonists with Vogel-type conflict test in rats. *European Journal of Pharmacology.* 1994; 264, 107-110.

43. Dall'igna OP, Tort ABL, Souza DO, Lara DR. Cinnarizine has an atypical antipsychotic profile in animal models of psychosis. *Journal of Psychopharmacology*. 2005; 19 (4) 342-346.
44. Tort ABL, Dall'igna OP. Atypical antipsychotic profile of flunarizine in animal models. *Psychopharmacology*. 2004.
45. DiLullo SL. Calcium channel blockade interacts with a neuroleptic to attenuate the conditioning of amphetamine's behavioral effects in the rat. *Biol Psychiatry*. 1992; 31: 1143-1150.
46. Biala G, Weglinska B. Calcium channel antagonists attenuate cross-sensitization to the rewarding and/or locomotor effects of nicotine, morphine and MK-801. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2004; 56: 1021-1028.
47. Pileblad E, Carlsson A. In vivo effects of Ca^{++} antagonist nimodipine on dopamine metabolism in Mouse brain. *J Neural Transm*. 1986; 66: 171-187.
48. Colado MI, Alfaro MJ. The effects of calcium channel agents on 5-HT metabolism in the CNS of the rat. *J. Pharmacol*. 1991; 43: 662-664.
49. Moore NA. Behavioural pharmacology of the new generation of antipsychotic agents. *British Journal of Psychiatry*. 1999; 174, 5-11.
50. Futuro-Neto HA, Costa PG. Evidence of sex related differences in the effects of calcium channel blockers on neuroleptic-induced catalepsy in mice. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. And Biol. Psychiat*. 1999; Vol. 23, pp. 301-316.
51. Biala G. Haloperidol-induced catalepsy is influenced by calcium channel antagonists. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug research*. 2000; Vol. 57, No.3, pp. 233-237.
52. Etou K, Kuroki T, Tatebayashi Y, Tashiro N, Hirano M. Effects of calcium antagonists nifedipine and flunarizine on phencyclidine-induced changes in the regional dopaminergic metabolism of the rat brain. *Biochemical Pharmacology*. 1996; Vol. 51, pp. 83-86.

53. Gaggi R, Cont R, Gianni AM. Comparison among the effects of nifedipine, nimodipine and nisoldipine on the brain biogenic amines of normal or haloperidol treated rats. *Gen. Pharmac.* 1993; Vol. 24, No. 5, pp. 1091-1096.
54. Gaggi R, Roncada P, Gianni AM, Dall'olio R. Interaction between dihidropiridine calcium antagonists and morphine on the brain biogenic amines. *Gen. Pharmac.* 1994; Vol. 25, No. 5, pp. 923-929.
55. Gaggi R, Gianni AM, Chirivi L, Roncada P. Effects of nimodipine on biogenic amines in discrete brain areas. *Pharmacology.* 1992; 44:237-244.
56. Fadda F, Gessa GL, Mosca E, Stefanini E. Different effects of nimodipine and flunarizine on dopamine metabolism in the rat brain. *J Neural Transm* 1989; 75 : 195-200.

