

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ TIBBİ
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

DEHİDROEPIANDROSTERONUN FARELERDE ŞİZOFRENİ
MODELLERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ECZ. DİLEK KULLUK

ŞUBAT-2012

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ TIBBİ
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

DEHİDROEPIANDROSTERONUN FARELERDE ŞİZOFRENİ
MODELLERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ECZ. DİLEK KULLUK

Prof.Dr. FATMA SULTAN KILIÇ

ŞUBAT-2012

KABUL VE ONAY SAYFASI

Dilek KULLUK'un Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak hazırladığı "Dehidroepiandrosteron Farelerde Şizofreni Modelleri Üzerine Etkisinin Araştırılması" başlıklı bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddesi uyarınca değerlendirerek "KABUL" edilmiştir.

6.02.2012

Üye : Prof. Dr. Kevser EROL

Üye : Prof. Dr. M. İpek CİNGİ

Üye : Prof. Dr. Fatma Sultan KILIÇ

Üye : Doç. Dr. Çınar YENİLMEZ

Üye : Yrd. Doç. Dr. Engin YILDIRIM

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 26.02.2012 tarih ve 905/428 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof Dr. Kazım ÖZDAMAR
Enstitü Müdürü

ÖZET

Gonadal hormonların prekürsörü olan dehidroepiandrosteronun (DHEA), şizofrenide koruyucu ve semptomları iyileştirici rolünün olduğu, östrojen benzeri etkinlik gösterdiği ve tipik bir nöroleptik gibi davranış sergilediği yapılan klinik çalışmalar ile gösterilmiştir. Biz de şizofreni modelleri uyguladığımız deneysel çalışmalarla bunu göstermek istedik.

Bu çalışma DHEA'nın, olası antipsikotik etkilerini amfetamin ile indüklenmiş lokomotor aktivite, dopamin agonisti apomorfin ile indüklenmiş tırmanma davranışı ve nöroleptikler ile indüklenmiş katalepsi testlerini değerlendirmek için yapılmıştır. Tırmanma testi apomorfin (1.5mg/kg sc) ile, katalepsi testi haloperidol (1.5mg/kg sc) ile ve lokomotor aktivite testi amfetamin (3mg/kg i.p) uygulanarak yapıldı. DHEA 50mg/kg ve 100mg/kg dozlarında 5 günlük tekrarlayan dozlarda uygulandı.

DHEA; her iki dozda, 5 gün süre ile verildiğinde lokomotor aktivitede azalma katalepsi davranışında artma gösterirken, tırmanma davranışı üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Çalışmamızın sonuçlarına göre; DHEA, tipik nöroleptik benzeri etki göstermekte ve şizofrenide koruyucu olarak kullanılabilirliğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Dehidroepiandrosteron (DHEA), şizofreni, lokomotor aktivite, katalepsi, amfetamin, fare

SUMMARY

The evidence from clinical trials suggest that dehydroepiandrosterone (DHEA), a precursor of gonadal hormones, has protective effect and enhances symptoms in schizophrenia, displays estrogen-like effect, and acts in a manner like typical neuroleptics. We aimed to examine the effects of DHEA on animal models of schizophrenia.

Amphetamine-induced hyperlocomotion, apomorphine (a dopamine agonist)-induced climbing and haloperidol-induced catalepsy tests were used as animal models of schizophrenia. Amphetamine (3mg/kg i.p.), apomorphine (1,5mg/kg s.c.) and haloperidol (1,5mg/kg s.c.) were used to induce related models. DHEA was used at doses of 50 and 100mg/kg and administered for 5 days.

We observed that DHEA reduced locomotor activity and increased catalepsy at both doses while it had no effect on climbing behavior. As a result, we suggest that DHEA displays typical neuroleptic-like effect and may be used in the treatment of schizophrenia.

Key Words: Dehydroepiandrosterone (DHEA), schizophrenia, locomotor activity, catalepsy, amphetamine, mice

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
1.ŞİZOFRENİ	2
1.1 Epidemiyoloji	2
1.2 Mekanizma ve Patofizyoloji	4
1.2.a Dopamin	4
1.2.b Serotonin	6
1.3 Belirtiler	7
1.3.a Negatif Belirtiler	8
1.3.b Pozitif Belirtiler	8
1.3.c Depresif Belirtiler	9
1.4 Tedavi	9
1.4.a Tipik Nöroleptikler	10
1.4.b Atipik Nöroleptikler	11
1.4.c Yan Etkiler	13
2.DEHİDROEPIANDROSTERON	14
2.1 DHEA Metabolizması ve Etki Mekanizması	14
2.2 Epidemiyolojik Bulgular	17
2.3 DHEA ve Santral Sinir Sistemi	17
GEREÇ ve YÖNTEM	19
1.Deney Hayvanları	19
2.İLAÇLAR	19
3.YÖNTEM	19
4.UYGULANAN TESTLER	20
4.1 Lökomotor Aktivite Testinin Uygulanması	20
4.2 Katalepsi Testinin Uygulanması	21
4.3 Tırmanma Testinin Uygulanması	22
5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	23
BULGULAR	24
TARTIŞMA	34

SONUÇ VE ÖNERİLER.....	40
KAYNAKLAR	41

ŞEKİL DİZİNİ

Tablo 1	Şizofrenide risk faktörleri	4
Şekil 1	İnsan yaşamı boyunca DHEAS düzeyleri	14
Şekil 2	DHEA'nın steroidojenik enzimlerle dönüşümleri	15
Şekil 3	Aktivitemetre cihazı	21
Şekil 4	Katalepsi test düzeneği	22
Şekil 5	Tırmanma davranışı test düzeneği	23
Şekil 6	Tüm gruplarda zamana göre stereotipik hareket sayıları	25
Şekil 7	Tüm gruplarda zamana göre ambulatuar hareket sayıları	26
Şekil 8	Tüm gruplarda zamana göre toplam hareket sayıları	28
Şekil 9	Tüm gruplarda zamana göre horizontal hareket sayıları	29
Şekil 10	Tüm gruplarda zamana göre toplam katettiği mesafe	31
Şekil 11	Katalepsi test değerlerinin karşılaştırılması	32
Şekil 12	Tırmanma testi değerlerinin karşılaştırılması	33

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

SSS	: Santral Sinir Sistemi
MAO	: Monoamin oksidaz
COMT	: Katekol-O-Metil Transferaz
HVA	: Homovalinik asid
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
SDA	: Serotonin-Dopamin Antagonisti
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
NMDA	: N-Metil-D-aspartate
GABA	: Gamma aminobutirik asid
SF	: Serum Fizyolojik
ip	: intraperitoneal
DMSO	: Dimetilsülfoksit
sc	: subcutan
EPS	: Ekstra piramidal semptomlar
5 HT	:5-Hidroksi Triptamin
DHEAS	:Dehidroepiandrosteronsülfat

GİRİŞ ve AMAÇ

Şizofreni algı bozukluğu, dezorganize düşünce, dezorganize davranış ve konuşma, uygunsuz duygulanım, bilişsel kayıplar ve psikososyal işlevsellikte bozulma ile karakterizedir. Birçok vakada semptomların başlangıcı sinsidir, öncesinde yavaş yavaş gelişen sosyal geri çekilme, azalmış ilgi ve merak, dış görünüş ve hijyende değişiklikler, bilişsel değişiklikler ve garip davranışlarla karakterize bir evre görülür (16).

Dehidroepiandrosteron (DHEA) ve onun sülfat esteri dehidroepiandrosteronsülfat (DHEAS), insan adrenal korteksinden salgılanan ana hormondur ve fizyolojik rolü henüz anlaşılamamıştır (51). Kolesterolde sentezlenen 19 karbonlu bir steroid olup, insanlardaki bütün steroid hormonların sentezi DHEA'dan geçmektedir (65).

Şizofrenide cinsiyetler arasında gözlemlenen farklılıklar, cinsiyet spesifik hormonlarının şizofrenideki etkinliğini düşündürmektedir. Kadınlarda, erkeklere oranla daha geç yaşlarda bu tablonun gözlenmesi estrogenin şizofrenideki rolünü akla getirmektedir. Bu noktadan hareketle estrogen prekürsörü DHEA'nın şizofrenideki olası etkisinin araştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır.

Aynı zamanda DHEA'nın dopamin reseptör aktivasyonunu module ettiği yönünde çalışmalar bulunmaktadır. Bunlar sonucunda; hem DHEA hem de DHEAS'ın D₂ reseptör aktivasyonu ile ilişkili olarak benzer inhibitör etkileri olduğu; DHEA ve DHEAS'ın D₂ reseptör sinyalizasyonunu inhibe ettiği hipotezi savunulmaktadır (55). Yapılan biyokimyasal çalışmalar DHEA'nın, presinaptik D₂ reseptör inhibisyonu aracılığıyla dopamin salınımını artırırken postsinaptik D₂ reseptör blokajı ile de lokomotor aktiviteyi azalttığını düşündürmekte ve D₂ reseptör antagonisti gibi rol oynayıp, tipik antipsikotik benzeri etkinlik gösterdiğini ortaya koymaktadır (14,25).

Çalışmamızda farklı dozlarda DHEA kullanılacak olup, şizofrenide olası antipsikotik ve protektif etkilerinin varlığının araştırılması amacımızdır.

GENEL BİLGİLER

1. Şizofreni

Şizofreni, ilk olarak 1911 yılında Eugen Bleuler tarafından tanımlanan, hezeyanlar ve halüsinasyonlar olarak bilinen psikotik semptomlardan, fonksiyonel bozulmalara kadar geniş bir semptom spektrumunda, kişinin alışlagelmiş algılama ve yorumlama biçimlerine yabancılaşarak, kendine özgü bir içe kapanım dünyasına çekildiği, yüksek morbidite ve mortalite riski taşıyan ve sıklıkla relapslarla seyreden, kronik bir psikiyatrik hastalıktır (12,27,39,77)

Şizofreni algı bozukluğu, dezorganize düşünce, davranış ve konuşma, uygunsuz duygulanım, bilişsel kayıplar ve psikososyal işlevsellikte bozulma ile karakterizedir. Birçok vakada semptomların başlangıcı sinsidir, öncesinde yavaş yavaş gelişen sosyal geri çekilme, azalmış ilgi ve merak, dış görünüş ve hijyende değişiklikler, bilişsel değişiklikler ve garip davranışlarla karakterize bir evre görülür (16).

1.1. Epidemiyoloji

Şizofreninin tüm toplumlarda ve coğrafi alanlarda görüldüğü, insidans ve prevelans oranlarının yaklaşık %1 olarak benzer oranlara sahip olduğu gözlenmiştir (8). Bu hastalarda % 20 daha kısa yaşam beklentisi ve %10-15 intihar oranına yol açan şizofreninin yaşam boyu prevelansı % 0.5-% 1 arasında değişmektedir (48).

Prevelans açısından erkeklerle kadınlar arasında fark yokken; hastalığın ortaya çıktığı yaş dönemi cinsiyete göre değişim göstermektedir. Erkeklerde en sık 15-25 yaşları arasında gözlenen hastalık kadınlarda 25-35 yaşları arasında gözlenmektedir (32). Kadınlarda şizofreninin ortaya çıkış yaşının daha geç olması

estrogenin koruyucu etkisine bağlanmıştır. Hayvan deneylerinde estrogenin gerçekten dopaminerjik aktivite ile meydana gelen davranışlarda azalmaya neden olduğu gözlemlenmiştir (2).

Şizofreni toplumda her türlü sosyo-ekonomik ortamda görülebilmektedir ancak düşük sosyo-ekonomik kesimlerde yoksulluk ve buna bağlı daha fazla stres faktörü, enfeksiyonlar , doğum öncesi bakımın yetersizliği şizofreni sıklığını ve yaygınlığını artıran bir etken olarak düşünülmektedir. Prevelansın evlilerde; bekar veya dul olanlara göre daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Doğum mevsimi kış-ilkbahar başı olan kişilerde daha yaygın görülen hastalığın risk faktörleri arasında; göç, viral enfeksiyonlar ve stres verici yaşam olaylarının da bulunduğu düşünülmektedir (2,10,27).

Şizofreni risk faktörlerinden olan genetik etkenler hastalığın insidansını önemli boyutta etkilemektedir. Şizofeni, şizofrenik üyelere sahip ailelerde daha sık görülmekte olup hastalığın sıklığının akrabalığın yakınlığına göre arttığı bilinmektedir. Hastaların birinci derece akrabalarında şizofreni gelişme riski normal kişilerin akrabalarına göre en az beş kat daha yüksek olup ebeveynlerden her ikisinin de şizofreni hastalığına sahip olması durumunda, çocuklarda hastalığın gelişmesi riski %40 daha yüksektir (62).

Genetik geçişin türü belirlenememiş olmakla birlikte çok genli-çok etkenli geçiş olduğu varsayılmaktadır. Monozigot ikiz çalışmalarında %28-78, dizigotik ikiz çalışmalarında %8-28 hastalanma oranı bildirilmektedir. Yine de birinci derece akrabalarda şizofreni olma ihtimali %6-13, ikinci derece akrabalarda ise %2-6 olduğu bildirilmiştir. Evlat edinme çalışmaları da genetik yatkınlık varsayımını desteklemektedir (13,30).

Tablo1: Şizofrenide Risk Faktörleri (78)

Şizofreni risk faktörleri

Predispoze	Risk faktörleri	Şizofreni gelişmesinin Reaktif riski %
Genetik	Şizofrenik bir hastanın monozigot ikizi	40
	Şizofrenik bir hastanın dizigot ikizi	15
	Şizofrenik bir hastanın çocuğu	10 – 15
	Şizofrenik bir hastanın kardeşi	10 – 15
Çevre	Hamilelik ve Doğum Anomalisi	2
	Maternal Influenza (2.nci trimaster)	2
	Fetal Malnütrisyon (Intrauterin Beslenme Bozukluğu)	2
	Kış Doğumu	1,5
Presitipan	Kr.Cannabis (Esrar) kullanımı	2

1.2. Mekanizma ve patofizyoloji

1.2.a Dopamin

Dopamin, santral sinir sisteminde (SSS) yaygın olarak bulunan bir katekolamindir. Sıklıkla G proteini ile kenetli potasyum kanallarının aktivasyonu (postsinaptik) veya kalsiyum kanallarının inaktivasyonu (presinaptik) yoluyla spesifik nöronal sistemlerdeki sinapslarda yavaş inhibitör etki oluşturur (34,37).

Dopamin tirozinden sentezlenir ve sentezin hız kısıtlamasında tirozin hidroksilaz enzimi rol oynamaktadır. Sinaps aralığında aktif taşıma ile protein taşıyıcıları tarafından nöron ucuna geri alınamayan dopamin, sinaps öncesi uçta monoamin oksidaz (MAO) enzimi, hücre dışında sinaps aralığında bulunan katekol-O-metil transferaz (COMT) enzimi tarafından yıkılarak ana metaboliti olan homovalinik aside (HVA) dönüştürülür (52,77). Kokain, amfetamin ve mazindol ise dopamin geri-alımını güçlü bir şekilde inhibe eder (37).

Dopamin hipotezine göre şizofreni; dopaminerjik yollardaki dopamin aktivitesinin artması sonucu ortaya çıkar. Bu hipotez birçok gözleme dayanmaktadır, öncelikle; antipsikotik ilaçlar beyinde özellikle dopamin reseptörlerini bloke etmektedir, ikinci olarak amfetamin ve kokain gibi dopamin agonistleri şizofreni belirtilerini artırmaktadır. Üçüncü olarak ise; tedavi edilmemiş şizofreni hastalarında belirli beyin bölgelerinde dopamin reseptörlerinin yoğunluğunun artmış olduğu saptanmıştır (27,31,35).

Beyin omurilik sıvısında (BOS), kötü prognozlu kişilerde dopamin yıkım ürünü olan HVA'nın düşük bulunması, akut dönemlerde artması şizofrenide dopaminin rol oynadığını göstermektedir (78). Antipsikotik etkinlik için dopamin D₂ reseptörünün etkinliği kabul edilse de diğer dopamin reseptörleri üzerine çalışmalar devam etmektedir (52). D₄ reseptörlerinin beyindeki sıklığının şizofrenili hastalarda arttığı bulunmuştur. Aynı zamanda D₃ reseptörlerinin, nöroleptik ilaçların antipsikotik etkilerine D₂ reseptörler yanında ve onlardan da çok aracılık ettiklerine inanılmaktadır (37).

Nöroleptikler antipsikotik etkilerini mezolimbik-mezokortikal yollardaki dopamin reseptörleri üzerinden göstermektedir. Nigrostriatal yolaktaki dopamin reseptör blokajı ekstrapiramidal yan etkilerden ve tuberoinfundibuler yolaktaki dopamin reseptör blokajı prolaktin salınmasındaki artıştan kaynaklanan hormonal yan etkilerden sorumlu tutulmaktadır (27).

Mezolimbik dopamin yolağındaki hiperaktivitenin, pozitif psikotik semptomların ortaya çıkmasında etkili olduğu düşünülmekte ve şizofrenlerde görülen agresif, saldırgan davranışlarda da rol oynadığı varsayılmaktadır. Mezokortikal dopamin yolağındaki dopamin eksikliğinin, şizofreninin negatif belirtilerine ve bilişsel semptomlara neden olduğu düşünülmektedir (29,68).

Antipsikotik olarak kullanılan antidopaminerjik ilaçların mezolimbik ve mezokortikal yolların ucundaki aşırımı inhibe ederek terapotik etki oluşturdıkları ileri sürülmüştür (37).

Dopaminle ilgili çalışmaların sonuçları incelendiğinde şizofrenide özetle dört değişikliğin meydana geldiği görülmektedir:

1. Dopamin ve metabolitlerinin düzeyleri son derece değişkenlik göstermektedir
2. Normal kontrollerle karşılaştırıldıklarında kronik ve tedaviye direnç gösteren hastalarda dopamin turnoverının azaldığı izlenimi edinilmektedir
3. Dopamin turnoverı akut semptomatolojiyle pozitif, kronikleşme belirtileri ile negatif korelasyon göstermektedir
4. Santral dopamin düzeyleri artmaktadır.

Yani şizofrenide dopamin turnoverı hem yavaşlamış hem de düzensizleşmiştir. Yavaşlama esas olarak dopamin salınmasındaki azalmadan, düzensizleşme ise feed back mekanizmalarındaki bozukluktan ileri gelmektedir (52).

1.2.b Serotonin

Klasik antipsikotiklerle tedavinin bazı hastalarda etkili olmaması, dopamin varsayımının tek başına açıklayamadığı bir durumdur. Klozapin gibi, dopamin reseptörlerine etkisi olduğu kadar serotonin reseptörlerine de affinite gösteren bir atipik antipsikotik ortaya çıkmış ve bu ilaç klasik antipsikotiklere yanıt vermeyen hastaların önemli bir bölümünde etkili bulunmuştur. Ayrıca antipsikotik tedavi ile şizofreninin pozitif belirtileri önemli ölçüde azaltılsa da, negatif belirtilerdeki başarının aynı oranda sağlanamaması, şizofrenideki biyokimyasal süreçlerin tek bir nörotransmitter sistemindeki işlev bozukluğuyla açıklanamayacağını göstermektedir (27,38).

Mezokortikal dopamin yolağında, serotonin-dopamin antagonisti (SDA) özelliğine sahip atipik antipsikotiklerin, yüksek yoğunlukta bulunan kortikal serotonin 2A reseptörlerini bloke ederek, dopamin salınmasını artırıcı etkisi, sayıca daha az olan kortikal D₂ reseptörleri üzerindeki etkisinden daha belirgindir. Beynin bu bölgesinde serotonin 2A antagonistinin bağlanması ve dopamin salınmasındaki artış belirgin düzeydedir ve bu bölgedeki dopamin salınmasının, şizofrenideki negatif semptomlarını hafifletme açısından yararlı olduğu yapılan klinik çalışmalarla da kanıtlanmıştır (67).

Nigrostriatal dopamin yolağında serotonin, hem orta beyin seviyesindeki substansiya nigradan projekte olan dopamin hücrelerinin ateşlenmesini inhibe eder, hem de striatum ve kortekste dopaminin sinaptik salınmasını ve olasılıkla dopamin sentezini engeller (52,67).

Şizofreni mekanizmasında sadece dopamin ve serotonin reseptörlerinden bahsetmek de doğru olmaz. Tedavide kullanılan bazı ilaçlar muskarinik reseptörleri, alfa-adrenerjik reseptörleri ve histaminerjik reseptörleri de bloke ederek etkilerini göstermektedir (36,43).

Nörotransmitter sistemleri ile ilgili bütün çalışmaları bir araya getirirsek henüz şizofreniyi açıklayabilecek özgül bir patolojik bulguya ulaşamadığı görülmektedir (58).

1.3 Belirtiler

Şizofreni olgusunda pozitif belirtiler, negatif belirtiler, depresif ve kognitif belirtiler olmak üzere üç farklı semptom türü vardır.

1.3.a Negatif belirtiler

Crow ve arkadaşları şizofrenideki negatif belirtilerin morfolojik olarak azalmış beyin dokusu hacmi ile karakterize bir sinir sistemi bozukluğunun davranışsal izdüşümü olduğunu ileri sürmüşlerdir (17). Bunlar:

- Duygulanımda düzleşme ya da küntlük: Değişmeyen yüz ifadesi, spontan hareketlerde azalma, jest dışavurumunun yokluğu, zayıf göz ilişkisi, duygulanımda yanıtızsızlık, sesteki esnekliğin yokluğu
- Aloji: Konuşma ve konuşma içeriği yoksunluğu, blokaj, yanıt verme süresinin uzaması
- İstemsizlik-Apati: Üst baş özeni ve temizlikte yetersizlik, iş ya da okulda sebatsızlık, fiziksel enerjinin azalması
- Anhedoni-Asosyallik: Eğlenceye yönelik ilgi ve etkinliklerde azalma, cinsel etkinlikte azalma, yakınlık ve dostluk kurma yeteneğinde azalma, arkadaş ve akranlarla ilişkide yetersizlik
- Dikkat: Sosyal dikkatsizlik, testlerde dikkatsizlik

olarak gruplandırılmıştır (17).

1.3.b Pozitif belirtiler

Crow gibi araştırmacılar yaptıkları çalışmalar ile şizofrenide pozitif belirtilerin sinir sisteminde yapısal değişikliklerle birlikte olması gerekmeyen biyokimyasal bozukluklardan kaynaklandığını varsaymışlardır (17).

Pozitif belirtiler ise şu şekilde sınıflandırılırlar:

- Varsanılar: İtme, somatik/dokunma, koku, görme, yorumlayıcı sesler

- Sanrılar (hezeyan): Kötülük görme, kıskançlık, suçluluk/günahkarlık, büyüklük, alınma, kontrol edilme, düşünce okunması, düşünce yayımlanması,
- Pozitif yapısal düşünce bozukluğu: Düşüncenin raydan çıkması, teğetsellik, enkoherans, mantıkdışılık, evresel konuşma, basınçlı konuşma, çelinebilir konuşma
- Tuhaf davranış
- Uygunsuz duygulanım (17)

1.3.c Depresif belirtiler

Şizofreni tanılı hastaların yaklaşık %25'inde herhangi bir dönemde depresif belirtiler ortaya çıkmaktadır (17)

1.4. Tedavi

Şizofreni gibi tedavisi zor bir hastalıkta ilaç tedavisi antipsikotikler (nöroleptikler) ile yapılmaktadır (11). Nöroleptik ilaçların antipsikotik etkinliğinin, limbik sistemde, mezensefalondaki nöronlardan çıkan mezolimbik dopaminerjik sinir uçlarının ve prefrontal kortekste mezokortikal dopaminerjik sinir uçlarının ucundaki sinapslarda postsinaptik dopaminerjik D₂ reseptörleri bloke etmeleri ile ilişkili olduğunu gösteren çok kanıt vardır (36).

Aralarındaki kimyasal yapı farklarına karşın, antipsikotiklerin büyük bölümü aynı düzeyde etkilidir. Yalnızca, klozapin, diğer antipsikotiklere yanıt vermeyen bir hasta grubunda da etkili olmuş, araştırılmaya tabi tutulmuştur (27). Klozapinin kullanıma girmesine kadar, yan etkisi görülmeyen bir ilacın klinik etkisinin de olmadığı ve nörolojik yan etkilerle antipsikotik etkinliğin bağlantılı olduğu düşünülmektedir.

Klozapin tedavisiyle nörolojik yan etkiler gelişmeden antipsikotik etkinliğin ortaya çıkması üzerine, yeni antipsikotikler atipik olarak nitelendirilmeye başlandı (19).

Klozapin, olanzapin ve risperidon gibi atipik nöroleptiklerin, nöronların serotonin 5-HT₂ reseptörlerine karşı afinitesi, D₂ reseptörlere olan afinitelerine göre belirgin derecede fazladır. Tipik nöroleptiklerin çoğu ise D₂ reseptörlerini daha güçlü bloke ederler. Atipik nöroleptiklerin beyindeki D₂ reseptörleri in vivo işgal oranının %50 dolayında olduğu halde, aynı anda 5-HT₂ reseptörleri işgal oranının %70, hatta %90'a vardığı hastalarda pozitron emisyon tomografisi (PET) yöntemi kullanılarak bulunmuştur (36).

Klasik antipsikotikler arasında klorpromazin, tiyoridazin, flufenazin, zuklopentiksol, haloperidol; atipik antipsikotikler arasında klozapin, risperidon, ketiapin, olanzapin, ziprosidon, sertindol yer almaktadır (20).

1.4.a Tipik nöroleptikler

Klasik antipsikotik ilaçların terapötik etkileri dopamin D₂ reseptör antagonizması özelliklerine bağlı olarak ortaya çıkar. Bu etki dopaminerjik yollar üzerinde seçicilik göstermez. Mezolimbik dopaminerjik yolaktaki D₂ reseptör antagonizması pozitif belirtileri azaltır, çünkü bu belirtilerin ortaya çıkmasından mezolimbik yolaktaki dopamin etkinliğinin artışı sorumlu tutulmaktadır. Ancak mezokortikal, tüberoinfundibular ve nigrostriatal dopaminerjik yollarda da aynı etkiye sahip olan klasik antipsikotikler, mezokortikal yolda dopamin aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülen negatif belirtiler üzerinde etkisiz kalmaktadır (19,20,24).

Tipik nöroleptikler, aralarında etkinlik yönünden fark bulunmamasına karşın, yan etki profilleri açısından farklılık göstermektedir. Antipsikotik etki için düşük dozları

yeterli olan ve ‘yüksek potensli’ olarak adlandırılan haloperidol, flufenazin ve pimozid gibi ilaçların ekstrapiramidal yan etki (EPS) çıkarma riski yüksektir. Aynı etki için daha yüksek dozlarının kullanılması gereken ve ‘düşük potensli’ olarak adlandırılan klorpromazin, tiyoridazin gibi ilaçlarda ise sedasyon ve antikolinerjik yan etkiler ön plandadır (27).

Dört gruba ayrılırlar:

Fenotiazin türevleri: Klorpromazin alifatik fenotiyazinler grubundadır. Yüksek dozda verildiğinde insan ve deney hayvanlarında katalepsi yapar. Klorpromazin; amfetamin, kokain ve bazı psikomimetik ilaçların meydana getirdiği psişik stimülasyon, öfori, halüsinasyon ve delüzyon hallerini ortadan kaldırır (36).

Yapıca fenotiazinlere benzeyen ilaçlar: züklopentiksol, züklopentiksol asetat, flupentiksol bu gruba örnektir.

Butirofenonlar: Haloperidol, haldol

Diğer nöroleptikler: pimozid, sulpirid klinik yönden üstünlükleri varolan bir nöroleptiktir, antidepresan etkisi de vardır. Atipik nöroleptikler kadar olmasa da negatif semptomlara karşı da etkilidir. Tardif diskinezi, parkinsonizm ve akatizi gibi ekstrapiramidal bozuklukları oldukça seyrek ortaya çıkar (36).

1.4.b Atipik Nöroleptikler

Atipik antipsikotikler göreceli olarak klasik antipsikotiklere göre daha az D₂ reseptör antagonizması yaparken, diğer dopamin reseptörlerine, serotonin reseptörlerine ve çeşitli nörotransmitterlere de etki etmektedirler. Bu ilaçların antipsikotik etkilerinin dopamin sistemi ile bağlantılı olduğu kabul edilmekle birlikte, başta serotonin olmak

üzere diğer nörotransmitterlere olan etkilerinin de antipsikotik etki ve yan etki profillerinin de önemli olduğu düşünülmektedir (66,67).

Atipik antipsikotiklerde dopamin reseptörlerine afinite klasik antipsikotiklerden farklılık göstermektedir. Hemen hepsinde göreceli olarak dopamin reseptörlerinden D₁ ve D₂ afinitesi düşük, D₃ ve D₄ afinitesi yüksektir (18,66).

Atipik antipsikotiklerin ortak özelliklerinden biri de güçlü serotonin 5-HT_{2A} reseptör antagonizması yapmalarıdır. Serotonin, mezokortikal nöronlarda, bazal gangliyonlarda ve nigrostriatal sistemde dopamin salınmasını engelleyici etkisi bulunur. 5-HT_{2A} reseptör antagonizmasıyla bu bölgelerdeki dopamin aktivitesinin arttığı ve bu durumun da negatif semptomlarda azalma ve daha az nörolojik yan etki gelişmesiyle ilişkili olduğu belirtilmektedir (18,19,66).

Atipik antipsikotikleri klasik antipsikotiklerden ayıran temel özellik, 5-HT₂ ve D₂ reseptörlerini farklı oranlarda bloke etmeleridir. Ortaya çıkan farklı etkiler bu iki reseptörün birbirleriyle etkileşimiyle açıklanmaya çalışılmaktadır. Eş zamanlı olarak 5-HT₂ ve D₂ reseptörleri bloke edildiğinde, antipsikotik etki için daha az D₂ reseptör antagonizması yeterli olmaktadır. D₂ reseptör işgalinin %65'lik bir eşik değerinde belirgin bir antipsikotik yanıt oluşturduğu, %78'in üstünde ise belirgin nörolojik yan etkiler ortaya çıktığı belirtilmektedir (19,63,66).

Klozapin, risperidon, ketiapin, sertindol, aripiprazol, amisülpirid gibi ilaçlar atipik nöroleptiklere örnektir (36).

1.4.c Yan etkileri

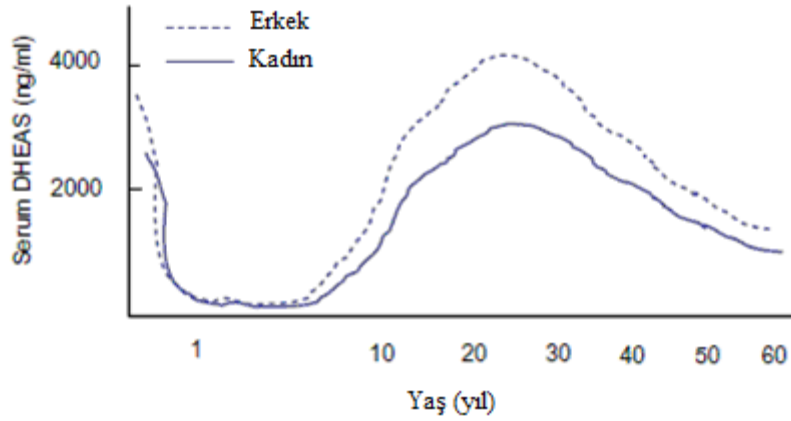
Nöroleptik ilaçların yan etkileri hemen hemen tüm hastalarda ortaya çıkmaktadır ve hastaların %80'inde ciddi yan etkiler şeklinde seyretmektedir (43).

1. Ekstrapiramidal yan etkiler
 - Akut distonik reaksiyonlar
 - Akatisia
 - Parkinsonizm
 - Tardif diskinezi
2. Sedasyon
3. Otonomik yan tesirler
4. Seksüel disfonksiyon
5. Nöroendokrin yan tesirler
6. Vücut ağırlığında artma
7. İlaç kesilmesi sendromu
8. Hepatotoksik etki
9. Ciltte alerjik ve diğer reaksiyonlar
10. Hematolojik bozukluklar
11. Gözle ilgili yan tesirler
12. Toksik psikoz
13. Konvülsiyon eğilimi
14. Kardiyotoksik etki
15. Nöroleptik malign sendrom
16. İnme
17. Teratojenik etki

2. Dehidroepiandrosteron

Dehidroepiandrosteron (DHEA) ve onun sülfat esteri dehidroepiandrosteronsülfat (DHEAS), insan adrenal korteksinden salgılanan ana hormondur ve fizyolojik rolü henüz anlaşılamamıştır. DHEA kan düzeyleri diğer adrenal steroid hormonlardan farklı olarak yaşlanmayla beraber azalmaktadır (51). Doğum sonrası adrenal bezin fetal zonlarının involusyonuyla beraber DHEA kan düzeyi hayatın birinci yılının sonunda tespit edilemeyecek düzeylere kadar düşer. Altı-yedi yaşa kadar kan DHEA düzeyi düşük kalır ve daha sonra yükselmeye başlar (56).

Yaşla beraber azalan DHEA sekresyonu kişisel farklılıklar göstermektedir.

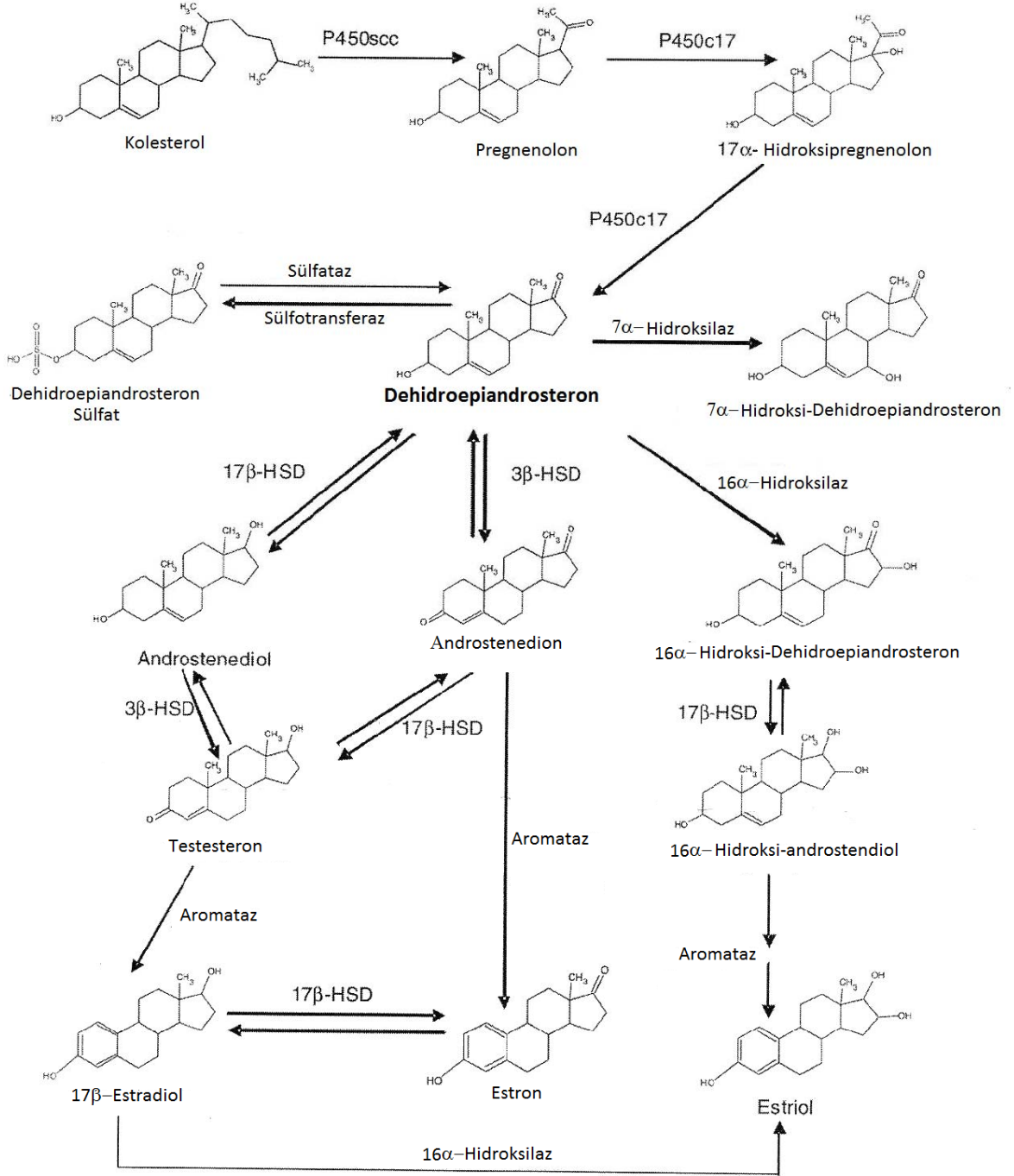


Şekil 1: İnsan yaşamı boyunca DHEAS düzeyleri (41)

2.1 DHEA metabolizması ve etki mekanizması

DHEA, kolesterolde sentezlenen 19 karbonlu bir steroiddir. İnsanlardaki bütün steroid hormonların sentezi DHEA'dan geçmektedir. Sitokrom P450 C17, pregnenolonu insan vücudunda 17 hidroksi pregnenolona ve DHEA'ya dönüştürmektedir. DHEA, 3 β hidroksisteroid dehidrogenaz aktivitesiyle androstenediona, 17 β hidroksisteroid

dehidrogenaz aktivitesi ile testosterona ve sitokrom P450 aromataz aktivitesiyle östradiole çevrilir (şekil 2). (65,75).



Şekil 2: DHEA'nın steroidojenik enzimlerle dönüşümleri (55)

DHEA, DHEAS ile sürekli bir değişim içerisinde. DHEAS, DHEA'nın konjuge formu olup metabolik klerensi daha düşüktür. Dokuya spesifik DHEA sulfotransferaz ve steroid sulfataz, DHEA aktivasyonuna (steroidlere çevrilerek) ve inaktivasyonuna (sulfat esterlere çevrilip kan dolaşımına verilerek) neden olmaktadır (3,40,45). DHEAS kanda dolaşan hidrofilik formu olup sadece lipofilik form olan DHEA hücre içerisinde androjen ve estrogenlere çevrilebilir. DHEA'nın doku spesifik etkileri her bir hücredeki sulfataz/sulfotransferaz aktivitesi ve steroidojenik ve metabolize edici enzimlerin ekspresyonlarına bağlı olarak bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (65).

Erkek sıçanlarda yapılan çalışmada intraperitoneal DHEA enjeksiyonu sonrasında kan DHEAS düzeyleri artmıştır. Erkeklerde sentezlenen androjenlerin %30-50 si ve pre ve postmenopozal kadınlarda sentezlenen estrogenlerin %50-100 ü periferik dokularda DHEA'dan sentezlenmektedir (3,9,41).

DHEA'un estrogen ve androjenlere çevrilerek etki göstermesi dışında beyinde direkt olarak nörosteroid olarak etki göstermektedir. Baulieu ve ark. (3) adrenalektomize ve gonadektomize sıçanlarda beyin DHEAS düzeylerinin değişmediğini göstermişlerdir. Nöronal büyüme ve gelişmede DHEA ve DHEAS direkt etkiye sahiptir ve DHEA, NMDA (N metil D-aspartat), GABA (Gamma aminobutirik asid) reseptör ve sigma reseptörleri aracılığıyla etki göstermektedir (7,15,21).

Dışarıdan DHEA uygulanması sonrası kadınlarda androjen, erkeklerde estrogen artışı olmaktadır (3,42). Postmenopozal hastalara perkutan olarak DHEA uygulaması sonrasında kan serum androjen seviyeleri estrogen seviyelerine oranla daha fazla artmaktadır. Yaşla beraber DHEA transformasyonunda azalma olmaktadır (47).

Yapılan çalışmalarda periferik dokularda DHEA'nın spesifik bir reseptörü bulunamamıştır. Ancak perifer dokularda DHEA direkt etkisinin olabileceğini gösteren bulgular vardır. İnsan T hücrelerinin membranındaki bir reseptöre DHEA

bağlanabilmektedir. Bu alanlara dihidrotestesteron da bağlanmaktadır (4). DHEA düzeylerinde hücre dışı sinyal regüle kinaz 1 fosforilasyonunu androjen ve estrogen reseptörlerinden bağımsız olarak aktive etmektedir (50).

2.2. Epidemiyolojik bulgular

Yapılan çalışmalarda 50 yaş üstü erkeklerde serum DHEAS konsantrasyonu ile ölüm oranı arasında ters bir ilişki bulunurken kadınlarda benzer ilişki bulunamamıştır (6,73). 622 Olgunun olduğu 65 yaş üstü hastalarda iki ve dört yılda mortalite oranları erkeklerde düşük serum DHEAS düzeyleri ile korele olup kadınlarda bu ilişki saptanamamıştır, sekiz ve on yıllık veriler de bu bulguları doğrulamaktadır (5). Yapılan bir çalışmada erkeklerde en düşük DHEAS düzeyinde olan hastalarda kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalite en yüksek seviyede bulunmuştur (5).

2.3 DHEA ve santral sinir sistemi

DHEA bir nörosteroid hormondur. Beyinde DHEA üreten hücreler bulunmaktadır. Gonadektomi ve adrenaletomi uygulanan sıçanlarda kan DHEA düzeyleri azalmasına rağmen, beyin DHEA düzeyleri düşmemektedir. Erişkin beyin dokusunda 17-alfa hidroksilaz enzim ekspresyonu yoktur ve fare beyininde DHEA sekresyonu CYP 17 ekspresyonundan farklı bir yolakla olmaktadır (72).

DHEA'nın anksiyolitik ve antidepresif etkisi, GABA ve NMDA reseptörlerini etkileyerek gerçekleşmekte olup, hafıza ve kognitif fonksiyonlar üzerinde de düzeltici etkiye sahip olduğu bilinmektedir (44,74).

Bütün bu bilgiler ışığında, farklı ajanlar ile indüklenmiş şizofreni modellerinde DHEA'nın olası etkinliklerini araştırmak için çalışmamızı planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

1.Deney Hayvanları

DeneYlerde ağırlıkları 25-35 gram arasında değişen 70 adet Swiss albino dişi fare kullanılmıştır. Hayvanlar Osmangazi Üniversitesi Deney Hayvanı Üretim Merkezi'nden temin edilmiştir. 15 günlük adaptasyon süresi boyunca kendi aralarında gruplandırılarak 12 saatlik aydınlık/karanlık periyodunda tutulmuş yeterli miktarda su ve yem ile beslenmiştir. DeneYler ses izolasyonu yapılmış, ısısı ve nemi sabit Farmakoloji Anabilim Dalı Psikofarmakoloji laboratuvarında her gün sabah 08.00-14.00 saatleri arasında yapılmıştır. Çalışmanın etik kurul onayı 08.12.2010 tarihinde 181 numaralı karar numarasıyla Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hayvan DeneYleri Yerel Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

2.İlaçlar

DeneYlerde; Aris firmasından temin edilen Haloperidol, Sigma firmasından temin edilen Amfetamin, Gen İlaç firmasından temin edilen Apomorfin HCL ve Sigma firmasından temin edilen DHEA kullanılmıştır.

3.Yöntem

Deney hayvanları rasgele seçilip tartılarak 3 gruba ayrılmıştır.

1.Grup: 28 fareden oluşan kontrol grubuna 5 gün süresince serum fizyolojik (SF) +DMSO çözeltisi intraperitoneal olarak (1/10 oranında) uygulanmıştır.

2.Grup: 21 fareden oluşan gruba 5 gün süresince 50mg/kg'dan intraperitoneal olarak DHEA uygulanmıştır.

3.Grup: 21 fareden oluşan gruba 5 gün süresince 100mg/kg'dan DHEA intraperitoneal olarak uygulanmıştır.

Her bir gruptaki 7 fareye amfetamin ile uyarılmış lokomotor aktivite testi,7 fareye apomorfin ile uyarılmış tırmanma testi ve 7 fareye haloperidol ile uyarılmış katalepsi testi yapılmıştır.

28 fareden oluşan kontrol grubuna 5 gün boyunca 1/10 oranında hazırlanmış %0.9 'luk serum fizyolojik + DMSO çözeltisi verildi. Sonrasında bu gruptaki 7 fareye amfetamin ile lokomotor aktivite testi, 7 fareye haloperidol ile katalepsi testi, 7 fareye apomorfin ile tırmanma testi ve 7 fareye de amfetaminsiz lokomotor aktivite testi uygulandı.

DHEA 50mg/kg uygulanacak olan gruptaki 21 fareye 5 gün süresince DHEA (50mg/kg) verildi. Yedi fareye amfetamin ile lokomotor aktivite testi, 7 fareye haloperidol ile katalepsi testi ve 7 fareye de apomorfin ile tırmanma testi uygulandı.

DHEA 100mg/kg uygulanacak olan gruptaki 21 fareye 5 gün süresince DHEA (100mg/kg) verildi. Yedi fareye amfetamin ile lokomotor aktivite testi, 7 fareye haloperidol ile katalepsi testi ve 7 fareye de apomorfin ile tırmanma testi uygulandı.

4.Uygulanan Testler

4.1. Locomotor Aktivite Testinin Uygulanması

Locomotor aktivite testi için 7'lik fare gruplarına intraperitoneal olarak amfetamin (3mg/kg i.p.) uygulandı. Fareler 3 saat boyunca her yarım saatte bir 5 dakika olarak lokomotor aktivite aletinde değerlendirildi (64). Testler ses izolasyonlu ortamda

ve oda ışığında yapıldı. Lokomotor aktivite ölçümü için MAY AMS 02 animal activity monitoring system marka cihaz kullanıldı.



Şekil 3: Aktivitemetre cihazı

4.2. Katalepsi testinin uygulanması

Katalepsi testi için 7'lik fare gruplarına subcutan (sc) olarak haloperidol (1,5mg/kg) uygulandı. Deney hayvanları ilaç verildikten 1 saat sonra her saat başında 5 dakika olmak üzere 3 saat boyunca gözlemlendi. Yerden yüksekliği 4 cm olan cam bagete farenin ön ayakları tutunduruldu ve bu pozisyonda kaç saniye kaldığı değerlendirildi (1,71).



Şekil 4: Katalepsi test düzeneği

4.3. Tırmanma testi

Tırmanma testi için ise 7'lik fare gruplarına sc olarak apomorfin (1.5 mg /kg) uygulandı. Sonrasında fare; yüksekliği 13 cm, çapı 14 cm ve gözenekleri 3 mm olan silindirik kafese yerleştirildi ve 30 dakika boyunca izlendi. Bu sürede farenin kafesin iç duvarındaki tırmanma süreleri hesaplandı ve maksimum tırmanma süresi kaydedildi (22).



Şekil 5: tırmanma davranışı test düzeneği

5. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda lokomotor aktivite testlerinde, tüm veri analizleri SPSS 19.0 paket programı ile yapılmıştır. Nitel veriler, ortanca değer, 25'inci ve 75'inci yüzdelik değerler olarak ifade edilmiştir. Bağımsız ölçümlerden oluşan ve normal dağılım göstermeyen verilere Kruskal-Wallis (bu testin çoklu karşılaştırmalarında Dunn's Method yararlanılmıştır) testi uygulanmıştır. $P < 0.05$ olasılık değerleri önemli olarak kabul edilmiştir.

Katalepsi ve tırmanma testlerinde tüm veri analizleri SPSS 19.0 ve SigmaStat 3.5 paket programları ile yapılmıştır. Sürekli nicel veriler; n, ortalama ve standart sapma olarak. Bağımsız ölçümlerden oluşan ve normal dağılım gösteren sürekli verilere, One Way Anova (bu testin çoklu karşılaştırmalarında Student Newman Kleuds Method yararlanılmıştır) ile analiz edilmiştir. $P < 0.05$ olasılık değerleri önemli olarak kabul edilmiştir.

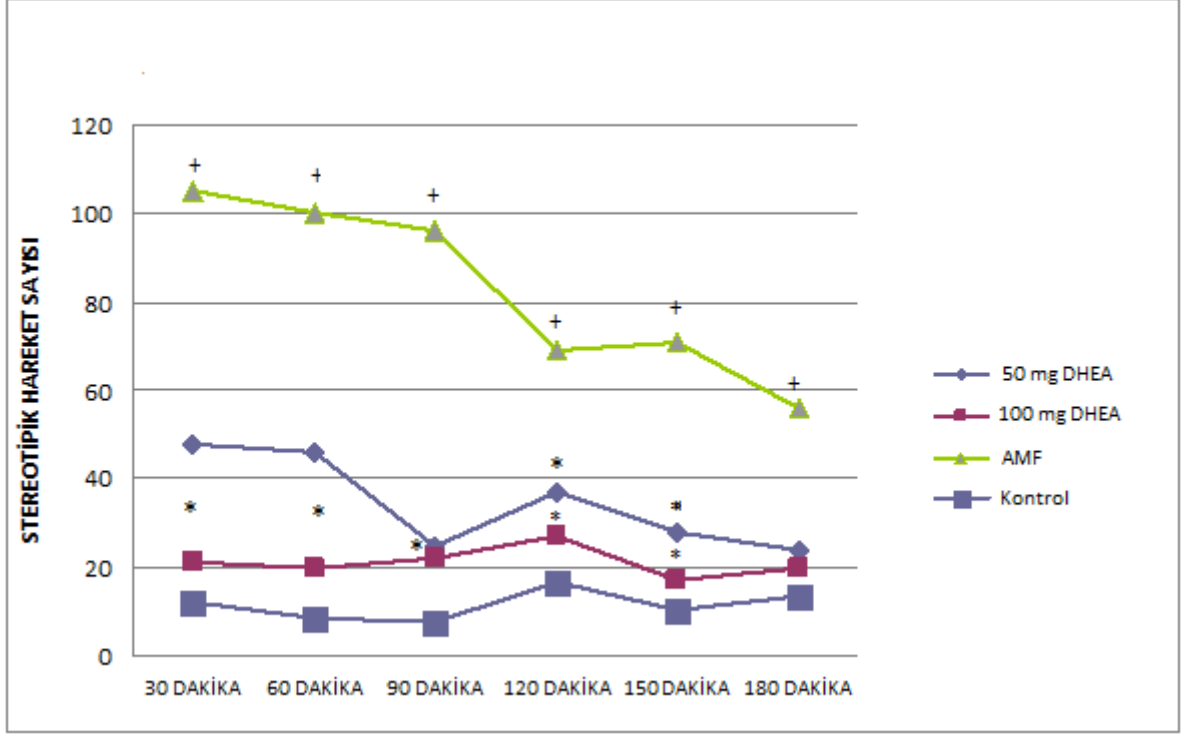
BULGULAR

1. Lokomotor Aktivite Deneyi

Lokomotor aktivite değerlendirmelerinde;

- Hareket dağılımını amfetamin uygulanmış grupta, amfetamin uygulanmamış olan gruba göre stereotipik, ambulatuar, horizontal hareketler, toplam hareket ve mesafe değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış göstermiştir ($p<0.05$).
- DHEA 50 mg/kg uygulanmış grupta amfetamin uygulanmış gruba göre aktivitede istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır ($p<0.05$).
- DHEA 100 mg/kg uygulanmış grupta ise amfetamin uygulanmış olan gruba göre lokomotor aktivitede istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı azalma gözlenmiştir ($p<0.01$).

1.a. Stereotipik hareketlerin değerlendirilmesi



Şekil 6: Tüm gruplarda zamana göre stereotipik hareket sayıları

* $p < 0.05$ (AMF grubundan farklı)

AMF: AMFETAMİN

+ $p < 0.05$ kontrol grubundan farklı)

Stereotipik hareketler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde;

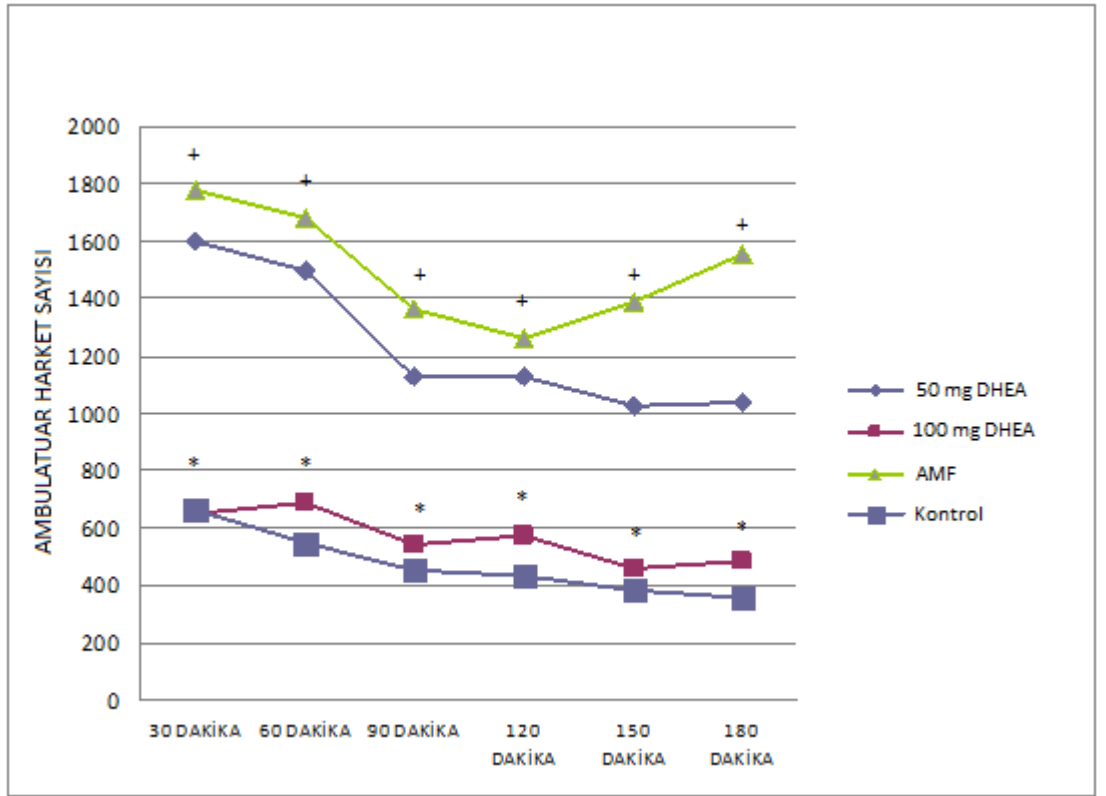
* Amfetamin uygulanmamış grup, amfetamin uygulanmış grup ile karşılaştırıldığında her zaman diliminde (30,60,90,120,150,180) istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p < 0.05$). Stereotipik hareket sayısının amfetamin uygulanmış olan grupta daha fazla olduğu gözlenmiştir.

* Amfetamin uygulanmış grup ile 100mg/kg DHEA uygulanmış grup karşılaştırıldığında 30, 60, 90, 120, 150. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut olup stereotipik hareket sayısı 100mg/kg DHEA uygulanmış grupta anlamlı olarak azalmıştır ($p < 0.05$)

.* Amfetamin uygulanmış grup ile 50mg/kg DHEA uygulanmış grup arasında 90, 120, 150. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$).

* 50mg/kg DHEA ile 100mg/kg DHEA uygulanmış olan gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

1.b Ambulatuvar hareketlerin değerlendirilmesi



Şekil 7: Zamana göre tüm gruplarda ambulatuvar hareket sayıları

* $p<0.05$ (AMF grubundan farklı) , + $p<0.05$ (Kontrol grubundan farklı)

AMF: AMFETAMİN

* Amfetamin uygulanmamış grup, amfetamin uygulanmış grup ile karşılaştırıldığında her zaman diliminde (30,60,90...) istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir

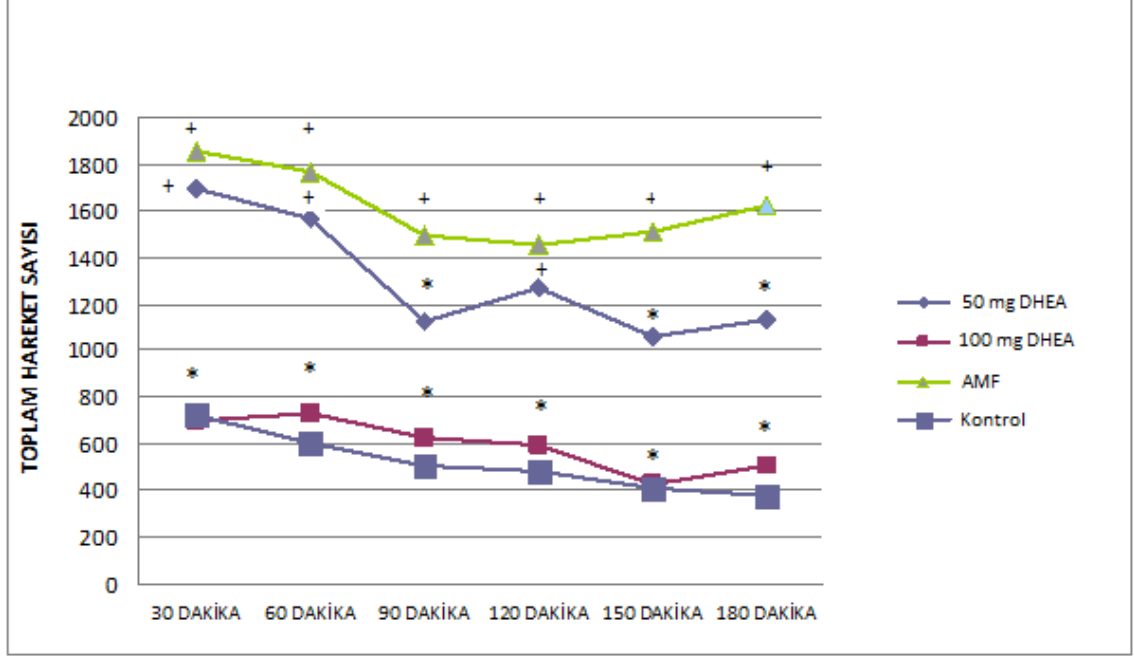
($p<0.05$). Ambulatuvar hareket sayısının amfetamin uygulanmış olan grupta daha fazla olduğu görülmüştür.

* Amfetamin uygulanmış grup ile 100mg/kg DHEA uygulanmış grup karşılaştırıldığında her zaman diliminde (30.,60., 90.,120.,150., ve 180.) istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut olup ambulatuvar hareket sayısı 100mg/kg DHEA uygulanmış grupta azalmıştır ($p<0.05$).

* Amfetamin uygulanmamış grup ile 50mg/kg DHEA uygulanmış grup arasında 60.,120., 150. ve 180. dakikalarda istatistiksel olarak fark bulunmuştur ($p<0.05$)

* 50mg/kg DHEA ile 100mg/kg DHEA uygulanmış olan gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında her zaman diliminde (30, 60,90..180) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$).

1.c.Total hareketlerin değerlendirilmesi



Şekil 8: Zamana göre tüm gruplarda toplam hareket sayıları

* $p < 0.05$ (AMF grubundan farklı)

AMF: AMFETAMİN

+ $p < 0.05$ (Kontrol grubundan farklı)

* Amfetamin uygulanmamış grup, amfetamin uygulanmış grup ile karşılaştırıldığında her zaman diliminde (30,60,90...) istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p < 0.05$). Toplam hareket sayısının amfetamin uygulanmış olan grupta daha fazla olduğu görülmüştür.

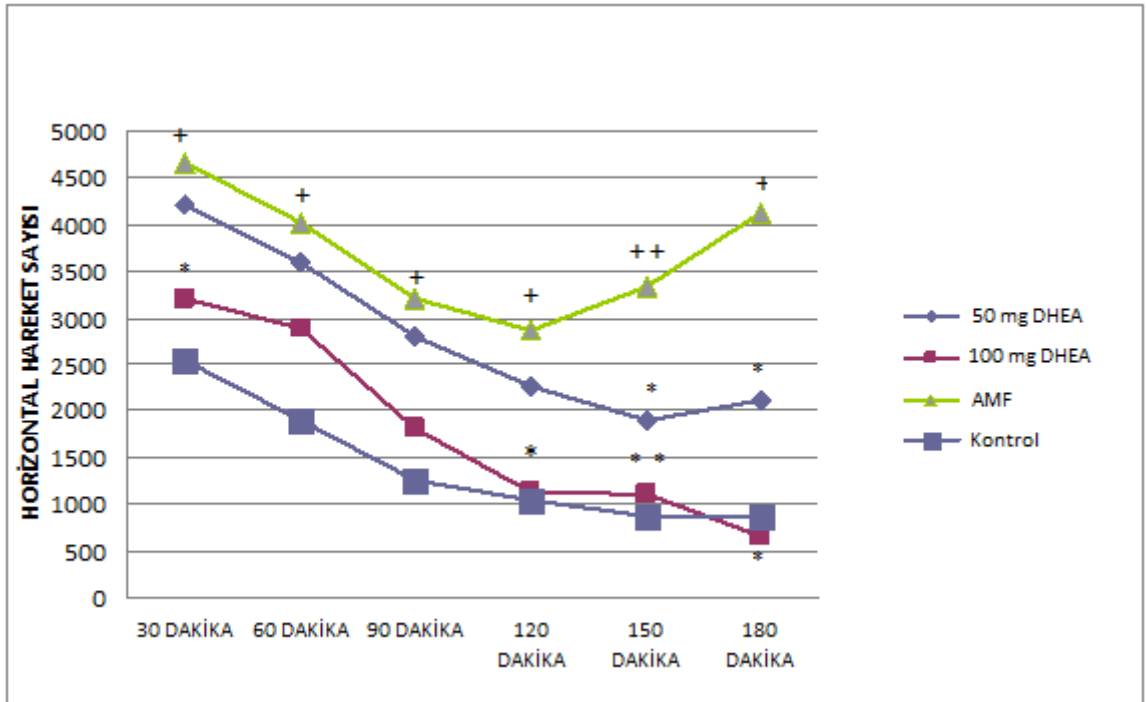
* Amfetamin uygulanmış grup ile 100mg/kg DHEA uygulanmış grup karşılaştırıldığında her zaman diliminde (30.,60., 90.,120.,150., ve 180.) istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut olup toplam hareket sayısı 100mg/kg DHEA uygulanmış grupta azalmıştır ($p < 0.05$).

* Amfetamin uygulanmış grup ile 50mg/kg DHEA uygulanmış grup karşılaştırıldığında 90, 150 ve 180. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$).

* Amfetamin uygulanmamış grup ile 100mg/kg DHEA uygulanmış grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

* 50mg/kg DHEA ile 100mg/kg DHEA uygulanmış olan gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında 30, 60, 90, 120, 150 ve 180. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$).

1.d Horizontal hareketlerin değerlendirilmesi



Şekil 9: Zamana göre tüm gruplarda horizontal hareket sayıları

* $p<0.05$ (AMF grubundan farklı) + $p<0.05$ (Kontrol grubundan farklı) AMF: AMFETAMİN

** $p<0.01$ (AMF grubundan farklı) ++ $p<0.01$ (Kontrol grubundan farklı)

* Amfetamin uygulanmamış grup, amfetamin uygulanmış grup ile karşılaştırıldığında 30, 60,90,120,180. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p<0.05$), 150.

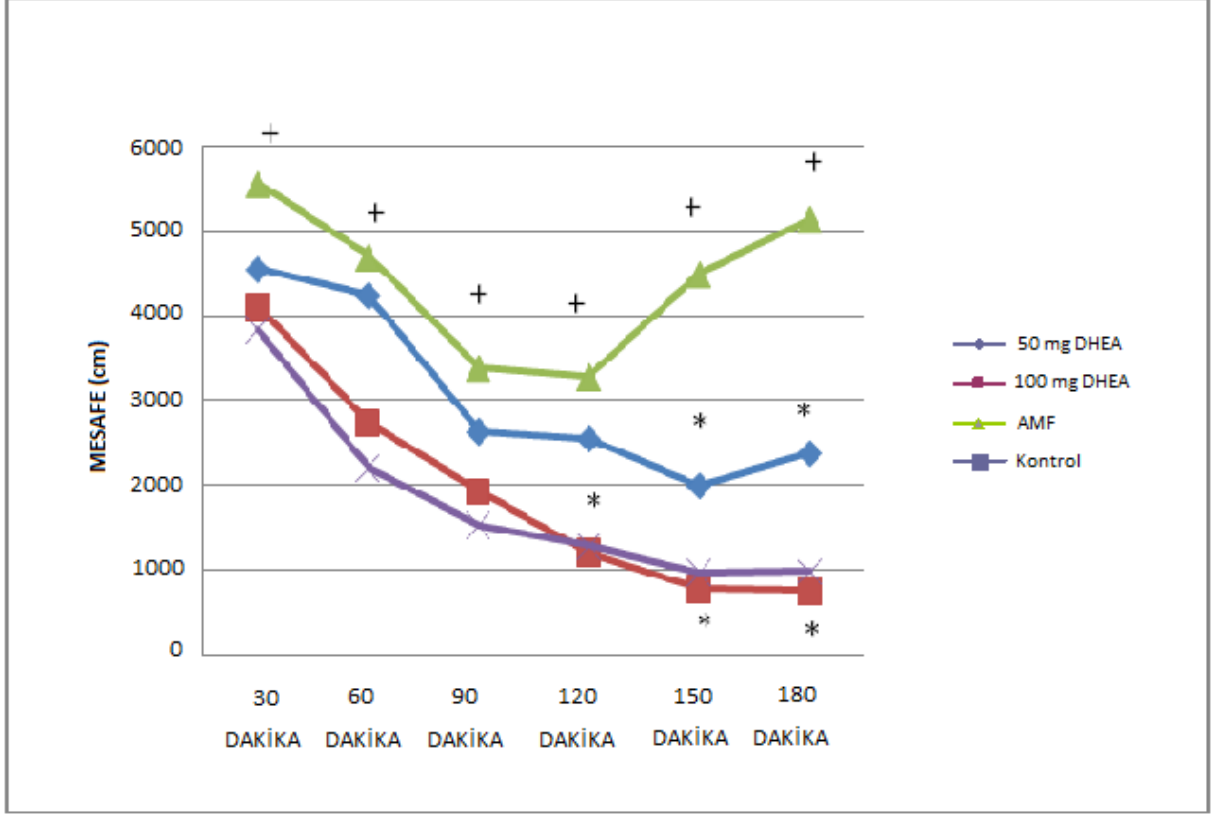
dakikada ileri düzeyde anlamlılık gözlenmiştir ($p<0.01$). Horizontal hareket sayısının amfetamin uygulanmış olan grupta daha fazla olduğu görülmüştür.

* Amfetamin uygulanmış grup ile 100mg/kg DHEA uygulanmış grup karşılaştırıldığında 30.,120. ve 180. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$), 150. dakikada ileri düzeyde anlamlı ($p<0.01$) farklılık mevcut olup horizontal hareket sayısı 100mg/kg DHEA uygulanmış grupta daha azdır .

* Amfetamin uygulanmış grup ile 50mg/kg DHEA uygulanmış grup arasında 150. ve 180. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$).

* 50mg/kg DHEA ile 100mg/kg DHEA uygulanmış olan gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında 30 ve 180. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$).

1.e Toplam mesafenin değerlendirilmesi



Şekil 10: Zamana göre tüm gruplarda toplam katettiği mesafe

* $p < 0.05$ (AMF grubundan farklı)

AMF: AMFETAMİN

+ $p < 0.05$ (Kontrol grubundan farklı)

* Amfetamin uygulanmamış grup, amfetamin uygulanmış grup ile karşılaştırıldığında 30, 60, 90, 120, 150 ve 180. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p < 0.05$), katedilen mesafe amfetamin uygulanmış grupta artmıştır.

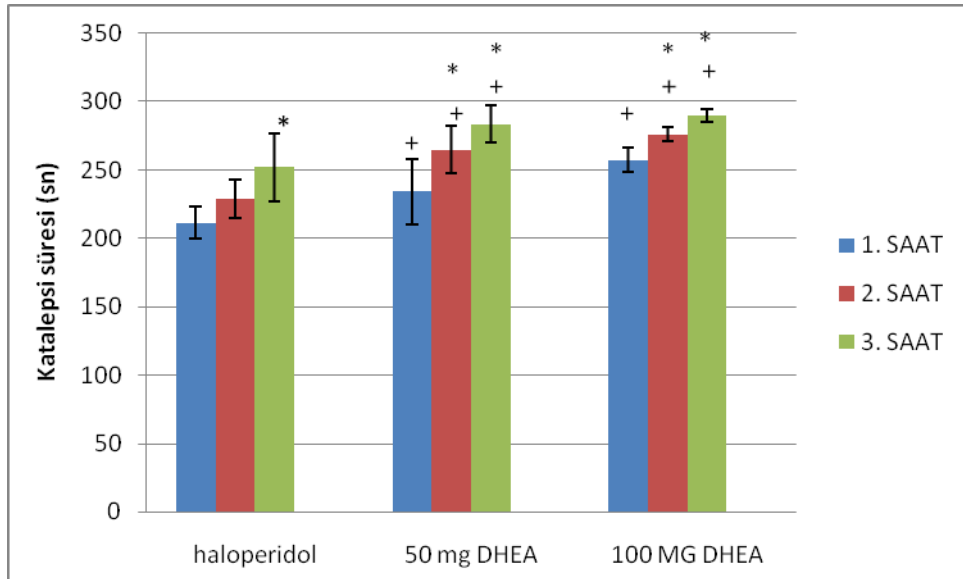
* Amfetamin uygulanmış grup ile 100mg/kg DHEA uygulanmış grup karşılaştırıldığında 120, 150 ve 180. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı fark ($p < 0.05$) gözlenmiştir. Toplam mesafe 100mg/kg DHEA uygulanmış grupta azalmıştır.

* Amfetamin uygulanmış grup ile 50mg/kg DHEA uygulanmış gruplar karşılaştırıldığında, 150 ve 180. dakikalarda anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p < 0.05$).

* 50mg/kg DHEA ile 100mg/kg DHEA uygulanmış olan gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında herhangi bir zaman diliminde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

2. Katalepsi Deneyi

Haloperidol ile oluşturulan katalepsi deneyi sonucunda gruplar arasında her zaman diliminde (1. ,2. ,3. Saat) dozdan bağımsız, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Kontrol grubu ile 50 ve 100 mg/kg DHEA uyguladığımız gruplar ayrı ayrı karşılaştırıldığında her zaman diliminde farklılık gözlenmiş olup, iki doz birbiri ile karşılaştırıldığında her zaman diliminde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.



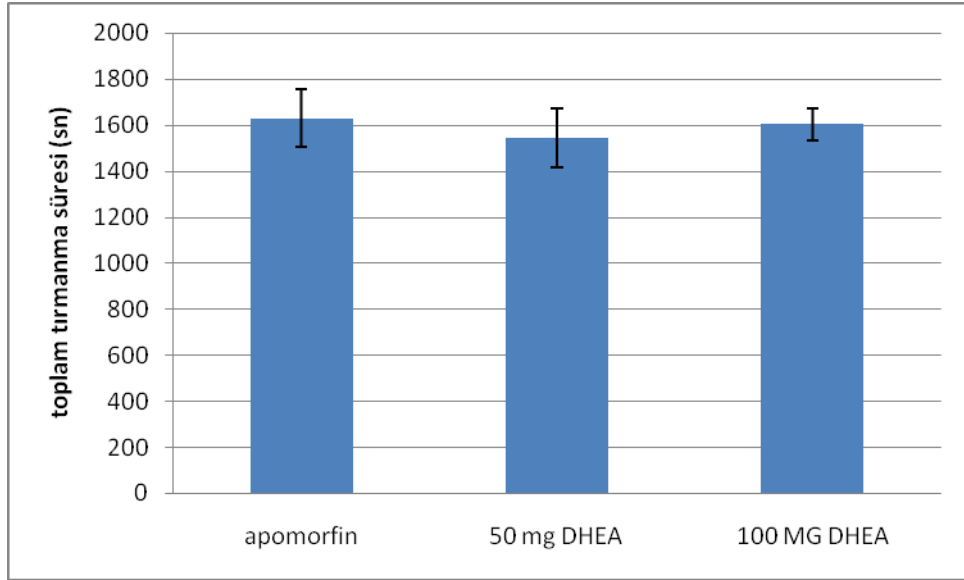
Şekil 11: Katalepsi test değerlerinin karşılaştırılması

* 1. saate göre farklı ($p < 0.05$)

+ Haloperidolden farklı ($p < 0.05$)

3. Tırmanma

Apomorfin ile oluşturulan tırmanma testinde, süreler birbiri ile karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir ($p>0.05$). Kontrol grubuna göre DHEA 50mg/kg uygulanmış grupta tırmanma süresi azalmıştır. DHEA 100mg/kg uygulanmış grupta kontrole göre tırmanma süresi azalırken, diğer gruba göre süre artmıştır. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur.



Şekil 12: Tırmanma Testi Değerlerinin Karşılaştırılması

TARTIŞMA

Ovaryumda, testislerde ve beyinde sentezlenen nörosteroidlerin en önemlisi olan DHEA ve onun sülfat esteri DHEAS, adrenal bezlerin ana ürünü olup adrojenik ve estrojenik steroidlerin prekürsörüdür (26,76). DHEA'nın; nöronal büyüme üzerine etkileri (15), hafıza ve kognitif fonksiyonlar (75) üzerine etkileri, anksiyolitik ve antidepresif etkileri (44), immünprotektif (76) etkileri bilinmektedir. Yapılan deneysel ve klinik çalışmalar sonucunda DHEA'nın, nöroprotektif ve nöropsikofarmakolojik etkileri gözönünde bulundurularak, şizofreni patofizyolojisi ile de alakalı olduğu düşünülmektedir (60).

Şizofreni patofizyolojisinde dopaminin önemli rol oynadığı uzun yıllardır yapılan çalışmalar ışığında bilinmektedir. Mezolimbik yolaktaki dopamin artışının pozitif semptomlar ile, mezokortikal yolaktaki dopamin miktarı azalmasının da negatif semptomlar ile ilişkili olduğu bilinmektedir (29,68).

Farelerde, dopamin agonisti olan, amfetamin gibi psikostimülanlar aracılığıyla indüklenen lokomotor aktivite sonucunda dopaminerjik artış, bunun sonucunda da psikoz benzeri tablo karşımıza çıkmaktadır (22,49).

Çalışmamızda DHEA 50mg/kg ve DHEA 100mg/kg kronik uygulamalarında, amfetamin ile indüklenen lokomotor aktivitede, stereotipik, horizontal, ambulatuar, total hareket sayılarında ve toplam katedilen mesafede 6 zaman dilimine göre anlamlı farklılık bulunmuştur. Gruplardaki hareket sayıları her 2 dozdaki DHEA uygulaması sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır. Hareket sayıları, amfetamin uygulanmamış kontrol grubuna yakın sonuçlar vermiş olup; bu gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Perez-Neri ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, in vivo yüksek doz DHEA (30-200mg/kg) enjeksiyonunun beyin monoaminlerini etkilediği, sıçanların korpus striatum ve nucleus accumbenslerinde dopamin turnoverını azalttığı gözlemlenmiştir (54). Sadece bir çalışmada, kronik düşük doz DHEA (2mg/kg) ,beyin monoamn dopaminin içeriği ve turnover üzerine etkisine bakılmış; 14 günlük uygulama

sonrasında ventral tegmental alanda dopamin miktarının arttığı, prefrontal korteks, hippocampus ve hipotalamusta dopamin turnoverının azaldığı bildirilmiştir (46).

Bazı çalışmalar DHEA'nın dopamin reseptör aktivasyonunu module ettiği yönündedir. Çalışmalar sonucunda hem DHEA hem de DHEAS'ın D₂ reseptör aktivasyonu ile ilişkili olarak benzer inhibitör etkileri olduğu; DHEA ve DHEAS'ın D₂ reseptör sinyalizasyonunu inhibe ettiği hipotezi savunulmaktadır (55). Yapılan biyokimyasal çalışmalar DHEA'nın, presinaptik D₂ reseptör inhibisyonu aracılığıyla dopamin salıverilmesini artırırken postsinaptik D₂ reseptör blokajı ile de lokomotor aktiviteyi azalttığını düşündürmekte ve D₂ reseptör antagonisti gibi rol oynayıp, tipik antipsikotik benzeri etkinlik gösterdiğini ortaya koymaktadır (14,25) .

Ritsner ve arkadaşlarının yaptığı klinik bir çalışmada, hastanede yatarak tedavi gören şizofreni hastaları ile kontrol grubundaki sağlıklı bireyler arasında; serum DHEA düzeyleri ve serum kortizol/DHEA oranının farklı olduğu görülmüştür. Serum DHEA düzeyleri şizofreni hastalarında düşükken, kortizo/DHEA oranının yüksek olduğu saptanmıştır (59). Bu da şizofrenik veya şizofreniye yatkın bireylerin dışarıdan DHEA veya estrogen verilerek desteklenebilecekleri konusunda verilerimizi desteklemektedir.

DHEA'nın prekürsörü olduğu estrogen, progesteron, ve testosteron gibi steroidler sadece genomik etkileriyle değil iyon kanalları ve nörotransmitter taşıyıcıları üzerine de etki göstererek bazı davranışsal etkiler gösterdikleri düşünülmektedir. Estrojenin serotonin üzerine agonistik etkisi bilinmekte olup, aynı zamanda dopamin D₂ reseptörlerini de modüle eder (33). Bazı davranışsal çalışmalarda, estrogen de, lokomotor ve rotasyonel davranışlar gibi birtakım dopamin ile ilişkili davranışlarda azalma yaratmıştır. Aynı zamanda estrojenin amfetamin ve apomorfinle oluşturulmuş stereotipik davranışları azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmalarda estrogen, dopamin reseptörleri blokajına benzer etki göstermektedir (28).

Yapılan bir çalışmada, estrojenin anti-dopaminerjik etkisini destekleyen çalışmaların aksine estrojenin dopamine bağlı davranışları artırdığı yönünde bulgulara da ulaşmıştır. Kobaylarda ooforektominin amfetamin ve apomorfinle oluşturulan stereotipik davranışları azalttığı ancak estrogen eklenmesi sonrasında stereotipik

davranışların yeniden ortaya çıktığı bildirilmiştir (79). Başka bir çalışmada da sıçanlarda kronik estradiol uygulaması çeşitli beyin bölgelerindeki dopamin miktarını azaltmaktadır (23).

Sonuçlar çelişkili olmakla beraber estrogenin de antidopaminerjik ve olası nöroleptik (antipsikotik etki) benzeri etkiye sahip olduğu görünmektedir. Psikotik semptomlar üzerine yapılan farklı çalışmalarda menopoza sonrası kadınlarda hormon replasman tedavisinin şizofreninin negatif semptomlarının iyileştirici etkisi ile ilişkili olduğu, düşük doz estrogen replasman tedavisinin bu hasta gruplarında olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (80).

Yatarak tedavi gören 65 kadın şizofrenle yapılan bir çalışmada da, hastalar adet döngüsünün düşük estrogen evresinde yatırılmışlarsa daha düşük nöroleptik dozuna ihtiyaç duydukları bildirilmiştir. Bu durum yatış sonrasında giderek yükselen estrogen düzeylerinin tedavi yanıtı üzerindeki olumlu etkisine bağlanmıştır. Aynı zamanda, kadın şizofrenlerin gebelik süresince belirtilerinde iyileşme olduğu, doğum sonrasında ise psikoza yatkın olduğu gözlenmiştir. Bu durum gebelik sırasındaki yüksek estrogen düzeylerinin kadınları psikozdan koruyabileceği yönündeki bazı veriler ile desteklenmektedir (79).

Estrojenlerin, dopamin sistemi üzerine etkisi karmaşıktır ve dopaminerjik nörotransmisyon üzerine etkisinin alımın süresine ve dozuna bağlı olduğuna inanılmaktadır. Estrojenlerin laboratuvar hayvanlarında dopamin reseptörlerinin duyarlılığını düzenleyip nöroleptik benzeri bir etki oluşturduğu bilinmektedir, ayrıca insanlarda da antidopaminerjik gibi görünmektedir (81).

Şizofren kadınlarda; başlangıç yaşının daha geç olması, premorbid işlevselliğin, antipsikotiklere yanıtın ve psikososyal uyumun daha iyi olması, 40-45 yaş civarında ikinci bir insidans artışı olması, erkeklerde de tedaviye dirençli negatif belirtilerin daha

fazla olması hastalık üzerinde estrojenin koruyucu rolü olduğunu, hastalık için yatkınlık eşiğini yükselttiğini düşündürmektedir (79).

Bizim dişi fareler üzerinde yaptığımız çalışmamızda, estrojen prekürsörü DHEA lokomotor aktivite (stereotipik, ambulator, horizontal, toplam mesafe) üzerinde olumlu etki göstermektedir. Farelerin hareket sayılarında ve katettikleri toplam mesafelerinde DHEA uygulanması sonrasında azalma saptanmıştır. Görülen etkinin aynı estrojende olduğu gibi antidopaminerjik ve nöroleptik benzeri etki olduğu, DHEA'nın estrojen prekürsörü olması ile açıklanabilir.

Henüz DHEA ile yapılan bir çalışma olmasa da estrojen ile yapılan hayvan deneyleri sonucunda, mezolimbik ve mezostratial dopamin sistemlerinin estrojene farklı yanıtlar verebileceği; mezolimbik dopamin yolağını düzenlerken mezostratial yolağı baskıladığı gözlenmiştir (79).

Nöroleptiklerin kullanımı sonucunda ortaya çıkan parkinsonizm, akatizi ve tardif disknezi kadınlarda daha çok görülmektedir. Estrojen, tardif diskneziyi iyileştirici etki göstermektedir. Ancak, menopozda estrojen düzeyinin azalması ile kadınlarda, nöroleptiklerin ani kesilmesi sonucunda ortaya çıkan dopamin aşırı duyarlılığına benzer bir mekanizma ile tardif disknezi ortaya çıkmaktadır (79).

Kadın hastalarda görülen yan etkiler, estrojenin yüksek olduğu dönemde tipik nöroleptikler ile iyileşme gösterirken, atipik nöroleptik alan grupta belirgin farklılık saptanmamıştır (70).

Bizim çalışmamızda da DHEA'nın amfetamin ile indüklenmiş lokomotor aktivite hareketlerini azaltması ve katalepsi süresini uzatması tipik nöroleptik benzeri etkiyi düşündürmektedir.

Tipik nöroleptikler katalepsi yaparlar. Bizim haloperidol vererek oluşturduğumuz katalepsi süresinin, kronik yüksek doz(50-100 mg/kg) DHEA

uygulanması sonrasında arttığını gözlemledik. 2 farklı dozda gruplar arasında, kontrol grubuna göre tüm zaman dilimlerinde anlamlı farklılık saptanmıştır. Zamana göre de grupları değerlendirdiğimizde 2. ve 3. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$).

Nöroleptikler ile indüklenen (haloperidol) katalepsi deneylerinde, etkinin özellikle striatopallidal yolaktaki nöronlardaki D_2 reseptörleri üzerinden olduğu konusunda çalışmalar vardır (56). Bizim çalışmamızda da, zamana bağımlı tüm gruplarda katalepsi süresi artışı DHEA'nın tipik nöroleptik benzeri özelliği olduğunu düşündürürken, DHEA'nın striatopallidal yolaktaki D_2 reseptörlerini etkilediğini öne sürebiliriz.

Dopamin agonisti olan apomorfin ile indüklediğimiz tırmanma testimizde gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Bu durum bize DHEA'nın direkt olarak striatumdaki D_2 reseptörlerini etkilemediğini düşündürmektedir. Çünkü apomorfin striatumdaki D_2 reseptörlerini etkileyerek tırmanma davranışı oluşturmaktadır (61). Sonuçlarımız bize, DHEA'nın da striatumdaki D_2 reseptörlerini etkilemediğini düşündürmektedir.

Ayrıca yapılan çalışmalara göre, haloperidol ile indüklenen katalepsi etkisinde hem farmakodinamik hem de farmakokinetik etkileşim söz konusu olurken; apomorfin ile indüklenen tırmanma davranışı ve amfetamin ile indüklenen lokomotor aktivitede sadece farmakodinamik etkileşim söz konusudur (1).

Algı bozukluğu, dezorganize düşünce, uygunsuz duygulanım, bilişsel kayıplar, dezorganize davranış ve konuşma, psikososyal işlevsellikte bozulma ile karakterize olan şizofreni prevelansı yapılan çalışmalarda yaklaşık %1 olarak belirlenmektedir. Bu patolojide, cinsiyetler arasında gözlemlenen farklılıklar, cinsiyet spesifik hormonlarının şizofrenideki etkinliğini düşündürmektedir. Kadınlarda, erkeklere oranla daha geç yaşlarda bu tablonun gözlenmesi estrogenin şizofrenideki rolünü akla getirmektedir. Bu noktadan hareketle planladığımız çalışmamızda; amfetamin ile indüklenen lokomotor

aktivite (stereotipik, ambulatuar, horizontal, toplam hareket ve toplam mesafe), haloperidol ile indüklenen katalepsi ve apomorfin ile indüklenen katalepsi testleri sonucunda estrojen prekürsörü DHEA'nın protektif etkisi gösterilmektedir. Çalışmamızda DHEA'nın 50mg/kg ve 100mg/kg dozlarda, tipik nöroleptik benzeri etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir. Özellikle 100mg/kg DHEA'nın şizofreni modellerinde koruyucu etkisi daha belirgindir. Ancak, bugüne kadar yapılan çalışmaların yeterli olmadığı göz önünde bulundurulursa, daha ileri düzeyde deneysel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlardan yola çıkarak, gonadal hormonların prekürsörü olan DHEA'nın şizofrenide protektif ajan olarak kullanılabilme potansiyeline sahip olduğu kanısına varılmıştır. Özellikle postmenopoz dönemdeki hastalarda, mevcut geçerli tedavilere ek DHEA tedavisinin semptomları azaltabileceği göz önünde bulundurulursa, uygulama ile başarılı sonuçlar alınabileceğini düşünmekteyiz.

Ancak; şizofreninin indüklendiği hayvan modellerinde, farklı cinsiyetteki hayvanlara uzun süreli ve farklı dozlarda DHEA uygulanmasının, bu ajanın tedavideki etkinliğini ne şekilde değiştirdiğinin belirlenebilmesi için daha ayrıntılı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Akhtar, M., Uma-Devi, P., Ali, A., Pillai, K.K., Vohora, D., 2006, Antipsychotic-like profile of thioperamide, a selective H3-receptor antagonist in mice, *Fundamental& Clinical Pharmacology*, 20, 373-378 p.
- 2- Arıhan, G., 1998, Şizofreni epidemiyolojisi, *Çizgi Yayınevi*, 1, 2, 64-74 s.
- 3- Arlt, W., 1998, Oral dehydroepiandrosterone for adrenal androgen replacement, pharmacokinetics and peripheral conversion to androgens and estrogens in young healthy females after dexamethasone suppression, *The Journal of Clinical Endocrinology& Metabolism*, 83, 1928–1934 p.
- 4- Arlt, W., 1999, Biotransformation of oral dehydroepiandrosterone in elderly men, significant increase in circulating estrogens, *The Journal of Clinical Endocrinology& Metabolism*, 84, 2170–2176 p.
- 5- Barrett-Connor, E., Khaw, K.T., 1987, Absence of an inverse relation of dehydroepiandrosterone sulfate with cardiovascular mortality in postmenopausal women, *New England Journal of Medicine*, 317, 711 p.
- 6- Barrett-Connor, E., Khaw, K.T., Yen, S.S., 1986, A Prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate mortality and cardiovascular disease, *New England Journal of Medicine*, 315, 1519–1524 p.
- 7- Bergeron, R., Montigny, C., Debonnel, G., 1996, Potentiation of neuronal NMDA response induced by dehydroepiandrosterone and its suppression by progesterone, effects mediated via sigma receptors, *Journal of Neuroscience*, 16, 1193–1202 p.
- 8- Bil, R.V., Ravelli, A., Van Zessen, G., 1998, Prevalence psychiatric disorder in the general population: Results of the Netherlands, Merntal Health Survey and Incidence Study, *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 33, 12, 587-595 p.
- 9- Bird, C.E., 1984, Dehydroepiandrosterone Sulfate, Kinetics of Metabolism in Normal Young Men and Women, *Clinical&Investigative Medicene*, 7, 119–122 p.
- 10- Boyd, J.H., Pulver, A.E, Stewart, W., 1986, Season of birth, Schizophrenia and Bipolar Disorder, *Schizophrenia Bulletin*, 12, 173-175 p.
- 11- Bökesoy, T.A., Çakıcı, İ., Melli, M., 2000, Farmakoloji ders kitabı, Santral sistemine giriş, *Gazi Kitabevi Ankara*, 4, 228-237 s.
- 12- Ceylan, M.E., 2002, Araştırmada ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, Şizofreni, İstanbul, 1., 2, 14-31,76 s.
- 13- Ceylan, M.E., 2005, Arastirma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, Sizofreni, İstanbul, 1, 21

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

- 14- Charalampopoulos, I., Dermitzaki, E., Vardouli, L., Tsatsanis, C., Stournaras, C., Margioris, N., 2005, DHEAS and allopregnanolone directly stimulate catecholamine production in via induction of tyrosine hydroxylase and secretion by affecting actin polymerization, *Endocrinology*, 146;3309-3318 p.
- 15- Compagnone, N.A., Mellon S.H., 1998, Dehydroepiandrosterone: A potential signalling molecule for neocortical organization during development, *Neurobiology*, 95,8,4678-4683 p.
- 16- Conley, R.R., Kelly, D.I., Bitter, I., 2006, Pharmacological treatment of schizophrenia, *European Neurological Disease*, 93-95 p.
- 17- Crow, T., 1980, Positive and negative symptoms in schizophrenia, *Br J Psychiatry*, 155,7,26-31 p.
- 18- Çetin, M., 2005, Şizofrenide temel nöropsikofarmakoloji, Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, Şizofreni-I, İstanbul, Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri, 3, 83-124 s.
- 19- Çetin, M., 2005, Antipsikotiklerin etki ve yan etkilerinin temelleri, Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, Şizofreni-II, İstanbul, Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri, 3, 861-80 s.
- 20- Danacı, A.E., 2007, Antipsikotik ilaçlar, Psikiyatri Temel Kitabı, HYB Basın Yayın, İstanbul, 2,648-57 s.
- 21- D'Moura, M., Choi, D., Adashi, E.Y., Payne, D.W., 1997, Insulin-like growth factor-I-mediated amplification of follicle-stimulating hormone-supported progesterone accumulation by cultured rat granulosa cells, enhancement of steroidogenic enzyme activity and expression, *Biology of Reproduction*, 56, 946-953 p.
- 22- Depoortere, R., Bardin, L., Auclair, A.L., Kleven, M.S., Prinszen, E., Colpaert, F., Vacher, B., 2007, F15063, a compound with D2/D3 antagonist, 5-HT 1A agonist and D4 partial agonist properties: Activity in models of positive symptoms of schizophrenia, *British Journal of Pharmacology*, 151, 253-265 p.
- 23- Dupont, A., Paloa, T., Gagne, B., Barden, N., 1981, Effects of chronic estrogen treatment on dopamine concentrations and turnover in discrete brain nuclei of ovariectomized rats, *Neuroscience Letters*, 22, 69-74 p.
- 24- Ertuğrul, A., 2005, Şizofreni etiolojisi, *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi*, 1,12,6-14 s.
- 25- Fedotova, J., Sapronov, N., 2004, Behavioral effects of DHEA in adult male rats, *Progress in Neuro-Psychopharmacology&Biological Psychiatry*, 28, 1023-1070 p.
- 26- Figerriess, E., Schiffelholz, T., Steckler, T., Steigidrer, A., 2000, Dehydroepiandrosterone-a neurosteroid, *European Journal of Clinical Investigation*, 30, 3, 46-50 p.
- 27- Güleç, C., Köroğlu, E., 2007, Psikiyatri Temel Kitabı, 1,16, 321-353 s.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

- 28- Hafner, H., Behresn, S., Gattaz, W.F., 1991, An animal model for the effects of estradiol on dopamine-mediated behavior: implications for sex differences in shizophrenia, *Psychiatry Research*, 38; 125-134 p.
- 29- Horvitz, J.C., Mesolimbocortical and nigrostriatal dopamine responses to salient non-reward events, *Neuroscience*, 2000, 96,4, 651-656 p.
- 30- Kaplan, H.I., Sadock, J.B., 2009, *Klinik Psikiyatri; Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 1,12,1432-600 p.
- 31- Kaplan, H.I., Sadock, J.B., 2005, *Kaplan ve Sadock, Klinik Psikiyatri, Synopsis of Psychiatry*, İstanbul, Güneş Kitabevi, 9,134-154 p.
- 32- Kaplan, H.I., Sadock, J.B., Kaplan, ve Sadocks, 1998, *Synopsis of Psyciathry, Behavioral Science/Clinical Psyciatry*, USA, 8, 375-456 p.
- 33- Kartalçı, Ş., Eşel, E., 2004, Nörosteroidler: Psikofarmakolojik ve Davranışsal Etkileri, *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 14; 38-49 p.
- 34- Katzung, B.G., Trevor, A.J., 2010, *Katzung and Trevor, Farmakoloji*, 8. Baskı, 21, 175-183 s.
- 35- Katzung, B.G., Trevor, A.J., 2010, *Katzung and Trevor, Farmakoloji*, 8. Baskı, 29, 239-246 s.
- 36- Kayaalp, O., 2009, *Rasyonel Tedavı Yönünden Tıbbı Farmakoloji*, Pelikan Yayınevi, Ankara, 12,2,6,62,751-769 s.
- 37- Kayaalp, O., 2009, *Rasyonel Tedavı Yönünden Tıbbı Farmakoloji*, Pelikan Yayınevi, Ankara, 12,1,6,54, 623-659 s.
- 38- Kırılı, S., Yargıcı, N., 1992, Şizofrenide seratonin hipotezi ve seratonerjik ajanlar, *Düşünen Adam Dergisi*, 5;(1-3),46-51 s.
- 39- Köroğlu, E., 2004, *Psikozoloji Tanımlayıcı Klinik Psikiyatri*, Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 189-195, 292-319 s.
- 40- Labrie, F., 1991, *Intracrinology. Mol. Cell. Endocrinol*, 78, 113–118 p.
- 41- Labrie, F., Bélanger, A., Cusan, L., Gomez, J.I., Candas, B., 1997, Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82, 2396–2402 p.
- 42- Labrie, F., Cusan, L., Gomez, J.I., Martel, C., Berube, R., Belanger, P., et al., 2008, Changes in serum DHEA and eleven of its metabolites during 12 month percutaneous administration of DHEA, *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 110, 112-119 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

- 43- Howland, R., Mycek, M., 2009, Lippincott Farmakoloji, Santral sinir sistemi etkili ilaçlar, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 3,13, 127-133 s.
- 44- Melchior, C.L., Ritzman, R.F., 1994, DHEA is an anxiolytic in mice on the plus maze, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 44,437-441 p.
- 45- Longcope, C., Ann, N.Y., 1995, Metabolism of dehydroepiandrosterone, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 774,143-148 p.
- 46- Maayan, R., Touati-Werner, D., Ram, E., Strous, R., Keren, O., Weizman, A., 2006, The protective effect of frontal cortex DHEA in anxiety and depressive models in mice, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 85, 415-421 p.
- 47- Majewska, M.D., Demirgoren, S., Spivak, C.E., London, E.D., 1990, The Neurosteroid dehydroepiandrosterone sulfate is an allosteric antagonist of the GABA-A receptor, *Brain Research*, 526,1, 143-146 p.
- 48- Nasrallah, H.A., Smeltzer, D.J., 2005, Şizofreni Güncel Tanı ve Tedavi Kitabı, AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık, Ankara, 1, 27-99 s.
- 49- O'Neill, M.F., Shaw, G., 1999, Comparison of dopamine receptor antagonists on hyperlocomotion induced by cocaine, amphetamine, MK-801 and the dopamine D1 agonist C-APB in mice, *Psychopharmacology*, 145, 237-250 p.
- 50- Okabe, T., 1995, Up-regulation of ighaffinity dehydroepiandrosterone binding activity by dehydroepiandrosterone in activated human T lymphocytes, *The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism*, 80, 2993-2996 p.
- 51- Orentreich, N.,1984, Age and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentration s throughout adulthood, *The Journal of Clinical Endocrinology &Metabolism*, 59, 551-555 p.
- 52- Önder, E., Küçükada, K., 1999, Şizofreni ve Dopamin, *Çizg Tıp Yayınevi*2, 45-57 s
- 53- Özmen, E., Erkoç, Ş., Arkonaç, O., Ataklı, C., Kantarcı, E., Ataklı, D., 1991, Kronik şizofreniklerde negatif/pozitif belirtiler ve yumuşak nörolojik işaretler, *Düşünen Adam Dergisi*, 4, 3, 32-36 s
- 54- Perez-Neri, I., Mendez, I., Montes, S., Rios, C., 2008, Acute dehydroepiandrosterone treatment exerts different effects on dopamin and serotonin turnover ratios in the rat corpus striatum and nucleus accumbens, *Progress in Neuro-Psycopharmacology &Biological Psychiatry*, 32, 1584-1589 p.
- 55- Perez-Neri, I., Montes, S., Ojeda-Lopez, C., Rios, C., Ramirez-Bermudez, J., 2008, Modulation of neurotransmitter systems by DHEA and DHEAS: Mechanism of action and relevance to psychiatric disorders, *Progress in Neuro-Psychopharmacology&Biological Psychiatry*, 32, 1118-1130 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

- 56- Pillot, C., Ortiz, J., Heron, A., Ridray, S., Schwartz, J.C., Arrang, J.M., 2002, A histamine H3 receptor antagonists/inverse agonist potentiates neurochemical and behavioral effects of haloperidol in the rat, *The Journal of Neuroscience*, 22, 7272-7280 p.
- 57- Reiter, E.O., 1977, Secretion of The Adrenal Androgen, Dehydroepiandrosterone Sulfate, During Normal Infancy, Childhood And Adolescence in Sick Infants and in Children with Endocrinologic Abnormalities, *Journal of Pediatrics*, 90, 766-770 p.
- 58- Rezaki, M., 1998, Şizofreni nörobilyojisine kısa bir bakış, *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 1, 31-34 s
- 59- Ritsner, M., Maayan, R., Gibela, A., Strous, R., Modaida, I., Weizman, A., 2004, Elevation of the cortisol/dehydroepiandrosterone ratio in schizophrenia patients, *European Neuropsychopharmacology*, Vol:14;4, 267-273 p.
- 60- Ritsner, M.S., 2010, Pregnenolone, dehydroepiandrosterone, and schizophrenia: alterations and clinical trials, *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 16, 32-44 p.
- 61- Schlicker, E., Fink, K., Detzner, M., Gothert, M., 1993, Histamine inhibits dopamine release in the mouse striatum via presynaptic H3 receptors, *Journal of Neural Transmission*, 93, 1-1 p.
- 62- Schulz, S., 1991, Genetics of schizophrenia: A status report review of psychiatry, *A Tasman Washington American Psychiatric Press*, 10, 79-93 p.
- 63- Semiz, Ü.B., 2005, Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, Nöroleptiklere Bağlı Akut Ekstrapiramidal Semptomlar, 2,3, 1117-34 p.
- 64- Silva, A., Hoffman, A., Marcelo, O., Dietrich, D., Souza, D., Lara, D., 2003, Effect of riluzole on MK 801 and amphetamine-induced hyperlocomotion, *Neuropsychobiology*, 48, 27-30 p.
- 65- Song, L., Tang, X., Kong, Y., Ma, H., Zou, S., 2010, The Expression of serum steroid sex hormones and steroidogenic enzymes following the intraperitoneal administration of dehydroepiandrosterone (DHEA) in male rats, *Steroids*, 75,3, 213-218 p.
- 66- Soykan, A., 2000, Atipik antipsikotiklere genel bakış, *Klinik Psikiyatri*, 1, 13-21 s.
- 67- Stahl, S.M., 2009, Temel Psikofarmakoloji Nörobilimsel Temeli ve Pratik Uygulamaları, antipsikotik ilaçlar, *Astra Zeneca*, 11, 401-458 s.
- 68- Stahl, S.M., 2009, Temel Psikofarmakoloji Nörobilimsel Temeli ve Pratik Uygulamaları, antipsikotik ilaçlar, *Astra Zeneca*, 10, 365-400 s.
- 69- Takahashi, H., Nakajima, A., Sekihara, H., 2004, Dehydroepiandrosterone (DHEA) and its sulfate (DHEAS) inhibit the apoptosis in human peripheral blood lymphocytes, *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 88, 261-264 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

- 70- Thompson. K.N., Kulkarni, J., Sergejew, A.A., 2000, Extrapyramidal symptoms and estrogen, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101, 130-134.
- 71- Fett, P., Gomes, S.W.M., Lara, D.R., Schuh, J., et al, 2004, Atypical antipsychotic profile of flunarizine in animal models, *Psychopharmacology*, 177; 344-348 p.
- 72- Trivedi, D.P., Khaw, K.T., 2001, Dehydroepiandrosterone sulfate and mortality in elderly men and women, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86, 4171–4177 p
- 73- Williams, M.R., 2002, Dehydroepiandrosterone inhibits human vascular smooth muscle cell proliferation independent of ARs and ER, *The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism*, 87, 176–181 p.
- 74- Wolkowitz, O.M., Kramer, J, H., Reus, V, İ., 2003, DHEA treatment of alzheimer’s disease, A randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Neurology*, 60 (7), 1071–1076 p.
- 75- Wolkowitz, O.M., Reus, V.İ., Keebler, A., 1999, Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone, *American Journal of Psychiatry*, 156, 646-649 p.
- 76- Yadid, G., Sudai, E., Maayan, R., Gispan, I., Weizman, A., 2010, The Role of DHEA in drug-seeking behavior, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 303-314 p.
- 77- Yavuz, R., 1992, Şizofreni ve Nörotransmitterler, *Yeni Symposium*, 30(3):35-50 s.
- 78- Yavuz,R., 2008, Türkiye’de sık karşılaşılan psikiyatrik hastalıklar, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi, 62,49-58 s.
- 79- Yazıcı, K., Yazıcı, A.E., 2001, Şizofrenide Hipotalamo-Pituiter-Gonadal Eksen, *Yeni Symposium*, 39; 3, 112-120 s.
- 80- Young-Hoon, K., Sook-Haeng, J., Woong, C., Jeong-Hyun, P., In-Kwa, J., Seung-Hyun, K., 2006, Estrogen, Cognitive Function and Negative Symptoms in Female Schizophrenia, *Neuropsychobiology*, 53, 169-175 p.
- 81- Yücel, A., 1999, Kadın Şizofrenlerde Menstruel Siklus Boyunca Östradiol Düzeyi ile Klinik Psikopatoloji Arasındaki İlişki, *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 9;1, 53-56 s.

ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı: Dilek Kulluk

Doğum Tarihi ve Yeri: 12.4.1983 İstanbul

İletişim bilgileri: Eski bağlar Mah. Sartak Sk. No: 1/9 ESKİŞEHİR
dkulluk_83@hotmail.com

Eğitim Durumu

İlkokul: Bilecik Osmangazi İlköğretim Okulu, BİLECİK 1989-1994

Ortaokul: Karatay Anadolu Lisesi, KONYA, 1994-1998

Lise: Karatay Anadolu Lisesi, KONYA, 1998-2001

Lisans: Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, ESKİŞEHİR, 2001-2005

Yabancı Dil

İngilizce

Bilimsel Etkinlikler

1. Osmangazi Üniversitesi Tıbbi-Cerrahi Deneysel Araştırma Merkezi (TİCAM),
Eskişehir,