

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

**SERTRALİNİN DENEYSEL PSİKOZ MODELLERİ ÜZERİNE
ETKİLERİ**

DOKTORA TEZİ

DR. UĞUR BİLGE

PROF. DR KEVSER EROL

MAYIS-2008

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

**SERTRALİNİN DENEYSEL PSİKOZ MODELLERİ ÜZERİNE
ETKİLERİ**

DOKTORA TEZİ

DR. UĞUR BİLGE

PROF. DR KEVSER EROL

KABUL VE ONAY SAYFASI

Uğur BİLGE'nin Doktora Tezi olarak hazırladığı "Sertralinin Deneysel Psikoz Modelleri Üzerine Etkileri" başlıklı bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Lisans Üstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddesi uyarınca değerlendirilerek "KABUL" edilmiştir.

15.05.2008

Üye : Prof. Kevser EROL



Üye : Prof. Dr. Levent BÜYÜKUYSAL



Üye : Prof. Dr. İpek CİNGİ



Üye : Doç. Dr. Fatma Sultan KILIÇ



Üye : Doç. Dr. Başar SIRMAGÜL



Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 22/05/2008 tarih ve ...743../...3436.. sayılı kararı ile onaylanmıştır.



Prof Dr. Ferruh YÜCEL
Enstitü Müdürü

ÖZET

Şizofreninin negatif semptomlarının tedavisinde tipik bir antipsikotik ile seçici serotonin geri alım kombinasyonu, tek başına antipsikotik kullanımından daha etkili olduğu artık bilinmektedir. Bu çalışma sertralinin, nöroleptik uyarıcı katalepsi, apomorfin uyarıcı tırmanma davranışı ve amfetamin veya MK 801 ile uyarılmış lokomotor aktiviteyi farede değerlendirmek için planlanmıştır. Katalepsi haloperidol (1mg/kg i.p) ile, tırmanma testi apomorfin (1.5mg/kg s.c) ile, lokomotor aktivite ise d-amphetamine (3 mg/kg i.p.) veya MK-801 (0.3 mg/kg i.p.) kullanılarak yapıldı. Sertralin (10 mg/kg i.p.) dozunda akut olarak veya 5 günlük tekrarlama dozu şeklinde verilmiştir.

Sertralin akut ve tekrarlayan dozda verildiğinde lokomotor aktivitede artış meydana getirmiştir. Katalepsi ve tırmanma davranışını ise 5 günlük tekrarlama dozunda azaltmıştır. Bu sonuçlara göre; serotonin geri alım inhibitörlerinin psikozun negatif semptomlarında yararlı etkileri olabilir.

Anahtar Kelimeler: Sertralin, psikoz, fare, lokomotor aktivite, MK-801, apomorfin, amfetamin.

SUMMARY

Recently it was reported that treating negative symptoms of schizophrenia with a combination of typical antipsychotic and selective serotonin reuptake inhibitor is more effective than with antipsychotic alone. The present study was designed to study the effects of sertraline on neuroleptic-induced catalepsy; apomorphine-induced climbing behaviour and amphetamine or MK-801-induced locomotor activities in mice. Catalepsy was induced by haloperidol (1 mg/kg i.p.), apomorphine (1.5 mg/kg s.c.) was used for studying climbing behaviour, d-amphetamine (3 mg/kg i.p.) or MK-801 (0.3 mg/kg i.p.) was used for testing locomotor activities. Sertraline (10 mg/kg i.p.) was injected acutely or as 5 days.repeated treatment .

Sertraline enhanced locomotor activity when used single and repeated doses. While it inhibited catalepsy and climbing behaviour as used 5 days repeated doses. These results suggest that selective serotonin reuptake inhibitors may have beneficial effects to treatment of negative symptoms of psychosis.

Key words: Sertraline, psychosis, mice, locomotor activity, MK-801, apomorphine, amphetamine.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİL DİZİNİ	vii
SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ	iiix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Psikoz.....	6
2.2. Şizofreni Patogenezi.....	6
2.2.1. Dopamin Hipotezi.....	6
2.2.2. Serotonin Hipotezi.....	8
2.2.3 Seçici serotonin Geri Alım İnhibitörleri.....	10
3. GEREÇ VE YÖNTEM	12
4. BULGULAR	16
5. TARTIŞMA	26
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	30
7. KAYNAKLAR	31
8. ÖZGEÇMİŞ	

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1	Lokomotor aktivite testi	14
Şekil 2	Apomorfin ile yapılan tırmanma testi görüntüsü	15
Şekil 3	Haloperidol ile yapılan katalepsi testi	15
Şekil 4	Amfetamin alan grupta zamana göre stereotipik hareket sayısı	17
Şekil 5	Amfetamin alan grupta zamana göre horizontal hareket sayısı	18
Şekil 6	Amfetamin alan grupta zamana göre ambulatuar hareket sayısı	19
Şekil 7	Amfetamin alan grupta zamana göre toplam hareket sayısı	20
Şekil 8	Amfetamin alan grupta zamana göre alınan mesafe	21
Şekil 9	MK 801 alan grupta zamana göre stereotipik hareket sayısı	21
Şekil 10	MK 801 alan grupta zamana göre ambulatuar hareket sayısı	22
Şekil 11	MK 801 alan grupta zamana göre horizontal hareket sayısı	22
Şekil 12	MK 801 alan grupta zamana göre toplam hareket sayısı	22
Şekil 13	MK 801 alan grupta zamana göre alınan mesafe	23
Şekil 14	Zamana göre katalepsi süresi	24
Şekil 15	Denekler bazında tırmanma süreleri	26

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ
Simgeler Açıklama

DOPAC:	Dihidroksifenil asetik asid
DSM IV :	American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG:	Elektroensefalografi
HVA:	Homo vanilik asit
ip:	intraperitoneal
NMDA:	N-methyl-D-aspartate
PCP:	fenilsiklidin
PEA:	feniletilamin
sc :	subkutan
SDA	Serotonin-dopamin antagonisti
SSRI :	Seçici serotonin geri alım inhibitörleri
SSS:	Santral sinir sistemi
5-HT:	5-Hidroksi triptamin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni sadece psikotik belirtilerin değil, davranışsal boyutun, mizaç, bilişsel ve bazı olgularda nörodejeneratif boyutun eşlik ettiği bir hastalıktır. Böyle bir hastalığın tek bir farmakolojik mekanizma ile tedavi edilmesi çoğu zaman güçtür. Tek bir tedavi edici ajan ile aynı anda psikozun pozitif negatif, bilişsel belirtilerinin tedavi edilmesi, gelişecek nörodejeneratif anomalilerin önlenerek tedavi edilmesi zordur. Ekleme tedavilerinin önemi, negatif belirtiler, yıkım belirtileri ve tedaviye dirençli hastalarda ortaya çıkmaktadır. Genel anlamda tıpta ilaç kombinasyonlarında yaklaşım farklı terapötik mekanizmalara sahip ilaçların bir arada kullanılmasıdır. Bu tedavi stratejileri dopaminerjik, serotonerjik ve noradrenerjik ilaçları içermektedir. Eğer başarılı olunursa, tümünün yanıtı tek biriyle alınacak yanıtın daha fazla olacaktır (48).

Hayvanlarda şizofreni, değişik kimyasal maddelerle (amfetamin, feniletilamin, dopamin, LSD, apomorfın, dizosilpin, fensiklidin, vb) veya sosyal izolasyon ve arousal metodlarla oluşturulmaya çalışılmıştır (6).

Kimyasal maddeler ile oluşturulan hayvan modellerinde görülen semptomlar klasik nöroleptikler ile düzeltilebilmektedir. "Klasik" veya "tipik" diye nitelenen bu ilaçlar tedavi dozlarında büyük ölçüde dopaminerjik D₂ reseptörleri, düşük düzeyde D₁ reseptörleri etkileyerek antipsikotik etki oluştururlar. Klasik bilgilere göre bir nöroleptik mutlaka D₂ antagonisttir (6,34). Oysa son yıllarda tedaviye giren ve özellikle dirençli şizofrenilerin tedavisinde başarı ile kullanılan bazı nöroleptikler D₂ reseptörler dışında D₁, serotonerjik, alfa-adrenerjik, histaminerjik ve muskarinik reseptörleri etkileyerek antipsikotik etki gösterirler. Böylece sadece dopaminerjik sistemin değil, santral sinir sisteminde varlığı kanıtlanan birçok nörotransmitter ve bunlara ait reseptörler ile alt tiplerinin şizofreni ve benzeri psikozlarda rolü olabileceği gündeme gelmiştir (38,69).

Amaç

Şizofreni gibi tedavisi zor ve tekrarlama riski yüksek bir kronik hastalıkta seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin yerini araştırmak amacıyla sertralini kullanarak alternatif bir tedavi strateji tedavisi önerebilmek amaçlarımızdandır. Çalışmamızda amaçlanan, deneysel psikoz modelleri oluşturarak sertralinin psikozun negatif ve pozitif belirtileri üzerindeki muhtemel etkilerini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PSİKOZ

Psikoz; düşünme yetisini, duygusal yanıtları, anımsama, iletişim kurma, gerçeği değerlendirme, yorumlama ve uygun davranmayı önemli ölçüde bozan, normal yaşamın gereklerini yerine getirmeyi engelleyen klinik durumları tanımlar. Aktif dönemde psikotik olgular, evde, okulda ve işte kendilerinden beklenen sorumlulukları yerine getirmezler, verimlilikleri azalır (70).

Şizofreni düşünce, algı ve duygulanım semptomlarının bulunduğu, kişinin uyum ve işlevsellik düzeyini belirgin olarak bozan, etyolojisi tam olarak belirlenememiş, farklı klinik görünümleri olan kronik ve şiddetli seyreden bir mental hastalıktır. Şizofrenili hastalarda temel olarak sanrı ve varsanıların oluşturduğu gerçeği değerlendirme yetisinde bozukluk, negatif belirtilerden oluşan psikomotor yoksulluk, garip davranış ve pozitif yapısal düşünce bozukluğunu içeren dezorganizasyon gözlenir. Hastalığın karakterine ve uygulanan tedaviye bağlı olarak şizofreni hastaları günlük yaşam aktivitelerinde, motivasyonlarında, iletişim becerilerinde, üretkenlik, uyum gibi alanlarda sorunlar yaşamaktadırlar (68).

Şizofreniyi diğer psikozlardan ayırt eden en belirgin özelliği genellikle düşünme bozukluğu ve negatif semptomlar göstermesidir. Düşünme bozukluğu kendini gerçeğin belirgin derecede yanlış yorumlanması ve saptırılması şeklinde gösterir; bu durum bazen paranoid düşünce ve delüzyon derecesine varabilir. Son zamanlarda üzerinde daha fazla durulan, şizofrenideki psikopatolojinin üç kompartmanlı modeline göre, şizofrenide birbirinden görece bağımsız üç temel semptom dizisi vardır: (i) Psikotik semptomlar: halüsinasyonları ve delüzyonları içerir. (ii) Ayrılmış (dissosiyatif) düşünme bozukluğu başlığında toplanan tanjansiyalite, yaşamla ilgili amaçların kaybı, tutarsızlık, birleştirici düşünmenin gevşemesi ve neolojizm gibi psikopatolojik belirtileri kapsar. (iii) Negatif semptomlar: afektif küntleşme, konuşma fakirliği gibi semptomları kapsar (34).

Şizofreni birçok davranış ve düşünce bozukluğuna, beyin yapısı, fizyoloji ve kimyasında önemli değişikliklere neden olan çok sistemli psikiyatrik bozukluklardan biridir. Biyokimyasal, anatomik ve genetik alanlardaki ilerlemelere karşın şizofreni kendine özgü yaşantıları ve davranışsal belirtileri olan ve ancak bu belirtilerin gözlenmesi ile tanı konabilen bir hastalık olarak kalmaya devam etmektedir. Şizofreninin ayrı bir klinik durum olarak değil de etiyolojisi bilinmeyen, benzer belirtiler verebilen bir grup hastalık olarak ele alınma eğilimi vardır (70).

Şizofreni, temel olarak akut psikozun kontrolü ve psikotik epizodların önlenmesi amacıyla antipsikotik ilaçlar ile tedavi edilmektedir. Tedavinin başarısına rağmen hastalarda relapslar görülebilmekte, antipsikotiklerin yan etkileri de sorunlar yaratabilmektedir. Hastalarda motivasyon eksikliği ve izolasyon, maladaptif davranış ve sosyal fonksiyon bozukluğu gibi rezidüel semptomları devam edebilir. Bu semptomlar hastaların eğitim, meslek ve sosyal rollere devam etmede zorluklar yaşamasına neden olur. Bu yüzden hastalık üzerine etkili psikososyal etkilerin de göz önüne alınması gerektiği görüşü yaygınlık kazanmakta ve son yıllarda birçok hasta için psikososyal tedaviler ile ilaç tedavisini birlikte kullanma eğilimi artmaktadır (68).

Fizyopatolojik alanda pek çok hayvan modeli geliştirilmesine rağmen psikopatolojik bozukluklar ile ilgili ve insanla eşdeğer kabul edilebilecek modeller henüz oluşturulamamıştır. Halen kullanılan modellerin davranışsal eşdeğerliğini tanımlamak ve geçerli saymak oldukça zordur. Şizofrenide pek çok hayvan modeli oluşturulmaya çalışılmışsa da, şizofreniye ait ideal bir model yoktur. Hayvanlarda şizofreni, değişik kimyasal maddelerle (amfetamin, PEA, dopamin, LSD, apomorfın, dizosilpin (MK 801), fensiklidin, vb) veya sosyal izolasyon ve arosal yöntemlerle oluşturulmaya çalışılmıştır (6,16).

Şizofreni tanısı için en sık DSM IV tanı kriterleri kullanılmaktadır.

Şizofreni Tanı Ölçütleri (DSM IV)

A) Karakteristik semptomlar

Bir aylık dönemin (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) önemli bir bölümünde aşağıdakilerin en az ikisinin bulunmasıyla karakterize aktif faz semptomları:

1. Hezeyanlar
2. Halüsinasyonlar

3. Dezorganize konuşma (sıklıkla enkoherans veya konu dışı konuşmalar)
4. İleri derecede dezorganize ya da katatonik davranış
5. Negatif belirtiler, duygusal küntlük, aloji ya da avolisyon (düşünce içeriğinin yoksullaşması veya istem yokluğu)

Not: Hezeyanlar bizar ise ya da halüsinasyonlar kişinin davranışları veya düşünceleri hakkında sürekli yorum yapmakta olan seslerden ya da iki ya da daha fazla sesin bir birbirleriyle konuşmasından oluşuyorsa, A tanısı ölçütünden sadece bir belirtinin olması yeterlidir.

B) Toplumsal /mesleki işlev bozukluğu

Mesleki, kişiler arası ilişkiler ya da kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarından bir ya da birden fazlasında işlevselliğin, hastalık öncesi döneme göre belirgin olarak bozulması (hastalık çocukluk ya da ergenlik döneminde başlamış ise kişiler arası ilişki, akademik veya mesleki alanlarda beklenen düzeye ulaşmakta yetersizlik).

C) Süre

Bu bozukluğun devam ettiğini gösteren belirtiler en az 6 ay süreyle bulunmaktadır. Bu süre en az 1 ay süren aktif dönemi (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) içermelidir. Prodromal ve rezidüel dönemler de bu süreye dahil olabilir.

D) Şizoafektif bozukluk ve duygudurum bozukluğunun dışlanması

Şizoafektif bozukluk ve psikotik bulgulu duygudurum bozukluğu dışlanmıştır. Bunun nedeni, aktif evre ile birlikte depresif, manik veya karma bir dönem ortaya çıkmaması ve aktif evre sırasında duygudurum belirtileri de olmuşsa bunların toplam süresi aktif ve rezidüel dönemlerin süresine göre daha kısa sürmesinden dolayıdır.

E) Madde kullanımı ve genel tıbbi durumun dışlanması

Bu bozukluk bir maddenin doğrudan fizyolojik etkilerine (örneğin kötüye kullanılabilen bir ilaca, tedavide kullanılan bir ilaca) ya da genel tıbbi duruma bağlı olarak ortaya çıkmamıştır.

F) Yaygın gelişimsel bir bozuklukla olan ilişki

Otistik bozukluk veya diğer bir yaygın gelişimsel bozukluk öyküsü varsa ancak en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) belirgin sanrı ve varsanılar da mevcutsa şizofreni ek tanısı konulabilir.

Psikiyatrinin genelinde olduğu gibi, Şizofreni tedavisinde de çeşitli ilaçların bir arada kullanıldığı dönemler vardır. Hastalığın kronik gidişatı, optimal yanıtı elde etmedeki yetersizlikler ve yan etkiler gibi başlıca nedenlerle Şizofreni hastalığı çoklu sayıda ilaç kullanımına zemin hazırlamaktadır (46).

2.2. ŞİZOFRENİ PATOFİZYOLOJİSİ

2.2.1. Dopamin Hipotezi

Dopamin santral sinir sisteminde yaygın olarak bulunan bir katekolamindir. Sinir uçlarındaki dopamin veziküllerinden ucun depolarizasyonu sonucu sinaps aralığına salınan dopamin, geri-alımla kısmen sinir ucunun sitoplazmasına geri döner. Kokain, amfetamin ve mazindol dopamin geri alımını güçlü bir şekilde inhibe eder. Sitoplazmadaki dopamin kısmen veziküller içine alınır (34).

Şizofreninin etiolojisinde dopaminerjik hiperaktivite üzerinde durulmaktadır. Dopamin reseptör antagonisti olan antipsikotik ilaçların tedavide yararlı olması; amfetamin kokain gibi dopamin hiperaktivitesine neden olan ilaçların şizofreni benzeri bozukluğa yol açması bu hipotezin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bu teoride dopamin hiperaktivitesinin, dopamin fazla salınmasına mı, yoksa çok sayıda dopamin reseptörüne mi veya bu mekanizmaların kombinasyonuna mı bağlı olduğunu söylemek mümkün değildir. Ayrıca bu teoride mezolimbik ve mezokortikal yollar üzerinde durulmasına rağmen, bu bozuklukta beyindeki hangi dopamin yollarının etkin olduğu da kesin olarak bilinmemektedir. Şizofreni fizyopatolojisinde önemli rol oynayan dopamin metaboliti olan HVA plazma konsantrasyonlarıyla ölçülmektedir. Ön çalışmalarda plazma HVA konsantrasyonunun SSS HVA konsantrasyonu arasındaki paralellik gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar tedavi öncesi HVA konsantrasyonun pozitif semptomların şiddeti ile, antipsikotik ilaçlara tedavi yanıtı arasındaki pozitif ilişkiye işaret etmektedir. Plazma HVA çalışmaları, antipsikotik tedavi ile plazma HVA düzeyinin geçici bir artıştan sonra düzenli olarak azaldığını; bunun da iyileşmeye paralel olduğu yönündedir (27).

Şizofrenili hastalarda yapılan postmortem incelemelerin çoğu, nucleus accumbens, nucleus caudatus ve amigdala dopamin ve/veya onun metaboliti olan homovanilik asidin (HVA) ve diğer metaboliti olan DOPAC'ın düzeyinin yükseldiğini göstermiştir. Ayrıca şizofreniklerin beyinde yapılan postmortem incelemede dopamin reseptör sıklığının belirgin derecede artmış olduğu saptanmıştır. Mevcut bulgular şizofrenide primer bozukluğun dopaminerjik presinaptik uçlardan ziyade, postsinaptik reseptör düzeyinde olduğunu ve postsinaptik membranda reseptör sayısının artması sonucu dopamine aşırı duyarlık geliştiğini düşündürmektedir. Limbik sistemdeki aşırı

dopaminerjik etkinliğin şizofreninin psikotik semptomlarının oluşmasında rol oynadığına inanılmaktadır (34).

Şizofrenide dopamin hipotezi üzerinde yoğun bir şekilde çalışmalar devam etmektedir. D₁ reseptörünün negatif semptomlardaki rolü D₁ reseptör antagonistlerinin tedavide kullanılmasına neden olmuştur. Yakın zamanda keşfedilen D₅ ve D₁ reseptörü ilişkisi dikkatli incelenmesi gereken bir alan olarak görülmektedir. Benzer şekilde D₃ ve D₄ reseptörlerinin D₂ ile ilişkileri spesifik agonist - antagonist çalışmalarına ışık tutacaktır. Bir çalışmada şizofrenik hastaların postmortem beyin örneklerinde D₄ reseptörlerinde artış bildirilmiştir. Bu da incelenmesi gereken diğer bir alan olarak görülmektedir (27,56).

Genel olarak antipsikotiklerin etkilerini, dopaminerjik blok yolu ile gösterdikleri kabul edilmektedir. Başta ekstrapiramidal yan etkiler olmak üzere önemli yan etkiler de buna bağlıdır. Antipsikotik etkinlik için klasik ilaçlarda D₂ reseptörünün önemli olduğu kabul edilir (70). Klasik antipsikotik ilaçlar şizofrenide özellikle pozitif belirtilerin sağaltımında etkin olan dopamin reseptör antagonistleridir (31).

Özetlersek Şizofreninin etiopatogenezinde anormal dopaminerjik transmisyon vurgulanmış, pozitif belirtilerden dopaminerjik hiperaktivite; negatif semptomlardan ise dopaminerjik yetersizlik sorumlu tutulmuş; bu basit kavram, diğer nörotransmitterleri ve bu transmitterlerin temporolimbik ve prefrontal bölgeler arasındaki disfonksiyonel iletişimini de işin içine katan diğer verilerle geliştirilmiştir (7).

Antipsikotik ilaçlarla tedavide büyük bir başarı sağlanmış olmasına rağmen, bunların tek başına kullanımı psikotik hastalarda optimal yanıtı sağlamamaktadır. Hiçbir ilaç veya ilaç kombinasyonlarının psikotik hasta gruplarındaki özellikli semptom kompleksine seçici etkinliği yoktur. Özellikle yeni antipsikotik ilaçların psikotik hastalıkların negatif semptomlarına seçici olarak etkin oldukları iddia edilmektedir fakat bu iddiayı destekleyen kanıtlar çelişkilidir. Genellikle pozitif ve negatif semptomlar tedaviye cevap verip vermeme konusunda birlikte olma eğilimindedir (33).

Antipsikotik ilaçların kombinasyonunun uygun avantajlar sağladığına dair inandırıcı bir kanıt bulunmamaktadır. Antipsikotik ilaç ve bir antidepresan ilaç kombinasyonu deprese psikotik hastalarda veya psikotik özellikleri olan ajite major depresyonu olan hastalar gibi bazı vakalarda faydalı olabilir (33).

İnsanlarda kompleks ve tipik bir doğası olan şizofreniyi hayvanlarda taklit etmek kuşkusuz çok da başarılı değildir. Delüzyonlar ve işitsel halüsinasyonlar gibi anahtar semptomların modelini yapmak imkansızdır. En iyisi hastalığın bazı özelliklerinin modellenmesidir. Bu konular genellikle fizyoloji veya psikofizyolojinin alanıdır, buna rağmen düşük sosyal temas gibi bazı semptomların oluşturulduğu birkaç örnek modellenmiştir (19,57). Bu belirsizlikler nedeniyle şizofreniyeye benzer durumları uyarlamak için bazı yollar bulunmuştur. En sık kullanılan ilaçlar insanlardaki psikotomimetik etkilerinden dolayı amfetamin veya fensiklidindir (1,3).

NMDA glutamat reseptörlerinin dizosilpin (MK-801) ile blokajı önemli derecede kognitif defisitlere neden olur ve şizofreni semptomlarının modeli için kullanılmaktadır (55).

Amfetamin lokomasyonda ve stereotipik hareketlerde artmaya neden olur. Stereotipi hareketlerin belirgin olarak tekrarlanmasıdır. Amfetamin ile uyarılan psikoz paranoid şizofreniyeye benzerdir. Amfetamin hayvanların düzenli veya düzensiz hareketlerini etkiler. Amfetamin presinaptik sinir terminallerinden dopamin salıverilmesine neden olur ve bu da şizofreninin dopamin hipotezine uygun olarak şizofreniyeye ilişkilidir, sonuçta dopamin hiperaktivitesi oluşur (26).

Lokomotor aktivitenin ölçümünde N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonistleri de dopaminerjik psikostimulanlar gibi kullanılabilir (25).

2.2.2. Serotonin Hipotezi

Nörokimyasal incelemelerin her zaman dopamin hipotezini desteklememesi antidopaminerjik nöroleptik ilaçların şizofreniyeye karşı her zaman etkili olmaması ve dopamin ile diğer beyin nörotransmitterleri arasında etkileşmelerin gözlemlenmesi, alternatif nörokimyasal varsayımların ortaya atılmasına yol açmıştır. Bunlar arasında noradrenalin, serotonin ve glutamat varsayımları bulunur. Şizofreni patofizyolojisinde dopamin sistemi yanında serotonin sistemi de rol almaktadır (34).

Serotonin-dopamin antagonist (SDA) ilaçların (klozapin, risperidon, sertindol, ketiyapin vb ilaçların) güçlü antiserotonerjik aktivite gösterdiklerinin ortaya konulması dikkatleri serotonin üzerine yoğunlaştırmıştır. Özellikle, 5-HT₂ reseptördeki

antagonizmanın psikotik belirtilerin azaltılmasında önemli olduğu ve D₂ antagonizmasıyla ilişkili hareket bozukluklarının gelişmesine karşı hafifletici etkisinin bulunduğu vurgulanmıştır (8). Her bir serotonin - dopamin antagonisti ilacın reseptör profili incelendiğinde reseptör profillerinin ve 5HT₂ - D₂ oranlarının farklılıklar gösterdiği ancak tümünün de serotonin üzerinde daha etkili olduğu bulunmuştur. Klozapinin en yüksek duyarlılığı histamin reseptörlerinedir. Ketiypinin en sık alfa₁ adrenerjik reseptörlerine bağlanır. Ziprasidon ise grubun 5HT₁ reseptörleri ile güçlü etkileşimi olan tek üyesidir. Bu ilaçlar arasında 5HT₂ - D₂ oranı bakımından 100 kata varan farklılıklar bulunmaktadır. Ancak bu grup ilaçlar reseptör profili bakımından çok az değişikliklerle daha yüksek etkinliğe sahip olabilirler. Sonuç olarak şizofrenide birçok nöromediyatör sistemin rol oynadığı sistemlerin bir denge halinde karşılıklı olarak etkileştiği, şizofrenin de bu etkileşimin rol oynadığı antipsikotik ilaçların bu nöromediyatör sistemlerden herhangi birini etkileyerek yeniden dengenin kurulmasına yardımcı olduğunu söylemek mümkün gibi görülmektedir. Duygudurum bozukluğu ile ilgili araştırmalarda vurgulandığı gibi şizofreni hastalarında görülen suicidal ve impulsif davranışlarda da serotoninin rolü bulunmaktadır (27).

Prefrontal kortekste azalmış aktivitenin şizofrenideki birçok kognitif defisit ile ilişkili olduğu bulunmuştur. D₂ reseptör antagonizması bozulmuş kortikal aktiviteyi düzeltmede kritik bir faktör olarak kalsa da 5-HT reseptörleri NMDA ve GABA üstünde sinerjistik bir rol üstlenerek prefrontal korteks üzerinde ki antipsikotik aktiviteyi potansiyalize edebilir (18).

Şizofrenide mezokortikolimbik dopaminerjik sistemde aşırı etkinlik vardır. Bu sistemle beyin serotonerjik sistemi arasında ilişki vardır. Şizofreni tedavisinde yararlı olan klozapin ve risperidon gibi atipik nöroleptikler, klasik nöroleptikler gibi dopamin reseptör antagonisti olarak limbik sistem nöronlarının 5-HT_{2A} ve 5-HT_{2C} reseptörlerini de antagonize ederler. 5-HT_{2C} antagonisti olan m-CPP maddesinin bir şizofrenili grubunda psikotik belirtileri arttırdığı gösterilmiştir. Bazı ilaçların dopaminerjik reseptörleri antagonize etmeksizin adı geçen 5-HT₃ reseptörleri antagonize etmek suretiyle antipsikotik etki yapabileceklerini gösteren kanıtlar vardır (34).

Yapılan bir çalışmada fensiklidin ile oluşturulan psikoz modelinde selektif 5-HT_{2A} antagonistleri olan ketanserin ve MDL 100,907'in doza bağımlı olarak lokomotor aktiviteyi azalttıkları bulunmuştur (24).

2.2.3. Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI)

Depresif belirtilerin prevalansı, ciddiyeti, prognostik önemi, psikososyal sonuçlarına rağmen; göreceli olarak literatürde tedavileri ile ilgili çok az sayıda çalışma vardır. Şizofrenideki depresyonun tedavisinde antidepresanların yeri tartışmalıdır. Aktif evredeki belirtiler psikotik belirtilere ikincil olabildiğinden, etkin bir antipsikotik tedavi ile psikotik belirtilerle birlikte depresif belirtiler de düzelebilmektedir (35). Yapılan bir çalışmada şizofreninin ilk epizodundaki depresif semptomların psikoz düzelince gerileyebileceği ve bu yüzden de antidepresan tedavinin sınırlandırılması gerektiği düşünülmüştür (37). Bu nedenle aktif evrede antidepresan ile tedaviye hemen karar vermemek, yeterli doz ve sürede antipsikotik sağaltım uygulandığından emin olmak gerekmektedir. Antidepresan ilaçlar şizofreninin aktif döneminde antipsikotik tedaviye yanıtı geciktirebilir. Bu yüzden sadece depresyonu inatçı ve şiddetli olup, postpsikotik dönem sırasında ortaya çıkan ya da özkıyım düşünceleri bulunan hastalarda antipsikotik tedaviye antidepresanların eklenmesi uygun görülmektedir. Postpsikotik depresyon tedavisinde de antidepresan kullanımı tartışmalıdır (35).

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri depresif veya obsesif semptomları ve negatif semptomları olan şizofreniklerde antipsikotiklerle kullanıldıklarında anlamlı olumlu etkileri görülmüştür (43). Şizofrenide antipsikotik tedaviye SSRI eklenmesi ile negatif belirtilerde iyileşme sağlandığına ilişkin önemli kanıtlar vardır ve tedaviye dirençli hastalarda bir ekleme tedavi stratejisi olarak önerilmektedir. Bu etkinin antidepresan etkiden bağımsız serotonerjik mekanizmalara ya da dopamin-serotonin balansındaki değişikliklere bağlı olarak ortaya çıktığı bildirilmektedir (15,54,64). Klozapine SSRI eklenmesi ile bilişsel işlevler de skorlarında iyileşme olduğunu bildiren yayınlar vardır. Antipsikotik tedaviye SSRI'ların eklenmesi ile obsesif kompulsif belirtilerde iyileşme olduğunu bildiren yayınlar da vardır. Atipik antipsikotik özelliği olan klozapin ile yapılan çalışmada fluoksetin, fluvoksamin ve sertralin ile klozapin kan düzeyinde yükselme olduğu da bildirilmiştir (12,15). Silver ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, ortalama 1.4 yıl süresince 470.5 mg/gün dozunda klozapin kullanan, negatif belirtilerine yanıt alınamamış 11 kişilik bir hasta grubuyla yaptıkları çalışmalarında, 6 haftalık fluvoksamin güçlendirmesi sonrasında toplam belirti düzeyinde ve de özellikle negatif belirtilerden anhedoni, duygusal küntleşme ile avolüsyonda anlamlı değişim bulunmuştur (63).

Yapılan bir çalışmada şizofreni ve depresyonu olan hastalarda antidepresan kullanımının etkinliği konusunda kanıtların zayıf olduğu ve günümüzde şizofrenik hastalardaki depresyonda kullanımı test edilmiş tek antidepresanın sertralin olduğu vurgulanmıştır (43). Lee ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise SSRI'lar ile antipsikotik kombinasyonunun antipsikotiklerin plazma konsantrasyonlarını yükselttikleri ve negatif semptomlarda düzelme sağlarken, ekstrapiramidal semptomları ise kötüleştirdiği bulunmuştur (39).

Kasckow ve arkadaşlarının yaptığı ve 19 şizofreni hastasının değerlendirildiği tek kör, randomize bir çalışmada; 9 hastaya 10 hafta süreyle 20-40 mg/gün dozlar arasında sitalopram verilmiş kalan 10 hastaya ise sadece antipsikotik tedavi verilmiştir. Çalışma sonucunda her iki grupta da pozitif ve negatif belirtilerde anlamlı düzelme saptanırken sitalopram grubunda anlamlı olarak daha fazla düzelme saptanmıştır (32).

Mulholland ve arkadaşları da sertralinin şizofrenideki depresif belirtilere etkisini değerlendirmek için yaptıkları çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada; kronik ve stabil durumdaki 26 şizofreni hastasında çalışma yapmışlardır. 13 hastaya plasebo ve 13 hastaya sertralin verilerek 8 haftalık izlem yapılmıştır. Tedavi sonucunda sertralin grubunda, plasebo grubuna göre depresif belirtilerde anlamlı bir düzelme gösterilmiştir. Negatif ve pozitif belirtilerdeki düzelme açısından iki grup arasında anlamlı fark görülmemişken sertralin hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir. Bu çalışma ile sertralinin şizofrenideki depresif belirtiler için yararlı olduğunu gösterilmiştir (45).

Yapılan başka bir çalışmanın sonucunda da şizofreni ve major depresyonu olan hastalara sertralin verilmiş ve plasebo ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak sertralin ile plasebo alan grup arasında depresif belirtilerdeki düzelme açısından anlamlı fark bulunmadığı bildirilmiştir (2).

SSRI'ların prefrontal korteks üzerine etkilerinin sıçanlarda araştırıldığı bir çalışmada; sertralin, fluoksetin, sitalopram, paroksetin, fluvoksamin akut olarak uygulanmış ve fluoksetin, sitalopram, fluvoksamin, paroksetin ve sertralinin ekstrasellüler serotonin miktarını 2-4 kat arttırdığı fakat sadece fluoksetinin prefrontal kortekste akut olarak noradrenalin ve dopamini arttırdığı bulunmuştur (11). Sertralinin 21 gün süreyle verildiği bir çalışmada ise tekrarlayan dozlarda antidepresan verilmesinin beyin dopaminerjik reseptörlerini uyardığı bulunmuştur (28).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Ağırlıkları 25-35 g arasında değişen 84 adet Swiss albino dişi fare kullanılmıştır. Hayvanlar Uludağ Üniversitesi Deneysel Hayvan Üretim Merkezi'nden temin edilmiş olup, 15 günlük alıştırmaya süresince kendi aralarında gruplandırılarak 12 saatlik aydınlık karanlık periyodunda tutulmuş, serbest miktarda su ve yem ile beslenmişlerdir. Deneyler ses izolasyonu yapılmış Farmakoloji Anabilim Dalı Psikofarmakoloji laboratuvarında her gün sabah 8.00-13.00 arasında yapılmıştır. Çalışmanın etik kurul onayı 26.03.2008 tarihinde 52 numaralı karar numarasıyla Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

Sertralin HCl, Sanovel İlaç firmasından temin edilmiştir. Haloperidol, Aris firmasından, MK-801, Sigma firmasından, Amfetamin, Sigma firmasından, Apomorfine HCl, Gen İlaç firmasından temin edilmiştir.

Lokomotor aktivite ölçümü için MAY AMS 02 animal activity monitoring system marka cihaz kullanılmıştır.

Hayvanlar tartılıp rastgele seçilerek 3 gruba ayrılmış ve her grupta:

1. Grup: 28 hayvan, kontrol, 5 gün süresince sadece serum fizyolojik (SF),
2. Grup: 28 hayvan, akut sertralin uygulanan grup, 4 gün süresince SF, 5.gün 10 mg/kg'dan intraperitoneal (ip) sertralin HCl
3. Grup: 28 hayvan, kronik sertralin uygulanan grup, 5 gün süresince 10 mg/kg'dan (ip) sertralin HCl uygulanan denekler bulunmaktadır.

Her bir gruptaki denekler amfetamin ile uyarılmış lokomotor aktivite testi için 8, MK 801 ile uyarılmış lokomotor aktivite testi için 8, haloperidol ile uyarılmış katalepsi testi için 6 ve apomorfine ile uyarılmış tırmanma testi için 6 deneklik gruplara ayrılmıştır.

28 fareden oluşan kontrol grubu hazırlanarak tüm gruba 5 gün boyunca %0.9'lük serum fizyolojik verildi. Sonrasında bu gruptan 8 fareye amfetamin ile lokomotor aktivite testi, 8 fareye MK-801 ile lokomotor aktivite testi, 6 fareye apomorfine ile tırmanma testi ve 6 fareye de haloperidol ile katalepsi testi uygulandı.

Akut sertralin uygulanacak olan grupta ise yine 28 fare bulunuyordu ve bu farelere 4 gün boyunca boyunca %0.9'luk serum fizyolojik, 5. gün ise (10mg/kg, ip) sertralin uygulandı (60). Sekiz fareye amfetamin ile lokomotor aktivite testi, 8 fareye MK-801 ile lokomotor aktivite testi 6 fareye apomorfın ile tırmanma testi ve 6 fareye de haloperidol ile katalepsi testi uygulandı.

Kronik sertralin uygulanacak olan grupta ise 28 fare bulunuyordu ve bu farelere (10mg/kg, ip) sertralin 5 gün süreyle uygulandı. 8 fareye amfetamin ile lokomotor aktivite testi, 8 fareye MK-801 ile lokomotor aktivite testi, 6 fareye apomorfın ile tırmanma testi ve 6 fareye de haloperidol ile katalepsi testi uygulandı.

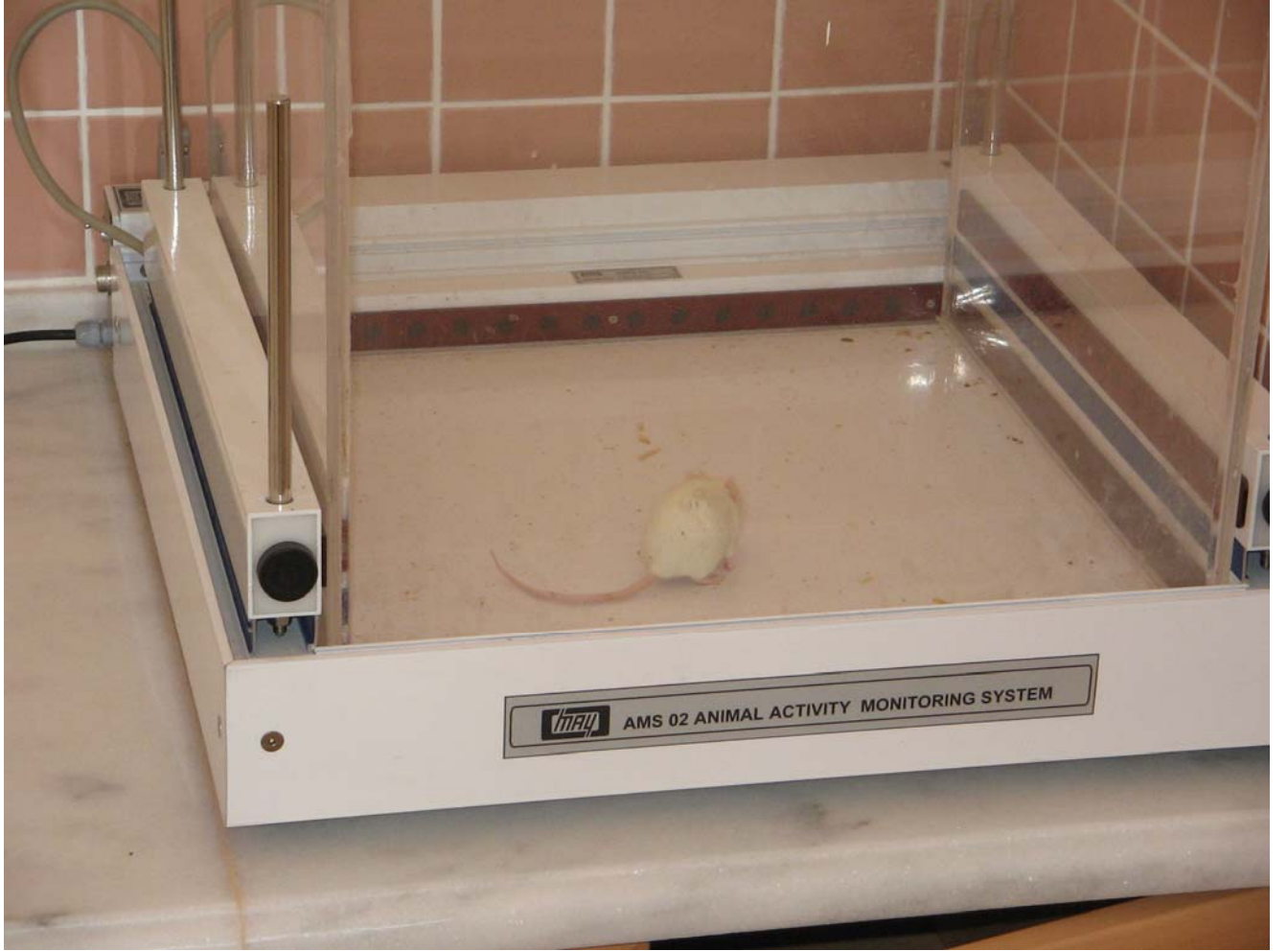
Lokomotor aktivite testi: İlaçlar intraperitoneal olarak 8'lik fare gruplarına amfetamin (3 mg/kg i.p.) uygulandı ve fareler 3 saat boyunca her yarım saatte bir 5 dakika olarak lokomotor aktivite aletinde değerlendirildi. Diğer bir 8 farelik gruba da MK-801 (0.3 mg/kg i.p.) uygulandı ve fareler 3 saat boyunca her yarım saatte bir 5 dakika olarak lokomotor aktivite aletinde değerlendirildi (22). Testler oda ışığında ve ses izolasyonlu ortamda yapılmıştır. Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildi ve diğer gruplarla karşılaştırıldı.

Katalepsi testi: Haloperidol (1,5mg/kg sc) ile oluşturulan katalepside ilaç uygulandıktan 1 saat sonra her saat başında olmak üzere toplam 5 dakika süreyle 3 saat boyunca değerlendirildi. Farenin ön ayakları 4 cm yükseklikte bir cam bagete tutunduruldu (Şekil 1) ve bu pozisyonda kaç saniye kaldığı değerlendirildi (300 saniye maksimum) (4,36). Her ilaç grubu için katalepsi pozisyonunda kaldığı süreler istatistiksel olarak değerlendirildi.

Apomorfın ile oluşturulan tırmanma davranışı: Apomorfın (1.5 mg/kg s.c.) olarak verildi ve sonrasında fare silindirik bir kafese (Şekil 2) (13 cm yüksekliğinde, 14 cm çapında, 3mm'lik gözenekleri olan) 30 dakika süresince yerleştirildi (4). Bu sürede farenin kafesin iç kısmındaki tırmanma süreleri hesaplandı ve maksimum tırmanma süresi hesaplandı.

İstatistiksel Analiz: Bu veriler ortalama \pm standard hata şeklinde hesaplandı ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmada $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi. Veriler, gruplar arasında Kruskal Wallis varyans analizi yapıldıktan sonra, önce kontrol grubu ile

akut sertralin uygulanan grubu, daha sonra kontrol grubu ile kronik sertralin uygulanan gruplar iki yönlü Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmışlardır.



Şekil 1. Lokomotor Aktivite Testi



Şekil 2. Apomorfın ile yapılan Tırmanma Testi Görüntüsü



Şekil 3. Haloperidol ile Yapılan Katalepsi Testi

4.BULGULAR

4.1. Üç Deney Grubunun Lokomotor Aktivite Testlerine İlişkin Bulguların İstatistiksel Değerlendirilmesi

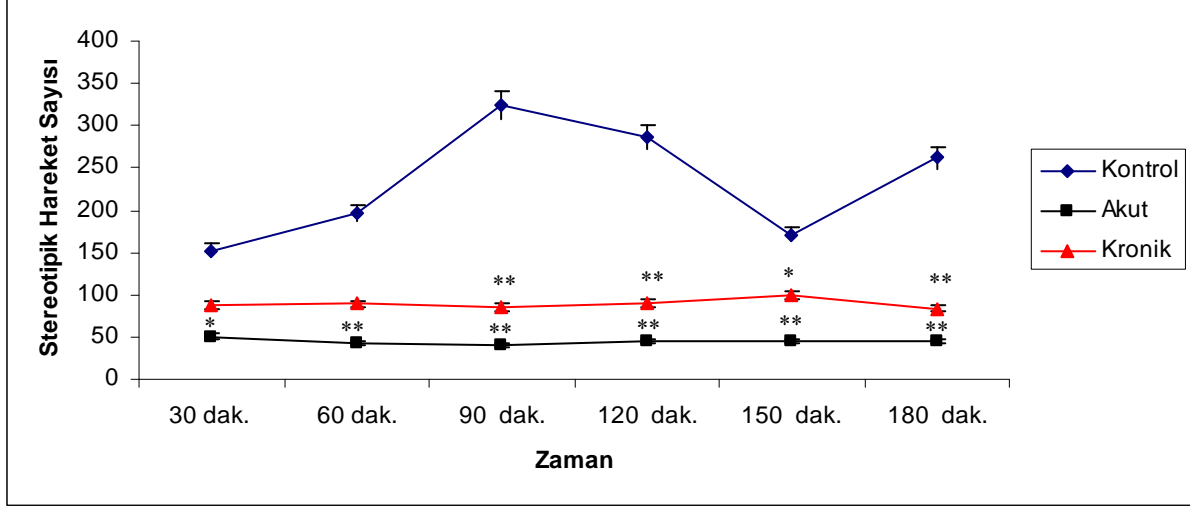
Lokomotor aktivite testleri değerlendirilirken 5 dakikalık sürede farelerin ambulatuvar, horizontal streotipik ve toplam hareket sayıları karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Her bir değerlendirme 3 grup içinde ayrı ayrı yapılan 6 zaman dilimindeki (30, 60, 90, 120, 150, 180 dakika) ölçümler baz alınarak elde edilmiştir. 30 dakikalık zaman diliminde lokomotor aktivitelerin ölçülmesinde her grupta denek olarak 16 fare kullanılmıştır. 16 farelik grup amfetamin ve MK 801 kullanılan gruplar olarak 8 farelik 2 alt gruptan oluşturulmuştur. 24 adet amfetamin almış farenin grupları itibariyle karşılaştırılması sonucunda;

Kruskal Wallis varyans analizine göre 6 zaman dilimi baz alındığında “stereotipik”, “ambulatuvar” ve “toplam hareket” e göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0.001$) (Şekil 4,6,7). Ancak “horizontal” a göre sadece 30, 60 ve 180 dakikalarda gruplar arası anlamlı bir fark istatistiksel olarak saptanmıştır ($p<0.001$) (Şekil 5).

4.1.1. Stereotipik Hareketlerin İstatistiksel Değerlendirmesi

Stereotipik hareketler yönünden, hem akut hem de kronik sertralin uygulanan gruplarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında her iki grupta stereotipik hareketlerin daha az olduğu saptanmıştır (Şekil 4). İstatistiksel değerlendirme yapıldığında; tüm zaman dilimleri için stereotipik hareketler açısından 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). İkili gruplar Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Kontrol grubu ile akut sertralin grubu karşılaştırıldığında tüm zaman dilimlerinde kontrol grubu deneklerinin akut sertralin grubu deneklerine göre streotipik hareket sayısının daha fazla olduğu ve bunun da istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlenmiştir. Kontrol grubu ile kronik sertralin grubu karşılaştırıldığında 30. ve 60. dakikalardaki streotipik hareket sayısı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Diğer tüm zaman dilimlerinde kontrol grubu deneklerinin kronik sertralin grubu deneklerine göre streotipik hareket sayısının daha fazla olduğu ve bunun da istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlenmiştir. Akut sertralin ile kronik sertralin grubunun karşılaştırılmasında tüm zaman dilimlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık

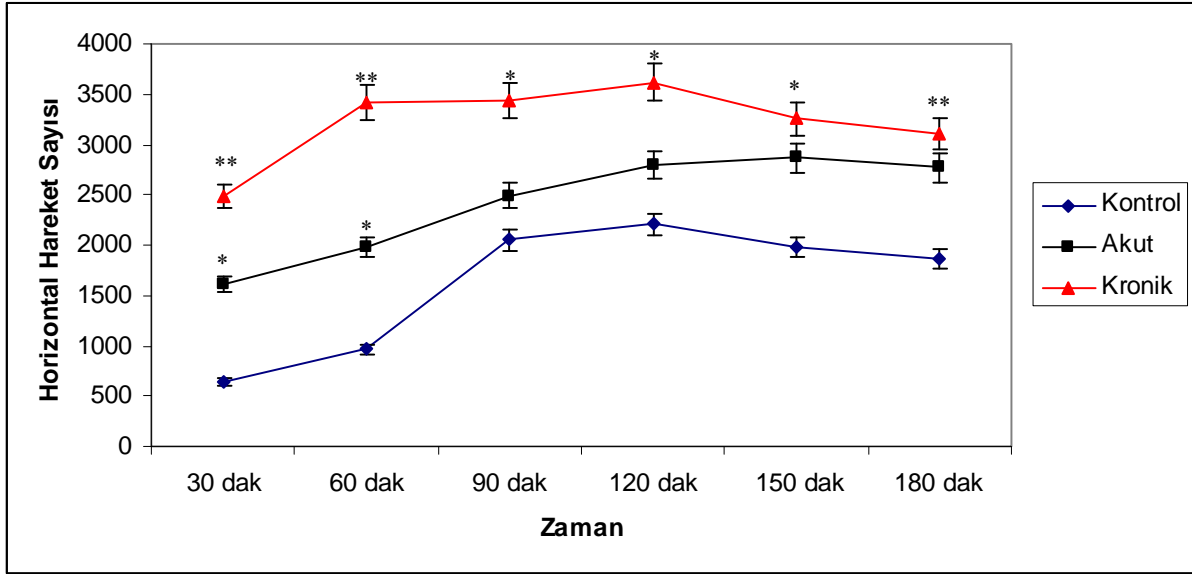
bulunmuştur. Kronik sertralin grubunun stereotipik hareket sayısı akut sertralin grubuna göre daha fazla kaydedilmiştir. (Şekil 4)



Şekil 4. Amfetamin Alan Grupta Zamana Göre Stereotipik Hareket Sayısı Üzerine Sertralinin Etkileri
* p<0.05; **p<0.01[* Kontrol grubu ile diğer iki grubun ikili karşılaştırmalarını temsil etmektedir]

4.1.2. Horizontal Hareketlerin İstatistiksel Değerlendirmesi

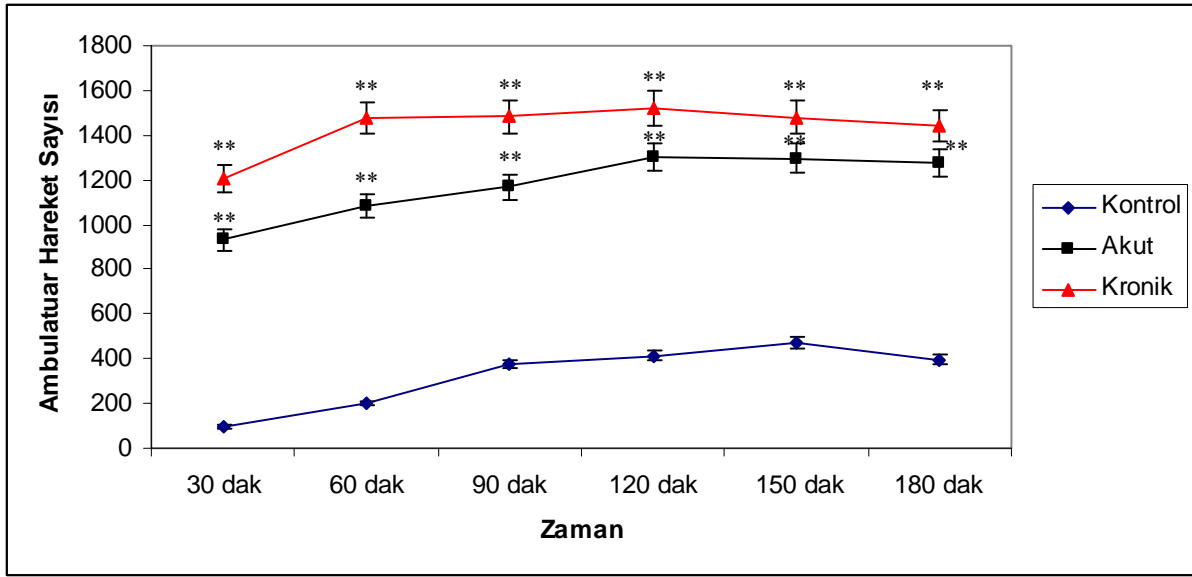
Horizontal hareketler yönünden, hem akut hem de kronik sertralin uygulanan gruplarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında her iki grupta toplam hareket davranışının daha fazla olduğu saptanmıştır (Şekil 5). Kruskal Wallis varyans analizine göre 30, 60 ve 180 dakika zaman dilimlerinde horizontal hareketler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). İkili gruplar Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Kontrol grubu ile akut sertralin grubu karşılaştırıldığında 30 ve 60. dakikalık zaman dilimlerinde horizontal hareket davranışı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olduğu ve akut sertralin grubu deneklerinin horizontal hareket sayısının daha fazla olduğu belirlenmiştir. Kontrol grubu ile kronik sertralin grubu karşılaştırıldığında tüm ölçüm sürelerindeki horizontal davranışları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmuştur. ($p< 0.05$) Akut sertralin ile kronik sertralin grubunun horizontal davranışlarının karşılaştırılmasında tüm zaman dilimlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. (Şekil 5)



Şekil 5. Amfetamin Alan Grupta Zamana Göre Horizontal Hareket Sayısı Üzerine Sertralinin Etkileri
* $p<0.05$; ** $p<0.01$ [* Kontrol grubu ile diğer iki grubun ikili karşılaştırmalarını temsil etmektedir]

4.1.3. Ambulatuvar Hareketlerin İstatistiksel Değerlendirmesi

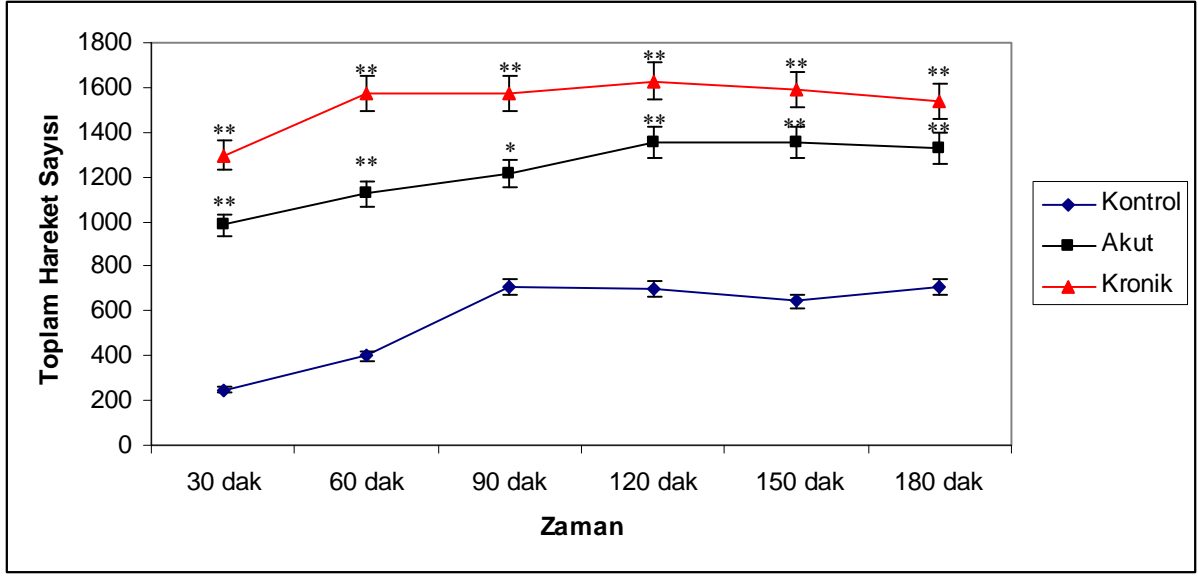
Ambulatuvar hareketler yönünden, hem akut hemde kronik sertralin uygulanan gruplarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında her iki grupta ambulatuvar hareketlerin daha fazla olduğu saptanmıştır (Şekil 6). Kruskal Wallis varyans analizine göre tüm zaman dilimlerinde ambulatuvar davranışlar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu belirlenmiştir ($p<0.01$). İkili gruplar Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Kontrol grubu ile akut sertralin grubu karşılaştırıldığında tüm zaman dilimlerinde kontrol grubu deneklerinin akut sertralin grubu deneklerine göre ambulatuvar hareket sayısının daha az olduğu ve bunun da istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlenmiştir. Kontrol grubu ile kronik sertralin grubu karşılaştırıldığında tüm ölçüm dakikalardaki ambulatuvar davranışları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0.01$). Akut sertralin ile kronik sertralin grubunun horizontal davranışlarının karşılaştırılmasında tüm zaman dilimlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Şekil 6).



Şekil 6. Amfetamin Alan Grupta Zamana Göre Ambulatuvar Hareket Sayısı Üzerine Sertralinin Etkileri
 **p<0.01 [* Kontrol grubu ile diğer iki grubun ikili karşılaştırmalarını temsil etmektedir]

4.1.4 Toplam Hareket Değerlerinin İstatistiksel Karşılaştırılması

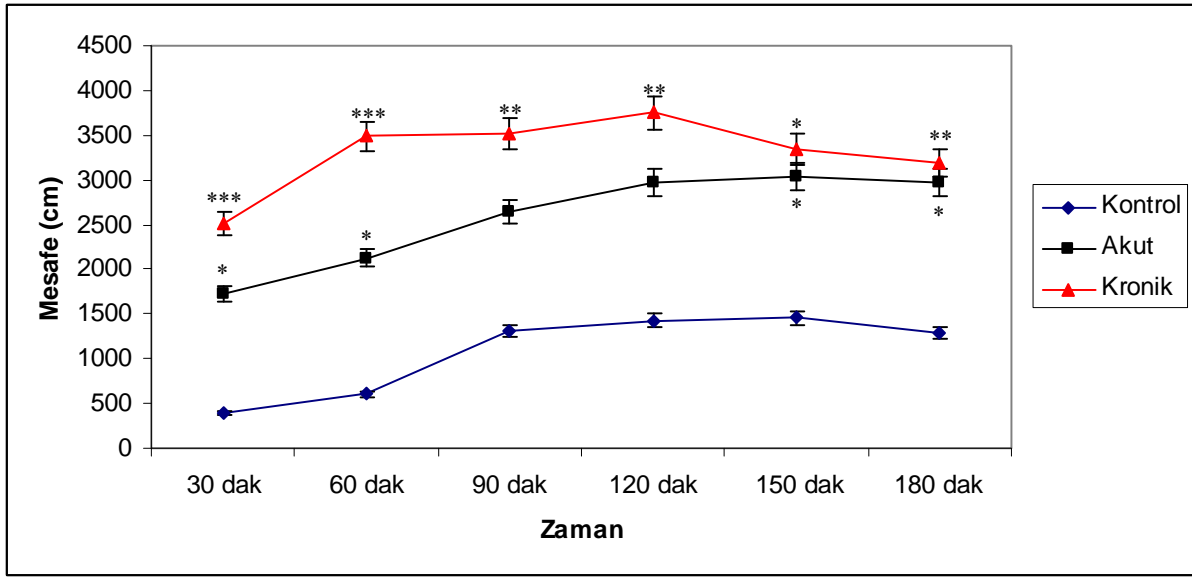
Toplam hareketler yönünden, hem akut hem de kronik sertralin uygulanan gruplarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında her iki grupta ambulatuvar hareketlerin daha fazla olduğu saptanmıştır (Şekil 7). Kruskal Wallis varyans analizine göre tüm zaman dilimlerinde toplam hareket davranışı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). İkili gruplar Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Kontrol grubu ile akut sertralin grubu karşılaştırıldığında tüm zaman dilimlerinde kontrol grubu deneklerinin akut sertralin grubu deneklerine göre toplam hareket sayısının daha az olduğu ve bunun da istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). Kontrol grubu ile kronik sertralin grubu karşılaştırıldığında tüm zaman dilimlerinde toplam hareket davranışları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0.05$). Akut sertralin ile kronik sertralin grubunun toplam hareket davranışlarının karşılaştırılmasında tüm zaman dilimlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. (Şekil 7)



Şekil 7. Amfetamin Alan Grupta Zamana Göre Toplam Hareket Sayısı Üzerine Sertralinin Etkileri
* $p<0.05$; ** $p<0.01$ [* Kontrol grubu ile diğer iki grubun ikili karşılaştırmalarını temsil etmektedir]

4.1.5 Mesafe Değerlerinin İstatistiksel Karşılaştırılması

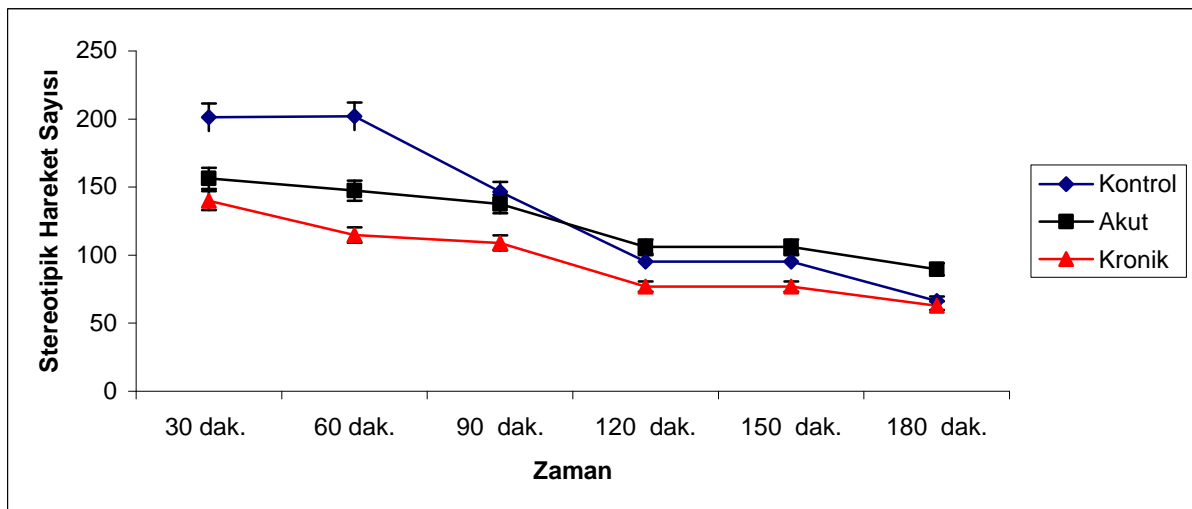
Mesafe (cm) değerleri açısından, hem akut hem de kronik sertralin uygulanan gruplarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında her iki grupta alınan mesafe değerlerinin daha fazla olduğu saptanmıştır (Şekil 8). Tek yönlü varyans analizine (ANOVA) göre tüm zaman dilimlerinde mesafe açısından grupların mesafe ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). Tukey çoklu karşılaştırma testi sonuçlarına göre; Kontrol grubu ile akut sertralin grubunun mesafe değerlerinin ortalaması istatistiksel olarak 30., 60., 150. ve 180. dakikalarda anlamlı olarak bulunmuş iken, Kontrol grubu ile kronik sertralin grubu karşılaştırıldığında tüm zaman dilimlerinde mesafe ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0.01$). Akut sertralin ile kronik sertralin grubunun mesafe ortalamaları arasında tüm zaman dilimlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. (Şekil 8) Bu iki grubun mesafe ortalamaları benzerdir.



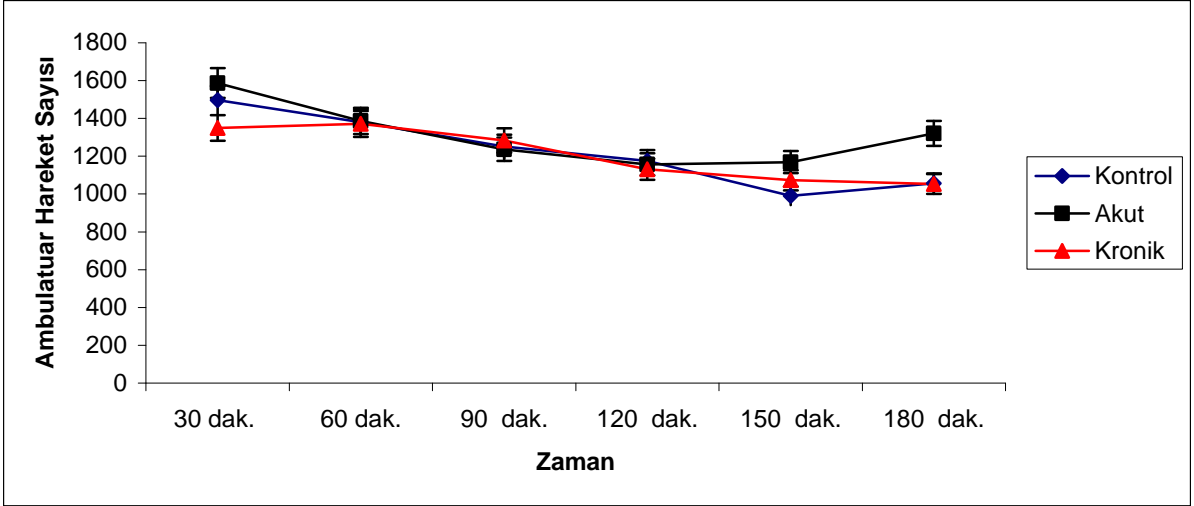
Şekil 8. Amfetamin Alan Grupta Zamana Göre Alınan Mesafe Üzerine Sertralinin Etkileri
* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ [* Kontrol grubu ile diğer iki grubun ikili karşılaştırmalarını temsil etmektedir]

4.2.1. MK-801 Hareketlerin İstatistiksel Değerlendirmesi

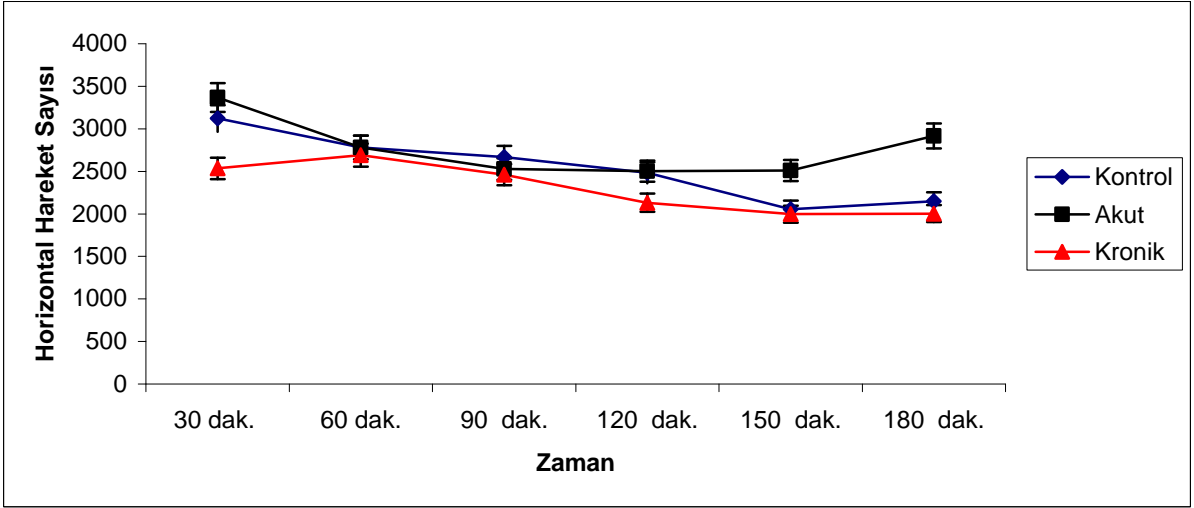
MK-801 Stereotipik, ambulatuvar, horizontal ve toplam hareket davranışları yönünden, hem akut hem de kronik sertralin uygulanan gruplarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında gruplar arasında hareket davranışları arasında tüm zaman dilimleri için bir farklılık göstermediği saptanmıştır (Şekil 6,7,8,9). İstatistiksel değerlendirme yapıldığında; tüm zaman dilimleri için 4 hareket davranışı açısından 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p > 0.05$).



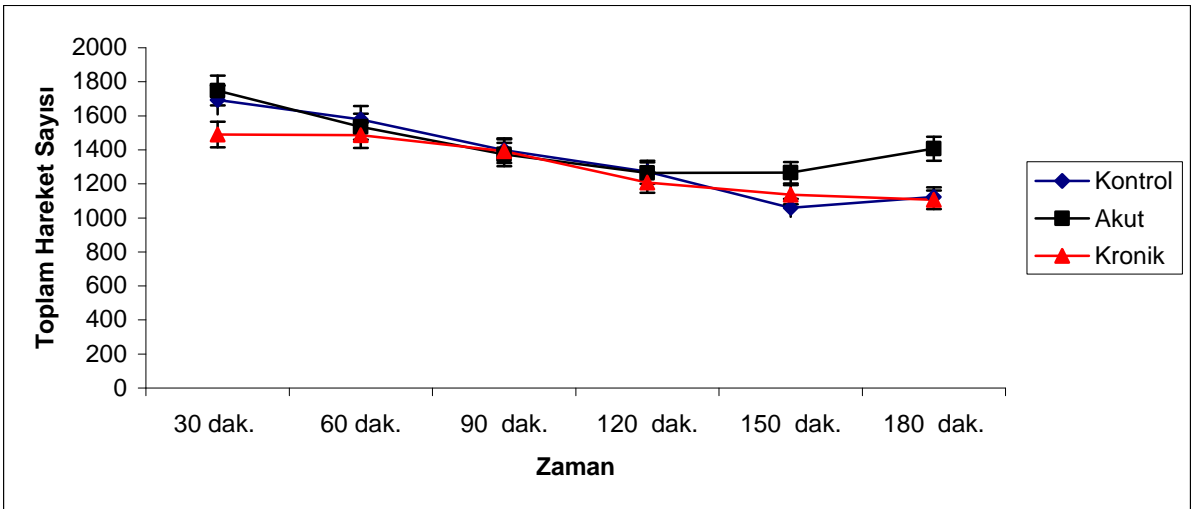
Şekil 9 .MK 801 Alan Grupta Zamana Göre Stereotipik Hareket Sayısı Üzerine Sertralinin Etkileri



Şekil 10. MK 801 Alan Grupta Zamana Göre Ambulatar Hareket Sayısı Üzerine Sertralinin Etkileri



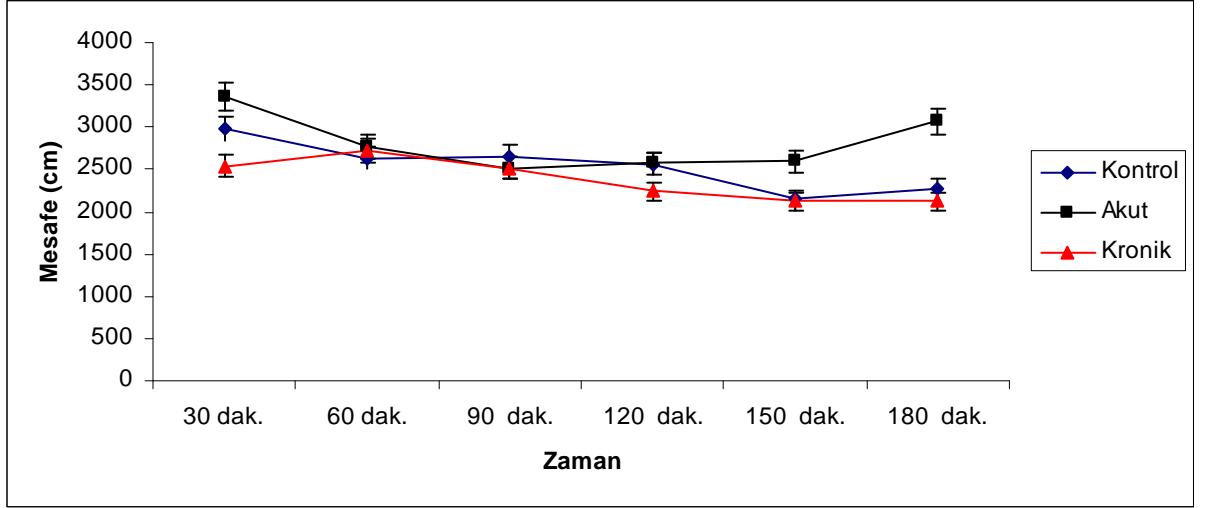
Şekil 11. MK 801 Alan Grupta Zamana Göre Horizontal Hareket Sayısı Üzerine Sertralinin Etkileri



Şekil 12. MK 801 Alan Grupta Zamana Göre Toplam Hareket Sayısı Üzerine Sertralinin Etkileri

4.2.2. Mesafe Değerlerinin İstatistiksel Karşılaştırılması

Mesafe (cm) değerleri açısından, hem akut hem de kronik sertralin uygulanan gruplarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında her üç grupta alınan ortalama mesafe değerlerinin farklılık göstermediği saptanmıştır (Şekil 13). Tek yönlü varyans analizine (ANOVA) göre tüm zaman dilimlerinde mesafe açısından grupların mesafe ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p>0.05$).

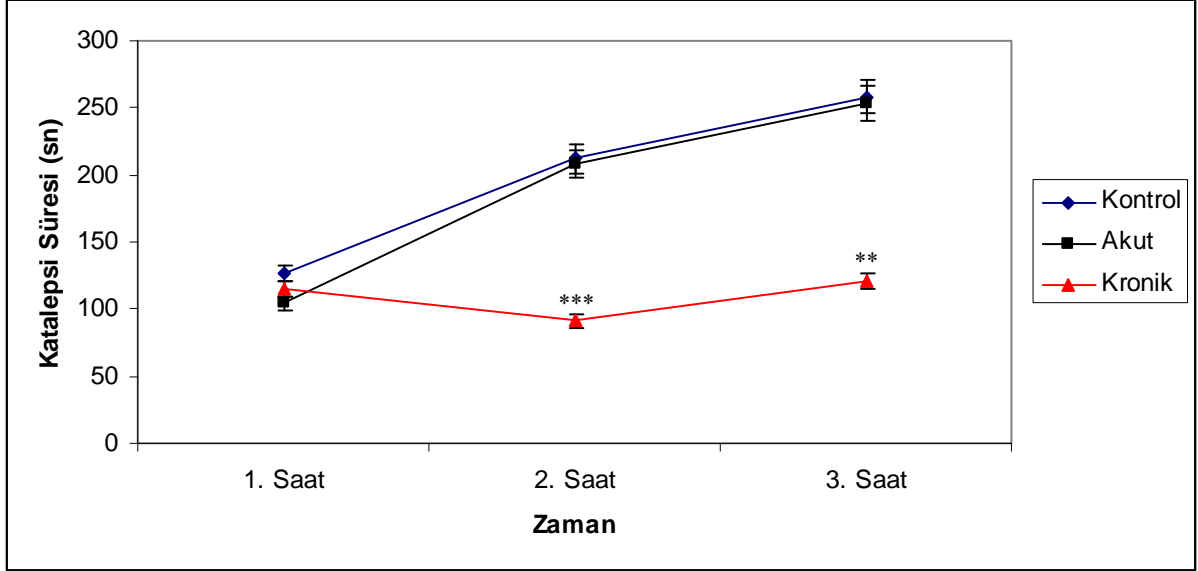


Şekil 13. MK 801 Alan Grupta Zamana Göre Alınan Mesafe (cm) Üzerine Sertralinin Etkileri

4.8. Katalepsi Sürelerinin İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması

Katalepsi sürelerinin 3 farklı zaman dilimindeki ölçümlerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır. Varyans analizi sonuçlarına göre 1 saatlik dilimdeki katalepsi ortalama süreleri (saniye) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken ($p>0.05$), ikinci saat için elde edilen 3 gruba ait katalepsi süreleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış ($p<0.001$) ve ortalamalar arasındaki bu farklılığın ortaya çıkmasına neden olan ilişkinin bulunması için çoklu karşılaştırma test sonuçlarına göre kronik sertralin grubunun sırasıyla kontrol ve akut sertralin gruplarının ortalamaları arasındaki istatistiksel farklılığın neden olduğu belirlenmiştir ($p<0.01$). Bu bağlamda kontrol grubu ile akut sertralin grubu ortalamaları arasında istatistiksel açıdan bir benzerlik olduğu belirlenmiştir ($p>0.05$). 3. saatte elde edilen katalepsi sürelerinden hareketle varyans analizi sonuçlarına göre grup ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0.01$). Ortalamalar arasındaki farklılığın ortaya çıkmasına ilişkin etmenler incelendiğinde kronik sertralin grubunun sırasıyla kontrol ve akut sertralin grupları arasındaki farklılık neden olmuştur ($p<0.01$). 3. saatteki katalepsi sürelerinin

(saniye) ortalama değerlerine bakıldığında en yüksek ortalama değerine kontrol grubunun (258.3 ± 23.44 saniye) daha sonra akut sertralin grubunun (253.7 ± 17.34 saniye) son olarak da en az ortalamaya kronik sertralin grubunu sahip olduğu belirlenmiştir (121.2 ± 34.37 saniye). Kontrol grubu ile akut sertralin grubunun katalepsi ortalama süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$).

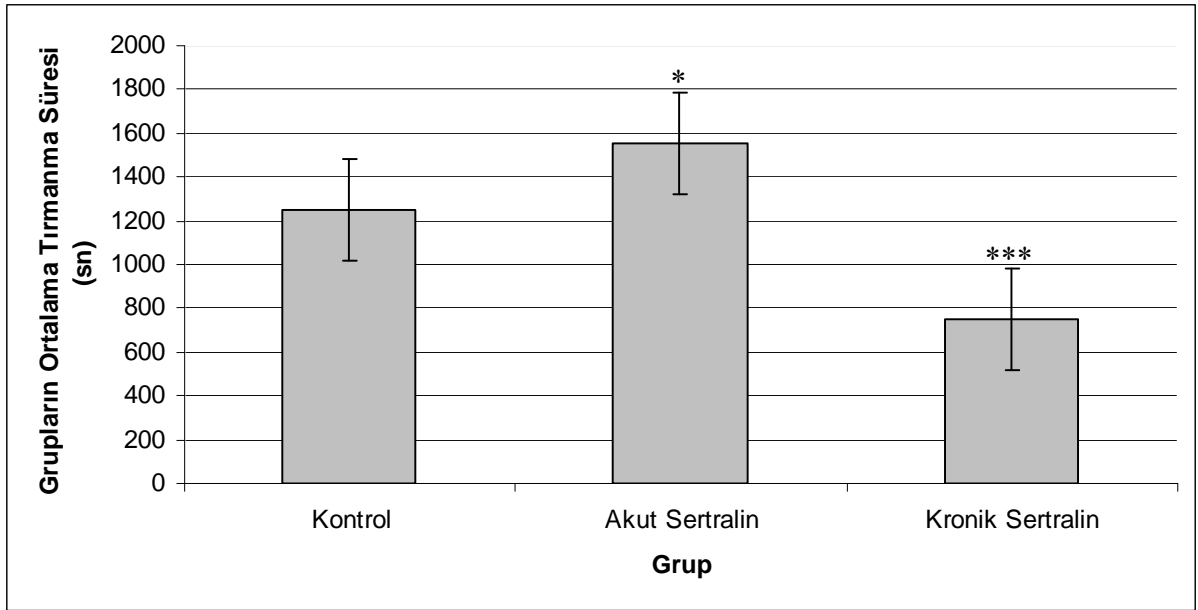


şekil 14. Zamana Göre Katalepsi Sresi zerine Sertralinin Etkileri

** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ [* Kontrol grubu ile diğer iki grubun ikili karşılaştırmalarını temsil etmektedir]

4.9. Tırmanma Testi

3 grup için tırmanma sürelerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır, yapılan varyans analizi sonucunda 3 grubun tırmanma süresi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p < 0.01$). Kontrol grubu ortalaması (1249.7 ± 75.77 saniye) ile sırasıyla akut sertralin grubu ortalaması (1555.0 ± 108.42 saniye) ve kronik sertralin grubu ($752.8 \pm 114,88$ saniye) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur. Kronik sertralin grubu ile akut sertralin grupları arasında da yine istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p < 0.05$). Akut sertralin grubunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tırmanma testi süresi artarken, kronik sertralin grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında tırmanma testi süresi azalmıştır.



Şekil 15. Denekler Bazında Tırmanma Süreleri Üzerine Sertralinin Etkileri

* $p < 0.05$; *** $p < 0.001$ [* Kontrol grubu ile diğer iki grubun ikili karşılaştırmalarını temsil etmektedir]

5.TARTIŞMA

Tek bir tedavi edici ajan ile aynı anda psikozun pozitif, negatif, bilişsel belirtileri ve mizaç belirtilerinin tedavi edilmesi, gelişecek nörodejeneratif anomalilerin önlenerek öncekilerin tedavi edilmesi zordur. Ekleme tedavilerin önemi, negatif belirtiler, yıkım belirtileri ve tedaviye dirençli hastalarda ortaya çıkmaktadır. Genel anlamda tıpta ilaç kombinasyonlarında yaklaşım farklı terapötik mekanizmalara sahip ilaçların bir arada kullanılmasıdır. Bu tedavi stratejileri dopamin, serotonin ve noradrenerjik sistemleri etkileyen ilaçları içermektedir (48).

Yapılan kontrollü çalışmalarda klasik antipsikotiklere SSRI eklenmesinin hem pozitif hem negatif belirtilerde düzelme sağlaması yeterli klozapin tedavisine rağmen yanıt alınamayan hastalarda SSRI güçlendirmesini akla getirmiştir (62).

Serotonin ve serotonerjik fonksiyonu değiştiren bileşiklerin mezolimbik dopaminerjik nörotransmisyonu modüle ettiği bildirilmektedir (8). Örneğin fluoksetin ve 5-HT agonistlerinin nucleus accumbens ve striatumda dopamin düzeyini değiştirdiği gösterilmiştir (29,47). Ayrıca sertralinin striatal dopamin düzeyini arttırdığı gösterilmiştir. Bu yüzden de opioid bağımlılarının ilaç bırakması sırasında yararlanılabileceği üzerinde durulmaktadır (5,17).

Çalışmamızda gerek akut sertralin grubu gerekse kronik sertralin grubu olsun, amfetamin ile uyarılan lokomotor aktivite testlerinde Kruskal Wallis varyans analizine göre 6 zaman dilimi baz alındığında “stereotipik”, “ambulator” ve “toplam hareket” e göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p < 0.001$). Belirtilen hareket gruplarında akut sertralin ve kronik sertralin gruplarında istatistiksel olarak anlamlı derecede hareket artışı bulunmuştur. Amfetaminin noradrenalin yanında dopamin gerialımını da inhibe ettiği bilinmektedir (26,34). Yapılan bir çalışmada tekrarlayan antidepresan uygulanmasının beyin dopaminerjik uyarımını tetiklediği bulunmuştur (28). Sitalopram ile yapılan bir çalışmada ise sitalopramın doza bağımlı olarak farede lokomotor aktiviteyi arttırdığı bulunmuştur (10). Bir başka çalışmada ise mikrodiyaliz yapılan sıçan beyinlerinde haloperidol ile fluvoksamin kombinasyonunun dopaminerjik ve serotonerjik sistemlerde spesifik değişikliklere yol açtıkları bulunmuştur. Haloperidol-fluvoksamin kombinasyonunun striatal ve frontal korteks dopamin turn-overını arttırdıkları ve tirozin hidroksilaz aktivitesini azalttıkları

bulunmuştur (14). Sıçanlarda kokain ile yapılan ve fluoksetin, sertralin ve sitalopram uygulanarak lokomotor aktivitenin değerlendirildiği bir çalışmada fluoksetin ile lokomotor aktivitede bir artış gözlenirken sertralin ve sitalopram ile böyle bir artış gözlenmemiştir. Fluoksetin ile lokomotor aktivite artışı da fluoksetinin kokain metabolizmasını azaltabileceği şeklinde yorumlanmıştır (21).

Çalışmamızdaki bulgular SSRI olan sertralinin akut ve kronik uygulamada amfetamin ile yapılan lokomotor aktivite artışında sinerjistik bir etkileşmeye neden olduğu bunun da dopaminerjik sistem ve serotonerjik sistem arasındaki ilişkiden kaynaklanabileceğini düşündürmüştür.

Önceki çalışmalardaki bulgular akut ve kronik sitalopram uygulanmasının MK-801 ile uyarılan hiperaktiviteyi arttırdığı şeklindedir (40,41). Diğer bir non-kompetitif NMDA reseptör antagonisti olan fenilsiklidin (PCP) ile yapılan bir çalışmada akut ve kronik fluoksetin uygulanması ile PCP ile uyarılan lokomotor aktivitede artış ve uzama bulunurken bu etki akut ve kronik uygulanan sertralin ile gözlenmemiştir (53). MK-801 ile yapılan lokomotor aktivite testlerinde; stereotipik, ambulatuar, horizontal ve toplam hareket davranışları yönünden, hem akut hem de kronik sertralin uygulanan gruplarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında gruplar arasında hareket davranışları arasında tüm zaman dilimleri için bir farklılık göstermediği saptanmıştır. İstatistiksel değerlendirme yapıldığında; tüm zaman dilimleri için 4 hareket davranışı açısından 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p>0.05$). Bu açıdan bu bulgular da bizim bulgularımız ile uyumlu görülmektedir (53). Bu durumda sertralinin NMDA reseptörleri üzerinden bir etkileşim göstermediği düşünülmektedir.

Oysa fluoksetinin kokainin lokomotor stimulan etkisini artırdığı halde sertralinin böyle bir etki göstermediği bildirilmiştir (51). Bu etkinin ise serotonerjik fonksiyonun artmasından ziyade fluoksetinin kokain metabolizmasını yavaşlatması nedeniyle olduğu öne sürülmüştür. Fluoksetinin, MK-801'in lokomotor hiperaktivitesi üzerine de sinerjistik etki gösterdiği bildirilmiştir. Bu etkide 5-HT₃ reseptörlerinin rolü olduğu öne sürülmüştür (30).

Sertralinin sıçan beynindeki sigma reseptörlerinin ligandı sayılan piperidinin yerine geçtiği bildirilmektedir. MK-801, beyin fensiklidin/sigma reseptörünün potent ve spesifik bir ligandı olduğundan; MK-801 ile uyarılan lokomotor hiperaktivitenin diğer

antidepresanlarla yapılan çalışmalarda farklılık göstermesi de sertralinin bu farklı etkisinden kaynaklanabilir (59).

Sertralin genç Fischer 344 sıçanlara tek başına verildiğinde vertikal aktivite ve hızı azalttığı, ancak total mesafeyi etkilemediği oysa yaşlı sıçanlarda değişiklik yapmadığı gösterilmiştir. SSRI'ların tekrarlayan dozlarda verilmesi de dopaminerjik fonksiyonun upregülasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (66,67). Bu açıdan değerlendirildiğinde bizim farelerde bulduğumuz sonuçlarla ters düştüğü izlenebilir. Ancak biz sertralini tek başına değil amfetamin ile birlikte verdiğimizde lokomotor aktivitenin arttırdığını izledik oysa MK-801 ile aktivitede değişim izlemedik. Bu açıdan da değerlendirildiğinde bizim çalışmamızda sertralin etkisiyle dopaminerjik etkinliğin arttığı düşünülebilir.

Nöroleptiklerle (haloperidol, klorpromazin vb.) rodentlerde oluşturulan kataleptik immobilité kolinerjik, serotonerjik, nitrejik ve diğer nörotransmitter sistemlerle modüle edilen ve nigrostriatal fonksiyonu incelemeye yarayan bir davranış yöntemidir (50,61). Bu belirtiyi arttıran ajanlar Parkinson hastalığındaki ekstrapiramidal semptomları arttırmakta, azaltanlar ise bu ekstrapiramidal belirtileri azaltmaktadır. Bilindiği kadarıyla SSRI'lar nöroleptiklerin oluşturduğu katalepsi modeli üzerinde sistematik olarak pek fazla incelenmemiştir.

Haloperidol ile oluşturulan katalepsi testinde kronik sertralin uygulanan grupta 2. ve 3. saat katalepsi sürelerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma bulunmuştur ($p<0.05$). Haloperidol ile oluşturulan katalepsi modelinde sertralinin etkilerinin incelendiği bir çalışmada tek doz 1 veya 5 mg/kg ip olarak verilen sertralinin anlamlı olarak haloperidol ile oluşturulan katalepsi süresini azalttığı bulunmuştur (51). Serotonerjik sistem nigrostriatal dopaminerjik sistemi module ettiğinden (61), sertralinin belirlenen antikataleptik etkisi 5-HT_{1A} reseptörlerinin desensitizasyonu ile ilgili olabilir. Bu reseptörlerin WAY 100135 ile selektif olarak antagonize edilmesi sonucu haloperidol ile oluşturulan katalepsinin arttığı bildirilmiştir. (52). Sertralinin, paroksetin ve fluoksetinin akut uygulanması ile haloperidol ile oluşturulan katalepsinin maksimal inhibisyonu 5mg/kg dozda ve 180 dakika sonra saptanmıştır (20).

Kronik sertralin uygulanmasının sıçanlarda mezolimbik beyin bölgelerinde dopaminerjik ve serotonerjik sistem üzerine sıçanlarda alkol tercihi üzerinde direkt veya

indirekt olarak selektif nörokimyasal etkiler yaptığı gösterilmiştir. Alkol bağımlılığı sırasında gelişen amigdaladaki 5-HT_{2A} reseptörlerde down regülasyon ve sıçanlarda böylece alkol tüketimini azalttığı gösterilmiştir (13). Ayrıca sertralinin alkolün tavşan EEG'sinde yaptığı etkiyi inhibe ettiği de gösterilmiştir (49).

Apomorfın dopamin agonisti bir ilaçtır ve tırmanma davranışına neden olur. Bu da striatumdaki dopamin reseptörlerinin aktivasyonu ile oluşmaktadır (58). Sertralin tek doz verildiğinde tırmanma davranışını arttırdığı halde tekrarlanan dozlar halinde verildiğinde azalmıştır. Bu açıdan değerlendirildiğinde tek doz verilen sertralin striatumdaki dopaminerjik aktiviteyi arttırdığı halde kronik verildiğinde azaltması sertralinin uzun süre uygulanmasıyla dopaminerjik reseptörlerde down regülasyona yol açtığını telkin etmektedir. Sertralinin bu bağlamda dopaminerjik sistem üzerinde modülatör rolü olduğu düşünülebilir.

Atipik nöroleptiklerin beyinde 5-HT_{2A} reseptörleri bloke ederek histamin turnoverını arttırdığı gösterilmiştir (44). H₃ reseptör blokörlerinin refrakter şizofreni olgularında olumlu etkileri olabileceği önerilmektedir (4).

Metamfetamin gibi stimulan maddelerin kesilmesiyle oluşan duyarlılaşmayı SSRI'ların sinaptik serotonin düzeyini yükseltmesiyle geri döndürebildiği bildirilmiştir (20). Bu etkide ventral tegmental alandan nukleus accumbense çıkan dopamin nöronlarıyla etkileşen spesifik 5-HT reseptör alt tiplerinin aracılık ettiği ve bunun da uzun süreli lokomotor duyarlılaşmanın gelişmesine katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir. Nukleus accumbensten salıverilen dopamin kontrolünde her iki beyin bölgesindeki 5-HT_{1B} ve 5-HT_{2A} reseptörlerinin rolü olduğu da bilinmektedir. 5-HT_{2A} reseptörü için invers agonist olan bir madde olan ACP-103'ün de haloperidol gibi nöroleptiklerle oluşan katalepsiye azalttığı ve antipsikotik etkiyi güçlendirdiği gösterilmiştir (10,23).

6.SONUÇ VE ÖNERİLER:

Bütün bu bulgular ışığında, günümüzde bazı santral sinir sistemi hastalıklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan SSRI grubu ilaçların deneysel psikozun bazı belirtilerini düzeltirken bazı belirtilerini ise şiddetlendirebildiği gözlenmiştir. Sertralinin amfetamin ile oluşan lokomotor aktivite artışını daha da güçlendirmesi psikozun dopaminerjik hiperaktivite ile ilişkili olduğu düşünülen pozitif belirtilerini daha da şiddetlendirebileceği şeklinde yorumlanabilir. Ancak değişik hastalarda NMDA reseptörlerinin aktivasyonuna bağlı olarak oluşan hiperaktiviteyi sertralinin değiştirmeyeceği öngörülebilir. Psikoz tedavisi sırasında sıklıkla ortaya çıkan ekstrapiramidal sistemle ilgili sorunlarda ise sertralinin yararlı etkilerinin olabileceği düşünülebilir. Ayrıca psikozda periyodik olarak tekrarlayan negatif belirtilerin olduğu dönemde de sertralin terapötik yarar sağlayabilir. Bu çalışmada in vivo olarak farelerde yapılan çalışmalarda ortaya konan verilerin moleküler mekanizmalarına açıklık getirebilmek amacıyla daha ayrıntılı ve moleküler düzeyde çalışmalara da gereksinim bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- A De Hert, M. ve Elkmbroek, B., 2000, Animal Models of Schizophrenia Neuroscience Research Communications, Vol.26, No:3, 279-288p.
- 2- Addington, D., Addington, J., Patent, S., Remington, G., Moamai, J., Labelle, A., Beaulclair, L., 2002, Double-blind, placebo-controlled comparison of the efficacy of sertraline as the treatment for a major depressive episode in patients with remitted schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, 22:20-25p.
- 3- Adler, L.E., Rose, G., Freedman, R., 1986, Neurophysiological studies of sensory gating in rats: effects of amphetamine, phencyclidine, and haloperidol. *Biol Psychiatry*. Jul;21(8-9):787-98p.
- 4- 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. *Fundam Clin Pharmacol*,20(4):373-8p.
- 5- Alex, M. ve Gray, A.M., 2002, The effect of fluvoxamine and sertraline on the opioid withdrawal syndrome: A combined in vivo cerebral microdialysis and behavioural study *European Neuropsychopharmacology* 12, 245–254p.
- 6- Banoğlu, ZN. ve Karayaka, S., 2000, Feniletilamin (PEA) ile Oluşturulan Deneysel Şizofreni Modelinde Nöroleptikler ve Diltiazemin Etkisi *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*;10:64-73.
- 7- Batel, P., 2000, Addiction and schizophrenia. *Eur Psychiatry*; 15:115-122.
- 8- Benloucif, S., Galloway, M.P., 1991. Facilitation of dopamine release in vivo by serotonin agonists: studies with microdialysis. *Eur. J. Pharmacol.*, 200, 1– 8p.
- 9- Breier, A., 1995, Serotonin, schizophrenia and antipsychotic drug action. *Schizophr Res*, 14:187–202p.
- 10- Brocco, M., Dekeyne, A., Veiga, S., Girardon, S., 2002, Millan, M.J., Induction of hyperlocomotion in mice exposed to a novel environment by inhibition of serotonin reuptake. A pharmacological characterization of diverse classes of antidepressant agents. *Pharmacol Biochem Behav.*, 71(4):667-80p.
- 11- Bymaster, F.P., Zhang, W., Carter, P.A., Shaw, J., Chernet, E., Phebus, L., Wong, D.T., Perry, K.W., 2002, Fluoxetine, but not other selective serotonin uptake inhibitors, increases norepinephrine and dopamine extracellular levels in prefrontal cortex. *Psychopharmacology (Berl)*, 160(4):353-61p. Epub 2002 Jan 29.
- 12- Cassady, S.L. ve Thaker, G.K., 1992, Addition of fluoxetine to clozapine (letter). *Am J Psychiatry*, 149:1274

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- 13- Chen, F. ve Lawrence, A.J., 2003, The effects of antidepressant treatment on serotonergic and dopaminergic systems in Fawn-Hooded rats: a quantitative autoradiography study *Brain Research* 976, 22–29p.
- 14- Chertkow, Y., Weinreb, O., Youdim, M.B., Silver, H., 2007, Dopamine and serotonin metabolism in response to chronic administration of fluvoxamine and haloperidol combined treatment, *J Neural Transm.*;114(11):1443-54. Epub 2007 Jun 18. Erratum in: *J Neural Transm.* 2007;114(11):1455
- 15- Chong, S.A. ve Remington, G., 2000, Clozapine augmentation: safety and efficacy. *Schizophrenia Bull*, 26:421-440p.
- 16- Dengiz, GÖ., Banoğlu, ZN., 2001, Ratlarda Feniletülinle Oluşturulan Deneysel Şizofreni Modeline Değişik Kalsiyum Kanal Blokorlerinin Etkileri *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*;11:82-89s.
- 17- Deslandes PN, Pachea DM, Bucklandb P, Sewella RDE, 2002, Morphine, cocaine and antidepressant induced motivational activity and midbrain dopaminergic neurotransmission *European Journal of Pharmacology* 453,223–229p.
- 18- Di Pietro, N.C. ve Seamans, J.K., 2007, Dopamine and serotonin interactions in the prefrontal cortex: insights on antipsychotic drugs and their mechanism of action.. *Pharmacopsychiatry*.,40 Suppl 1:S27-33p.
- 19- Ellenbroek, B.A., Lubbers, L.J., Cools, A.R., 1996, Activity of “seroquel” (ICI 204,636) in animal models for atypical properties of antipsychotics: a comparison with clozapine. *Neuropsychopharmacology*; 15:406-4 16p.
- 20- Felton, T.M., Kang, T.B., Hjorth, S., Auerbach, S.B., 2003, Effects of selective serotonin and serotonin/noradrenaline reuptake inhibitors on extracellular serotonin in rat diencephalon and frontal cortex. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.*, Mar;367(3):297-305. Epub 2003 Feb 4.
- 21- Fletcher, P.J., Sinyard, J., Salsali, M., Baker, G.B., 2004, Fluoxetine, but not sertraline or citalopram, potentiates the locomotor stimulant effect of cocaine: possible pharmacokinetic effects. *Psychopharmacology (Berl)*. Jul;174(3):406-13p. Epub 2004 Jan 22
- 22- Gainetdinov, R.R., Mohn, A.R., Bohn, L.M., Caron, M.G., 2001, Glutamatergic modulation of hyperactivity in mice lacking the dopamine transporter. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 25;98(20):11047-54p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- 23- Gardell, L.R., Vanover, K.E., Pounds, L., Johnson, R.W., Barido, R., Anderson, G.T., Veinbergs, I., Dyssegaard, A., Brunmark, P., Tabatabaei, A., Davis, R.E., Brann, M.R., Hacksell, U., Bonhaus, D.W., 2007, ACP-103, a 5-hydroxytryptamine 2A receptor inverse agonist, improves the antipsychotic efficacy and side-effect profile of haloperidol and risperidone in experimental models. *J Pharmacol Exp Ther.* Aug;322(2):862-70. Epub 2007 May 22.
- 24- Gleason, S.D., Shannon, H.E., 1997, Blockade of phencyclidine-induced hyperlocomotion by olanzapine, clozapine and serotonin receptor subtype selective antagonists in mice. *Psychopharmacology (Berl).*,129(1):79-84p.
- 25- http://www.acnp.org/Docs/G5/CH50_689-702.pdf (01.04.2008)
- 26- http://www.flyfishingdevon.co.uk/salmon/year3/psy364animal_models/animal_models_of_human_behaviour.htm (01.04.2008)
- 27- <http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/ruhsagligi/dersnot%205.9.DOC> 04, (20.03.2008)
- 28- Huzarska, M., Zielinski, M., Herman, Z.S., 2006, Repeated treatment with antidepressants enhances dopamine D1 receptor gene expression in the rat brain. *European Journal of Pharmacology*, 532, 208-213p.
- 29- Ichikawa, J., Kuroki, T., Meltzer, H.Y., 1998, Differential effects of chronic imipramine and fluoxetine on basal and amphetamine-induced extracellular dopamine levels in rat nucleus accumbens. *Eur J. Pharmacol.*, 350, 159– 164p.
- 30- Kaneko, Y., Kashiwa, A., Ito, T., Ishii, S., Umino, A., Nishikawa, T., 2007, Selective serotonin reuptake inhibitors, fluoxetine and paroxetine, attenuate the expression of the established behavioral sensitization induced by methamphetamine. *Neuropsychopharmacology.*, Mar;32(3):658-64. Epub 2006 May 31.
- 31- Kaplan, H.I. ve Sadock BJ. *Schizophrenia In: Synopsis of Psychiatry*, 8. baskı, 1998, Baltimore: Williams & Wilkins, :456-492p.
- 32- Kasckow, J.W., Mohamed, S., Thallosinos, A., 2001, Citalopram augmentation of antipsychotic treatment in older schizophrenic patients. *Int J Geriatr Psychiatry*, 16:1163-1167p.
- 33- Katzung, BG., MD, *Basic & Clinical Pharmacology*, 10th Edition, 2007, The McGraw-Hill Companies, 485-520s.
- 34- Kayaalp, O., 2005, *Tıbbi Farmakoloji 11. Baskı*, Hacettepe-TAŞ Kitapçılık Ltd Şti., Ankara 751s.
- 35- Kayahan, B. ve Veznedaroğlu, B., 2006, Şizofrenide Depresif Belirtilerin Önemi ve Psikofarmakolojik Sağaltımı *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 16:52-62s.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- 36- Khanzode, S.D., Belorkar, N.R., Gosavi, D.D., 2000, Effect Of Pretreatment Of Nimodipine And Nitrendipine On Some Dopaminergically Mediated Behaviours In Rats. *Indian Journal of Pharmacology*, 32: 235-238p.
- 37- Koreen, A.R., Siris, S.G., Chakos, M., Alvir, J., Mayerhoff, D., Lieberman, J., 1993, Depression in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 150(11):1643-8p.
- 38- Lee, A.J., Fernando, J.C.R., Curzon, G., 1979, Serotonergic involvement behavioural responses to amphetamine at high dosage, *Neuropharm*, 18:153-158p.
- 39- Lee, M.S., Han, C.S., You, Y.W., Kim, S.H., 1998, Co-administration of sertraline and haloperidol, *Psychiatry Clin Neurosci*, 52 Suppl:S193-8p.
- 40- Maj, J., Rogoz, Z., Skuza, G., Sowinska, H., 1992. Effects of MK-801 and antidepressant drugs in the forced swim test in rats. *Neuropsychopharmacol.* 2, 37–41p.
- 41- Maj, J., Rogoz, Z., Skuza, G., 1991. Antidepressant drugs increase the hyperactivity induced by MK-801 in rats. *J. Neural. Transm.* 85, 169–179p.
- 42- Maj, J., Rogó z, Z., Skuza, G., Wedzony, K., 1996, The synergistic effect of fluoxetine on the locomotor hyperactivity induced by MK-801, a non-competitive NMDA receptor antagonist. *J Neural Transm.*, 103(1-2):131-46p.
- 43- Micallef, J., Fakra, E., Blin, O., 2006, Use of antidepressant drugs in schizophrenic patients with depression. *Encephale*. 32(2pt1): 263-9p.
- 44- Morisset, S., Sahm, U.G., Traiffort E., Tardivel-locombe, J., Arrang J.M., Schwartz J.C., 1999, Atypical neuroleptics enhance histamine turnover in brain via 5-hydroxytryptamine 2A receptor blockade. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 288, 590–596p.
- 45- Mulholland, C., Lynch, G., King, D.J., Cooper, S.J., 2003, A double-blind, placebo-controlled trial of sertraline for depressive symptoms in patients with stable, chronic schizophrenia. *J Psychopharmacol*, 17:107-112p.
- 46-  zalmete, E. ., 2006, şizofreni hastalarının tedavisinde antipsikotik polifarmasi uygulanmasının değerlendirilmesi, *Uzmanlık Tezi, İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı Ve Sinir Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi*
- 47- Parsons, L.H., Justice Jr., J.B., 1993, Perfusate serotonin increases extracellular dopamine in the nucleus accumbens as measured by in vivo microdialysis, *Brain Res.* 606, 195–199p.
- 48- Pırıldar,  ., 2001,  izofreni de alternatif tedavi stratejileri, *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 2(3):183-188p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- 49- Pietrzak, B. ve Czarnecka E, 2003, The effect of combined administration of ethanol and sertraline, fluoxetine and citalopram on rabbit EEG Pharmacological Research 47, 527–534p.
- 50- Pires, J.G.P., Costa, P.G., Saraiva, F.P., 2003, Gender-related differences in the effects of nitric oxide donors on neuroleptic induced catalepsy in mice. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 36: 239-245p.
- 51- Pires, J.G., Bonikovski, V., Futuro-Neto, H.A., 2005, Acute effects of selective serotonin reuptake inhibitors on neuroleptic-induced catalepsy in mice. Braz J Med Biol Res., 38(12):1867-72p. Epub Nov 9.
- 52- Prinssen, E.P.M., Colpaert, F.C., Koek, W., 2002, 5-HT1A receptor activation and anti-cataleptic effects: high-efficacy agonists maximally inhibit haloperidol-induced catalepsy. European Journal of Pharmacology, 453: 217-221p.
- 53- Redmond, A.M., Harkin, A., Kelly, J.P., Leonard, B.E., 1999, Effects of acute and chronic antidepressant administration on phencyclidine (PCP) induced locomotor hyperactivity. Eur Neuropsychopharmacol. Jan;9(1-2):165-70p.
- 54- Reznik, I. ve Siroto, P., 2000, An open study of fluvoksamine augmentation of neuroleptics in schizophrenia with obsessive and compulsive symptoms. Clin Neuropharmacol, 23(3):157-160. *27
- 55- Rezvani, A.H., Tizabi, Y., Getachew, B., Hauser, S.R., Caldwell, D.P., Hunter, C., Levin, E.D., 2008, Chronic nicotine and dizocilpine effects on nicotinic and NMDA glutamatergic receptor regulation: Interactions with clozapine actions and attentional performance in rats. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. (Baskıda)
- 56- Sadock, B.J ve Sadock, V.A., 2005, Kaplan & Sadock Klinik Psikiyatri İkinci Baskı, Güneş Kitabevi, 134-153s.
- 57- Sams, D.F., 1996, Phencyclidine-induced stereotyped behaviour and social isolation in the rat: A possible animal model of schizophrenia. Behav Pharmacol;7,3-23p
- 58- Schlicker, E., Fink, K., Detzner, M., Gothert, M., 1993, Histamine inhibits dopamine release in the mouse striatum via presynaptic H3-receptors. J. Neural Transm., 93 1–10p.
- 59- Schmidt, A., Lebel, L., Koe, K.B., Seeger, T., Heym, J., 1989. Sertraline potently displaces (1)-[3H]3-PPP binding to sigma sites in rat brain. Eur. J. Pharmacol. 165, 335–336p.
- 60- Sills, T.L., Greenshaw, A.J., Baker, G.B., Fletcher, P.J., 1999, The potentiating effect of sertraline and fluoxetine on amphetamine-induced locomotor activity is not mediated by serotonin. Psychopharmacology (Berl),143(4):426-32p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam edivor)

- 61- Silva, S.R., Futuro Neto, H.A., Pires, J.G.P., 1995, Effects of 5-HT₃ receptor antagonists on neuroleptic-induced catalepsy in mice. *Neuropharmacology*,34: 97-99p.
- 62- Silver, H., Nassar, A., 1992, Fluvoxamine improves negative symptoms in treated chronic schizophrenia : an add-on double blind, plasebo-controlled study. *Biol Psychiatry*, 31:698-704p.
- 63- Silver, H., Kushnir, M., Kaplan, A., 1996, Fluvoxamine augmentationin clozapine-resistant schizophrenia: an open pilot study . *Biol Psychiatry*, 40,671-674p.
- 64- Silver, H., Shmugliakov, N., 1998, Augmentation with fluvoksamine but not maprotiline improves negative symptoms in treated schizophrenia: evidence for a specific serotonergic effect from a double blind study. *J Clin Psychopharmacol*, 18(3):208-211p.
- 65- Sircar, R., Rappaport, M., Nichtenhauser, R., Zukin, S.R., 1987, The novel anticonvulsant MK-801: a potent and specific ligand of the brain phencyclidine/sigma-receptor. *Brain Res.*, 1;435(1-2):235-40p.
- 66- Stamford, J.A., 1989, Development and ageing of the rat nigrostriatal dopamine system studied with fast cyclic voltammetry, *J Neurochem*,52(5):1582– 9p.
- 67- Stanford, J.A., Currier, T.D., Greg, A., Gerhardt, G.A., 2002, Acute locomotor effects of fluoxetine, sertraline, and nomifensine in young versus aged Fischer 344 rats *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 71,333– 340p.
- 68- Şimşek, D., 2006, Şizofreni hastalarında yaşam kalitesinin değerlendirilmesi, *Uzmanlık Tezi, Süleyman Demirel Üni. Psikiyatri ABD*
- 69- Tinklenberg, J.R., Gillin, J.C., Murphy, G.M., 1979, Phenylethylamine in rhesus monkeys: Interactions with methyl-ptyrosine and L-dopa. *Am J Psychiatry*, 136:311-313p.
- 70- Yüksel, N., 1998, *Psikofarmakoloji, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara* 58 s.

ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı :Uğur BİLGE
Doğum Tarihi ve Yeri :16.05.1978, Ankara
Uyruğu :T.C.
Medeni Durumu :Bekar
İletişim Adresleri

:Akarbaşı Mah. Akgül sok. Esenkent Sitesi
No: 44/12 ESKİŞEHİR
[:dr_ubilge@yahoo.com](mailto:dr_ubilge@yahoo.com)
:0.533 713 70 44

Eğitim Durumu:

İlkokul : Ankara Demirlibahçe İlkokulu
Ortaokul : Ankara Çankaya Milli Piyango Anadolu Lisesi
Lise : Ankara Çankaya Milli Piyango Anadolu Lisesi-
1996
Üniversite : Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi-
2003