

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
TOKSİKOLOJİ DALI
DOKTORA PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Çetin Hakan KARADAĞ

**ANTİPSİKOTİK İLAÇLARA İNTRAUTERİN DÖNEMDE
MARUZ KALMANIN ERİŞKİN SIÇANLARDA
ÖĞRENME VE BELLEK ÜZERİNE ETKİSİ**

(Doktora Tezi)

Çağatay OLTULU

EDİRNE-2013

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
TOKSİKOLOJİ DALI
DOKTORA PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Çetin Hakan KARADAĞ

**ANTİPSİKOTİK İLAÇLARA İNTRAUTERİN DÖNEMDE
MARUZ KALMANIN ERİŞKİN SIÇANLARDA
ÖĞRENME VE BELLEK ÜZERİNE ETKİSİ**

(Doktora Tezi)

Çağatay OLTULU

Destekleyen Kurum:
Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (TÜBAP-2011/31)

Tez No:

EDİRNE-2013

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğü

O N A Y

Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Toksikoloji doktora programı çerçevesinde ve Prof. Dr. Ç. Hakan Karadağ danışmanlığında doktora öğrencisi Çağatay Oltulu tarafından tez başlığı “Antipsikotik İlaçlara İntrauterin Dönemde Maruz Kalmanın Erişkin Sıçanlarda Öğrenme Ve Bellek Üzerine Etkisi” olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı/..../..... tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından “**Doktora Tezi**” olarak kabul edilmiştir.

İmza
Unvanı Adı Soyadı
JÜRİ BAŞKANI

İmza
Unvanı Adı Soyadı
ÜYE

İmza
Unvanı Adı Soyadı
ÜYE

İmza
Unvanı Adı Soyadı
ÜYE

İmza
Unvanı Adı Soyadı
ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Tammam SİPAHİ
Enstitü Müdürü

TEŐEKKÜR

Doktora eğitimimde emeiği geçen, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen Prof. Dr. İsmet Dökmeçi'ye, bana her konuda destek olan, araştırmaya teşvik eden değerli tez danışmanım, Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. etin Hakan Karadağ'a, Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Ahmet Ulugöl, Prof. Dr. Dikmen Dökmeçi ve Yrd. Doç. Dr. Özgür Gündüz'e, çalışmanın hayvan testi kısmında yardımcı olan Uzm. Hemşire Deniz Motör'a, ilgi ve dostluklarını yanımda hissettiğim arkadaşlarıma ve bu günlere gelmemde çok büyük desteğini gördüğüm aileme ayrıca çalışmamı destekleyen TÜBAP'a teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
ÖĞRENME VE BELLEK	3
MORRİS SU LABİRENTİ YÖNTEMİ	6
NÖROLEPTİKLER	12
GEREÇ VE YÖNTEMLER	20
BULGULAR	24
TARTIŞMA	56
SONUÇLAR	63
KAYNAKLAR	66
RESİMLEMELER LİSTESİ	74
ÖZGEÇMİŞ	77
EKLER	78

KISALTMALAR

5-HT	: 5-hidroksitriptamin
5-HT₂	: 5-hidroksitriptamin 2 reseptör alt tipi
5-HT₃	: 5-hidroksitriptamin 3 reseptör alt tipi
5-HT₄	: 5-hidroksitriptamin 4 reseptör alt tipi
CA1	: Cornu Ammonis 1. Alan
CA3	: Cornu Ammonis 3. Alan
D₁	: Dopamin 1 reseptör alt tipi
D₂	: Dopamin 2 reseptör alt tipi
D₃	: Dopamin 3 reseptör alt tipi
D₄	: Dopamin 4 reseptör alt tipi
D₅	: Dopamin 5 reseptör alt tipi
SD	: Sprague Dawley
WA	: Wistar Albino

GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni tanısı alan kadınların gebelik oranları, toplumun diğer kesimleri ile benzerlik göstermesine rağmen, istenmeyen veya planlanmamış gebelik oranları şizofrenlerde daha yüksektir (1). Ayrıca tedavi edilmemiş psikozun anne ve fetus üzerine olumsuz etkileri de bilinmektedir (2). Gebe annenin tedavisi esnasında fetus de ilaca maruz kalarak olumsuz etkilenmektedir (2). Şizofren annenin tedavi edilip edilmemesine, medikal tedavinin fayda zarar durumuna göre karar verilmektedir (2). Bazı durumlarda şizofren anne gebe olduğunu bilmeden antipsikotik ilaçları almaktadır. Kullanılan antipsikotik ilacın etkili olmaması durumunda, annenin kendisine zarar vermesini önlenmek için tedavide daha etkili fakat toksik etkisi de yüksek başka bir ilaca geçmek gerekebilmektedir (3).

Antipsikotiklerin öncüsü olan klorpromazin ilk defa 1952 yılında şizofreni tedavisinde kullanılmaya başlandı ve yaklaşık 5 yıl içerisinde şizofreni ve bipolar akut psikoz tedavisinde kullanımı yaygınlaştı. İlaç şirketleri; klorpromazinin dahil olduğu fenotiyazin grubuna kimyasal olarak benzeyen bazı ilaçları deneme yanılma yoluyla araştırarak tipik antipsikotikler veya birinci kuşak antipsikotikler adı verilen ilaçları geliştirdiler. Tipik antipsikotikler; şizofreninin pozitif semptomlarına (halüsinasyon, delüzyon, paranoya) karşı oldukça etkiliydi ancak şizofreninin negatif ve bilişsel semptomlarına karşı yeterince etkili değildi. Tipik antipsikotikler daha çok Dopamin 2 (D₂) reseptörlerini etkilediklerinden ekstrapiramidal semptomlara neden olmaktadır. Atipik veya ikinci kuşak antipsikotik grubun ilk üyesi olan klozapin ise 1959 yılında bulundu. Daha sonraki yıllarda bulunan ve daha az ekstrapiramidal ve nörolojik yan etkilere neden olan atipik antipsikotikler daha çok Dopamin 1 (D₁), Dopamin 4 (D₄), Dopamin 5 (D₅), Serotonin 2 (5-HT₂) reseptörlerini etkilemektedir. Tedavi edici özellik

olarak birbirlerinden üstün olmamalarına rağmen, hastanın tedaviye gösterdiği dirence göre antipsikotik tercihi yapılır (4,5).

Antipsikotikler plasentadan geçip fetal dolaşıma karışabilirler. Prenatal olarak antipsikotiklere maruz kalmanın etkileri hakkında yeterli bilgi yoktur (6). Fetüste enzim sistemleri tam gelişmediği için antipsikotiklerin metabolizmasında farklılıklar olabilir, ilacın etkinliği artabilir, metabolik yıkımı ve atılımında bozukluklar meydana gelebilir.

Antipsikotik ajanların, gebe kadınlarda kullanılması durumunda doğacak çocukların öğrenme ve bellek yeteneklerine etkilerini bilmek çok önemlidir. Bu nedenle çalışmamızda farklı sınıflardan yedi antipsikotik ajana prenatal dönemde maruz bırakılan yavru sıçanların, erişkin döneme ulaştıklarında öğrenme ve bellek yetenekleri üzerine bu ajanların etkileri değerlendirildi. Sıçanlar cinsiyet ve kullanılan antipsikotik ajanlara göre çeşitli gruplara ayrılarak incelendi.

GENEL BİLGİLER

ÖĞRENME VE BELLEK

Çevresel uyarılara bağılı olarak, uyarana verilen davranışsal yanıtta değişiklik yapılmasına “öğrenme” denilmektedir (7). Öğrenme; yeni bilginin edinilmesi veya var olan bilginin yeniden düzenlenmesini, ayrıca buna ek olarak davranışlar, beceriler, tercihler ve diğer türden bilgilerin sentezlenmesini kapsar. Bellek; kaydedilme, işleme, depolanma, geri çağırılma aşamalarından oluşan bir işlemler sürecidir (8).

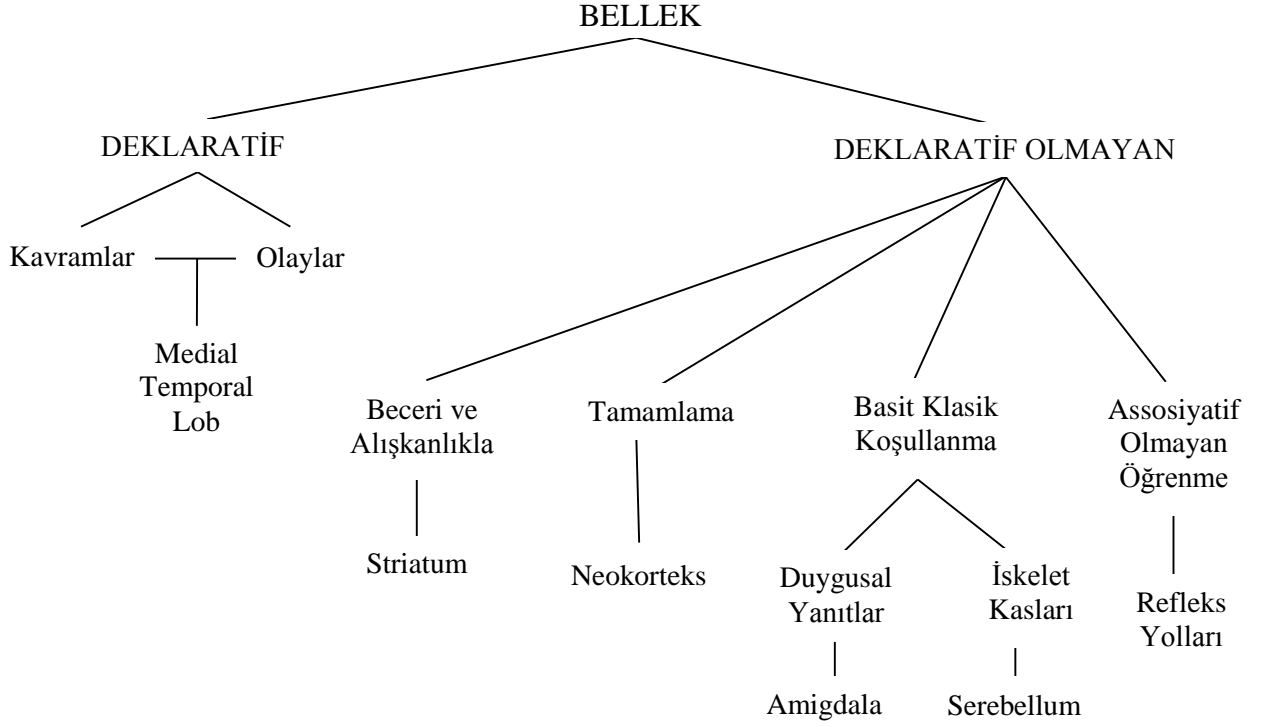
İnsan belleğinin saklanan bilginin türüne göre sınıflandırılması Şekil 1'de gösterilmiştir. Temel olarak iki tür öğrenme ve bellek vardır:

Deklaratif Bellek

Olaylar hakkındaki bilgilerle deklaratif bellek ilgilendir; olaylar, insanlar, mekanlar ve cisimler hakkında olabilir ve bununla ilgili kaydedilmiş bilgiler bilinçli olarak geri çağırılabilirler (8).

Yeni bir deklaratif bellek bilgisi oluşturulurken ardışık işlemler gerçekleşmektedir. Alınan bilginin hatırlanabilir biçime dönüştürülmesine kodlama, kodlanan bilginin saklanabilecek biçime dönüştürülmesine konsolidasyon ve bilgilerin kalıcı olarak depolanmasına saklama denilir. Saklanan bilginin kullanılmak üzere hatırlanmasına ise geri çağırma denilmektedir. Az kullanılan bilgiler daha sonra kullanılmak üzere geri çağırılmazlar (unutma) (8).

Deklaratif belleği ikiye ayırabiliriz; birincisi, olaylar hakkındaki epizodik bellektir. Örneğin; “geçen yaz tatilde Kiev”e gittik. İkincisi ise semantik bellektir, örneğin; “iki kere iki dört eder” (8).



Şekil 1: İnsan belleğinin saklanan bilginin türüne göre sınıflandırılması ve ilgili beyin alanları (8).

Deklaratif Olmayan Bellek

Deklaratif olmayan bellek bir şeyi nasıl yaptığımız hakkındaki bilgileri içerir. Deklaratif olmayan bellek eğitim gerektiren, motor refleks veya anlama ile ilgili yetenekler için kullanılır. Deklaratif olmayan belleğe bisiklet ya da araba kullanmayı örnek verebiliriz. Bu bilgileri bilinçsiz olarak çağırırız. Daha önce öğrendiğimiz fakat hatırlayamadığımız bir kelimenin ilk harfini gördüğümüzde kelimeyi tekrar hatırlamamız deklaratif olmayan belleğin anlama ile ilgili kullanımına örnektir. Deklaratif olmayan bellek assosiyatif ve assosiyatif olmayan olarak ikiye ayrılır (8).

Assosiyatif olmayan öğrenme habitüasyon (alışma) ve sensitizasyon (duyarlılaşma) olarak ikiye ayrılır. Habitüasyon tekrarlanan uyarana yanıtta azalmadır; sıçanların tutulup bırakılmaları durumunda, her tutulmada verdikleri savunma tepkisinin giderek azalması buna örnek verilebilir. Sensitizasyon, rahatsız edici, ağrı verici bir uyarın uygulanmasından sonra, aynı uyarının tekrarlanması durumunda daha gelişmiş bir yanıt verilmesine denir. Sıçanın kuyruğunun ağrı verici düzeyde ısı ile uyarılması durumunda, tekrarlanan ısı uygulamalarında sıçanın gittikçe daha hızlı ve daha kısa sürede kuyruğunu ısı kaynağının altından çekmesi buna örnektir. Habitüasyon, sensitizasyon ile tekrar eski normal duruma geri çevrilebilir ve aynı şekilde sensitizasyon da habitüasyonla normal duruma çevrilebilir (8).

Assosiyatif olmayan öğrenmede, öğrenilen şey ile uyaran arasında bir ilişki kurulmasına gerek yoktur. Assosiyatif öğrenme ise, iki uyarının birbiri ile ilişkili olduğunu veya yanıtın bir olay ya da ardışık olaylar zinciriyle ilişkili olduğunu öğrenmedir. İki tip assosiyatif öğrenme vardır. Birincisi basit klasik koşullanma; Pavlov'un deneyi ile açıklanabilir. Köpeğe et gösterildiğinde salya salgılayacaktır. Buna koşulsuz yanıt denir. Et gösterirken zil çalınması durumunda köpek bunu eşleştirecek ve tekrarlanan denemeler sonunda sadece zil çalınması durumunda salya artışı meydana gelecektir. Buna koşullu yanıt denilir. Bir süre ara verilmesi durumunda zille et gösterilmesi arasındaki bağlantı kaybolacak ve zil çalınması esnasında köpekte salya salgılanmasında artış meydana gelmeyecektir, ki buna da sönme (*extinction*) denir. Birbiri ile alakalı olmayan uyaran ve çevresel olaylar arasında ilişki kurulabilir. İnsanların batıl inançları buna örnek gösterilebilir (8).

Assosiyatif öğrenmenin ikinci tipi olan operan koşullanma, bir şey yapıldığında ödüllendirme ile gerçekleşen öğrenme türüdür (8). Bir maymunun doğru düğmeye bastığında yiyecek ile ödüllendirilmesi veya hatalı düğmeye bastığında elektrik şoku ile cezalandırılmamak için düğmeye basmaktan sakınmayı öğrenmesi buna örnek verilebilir.

Bellek; saklanan bilginin süresine göre kısa süreli bellek ve uzun süreli bellek olarak ikiye ayrılır.

Kısa Süreli Bellek

Bilginin birkaç saniye ile bir kaç dakikaya kadar kısa bir süre için akılda tutulmasından sorumlu sisteme kısa süreli bellek denilir. Kısa süreli bellekte tutulan bu bilgi çevreden alınan yeni bir bilgi olabildiği gibi, uzun süreli saklanan bilginin hatırlaması sonucu elde edilen bilgi de olabilir. Kısa süreli bellek iki yönlü çalışır, hem bilgi alır, hem de bilgi verir. Kısa süreli bellek; duysal bellek, kısa süreli saklama ve çalışan bellek olarak üçe ayrılmaktadır (7).

Kısa süreli belleğin ilk aşaması yeni elde edilen bilgidir, bu bilgi dokunma, tat, koku görüntü veya ses olabilir. Yeni tanıştığınız birinin yüzünü yeni edinilen bir bilgi olarak örnek verebiliriz ve bu aşama duysal kayıt veya duysal bellek olarak adlandırılır. Sonra bu bilgi kısa süreli saklama aşamasına geçer. Kısa süreli saklama; bilginin kısa süreli bellekte tutulması olarak tanımlanır. Bir olay hakkındaki bilgiyi hiç bir şey yapmadan kısa süreli saklayabiliriz. Ancak bilgi işlenirse, çalışan bellekte tutulduğu söylenir. Buna göre, çalışan bellek spesifik olarak bilginin kısa süreli tutulduğu ve bu sırada kullanıldığı bellek sistemini tanımlamaktadır. Buna örnek olarak aritmetik hesaplamaları verebiliriz. Dört ile 56 sayısının çarpılması, 224 sayısının birkaç saniyelikliğine hatırlanmasından farklı bir bellek görevidir (7).

Uzun Süreli Bellek

Uzun süreli bellek bilginin yıllarla ifade edilen uzun süreli saklanması sağlayan sistemdir. Uzun süreli bellek oluşumunda sadece sinapslardaki kimyasal mekanizmalar değil, aynı zamanda yapısal değişiklikler de rol oynamaktadır. Bilgilerimizi ömür boyu saklayabiliriz ve potansiyel olarak bu bilgilere ulaşabiliriz, ancak her zaman geri çağıramayabiliriz. Uzun süreli bellekte sözcükler genellikle işitildikleri sesleriyle birlikte değil, taşıdıkları anlamları ile saklanmaktadır. Bunun dışında uzun süreli bellekte ses, koku ve görüntünün saklanması da mümkündür. Bir bilginin uzun süreli bellekte saklanması ancak beynimizdeki nöral bağlantılarda meydana gelen kalıcı fonksiyonel, biyokimyasal ve yapısal değişikliklerle mümkün olabilmektedir (7, 9).

MORRIS SU LABİRENTİ YÖNTEMİ

Morris su labirenti yöntemi; hayvanlarda uzaysal öğrenme ve belleğin araştırılması için 1981 yılında geliştirilmiştir. Morris su labirenti, opak su ile dolu geniş dairesel bir havuz ve bir platformdan oluşur. Eğitim testleri ile hayvanlar platformu bulmayı ve havuzdan kaçmayı öğrenmektedirler. Basit olması nedeniyle, başarılı ve sonuçları güvenilir olan bir yöntemdir. Her ne kadar temel işlem basit olsa da nörobiyoloji ve nörofarmakolojide, uzaysal öğrenme ve bellekle ilgili en karmaşık deneylerde kullanılabilir. Morris su labirentinde hayvanın performansı, kullanılan aletler, eğitim prosedürü ve deney hayvanlarının karakteri gibi faktörler tarafından etkilenir (10,11).

Hayvanlar

Sıçanlar ve fareler yüzme yeteneğine sahip olarak dünyaya gelirler (12). Diğer nokturnal hayvanlarda olduğu gibi sıçanların da retinasında karanlıkta iş gören rod hücreler çoğunluktadır (13). Ayrıca retinada pik seviyesi 359 nm olan ultraviyole-mavi konlar ve pik seviyesi 510 nm olan orta yeşil konlar bulunur (13). Sıçanlar görünür ışık spektrumunun kırmızı ucundaki renkleri göremezler. Albino sıçanların görsel keskinliği pigmentlilerden daha zayıftır (14). Bunun nedeni %30 daha az fotoreseptöre sahip olmalarıdır (14). Testin yapılacağı ortamın aydınlatması yapılırken ve ipuçları yerleştirilirken sıçanın görüş yetenekleri dikkate alınmalıdır.

Morris su labirenti deneylerinin planlanmasında ve sonuçların analizinde deney hayvanlarının yüzme hızı, vücut ağırlığı, fiziksel gelişim ve yaş farkı, ayrıca cinsiyet, soy ve tür farkı dikkate alınmalıdır. Erkeklerin performansı dişilerden daha yüksektir ve bunun nedeni sadece kas gücü farkı veya dayanıklılıkla açıklanamaz. Performanstaki önemli farklar sadece türler arasında değil sıçan ve farelerin soyları arasında da vardır. Son yıllarda özellikle transgenik fare modellerinin ortaya çıkmasından sonra soy farkından dolayı elde edilen sonuçların açıklanması karmaşık hale gelmiştir. Bazı çalışmalarda hayvanların stres altında, hasta, yetersiz beslenmiş veya yaşlı olmasının uzaysal öğrenmede ciddi şekilde bozukluk meydana getirebildiği gösterilmiştir (10).

Cinsiyet Farkı

Yapılan çalışmalarda, Morris su labirenti performansında kemirgen erkek ve dişiler arasında farklılık olduğu bulunmuştur (15,16). Erkekler uzaysal öğrenmede avantajlıdır (15, 16). Genç hayvanlardaki cinsiyete bağlı performans farkı hayvanın yaşının ilerlemesi ile belirginleşmektedir (17). Cinsiyet hormonları erkekler ve dişiler arasındaki bilişsel performans farkında rol oynayabilmektedir. Morris su labirenti testinde doğumun ilk haftasında testosteron uygulanması, Morris su labirentinde erkeklerin dişiler üzerindeki avantajını tersine çevirmiştir. Gonadlarına dokunulmamış dişiler overektomi yapılmış dişilere göre daha kötü performans sergilemektedirler. Östrus fazındaki dişilerin Morris su labirenti gizlenmiş platform testi performansı pro-östrus fazındakilere göre daha iyidir. İntrahipokampal östradiol enjeksiyonu overektomize dişilerin ve erkek sıçanların Morris su labirenti performansını artırmıştır. Östradiolün uzaysal öğrenmeyi artırması veya azaltması doza bağlı olabilir ve farklı östradiol reseptörleri işe karışıyor gibi görünmektedir. Bu nedenle, overektomize farelerde Morris su labirenti gizli platform testindeki öğrenme performansı, östrus-benzeri düşük östradiol seviyesi tarafından artırılır; ancak proöstrus-benzeri yüksek düzeyler tarafından artırılamaz. Östrojen uygulanması, overektomize vahşi türlerde Morris su labirentinde öğrenmeyi engellemiştir, ancak östrojen reseptör- α geni bulunmayan transgenik hayvanlarda bu engellenme olmamıştır. Morris su labirentinde öğrenmedeki cinsiyet farkının temelinde kolinerjik sistemdeki değişikliklerin yattığı öne sürülmüştür. Dişi fareler, erkek farelere göre kolinerjik blokör olan skopolamine daha duyarlıdır (10).

Tür ve Soy Farkı

Morris su labirenti testi, sıçanlarda uzaysal lokalizasyon mekanizmasını çalışmak için tasarlanmıştır (11). Bu düzenekte en çok sıçanlar ve fareler test edilmiştir. Fareler Morris su labirenti ortamına sıçanlardan farklı davranış yanıtı verirler (10). Farelerin suyun yüzeyinde askıda kalmaları (*floating*) ve havuz duvarı boyunca yüzmeye eğilimi (*thigmotaxis*) sıçanlara göre daha fazladır ve bu testte farelerin kullanılması testi güçleştirebilir (18). Sıçanların daha iyi olan performansları, yüzmeye yeteneklerinin daha iyi olması nedeniyledir, bilişsel yetenekleri çok farklı değildir (19,20). Fareler ve sıçanlar kuru zeminli uzaysal testlerde benzer performans göstermekle birlikte yüzmeye testlerinde fareler sıçanlardan daha kötü performans sergilemektedir (19).

Çeşitli laboratuvar koşullarında, anksiyete ve stres oluşturan ortamlarda fareler sıçanlardan farklı hareket ederler. Yapılan çalışmalarda hayvan anksiyete modelleri karşılaştırılmış ve keşif modellerinin fareler, cezalandırma modellerinin ise sıçanlar için daha uygun olduğu sonucuna varılmıştır. Aktif kaçınma protokollerinin bazılarının farelerde başarısız olmasının nedeni ortamda olası kaçma yollarını aramak yerine, farelerin rahatsız edici uyarana karşı aktif yanıt vermeyi erteleme ve donma eğiliminde olmalarıdır. Küçük kemirgen türleri doğal ortamlarında tünel açan hayvanlardır. Uzaysal yeteneklerinin karmaşık yeraltı tünel sisteminde dolaşabilmek için ekolojik bir önemi vardır. Bu yüzden kemirgenler Morris su labirenti testine uygundur (10).

Yaş

Hayvanların yaşının artışı ile Morris su labirenti performansının düştüğü gösterilmiştir (21, 22). Bunun nedeni yaşa bağlı olarak yüzmeye yeteneği, dikkat ve görüş yeteneği, lokomotor ve araştırma isteğindeki değişimdir (23). Ek olarak insanlar ve kemirgenlerin beyin sistemleri benzerdir ve yaşlanan hayvanlarda bilişsel performansta insanlara benzer değişimler gözlenir (22). Beynin bu işlevlere katılan bölgelerinde yapısal ve fizyolojik değişimler meydana gelir (22). Bazı araştırmacılar uzaysal öğrenme yeteneğindeki yaşla ilişkili azalmanın hipokampal formasyonun işlevinde ve morfolojisinde meydana gelen değişime bağlı olduğunu öne sürmüştür (22,24,25). Araşidonik asit, linoleik asitten sentezlenen doymamış bir çoklu yağ asitidir (25). Araşidonik asit hücre membranının ana bileşenlerinden birisidir ve fizyolojik ve psikolojik işlevlerin sürdürülmesi için gereklidir (25). Yaşlanan hayvanlarda genç hayvanlara göre membran fosfolipidlerinde araşidonik asit miktarı daha düşüktür (25). Okaichi ve

arkadaşları yaptıkları bir deneyde; yaşlı hayvanlarda standart diyete araşidonik asit eklenmesi durumunda, yaşa bağı Morris su labirenti performans kaybının azaldığını saptamışlardır (25).

Beslenme

Hayvanların beslenme durumu Morris su labirenti performansını etkilemektedir (26). Sıçanlara yaşam boyu hipokalorik diyet uygulanması durumunda, 24 aylık olduklarında yaşa bağı Morris su labirenti performans düşüklüğü oluşmamaktadır (26). Diyet kısıtlaması farelerde, sıçanlardaki kadar açık bir fayda sağlamamıştır, hatta yaşam sürecinin ortasında başlayan diyet kısıtlamasının yaşlanan farelerde gizli platform testi performansına negatif etkisi olmuştur (27).

Morris su labirenti performansını bazı besin maddeleri ve takviyelerin olumlu yönde etkilediği de saptanmıştır (25,28,29). Yapılan çalışmalarda yaban mersini, yeşil çay kateşinleri, ıspanak ve çilek ekstraktları gibi besin maddelerinin yaşa bağı Morris su labirenti performans kaybını önlemesi, antioksidan aktiviteleri ile açıklanmıştır (28,29). Sıçanların gebelik ve emzirme dönemlerinde omega 3 yağ asitlerinin gavajla 4 mg/kg/gün uygulanmasından sonra yavrular erişkin olduklarında Morris su labirentinde test edilmişlerdir (30). Gizli platform testinde omega 3 alanların kontrol grubuna göre daha iyi öğrendikleri, ama *probe* testinde belleklerinin kontrol grubundan farklı olmadığı saptanmıştır (30). Farelerde yapılan bir çalışmada Morris su labirentinde duvarlara siyah, beyaz ve gri semboller yerleştirilmiş ve 5 farklı yönden havuza bırakılarak 10 gün boyunca hayvanlara gizli platform testi uygulanmıştır (31). Hayvanların 100 saniye yüzmelerine izin verilmiş ve platformu bulunca üzerinde 30 saniye kalmaları sağlanmıştır (31). Testin sonucunda; α -linoleate yani n-3 yağ asitlerinden (perilla yağı) zengin beslenen hayvanların *linoleate* yani n-6 yağ asitlerinden (aspir yağı) zengin beslenenlere göre daha iyi performans sergiledikleri gözlenmiştir (31).

Stres ve Enfeksiyon

İnsanların ve hayvanların bilişsel işlevlerinin stresten etkilendiği bilinmektedir (32). Morris su labirentinde öğrenme, rahatsızlık vererek motive edilen bir davranıştır. Rahatsızlık verici faktörler mümkün olduğunca azaltılsa da bu testin öğrenilmesi katılan hayvanlar için stresli bir olaydır. Bu koşullar altında ilave stres, testin neden olduğu stresin bilişsel performans üzerindeki etkilerini derinleştirebilir. Sıçanlar, ayaklarına elektroşok aldıktan sonra *probe* testinde düşük performans sergilemişlerdir; bu durum, artan kortizon nedeni ile olmaktadır ve bu etki metyrapone gibi bir kortikosteron sentez inhibitörü ile geri çevrilebilir (10).

Adrenal steroid hormon salgılanmasının bellek oluşumunu doğrudan etkilediği öne sürülmüştür. Düşük veya aşırı yüksek adrenal stres hormonlarının, uzaysal bilgilerin öğrenilmesini ve geri getirilmesini bozduğu gösterilmiştir. Anjiyotensin II gibi anksiyete ile ilişkili davranışlara katılan diğer hormonların hiçbir etkisi yok gibi görünmektedir. Santral kortikotropin–salıverici faktör aşırı ekspresyonu, transgenik farelerde gizli platform testinde öğrenmeyi olumsuz etkilemiştir. Buna karşılık, adrenalectomize sıçanların *probe* ve öğrenme testlerindeki başarıları yetersizdir (10).

Çeşitli enfeksiyöz ajanlar ve parazitler enfekte konakçının davranışını etkileyebilir. Bazı enfeksiyonların Morris su labirenti gizli platform testinde bilişsel performansı doğrudan ve dolaylı olarak bozduğu gösterilmiştir. Viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, sıçanlarda ve farelerde performansı etkilemiştir (10).

Cihaz, Eğitim Prosedürü ve Ölçme

Değişik boyutlarda olabilen dairesel bir havuz, hayvanların gizlenen platformu görmemeleri için opak su ile doldurulur (12). Odanın içine yüzen hayvanın görebileceği bir şekilde konumlandırılmış yeterli miktarda dış ipucu yerleştirilir. Eğitim esnasında hayvanlar tekrar tekrar suya yerleştirilir ve su yüzeyinin hemen altında saklı platformu bulup üzerine çıkmayı öğrenmeleri beklenir. Havuz çevresine yerleştirilmesi gereken ipucu miktarının ne kadar olması gerektiği tam olarak belli değildir. Havuzun çevresine perde çekmek öğrenmeyi yavaşlatır, buna karşılık labirent dışı ortamın basitleştirilmesi yerin öğrenilmesini kolaylaştırır. Bu testte öğrenme işleminde yardımcı olan dış ipuçlarının tam olarak kontrolü mümkün olmasa da, Morris su labirenti testinin laboratuvarlardaki güvenilirliği yeterli gibi görünmektedir. Yapılan çalışmalarda cihaz, eğitim protokolü, hayvanların yaşı, hayvan bakım koşulları ve benzeri faktörler denk olduğu zaman, Morris su labirenti eğitiminde testi tamamlama süresinin çevresel değişkenlerden belirgin bir şekilde etkilenmediği gösterilmiştir. Diğer taraftan fare soyu belirgin bir şekilde Morris su labirenti performansını etkiler (10).

Labirentte çıkış platformuna ulaşmak için hayvan üç farklı strateji izler. Bunlardan birincisinde hayvan kendisini platforma ulaştıracak öğrenilmiş hareketler dizisini kullanabilir (*praxis stratejisi*); ikinci yol olarak, yakındaki ipuçlarını kullanarak platforma yaklaşabilir (*taxis stratejisi*); üçüncü yol olarak, uzaktaki ipuçlarının uzaysal konfigürasyonu içinde platformun yeri hakkındaki bilgiyi kullanmak suretiyle platforma doğru gidebilir (haritalama veya uzaysal strateji). Morris su labirenti deneyinde hayvanların platformu bulmak için, görsel ipuçları olmadan koku temelli *taxis* stratejisini kullanmaları sağlanabilir. Ek olarak bir hayvan

gizli platformun yeri için *praxis* ve haritalama stratejilerini beraber kullanabilir. Düşük performans bu yeteneklerin bozukluğunun belirtisi olabilir. Morris su labirenti performansında bozukluğa neden olan mekanizmayı belirlemek için daha ileri testler veya farklı performans parametrelerinin kullanılması gerekebilir. Platform üzerine bayrak yerleştirilerek yapılan görsel platform eğitimi, bazen uzaysal olmayan kontrol görevi olarak kullanılmaktadır. Ancak, fareler görsel platform testinde bile platformu bulmak için uzaysal bilgiyi kullanıyor görünmektedir. Morris su labirenti görsel platform testinde performansın bozulmuş olması, gözlenen bozukluğun sadece görevin uzaysal–olmayan yönüyle ilgili olduğu anlamına gelmemektedir. Gizli platform testi performansının bozulmuş, ancak görünür–platform testi performansının normal olması, motivasyonel/emosyonel veya sensorimotor bozuklukların gizli platform testindeki performans kayıplarına anlamlı derecede katkıda bulunmadığını gösterecektir (10).

Düzenek ve eğitim prosedürleri çalışmalarda farklılık göstermektedir. Süt, süt tozu, toksik olmayan beyaz boyalar gibi çeşitli maddeler suyu opaklaştırmak için kullanılmıştır (12,21). Çalışmamızda, toksik olmayan siyah bir renklendirici kullandık. Özellikle küçük kemirgenlerle çalışırken su sıcaklığının 25°C civarında tutulması gerekmektedir (11). Su labirentinde, çapı yaklaşık 1 ile 2 metre arasında çeşitli büyüklükte havuzlar kullanılmaktadır (12). Morris, sıçanlarda kullanılmak üzere 132 cm ve 214 cm çaplarında iki ayrı havuz kullandığını bildirmektedir (11,12). Bazı araştırmacılar da farelerde kullanmak için havuz boyutunu küçültmüşlerdir (10). Temel eğitim protokolleri; gizli platform eğitimi, *probe* testi ve çalışan bellek testini içerir (12). Yine de birçok araştırmacı alternatif eğitim protokolleri ve alternatif havuz ve platform yapılarından bahsetmiştir (18,33). Standart gizli platform eğitimi genellikle, dört farklı pozisyondan başlayan dört yüzme denemesinden oluşan bloklardan ibarettir (12). Her başarılı denemeden sonra hayvan kısa bir süre için (örneğin 15 sn) platformun üzerinde kalır (12). Özellikle farelerde, aşırı derecede sinirli ve gergin hayvanların tekrar suya atlamamaları için nazikçe tutulmaları gerekir (10). Araştırmacının hayvanı havuza bırakmasını takiben her bir hayvanın testi tamamlaması en fazla 60 ila 120 saniye olacaktır (12). Her test bloğunda, dört başlangıç noktasından elde edilen veriler, toplam veya ortalama verilerin oluşturulması için genellikle birleştirilir.

Eğitim testlerinden sonra platform havuzdan uzaklaştırılarak hayvanın belirli bir süre havuzda serbest yüzmesi sağlanarak *probe* testi yapılır; örneğin Morris bu testte süreyi 60 sn olarak belirlemiştir (12). *Probe* testinde; hayvanın platformun olması gerektiği kadranda (havuzun dörtte birlik kesimleri – çeyreği) harcadığı zaman veya platformun olması gereken alandan geçiş sayısı gibi parametreler kullanılarak hayvanın uzaysal olarak lokalizasyonu

hatırlayıp hatırlamadığı test edilir. İyi eğitilmiş bir hayvan hedef kadranı daha fazla tercih edecektir ve serbest yüzme zamanının yaklaşık %50 veya daha fazlasını bu kadranda geçirecektir (10). Diğer bir seçenekte, bir seri standart eğitim deneme bloğundan sonra, her serinin başında platformun yerinin bir kere değiştirildiği (*reversal learning*) veya her gün değiştirildiği (*working memory*) bir seri gizli platform denemesi yapılabilir (10).

NÖROLEPTİKLER

Nöroleptik ilaçların ortak özelliği, beyinde nöronların dopaminerjik reseptörlerini bloke ederek, dopaminerjik sinapslardaki iletiyi inhibe etmeleridir. Nöroleptik ilaçlar, şizofreni gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Geçmişte major trankilizanlar olarak bilinmelerine rağmen, günümüzde antipsikotikler veya nöroleptik ilaçlar olarak isimlendirilmektedirler. Bilinç bulanıklığı ve aşırı bir sedasyon hali oluşturmadan, çevreye karşı ilgisizlik ve gelen uyarılara karşı yanıt verilmesinde isteksizliğe (nöroleptik sendrom) neden olan ilaçlardır ve öfori meydana getirmezler (35).

Prenatal dönemde, nöroleptiklerin reseptör blokajının etkileri hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır (2). Nöroleptiklere maruz kalan gebe sıçanlarda düşük doğum ağırlığı meydana gelebilmektedir, ancak yavrular ilerleyen dönemde diğer sıçanların ağırlıklarını yakalamaktadırlar (2,34). Dopamin reseptörleri beyin gelişiminin erken dönemlerinde oluşmaktadır ve bu reseptörlerin prenatal dönemde bloke edilmesiyle beyin gelişimi de etkilenebilir (2). Nörotransmitterler, omurgalıların merkezi sinir sisteminin gelişimini düzenler (36).

Nöroleptiklerin Sınıflandırması (4,35,37)

1. Fenotiyazin Türevleri
 - a. Alifatik fenotiyazin türevleri (Örneğin; Klorpromazin)
 - b. Piperidinli fenotiyazin türevleri (Örneğin; Tiyoridazin)
 - c. Piperazinli fenotiyazin türevleri (Örneğin; Flufenazin)
2. Tioksantenler (Örneğin; Klorprotiksen)
3. Butirofenonlar (Örneğin; Haloperidol)
4. Benzepinler (Örneğin; Klozapin)
5. Benzamid Türevleri (Örneğin; Sülpirid)

Tablo 1. Nöroleptik ajanların antipsikotik etki oluşturacak dozda uygulandıklarındaki göreceli nöroreseptör afinite tablosu (37).

Nöroleptik Ajan	Reseptör					
	H ₁ Histaminerjik	α ₁ Adrenerjik	α ₂ Adrenerjik	M ₁ Muskarinik	5-HT _{2A} Serotonerjik	D ₂ Dopaminerjik
Klorpromazin	+2	+3	0	+1	+3	+2
Flufenazin	0	0	0	0	0	+3
Haloperidol	0	+1	0	0	+1	+2
Tiyoridazin	+2	+3	0	+2	+3	+2
Klorprotiksen	X	X	X	X	X	+2
Sülpirid	0	0	0	0	0	+2
Klozapin	+3	+3	+3	+3	+3	+1

0: Yok veya az afinite; +1: Düşük afinite; +2: Orta afinite; +3: Yüksek afinite, X: Yeterli bilgi yok

Fenotiyazin Türevleri

Fenotiyazin türevi ilaçlar en eski nöroleptik ilaçlardır. Fenotiyazin çekirdeği üzerindeki azot atomuna bağlı radikale göre farklılıklar göstermektedirler. Alifatik, piperidinli ve piperazinli fenotiyazinler olmak üzere üç alt gruba ayrılırlar. Fenotiyazin türevleri; dopaminerjik, alfa-adrenerjik, serotonin 5-HT₂, histamin H₁ ve muskarinik (kolinerjik) reseptörleri bloke ederler (35).

Klorpromazin: Klorpromazin, alifatik fenotiyazin grubunda yer alır. Nöroleptik sendrom oluşturur ve ayrıca sedatif etkisi de vardır. Ancak uzun süre kullanılması durumunda sedatif etkisine karşı tolerans gelişir. Yüksek dozda verildiğinde striatumdaki dopamin reseptörlerini bloke etmesine bağlı olarak katelepsi oluşur. Dopaminerjik aksonların, striatumdaki diğer kolinerjik sinirler üzerine yaptığı inhibitör etkiyi ortadan kaldırarak, ekstrapiramidal bozukluk belirtileri oluşturur. *Chemoreceptor trigger zone* üzerinde güçlü inhibitör etkiye sahiptir ve bu sayede antiemetik etki gösterir. Hipotalamus üzerinde genellikle depresyona neden olur. Termoregülatör merkezi inhibe eder. Ortostatik hipotansiyona neden olur. Antikolinerjik etkisi nedeniyle taşikardi oluşturur ve ayrıca güçlü antihistaminik etkisi de vardır (35). Lens ve korneada opaklaşmaya neden olur (5,38).

Plasentadan geçmesi nedeniyle, gebelikte kullanım kategorisi C'dir (39). Uzun süreli kullanımda oküler toksisiteye neden olabilmektedir (5). Diğer antipsikotiklerde olduğu gibi düşük doğum ağırlığına veya fetal ölümlere yol açabilir (40). Uzaysal öğrenmede bozukluğa neden olur (2).

Flufenazin: Flufenazin, piperazinli fenotiyazinler grubunda yer almaktadır (35). Güçlü antiemetik ve antivertigo etki gösterir (35). Gebelikte kullanım kategorisi C'dir (41). Flufenazin, plasentadan geçer ve fetal dokularda birikir (40). Prenatal flufenazine maruz kalınması durumunda oküler hipertelorizm, yarık dudak yarık damak, imperfore anüs, penoskrotal tip hipospadias, nistagmus, merkezi sinir sistemi ventriküllerinde dilatasyon, rektouretral fistül ve frontal kemikleşme bozukluğuna, fetusun ağırlığının düşük ve boyunun kısa olmasına neden olabilmektedir (34,40). *Cebus apella* maymunlarına 3,5 ila 5,5 yıl intramusküler 0,5 mg/kg/ay kronik flufenazin dekanat uygulaması yapılmıştır. Flufenazin grubunda orijinal diskriminasyonun öğrenilmesinde herhangi bir etki gözlenmediği, ancak diskriminasyon tekrarlarında öğrenmenin belirgin şekilde düştüğü saptanmıştır (42). Sıçanlarda yapılan bir deneyde doğumdan 22 gün sonra yavru sıçanlara intraperitoneal yoldan flufenazin-(HCl)₂ 1 mg/kg/gün dozunda 21 gün boyunca uygulanmış ve yavru sıçanların beyin gelişiminde yavaşlama ile dorsolateral frontal ve medial prefrontal kortekslerinde D₁ reseptörlerinin azalmasına yol açtığı, ama D₃ reseptörlerinde herhangi bir değişikliğe neden olmadığı görülmüştür (43).

Fenotiyazinler, barsak motilitesinde azalma, kusma, abdominal gerginlik ve mekonyum geçişinin bozulması gibi belirtileri olan, küçük sol kolon sendromu olarak bilinen neonatal obstrüksiyona neden olabilirler (44).

Tiyoridazin: Tiyoridazin, piperidin fenotiyazin sınıfında yer alır. Ortostatik hipotansiyon ve sedasyona neden olur. Bütün nöroleptikler içerisinde antikolinerjik etkisi en yüksek olanlardan birisidir. Metabolitlerinden antipsikotik özelliği bulunmayan *thioridazine ringsulphoxide* kardiyotoksik etkiye ve QT aralığında uzamaya neden olur. Amerikan Besin ve İlaç Dairesi (FDA) 2000 yılında sadece diğer nöroleptiklerin işe yaramadığı durumlarda kullanılması için uyarı yayınlamıştır. Günde 800 mg'ın üzerinde uygulanması insanlarda pigmentli retinopatiye ve görme kaybına neden olmaktadır. Gebelikte güvenli kullanımı için FDA tarafından henüz bir bildirim yoktur (5,45,46).

Tioksantenler

Klorprotiksen: Tipik nöroleptiklerdendir (37). Gebelik kategorisi C'dir (45). Dopamin 2 ve 5-HT₂ reseptörlerine yüksek afinite gösterir. α -Adrenerjik ve H₁ histamin reseptörlerini de etkiler, ayrıca sedatif etkinliği vardır (47).

Butirofenonlar

Haloperidol: Şizofreni tedavisinde kullanılan dopamin reseptör blokörlerinden haloperidol, D₂ ve D₁ reseptörlerini bloke eder (48). Dopamin 2 reseptörlerini bloke etme gücü klorpromazinden 100 kat daha fazladır (40). Şizofreninin pozitif semptomlarına etkilidir ancak motor yavaşlama (bradikinezi) ve bilişsel yavaşlamaya (bradifreni) neden olmaktadır (48). Gebelikte kullanım kategorisi C'dir (45). Doğum ağırlığında azalma ve gebelik süresi değişikliklerine neden olabilir (2). Haloperidol ile az sayıda eksremite redüksiyon deformitesi bildirilmiştir (44). İzlenen defektler; ektofokomeli, multipl ekstremite defektleri, aort valvül defekti ve ölümdür (44).

Bir çalışmada, 4 hafta süreyle ozmotik mini derialtı pompa ile 0,2 ve 0,6 mg/kg/gün dozlarında haloperidol HCl kronik olarak uygulanmış ve radial kollu labirente her iki kullanım dozunda da labirent kolu seçimi doğruluğunda haloperidolun bozukluğa neden olmadığı gösterilmiştir (48).

Benzepinler

Klozapin: Atipik bir nöroleptiktir. Düşük D₂ reseptör afinitesi göstermesine karşın daha fazla antipsikotik etkinlik göstermektedir. Hafif tremor ve hipersalivasyon dışında belirgin ekstrapiramidal yan etki oluşturmamasıyla diğer nöroleptiklerden ayrılır. Parkinsonizm ve tardif diskinezi yapmaz. Dopamin 1 reseptörlerinin sayısını artırır. α_1 ve α_2 adrenerjik, serotonin 5 HT_{2A} ve 5HT_{2C} reseptörleri ve muskarinik asetilkolin reseptörleri üzerine güçlü blokör etkisi vardır. Histamin H₁ ve H₃ reseptörlerini de bloke eder. Kullanımını kısıtlayan en önemli etken agranülositoza neden olmasıdır (35).

Moran–Gates ve ark.nın sıçanlarda yaptığı ve yukarıda da bahsedilen floufenazin ve klozapinin kullanıldığı bir deneyde, doğumdan 22 gün sonra yavru sıçanlara intraperitoneal yoldan klozapin 20 mg/kg dozunda günde iki kere 21 gün boyunca uygulanmış ve yavru sıçanların beyin gelişiminde dorsolateral frontal ve medial prefrontal korteksinde D₁ reseptörlerinin azalmasına yol açtığı, ancak D₃ reseptörlerinde her hangi bir değişikliğe neden olmadığı görülmüştür (43). Yapılan başka bir çalışmada, sıçanlarda gebeliğin 14. gününde tek doz 100 mg/kg uygulandığında, klozapinin kemik gelişimde gecikmeye yol açtığı gösterilmiştir (49). Klozapinin gebelikte kullanım kategorisi B'dir (45).

Bir çalışmada; 3 aylık ve 18 aylık SD sıçanlara 75 gün boyunca içme suyu ile 12,2 mg/kg/gün dozunda klozapin verilmesini takiben radial kollu labirent testi uygulanmasıyla akut ve kronik uygulamada eğitim ve *probe* fazının bozulduğu bulunmuştur (50).

Didriksen'in yaptığı bir çalışmada ise; 3 aylık WA erkek sıçanlara oral yolla 40 ve 80 mg/kg/gün uygulandığında, 3. günde iki grupta da yüzme mesafesinin arttığı görülmüştür. Bu çalışmada 3. hafta sonunda 40 mg/kg/gün grubunun kontrollerle aynı mesafeyi yüzdüğü ve 80 mg/kg/gün grubun hala uzun mesafe yüzebildiği bulunmuştur. Ayrıca platformu bulamayanların sayısının ve yüzme hızlarının benzer olduğu da gözlenmiştir (51).

Klozapin kullanımının, 8 kollu radial labirent testinde öğrenmeyi bozduğu, Morris su labirenti performansını düşürdüğü, ancak kronik uygulanmasıyla bu etkilerinin azaldığı da gözlenmiştir (52). Klozapinin oral 40 mg/kg dozda 3 hafta süreyle uygulanmasıyla 3 aylık erkek sıçanların Morris su labirentinde hedefi bulurken yüzdüğü mesafeyi ve platformu bulma süresini uzattığı, ayrıca platformu bulamayanların sayısında artışa neden olduğu da gösterilmiştir (50). Akut uygulamada klozapinin sedatif etkisi çalışan bellek performansını maskeleymektedir (53). Ancak kronik uygulanması ile çalışan bellek performansı etkilenmemiştir (53). Ancak 2002 yılında yapılan bir çalışmada ise akut ve kronik uygulamanın eğitim ve *probe* fazını bozduğu ileri sürülmektedir (51).

Benzamid Türevleri

Sülpirid: Sülpirid, selektif olarak D₂ reseptörlerine bağlanır (2). Sülpirid, klasik nöroleptiklerin etkilediği α -noradrenerjik, serotonerjik (5-HT₂), histaminerjik (H₁), kolinerjik ve D₁ reseptörleri pek etkilemez. Çok yüksek dozda bile katelepsi yapmaz, yapsa bile gelişen atipik katelepsidir. Uzun süre sülpirid uygulanması D₁ reseptör sayısını artırır ve bu nedenle tardif diskinezi oluşmasını engeller, fakat D₂ reseptörlerin sayısını artırmaz. Belirgin antiemetik ve antivertigo etkisi olup, D₂ reseptör blokajına bağlı olarak endokrin yan etkiler de oluşturabilir (35).

Prenatal dönemde sülpiride maruz kalınması görsel görev testinde, görsel ipucu yanıtını bozmaktadır (uyarım-yanıt belleği), ancak gizli platform görevinde konum yanıtını etkilememiştir (2).

NÖROLEPTİKLERİN YAN ETKİLERİ

Ekstrapiramidal Yan Etkiler

Bazal gangliyonlardaki D₂ reseptörlerinin blokajına bağlı olarak ortaya çıkan nörolojik yan etkilerdir. Bu etkiler antidopaminerjik etkinliği güçlü ama antikolinerjik etkinliği düşük ilaçlarda daha belirgin olarak ortaya çıkar. Örneğin flufenazin, haloperidol, klorprotiksen alanlarda daha sık ancak sülpirid ve atipik nöroleptik alanlarda daha az görülür (35).

1. Akut distonik reaksiyonlar: Göz, dil, yüz, ağız, boyun ve sırt kaslarında devamlı kas spazmı oluşur. Hiperhidroz, solukluk ve belirgin anksiyete de oluşabilir. Geri dönüşümlü reaksiyonlardır (35).

2. Atatisia: Hastada aşırı hareketlilik ve yerinde duramama hali ile ortaya çıkar (35).

3. Parkinsonism: Tremor, rijidite, bradikinezi, postür bozukluğu, yürüme bozukluğu, hipersalivasyon gibi Parkinson hastalığı belirtilerine benzer belirtilerle ortaya çıkar (35).

4. Tardif diskinezi: Tardif diskinezi, üç ila altı ay süren nöroleptik tedavisinden sonra ortaya çıkan ağız yüz çevresindeki istemsiz kas hareketleri ile karakterize durumdur (35).

5. Sedasyon: Sedasyon, alifatik veya piperidinli fenotiyazin kullananlarda sık görülür (35).

6. Otonomik yan etkiler: Alifatik ve piperidinli fenotiyazinler, klorprotiksen ve klozapin belirgin α -adrenerjik reseptör bloke edici etkinlik gösterir ve buna bağlı ortostatik hipotansiyona neden olurlar (35,37). Alifatik ve piperazinli fenotiyazinler gibi bazı nöroleptiklerin belirgin antikolinergik etkileri vardır (35). Buna bağlı olarak ağız ve boğaz kuruluğu, konstipasyon, görme bulanıklığı, midriyazis, taşikardi, idrar retansiyonu yapabilirler (5,35).

7. Seksüel disfonksiyon: Erkeklerde, α -adrenerjik reseptör inhibisyonu yapan ilaçlar ejakülasyonu inhibe ederler. Bu durum özellikle tiyoridazin alanlarda görülür (35).

8. Nöroendokrin yan etkiler: Nöroleptik ilaçlar; hipotalamik dopaminerjik sistem üzerinde yer alan D₂ reseptörlerine antagonist etki ederek, gonadotropinlerin salınımını etkileyebilirler. Kadınlarda prolaktin salgılanmasını artırıp ovulasyonda gecikmeye neden olabilirler. Erkeklerde ise prolaktin salgılanmasının artışı jinekomasti, ödem ve kilo artışına neden olabilir (35,37).

9. Vücut ağırlığında artış: Nöroleptikler, iştah açıcı etkilerinden dolayı kilo alımına neden olurlar. Özellikle klozapin ve fenotiyazinlerin bu tip etkisi kuvvetlidir (35).

10. Hepatotoksik etki: Nöroleptiklerin hepatotoksik etkisi de vardır (35).

11. İlaç kesilmesi sendromu: Fiziksel bağımlılık yapmasalar da nöroadaptif değişimler sonucu, birden bırakılmaları durumunda baş ağrısı, bulantı, huzursuzluk belirtilerine neden olabilir (35).

12. Ciltte alerjik reaksiyonlar: Nöroleptikler, ürtiker ve peteşiyal döküntülere neden olabilirler. Ayrıca klorpromazin ışığa duyarlılıkta artışa neden olabilir (5,35).

13. Göze olan yan etkileri: Kornea ve lenste opaklaşmaya neden olabilirler (35). Klorpromazin lens ve korneada opaklaşmaya, tiyoridazin ise retinitis pigmentosaya neden olabilir (5).

14. Hematolojik bozukluklar: Nadir de olsa lökopeni, agranülositoz ve fatal aplastik anemi yapabilirler (35).

15. Konvülsiyon eğilimi: Nöroleptik alanlarda konvülsiyon eğiliminde artış meydana gelebilir (35).

16. Kardiyotoksik etki: Tiyoridazin alanlarda QT aralığı uzaması ve aritmi görülebilir (46).

17. Nöroleptik malign sendrom: Fenotiyazin türevleri ve butirofenonlar tarafından oluşturulan; ateş, kaslarda rijidite, bilinç bulanıklığı ile karakterize nadiren fatal seyreden bir sendromdur (35).

18. İnme: Olanzapin ve risperidon, demanslı hastalarda inme sıklığında artışa neden olabilmektedir (35). Klozapim günde 900 mg'ın üzerine çıktığında inmeye neden olabilmektedir (5).

19. Teratojenik etki: Nöroleptikler plasentadan geçip fetal dolaşıma karışabilirler (54). İlaçların fetus üzerinde, doza bağlı olarak değişen oranda konjenital anomali ve davranışa ait teratojenik etkileri olabilir (54). Bunlar dışında direkt etkileri ve yoksunluk reaksiyonları da

olabilir. Gebeliğin ilk üç ayındaki organogenez süresince dış kaynaklı maddeler yüksek oranda organ gelişim bozukluğuna yol açabilmektedir (35). Psikotrop ilaçlar; davranışsal teratojenik etkilere, kromozomal kırılmalara, neden olabilirler (55,56).

Gebelikte, ilacın dağılım hacminin artması, hepatik detoksifikasyon fonksiyonlarının yavaşlaması, enzimatik aktivitede değişiklik oluşması gibi nedenlerden ötürü nöroleptiklerin farmakodinamik özellikleri değişebilir (40). Nöroleptiklerin plasentaya geçişi pasif diffüzyona, ilacın serum düzeyine, moleküler büyüklüğüne ve liposolubilitesine bağlıdır (57). Placenta detoksifikasyon enzimlerine sahip olsada miktarı çok sınırlıdır ve yetersiz kalmaktadır (57). Placentadan geçtikten sonra nöroleptikler fetusun organizmasında birikirler. Klorpromazin, gözde de birikebilir (58). İlaçların metabolizması için gerekli enzimler fetusta tam gelişmemiştir (40). Bu nedenle ilaçlar fetusta olumsuz etkiler yapabilirler. Fetustaki henüz tam olarak gelişmemiş olan enzim sistemleri nedeniyle, ilaçların etkileri artabilir, metabolik yıkımı ve atılımı bozulabilir. Fetusta renal arınmanın yavaş olması atılımını yavaşlatır ve serum albümin seviyesindeki azlık bağlı olmayan ilaç fraksiyonunda artışa neden olur (40).

Hayvan çalışmaları, annelerin psikotrop ilaç kullanmalarının gros yapısal bozukluğa neden olmasa bile, nörokimyasal ve davranışa ait değişikliklere neden olduğunu düşündürmektedir (54,56). Bu duruma davranışa ait teratojenite denilmektedir (56). Yenidoğanlarda ilaç ile indüklenmiş ekstrapiramidal reaksiyonlar meydana gelmektedir. Çoğu antipsikotik ilaç dopamin reseptör blokörüdür. Dopaminin, nöral iletim dışında, beyin gelişiminde önemli rolü vardır. Konjenital malformasyon riskinin gebelikte antipsikotik ilaç kullanımı ile ilişkisi yüksek oranda düşünülse de, nöral gelişim ve davranışsal sonuçların prenatal dönemde antipsikotik ilaçlara maruz kalmakla arasındaki ilişki tam olarak bilinmemektedir (2).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu tarafından 05.01.2011 tarih ve 1 no.lu oturumda 2011/01.03 karar numarası ile onaylanmıştır (Ek-1). Çalışmanın sürdürülmesinde İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzu ve Hayvan Etiği Evrensel İlkelerine uygun olarak çalışılmıştır. Bu çalışma Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından TÜBAP 2011-31 kayıt numarası ile desteklenmiştir.

ÇALIŞMA GRUBU

Çalışmada kullanılacak yedi ayrı antipsikotik ilaç ve bir plasebo için, sekiz ayrı sıçan grubu oluşturulması amaçlandı. Başlangıçta yaklaşık ağırlıkları 200 gram olan toplam 32 dişi ve yaklaşık ağırlıkları 300 gram olan 16 erkek yetişkin Sprague Dawley cinsi albino sıçan çiftleştirilmek için kullanıldı. Sıçanlar deney süresince 12'şer saatlik aydınlık-karanlık ışıklandırması olan, sıcaklığı 20-22°C ve nemi %45-50 olarak otomatik ayarlanan odalarda, şeffaf kafesler içerisinde, normal pellet formunda sıçan yemi ve sınırsız çeşme suyu verilerek tutuldu. Sekiz ayrı sıçan grubunun oluşturulmasında öncelikle her grup için dört dişi ile iki erkek sıçan çiftleştirildi. Her bir gruptaki iki erkek sıçan, dört dişi sıçanın yanına aynı kafese konularak, dişi sıçanların iki menstrüal siklusunu içerecek şekilde yaklaşık 9-10 gün birlikte tutuldular. Bu süre sonunda dişi sıçanların tamamında gebelik oluşumunu gösteren vajinal plak oluştuğu gözlenerek erkek sıçanlar ortamdan uzaklaştırıldı. İkinci haftanın sonunda gebe sıçanlar da birbirlerinden ayrılarak ayrı kafeslerde takip edildiler. Deneyin ilk gününden başlayarak her bir gruptaki dişi sıçanlara oral yoldan gastrik gavaj ile planlanan antipsikotik ilaçlar ayrı ayrı verildi. Gruplardaki dişi sıçanlara; 1) haloperidol 2 mg/kg (Haloperidol, 5 gramlık toz flakon, H1512, Sigma-Aldrich), 2) tiyoridazin 100 mg/kg (Thioridazine

hydrochloride, 25 gram toz flakon, T9025, Sigma–Aldrich), 3) sülpirid 200 mg/kg (Sulpiride, 25 gram toz flakon, S8010, Sigma–Aldrich), 4) klorprotiksen 20 mg/kg (Chlorprothixene hydrochloride, 1 gram toz flakon, C1671, Sigma–Aldrich), 5) klozapin 40 mg/kg (Leponex, 100 mg tablet, Novartis), 6) flufenazin 10 mg/kg (Fluphenazine dihydrochloride, 1 gram toz flakon, F4765, Sigma–Aldrich), 7) klorpromazin 20 mg/kg (Chlorpromazine hydrochloride, 5 gram toz flakon, C8138, Sigma–Aldrich) olmak üzere 7 çeşit ilaç verildi. Yirmibir ila yirmiüç gün süren gebelik süresinin sonuna kadar flakon içerisinde toz şeklinde bulunan ilaçların sudaki çözeltileri her gün ve tek seferde uygulandı. Birinci gruptaki 4 dişi sıçan kontrol grubu olarak kabul edilerek yalnızca çeşme suyundan oluşan gastrik gavaj plasebo olarak verildi. Bu süreçte kaybedilen veya deneyden çıkartılması gereken sıçan olmadı ve tamamı gebelik sürelerini tamamlayarak doğurdular. Doğumdan itibaren ilaç verilmesi sonlandırıldı. Sıçanların herbiri bir batında 9 ile 14 arasında, ortalama 11 tane yavru sıçan doğurdu. Doğan yavru sıçanlar, annelerinin yanında 25 gün emzirilmeleri için tutuldular. Emzirme süresinin sonunda her bir ilaç grubundaki dört dişi annenin yavruları toplanarak, erkek ve dişi yavrular olarak iki gruba bölündü ve takip edildiler. Yavrular 2 aylık olduklarında basit rastgele örnekleme ile her bir gruptan 10 dişi ve 10 erkek sıçan seçilerek deneyde kullanılmak üzere gruplandırıldılar. Grupların sayı ve ilaç kullanım özellikleri aşağıda belirtildi.

Gruplar (Tüm gruplar için n=10'dur)

Grup 1: Kontrol; plasebo verilen dişi sıçanların erkek yavruları

Grup 2: Kontrol; plasebo verilen dişi sıçanların dişi yavruları

Grup 3: Haloperidol verilen dişi sıçanların erkek yavruları

Grup 4: Haloperidol verilen dişi sıçanların dişi yavruları

Grup 5: Tiyoridazin verilen dişi sıçanların erkek yavruları

Grup 6: Tiyoridazin verilen dişi sıçanların dişi yavruları

Grup 7: Sülpirid verilen dişi sıçanların erkek yavruları

Grup 8: Sülpirid verilen dişi sıçanların dişi yavruları

Grup 9: Klorprotiksen verilen dişi sıçanların erkek yavruları

Grup 10: Klorprotiksen verilen dişi sıçanların dişi yavruları

Grup 11: Klozapin verilen dişi sıçanların erkek yavruları

Grup 12: Klozapin verilen dişi sıçanların dişi yavruları

Grup 13: Flufenazin verilen dişi sıçanların erkek yavruları

Grup 14: Flufenazin verilen dişi sıçanların dişi yavruları

Grup 15: Klorpromazin verilen dişi sıçanların erkek yavruları

Grup 16: Klorpromazin verilen dişi sıçanların dişi yavruları

Onaltı gruba ayrılan sıçanların kuyruk ve kulakları, karışma ve yanlışlıkları önlemek üzere daha önceden belirlemiş olduğumuz renkli numaralandırma sistemine göre uygun şekilde boyandı ve sıçanlar kafeslerine yerleştirildi.

ÖĞRENME VE BELLEĞİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Test, çapı 1,5 metre, su derinliği 47 cm olan daire şeklindeki bir su havuzu içinde yapıldı. Bu havuz içerisine güneybatı kadranda bir bölgeye yaklaşık 10x10 cm ölçülerinde bir platform su yüzeyinin 2 cm altında yer alacak şekilde yerleştirilerek Morris su labirenti düzeneği kuruldu. Havuz 4 eşit kadrana bölündü. Çalışmada kullanılan gizli platform eğitim yüzdürmelerinin yapıldığı 5 gün boyunca sabit bir noktada bırakıldı. Eğitim yüzdürmelerinde sıçanlar her gün, günde dört kez önceden belirlenmiş farklı yönlerden havuzun içine bırakıldı ve 1 dakika içinde saklı platformu bularak platformun üzerine çıkmaları beklendi. Platformu bulan sıçanların platform üzerinde 15 saniye kalmalarına izin verildi ve sonra platformdan alınıp kurulandıktan sonra tekrar kafeslerine geri konuldular. Suyu bırakılmalarını takiben 1 dakika içinde platformu bulamayan sıçanlara yardım edilerek platformu bulmaları sağlandı ve 15 saniye platform üzerinde kalmalarına izin verildi. Bu işlem 5 gün boyunca tekrarlandı. Kalıcı belleğin test edildiği *probe* çalışmaları ise deneyin 6. gününde gerçekleştirildi; bu testte platform havuzdan çıkarıldı ve sıçanlar sadece bir kez 60 saniye yüzdürüldüler.

Havuzun bulunduğu odanın duvarlarına deney boyunca sabit olan çevresel ipuçları asıldı ve sıçanların bu ipuçlarına bakarak sabit bir noktada saklı olan platformu bulmaları beklendi. Havuz üzerine yerleştirilmiş bir video kamera aracılığı ile elde edilen görüntü bilgisayara aktarıldı ve eşzamanlı olarak Noldus Ethovision XT 7.0 (Hollanda) yazılımı tarafından analiz edilerek aşağıdaki parametreler hesaplandı:

Eğitim yüzdürmeleri sırasında (trials) ölçülen parametreler: Platformu bulana kadar geçen süre, platformu bulana dek hayvanın yüzdüğü uzaklık, platforma olan ortalama uzaklık, yüzme hızı ve havuz duvarına 10 cm mesafede yüzme süresi.

Deneyin 6. gününde test (probe) yüzdürmeleri sırasında ölçülen parametreler: Platformun olması gereken yere ilk ulaşma süresi, hedef kadranda (güneybatı) geçirilen süre, hedef kadrana ilk ulaşma süresi, platformun olması gereken yere ortalama uzaklık, yüzme hızı, havuz duvarına 10 cm mesafede yüzme süresi ve kadrarlarda geçirilen süre.

Tüm sıçanlar deneyleri tamamladılar; herhangi bir nedenle çalışmadan çıkarılan hayvan olmadı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin sunulmasında tanımlayıcı istatistik kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda eğitim yüzdürmelerinden elde edilen veriler tekrarlayan ölçümler iki yönlü varyans analizi ve *post hoc* Bonferroni testi kullanılarak, *Probe* yüzdürmelerinden elde edilen veriler ise tek yönlü varyans analizi, *post hoc* Bonferroni testi kullanılarak analiz edildi (Graphpad Prism 6.0c for Mac OSX – Machine ID 16A42B1D53E). $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

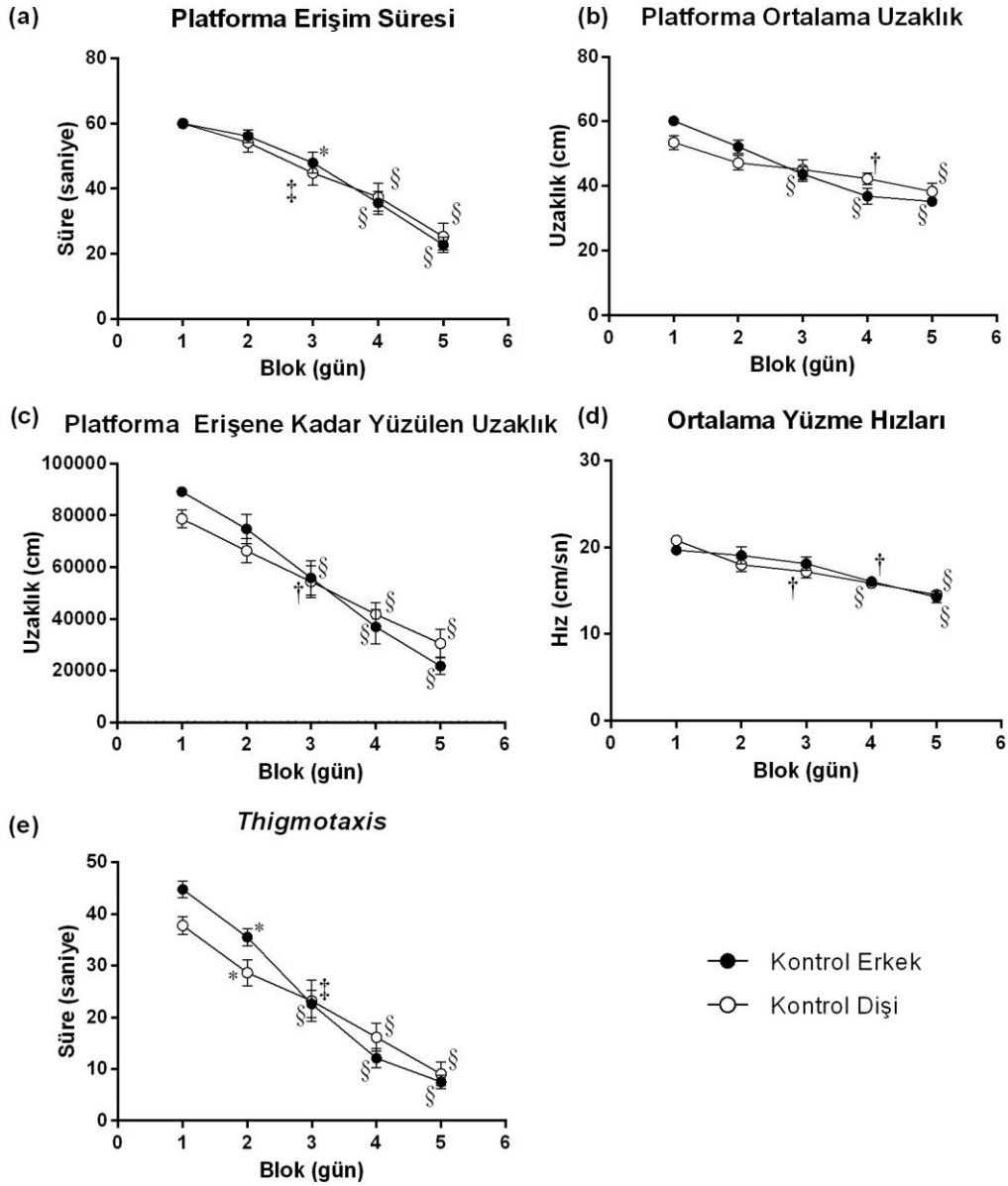
BULGULAR

Gizli platform testinde sıçanlara 5 gün süreyle her gün günde 4 kez farklı yönlerden havuza bırakılmak suretiyle eğitim yüzdürmeleri uygulandı. Bir gün içinde uygulanan 4 deneme ile elde edilen verilerin ortalamaları hesaplandı ve böylece veriler günlük bloklar haline dönüştürüldü. Beş gün süreyle yapılan bu eğitim amaçlı yüzdürme seanslarından elde edilen veriler grafik haline getirilerek öğrenme eğrileri elde edildi. Beş günlük eğitim döneminin ardından, altıncı günde platform havuzdan çıkarılarak hayvanlar bir kez 60 saniye süreyle yüzdürülerek *probe* testi yapıldı. Bu testte elde edilen parametreler de, sıçanların uzun süreli uzaysal bellek performanslarını göstermektedir. Çalışmamızda saptanan bulgular, önce öğrenme üzerine etkileri gösteren ilk 5 günlük döneme ait veriler ve bellek üzerine olan etkileri gösteren 6. gün elde edilen veriler şeklinde 2 ana alt grupta toplandı.

GİZLİ PLATFORM TESTİ (İLK 5 GÜN) SONUÇLARI

Kontrol Grupları (Grup 1 ve Grup 2)

Şekil 2a'da görüldüğü gibi, kontrol erkek grubunun gizli platform testinin birinci gününe göre, üçüncü ($p<0,05$), dördüncü ($p<0,0001$) ve beşinci ($p<0,0001$) günlerde hayvanlar platforma daha kısa sürede eriştiler. Kontrol dışı grubunda ise hayvanların platforma erişme süreleri üçüncü ($p<0,001$), dördüncü ($p<0,0001$) ve beşinci ($p<0,0001$) günlerde istatistiksel anlamlı derecede daha kısa idi. Gizli platform testinde kontrol erkek ve kontrol dışı grubunun platforma erişim süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.



Şekil 2: 5 günlük yüzdürme eğitimi sonrası kontrol erkek ve dişi gruplarının karşılaştırmalı gizli platform testi grafikleri: (a) platforma erişim süresi, (b) platforma ortalama uzaklık, (c) platforma erişene kadar yüzülen mesafe, (d) ortalama yüzme hızları, (e) thigmotaxis.

(*: $p < 0,05$, aynı cinsiyetin birinci gün değerine karşı; †: $p < 0,01$ aynı cinsiyetin birinci gün değerine karşı; ‡: $p < 0,001$ aynı cinsiyetin birinci gün değerine karşı; §: $p < 0,0001$ aynı cinsiyetin birinci gün değerine karşı; **: $p < 0,05$, farklı cinsiyetin aynı gün değerine karşı; ††: $p < 0,01$ farklı cinsiyetin aynı gün değerine karşı; ‡‡: $p < 0,001$ farklı cinsiyetin aynı gün değerine karşı; §§: $p < 0,0001$ farklı cinsiyetin aynı gün değerine karşı; 2-yönlü tekrarlanan ölçümler ANOVA, *post hoc* Bonferroni testi) (Kontrol erkek, $n=10$; Kontrol dişi, $n=10$. Dikey çubuklar ortalamanın standart hatasını göstermektedir.)

Kontrol erkek grubunun gizli platform testinin birinci gününe göre, üçüncü ($p<0,0001$), dördüncü ($p<0,0001$) ve beşinci ($p<0,0001$) günlerinde platforma ortalama uzaklık değerleri daha düşüktü (Şekil 2b). Kontrol dişi grubunda ise, dördüncü ($p<0,01$) ve beşinci ($p<0,0001$) günlerde hayvanların platforma ortalama uzaklık değerleri istatistiksel anlamlı derecede daha düşüktü. Kontrol erkek ve kontrol dişi gruplarının platforma ortalama uzaklığı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

Kontrol erkek grubunun gizli platform testinin birinci gününe göre, üçüncü ($p<0,0001$), dördüncü ($p<0,0001$) ve beşinci ($p<0,0001$) günlerinde hayvanlar platforma ulaşana kadar daha kısa uzaklık yüzdüler (Şekil 2c). Kontrol dişi grubunda ise, üçüncü ($p<0,01$), dördüncü ($p<0,0001$) ve beşinci ($p<0,0001$) günlerde hayvanlar platforma istatistiksel anlamlı derecede daha kısa mesafe yüzerek ulaştılar. Gizli platform testinde kontrol erkek ve kontrol dişi grubunun platforma ulaşana kadar yüzülen uzaklıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Şekil 2d'de gösterildiği gibi kontrol erkek grubunun gizli platform testinin birinci gününe göre, dördüncü ($p<0,01$) ve beşinci ($p<0,0001$) günlerinde yüzme hızları daha düşüktü. Kontrol dişi grubunda ise ikinci ($p<0,05$), üçüncü ($p<0,01$), dördüncü ($p<0,0001$) ve beşinci ($p<0,0001$) günlerde hayvanların ortalama yüzme hızları istatistiksel anlamlı derecede daha düşük bulundu. Gizli platform testinde kontrol erkek ve kontrol dişi grubunun yüzme hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Şekil 2e'de kontrol erkek grubunun gizli platform testinin birinci gününe göre, ikinci ($p<0,05$), üçüncü ($p<0,0001$), dördüncü ($p<0,0001$) ve beşinci ($p<0,0001$) günlerinde *thigmotaxis* değerlerinin daha düşüktü olduğu görülmektedir. Kontrol dişi grubunda ise ikinci ($p<0,05$), üçüncü ($p<0,001$), dördüncü ($p<0,0001$) ve beşinci ($p<0,0001$) günlerinde hayvanların *thigmotaxis* değerleri istatistiksel anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü. Gizli platform testinde kontrol erkek ve kontrol dişi grubunun *thigmotaxis* değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

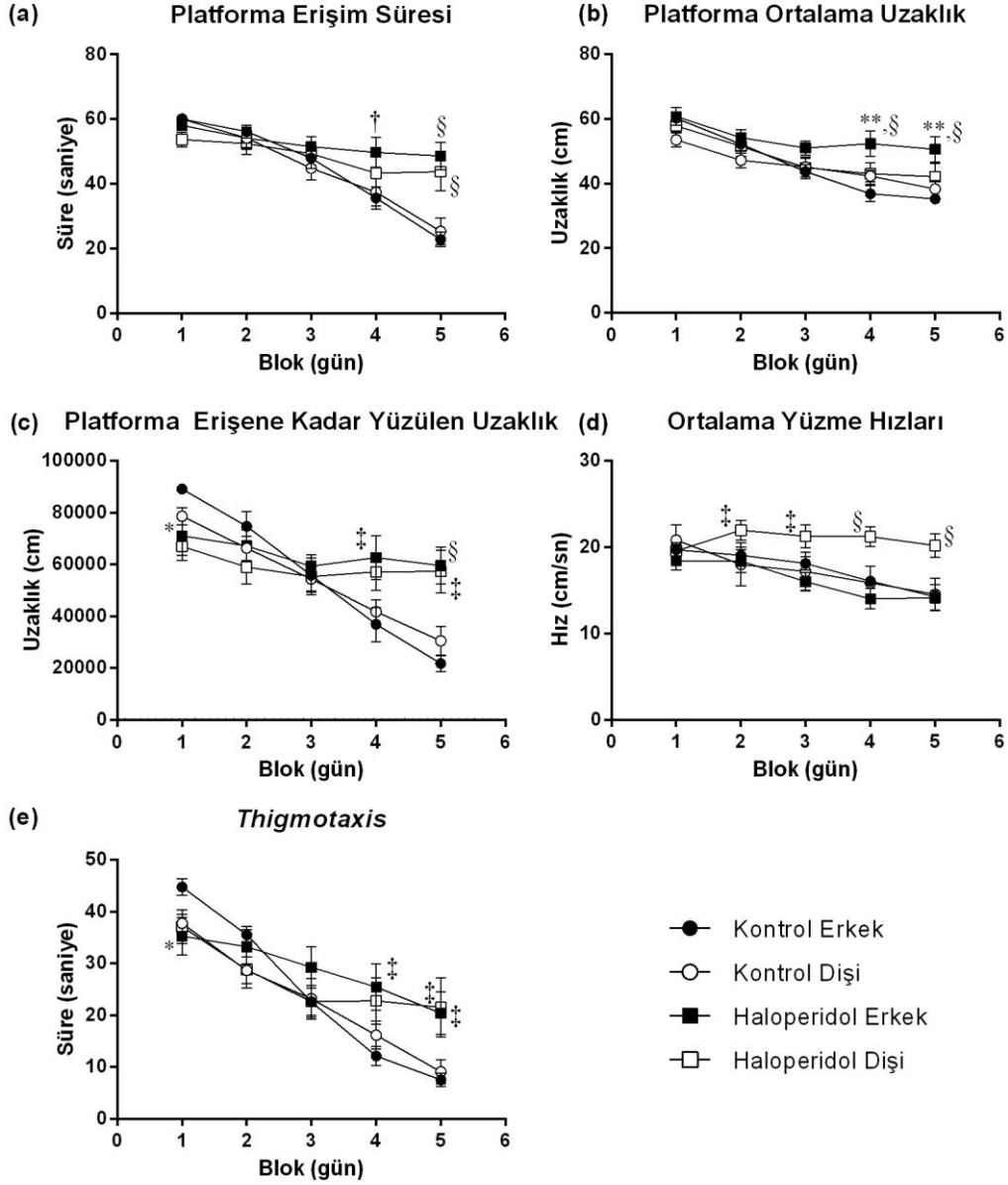
Platforma erişim süresi, platforma ortalama uzaklık, yüzülen toplam uzaklık verileri, kontrol gruplarındaki sıçanların platformun bulunduğu yeri öğrendiklerini göstermektedir. *Thigmotaxis* verileri ve ortalama yüzme hızları hayvanların içinde buldukları problemi kavradıkları ve arayış içinde olduklarını göstermektedir.

Haloperidol Grupları (Grup 3 ve Grup 4)

Gizli platform testinin birinci, ikinci ve üçüncü günlerinde haloperidol erkek grubu ile kontrol erkek grubunun platforma erişim süresi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ancak, şekil 3a'da görüldüğü gibi, haloperidol erkek grubunun dördüncü ($p<0,01$) ve beşinci ($p<0,0001$) günlerinde kontrol erkek grubuna göre platforma erişim süresi daha uzundu. Gizli platform testinin birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü günlerinde haloperidol dışı grubunun platforma erişim süresi değerleri ile kontrol dışı grubunun platforma erişim değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Haloperidol dışı grubunun beşinci gününde ($p<0,0001$) ise, kontrol dışı grubuna göre platforma erişim süresi daha uzundu. Haloperidol erkek ve haloperidol dışı grupları arasında herhangi bir zaman noktasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu.

Şekil 3b'de görülen platforma ortalama uzaklık değerleri grafiğinde, gizli platform testinin birinci, ikinci ve üçüncü günlerinde haloperidol erkek ile kontrol erkek grubu arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu. Haloperidol erkek grubunun dördüncü ($p<0,0001$) ve beşinci ($p<0,0001$) günlerinde kontrol erkek grubuna göre platforma ortalama uzaklık değerleri daha fazlaydı. Gizli platform testinin hiçbir gününde haloperidol dışı grubunun platforma ortalama uzaklık değerleri ile kontrol dışı grubunun platforma ortalama uzaklık değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu. Gizli platform testinde haloperidol erkek grubunun dördüncü ($p<0,01$) ve beşinci ($p<0,01$) günlerinde haloperidol dışı grubuna göre platforma ortalama uzaklık değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede fazlaydı.

Gizli platform testinin birinci ($p<0,05$) gününde haloperidol erkek grubunun platforma erişene kadar yüzülen uzaklık değeri, kontrol erkek grubunun platforma erişene kadar yüzülen uzaklık değerinden daha düşüktü (Şekil 3c). Ama haloperidol erkek grubunun ikinci ve üçüncü günlerinde platforma erişene kadar yüzülen uzaklık değerleri ile kontrol erkek grubunun platforma erişene kadar yüzülen uzaklık değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark görülmedi. Haloperidol erkek grubunun dördüncü ($p<0,001$) ve beşinci ($p<0,0001$) günlerinde kontrol erkek grubuna göre platforma erişene kadar yüzülen mesafeleri daha uzundu. Gizli platform testinin birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü günlerinde haloperidol dışı grubunun platforma erişene kadar yüzülen uzaklık değerleri ile kontrol dışı grubunun platforma erişene kadar yüzülen uzaklık değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ancak Haloperidol dışı grubunun beşinci ($p<0,001$) gününde kontrol dışı grubuna göre platforma erişilene kadar yüzülen uzaklık istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzundu.



Şekil 3: 5 günlük yüzdürme eğitimi sonrası haloperidol erkek ve haloperidol dişi gruplarının, kontrol erkek ve kontrol dişi grupları ile karşılaştırmalı gizli platform testi grafikleri: (a) platforma erişim süresi, (b) platforma ortalama uzaklık, (c) platforma erişene kadar yüzülen uzaklık, (d) ortalama yüzme hızları, (e) thigmotaxis.

(*: $p < 0,05$, aynı cinsten kontrol grubunun aynı gündeki değerine karşı; †: $p < 0,01$ aynı cinsten kontrol grubunun aynı gündeki değerine karşı; ‡: $p < 0,001$ aynı cinsten kontrol grubunun aynı gündeki değerine karşı; §: $p < 0,0001$ aynı cinsten kontrol grubunun aynı gündeki değerine karşı; **: $p < 0,05$, farklı cinsiyetin aynı gün değerine karşı; ††: $p < 0,01$ farklı cinsiyetin aynı gün değerine karşı; ‡‡: $p < 0,001$ farklı cinsiyetin aynı gün değerine karşı; §§: $p < 0,0001$ farklı cinsiyetin aynı gün değerine karşı; 2-yönlü tekrarlayan ölçümler ANOVA, *post hoc* Bonferroni testi) (Kontrol erkek, $n=10$; Kontrol dişi, $n=10$; Haloperidol erkek, $n=10$; Haloperidol dişi, $n=10$. Dikey çubuklar ortalamanın standart hatasını göstermektedir.).

Hiçbir günde haloperidol erkek grubunun platforma erişene kadar yüzülen uzaklık değerleri ile haloperidol dişi grubunun platforma erişene kadar yüzülen uzaklık değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark ortaya çıkmadı.

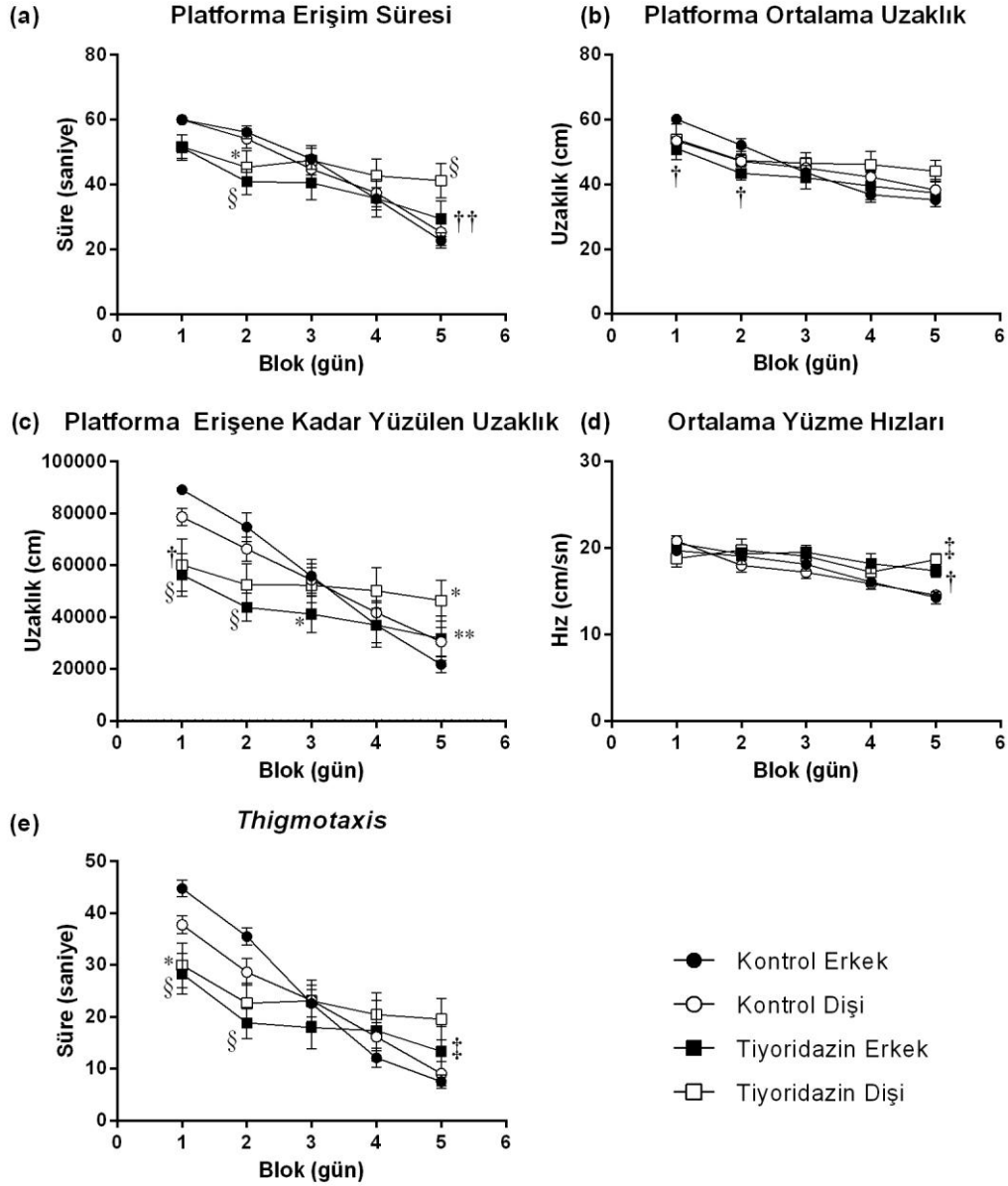
Gizli platform testinin hiçbir zaman noktasında haloperidol erkek grubu ile kontrol erkek grubunun ortalama yüzme hızları değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu (Şekil 3d). Benzer şekilde birinci günde haloperidol dişi grubu ile kontrol dişi grubunun ortalama yüzme hızı değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Fakat haloperidol dişi grubunun ikinci ($p<0,001$), üçüncü ($p<0,001$), dördüncü ($p<0,0001$) ve beşinci ($p<0,0001$) günlerinde kontrol dişi grubuna göre ortalama yüzme hızı değerleri daha fazlaydı. Gizli platform testinde herhangi bir günde haloperidol erkek grubu ile haloperidol dişi grubu arasında istatistiksel anlamlı bir fark görülmedi.

Şekil 3e’de görüldüğü gibi gizli platform testinin birinci ($p<0,05$) gününde haloperidol erkek grubunun *thigmotaxis* değeri, kontrol erkek grubunun *thigmotaxis* değerinden daha düşüktü. Haloperidol erkek grubunun ikinci ve üçüncü günlerinde kontrol erkek grubuna göre *thigmotaxis* değerleri istatistiksel anlamlı bir fark sergilemedi. Fakat haloperidol erkek grubunun dördüncü ($p<0,001$) ve beşinci ($p<0,001$) günlerinde kontrol erkek grubuna göre *thigmotaxis* değerleri daha fazlaydı. Gizli platform testinin birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü günlerinde haloperidol dişi ile kontrol dişi grubunun *thigmotaxis* değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı. Ancak haloperidol dişi grubunun beşinci ($p<0,001$) gününde kontrol dişi grubunun *thigmotaxis* değerinden istatistiksel anlamlı derecede daha fazlaydı. Haloperidol erkek grubu ile haloperidol dişi grubunun *thigmotaxis* değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu.

Platforma erişim süresi, platforma ortalama uzaklık, yüzülen toplam uzaklık verilerine göre haloperidol gruplarında öğrenme bozulmaktadır. Haloperidol dişi grubunun yüzme hızı kontrole göre daha fazlaydı. *Thigmotaxis* verileri haloperidol alan gruplarda *thigmotaxis*’in kontrol gruplarına göre daha fazla olduğunu göstermektedir. Bu durum, haloperidolün öğrenmeyi spesifik olarak etkilemekten ziyade, hayvanın içinde bulunduğu problemi çözememesine neden olmasından kaynaklanabilir.

Tiyoridazin Grupları (Grup 5 ve Grup 6)

Şekil 4a’da görüldüğü gibi gizli platform testinin herhangi bir gününde tiyoridazin erkek ile kontrol erkek grubunun platforma erişim değerleri arasında istatistiksel olarak



Şekil 4: 5 günlük yüzdürme eğitimi sonrası tiyoridazin erkek ve tiyoridazin dişi gruplarının, kontrol erkek ve kontrol dişi grupları ile karşılaştırmalı gizli platform testi grafikleri: (a) platforma erişim süresi, (b) platforma ortalama uzaklık, (c) platforma erişene kadar yüzülen uzaklık, (d) ortalama yüzme hızları, (e) thigmotaxis.

(*: $p < 0,05$ aynı cinsten kontrol grubunun aynı gündeki değerine karşı; †: $p < 0,01$ aynı cinsten kontrol grubunun aynı gündeki değerine karşı; ‡: $p < 0,001$ aynı cinsten kontrol grubunun aynı gündeki değerine karşı; §: $p < 0,0001$ aynı cinsten kontrol grubunun aynı gündeki değerine karşı; **: $p < 0,05$, farklı cinsiyetin aynı gün değerine karşı; ††: $p < 0,01$ farklı cinsiyetin aynı gün değerine karşı; ‡‡: $p < 0,001$ farklı cinsiyetin aynı gün değerine karşı; §§: $p < 0,0001$ farklı cinsiyetin aynı gün değerine karşı; 2-yönlü tekrarlayan ölçümler ANOVA, *post hoc* Bonferroni testi) (Kontrol erkek, $n=10$; Kontrol dişi, $n=10$; Tiyoridazin erkek, $n=10$; Tiyoridazin dişi, $n=10$. Dikey çubuklar ortalamanın standart hatasını göstermektedir.).

anlamli bir fark gorulmedi. Fakat tiyoridazin erkek grubunun ikinci ($p<0,0001$) gununde platforma erisim suresi, kontrol erkek grubunun platforma erisim suresinden daha kisaydi. Birinci, ucuncu ve dorduncu gunlerde tiyoridazin disii ile kontrol disii grubunun platforma erisim suresi degerleri arasinda istatistiksel anlamli fark yoktu. Platforma erisim suresi tiyoridazin disii grubunun ikinci gununde, kontrol disii grubundan daha kisa iken ($p<0,05$), tiyoridazin disii grubunun besinci ($p<0,0001$) gununde daha uzundu. Gizli platform testinin ilk dort gunundeki gunluk ortalama platforma erisim suresi degerleri tiyoridazin erkek grubu ile tiyoridazin disii grubu arasinda istatistiksel olarak anlamli bir fark sergilemedi; tiyoridazin erkek grubunun besinci gununde ($p<0,01$) ise, tiyoridazin disii grubunun platforma erisim suresi degerinden daha dusuktu.

Gizli platform testinde tiyoridazin erkek grubunun birinci ($p<0,01$) ve ikinci ($p<0,01$) gunlerinde platforma ortalama uzaklik degerlerinin kontrol erkek grubuna gore daha dusuk olduuu sekil 4b'de gorulmektedir. Tiyoridazin erkek grubunun ucuncu, dorduncu ve besinci gunlerinde kontrol erkek grubuna gore platforma ortalama uzaklik degerleri istatistiksel anlamli derecede farklılık sergilemedi. Gizli platform testi boyunca herhangi bir gunde tiyoridazin disii grubunun platforma ortalama uzaklik degerleri ile kontrol disii grubunun platforma ortalama uzaklik degerleri arasinda istatistiksel anlamli bir fark yoktu. Benzer sekilde tiyoridazin erkek ile tiyoridazin disii gruplari arasinda istatistiksel olarak anlamli bir fark yoktu.

Gizli platform testinde tiyoridazin erkek grubunun birinci ($p<0,0001$), ikinci ($p<0,0001$), ucuncu ($p<0,05$) gunlerinde kontrol erkek grubuna gore platforma erisene kadar yuzulen uzaklik istatistiksel anlamli derecede daha kisaydi, fakat testin dorduncu ve besinci gunlerinde istatistiksel anlamli fark gorulmedi (Sekil 4c). Gizli platform testinin ikinci, ucuncu, dorduncu gunlerinde tiyoridazin disii grubu ile kontrol disii grubunun platforma erisene kadar yuzulen uzaklik degerleri arasinda istatistiksel anlamli bir fark gorulmedi. Tiyoridazin disii grubunun birinci ($p<0,01$) gununde kontrol disii grubuna gore platforma erisene kadar yuzulen uzaklik daha kisaydi, ancak besinci ($p<0,05$) gunde daha uzundu. Gizli platform testinin birinci, ikinci, ucuncu, dorduncu gunlerinde tiyoridazin erkek grubunun platforma erisene kadar yuzulen uzaklik degerleri ile tiyoridazin disii grubunun platforma erisene kadar yuzulen uzaklik degerleri arasinda istatistiksel anlamli bir fark gorulmedi. Tiyoridazin erkek grubunun besinci ($p<0,05$) gunde tiyoridazin disii grubuna gore platforma erisene kadar yuzulen uzakligi daha kisaydi.

Gizli platform testinin birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü günlerinde tiyoridazin erkek grubunun ortalama yüzme hızı değerleri ile kontrol erkek grubunun ortalama yüzme hızı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (Şekil 4d). Ancak beşinci ($p<0,01$) günde tiyoridazin erkek grubunun ortalama yüzme hızı, kontrol erkek grubuna göre daha fazlaydı. Gizli platform testinin birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü günlerinde tiyoridazin dişi grubunun ortalama yüzme hızı değerleri ile, kontrol dişi grubunun ortalama yüzme hızı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Tiyoridazin dişi grubunun beşinci ($p<0,001$) gününde ise, kontrol dişi grubuna göre ortalama yüzme hızı değerleri daha fazlaydı. Gizli platform testinin herhangi bir gününde tiyoridazin erkek grubu ile tiyoridazin dişi grubunun ortalama yüzme hızı değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir fark sergilemedi.

Gizli platform testinde, tiyoridazin erkek grubunun birinci ($p<0,0001$) ve ikinci ($p<0,0001$) günlerinde kontrol erkek grubuna göre *thigmotaxis* daha azdı (Şekil 4e). Gizli platform testinin üçüncü, dördüncü ve beşinci günlerinde tiyoridazin erkek grubunun *thigmotaxis* değerleri ile kontrol erkek grubunun *thigmotaxis* değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Gizli platform testinde tiyoridazin dişi grubunun birinci ($p<0,05$) gününde kontrol dişi grubuna göre *thigmotaxis* değerleri daha düşüktü, ancak beşinci ($p<0,0001$) günde daha yüksekti. Gizli platform testinin ikinci, üçüncü ve dördüncü günlerinde tiyoridazin dişi grubunun *thigmotaxis* değerleri ile kontrol dişi grubunun *thigmotaxis* değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Gizli platform testinin herhangi bir gününde tiyoridazin erkek ile tiyoridazin dişi grubunun *thigmotaxis* değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Şekil 4'de görüldüğü gibi platforma erişim süresinin ikinci günde daha kısa olsa da beşinci günde daha uzun olması, yüzülen toplam uzaklığın birinci günde daha kısa olmasına karşın beşinci günde daha uzun olması tiyoridazin dişi grubunda öğrenmenin, haloperidol dişi grubundaki gibi bozulduğunu göstermektedir. *Thigmotaxis* verileri tiyoridazin dişi grubunda beşinci gün *thigmotaxis*'in kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu göstermektedir. Bu durum, tiyoridazinin dişiler üzerinde öğrenmeyi spesifik olarak etkilemekten ziyade, hayvanın içinde bulunduğu problemi çözememesine neden olmasından kaynaklanabilir.

Tiyoridazin erkek grubunda platforma erişim süresinin ikinci günde kontrol erkek grubuna göre daha kısa olması, platforma ortalama uzaklığın birinci ve ikinci günlerde daha kısa olması, yüzülen toplam uzaklık verilerinin ilk üç günde kontrol erkek grubuna göre daha kısa olması öğrenmenin kontrol erkek grubuna göre daha iyi olduğunu göstermektedir (Şekil

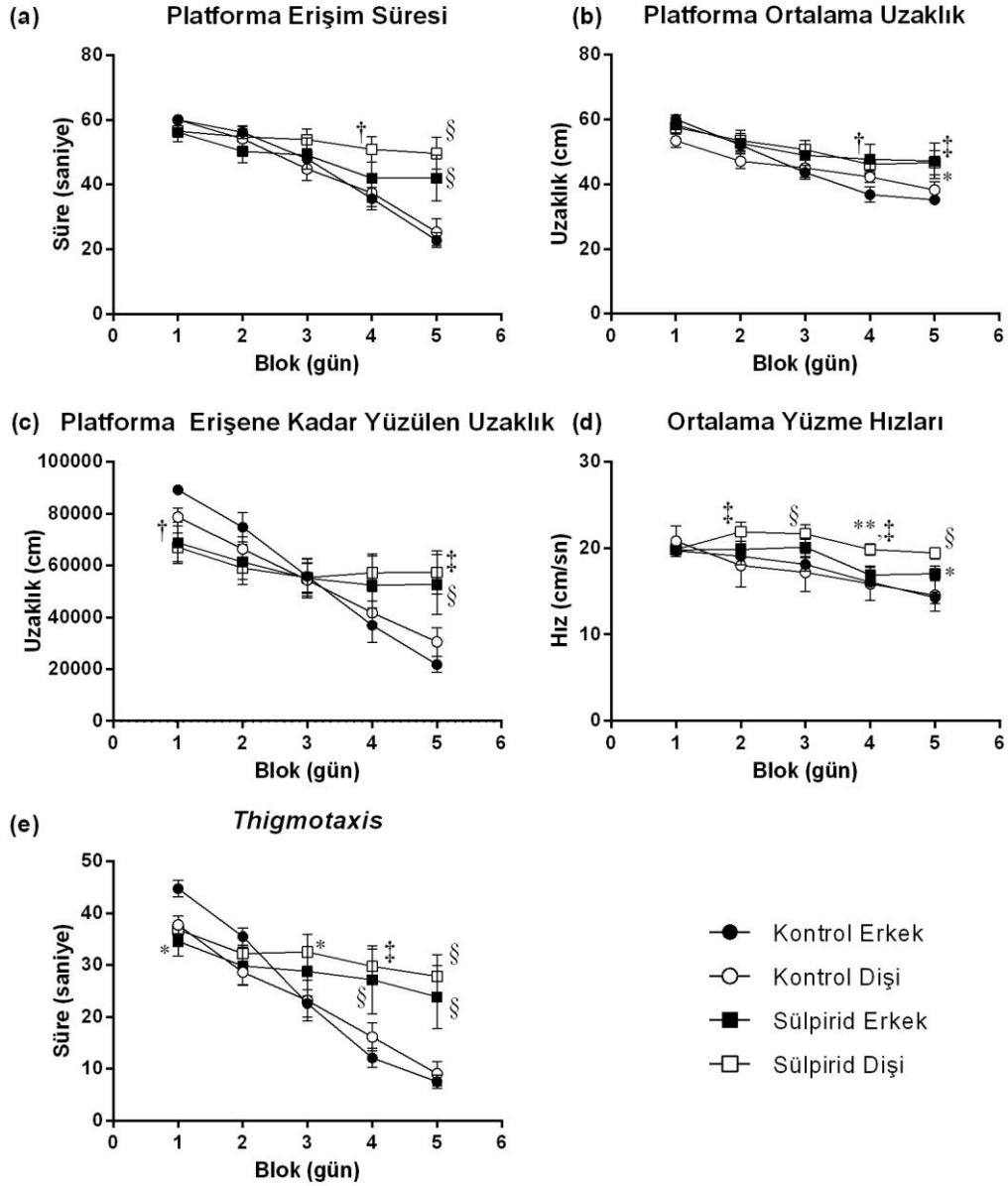
4). Deneyin birinci ve ikinci günlerindeki *thigmotaxis* değerleri tiyoridazin erkek grubunda kontrol erkek grubuna göre daha azdı.

Sülpirid Grupları (Grup 7 ve Grup 8)

Gizli platform testinin birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü günlerinde sülpirid erkek grubunun platforma erişim süresi değerleri ile kontrol erkek grubunun platforma erişim değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (Şekil 5a). Ancak sülpirid erkek grubunun beşinci ($p<0,0001$) gününde kontrol erkek grubuna göre platforma erişim süresi değeri daha yüksekti. Gizli platform testinin birinci, ikinci ve üçüncü günlerinde sülpirid dişi grubunun platforma erişim süresi değerleri ile kontrol dişi grubunun platforma erişim değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Sülpirid dişi grubunun dördüncü ($p<0,01$) ve beşinci ($p<0,0001$) günlerinde kontrol dişi grubuna göre platforma erişim süresi değeri daha yüksekti. Gizli platform testinin hiçbir gününde sülpirid erkek grubunun platforma erişim süresi değerleri ile sülpirid dişi grubunun platforma erişim değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

Şekil 5b’de gösterildiği gibi gizli platform testinin birinci, ikinci ve üçüncü günlerinde tiyoridazin erkek grubunun platforma ortalama uzaklık değerleri ile kontrol erkek grubunun platforma ortalama uzaklık değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu, ancak testin dördüncü ($p<0,01$) ve beşinci ($p<0,001$) günlerinde sülpirid erkek grubunun platforma ortalama uzaklık değeri, kontrol erkek grubunun platforma ortalama uzaklık değerinden daha yüksekti. Gizli platform testinin birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü günlerinde tiyoridazin dişi grubunun platforma ortalama uzaklık değerleri ile kontrol dişi grubunun platforma ortalama uzaklık değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu, ancak testin beşinci gününde sülpirid dişi grubunun platforma ortalama uzaklık değeri, kontrol dişi grubunun platforma ortalama uzaklık değerine göre daha yüksekti. Sülpirid erkek grubunun platforma ortalama uzaklık değerleri ile sülpirid dişi grubunun platforma ortalama uzaklık değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Gizli platform testinin birinci ($p<0,01$) gününde platforma erişene kadar yüzülen uzaklık değeri sülpirid erkek grubunda kontrol erkek grubuna göre istatistiksel anlamlı derecede düşüktü ancak testin ikinci, üçüncü dördüncü günlerinde sülpirid erkek grubunu ile kontrol erkek grubunun platforma erişene kadar yüzülen uzaklık değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu (Şekil 5c). Testin beşinci ($p<0,01$) gününde sülpirid erkek



Şekil 5: 5 günlük yüzdürme eğitimi sonrası sülpirid erkek ve sülpirid dişi gruplarının, kontrol erkek ve kontrol dişi grupları ile karşılaştırmalı gizli platform testi grafikleri: (a) platforma erişim süresi, (b) platforma ortalama uzaklık, (c) platforma erişene kadar yüzülen uzaklık, (d) ortalama yüzme hızları, (e) thigmotaxis.

(*: $p < 0.05$, aynı cinsten kontrol grubunun aynı gündeki değerine karşı; †: $p < 0.01$ aynı cinsten kontrol grubunun aynı gündeki değerine karşı; ‡: $p < 0.001$ aynı cinsten kontrol grubunun aynı gündeki değerine karşı; §: $p < 0.0001$ aynı cinsten kontrol grubunun aynı gündeki değerine karşı; **: $p < 0.05$, farklı cinsiyetin aynı gün değerine karşı; ††: $p < 0.01$ farklı cinsiyetin aynı gün değerine karşı; ‡‡: $p < 0.001$ farklı cinsiyetin aynı gün değerine karşı; §§: $p < 0.0001$ farklı cinsiyetin aynı gün değerine karşı; 2-yönlü tekrarlayan ölçümler ANOVA, *post hoc* Bonferroni testi) (Kontrol erkek, $n=10$; Kontrol dişi, $n=10$; Sülpirid erkek, $n=10$; Sülpirid dişi, $n=10$. Dikey çubuklar ortalamanın standart hatasını göstermektedir.).

grubundaki hayvanlar, kontrol erkek grubundaki hayvanlara göre platforma erişene kadar istatistiksel anlamlı derecede daha uzun mesafe yüzdüler ($p<0,0001$). Gizli platform testinin birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü günlerinde sülpirid dışı grubunun platforma erişene kadar yüzülen uzaklık değeri ile kontrol dışı grubunun platforma erişene kadar yüzülen uzaklık değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu, ancak testin beşinci ($p<0,001$) gününde sülpirid dışı grubunun platforma erişene kadar yüzülen uzaklığı, kontrol dışı grubunun platforma erişene kadar yüzülen uzaklığına göre daha uzundu. Sülpirid erkek grubunun platforma erişene kadar yüzülen uzaklık değeri ile sülpirid dışı grubunun platforma erişene kadar yüzülen uzaklık değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Gizli platform testinin birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü günlerinde sülpirid erkek grubunun ortalama yüzme hızı değerleri ile kontrol erkek grubunun ortalama yüzme hızları değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Sülpirid erkek grubunun beşinci ($p<0,05$) gününde kontrol erkek grubuna göre ortalama yüzme hızı daha fazlaydı (Şekil 5d). Gizli platform testinin birinci gününde sülpirid dışı grubunun ortalama yüzme hızı değeri ile kontrol dışı grubunun ortalama yüzme hızı değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Sülpirid dışı grubunun ikinci ($p<0,001$), üçüncü ($p<0,0001$), dördüncü ($p<0,001$) ve beşinci ($p<0,0001$) günlerinde kontrol dışı grubuna göre ortalama yüzme hızı değerleri daha fazlaydı. Sülpirid erkek grubunun birinci, ikinci, üçüncü ve beşinci günlerinde sülpirid dışı grubuna göre ortalama yüzme hızları değerleri istatistiksel olarak anlamlı fark sergilemedi. Sülpirid erkek grubunun dördüncü ($p<0,05$) gününde sülpirid dışı grubuna göre yüzme hızı değeri göre daha düşüktü.

Gizli platform testinde sülpirid erkek grubunun birinci ($p<0,05$) gündeki kontrol erkek grubuna göre *thigmotaxis* değeri daha düşüktü (Şekil 5e). Sülpirid erkek grubunun ikinci ve üçüncü günlerinde erkek grubuna göre *thigmotaxis* değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir fark sergilemedi. Sülpirid erkek grubunun dördüncü ($p<0,0001$) ve beşinci ($p<0,0001$) günlerinde kontrol erkek grubuna göre *thigmotaxis* değerleri daha yüksekti. Gizli platform testinin birinci ve ikinci günlerinde sülpirid dışı grubunun *thigmotaxis* değerleri ile kontrol dışı grubunun *thigmotaxis* değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Sülpirid dışı grubunun üçüncü ($p<0,05$), dördüncü ($p<0,001$) ve beşinci ($p<0,0001$) günlerinde kontrol dışı grubuna göre *thigmotaxis* değerleri daha yüksekti. Sülpirid erkek grubunun *thigmotaxis* değerleri ile sülpirid dışı grubunun *thigmotaxis* değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Şekil 5'te belirtilen platforma erişim süresi, platforma ortalama uzaklık, yüzülen toplam uzaklık verileri değerlendirildiğinde sülpirid gruplarında öğrenmenin bozulduğu görülmektedir.

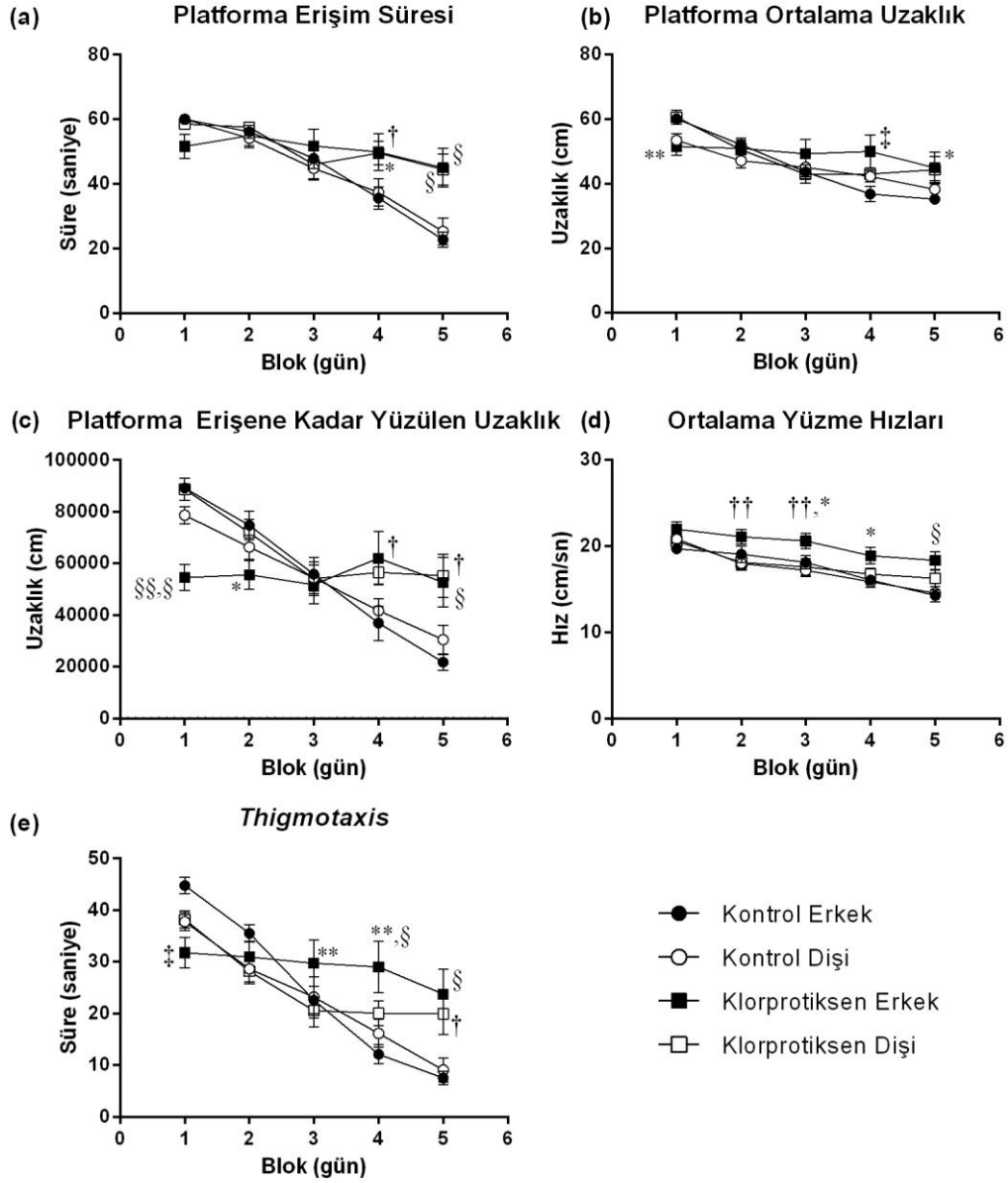
Sülpirid dişi grubunun yüzme hızı kontrol dişi grubuna göre daha fazlaydı. Sülpirid alan gruplarının *thigmotaxis* değerleri kontrol gruplarından daha fazladır; bu durum, sülpiridin etkisinin öğrenme üzerine olmasından çok, hayvanın içinde bulunduğu problemi çözememesine neden olmasından kaynaklanabilir.

Klorprotiksen Grupları (Grup 9 ve Grup 10)

Gizli platform testinin birinci, ikinci ve üçüncü günlerinde klorprotiksen erkek grubunun platforma erişim süresi değerleri ile kontrol erkek grubunun platforma erişim değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Şekil 6a). Klorprotiksen erkek grubunun dördüncü ($p<0,01$) ve beşinci ($p<0,0001$) günlerinde kontrol erkek grubuna göre platforma erişim süresi değeri daha yüksekti. Gizli platform testinin birinci, ikinci ve üçüncü günlerinde klorprotiksen dişi grubunun platforma erişim süresi değerleri ile kontrol dişi grubunun platforma erişim değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Klorprotiksen dişi grubunun dördüncü ($p<0,05$) ve beşinci ($p<0,0001$) günlerinde kontrol dişi grubuna göre platforma erişim süresi değerlerinden daha yüksekti. Gizli platform testinin herhangi bir gününde günlerinde klorprotiksen erkek grubu ile klorprotiksen dişi grubunun platforma erişim değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

Gizli platform testinin birinci, ikinci ve üçüncü günlerinde klorprotiksen erkek grubunun platforma ortalama uzaklık değerleri ile kontrol erkek grubunun platforma ortalama uzaklık değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı şekil 6b'de görülmektedir. Klorprotiksen erkek grubunun dördüncü ($p<0,001$) ve beşinci ($p<0,05$) günlerde platforma ortalama uzaklık değeri kontrol erkek grubuna göre daha fazlaydı. Klorprotiksen dişi grubunun platforma ortalama uzaklık değerleri ile kontrol dişi grubunun platforma ortalama uzaklık değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu. Birinci günde klorprotiksen erkek grubunun platforma ortalama uzaklık değeri, klorprotiksen dişi grubunun platforma ortalama uzaklık değerinden daha kısaydı, ancak testin ikinci, üçüncü ve dördüncü ve beşinci günlerinde klorprotiksen erkek grubunun platforma ortalama uzaklık değerleri ile klorprotiksen dişi grubunun platforma ortalama uzaklık değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Gizli platform testinde birinci ($p<0,0001$) ve ikinci ($p<0,05$) günlerde klorprotiksen erkek grubunun kontrol erkek grubuna göre platforma erişene kadar yüzülen uzaklık değeri daha kısaydı (Şekil 6c). Üçüncü günde klorprotiksen erkek grubunun kontrol erkek grubuna göre platforma erişene kadar yüzülen uzaklık değerleri istatistiksel anlamlı bir fark



Şekil 6: 5 günlük yüzdürme eğitimi sonrası klorprotiksen erkek ve klorprotiksen dişi gruplarının, kontrol erkek ve kontrol dişi grupları ile karşılaştırmalı gizli platform testi grafikleri: (a) platforma erişim süresi, (b) platforma ortalama uzaklık, (c) platforma erişene kadar yüzülen uzaklık, (d) ortalama yüzme hızları, (e) thigmotaxis.

(*: $p < 0.05$, aynı cinsten kontrol grubunun aynı gündeki değerine karşı; †: $p < 0.01$ aynı cinsten kontrol grubunun aynı gündeki değerine karşı; ‡: $p < 0.001$ aynı cinsten kontrol grubunun aynı gündeki değerine karşı; §: $p < 0.0001$ aynı cinsten kontrol grubunun aynı gündeki değerine karşı; **: $p < 0.05$, farklı cinsiyetin aynı gün değerine karşı; ††: $p < 0.01$ farklı cinsiyetin aynı gün değerine karşı; ‡‡: $p < 0.001$ farklı cinsiyetin aynı gün değerine karşı; §§: $p < 0.0001$ farklı cinsiyetin aynı gün değerine karşı; 2-yönlü tekrarlanan ölçümler ANOVA, *post hoc* Bonferroni testi) (Kontrol erkek, $n=10$; Kontrol dişi, $n=10$; Klorprotiksen erkek, $n=10$; Klorpromazin dişi, $n=10$. Dikey çubuklar ortalamasının standart hatasını göstermektedir.).

sergilemedi, fakat dördüncü ($p<0,01$) ve beşinci ($p<0,0001$) günlerde klorprotiksen erkek grubunun platforma erişene kadar yüzülen uzaklık değerleri kontrol erkek grubuna göre daha fazlaydı. Gizli platform testinin birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü günlerinde klorprotiksen dişi grubunun platforma erişene kadar yüzülen uzaklık değerleri ile kontrol dişi grubunun platforma erişene kadar yüzülen uzaklık değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu, ancak beşinci ($p<0,01$) gününde kontrol dişi grubuna göre istatistiksel anlamlı derecede daha uzundu. Gizli platform testinde klorprotiksen erkek grubunun birinci ($p<0,0001$) günde platforma erişene kadar yüzülen uzaklık değeri, klorprotiksen dişi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kısaydı; ancak ikinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci günlerinde gruplar arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark yoktu.

Şekil 6d'de görüldüğü üzere, gizli platform testinin birinci ve ikinci günlerinde klorprotiksen erkek grubunun ortalama yüzme hızı değerleri ile kontrol erkek grubunun ortalama yüzme hızı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Klorprotiksen erkek grubunun üçüncü ($p<0,05$), dördüncü ($p<0,05$), beşinci ($p<0,0001$) günlerinde kontrol erkek grubuna göre ortalama yüzme hızları değerleri daha yüksekti. Klorprotiksen dişi grubunun her hangi bir gününde kontrol dişi grubuna göre, ortalama yüzme hızı değerleri istatistiksel anlamlı farklı değildi. Klorprotiksen erkek grubunun birinci, dördüncü ve beşinci günlerindeki ortalama yüzme hızı değerleri ile klorprotiksen dişi grubunun ortalama yüzme hızları değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Klorprotiksen erkek grubunun ikinci ($p<0,01$) ve üçüncü ($p<0,01$) günlerinde klorprotiksen dişi grubuna göre yüzme hızı değerleri daha yüksekti.

Gizli platform testinde klorprotiksen erkek grubunun birinci ($p<0,001$) gününde kontrol erkek grubuna göre *thigmotaxis* değeri daha düşüktü, ancak testin ikinci ve üçüncü gününde istatistiksel olarak anlamlı bir fark sergilemediler (Şekil 6e). Klorprotiksen erkek grubunun dördüncü ($p<0,0001$) ve beşinci ($p<0,0001$) günlerinde kontrol erkek grubuna göre *thigmotaxis* değerleri daha yüksekti. Gizli platform testinin birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü günlerinde klorprotiksen dişi grubunun *thigmotaxis* değerleri ile kontrol dişi grubunun *thigmotaxis* değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Klorotiksen dişi grubunun beşinci ($p<0,01$) gününde kontrol dişi grubuna göre *thigmotaxis* değerleri göre daha yüksekti. Gizli platform testinin birinci, ikinci ve beşinci günlerinde klorprotiksen erkek grubunun *thigmotaxis* değerleri ile klorprotiksen dişi grubunun *thigmotaxis* değerleri arasında istatistiksel olarak

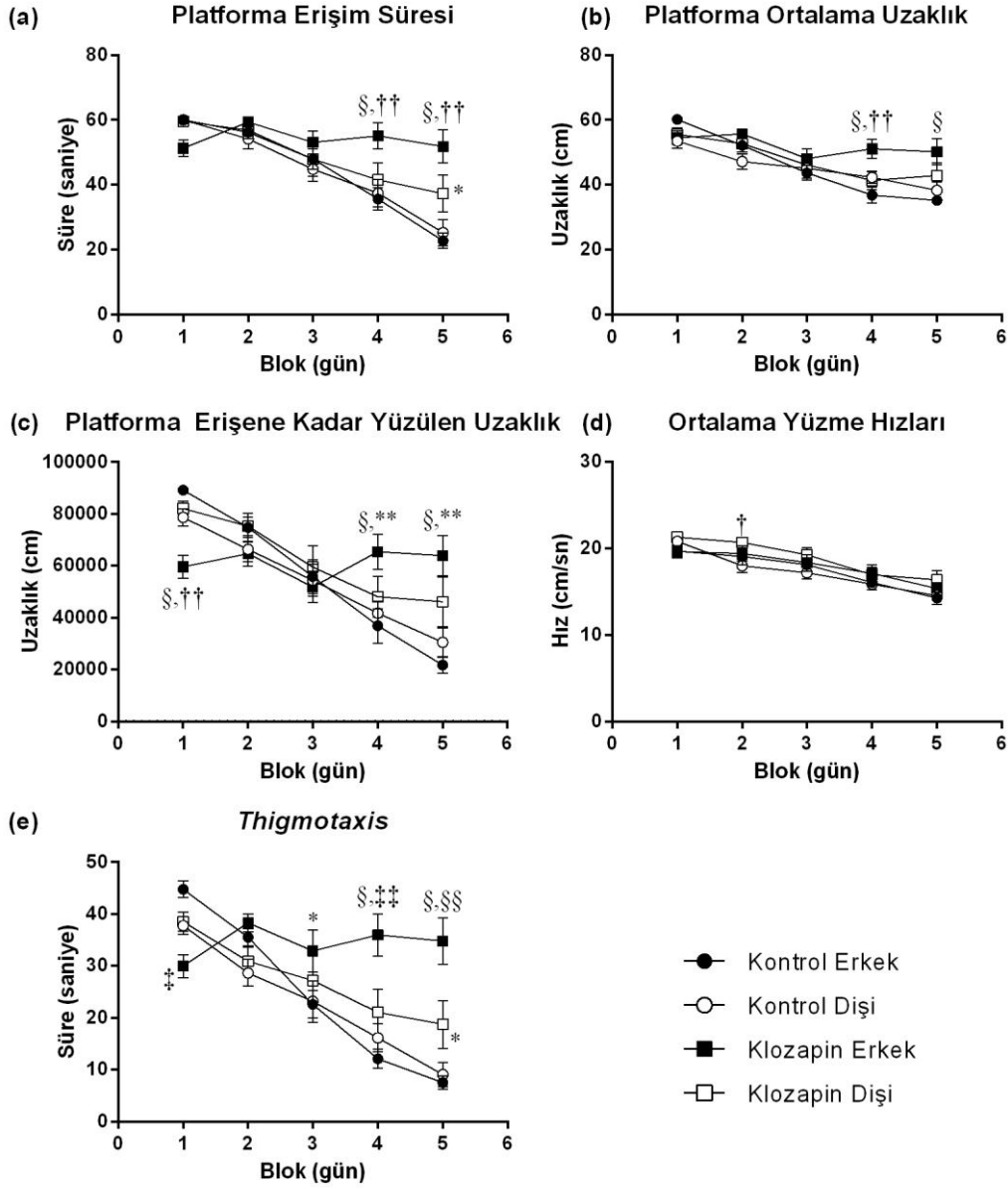
anlamli bir fark yoktu. Klorprotiksen erkek grubunun üçüncü ($p<0,05$) ve dördüncü ($p<0,05$) günlerinde klorprotiksen dişi grubuna göre *thigmotaxis* değerleri daha yüksekti.

Hem erkek hem de dişi klorprotiksen grubunun platforma erişim süresindeki dördüncü ve beşinci günlerdeki uzama, yüzülen toplam uzakliğın beşinci günde artması, ayrıca platforma ortalama uzakliğın erkek grubunda dördüncü ve beşinci günde uzaması, klorprotiksen gruplarında öğrenmenin bozulduğunu göstermektedir. *Thigmotaxis* verileri klorprotiksen alan gruplarda *thigmotaxis*'in kontrol gruplarına göre daha fazla olduğunu göstermektedir. Bu durum, klorprotiksenin öğrenmeyi spesifik olarak etkilemekten ziyade, hayvanın içinde bulunduğu problemi çözememesine neden olmasından kaynaklanabilir. Klorprotiksen erkek grubunun üçüncü, dördüncü, beşinci günlerdeki yüzme hızındaki düşüklük lokomotor sistem üzerine olumsuz etkiden kaynaklanıyor olabilir.

Klozapin Grupları (Grup 11 ve Grup 12)

Gizli platform testinin birinci, ikinci ve üçüncü günlerinde klozapin erkek grubunun platforma erişim süresi değerleri ile kontrol erkek grubunun platforma erişim değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Şekil 7a). Klozapin erkek grubunun platforma erişim süresi değeri dördüncü ($p<0,0001$) ve beşinci ($p<0,0001$) günlerde kontrol erkek grubuna göre daha uzundu. Gizli platform testinin birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü günlerinde klozapin dişi grubunun platforma erişim süresi değerleri ile kontrol dişi grubunun platforma erişim değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Klozapin dişi grubunun platforma erişim süresi değeri beşinci ($p<0,05$) günde kontrol dişi grubuna göre daha uzundu. Gizli platform testinin birinci, ikinci ve üçüncü günlerinde klozapin erkek grubunun platforma erişim süresi değerleri ile klozapin dişi grubunun platforma erişim değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Dördüncü ($p<0,01$) ve beşinci ($p<0,01$) günlerde klozapin erkek grubunun platforma erişim süresi değeri klozapin dişi grubuna göre daha uzundu.

Gizli platform testinin birinci, ikinci ve üçüncü günlerinde klozapin erkek grubu ile kontrol erkek grubunun platforma ortalama uzaklık değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Şekil 7b). Klozapin erkek grubunun platforma ortalama uzaklık değeri dördüncü ($p<0,0001$) ve beşinci ($p<0,0001$) günlerde kontrol erkek grubuna göre daha fazlaydı. Klozapin dişi grubunun platforma ortalama uzaklık değerleri ile kontrol dişi grubunun platforma ortalama uzaklık değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu.



Şekil 7: 5 günlük yüzdürme eğitimi sonrası klozapin erkek ve klozapin dişi gruplarının, kontrol erkek ve kontrol dişi grupları ile karşılaştırmalı gizli platform testi grafikler: (a) platforma erişim süresi, (b) platforma ortalama uzaklık, (c) platforma erişene kadar yüzülen uzaklık, (d) ortalama yüzme hızları, (e) thigmotaxis.

(*: $p < 0.05$, aynı cinsten kontrol grubunun aynı gündeki değerine karşı; †: $p < 0.01$ aynı cinsten kontrol grubunun aynı gündeki değerine karşı; ‡: $p < 0.001$ aynı cinsten kontrol grubunun aynı gündeki değerine karşı; §: $p < 0.0001$ aynı cinsten kontrol grubunun aynı gündeki değerine karşı; **: $p < 0.05$, farklı cinsiyetin aynı gün değerine karşı; ††: $p < 0.01$ farklı cinsiyetin aynı gün değerine karşı; ‡‡: $p < 0.001$ farklı cinsiyetin aynı gün değerine karşı; §§: $p < 0.0001$ farklı cinsiyetin aynı gün değerine karşı; 2-yönlü tekrarlayan ölçümler ANOVA, *post hoc* Bonferroni testi) (Kontrol erkek, $n=10$; Kontrol dişi, $n=10$; Klozapin erkek, $n=10$; Klozapin dişi, $n=10$. Dikey çubuklar ortalamasının standart hatasını göstermektedir.).

Gizli platform testinin birinci, ikinci, üçüncü ve beşinci günlerinde klozapin erkek grubunun platforma ortalama uzaklık değerleri ile klozapin dişi grubunun platforma ortalama uzaklık değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu; dördüncü günde, klozapin erkek grubunun platforma ortalama uzaklık değeri klozapin dişi grubuna göre istatistiksel anlamlı derecede daha fazlaydı ($p<0,01$).

Şekil 7c’de gösterildiği gibi, gizli platform testinin birinci gününde platforma erişene kadar yüzülen uzaklık klozapin erkek grubunda kontrol erkek grubuna göre daha kısaydı ($p<0,0001$), ancak ikinci ve üçüncü günlerde istatistiksel anlamlı bir fark görülmedi. Dördüncü ($p<0,0001$) ve beşinci ($p<0,0001$) günlerde platforma erişilene kadar yüzülen uzaklık değerleri klozapin erkek grubunda kontrol erkek grubuna göre daha uzundu. Gizli platform testinin herhangi bir gününde klozapin dişi grubu ile kontrol dişi grubunun platforma erişene kadar yüzülen uzaklık değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Birinci günde klozapin erkek grubunun platforma erişene kadar yüzülen uzaklık değeri klozapin dişi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü ($p<0,01$), ancak testin ikinci ve üçüncü günlerinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Testin dördüncü ($p<0,05$) ve beşinci ($p<0,05$) günlerinde klozapin erkek grubunun platforma erişene kadar yüzülen uzaklık değerleri klozapin dişi grubuna göre daha uzundu.

Gizli platform testinde klozapin erkek ile kontrol erkek grubunun ortalama yüzme hızları değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Şekil 7d). Benzer şekilde klozapin dişi grubunun birinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci günlerde ortalama yüzme hızı değerleri kontrol dişi grubu ile istatistiksel anlamlı bir fark sergilemedi. Ancak, klozapin dişi grubunun ikinci gün ortalama yüzme hızı değeri kontrol dişi grubuna göre daha yüksekti ($p<0,01$). Gizli platform testinin herhangi bir gününde klozapin erkek grubu ile klozapin dişi grubunun ortalama yüzme hızları arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu.

Gizli platform testinde klozapin erkek grubunun birinci gün *thigmotaxis* değeri kontrol erkek grubuna göre daha düşüktü ($p<0,001$), ancak klozapin erkek grubunun ikinci gününde istatistiksel olarak anlamlı bir fark sergilemediler (Şekil 7e). Klozapin erkek grubunun üçüncü ($p<0,05$), dördüncü ($p<0,0001$) ve beşinci ($p<0,0001$) gün *thigmotaxis* değerleri kontrol erkek grubuna göre daha yüksekti. Gizli platform testinin birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü günlerinde klozapin dişi grubunun *thigmotaxis* değerleri ile kontrol dişi grubunun *thigmotaxis* değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Klozapin dişi grubunun beşinci gün *thigmotaxis* değeri kontrol dişi grubuna göre daha yüksekti ($p<0,05$). Gizli platform testinin birinci, ikinci ve üçüncü günlerinde klozapin erkek grubunun *thigmotaxis* değerleri ile

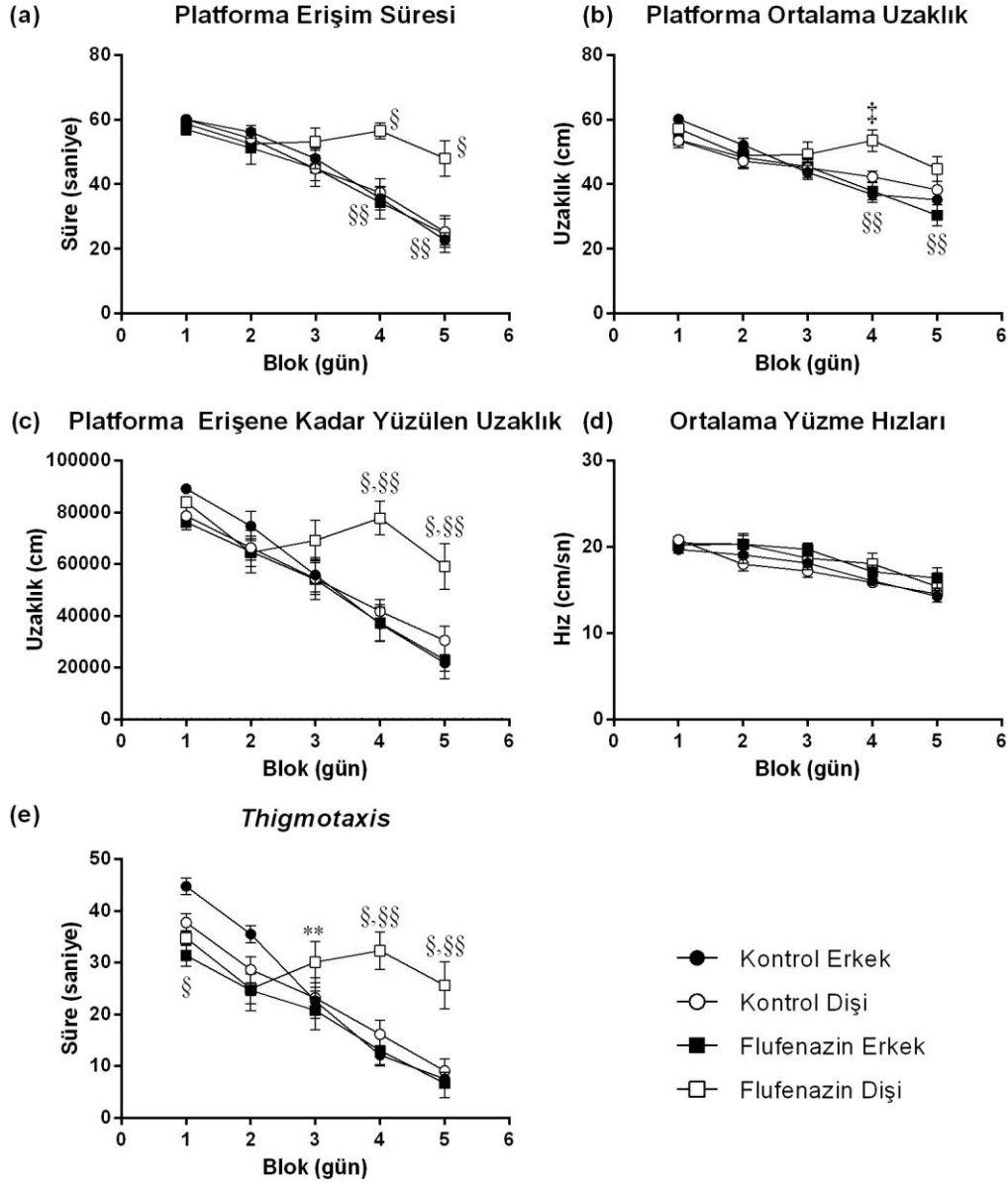
klozapin dişi grubunun *thigmotaxis* değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Klozapin erkek grubunun dördüncü ($p<0,001$) ve beşinci ($p<0,0001$) günlerinde klozapin dişi grubuna göre *thigmotaxis* değerleri daha yüksekti.

Şekil 7’de görüldüğü gibi platforma erişim süresi, platforma ortalama uzaklık, yüzülen uzaklık verilerine göre klozapin gruplarında öğrenme bozulmaktadır, ancak dişilerin performansı erkeklere nazaran daha iyi çıkmıştır. *Thigmotaxis* verileri klozapin alan gruplarda *thigmotaxis*’in kontrol gruplarına göre daha fazla olduğunu göstermektedir, ayrıca klozapin gruplarında erkeklerin *thigmotaxis* değeri dişilerden daha yüksek çıkmıştır. Bu durum, klozapinin öğrenmeyi spesifik olarak etkilemekten ziyade, hayvanın içinde bulunduğu problemi çözememesine neden olmasından kaynaklanabilir ve bu durum, erkek klozapin grubunda daha belirgindir.

Flufenazin Grupları (Grup 13 ve Grup 14)

Gizli platform testinin herhangi bir gününde flufenazin erkek grubunun platforma erişim süresi değerleri ile kontrol erkek grubunun platforma erişim değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu (Şekil 8a). Gizli platform testinin birinci, ikinci ve üçüncü günlerinde klozapin dişi grubunun platforma erişim süresi değerleri ile kontrol dişi grubunun platforma erişim değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Flufenazin dişi grubunun dördüncü ($p<0,0001$) ve beşinci ($p<0,0001$) gün platforma erişim süreleri kontrol dişi grubunun değerlerine göre daha uzundu. Gizli platform testinin birinci, ikinci ve üçüncü günlerinde flufenazin erkek grubunun platforma erişim süresi değerleri ile flufenazin dişi grubunun platforma erişim değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmezken, dördüncü ($p<0,0001$) ve beşinci ($p<0,0001$) günlerde flufenazin erkek grubunun platforma erişim süresi flufenazin dişi grubuna göre istatistiksel anlamlı derecede daha kısaydı.

Gizli platform testinin herhangi bir gününde flufenazin erkek grubunun platforma ortalama uzaklık değerleri ile kontrol erkek grubunun platforma ortalama uzaklık değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu (Şekil 8b). Gizli platform testinin birinci, ikinci, üçüncü ve beşinci günlerinde flufenazin dişi grubunun platforma ortalama uzaklık değerleri ile kontrol dişi grubunun platforma ortalama uzaklık değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanamazken, dördüncü günde flufenazin dişi grubunun platforma ortalama uzaklık değeri kontrol dişi grubuna göre daha istatistiksel anlamlı derecede daha fazlaydı ($p<0,001$).



Şekil 8: 5 günlük yüzdürme eğitimi sonrası flufenazin erkek ve flufenazin dişi gruplarının, kontrol erkek ve kontrol dişi grupları ile karşılaştırmalı gizli platform testi grafikleri: (a) platforma erişim süresi, (b) platforma ortalama uzaklık, (c) platforma erişene kadar yüzülen uzaklık, (d) ortalama yüzme hızları, (e) thigmotaxis.

(*: $p < 0.05$, aynı cinsten kontrol grubunun aynı gündeki değerine karşı; †: $p < 0.01$ aynı cinsten kontrol grubunun aynı gündeki değerine karşı; ‡: $p < 0.001$ aynı cinsten kontrol grubunun aynı gündeki değerine karşı; §: $p < 0.0001$ aynı cinsten kontrol grubunun aynı gündeki değerine karşı; **: $p < 0.05$, farklı cinsiyetin aynı gün değerine karşı; ††: $p < 0.01$ farklı cinsiyetin aynı gün değerine karşı; ‡‡: $p < 0.001$ farklı cinsiyetin aynı gün değerine karşı; §§: $p < 0.0001$ farklı cinsiyetin aynı gün değerine karşı; 2-yönlü tekrarlayan ölçümler ANOVA, *post hoc* Bonferroni testi) (Kontrol erkek, $n=10$; Kontrol dişi, $n=10$; Flufenazin erkek, $n=10$; Flufenazin dişi, $n=10$. Dikey çubuklar ortalamasının standart hatasını göstermektedir.).

Gizli platform testinin birinci, ikinci, üçüncü günlerinde flufenazin erkek grubunun platforma ortalama uzaklık değerleri ile flufenazin dişi grubunun platforma ortalama uzaklık değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Flufenazin erkek grubunun dördüncü ($p<0,0001$) ve beşinci ($p<0,0001$) gün platforma ortalama uzaklık değerleri flufenazin dişi grubuna göre daha düşüktü.

Flufenazin erkek grubunun platforma erişene kadar yüzülen uzaklık değerleri ile kontrol erkek grubunun platforma erişene kadar yüzülen uzaklık değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (Şekil 8c). Gizli platform testinin birinci, ikinci, üçüncü günlerinde flufenazin dişi grubunun platforma erişene kadar yüzülen uzaklık değerleri ile kontrol dişi grubunun platforma erişene kadar yüzülen uzaklık değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Buna karşılık, dördüncü ($p<0,0001$) ve beşinci ($p<0,0001$) günlerde flufenazin dişi grubunun platforma erişene kadar yüzülen uzaklık değeri kontrol dişi grubuna göre daha uzundu. Gizli platform testinin birinci, ikinci, üçüncü günlerinde flufenazin erkek grubunun platforma erişene kadar yüzülen uzaklık değerleri ile flufenazin dişi grubunun platforma erişene kadar yüzülen uzaklık değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Flufenazin erkek grubunun dördüncü ($p<0,0001$) ve beşinci ($p<0,0001$) gün platforma erişene kadar yüzülen uzaklık değerleri flufenazin dişi grubuna göre daha kısaydı.

Gizli platform testi boyunca flufenazin erkek grubu ile kontrol erkek grubunun günlük ortalama yüzme hızı değeri istatistiksel anlamlı fark göstermedi (Şekil 8d). Benzer şekilde flufenazin dişi grubu ile kontrol dişi grubu arasında da istatistiksel anlamlı bir fark yoktu. Ayrıca flufenazin erkek grubu ile flufenazin dişi grubu günlük ortalama yüzme hızı değerleri istatistiksel anlamlı bir fark sergilemedi.

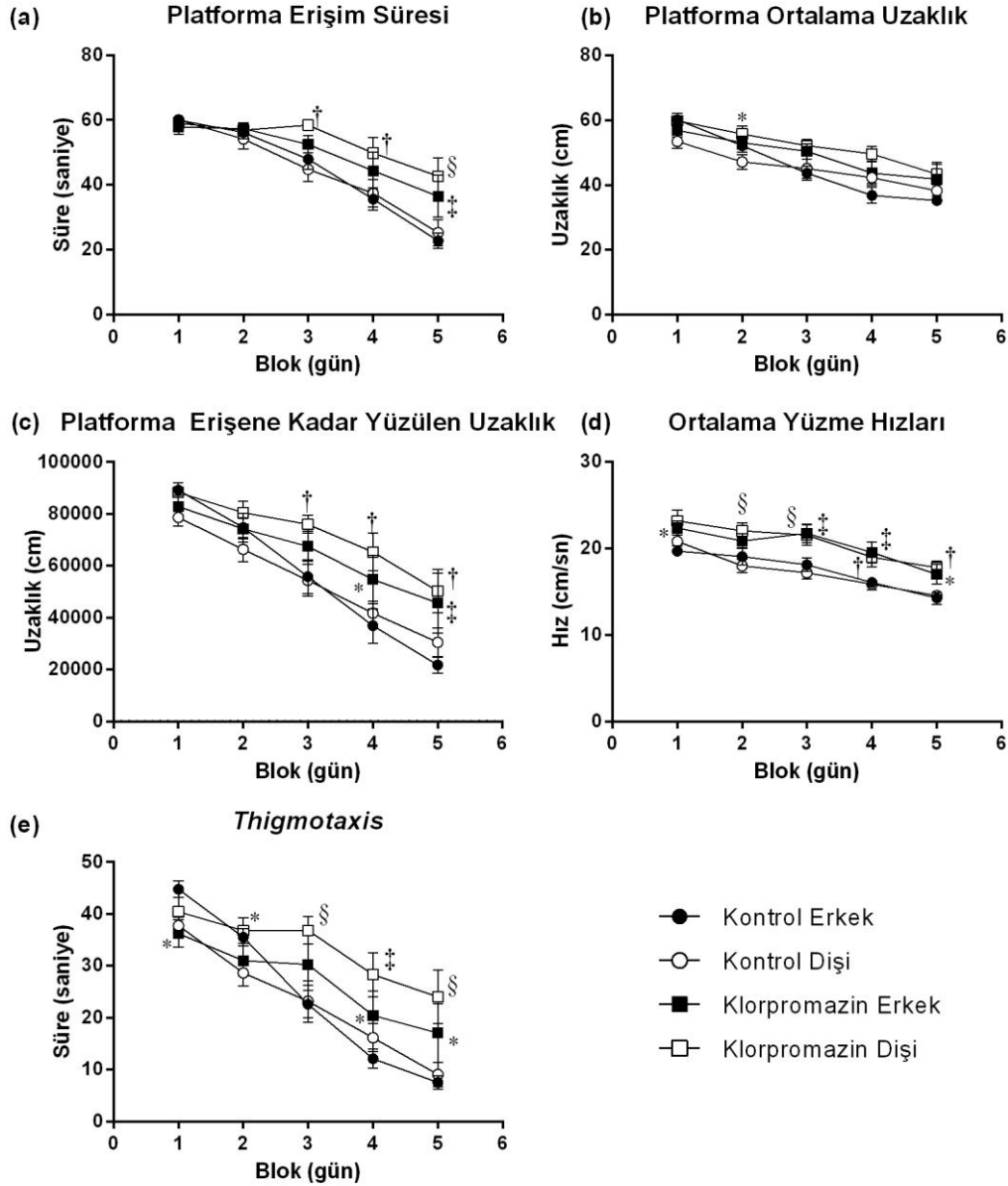
Şekil 8e’de görüldüğü gibi gizli platform testinde flufenazin erkek grubunun birinci ($p<0,0001$) gün *thigmotaxis* değeri kontrol erkek grubuna göre daha düşüktü. Ancak testin ikinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci gününde istatistiksel olarak anlamlı bir fark sergilemediler. Gizli platform testinin birinci, ikinci, üçüncü günlerinde flufenazin dişi grubunun *thigmotaxis* değerleri ile kontrol dişi grubunun *thigmotaxis* değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Flufenazin dişi grubunun dördüncü ($p<0,0001$) ve beşinci ($p<0,0001$) gün *thigmotaxis* değerleri kontrol dişi grubuna göre daha yüksekti. Gizli platform testinin birinci ve ikinci günlerinde flufenazin erkek grubunun *thigmotaxis* değerleri ile flufenazin dişi grubunun *thigmotaxis* değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Flufenazin erkek grubunun üçüncü ($p<0,05$), dördüncü ($p<0,0001$) ve beşinci ($p<0,0001$) gün *thigmotaxis* değerleri flufenazin dişi grubuna göre daha düşüktü.

Şekil 8’de görüldüğü gibi platforma erişim süresi, platforma ortalama uzaklık, yüzülen toplam uzaklık verilerine göre flufenazin dişi grubunda öğrenme bozulmaktadır. *Thigmotaxis* verileri flufenazin dişi grubunda *thigmotaxis*’in kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu göstermektedir. Bu durum, flufenazinin dişiler üzerinde öğrenmeyi spesifik olarak etkilemekten ziyade, hayvanın içinde bulunduğu problemi çözmemesine neden olmasından kaynaklanabilir. Dişilerin aksine, platforma erişim süresi, platforma ortalama uzaklık, yüzülen toplam uzaklık verilerine göre flufenazin erkek grubunda öğrenmenin etkilenmediği görülmektedir. Veriler *Thigmotaxis*’in flufenazin erkek grubunda kontrol erkek grubuna göre birinci günde daha düşük olduğunu, ancak daha sonra istatistiksel anlamlı bir fark sergilemediğini ortaya koymaktadır. Bu durum, flufenazin grubu erkek sıçanların içinde buldukları problemi kavrayabildiklerini göstermektedir.

Klorpromazin Grupları (Grup 15 ve Grup 16)

Gizli platform testinin birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü günlerinde klorpromazin erkek grubunun platforma erişim süresi değerleri ile kontrol erkek grubunun platforma erişim değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Şekil 9a). Klorpromazin erkek grubunun beşinci ($p < 0,001$) gün platforma erişim süresi kontrol erkek grubuna göre daha uzundu. Gizli platform testinin birinci ve ikinci günlerinde klorpromazin dişi grubunun platforma erişim süresi değerleri ile kontrol dişi grubunun platforma erişim değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Klorpromazin dişi grubunun üçüncü ($p < 0,01$), dördüncü ($p < 0,01$) ve beşinci ($p < 0,0001$) gün platforma erişim süresi değerleri kontrol dişi grubuna göre daha uzundu. Gizli platform testinin herhangi bir gününde klorpromazin erkek grubunun platforma erişim süresi değeri ile klorpromazin dişi grubunun platforma erişim değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

Şekil 9b’de görüldüğü gibi gizli platform testinin herhangi bir gününde klorpromazin erkek grubunun platforma ortalama uzaklık değeri ile kontrol erkek grubunun platforma ortalama uzaklık değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Gizli platform testinin birinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci günlerinde klorpromazin dişi grubunun platforma ortalama uzaklık değerleri ile kontrol dişi grubunun platforma ortalama uzaklık değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu, fakat klorpromazin dişi grubunun ikinci gün platforma ortalama uzaklık değeri kontrol dişi grubuna göre daha fazlaydı ($p < 0,05$).



Şekil 9: 5 günlük yüzdürme eğitimi sonrası klorpromazin erkek ve klorpromazin dişi gruplarının, kontrol erkek ve kontrol dişi grupları ile karşılaştırmalı gizli platform testi grafikleri: (a) platforma erişim süresi, (b) platforma ortalama uzaklık, (c) platforma erişene kadar yüzülen uzaklık, (d) ortalama yüzme hızları, (e) *thigmotaxis*.

(*: $p < 0.05$, aynı cinsten kontrol grubunun aynı gündeki değerine karşı; †: $p < 0.01$ aynı cinsten kontrol grubunun aynı gündeki değerine karşı; ‡: $p < 0.001$ aynı cinsten kontrol grubunun aynı gündeki değerine karşı; §: $p < 0.0001$ aynı cinsten kontrol grubunun aynı gündeki değerine karşı; **: $p < 0.05$, farklı cinsiyetin aynı gün değerine karşı; ††: $p < 0.01$ farklı cinsiyetin aynı gün değerine karşı; ‡‡: $p < 0.001$ farklı cinsiyetin aynı gün değerine karşı; §§: $p < 0.0001$ farklı cinsiyetin aynı gün değerine karşı; 2-yönlü tekrarlayan ölçümler ANOVA, *post hoc* Bonferroni testi) (Kontrol erkek, $n=10$; Kontrol dişi, $n=10$; Klorpromazin erkek, $n=10$; Klorpromazin dişi, $n=10$. Dikey çubuklar ortalamasının standart hatasını göstermektedir.).

Klorpromazin erkek grubunun platforma ortalama uzaklık değerleri ile klorpromazin dişi grubunun platforma ortalama uzaklık değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Gizli platform testinin birinci, ikinci ve üçüncü günlerinde klorpromazin erkek grubunun platforma erişene kadar yüzülen uzaklık değerleri ile kontrol erkek grubunun platforma erişene kadar yüzülen uzaklık değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (Şekil 9c). Klorpromazin erkek grubunun dördüncü ($p<0,05$) ve beşinci ($p<0,001$) günlerdeki platforma erişene kadar yüzülen uzaklık değerleri kontrol grubuna göre daha uzundu. Gizli platform testinin birinci ve ikinci günlerinde klorpromazin dişi grubunun platforma erişene kadar yüzülen uzaklık değerleri ile kontrol dişi grubunun platforma erişene kadar yüzülen uzaklık değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu. Klorpromazin dişi grubunun üçüncü ($p<0,01$), dördüncü ($p<0,01$) ve beşinci ($p<0,01$) günlerde platforma erişene kadar yüzülen uzaklık değerleri kontrol dişi grubuna göre daha uzundu. Gizli platform testi boyunca klorpromazin erkek grubu ile klorpromazin dişi grubunun platforma erişene kadar yüzülen uzaklık değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu.

Gizli platform testinde klorpromazin erkek grubunun birinci ($p<0,05$), üçüncü ($p<0,001$), dördüncü ($p<0,001$) ve beşinci ($p<0,05$) günlerde ortalama yüzme hızları kontrol erkek grubuna göre daha yüksekti (Şekil 9d); ikinci gündeki ortalama yüzme hızı istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi. Gizli platform testinin birinci gününde klorpromazin dişi grubunun ortalama yüzme hızı değerleri ile kontrol dişi grubunun ortalama yüzme hızı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Klorpromazin dişi grubunun ikinci ($p<0,0001$), üçüncü ($p<0,0001$), dördüncü ($p<0,01$) ve beşinci ($p<0,01$) günlerde ortalama yüzme hızı kontrol dişi grubuna göre daha yüksekti. Gizli platform testinin herhangi bir gününde klorpromazin erkek grubunun ortalama yüzme hızı ile klorpromazin dişi grubunun ortalama yüzme hızı arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu.

Gizli platform testinde klorpromazin erkek grubunun birinci ($p<0,05$) gün *thigmotaxis* değeri kontrol erkek grubuna göre daha düşüktü, ancak ikinci ve üçüncü günlerde istatistiksel anlamlı bir fark sergilemediler (Şekil 9e); dördüncü ($p<0,05$) ve beşinci ($p<0,05$) günlerde *thigmotaxis* değerleri kontrol erkek grubuna göre daha yüksekti. Gizli platform testinin birinci gününde klorpromazin dişi grubunun *thigmotaxis* değerleri ile kontrol dişi grubunun *thigmotaxis* değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Klorpromazin dişi grubunun ikinci ($p<0,05$), üçüncü ($p<0,0001$), dördüncü ($p<0,001$) ve beşinci ($p<0,0001$) günlerde *thigmotaxis* değerleri kontrol dişi grubuna göre daha yüksekti. Klorpromazin erkek

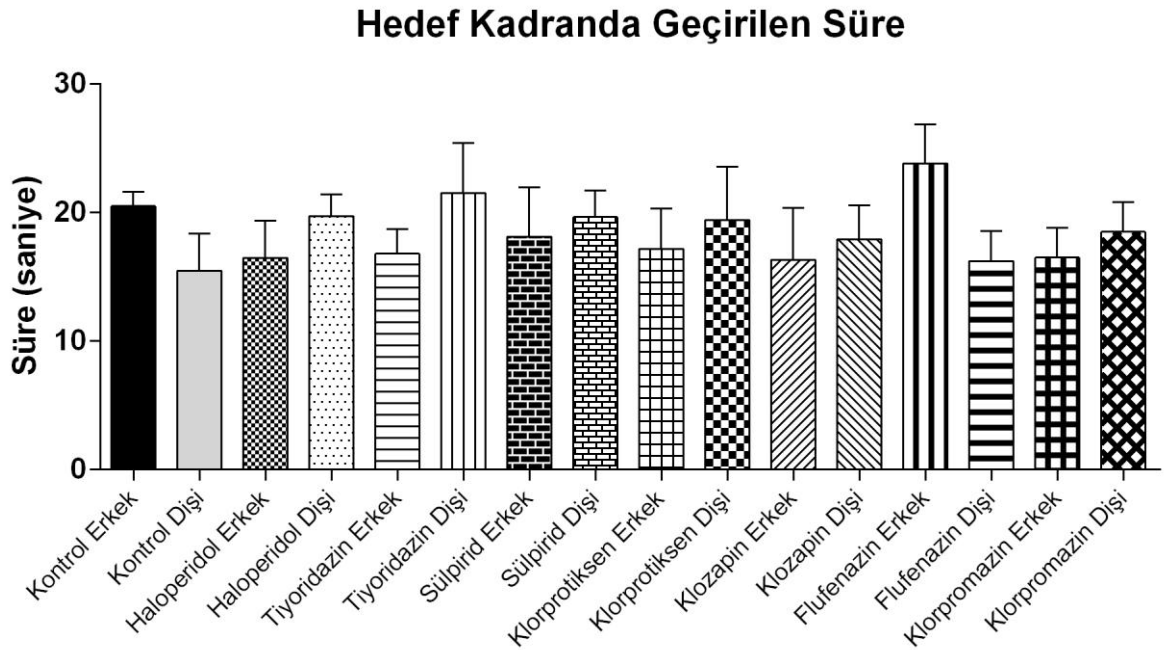
grubunun *thigmotaxis* değerleri ile klorpromazin dişi grubunun *thigmotaxis* değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Şekil 9’da görüldüğü gibi platforma erişim süresi, platforma ortalama uzaklık, platforma erişene kadar yüzülen uzaklık verilerine göre klorpromazin gruplarında öğrenme bozulmaktadır. Yüzme hızı verilerine göre, klorpromazin alan hayvanlar kontrollere göre daha hızlı yüzdüler. Veriler, klorpromazin alan gruplarda *thigmotaxis*’in kontrol gruplarına göre daha fazla olduğunu göstermektedir. Bu durum, klorpromazinin öğrenmeyi spesifik olarak etkilemekten ziyade, hayvanın içinde bulunduğu problemi ozememesine neden olmasından kaynaklanabilir.

Probe Testi (6. Gün) Sonuçları

Hedef kadranda geçirilen süre

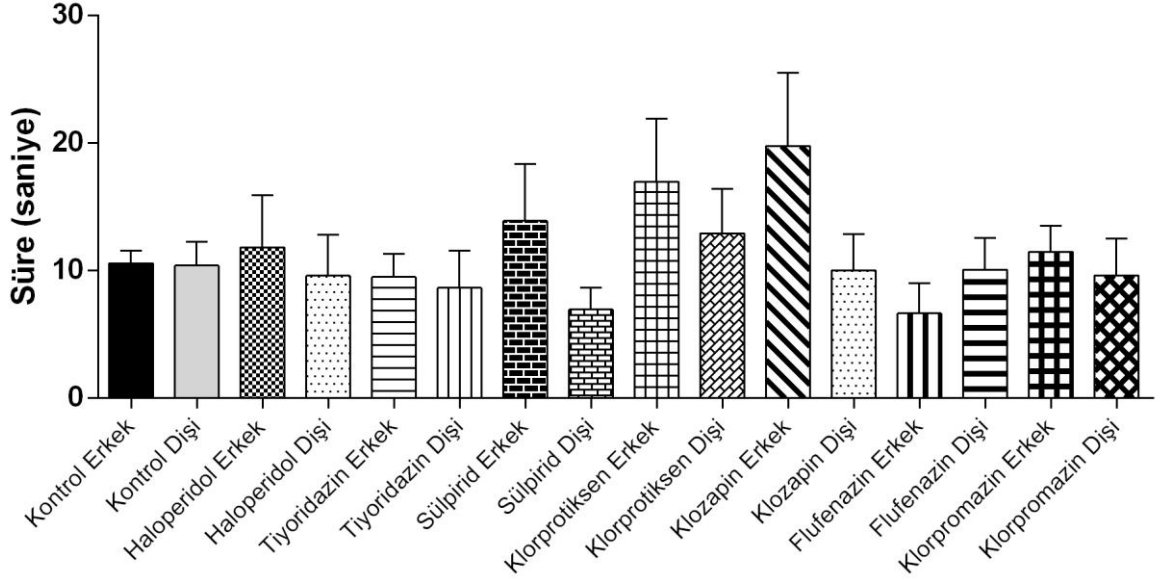
Altıncı günde *probe* testinde sıçanların platformun olması gerektiği kadranda yzdleri süre ile aynı cinsiyetin kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (Şekil 10).



Şekil 10: Probe testinde (6. gün) hedef kadranda geçirilen süre.

(Tek yönlü tekrarlanan lmler ANOVA, *post hoc* Bonferroni testi) (Her grup için, n=10) (Dikey ubuklar ortalamanın standart hatasını göstermektedir.).

Hedef Kadrana İlk Ulaşma Süresi



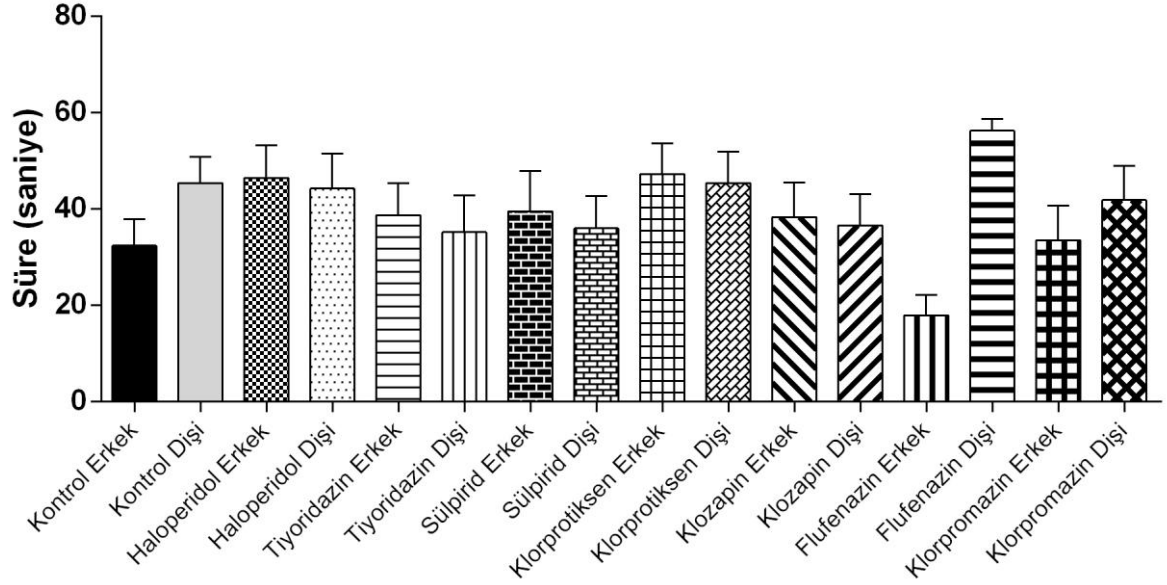
Şekil 11: Probe testinde (6. gün) hedef kadrana ilk ulaşma süresi.

(Tek yönlü tekrarlanan ölçümler ANOVA, *post hoc* Bonferroni testi) (Her grup için, n=10) (Dikey çubuklar ortalamanın standart hatasını göstermektedir.)

Hedef kadrana ilk ulaşma süresi

Probe testinde ilaç gruplarının hedef kadrana ilk ulaşma süreleri ile aynı cinsiyetin kontrol grubunda elde edilen süreler arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (Şekil 11).

Platformun Olması Gereken Yere İlk Ulaşma Süresi



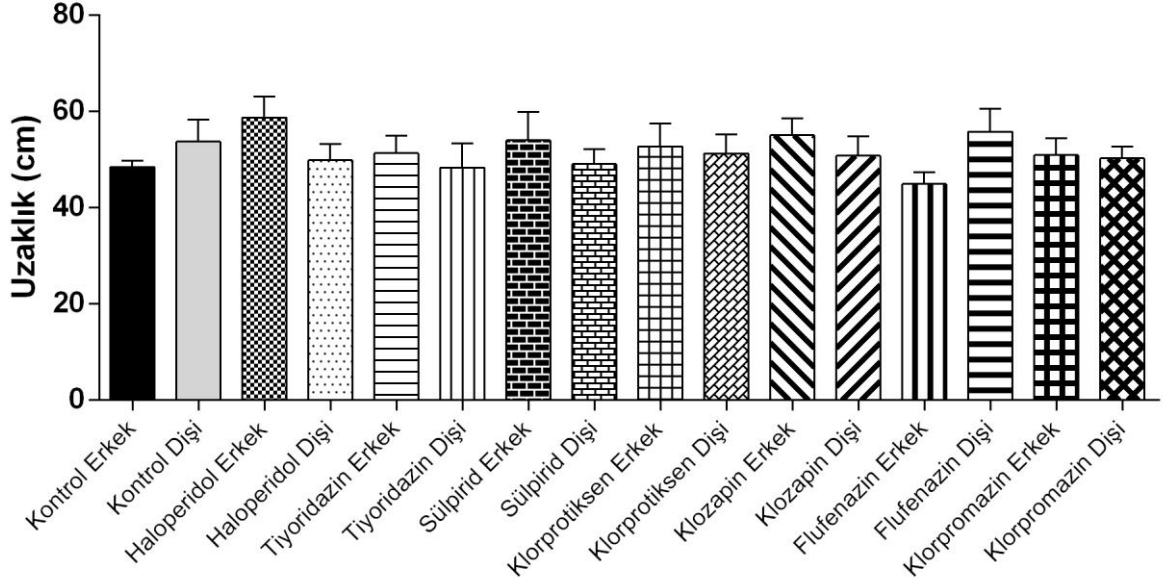
Şekil 12: Probe testinde (6. gün) platformun olması gereken yere ilk ulaşma süresi.

(Tek yönlü tekrarlanan ölçümler ANOVA, *post hoc* Bonferroni testi) (Her grup için, n=10) (Dikey çubuklar ortalamasının standart hatasını göstermektedir.)

Platformun olması gereken yere ilk ulaşma süresi

Altıncı gün yapılan *probe* testinde ilaç gruplarındaki sıçanların platformun olması gereken yere ilk ulaşma süresi değerleri, aynı cinsiyetin kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılık göstermedi (Şekil 12).

Platformun Olması Gereken Yere Ortalama Uzaklık

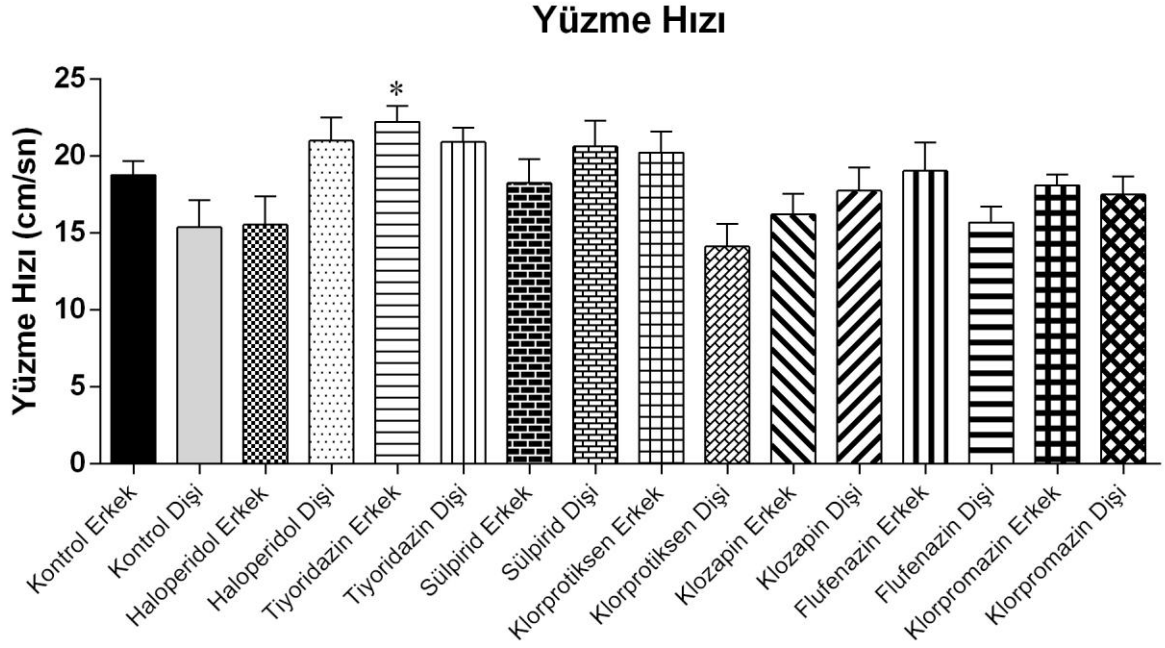


Şekil 13: Probe testinde (6. gün) sıçanların platformun olması gereken yere ortalama uzaklıkları.

(Tek yönlü tekrarlanan ölçümler ANOVA, *post hoc* Bonferroni testi) (Her grup için, n=10) (Dikey çubuklar ortalamanın standart hatasını göstermektedir.)

Platformun olması gereken yere ortalama uzaklık

Altıncı günde yapılan probe testinde ilaç grupları ile aynı cinsiyetin kontrol grubunda elde edilen platformun olması gereken yere ortalama uzaklık değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (Şekil 13).



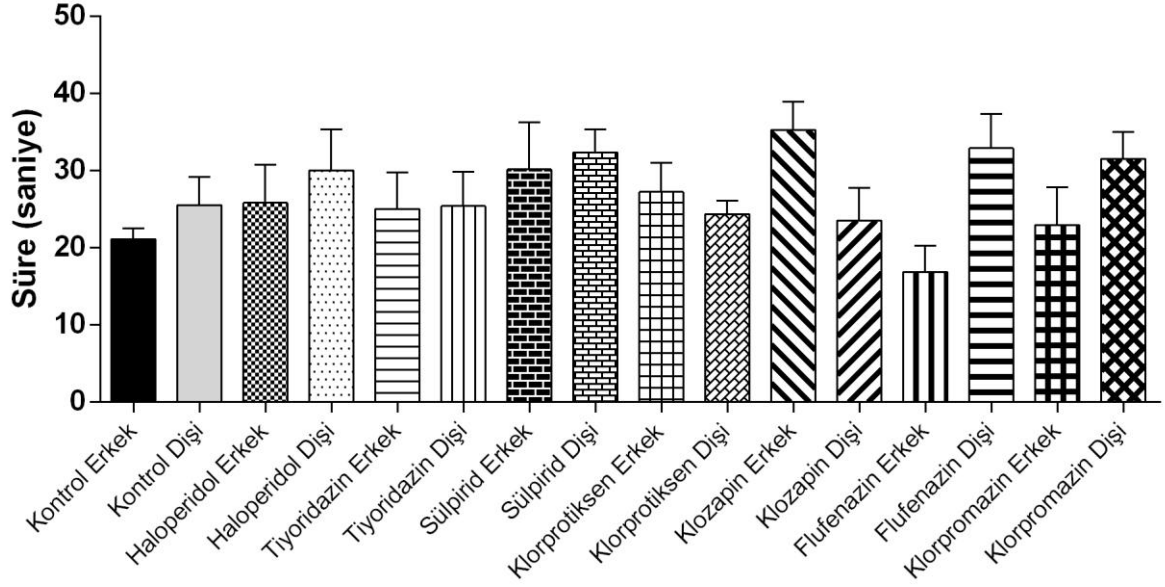
Şekil 14: Probe testinde (6. gün) yüzme hızı.

(*: $p < 0.05$, aynı cinsten kontrol grubunun aynı gündeki değerine karşı; Tek yönlü tekrarlanan ölçümler ANOVA, *post hoc* Bonferroni testi) (Her grup için, $n=10$) (Dikey çubuklar ortalamanın standart hatasını göstermektedir.)

Yüzme hızı

Altıncı günde *probe* testinde haloperidol, sülpirid, klorprotiksen, klozapin, flufenazin, klorpromazin gruplarında ve tiyoridazin dişi grubunda yüzme hızları yönünden aynı cinsiyetin kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı bir fark yoktu (Şekil 14). Tiyoridazin erkek grubunda yüzme hızı kontrol erkek grubuna göre istatistiksel anlamlı derecede daha fazlaydı ($p < 0,05$).

Thigmotaxis



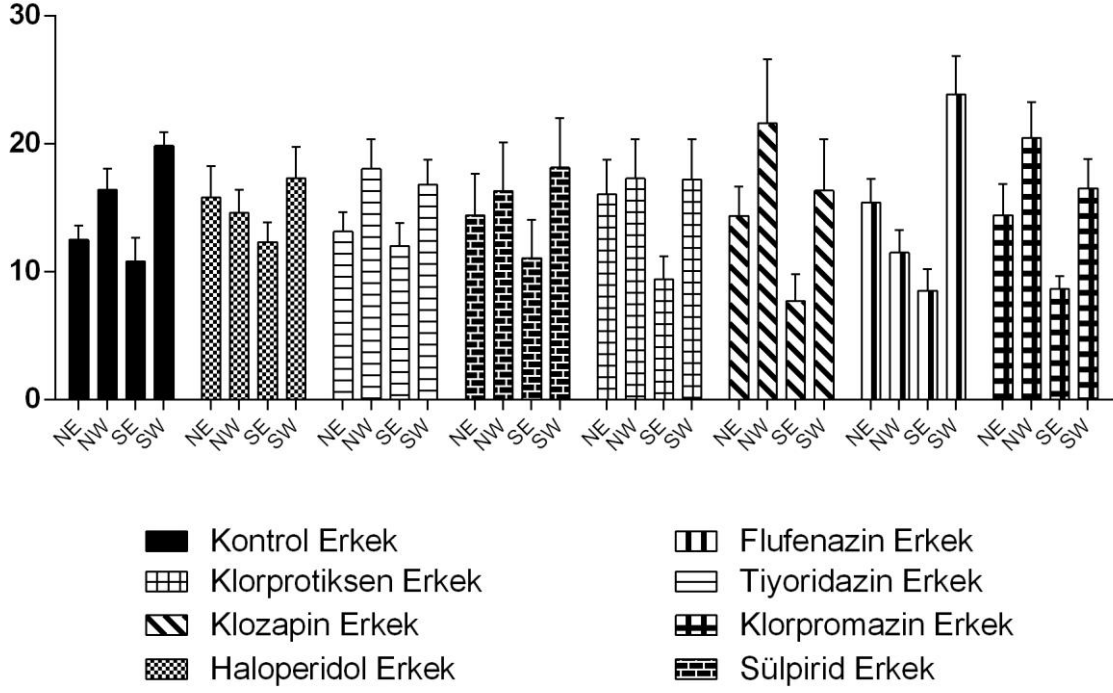
Şekil 15: Probe testinde (6. gün) thigmotaxis süreleri.

(Tek yönlü tekrarlanan ölçümler ANOVA, *post hoc* Bonferroni testi) (Her grup için, n=10) (Dikey çubuklar ortalamanın standart hatasını göstermektedir.)

Thigmotaxis

Altıncı günde yapılan *probe* testinde ilaç grupları ile cinsiyetin kontrol gruplarının *thigmotaxis* değeri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (Şekil 15).

Kadranlarda Geçirilen Süre



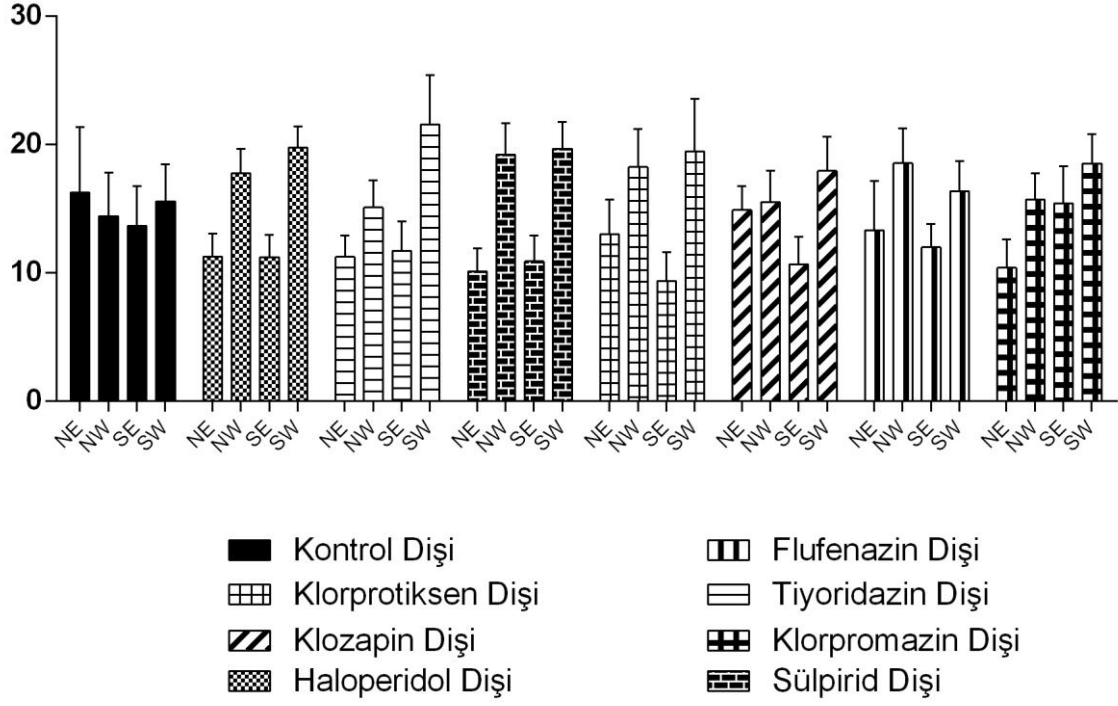
Şekil 16: Probe testinde (6. gün) erkek sıçanların kadranlarda geçirdikleri süre.

(NE: Kuzey Doğu; NW: Kuzey Batı; SE: Güney Doğu; SW Güney Batı) (Her grup için, n=10) (Dikey çubuklar ortalamanın standart hatasını göstermektedir.)

Kadranlarda geçirilen süre

Altıncı günde yapılan *probe* testinde ilaç grupları ile cinsiyetin kontrol gruplarının kadranlarda geçirilen süre değeri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (Şekil 16, Şekil 17).

Kadranlarda Geçirilen Süre



Şekil 17: Probe testinde (6. gün) dişi sıçanların kadranlarda geçirdikleri süre.

(NE: Kuzey Doğu; NW: Kuzey Batı; SE: Güney Doğu; SW Güney Batı) (Her grup için, n=10) (Dikey çubuklar ortalamamın standart hatasını göstermektedir.)

TARTIŞMA

Çalışmamızın tüm sonuçları genel olarak gözden geçirildiğinde, kontrol grubundaki erkek ve dişi sıçanların ilk bölümde kısa sürede platforma ulaşmayı öğrendikleri, ikinci aşamadaki bellek kısmında ise platform bölgesine hızla ulaşarak platformu aradıkları saptandı. Prenatal dönemde antipsikotik ilaçlara maruz kalan sıçan gruplarında ise flufenazin ve tiyoridazin erkek grubu haricinde, deneyin ilk aşamasında öğrenmelerinin daha yavaş olduğu, ikinci aşamasında ise bellek fonksiyonlarının kontrol gruplarına göre farklı olmadığı saptandı. Bu sonuçlara göre prenatal dönemde çeşitli antipsikotik ilaçlara maruz kalan erkek ve dişi sıçanların erişkin dönemde öğrenme yeteneklerinin etkilendiğini ve hayvanların içinde buldukları problemi yeterince kavrayamadıklarını gözlemledik.

Morris su labirenti performansının hipokampal lezyonlardan etkilendiği birçok çalışmada gösterilmiştir (59,60). Kullandığımız antipsikotik ilaçların tamamı hipokampusu etkilemektedir (35,61–65). Bu etkileri nedeniyle Morris su labirenti testinin deneyimizde kullanılması tutarlı olmuştur. 6–hidroksidopamin ile mezohipokampal dopaminerjik sistem lezyonu oluşturulan bir çalışmada sıçanlarda gizli platform testinde öğrenme ve bellek bozukluğu saptanmış, ancak görsel platform performansının etkilenmediği gösterilmiştir (66). Hipokampus yer hücrelerinin Morris su labirentinde uzaysal bellek yeteneğinde görevli olduğu gösterilmiş olup, belirli bölgelere gelindiğinde hipokampusta CA₁ ve CA₃ alanlarında bulunan yer hücrelerinin ateşlendiği ifade edilmektedir (67–69). Hipokampal lezyonların oluşturduğu öğrenme bozukluğu uzaysal bilginin öğrenilmesinde, geri çağrılmasında, pekiştirilmesinde ve saklanmasında hipokampusun önemini göstermektedir (70,71). Suda çözünebilir AMPA/kainat glutamat reseptör antagonistinin geri dönüşümlü hipokampal inaktivasyon yaptığı ve sıçanlarda Morris su labirentinde öğrenme ve belleği olumsuz etkilediği gösterilmiştir (70). Yapılmış olan

bu çalışmada öğrenme aşamasında hipokampal inaktivasyon öğrenme ve bellek performansını bozmuştur, ancak sadece retansiyon aralığında (akılda tutma – öğrenme ve bellek arasındaki süre) ya da sadece *probe* testinde hipokampal inaktivasyon yapılması bellek performansını düşürmüştür (70). Testte performans sergilenmesi esnasında, hipokampusun uzaysal bilginin öğrenilmesi, geri çağırılması ve pekiştirilmesinde görevli olduğu öne sürülmüştür (72).

Prenatal dönemde dopamin reseptörlerinin antipsikotikler tarafından bloke edilmesinin nörolojik ve davranış gelişimine etkisi hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır (2). Gebeliğin 15. günü embriyonik dönemde, önbeyinde serotonerjik (5-HT₂) ve dopaminerjik (D₂) reseptörler bulunmaktadır ve nöroleptikler fetal dönemde bunlara bağlanarak beyin gelişimi üzerine etki etmektedirler (2). Nöroleptiklerin beyin gelişimine etkisi sonucu öğrenme etkilenmektedir. Örneğin, önbeyindeki dopamin konsantrasyonundaki artışa bağlı olarak D₂ bağlanma alanlarında artış meydana gelmektedir (2). Doğuştan D₂ reseptörüne sahip olmayan transgenik bir fare soyunda yapılan deneyde Parkinson benzeri belirtiler görülse de, D₂ reseptörüne sahip olmayan farklı bir transgenik fare soyunda bu etki gözlenmemiştir (73).

Birçok çalışmada antipsikotiklere maruz kalan gebe laboratuvar hayvanlarında düşük doğum ağırlığı meydana gelebildiği gösterilmiştir, ancak ilerleyen dönemde düşük doğum ağırlıklı hayvanlar, ilaç almayan hayvanların ağırlıklarını yakalamaktadırlar (2,34). Morris su labirentinde, antipsikotiklere prenatal maruz kalınması sonucu, meydana gelen lokomotor sistem anomalileri, göz bozuklukları gibi nedenlerden dolayı yavruların öğrenme ve bellek performansları düşük çıkabilir.

Kolinergik sistemin, özellikle muskarinik M₁ reseptörünün, uzaysal ve diğer öğrenme tiplerindeki önemi ve asetilkolin antagonistlerinin bu işlevleri engellediği hakkında birçok çalışma yapılmıştır (74–76). Tablo 1’de çalışmamızda yeralan antipsikotiklerin M₁ reseptörüne bağlanma afiniteleri belirtilmiştir. Antipsikotikler hem hipokampusta yer alan dopamin reseptörleri hem de M₁ reseptörleriyle öğrenmeyi etkilemektedirler.

Dopamin antagonistlerinin, gizli ve görsel platform testinde performans düşüklüğüne neden olduğu ve sensorimotor ve motivasyonel bozuklukların bunun nedeni olabileceği öne sürülmüştür (10). Ayrıca, D_{1A} dopamin reseptörü bulunmayan transgenik farelerde, gizli ve görsel platform Morris su labirenti öğrenme performanslarında bozukluk meydana geldiği gösterilmiş olup, bu bozukluğun belirgin ve kalıcı *thigmotaxis*’ten kaynaklandığı ileri sürülmektedir (77). Benzer şekilde D₁ reseptörleri bulunmayan bir fare soyunda yapılan çalışmada görüş yeteneğinde veya motor işlevlerde bir bozukluk gelişmediği, ancak uzaysal öğrenmede bozukluk olduğu saptanmıştır (78). D_{1A} yoksunu hayvanlar çevreye tepki vermede

genel bir bozukluk sergilemektedirler (77). Yaşlı sıçanlara D₁ reseptör agonisti uygulanmasının gizli platform öğrenme performansında artmaya neden olduğu, ancak D₁ antagonisti uygulanmasının olumsuz etkisinin olmadığı bildirilmektedir (79). Bu öğrenme performansındaki iyileşmenin, D₁ agonistlerinin dopaminerjik sistem üzerine olan etkilerinden değil, dopamin-asetilkolin etkileşiminden kaynaklandığı öne sürülmüştür (79). Hipokampal asetilkolin salgılanmasının D₁ agonistleri tarafından artırıldığı bildirilmiştir (79).

Sıçanlarda, nükleus akkumbense dopaminerjik antagonist haloperidol'un enjeksiyonu gizli platform performansını bozmuş, fakat uzaysal olmayan, görsel platform testi performansını etkilememiştir (80).

Antipsikotiklerin 5-HT_{2A} ile D₂ reseptör afinite oranlarının, atipik ve tipik antipsikotiklerin farklarını belirleyen faktörlerden biri olduğu belirtilmektedir (81). Klorpromazin, haloperidol, tiyridazin ve klozapin 5-HT_{2A} reseptörüne afinite sergilemektedir, reseptör afinite oranları Tablo 1'de gösterilmiştir (37). Sıçanlara 3 gün p-klorofenilalanin uygulanması hipokampustaki serotonin seviyesini azaltmıştır. Tek başına p-klorofenilalanin uygulanması Morris su labirenti öğrenme performansını etkilememiştir. Tek başına verilen düşük dozlardaki skopolamin (0,25 mg/kg) veya atropin (10 mg/kg) de benzer şekilde Morris su labirenti öğrenme performansını etkilememiş; ancak p-klorofenilalanin'in skopolamin (0,25 mg/kg) veya atropin (10 mg/kg) ile verilmesi durumunda Morris su labirenti öğrenme performansı üzerine anlamlı bir kayıp oluşturduğu saptanmıştır (82). Serotonerjik sistemin Morris su labirenti performansı üzerine etkisi, farklı serotonerjik reseptör alt tiplerinin bulunması ve bunların dağılımları nedeniyle oldukça karmaşıktır. Serotonin alt reseptör tipleri Morris su labirenti performansını farklı şekillerde etkileyebilir. Örneğin Morris su labirentinde 5-HT₂ ve 5-HT₄ reseptörleri öğrenmeyi olumlu yönde etkilemekteyken, 5-HT₁ ve 5-HT₃ öğrenmeyi bozmaktadır (10). Serotonerjik 5-HT_{1A} reseptör agonisti 8-hidroksi-2-(di-n-propilamino)-tetralin (8-OH-DPAT)'in motor bozukluk yapmayan ve motivasyonu etkilemeyen dozunda Morris su labirentinde öğrenme ve bellek performansında bozukluğa neden olduğu gösterilmiştir (83). 5-HT_{1B} serotonin reseptörü silinmiş fareler, gizli platformu bulmada daha yüksek bir öğrenme performansı sergilemişlerdir (84). Klorpromazin, tiyridazin ve klozapin 5-HT_{2C} reseptörüne yüksek afinite göstermektedir (85). 5-HT_{2C} reseptör geni mutasyona uğratılmış fareler gizli platform testinde öğrenme fazı sırasında kontrol grubu ile benzer sonuçlar sergilemiş, ancak daha sonra yapılan probe testinde hedef kadranı tercih etme başarıları azalmıştır (86). Skopolaminle veya ön-beyin lezyonları ile oluşturulan Morris su labirenti performans bozukluğu, 5-HT₃ antagonistleri tarafından kısmen düzeltilmektedir

(87,88). Fontana ve ark. tarafından 30 mg/kg ip atropin enjeksiyonu sonucu oluşturulan morris su labirenti performans düşüklüğünü yüksek potensli, hidrofobik bir 5-HT₄ agonisti uygulanması ile düzeltmiştir (89).

Elde ettiğimiz sonuçlara göre prenatal dönemde antipsikotiklere maruz kalma, haloperidol erkek ve dişi, tiyoridazin dişi, sülpirid erkek ve dişi, klorprotiksen erkek ve dişi, klozapin erkek ve dişi, flufenazin dişi, klorpromazin erkek ve dişi gruplarında platforma erişim süresinde uzamaya neden olmuştur. Bu durum, öğrenmenin bozulduğunun bir göstergesidir. Antipsikotikler kolinerjik, adrenerjik, serotonerjik ve dopaminerjik nörotransmitter sistemlere farklı seviyelerde afinite gösterirler (50). Öğrenmelerindeki bozulma miktarı, hangi sistemleri etkiledikleri ve reseptör afinitelerine göre farklılık göstermektedir. Bulduğumuz öğrenme performansındaki bozulma daha önceki yapılan çalışmalarla uyumludur (10,50–52,90). Flufenazin erkek grubunda öğrenme etkilenmemiştir. Tiyoridazin erkek grubunda öğrenmenin ilk üç günde kontrol erkek grubuna göre iyileştiği görülmüştür. Zuo ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada gebe sıçanlara gebeliğin altıncı gününden onsekizinci gününe kadar 200 mg/kg/gün sulpirid ve %0,1 sakarin içme suyu içinde verilmiştir (2). Bizim deneyimizden farklı olarak 2 gün hayvanları alıştırmak için platformsuz havuzda 180 sn/gün yüzdürmüşlerdir (2). Bizim deneyimizde 60 sn olan gizli platform testini 120 sn’de ve gizli platform üzerinde kalma süresini 15 sn’ye karşın 30 sn olarak uygulamışlardır (2). Bizim çalışmamızdan farklı olarak, sulpiridin gizli platform testinde öğrenmeyi ve *probe* testinde de belleği etkilemediğini ileri sürmektedirler (2). Literatür taramasında klorpromazine prenatal maruz kalınmanın uzaysal öğrenme ve bellek üzerine etkisi ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Terry Jr ve ark.nın erişkin erkek sıçanlarda yaptığı bir çalışmada, oral kronik klorpromazin alınmasının öğrenmeyi bozduğu, ancak belleği etkilemediği gösterilmiştir (52). Klozapinin prenatal uygulanmasının uzaysal öğrenme ve bellek üzerine etkisi hakkında da bir literatür çalışmasına rastlanmamıştır. Didriksen ve arkadaşları; erişkin erkek sıçanlar üzerine yaptıkları deneyde oral klozapin uygulanmasının akut dönemde öğrenmeyi bozduğunu, ancak klozapinin öğrenme üzerindeki bu olumsuz etkisine kronik uygulama sırasında tolerans geliştiğini bildirmişlerdir (51). Başka bir çalışmada, erişkin sıçanlara testten 30 dakika önce subkutan haloperidol uygulanmasının, gizli platform testinde kontrol grubuna göre öğrenme performansında geriliğe ve yüzme hızında bozukluğa neden olduğu saptanmıştır (90). Aynı çalışmada klozapin uygulandığında ilk iki gün öğrenme performansında düşüklüğe neden olduğu, ancak son iki günde performansın kontrol grubuyla benzer olduğu belirtilmiştir (90). Haloperidolün prenatal olarak uygulanmasının öğrenme ve bellekte bozukluklara neden olduğu bildirilmiştir. Sprague–Dawley sıçanlara

gebeliğin sekizinci gününden on sekizinci gününe kadar içme suyundan 2 mg/kg/gün dozda haloperidol uygulanmış, doğan yavrular 2 aylık olduklarında öğrenme ve bellek performansları 8 kollu radial labirent testi incelenmiş ve bozulduğu görülmüştür (50). Erişkin kobaylara 6 hafta süreyle 1 veya 3 mg/kg haloperidol uygulanarak yapılan bir çalışmada, hipokampusun CA₁ bölgesindeki ortalama nöron yoğunluğu ve ortalama nükleus yüksekliğinde anlamlı bir fark gösterilmiştir (61). 2002 yılında yapılan bir çalışmada 3 ve 18 aylık erişkin erkek Sprague Dawley sıçanlara 75 gün boyunca içme suyundan haloperidol 0,5 mg/kg/gün ve klozapin 12,2 mg/kg/gün dozunda uygulanmıştır (50). Çalışmada, haloperidol ve klozapin öğrenmede bozukluğa neden olmuş ve yaşlı hayvanlar genç hayvanlara göre daha geç öğrenmişlerdir (50). Çalışmada, retansiyonun en çok klozapin tarafından bozulduğu gösterilmiştir (50). Flufenazin, tioridazin ve klorprotiksenin prenatal uygulanmasının uzaysal öğrenme ve bellek üzerine etkisi hakkında da bir literatür çalışmasına rastlanmamıştır.

Haloperidol, nörotransmitter reseptörlerine ek olarak mitokondriyal elektron transportunu ve protein sentezini etkiler ve MPTP, MPP⁺ nörotoksinlerine benzer toksik özelliği olan oksidatif metabolitler oluşumuna neden olur (91,92). Haloperidol, striatum ve hipokampusta kolinasetiltransferaz enzim aktivitesini azaltır (91). Kolinasetiltransferaz enzimi asetilkolin sentezlenmesinde görevlidir. Asetilkolin ve serotonin dikkat ve bilişsel işlevlerde rol oynamaktadır (93).

İngiltere'de insanlarda yapılan bir çalışmada, şizofrenik hastaların prenatal olarak atipik antipsikotik klozapine maruz kalmalarının, doğum ağırlığında artışa neden olduğu gösterilmiştir; ancak yapılan hayvan deneylerinde antipsikotiklere prenatal maruz kalan sıçanlarda doğum ağırlığının düşük olduğu saptanmıştır (2,6,50).

Platforma erişilene kadar yüzülen toplam uzaklık tüm gruplarda kontrol gruplarına göre artış göstermiştir. Bu sonuç, hayvanların platformun yerini daha fazla arama ihtiyacı duyduklarının bir göstergesidir.

Öğrenme ve bellek parametreleri olarak ele aldığımız ölçümlerin, sıçanların havuzdaki yüzme hızlarından etkilenme olasılığı vardır. Bu nedenle gruplar arasındaki farkların öğrenmedeki farklılardan mı, yoksa yüzme hızı farkından mı kaynaklandığını belirlemek amacıyla yüzme hızı bakımından grupları karşılaştırdık. Haloperidol dişi, tioridazin erkek ve dişi grupları, sülpirid dişi, klorprotiksen erkek ve klorpromazin erkek ve dişi gruplarında kontrol grubuna göre yüzme hızı artışı saptanmıştır. Yüzme hızları değerlendirildiğinde, planladığımız dozda prenatal olarak antipsikotiklere maruz kalınmanın lokomotor sistem anormalliğine neden olmadığını söyleyebiliriz.

Thigmotaxis; havuzun duvarına 10 cm mesafedeki alanda hayvanın yüzdüğü süreyi gösteren bir parametredir. Deney sırasında hayvanların, havuzun ortasına doğru yerleştirilmiş çıkış yeri olan gizli platformu bulması ve üzerine çıkmayı öğrenmesi istenir. Sıçanların çıkış yolunu öğrendikten sonra, havuza bırakıldıklarında, platforma ulaşmak için havuzun ortasına doğru yönelmeleri beklenmektedir. Ancak, bulunduğu durumu kavrayamayan hayvanlar havuzun içinde amaçsız olarak dolaşabilirler. *Thigmotaxis* parametresi bize hayvanın istenilen görevi ne kadar öğrendiğini ve içinde bulunduğu durumun ne kadar farkında olduğunu göstermektedir. Bu bakımdan *thigmotaxis*'in artması, öğrenmenin bozulduğu ve hayvanın içinde bulunduğu durumu kavrayamadığı yönünde değerlendirilebilir. Deneyin ilk iki günü tiyoridazin erkek grubunun *thigmotaxis* değeri ve deneyin ilk günü flufenazin erkek grubunun *thigmotaxis* değeri kontrol erkek grubuna göre daha düşüktü, fakat sonraki günlerde istatistiksel anlamlı fark sergilemediler. Diğer grupların *thigmotaxis* değerleri aynı cinsiyetin kontrol grubuna göre daha fazlaydı. Bu durum hayvanın içinde bulunduğu problemi kavrayamadığını göstermektedir. Yüksek *thigmotaxis* değeri, ajanların hipokampustaki reseptörleri etkilemesinden kaynaklanabileceği gibi ortamdaki ışığın aşırı loş veya parlak olması, ipuçlarının görünürlüğü, ani gürültü, stres, sensorimotor problemler, hayvanın çevresel uyaranlara ilgi duymaması gibi nedenlerden de kaynaklanabilir. Altıncı gün yapılan *probe* testinde *thigmotaxis* değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı bir fark sergilemedi (Şekil 15).

Çalışmada 5 gün süre ile gizli platform testi için yüzdürülen sıçanlar, altıncı günde havuzun içerisindeki platform dışarı çıkartılarak *probe* testi için yüzdürüldü. Gizli platform testi ile öğrenmenin, *probe* testi ile belleğin test edilmesi amaçlanmıştır. Platformsuz yüzdürmede, hayvanın hedef kadranda geçirdiği süre, belleğin ne derece oluştuğunun değerlendirilmesi için kullanılan bir parametredir. Altıncı günde yapılan *probe* testinde benzer cinsiyetteki kontrol grubuna göre hedef kadranda geçirilen süre değerleri istatistiksel anlamlı fark değildi (Şekil 10).

Bir başka bellek parametresi havuza konulan sıçanın hedef kadrana ilk ulaşma süresi idi. Hedef kadrana ilk ulaşma süresileri arasında istatistiksel anlamlı bir fark sergilemediler (Şekil 11).

İncelenen parametrelerden birisi de platform alanına ilk ulaşma süresiydi. Platform alanına ilk ulaşma süresi haloperidol, tiyoridazin, sülpirid, klorprotiksen, klozapin, flufenazin, klorpromazin ilaç gruplarında kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlı fark göstermedi (Şekil 12).

Ölçümünü yaptığımız bir başka önemli parametre de platformun olması gereken yere olan ortalama uzaklığı (Şekil 13). Bellek oluşumunu sağlamış olan hayvanların platformun bulunduğu yeri hatırlayarak çoğunlukla o bölgeye yakın yüzmeleri beklenmektedir. Diğer yandan platformun yeri ile ilgili bellek oluşturamayan hayvanların yüzmeleri sırasında platformun bulunduğu yere olan ortalama uzaklıklarının daha fazla olması beklenmektedir. Altıncı günde yapılan *probe* testinde platform alanına ortalama uzaklık değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu (Şekil 13).

Altıncı günde yapılan *probe* testinde ortalama yüzme hızı değerleri haloperidol, sülpirid, klorprotiksen, klozapin, flufenazin, klorpromazin erkek ve dişi, tiyoridazin dişi ilaç gruplarında kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlı fark göstermedi (Şekil 14). Tiyoridazin erkek grubunda yüzme hızı kontrol erkek grubuna göre istatistiksel anlamlı derecede daha fazlaydı ($p<0,05$).

SONUÇLAR

Sıçanlarda yapılan bu çalışmada prenatal dönemde antipsikotiklere maruz kalmanın haloperidol, sülpirid, klorprotiksen, klozapin, klorpromazin erkek ve dişi; tiyoridazin ve flufenazin dişi gruplarında öğrenmeyi bozduğu saptanmıştır.

Haloperidol tiyoridazin, sülpirid, klorprotiksen, klorpromazin, flufenazin erkek ve dişi gruplarında ve klozapin dişi gruplarında *thigmotaxis* değerleri aynı cinsiyetin kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur. Bu durum, hayvanın içinde bulunduğu problemi kavrayamadığına işaret etmektedir. Bunun nedeni ileride yapılacak çalışmalarda araştırılması gereken bir konudur.

Elde ettiğimiz sonuçlara göre, prenatal dönemde antipsikotiklere maruz kalma, erişkin çağıdaki öğrenme ve bellek fonksiyonlarını spesifik olarak etkilememektedir. Değerlendirilen parametrelerde öğrenmenin bozulması şeklinde yorumlanabilecek değişikliklerin, *thigmotaxis* parametresindeki artışlarla paralellik gösterdiği göz önüne alınırsa, prenatal maruziyetin *thigmotaxis* artışına neden olduğu ve öğrenme performanslarındaki bozukluğun bu duruma sekonder geliştiği sonucuna varılabilir.

ÖZET

Bu çalışmada, farklı sınıflardan yedi antipsikotik ajana prenatal dönemde maruz bırakılan yavru sıçanların, erişkin döneme ulaştıklarında öğrenme ve bellek yetenekleri üzerine bu ajanların etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmada kullanılacak yedi ayrı antipsikotik ilaç ve bir kontrol grubu için, sekiz ayrı gebe sıçan grubu oluşturuldu. Gebe sıçanlara oral gavaj ile; 1) haloperidol 2 mg/kg, 2) tiyoridazin 100 mg/kg, 3) sülpirid 200 mg/kg, 4) klorprotiksen 20 mg/kg, 5) klozapin 40 mg/kg, 6) flufenazin 10 mg/kg, 7) klorpromazin 20 mg/kg dozunda gebelik süresince verildi. Kontrol grubundaki 4 gebe sıçana sadece çeşme suyundan oluşan gastrik gavaj verildi. Yavrular 2 aylık olduklarında her bir gruptan 10 dişi ve 10 erkek sıçan seçilerek deneyde kullanılmak üzere gruplandırıldılar. 7 farklı ilaç için erkek ve dişi grubu ve kontrol erkek ve dişi ile beraber toplam 16 grup oluşturuldu. Morris su labirenti düzeneğinde gizli platform testinde öğrenme test edildi. Altıncı günde platform havuzdan çıkartılarak bellek test edildi. Haloperidol, sülpirid, klorprotiksen, klozapin, klorpromazin erkek ve dişi grupları ile flufenazin ve tiyoridazin dişi gruplarında öğrenmenin bozulduğu saptanmıştır. Haloperidol tiyoridazin, sülpirid, klorprotiksen, klorpromazin, flufenazin erkek ve dişi gruplarında ve klozapin dişi gruplarında *thigmotaxis* değerleri aynı cinsiyetin kontrol grubuna göre daha fazla bulundu. Elde edilen sonuçlar prenatal dönemde antipsikotiklere maruz kalmanın, erişkin dönemde öğrenme ve bellek fonksiyonlarını spesifik olarak etkilemekten ziyade, hayvanın içinde bulunduğu problemi kavramasında bir bozukluğa yol açtığını ve öğrenme parametrelerindeki bozulmanın bu sebepten geliştiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: öğrenme, bellek, antipsikotik, sıçan, morris su labirenti

EFFECT OF INTRAUTERINE ANTIPSYCHOTIC DRUG EXPOSURE ON LEARNING AND MEMORY IN ADULT RATS

SUMMARY

In this study, it was aimed to investigate the effects of prenatal exposure to antipsychotic agents from seven different classes on learning and memory in adulthood. Eight groups of pregnant rats were comprised of seven antipsychotic drugs groups and a control group. These drugs were administered to pregnant rats during pregnancy by oral gavage; 1) haloperidol 2 mg/kg, 2) thioridazine 100 mg/kg, 3) sulpiride 200 mg/kg, 4) chlorprotixene 20 mg/kg, 5) clozapine 40 mg/kg, 6) fluphenazine 10 mg/kg, 7) chlorpromazine 20 mg/kg. Control group pregnant rats received only tap water by gavage. When the animals were 2 months old, 10 female and 10 male rats from each group were selected and regrouped for the experiments. All these groups were divided to male and female groups, and totally 16 groups were comprised. Learning was tested by hidden platform task on Morris water maze. On the sixth day, platform was removed from the pool and memory was tested. It was found that learning was impaired in male and female groups of haloperidol, sulpiride, chlorprotixene, clozapine, and chlorpromazine, and in female groups of fluphenazine and thioridazine. In male and female groups of haloperidol, thioridazine, sulpiride, chlorprotixene, chlorpromazine, and fluphenazine, and in female group of clozapine, *thigmotaxis* values were higher than those in the corresponding control groups with same gender. These results show that prenatal exposure to antipsychotics causes an impairment in realization of the problem that the rat encountered rather than affecting learning and memory functions specifically in adulthood, and that this may be the reason of deterioration in the learning parameters.

Key words: learning, memory, antipsychotic, rat, morris water maze

KAYNAKLAR

1. Miller LJ. Sexuality, reproduction, and family planning in women with schizophrenia. *Schizophr Bull* 1997;23(4): 623–35.
2. Zuo J, Liu Z, Ouyang X, Liu H, Hao Y, Xu L, et al. Distinct neurobehavioral consequences of prenatal exposure to sulpiride (SUL) and risperidone (RIS) in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32(2):387–97.
3. Özsan HH, Tuğcu H. Şizofrenik hastalarda intihar olasılığının çeşitli faktörlere göre incelenmesi. *Kriz* 1998;6(1):33–9.
4. Gattaz WF, Busatto G (Eds). *Advances in schizophrenia research 2009*. New York: Springer, 2010:389–92.
5. Stein DJ, Kupfer DJ, Schatzberg AF. *The american psychiatric publishing textbook of mood disorders*. 1st ed. Virginia: American Psychiatric Publishing; 2006:291–5.
6. Newham JJ, Thomas SH, MacRitchie K, McElhatton PR, McAllister–Williams RH. Birth weight of infants after maternal exposure to typical and atypical antipsychotics: prospective comparison study. *Br J Psychiatry* 2008;192(5):333–7.
7. Sweatt JD (Ed) Chapter 1 introduction the basics of psychological learning and memory theory In: Sweatt JD (Ed). *Mechanisms of memory*. 2nd ed. China: Academic Press; 2010. p.3–23.
8. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. *Principles of neural science*. 4th ed. New York: Mc Graw Hill, 2000:1028–42.
9. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*. 11th ed. Pennsylvania: Elsevier inc, 2006: 723–5.

10. D'Hooge R, De Deyn PP. Applications of the morris water maze in the study of learning and memory. *Brain Res Rev* 2001;36(1):60–90.
11. Morris RGM. Learning and motivation, spatial localization does not require the presence of local cues. *Learn Motiv* 1981;12(2):239–60.
12. Morris R. Developments of a water–maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J Neurosci Methods* 1984;11(1):47–60.
13. Jacobs GH, Fenwick JA, Williams GA. Cone–based vision of rats for ultraviolet and visible lights. *J Exp Biol* 2001;204(14):2439–46.
14. Ilija M, Jeffery G. Retinal cell addition and rod production depend on early stages of ocular melanin synthesis. *J Comp Neurol* 2000;420(4):437–44.
15. Gresack JE, Frick KM. Male mice exhibit better spatial working and reference memory than females in a water–escape radial arm maze task. *Brain Res* 2003;982(1):98–107.
16. Rodríguez CA, Torres A, Mackintosh NJ, Chamizo VD. Sex differences in the strategies used by rats to solve a navigation task. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 2010;36(3):395–401.
17. Bucci DJ, Chiba AA, Gallagher M. Spatial learning in male and female Long–Evans rats. *Behav Neurosci* 1995;109(1):180–3.
18. Vorhees CV, Williams MT. Morris Water Maze: Procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nat Protoc* 2006;1(2):848–58.
19. Whishaw IQ, Tomie J. Of mice and mazes: similarities between mice and rats on dry land but not water mazes. *Physiol Behav* 1996;60(5):1191–7.
20. Lipp HP, Wolfer DP. Genetically modified mice and cognition. *Curr Opin Neurobiol* 1998;8(2):272–80.
21. Gallagher M, Burwell R, Burchinal M. Severity of spatial learning impairment in aging: development of a learning index for performance in the morris water maze. *Behav Neurosci*. 1993;107(4):618–26.
22. Conn MP (Ed). *Handbook of models for human aging*. United States of America: Elsevier Inc, 2006:379–455.
23. Lindner MD. Reliability, distribution, and validity of age–related cognitive deficits in the morris water maze. *Neurobiol Learn Mem* 1997;68(3):203–20.

24. Adams MM, Shi L, Linville MC, Forbes ME, Long AB, Bennett C, et al. Caloric restriction and age affect synaptic proteins in hippocampal CA3 and spatial learning ability. *Exp Neurol* 2008;211(1):141–9.
25. Okaichi Y, Ishikura Y, Akimoto K, Kawashima H, Toyoda-Ono Y, Kiso Y, et al. Arachidonic acid improves aged rats' spatial cognition. *Physiol Behav* 2005;84(4):617–23.
26. Pitsikas N, Carli M, Fidecka S, Algeri S. Effect of life-long hypocaloric diet on age-related changes in motor and cognitive behavior in a rat population. *Neurobiol Aging* 1990;11(4):417–23.
27. Means LW, Higgins JL, Fernandez TJ. Mid-life onset of dietary restriction extends life and prolongs cognitive functioning. *Physiol Behav* 1993;54(3):503–8.
28. Haque AM, Hashimoto M, Katakura M, Tanabe Y, Hara Y, Shido O. Long-term administration of green tea catechins improves spatial cognition learning ability in rats. *J Nutr* 2006;136(4):1043–7.
29. Joseph JA, Shukitt-Hale B, Denisova NA, Bielinski D, Martin A, McEwen JJ, et al. Reversals of age-related declines in neuronal signal transduction, cognitive, and motor behavioral deficits with blueberry, spinach, or strawberry dietary supplementation. *J Neurosci* 1999;19(18): 8114–21.
30. Kavraal S, Oncu SK, Bitiktas S, Artis AS, Dolu N, Gunes T, et al. Maternal intake of omega-3 essential fatty acids improves long term potentiation in the dentate gyrus and Morris water maze performance in rats. *Brain Res* 2012;1482(6):32–9.
31. Nakashima Y, Yuasa S, Hukamizu Y, Okuyama H, Ohhara T, Kameyama T, et al. Effect of a high linoleate and a high dinolenate diet on general behavior and drug sensitivity in mice. *J Lipid Res* 1993;34(2):239–47.
32. Hölscher C. Stress impairs performance in spatial water maze learning tasks. *Behav Brain Res* 1999;100(1–2):225–35.
33. Terry AV Jr. Spatial Navigation (Water Maze) Tasks. In: Buccafusco JJ (Ed). *Methods of behavior analysis in neuroscience*. 2nd ed. Florida: CRC Press; 2009. p.267–80.
34. Abdel-Hamid HA, Abdel-Rahman MS, Abdel-Rahman SA. Teratogenic effect of diphenylhydantoin and/or fluphenazine in mice. *J Appl Toxicol* 1996;16(3):221–5.
35. Kayaalp O (Ed). *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji*. 12. Baskı. Ankara: Pelikan Kitabevi, 2009:137–9.

36. Lankford KL, Demello FG, Klein WL. D1-type dopamine receptors inhibit growth cone motility in cultured retina neurons: evidence that neurotransmitters act as morphogenic growth regulators in the developing central nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85(8):2839–43.
37. Irwin R, Ripper J. *Intensive care medicine*. 6th ed. Pennsylvania: Lippincott Williams & Wilkins, 2008:1523–6.
38. Mathalone MBR. Eye and skin changes in psychiatric patients treated with chlorpromazine. *Br J Ophthalmol* 1967;51(2):86–93.
39. Pagliaro LA, Pagliaro AM. *Psychologists' psychotropic drug reference*. Pennsylvania: Taylor & Francis, 1999:115–6.
40. Iqbal MM, Aneja A, Rahman A, Megna J, Freemont W, Shiplo M, et al. The potential risks of commonly prescribed antipsychotics. *Psychiatry (Edgmont)* 2005;2(8):36–44.
41. Frank J (Ed). *Lexicon of psychiatry, neurology and the neurosciences*. 2nd ed. Pennsylvania: William & Wilkins, 2000:438–9.
42. Lewin ED, Gunne L. Chronic Neuroleptic effects on spatial reversal learning in monkeys. *Psychopharmacology* 1989;97(4):496–500.
43. Moran-Gates T, Gan L, Park YS, Zhang K, Baldessarini RJ, Tarazi FI. Repeated antipsychotic drug exposure in developing rats: dopamine receptor effects. *Synapse* 2006;59(2):92–100.
44. Songar A, Balcıoğlu İ, Kocabaşoğlu N. Psikotik ilaçlar laktasyon ve gebelik. *Perinatoloji Dergisi* 1993;1(3):178–81.
45. Gentile S. Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review. *Schizophr Bull* 2010;36(3):518–44.
46. Salzman C(Ed). *Clinical pediatric psychopharmacology*. 4th ed. Pennsylvania: Lippincott Williams & Wilkins, 2005:147–8.
47. Boxtel V, Santoso B, Edwards R(Eds.). *Drug Benefits and Risks: International Textbook of Clinical Pharmacology*. Amsterdam: IOS Press; 2008:350–1.
48. Levin ED. Chronic haloperidol administration does not block acute nicotine-induced improvements in radial-arm maze performance in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1997;58(4):899–902.
49. Singh S, Padmanabhan R. Effect on chlorpromazine on skeletogenesis. *Acta orthop Scand* 1979;50(2):159–151.

50. Rosengarten H, Quartermain D. Effect of prenatal administration of haloperidol, risperidone, quetiapine and olanzapine on spatial learning and retention in adult rats. *Pharmacol Biochem and Behav* 2002;72(3):575–9.
51. Didriksen M, Kreilgaard M, Arnt J. Sertindole, in contrast to clozapine and olanzapine, does not disrupt water maze performance after acute or chronic treatment. *Eur J Pharmacol* 2006;542(1–3):108–15.
52. Terry AV Jr, Warner SE, Vandenhuerk L, Pillai A, Mahadik SP, Zhang, et al. Negative effects of chronic oral chlorpromazine and olanzapine treatment on the performance of tasks designed to assess spatial learning and working memory in rats. *Neuroscience* 2008;156(4):1005–16.
53. Ortega–Alvaro A, Rahola J, Gibert–Rahola J. Influence of chronic treatment with olanzapine, clozapine and scopolamine on performance of a learned 8–arm radial maze task in rats. *Progr Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatr* 2006;30(1):104–11.
54. Guze BH, Guze PA. Psychotropic medication use during pregnancy [clinical review]. *West J Med* 1989;151(3):296–8.
55. Nielsen J, Friedrich U, Tsuboi T. Chromosome abnormalities in patients treated with chlorpromazine, perphenazine, and lysergide. *Br Med J.* 1969;3(5671):634–6.
56. Ward RK, Zamorski MA. Benefits and risks of psychiatric medications during pregnancy. *Am Fam Physician* 2002;66(4):629–36.
57. Hollinger MA (Ed). *Introduction to pharmacology*. 2nd ed. Cornwall: Taylor & Francis, 2003:39–40.
58. Potts MA. The concentration of phenothiazines in the eye of experimental animals. *Invest. Ophthalmol Vis Sci* 1962;1(4):522–30.
59. Morris RG, Garrud P, Rawlins JN, O'Keefe J. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* 1982;297(5868):681–3.
60. Moser E, Moser MB, Andersen P. Spatial learning impairment parallels the magnitude of dorsal hippocampal lesions, but is hardly present following ventral lesions. *J Neurosci* 1993;13(9):3916–25.
61. Unal B, Özbek ME, Aydın MD, Aydın N, Bulucu Z, Vuraler Ö, et al. Effect of haloperidol on the numeric density of neurons and nuclear height in the rat hippocampus: A stereological and histopathological study. *Neurosci Res Commun* 2004;34(1):1–9.

62. Prince JA, Yassin MS, Orelund L. Neuroleptic-induced mitochondrial enzyme alterations in the rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;280(1):261–7.
63. Shirazi-Southall S, Rodriguez DE, Nomikos GG. Effects of typical and atypical antipsychotics and receptor selective compounds on acetylcholine efflux in the hippocampus of the rat. *Neuropsychopharmacology* 2002;26(5):583–94.
64. Schulz SB, Heidmann KE, Mike A, Kluft ZJ, Heinemann U, Gerevich Z. First and second generation antipsychotics influence hippocampal gamma oscillations by interactions with 5-HT₃ and D₃ receptors. *Br J Pharmacol* 2012;167(7):1480–91.
65. Shin CJ, Kim YS, Park JB, Juhn YS. Changes in G protein levels in the hippocampus and the striatum of rat brain after chronic treatment with haloperidol and sulpiride. *Neuropharmacology* 1995;34(10):1335–8.
66. Gasbarri A, Sulli A, Innocenzi R, Pacitti C, Brioni JD. Spatial memory impairment induced by lesion of the mesohippocampal dopaminergic system in the rat. *Neuroscience* 1996;74(4):1037–44.
67. Poucet B, Save E, Lenck-Santini PP. Sensory and memory properties of hippocampal place cells. *Rev Neurosci* 2000;11(2–3):95–111.
68. Blum KI, Abbott LF. A model of spatial map formation in the hippocampus of the rat. *Neural Comput* 1996;8(1):85–93.
69. Lee I, Yoganarasimha D, Rao G, Knierim JJ. Comparison of population coherence of place cells in hippocampal subfields CA1 and CA3. *Nature* 2004;430(6998):456–9.
70. Riedel G, Micheau J, Lam AG, Roloff EL, Martin SJ, Bridge H, et al. Reversible neural inactivation reveals hippocampal participation in several memory processes. *Nat Neurosci* 1999;2(10):898–905.
71. Barker GR, Warburton EC. When is the hippocampus involved in recognition memory? *J Neurosci* 2011;31(29):10721–31.
72. Knowlton BJ, Fanselow MS. The hippocampus, consolidation and on-line memory. *Curr Opin Neurobiol* 1998;8(2):293–6.
73. Klinker F, Hasan K, Paulus W, Nitsche MA, Liebetanz D. Pharmacological blockade and genetic absence of the dopamine D₂ receptor specifically modulate voluntary locomotor activity in mice. *Behav Brain Res* 2013;242(16):117–24.
74. Biggan SL, Ingles JL, Beninger RJ. Scopolamine differentially affects memory of 8- and 16-month-old rats in the double Y-maze. *Neurobiol Aging* 1996;17(1):25–30.

75. Wirsching BA, Beninger RJ, Jhamandas K, Boegman RJ, El-Defrawy SR. Differential effects of scopolamine on working and reference memory of rats in the radial maze. *Pharmacol Biochem Behav* 1984;20(5):659–62.
76. Haley GE, Kroenke C, Schwartz D, Kohama SG, Urbanski HF, Raber J. Hippocampal M1 receptor function associated with spatial learning and memory in aged female rhesus macaques. *Age (Dordr)* 2011;33(3): 309–20.
77. Smith DR, Striplin CD, Geller AM, Mailman RB, Drago J, Lawler CP, et al. Behavioural assessment of mice lacking D_{1A} dopamine receptors. *Neuroscience* 1998;86(1):135–46.
78. El-Ghundi M, Fletcher PJ, Drago J, Sibley DR, O'Dowd BF, George SR. Spatial learning deficit in dopamine D(1) receptor knockout mice. *Eur J Pharmacol* 1999;383(2):95–106.
79. Hersi AI, Rowe W, Gaudreau P, Quirion R. Dopamine D1 receptor ligands modulate cognitive performance and hippocampal acetylcholine release in memory-impaired aged rats. *Neuroscience* 1995;69(4):1067–74.
80. Ploeger GE, Spruijt BM, Cools AR. Spatial localization in the Morris water maze in rats: acquisition is affected by intra-accumbens injections of the dopaminergic antagonist haloperidol. *Behav Neurosci* 1994;108(5):927–34.
81. Meltzer HY. The role of serotonin in antipsychotic drug action. *Neuropsychopharmacology* 1999;21(2):106–15.
82. Harder JA, Kelly ME, Cheng CH, Costall B. Combined pCPA and muscarinic antagonist treatment produces a deficit in rat water maze acquisition. *Pharmacol Biochem Behav* 1996;55(1):61–65.
83. Carli M, Samanin R. 8-Hydroxy-2-(Di-N-Propylamino)tetralin impairs spatial learning in a water maze: role of postsynaptic 5-HT_{1A} receptors. *Br J Pharmacol* 1992;105(3):720–6.
84. Malleret G, Hen R, Guillou JL, Segu L, Buhot MC. 5-HT_{1B} receptor knock-out mice exhibit increased exploratory activity and enhanced spatial memory performance in the Morris water maze. *J Neurosci* 1999;19(14):6157–68.
85. Tamminga CA (Ed), Oldham JM, Riba MB. *Schizophrenia in a molecular age*. Washington; American Psychiatric Press, 1999;157–58.

86. Tecott LH, Logue SF, Wehner JM, Kauer JA. Perturbed dentate gyrus function in serotonin 5-HT_{2C} receptor mutant mice. *Proc Natl Acad Sci* 1998;95(25): 15026–31.
87. Pitsikas N, Borsini F. Different effects of tropisetron and ondansetron in learning and memory paradigms. *Pharmacol Biochem Behav* 1997;56(4):571–6.
88. Hodges H, Sowinski P, Sinden JD, Netto CA, Fletcher A. The selective 5-HT₃ receptor antagonist, WAY100289, enhances spatial memory in rats with ibotenate lesions of the forebrain cholinergic projection system. *Psychopharmacology (Berl)* 1995;117(3):318–32.
89. Fontana DJ, Daniels SE, Wong EH, Clark RD, Eglen RM. The effects of novel, selective 5-Hydroxytryptamine (5-HT)₄ receptor ligands in rat spatial navigation. *Neuropharmacology* 1997;36(4–5):689–96.
90. Skarsfeldt T. Differential effect of antipsychotics on place navigation of rats in the morris water maze. a comparative study between novel and reference antipsychotics. *Psychopharmacology (Berl)* 1996;124(1–2):126–33.
91. Terry AV Jr, Hill WD, Parikh V, Waller JL, Evans DR, Mahadik SP. Differential effects of haloperidol, risperidone, and clozapine exposure on cholinergic markers and spatial learning performance in rats. *Neuropsychopharmacology* 2003;28(2):300–9.
92. Barrientos A, Marín C, Miró O, Casademont J, Gómez M, Nunes V, et al. Biochemical and molecular effects of chronic haloperidol administration on brain and muscle mitochondria of rats. *J Neurosci Res* 1998;53(4):475–81.
93. Stancampiano R, Cocco S, Cugusi C, Sarais L, Fadda F. Serotonin and acetylcholine release response in the rat hippocampus during a spatial memory task. *Neuroscience* 1999;89(4):1135–43.

RESİMLEMELER LİSTESİ

TABLolar

Tablo 1. Nöroleptik ajanların antipsikotik etki oluşturacak dozda uygulandıklarındaki göreceli nöroreseptör afinite tablosu.....13

ŞEKİLLER

Şekil 1. İnsan belleğinin saklanan bilginin türüne göre sınıflandırılması ve ilgili beyin alanları.....1

Şekil 2. 5 günlük yüzdürme eğitimi sonrası kontrol erkek ve dişi gruplarının karşılaştırmalı gizli platform testi grafikleri: (a) platforma erişim süresi, (b) platforma ortalama uzaklık, (c) platforma erişene kadar yüzülen uzaklık, (d) ortalama yüzme hızları, (e) *thigmotaxis*.....26

Şekil 3. 5 günlük yüzdürme eğitimi sonrası haloperidol erkek ve haloperidol dişi gruplarının, kontrol erkek ve kontrol dişi grupları ile karşılaştırmalı gizli platform testi grafikleri: (a) platforma erişim süresi, (b) platforma ortalama uzaklık, (c) platforma erişene kadar yüzülen uzaklık, (d) ortalama yüzme hızları, (e) *thigmotaxis*.....29

Şekil 4. 5 günlük yüzdürme eğitimi sonrası tiyridazin erkek ve tiyridazin dişi gruplarının, kontrol erkek ve kontrol dişi grupları ile karşılaştırmalı gizli platform testi grafikleri: (a) platforma erişim süresi, (b) platforma ortalama uzaklık, (c) platforma erişene kadar yüzülen uzaklık, (d) ortalama yüzme hızları, (e) *thigmotaxis*.....31

Şekil 5. 5 günlük yüzdürme eğitimi sonrası sülpirid erkek ve sülpirid dişi gruplarının, kontrol erkek ve kontrol dişi grupları ile karşılaştırmalı gizli platform testi grafikleri: (a) platforma erişim süresi, (b) platforma ortalama uzaklık, (c) platforma erişene kadar yüzülen uzaklık, (d) ortalama yüzme hızları, (e) <i>thigmotaxis</i>	35
Şekil 6. 5 günlük yüzdürme eğitimi sonrası klorprotiksen erkek ve klorprotiksen dişi gruplarının, kontrol erkek ve kontrol dişi grupları ile karşılaştırmalı gizli platform testi grafikleri: (a) platforma erişim süresi, (b) platforma ortalama uzaklık, (c) platforma erişene kadar yüzülen uzaklık, (d) ortalama yüzme hızları, (e) <i>thigmotaxis</i>	38
Şekil 7. 5 günlük yüzdürme eğitimi sonrası klozapin erkek ve klozapin dişi gruplarının, kontrol erkek ve kontrol dişi grupları ile karşılaştırmalı gizli platform testi grafikler: (a) platforma erişim süresi, (b) platforma ortalama uzaklık, (c) platforma erişene kadar yüzülen uzaklık, (d) ortalama yüzme hızları, (e) <i>thigmotaxis</i>	41
Şekil 8. 5 günlük yüzdürme eğitimi sonrası flufenazin erkek ve flufenazin dişi gruplarının, kontrol erkek ve kontrol dişi grupları ile karşılaştırmalı gizli platform testi grafikleri: (a) platforma erişim süresi, (b) platforma ortalama uzaklık, (c) platforma erişene kadar yüzülen uzaklık, (d) ortalama yüzme hızları, (e) <i>thigmotaxis</i>	44
Şekil 9. 5 günlük yüzdürme eğitimi sonrası klorpromazin erkek ve klorpromazin dişi gruplarının, kontrol erkek ve kontrol dişi grupları ile karşılaştırmalı gizli platform testi grafikleri: (a) platforma erişim süresi, (b) platforma ortalama uzaklık, (c) platforma erişene kadar yüzülen uzaklık, (d) ortalama yüzme hızları, (e) <i>thigmotaxis</i>	47
Şekil 10. <i>Probe</i> testinde (6. gün) hedef kadranda geçirilen süre.....	49
Şekil 11. <i>Probe</i> testinde (6. gün) hedef kadrana ilk ulaşma süresi.....	50
Şekil 12. <i>Probe</i> testinde (6. gün) platformun olması gereken yere ilk ulaşma süresi.....	51
Şekil 13. <i>Probe</i> testinde (6. gün) sıçanların platformun olması gereken yere ortalama uzaklıkları.....	52

Şekil 14. <i>Probe</i> testinde (6. gün) yüzme hızı.....	53
Şekil 15. <i>Probe</i> testinde (6. gün) <i>thigmotaxis</i> süreleri.....	54
Şekil 16. <i>Probe</i> testinde (6. gün) erkek sıçanların kadranlarda geçirdikleri süre.....	55
Şekil 17. <i>Probe</i> testinde (6. gün) dişi sıçanların kadranlarda geçirdikleri süre.....	56

ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Çorum’da doğdum. İlkokul eğitimimi Özel Dost Kolejinde, orta ve lise eğitimimi Özel Boğaziçi Lisesi’nde, lisans eğitimimi İstanbul Üniversitesi, Veteriner Hekimlik Fakültesinde tamamladım. 2008 yılında Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalı Toksikoloji dalında doktora programına başladım. Trakya Üniversitesi’nin düzenlediği 13 Aralık – 17 Aralık 2012 Deney Hayvanları Kullanımı Sertifikası Programlarında 24 Mayıs 2008, 17 Aralık 2012 tarihleri arasında 9 kursta eğitici olarak görev aldım.

2006 yılında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Biriminde Veteriner Hekim olarak çalışmaya başladım ve aynı yerde çalışmaya devam etmekteyim.

EKLER

T.C.

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ



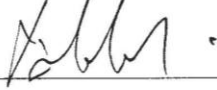

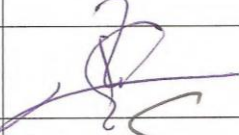
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARLARI

Oturum Sayısı: 01

Karar Tarihi: 05.01.2011

KARAR NO: 2011.01.03

Yürütücülüğünü Tıp Fakültesi öğretim üyesi Prof. Dr. Hakan Karadağ'ın yaptığı Çağatay Oltulu'un Doktora tezi olarak planlanan TÜHDYEK-2011/03 protokol nolu "Antipsikotik İlaçlara İntrauterin Dönemde Maruz Kalmanın Erişkin Sıçanlarda Öğrenme Ve Bellek Üzerine Etkisi" başlıklı çalışma hakkında görüşüldü; araştırmanın amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler dikkate alınarak incelenmesi sonucunda: Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına yapılabileceğine mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Ünvanı/Adı/Soyadı	Araştırma ile İlişki	Toplantı Katılımı	İmza
Doç.Dr. Burhan AKSU Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç. Dr. Hayati ARDA Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Vet.Hek. Ziya ÇUKUR Veteriner Hekim	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Hüseyin KOÇ Sivil Toplum Örgütü Üyesi Sivi Üye	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
İlyas ÖZMEN Sivil Üye	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. Beytullah ÖZKAN Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Doç.Dr. S. Arzu VARDAR Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Doç. Dr. Nilda TURGUT Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. Ruşen COŞAR-ALAŞ Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. Y. Atakan SEZER Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	