

T.C.
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

**ANTİDEPRESANLARIN VE SİLDENAFİL SİTRATIN ÖĞRENME
VE BELLEK ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN SIÇANDA PASİF
SAKINMA YÖNTEMİYLE ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Evren ŞAVLI

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. Süleyman ÇELİK

Samsun/2009

TEŞEKKÜR VE DESTEKLEYEN KURULUŞ

Uzmanlık eğitimim ve tez çalıŐmalarım boyunca yardımlarımı esirgemeyen tez yöneticim sayın hocam Prof.Dr.Süleyman elik'e, ilgi ve desteğini esirgemeyen sayın hocam Prof.Dr.Yüksel Kesim'e, bilgi ve deneyimi ile bana her zaman yol gösteren sayın hocam Yrd.Doç.Dr.Mehmet Kurt'a, verilerin istatistiksel değerlendirmesinde yardım ve desteğinden dolayı Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın hocam Doç.Dr.Tevfik Sünter'e ve Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalındaki araştırma görevlisi arkadaşlarıma, sınırsız desteklerini her zaman yanımda hissettiğim ve bugünlere ulaşmamda büyük sevgi ve özverileri olan sevgili aileme teşekkürlerimi sunarım.

Bu alıŐma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Araştırma Fonu' nun T-536 no'lu projesi ile desteklenmiŐtir.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR VE DESTEKLEYEN KURULUŞ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
ÖZET.....	VII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ÖĞRENME VE BELLEK.....	3
2.1.1. Tarihçe.....	3
2.1.2. Öğrenme.....	6
2.1.2.1. Öğrenmenin Çeşitleri.....	6
2.1.2.1.1. Assosiyatif Öğrenme.....	7
2.1.2.1.2. Nonassosiyatif Öğrenme.....	10
2.1.3. Bellek.....	11
2.1.3.1. Belleğin Aşamaları.....	11
2.1.3.2. Bellek Türleri.....	12
2.1.3.2.1. Belleğin Zamana Bağlı Alt Sınıflara Ayrılması.....	13
2.1.3.2.2. Belleğin İçeriğe Göre Alt Sınıflara Ayrılması.....	15
2.1.4. Unutma.....	17
2.2. ÖĞRENME VE BELLEK İLE İLGİLİ ANATOMİK YAPILAR.....	19
2.3. ÖĞRENME VE BELLEĞİN OLUŞUMUNDA NÖROTRANSMİTTER SİSTEMLERİNİN ROLÜ.....	22
2.4. NÖROPLASTİSİTE VE UZUN SÜRELİ POTANSİYALİZASYON.....	32
2.5. ÖĞRENME GÜÇLÜKLERİ VE BELLEK BOZUKLUKLARI.....	38
2.6. SEÇİCİ SEROTONİN GERİ ALIM İNHİBİTÖRLERİ.....	41
2.7. SKOPOLAMİN.....	44
2.8. SİLDENAFİL.....	47
2.9. ÖĞRENME VE BELLEK DEĞERLENDİRMESİNDE KULLANILAN DENEYSEL MODELLER.....	52

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	61
3.1. HAYVANLAR.....	61
3.2. LOKOMOTOR AKTİVİTE ÖLÇÜM CİHAZI.....	61
3.3. PASİF SAKINMA TEST DÜZENEGİ.....	62
3.4. KULLANILAN İLAÇLAR.....	65
3.5. DENEYLERİN UYGULANMASI.....	67
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	69
4. BULGULAR.....	70
4.1. BİRİNCİ AŞAMADA UYGULANAN DENEYLERİN SONUÇLARI.....	70
4.2. İKİNCİ AŞAMADA UYGULANAN DENEYLERİN SONUÇLARI.....	76
5. TARTIŞMA.....	84
6. KAYNAKLAR.....	94

TABLO LİSTESİ

Tablo I: Belleğin İçeriğe Göre Alt Sınıflara Ayrılması

Tablo II: NOS izoformlarının özellikleri

Tablo III: NO inhibitörleri

Tablo IV: Deney gruplarının ağırlık ortalamaları, birinci gün ve ikinci gün karanlık bölüme geçme zamanlarının ve lokomotor aktivite değerlerinin ortalamaları

Tablo V: Deney gruplarının ağırlık ortalamaları, birinci gün ve ikinci gün karanlık bölüme geçme zamanlarının ve lokomotor aktivite değerlerinin ortalamaları

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Pavlov klasik koşullanma deneyi

Şekil 2: Skinner kutusu

Şekil 3: Bilginin işlenmesi

Şekil 4: Unutma eğrisi

Şekil 5: Retroaktif ve proaktif etkileşim

Şekil 6: NO'nun NOS tarafından sentezi

Şekil 7: NOS izoformları

Şekil 8: NOS izoformları ve CYP450 redüktaz

Şekil 9: Belleğin işlenmesinde NO bağımlı yollar

Şekil 10: Antidepresan tedavi ve nöroplastisite

Şekil 11: Sildenafil sitratın kimyasal yapısı

Şekil 12: Sildenafil sitratın damar düz kas gevşemesi üzerine etki mekanizması

Şekil 13: Sildenafilin öğrenme ve bellek üzerine etki mekanizması

Şekil 14: Siklik nükleotid sinyal yolağı

Şekil 15: Vücutta çeşitli farmakolojik fonksiyonlarda sildenafilin rolü

Şekil 16: Pasif sakınma deney düzeneğı

Şekil 17: Davranış Laboratuvarı pasif sakınma deney düzeneğı

Şekil 18: Nesne Tanıma Testi

Şekil 19: Aktif sakınma testi

Şekil 20: Morris'in su labirenti testi

Şekil 21: Yükseltilmiş artı labirent testi

Şekil 22: Çok kollu labirent testi

Şekil 23: Pasif sakınma test cihazı

Şekil 24: Pasif sakınma testi

Şekil 25: Sertralinin kimyasal yapısı

Şekil 26: Sitalopramın kimyasal yapısı

Şekil 27: Skopolaminin kimyasal yapısı

Şekil 28: Sildenafilin kimyasal yapısı

Şekil 29: Sertralin, Sitalopram, Sildenafil ve Skopolaminin Lokomotor Aktivite Üzerine Etkileri

Şekil 30: Kontrol Grubunun Pasif Sakınma Sisteminde Birinci Ve İkinci Gün KBGZ Üzerine Etkisi

Şekil 31: Skopolaminin Pasif Sakınma Sisteminde KBGZ Üzerine Olan Etkileri

Şekil 32: Sitalopramın Pasif Sakınma Sisteminde KBGZ Üzerine Etkileri

Şekil 33: Sertralinin Pasif Sakınma Sisteminde KBGZ Üzerine Olan Etkileri

Şekil 34: Sildenafilin Pasif Sakınma Sisteminde KBGZ Üzerine Olan Etkileri

Şekil 35: Kontrol Grubunun Pasif Sakınma Sisteminde Birinci Ve İkinci Gün KBGZ Üzerine Etkisi

Şekil 36: Skopolamin, SSRİ ve Sildenafilin Pasif Sakınma Sisteminde KBGZ Üzerine Olan Etkileri

Şekil 37: SSRİ Sildenafil Kombinasyonu Şeklinde Uygulanan İlaçların Pasif Sakınma Sisteminde KBGZ Üzerine Olan Etkileri

Şekil 38: Skopolamin ve SSRİ veya Sildenafil Kombinasyonu Şeklinde Uygulanan İlaçların Pasif Sakınma Sisteminde KBGZ Üzerine Olan Etkileri

Şekil 39: Skopolamin, SSRİ ve Sildenafil Kombinasyonu Şeklinde Uygulanan İlaçların Pasif Sakınma Sisteminde KBGZ Üzerine Olan Etkileri

ÖZET

Son yıllarda yapılan klinik ve deneysel araştırmalarda, serotoninin sinaptik aralıktan gerialımını inhibe ederek, serotonerjik nörotransmisyonu arttıran seçici serotonin gerialım inhibitörlerinin (SSRİ) bilişsel fonksiyonlarda bozulma oluşturmadıkları gösterilmekle birlikte, yapılan bazı klinik çalışmalarda ve olgu sunumlarında öğrenme ve bellek performansı üzerine, olumsuz etkilerinin olduğu saptanmıştır^(60,67). Bazı çalışmalarda ise depresyonda görülen kognitif bozukluklar üzerine olumlu etkilerinin olduğu öne sürülmüştür^(120,33,124).

Seçici serotonin gerialım inhibitörleri, değişik derecelerde seksüel disfonksiyona neden olabilmektedir. Sildenafil, erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılan, siklik guanozin monofosfata (cGMP) özgül fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) enziminin seçici inhibitörüdür. Sildenafilin SSRİ'lere bağlı gecikmiş seksüel disfonksiyonda, tedavi edici etkileri olduğu görülmüştür⁽¹⁵¹⁾.

Pasif sakınma düzeneği, kemirgenlerde öğrenme ve belleğin araştırılmasında yaygın olarak kullanılan, kabul görmüş bir test düzeneğidir^(98,107). Bu çalışmanın amacı; birer SSRİ olan sertralin ve sitalopramın ve seçici PDE5 enzim inhibitörü olan sildenafilin, sıçanlarda hem lokomotor aktivite üzerindeki etkilerini değerlendirmek, hem de öğrenme ve bellek üzerindeki etkilerini, pasif sakınma deney düzeneğiyle araştırmak ve belirtilen ilaçların, antikolinerjik bir ilaç olan skopolamin ile oluşturulan amnezi üzerine olan etkilerini incelemektir.

Pasif sakınma testinde skopolaminle bellek bozukluğu oluşturulmuştur. Sağlıklı gönüllülerde skopolaminin neden olduğu kognitif bozulma, yaşlılık ve Alzheimer hastalığında (AH) görülen, bozulmuş kognitif semptomları kısmen taklit etmektedir^(43,38,98). İlaçların, pasif sakınma düzeneğindeki performanslarını incelemek için, öğrenme ve bellek bozukluğu oluşturulmamış ve skopolaminle deneysel amnezi oluşturulmuş sıçanlar kullanıldı. Pasif sakınma deneyinde birinci gün öğrenme, ikinci gün ise hatırlama (retansiyon) testi uygulandı. İkinci gün uygulanan testlerde, sıçanın aydınlık bölümde 300 saniyeden daha fazla kalması retansiyon kriteri olarak kabul edildi. Öğrenme deneyinden önce, intraperitoneal olarak uygulanan farklı dozlardaki ilaçların (5, 10, 20 mg/kg) etkileri değerlendirildi ve seçilen etkin dozlarda, sağlam ve skopolaminle (1mg/kg) bellek bozukluğu oluşturulmuş sıçanlara, tek başlarına ve kombinasyon şeklinde uygulamaların

etkileri araştırıldı. İlaçların, lokomotor aktivite üzerine etkileri, ilaç enjeksiyonları tamamlandıktan 20 dakika sonra değerlendirildi.

Çalışmada 1mg/kg skopolamin dozu ile sıçanlarda öğrenme ve belleğin bozulduğu tespit edildi. Tek başlarına ve sildenafille kombinasyon şeklinde uygulanan SSRİ'lerin sağlam bellek üzerine olumsuz etki etmedikleri tespit edildi. Skopolaminle oluşturulan amnezi üzerine ise geri döndürücü etkileri olmadığı saptandı. Sildenafilin ise 3mg/kg dozunda sağlam bellek üzerine kontrol grubuna kıyasla bellek performansını arttırdığı, skopolaminle oluşturulan bellek bozukluğunu ise, geri döndürebildiği tespit edildi. Yapılan lokomotor aktivite ölçümlerinde, ilaçların tek başlarına veya kombinasyon şekillerinde aktiviteyi anlamlı olarak değiştirmedikleri saptandı.

Bulgular, etkileri değerlendirilen SSRİ'lerin ve sildenafilin öğrenme ve bellek ile ilişkili mekanizmalarda, rolü olabileceğini göstermektedir. Teorik açıdan bakıldığında çalışmamızın, serotonerjik, kolinerjik ve nitreerjik sistemlerin, lokomotor aktivite ve öğrenme ve bellek fonksiyonlarındaki rolünün anlaşılmasına yönelik araştırmalara, katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz. Bu çalışmanın sonuçlarının, kliniğe yansması da önemlidir. Çalışmamızdan elde edilen, ilaç performansı değerlendirmelerinin, özellikle hiperaktivite, dikkat dağınıklığı veya bellek ile ilgili yakınmaları olan SSRİ kullanan hastaların tedavisinde, yaşlı olguların farmakolojik tedavisinde ve SSRİ'lerle birlikte sildenafil kullanımı gereken hastalarda, klinisyenin ilaç seçimine katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz. Depresyon sıklığının ve seksüel disfonksiyonun giderek arttığı günümüzde bu daha da önem kazanmaktadır. Özellikle tıptaki gelişmeler sonrası birçok hastalığın tedavi edilebilmesi sonucu toplumda yaşlılık ve buna bağlı olarak bellek bozuklukları artmaktadır. Bellek bozukluklarına yönelik, tedavi edici özelliği olabilecek ilaç araştırmaları, gün geçtikçe değer kazanmaktadır.

Anahtar Sözcükler: SSRİ'ler, Sildenafil, pasif sakinme, sıçan.

ABSTRACT

In recent literature, it has been shown in some clinical and experimental studies that selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), inhibiting the uptake of serotonin from synaptic cleft and increasing the synaptic neurotransmission, do not impair cognitive functions, although in some clinical studies and in some published reports they have been shown to have negative effects over memory^(60,67). It has been shown in some studies that they have positive effects over the impaired cognitive functions seen in depression^(120,33,124).

SSRIs may cause sexual dysfunction. Sildenafil, a selective inhibitor of cGMP specific phosphodiesterase type 5 (PDE5), is used in erectile dysfunction. It has been seen that sildenafil is effective in treatment of sexual dysfunction induced by SSRIs⁽¹⁵¹⁾.

Passive avoidance test is a well known, commonly used test for evaluating learning and memory in rodents^(98,107). The aim of this study is to evaluate the effects of both SSRIs; sertraline, citalopram and a selective PDE5 inhibitor, sildenafil over locomotor activity and also learning and memory performance in normal rats and in rats with scopolamine induced memory impairment by using locomotor activity cage and passive avoidance test.

In passive avoidance test, scopolamine is used to induce cognitive impairment. In healthy volunteers, the pattern of scopolamine induced memory impairment partially mimics the cognitive symptomology seen in aging and Alzheimer's disease^(43,38,98). Drugs effects are tested in both normal rats and also in rats with cognitive deficits induced by scopolamine. Acquisition trial was carried out in the first day and retention trial was carried out in the second day of passive avoidance test. In second day in retention test, the latency to cross into the dark compartment was measured as retention latency and was set to 300 s. Drugs (5, 10 and 20 mg/kg) administered intraperitoneally prior to acquisition trial were evaluated and chosen doses related to evaluation were used in scopolamine (1mg/kg) combinations. Drugs effects over locomotor activity are measured in activity cage 20 minutes after the completion of drug injections.

Scopolamine induced cognitive impairment in 1 mg/kg dose. SSRIs alone and in combination with sildenafil made no significant effect over normal rats but failed to reverse scopolamine induced cognitive impairment. Sildenafil in 3 mg/kg dose increased

cognitive performance in normal rats compared to control and reversed the scopolamine induced cognitive impairment in amnesic rats. In locomotor tests, no significant activity-changing effects were seen with any of the drugs and their combinations.

Our results have shown that sildenafil and SSRIs; citalopram, sertraline play roles in learning and memory pathways. Our results may contribute to the research studies investigating the role of serotonergic, cholinergic and nitregeric systems over locomotor activity and learning and memory performance when it is considered theoretically. The clinical aspects of the study are important, also. The study results of drug performances may also contribute to the clinician's drug selection of SSRIs and sildenafil; in patients with hyperactivity, attention deficit hyperactivity disorder or impaired cognitive function, in treatments of aged patients and in patients using SSRIs with sildenafil. It would be appropriate to consider the drugs performances, as the incidence of depression and sexual dysfunction is increasing. The percentage of aged people and the cognitive disorders related to aging are increasing, especially depending on the new developments in medicine. Nowadays, the research studies with potential drugs that may be a cure to the cognitive disorders become more and more important.

Key Words: SSRIs, Sildenafil, passive avoidance, rat.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Serotonerjik aktivitede azalma, depresyonla ilişkilidir⁽¹⁴³⁾. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRİ'ler) klinikte anksiyete bozukluklarında; panik bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk, fobik bozukluk, posttravmatik stres bozukluğu ve depresyon tedavisinde, yan etkilerinin Trisiklik antidepresanlara (TSA'lar) oranla azlığı nedeniyle, tercih edilen ilaçlardır^(72,141,124,122). Serotoninin libido, ejakülasyon ve orgazm gibi fonksiyonlara inhibe edici etki göstererek, bu duruma bağlı cinsel işlev bozukluğu gelişmesine neden olabileceğini ortaya koyan ve serotoninin bu etkiyi gerçekleştirmesinde merkezi sinir sisteminde (SSS), dopamin (DA) düzeyini düşürmesinin rol aldığını ileri süren çalışmalar vardır⁽⁵⁾. SSRİ'lerin en yaygın yan tesirlerinden biri seksüel disfonksiyondur^(151,5). Serotoninin, ayrıca öğrenme ve bellek gibi bilişsel fonksiyonlar üzerinde de düzenleyici bir işlevi bulunmaktadır^(75,143,146).

SSRİ'lerin seksüel disfonksiyon etkileri çoğu zaman hastaların tedaviyi bırakmasına sebep olur. Kimi durumlarda ise, SSRİ'lere bağlı görülen bu yan etkiler farklı endikasyonlarda kullanılmalarına neden olur, örneğin sertralin ve sitalopramın ejakülasyonda gecikme yapmaları nedeniyle prematür ejakülasyonun tedavisinde kullanılmaları⁽¹⁵¹⁾.

Bellek bozukluğuyla ilgili problemleri olan, SSRİ ve/veya sildenafil kullanımının tercih edildiği hasta gruplarında, klinisyen tarafından en uygun tedavinin seçilebilmesi için, bu ilaçların bilişsel profilleri ile ilgili, daha geniş bir bilgi edinilmesi gerekmektedir. Biz de, bu bilgi ihtiyacına katkıda bulunacağını düşündüğümüz çalışmamızda, birer SSRİ olan sertralin ve sitalopram ile sildenafilin, öğrenme ve bellek fonksiyonları üzerindeki etkilerini araştırmayı planladık.

Sildenafil sitrat, erektil disfonksiyon tedavisinde başarı ile kullanılan, cGMP' ye özgü PDE5 enziminin seçici inhibitörüdür. Antidepresan kullanımına bağlı gelişen, ereksiyon bozukluğunda ve prematür ejakülasyon tedavisinde SSRİ'lerle birlikte kullanılabilir⁽¹⁵¹⁾. Bunun dışında sildenafil, Amerikan Besin ve İlaç Yönetimi (FDA) tarafından pulmoner arter hipertansiyonunun tedavisinde de onaylanmıştır. Nörogenez üzerine olumlu etkileri olabileceğini gösteren çalışmalar vardır ve Multiple

Sklerozda, potansiyel bir uygulamasının olabileceği gösterilmiştir^(118,148). Daha da önemlisi, bu hasta grubunda erektil disfonksiyonu başarıyla tedavi etmede, yararlı olabileceği ortaya konmuştur⁽¹¹⁸⁾.

Skopolamin non-selektif muskarinik reseptör antagonisti parasempatolitik, santralde sedatif, antiemetik, amnezik etkili, hayvan deneylerinde universal amnezik kabul edilen bir ilaçtır. Günümüzde, hareket hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır (taşıt-deniz tutması)⁽¹²²⁾. Bizim çalışmamızda da pasif sakınma testinde, kolinerjik fonksiyon bozukluğu oluşturarak, deneysel amnezi oluşturmada, skopolamin kullanılmıştır.

Sağlıklı gönüllülerde skopolaminle oluşturulan, kolinerjik fonksiyon bozukluğuna bağlı ortaya çıkan, amnezinin Alzheimer hastalığında ve senil demansta gözlenen kognitif bozukluğa benzer olduğu ve skopolaminin bu özelliği nedeniyle, deneysel araştırmalarda Alzheimer hastalığı modeli oluşturabilmek amacıyla kullanılabilirliği belirtilmektedir^(43,38,98).

Alzheimer hastalığında hastalarda sanrı, bunaltı, öfke, aşırı aktivite, duygudurum bozukluğu gibi bazı psikolojik ve davranışsal belirtilerin ve işleyen bellekte bozukluk gözlenebilmesinin, asetilkolinin yanı sıra, prefrontal korteksteki (PFK) serotonin ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir^(87,46). Aşırı aktivite ve bellek bozuklukları gösteren bu tür hastalarda, klinisyenin ilaç seçiminde kullanacağı ilacın bilişsel profillere ve hastanın aktivitesi üzerine etkileri ile ilgili, daha geniş bir bilgi edinilmesi gerekmektedir.

Bu çalışmanın amacı birer SSRİ olan sertralin ve sitalopram ile seçici PDE5 enzim inhibitörü olan sildenafilin, tek başlarına ve birlikte kombinasyonlarının normal ve skopolaminle bellek bozukluğu oluşturulmuş sıçanlarda, hem lokomotor aktivite üzerine etkilerini, lokomotor aktivite ölçüm cihazıyla, hem de öğrenme ve bellek üzerine olan etkilerini pasif sakınma deney düzeneğiyle araştırmaktır. Oldukça yaygın kullanılması, verilerimizin karşılaştırma olanağının olması ve kolinerjik fonksiyon bozukluğu oluşturulabilmesi nedeniyle çalışmamızda pasif sakınma modeli tercih edilmiştir.

Birbirinden farklı yolaklar üzerinden hareket eden ve klinikte birlikte kullanılabilme olasılıkları bulunan bu ilaçlarla yaptığımız çalışmamızın, teorik olarak yolakların birbirleriyle etkileşimini araştıran çalışmalara ve aynı zamanda pratikte de klinisyenin ilaç seçimine, katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz .

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÖĞRENME VE BELLEK

2.1.1. Tarihçe

Farkındalık, dikkat, yargılama, neden-sonuç ilişkisi kurma, kıyaslama, dilin kullanımı, karar verme, algılama, öğrenme ve bellek gibi süreçler beynin bilişsel (kognitif) fonksiyonları olarak tanımlanır^(132,70,69,22). Kognitif kelimesi anlamı, öğrenme, bilme, idrak etme olan Latince 'cognoscere' kelimesinden gelir.

Eski filozofların, öğrenmeye ilişkin ilk çıkarımları ve bilgi kuramına ilişkin düşünceleri; bilginin tanımını, kaynaklarını, biçimlerini ve gerçekliğini sorgulamaya dair ortaya koydukları, günümüz kuramlarına da felsefi dayanaklar oluşturmuştur. Örneğin, Aristoteles'in hemen hemen tüm bilgi birikimlerimizin deneyimler yoluyla elde edildiği görüşü, bilim tarihinin ve öğrenme literatürünün bir parçası olan davranışçı akımın temelinde kaynak olarak yer almıştır⁽⁶⁾.

Bilgi birikiminin sadece soyut mantıkla oluşturulabileceğini ve kimi bilgilerin doğuştan itibaren zihnimizde var olduğunu savunduğu görüşleriyle Platon ise, bilim öncesi dönemde bir anlamda bilişsel işleyişlerin önemine dikkat çekmiştir^(23,6).

Öğrenme ve bellek oluşumu psikolojik ve biyolojik süreçlerin birbiriyle etkileşim içinde olduğu, hem bilincinde olmadığımız koşullanmaların hem de bilişsel işleyişlerin, karmaşık bir düzen içinde işlemesiyle oluşmaktadır^(116,6,7).

Öğrenmeye dair günümüz bilimsel kuramları, Charles Darwin'in evrim kuramından oldukça etkilenmiştir. Çünkü öğrenme, temelde yaşam savaşı sırasında insanın gerek sosyal gerekse fiziksel çevreye uyum sağlayabilmesi adına gerçekleştirmesi gereken davranışları geliştirmesini sağlayan biricik yetidir⁽⁶⁾. Davranışlar genlerin ve çevrenin etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır^(6,68).

Davranışın deneyimlere göre değiştirilebilme yeteneği hayvan ve özellikle insana ait bir niteliktir. Öğrenme, bunu gerçekleştirebilmek için, yeni bilgilerin elde edilmesi ve

yaşanılan deneyimler sonucunda, canlının davranışında oluşan değişimleri tanımlamak için kullanılır. Birçok önemli davranış öğrenilmektedir^(116,48). Kimliğimizi oluşturan öğrendiklerimiz ve hatırladıklarımızdır^(70,48). Bellek ise bu bilgiyi koruma, depolama ve belli bir zaman sonra geri çağırabilme yeteneği olarak bilinir^(13,96,56,80).

Açıkça görüleceği gibi bu iki olay birbiri ile yakından ilişkilidir ve her ikisinin birlikte ele alınması gerekir. Modern davranışsal ve biyolojik çalışmalar öğrenme ve belleğin tek bir işlemden oluşmadığını göstermiştir^(48,50,92).

Öğrenme ve bellek çalışmalarının, 19. yüzyılın sonunda başladığı görülmektedir. Hermann Ebbinghaus, 1885 yılında yayınladığı bir makalesiyle, belleğin deneysel yöntemlerle ölçülebileceğini göstermiştir^(7,23). 20. yüzyılın ilk yarısı, daha çok öğrenme çalışmalarına ağırlık verilen ve psikolojide davranışçılık akımının baskın olduğu bir dönemdir⁽⁷⁾.

Davranışçılar, kara bir kutuya benzettikleri zihinsel işleyişlerin, doğrudan ölçümünün yapılamayacağını, ancak bireyde ortaya çıkan davranış değişikliklerinin, değerlendirilebileceğini savunmuşlar ve koşullanmaların, yaşamımızın bütününe kapsadığını ve öğrenmenin insan zihninin işleyişinden bağımsız olarak, kurulan uyarıcı - yanıt, ya da uyarıcı - uyarıcı arasındaki ilişkilere, dayandığını iddia etmişlerdir⁽⁶⁾.

Ivan P. Pavlov, öğrenme yöntemlerinden olan klasik koşullamayı tanımlayarak, ilkelerini belirlemiştir. Edward L. Thorndike ile edimsel koşullama çalışmaları başlamıştır; fakat psikoloji tarihi içinde, edimsel koşullama konusunda akla ilk gelen isim, kendi adıyla anılan "Skinner kutusunu" icat etmiş olan B. F. Skinner'dır⁽⁷⁾. Skinner çalışmalarıyla, edimsel koşullamanın ilkelerinin belirlenmesine katkılarda bulunmuştur^(7,6,116).

1950'lerde, dilin nasıl öğrenildiği konusunun araştırılmaya başlanmasıyla, çalışmalar bilişsel işleyişlerin öğrenmedeki payına yoğunlaşmıştır^(6,23). Bilişsel akımın ortaya koyduğu varsayımları, insan zihnini karanlık bir kutuya benzeten davranışçıların açıklamada yetersiz kaldıkları noktaları, gün ışığına çıkarmayı hedeflemiştir. Bilişsel öğrenmede temel olan, aktif öğrenenin, geçmiş deneyim ya da bilgi birikimine bağlı olarak, yeni düşünceler üretmesi ve zihinsel düzenlemesini yeniden yapılandırmasıdır⁽⁶⁾.

Öğrenme, ödül olmadan da gerçekleşebilir⁽⁷⁾, her öğrenme, beraberinde mutlaka davranış değişimini de getirmek zorunda değildir. Davranışlarımız, otomatik ilişkilendirmelerden çok, anlamlı hedefler doğrultusunda biçimlenmektedir^(116,6).

1961 yılında "gözlemleyerek öğrenme" kavramını, bir deneyle ispatlayan Albert Bandura'nın yaptığı çalışmaya göre⁽⁶⁾, sonuç olarak herhangi bir şeyi öğrenebilmemiz için, onu mutlaka kendi deneyimlerimizle sınamamız gerekmez, başkalarını gözlemleyerek de öğrenebiliriz^(6,7,116). Bandura'nın yapmış olduğu bu deney, bir şeyi öğrenmekle, o şeyi davranışa dökmek arasındaki farkı, açıkça ortaya koymuştur⁽⁶⁾.

Çünkü bilişsel öğrenme, koşullanmaların tersine, her zaman davranışlarda bir değişim yaratmayabilir^(6,7,116). Ancak, düşünsel olarak zihne kazınan mesajların önemi, ilerideki durumlara vereceğimiz yanıtları belirlemede önemli rol oynamalarıdır^(23,6).

20. yüzyılın ikinci yarısındaki, "bilişsel devrimin" ortaya çıktığı bu dönemde, bellek modelleri geliştirilmeye başlanmıştır⁽⁷⁾. 1960'larda Atkinson ve Shiffrin, duyuşsal kayıt, kısa süreli bellek (KSB) ve uzun süreli bellek (USB) olmak üzere, üç farklı bellek türü olduğunu ileri sürmüşlerdir^(8,7,23). Çoklu bellek sistemleri yaklaşımına karşıt olarak ise, 1970'lerin başında Craik ve Lockhart bilgi işleme düzeyleri yaklaşımını ortaya koymuşlardır. Bu yaklaşıma göre, KSB ve USB belleğin farklı yapıları değil, bilgi işlemenin farklı süreçlerini temsil etmektedir^(7,8). 1974'de A.D. Baddeley ve G. Hitch tarafından önerilen "Çalışma Belleği" modeline göreyse KSB, bilginin, sadece USB'ye geçmeden önce tutulduğu geçici bir istasyon değil, aynı zamanda işlendiği yerdir. Günümüzde, çoklu bellek sistemleri yaklaşımı, daha baskın olmaya başlamıştır. Belleğin KSB ve USB'nin de ötesinde, farklı sistemlerden oluştuğu, deneysel olarak ve de nöropsikolojik olarak kanıtlanmıştır^(8,23,7).

İnsan, evrimi süreci içerisinde doğal yollarla edinilmiş pek çok öğrenme biçimi kazanmıştır^(116,7); duyu, duygu, akıl ve bedenle yaşadıkları, olayları gerçekleştikleri koşullar ve çevrede gözlemleyerek veya birebir yaşayarak genel geçer dünya bilgilerine ulaşması⁽⁶⁾, hayatta kalmak için geliştirmesi gereken çözüm yollarına dair zihinsel şemalar oluşturması gibi^(6,23).

Yazının keşfi ile başlayan süreçte ise, özellikle gerçekleşen sanayi devrimiyle, artık bugün olayları belgesellerden izleyerek, kitaplardan okuyarak, uzman ve öğretmenlerden dinleyerek de öğrenebilmektedir^(6,116).

Sosyal evrime paralel olarak, öğrenme biçimlerinde gerçekleşen bu çeşitliliğe karşın, insanın psikolojik ve biyolojik öğrenme mekanizmalarının, pek de değişmediği

gözlemlenmiştir. Çünkü genetik evrim, sosyal evrim kadar hızlı gerçekleşmemektedir. Yüzyıllar öncesinde atalarımız, deneyimlerine bağlı olarak hangi hayvanı, hangi araç gereçle avlayacaklarını öğrendiklerinde, beyin kimyaları ve fizyolojilerinde ne gibi değişimler oluyorduydu, günümüz insanı da okuyarak bir şeyler öğrendiğinde, beyinde hemen hemen aynı değişimler olmaktadır ⁽⁶⁾.

Öğretim kanalları ya da kişisel deneyimlerle edinilen, yeni bilgi ya da yeteneklerle, beynimizdeki sinir ağlarının yapısı değişir, sinapsların sayıları artar ve bu bilgiler daha sonra kullanılmak üzere, uzun süreli belleğimizde kodlanır ^(92,3,7,6,80).

Kurulan bu yeni sinir ağları, genler yoluyla bir sonraki nesle aktarılamamaktadır. Bu sebeple de, yeni doğmuş bir bebek bizimle aynı yaşam bilgisine sahip değildir, fakat kimi bilgileri öğrenmeye daha yatkın doğabilmektedir ki, bu yatkınlık da, önceki kuşakların deneyim ve bilgilerinin bir kısmının genetik olarak kodlanabildiğini ve bir sonraki neslin öğrenme sürecine etkide bulunabildiğini göstermektedir ⁽⁶⁾.

2.1.2. Öğrenme

İç ve dış uyaran ve deneyimlere karşı, davranışın değiştirilebilmesi için canlının merkezi sinir sisteminde çeşitli yapısal veya elektrofizyolojik değişikliklerin olduğu, etkili adaptasyon düzeneklerinden biridir ^(146,3,31,48,144). Davranışsal öğrenme, organizmanın çevresinde meydana gelen olaylar ve bu olaylara verdiği tepki ile açıklanabilirken, nörofizyolojik açıdan öğrenme ise yaşanan yeni bir olayla, sinir sisteminde, nöronlar arasında yeni birtakım bağların kurulmasıdır ⁽⁵⁶⁾. Tekrarlar ve alıştırmalar beyinde bellek izleri-engram oluşturarak, bu yeni bağları kuvvetlendirirler ^(157,56,23,80,96).

2.1.2.1. Öğrenmenin Çeşitleri

Öğrenme assosiyatif (çağrışımlı) ve nonassosiyatif (çağrışımsız) öğrenme olmak üzere, iki temel biçime ayrılır. Birkaç sinir hücresinden oluşan ve omurgasız bir deniz hayvanı olan *Aplysia* ile yapılan çalışmalar göstermiştir ki; alışma, duyarlılık kazanma gibi

basit öğrenme süreçleri sonunda bile, sinir sisteminde sinaptik düzeyde biyokimyasal değişimler gerçekleşmektedir. Aplysia'ya dokunulduğunda, solungaçlarında içe çekilme tepkisi (refleksi) gözlenirken, uyarıcı yineleyen tekrarlarla verildiğinde organizma artık içe çekilme tepkisini göstermez. Alışma olarak tanımlanan bu öğrenme süreci esnasında, duyuşal ve motor sinirler arasındaki bilgi alışverişini sağlayan bir nörotransmitter olan serotoninin salınımının azaldığı gözlenmiştir ^(48,70,56).

2.1.2.1.1. Assosiyatif Öğrenme

Assosiyasyon kortekslerin görev aldığı, iki farklı uyarın arasındaki ilişkinin öğrenildiği öğrenme biçimidir. Klasik koşullanma ve enstrümental koşullanma olmak üzere ikiye ayrılır. Klasik koşullanmanın temeli koşullu reflekslere dayanır. İlk kez Pavlov'un, fizyolojik bir uyarana verilen basit bir refleks yanıtının, giderek fizyolojik olmayan bir uyarınla, değiştirilebileceğini göstermesiyle ortaya konulmuştur. Enstrümental koşullanmada ise; ödül ve ceza öğelerini kullanarak, öğretilir bu tip koşullanmaya operant koşullanma da denilir. Yapılan çalışmalar, limbik sistemde ödül ve ceza merkezlerinin bulunduğunu göstermiştir ^(48,56,156).

a) Klasik Koşullanma

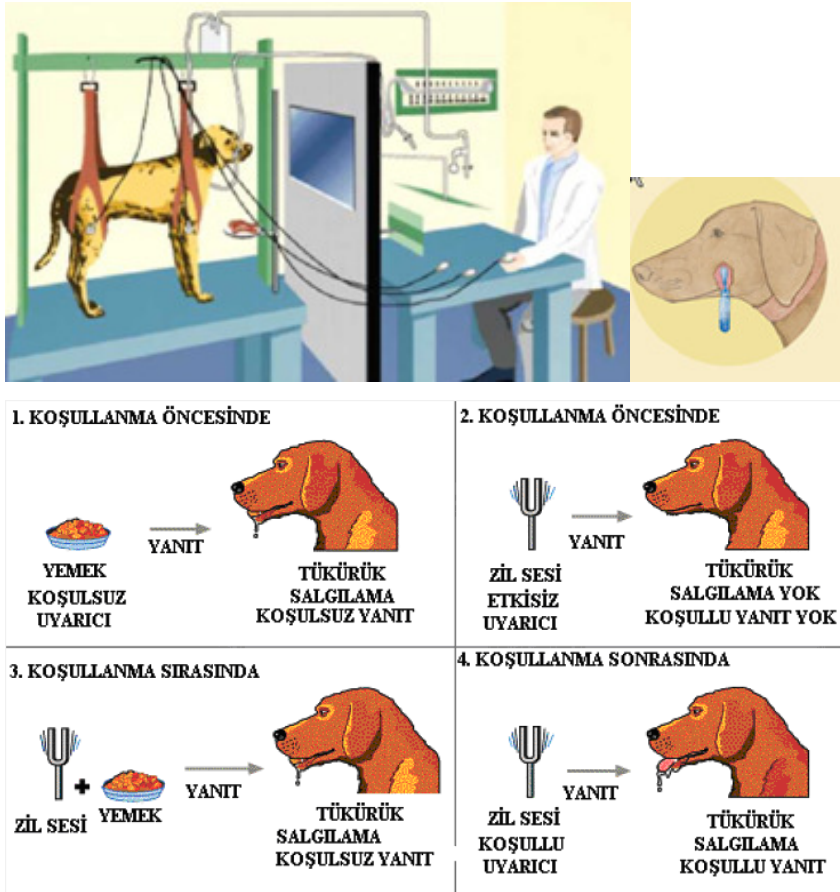
Bir yanıt oluşumuna yol açan uyarın ile herhangi bir yanıt oluşturmayan nötr bir uyarın, birbiriyle ilişkilendirilir. Belli bir süre sonra, her iki uyarına karşı verilen yanıt aynı olur ^(13,48,49).

Koşulsuz reflekslerin tipik örneklerinden biri, herhangi bir hayvanın ayak tabanlarına ağırlı uyarın verilince, doğuştan gelen bir fleksör refleksle, hayvanın ayaklarını uyarından çekmesidir. Pavlov tarafından gerçekleştirilen klasik koşullanma öğrenme sonucu gelişen koşullu veya kazanılmış refleksdir. Klasik koşullanmada, önce koşulsuz bir refleks oluşturulur ^(68,31).

Ünlü Rus fizyolog Ivan Pavlov, köpekler üzerinde yaptığı deneyde, zil çalma sırasında herhangi bir yanıt yokken, besin verme sırasında salya salgılanmasının meydana geldiğini tespit etmiştir, sonraki uygulamada ise, her besin verme sırasında, zil çalma

işlemini uygulamıştır. Bu uygulama sonrasında ise, besin yokken sadece zil çalmış ve köpeklerden salya salgılandığını tespit etmiştir (Şekil 1). Bu deneyi ile Pavlov, başlangıçtaki bir yanıt doğurmayan uyarının, yanıt doğuran diğer bir uyarı ile koşullandırıldığı takdirde, aynı uyarıyı meydana getireceğini göstermiştir^(31,116,13).

Bu deneyde, köpeğe verilen yiyecek hayvanda doğal, fizyolojik bir yanıt olarak tükürük salgısına yol açan koşulsuz bir uyarandır (unconditional stimulus=US). Zil sesi ise baştan etkisiz olan, herhangi bir salgya yol açmayan etkisiz bir uyarıcıdır, yiyeceklerle beraber sunulmaya başlanınca, koşulsuz uyarıcı olan yiyeceklerle ilişkilendirilerek koşullu uyarı (conditional stimulus=CS) haline gelir. US ve CS yeterli sayıda eşleştikten ve bu ilişki kurulduktan sonraysa, hayvanda koşullu yanıt olarak tek başına da, tükürük salgılamaya yanıtını tetiklemeye başlar. CS'nin US'den önce gelmesi zorunludur^(48,69).



Şekil 1: Pavlov'un klasik koşullanma deneyi⁽⁶⁾

b) Aletli (Operant) Şartlanma (Edimsel Öğrenme)

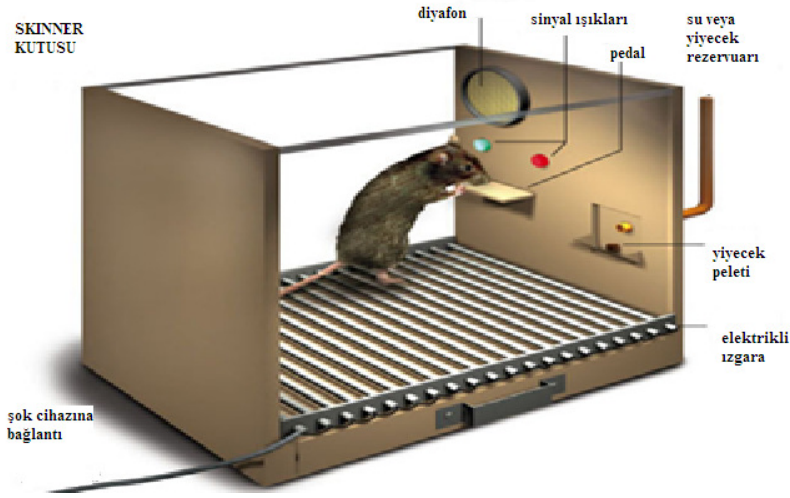
Canlılar, ihtiyaçlarına (yiyecek, su, korunma v.s) ve güdülerine (merak dürtüler/güdüler) göre harekete geçerler. Kendilerini hedefe ulaştıracak davranışları daha sık, hedeften uzaklaştıracak davranışları ise daha az yaparlar ⁽³⁾.

Klasik şartlanmada, iki farklı uyaran arasındaki ilişki öğrenilirken, burada davranış ve onun karşılığı arasındaki ilişki öğrenilir. Bir ödül verme ya da bir ceza karşılığında, bazı görevlerin yerine getirilmesi öğretilir ^(68,116,61).

Verilen ödül, davranışın tekrarlanmasını kolaylaştırıcı pozitif pekiştirici bir unsurken, ceza o davranıştan uzaklaşmayı sağlar ^(116,1,61).

Örneğin, denek düğmeye her basışında ödüllendirilirse bunu yapmaya devam ederken, düğmeye basarken acı duyması halinde, artık bu davranışı yapmamaya başlar ^(48,56,156,1,6). Bu koşullanma, istenmeyen durumun düzeltilmesi için kliniklerde kullanılır. Örneğin kronik alkoliklere, alkol alımı ile birlikte emetik verilerek, bağımlıların alkol alımı ile birlikte bulantı ve kusma duyguları eşleştirilerek kişinin alkol alımı önlenmeye çalışılır⁽⁴⁹⁾. Öğrenilen davranışı sergileyip sergilememek, bireyin kendi iradesine kalmıştır. Karşılığında gördüğü tepkiye göre davranışları şekillenir, çünkü edimsel koşullanma yoluyla sıklığında değişiklik görülen davranışlar, refleksif özellikler sergilemez ⁽⁶⁾.

Aletli koşullanmada hayvandan, öğrenilmesi istenen yeni davranış biçimi ödül veya ceza şeklindeki uyarandan sonra geldiğinden, burada aktif olarak öğrenme söz konusudur. "Skinner Kutusu" olarak bilinen düzeneğe konulan (Şekil 2), belirli bir süre aç veya susuz bırakılmış fare, raslantıyla da olsa, düzenekte bulunan su veya yiyecek sağlayan pedala basmasıyla birlikte hedefine ulaşmış olur yani su/yiyecek sağlar. Yararına sonuçlanan bu hareketi, fare tekrarlayacaktır. İnsan ve hayvana ait davranışların birçoğunun kazanılmasında, devam ettirilmesinde ve frenlenmesinde aletli şartlanmanın prensipleri rol oynamaktadır ^(31,68,116).



Şekil 2: Skinner kutusu ⁽¹³⁸⁾

2.1.2.1.2. Nonassosiyatif (Çağrışımsız) Öğrenme

En basit öğrenme şekli olan bu tipte öğrenmede, organizma bir uyarana, dürtü hakkında bilgi edinir. Bu iki biçimde meydana gelir:

a) Habitüasyon (Alışkanlık)

Alışkanlık bir nonassosiyatif öğrenme örneğidir. İlk defa karşılaşılan veya beklenmedik bir anda aniden gelen bir uyarana karşı, somatik ve otonomik cevaplar içeren "yönelme cevabı" oluşur. Eğer organizma açısından önemli olmayan bir uyarana tekrar tekrar verirse, yönelme cevabı gittikçe azalarak kaybolur. Bu şekilde tekrarlanan ve organizma tarafından önemsiz kabul edilen uyarılara karşı gelişen uyuma "habitüasyon" denir ^(31,48,70).

b) Sensitizasyon

Öğrenmenin, nonassosiyatif formu olan sensitizasyon (duyarlanma), organizmanın habitü (alışmış) olduğu düşük frekanslı ve rahatsız etmeyecek düzeydeki uyarıların

(benign uyarı) ardından, yüksek frekanslı ve rahatsız edici uyarıların ard arda tekrar edilmesi sonucu, elde edilen cevaplardaki artma olarak tanımlanır^(48,56,69).

Habitasyonda moleküler düzeyde, nedeni tam açıklanamamış olan ilerleyici nitelikteki kalsiyum (Ca^{+2}) kanallarının kapanması sürecine bağlı olarak, sinaptik aralığa nörotransmitter salınması azalırken, sensitizasyonda belirli bir uyarana aracılık eden duysal uçlarda aksiyon potansiyeli süresi uzamasına ve hücre içi Ca^{+2} artışına bağlı olarak nörotransmitter salınması kolaylaşır^(48,56,1,70).

2.1.3. Bellek

Bellek geçmiş, bugün ve geleceği birbirine bağlayan köprü olarak; bir bilişsel süreçtir, kimlik algısının, uyumunun ve buna bağlı olarak da ruh sağlığının temelini oluşturur. Bilgi işleme sürecinin en önemli bileşenlerinden biri olarak, bilginin depolandığı ve gerektiğinde hatırlandığı sistem olarak da ifade edilebilir⁽²²⁾.

Yapılan çalışmalar belleğin tipine göre (klasik koşullama, prosedural vb.), belleğin içeriğine göre (episodik, semantik vb.), belleğin zamansal parametrelerine göre (kısa süreli, uzun süreli) ve işlem düzeyine göre (kodlama, geri çağırma) heterojen formlarının olduğunu ve belleğin çeşitli işlem ve alt işlemlere bölünebileceğini göstermiştir. Memeli MSS'nin en önemli özelliği, büyük miktarda bilgi depolama ve işlem yeteneğinin olmasıdır. Bu nedenlerden ötürü, belleğin tek bir anatomik yapıda lokalize olamayacağı, farklı bellek işlevlerinin beyinde farklı yolları içermesinin olası olduğu sanılmaktadır⁽⁵⁰⁾.

2.1.3.1. Öğrenilen bilginin belleğe geçiş aşamaları

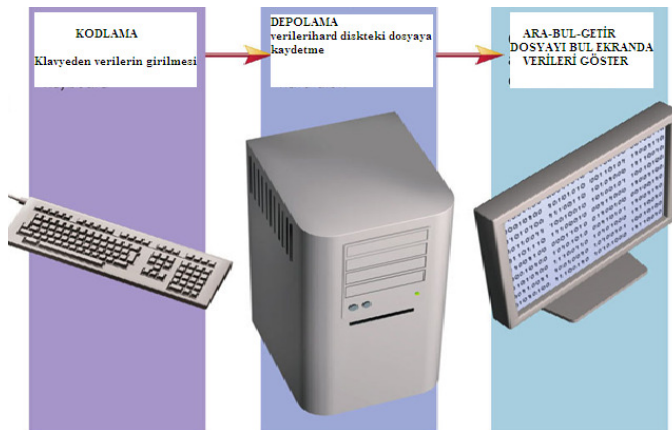
Beyin, öğrenme süreci içerisinde bilgiyi duyular yoluyla tarar, işler, depolar ve gerekli olduğu zaman geri çağırır. Bu döngüde beyin bir tür bilgi işlemciye de benzetilebilir. Bellek zaman bağımlı olarak rol oynayan, bir dizi farklı süreç içerir: Kodlama, depolama ve geri getirme^(6,88).

a) **Kodlama:** Dış dünyadaki uyarıların ve bilginin öğrenilip, belleğe kaydedilebilecek biçime dönüşmesidir⁽⁸⁸⁾. Yalnızca öğrenilecek olan bilgi değil, o bilgiyle eski bilgiler arasında kurulan ilişkinin içeriğinin de kodlanması gerekir^(48,6).

b) **Depolama:** Kodlanmış bilginin bellekte tutulmasıdır⁽⁸⁸⁾. Pekiştirme sürecinin bir sonucudur. Öğrenme, bilgileri kısa yoldan bellekte tutmak anlamına gelmez, bilginin uzun zaman dilimleri içinde yapılan, sık ve anlamlı tekrarlarla, kendi dinamikleri içinde düzenlenmesini gerektirir⁽⁶⁾. Bellek hemen derhal oluşmamaktadır, sabitlenmesi için zamana ihtiyaç vardır, pekiştirilir. Aynı zamanda pekiştirme sürecindeki bellek bozulmaya açıktır⁽⁹²⁾. Uzun dönem belleğin bile, zaman içinde modifiye edilebileceğine dair kanıtlar vardır. Bellekte depolama işlevi, bilginin öğrenilmesinden hemen sonra başlar. Bu işlev için beyinde elektriksel ve kimyasal olaylarla birlikte, nöronlar arası yeni bağlantıların oluşmasıyla gelişen mekanizmalar görev alır^(48,56,50).

c) **Ara-bul-geri getir:** Depolanan bir bilginin, istendiği zaman bulunup, bilinç düzeyine geri getirilmesidir^(88,31).

Bilginin kodlanması ve pekiştirilmesi limbik sistemle^(23,31), depolanması beyin korteksiyle, bilginin geri çağırılması ise prefrontotemporal ağ ile ilişkilidir^(96,46).



Şekil 3: Bilginin işlenmesi⁽¹³⁸⁾

2.1.3.2. Bellek Türleri

Bellek, araştırmacılar tarafından farklı özelliklerine göre sınıflandırılır.

2.1.3.2.1. Belleğin Zamana Bağlı Alt Sınıflara Ayrılması

Hatıralarımızın ömrü bazen sadece birkaç saniye, bazıları ise saatlerce, günlerce, aylarca veya yıllarca sürmektedir ⁽⁵⁶⁾.

Zamansal sınıflamanın, 19. yüzyıl sonlarında Hering, Ebbinghaus ve 1960'larda Atkinson ve Shiffrin tarafından yapılması ile çok kısa süreli (anlık) (duysal kanallardan elde edilen bilginin milisaniyeler içinde depolanması), kısa süreli (çalışma belleği) ve uzun süreli bellek olarak, üç grup tanımlanmıştır ^(46,92).

a) Çok Kısa Süreli Bellek (Duyusal Bellek)

Duyusal bellek, görüntü ya da seslerin milisaniye düzeyinde akılda tutulması esnasında işlev görür ^(6,96,46). Örneğin, bir resme baktığımızda ya da bir ses duyduğumuzda, sistemimize giren bu bilgiler, ilk olarak duysal belleğe geçer. Burada çok kısa bir süre için tutulan bilgiler, ikinci durak olan kısa süreli belleğe aktarılırlar ⁽⁶⁾. Ekoik veya ikonik olarak da adlandırılmaktadır ⁽⁹⁶⁾.

b) Kısa Süreli Bellek

Öğrenmenin ardından saniyeler içerisinde gelişen, Primer bellek ⁽⁸⁰⁾ veya "Çalışma belleği (working memory)" olarak da adlandırılan bellek tipidir. Çalışma belleği, zihinsel sorgulama sürecinde kullanılır, ama sorun çözümlendikçe her aşamada sonlandırılır, kısa zamanda silinerek kaybolur veya hipokampusta bir süre saklandıktan sonra uzun süreli belleğe aktarılır ^(56,156,135,8).

Kısa süreli bellek, nöronlar arasında devam eden elektriksel etkinlik aracılığıyla gerçekleşir. Nöronlar arasındaki elektriksel akım devam ettiği sürece, akılda tutulan bilgi, hatırlanmaya devam edilir. Bilgi bu akım tükendiğinde unutulur. Çalışma belleği olarak da adlandırılmasının nedeni o anda hangi bilginin üzerinde çalışılıyorsa, kısa süreli belleğimizde o bilginin bulunuyor olmasındandır ^(6,88). Örneğin, telefonda konuştuğumuz kişi, bize bir telefon numarası verdiğinde eğer yanımızda kâğıt kalem yoksa bu numarayı aklımızda tutmaya çalışırken kısa süreli belleğimizi kullanırız ⁽⁶⁾.

Parietal korteks ve PFK'nin özellikle arka-yan bölümü (dorsolateral PFK), kısa süreli bellek ya da çalışma belleği ile ilgili alanlardır ve bu yapılar bilginin güncel

tutulmasını sağlarlar⁽⁴⁶⁾.

Kısa süreli belleğin, geçici bir bellek izine ilişkin sinyallerin, yansıyan devre denilen sinaps grubu içindeki sürekli turlarının bir sonucu olarak oluşabileceği önerilmiş veya bir başka açıklaması, presinaptik kolaylaştırma veya inhibisyonudur. Kısa süreli belleği oluşturan bu tür devrelerde etkiler, presinaptik nöronun sonlanması, henüz postsinaptik nöron ile sinaps gerçekleştirilmeden önce, kendisinin üzerinde sonlanan bir başka presinaptik sonlanmadaki etkinliklerle oluşur. Saniyelerle birkaç dakika arasında etkili olan kolaylaştırmadan veya inhibisyondan bu sinapslarda salgılanan nörotransmitterler sorumludur^(56,70).

Konsolidasyon (pekiştirme, sağlamlaştırma) kısa süreli belleğin ileride hatırlanıp kullanılmak üzere uzun süreli belleğe aktarılmasına denir. Başarılmasında tekrar çok önemlidir. Kısa süreli bellek, eğer yinelenerek etkinleştirilirse^(48,56,23) uzun süreli bellekten sorumlu sinapslarda; kimyasal, fiziksel ve anatomik değişikliklere yol açacaktır^(48,56). Beyin yeni karşılaştığı bilgiyi, özellikle de kendi dikkatini çeken bilgiyi yineler⁽⁵⁶⁾. Bu nedenle bir süre sonra, duyuşal deneyimlerin önemli özellikleri bellek depolarında giderek artan derecede kalıcı hale gelir^(23,56). Bu durum, kişinin derinlemesine çalıştığı az miktardaki bilgiyi, yüzeysel olarak öğrendiği çok miktardaki bilgiye kıyasla, çok daha iyi hatırlayabilmesini açıklamaktadır⁽⁵⁶⁾.

Pekiştirme sürecinde yeni anılar, farklı bilgi sınıfları içinde şifrelenir. Yeni anılar, beyinde rastgele depolanmaz, aynı tipteki diğer ve önceki anılarla olan ilişkilerine göre, depolanırlar. Bu, gelecek zamanlarda kişinin, istediği bilgiye ulaşmak üzere, bellek deposunu "arayabilmesi" için de gereklidir^(56,23,80).

c) Uzun Süreli Bellek

Guyton ve Hall bellek sınıflandırmasında, orta uzun süreli belleği, dakikalarca hatta haftalarca kalan, ancak daha kalıcı biçime dönüşmek üzere etkinleştirilmedikçe sönen, yok olan, etkinleştirildiklerinde ise uzun süreli bellek olarak sınıflandırır. İlkel hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, bu tür belleklerin ya presinaptik uçlarda ya da postsinaptik zarda yer alan ve birkaç dakikadan birkaç haftaya kadar sürebilen geçici kimyasal veya fiziksel değişikliklerden veya her ikisinden kaynaklanabileceğini göstermiştir⁽⁵⁶⁾.

Uzamış tipteki orta süreli bellek ile, gerçek uzun süreli bellek arasında belirgin bir ayırım yoktur. Ayırım, dereceleri açısındanadır. Uzun süreli bellek, yalnızca sinapslardaki kimyasal değişikliklerin değil gerçek yapısal değişikliklerin sonucunda olur ve bu öğeler sinyal iletimini güçlendirir veya baskılar. Hayvana presinaptik nöronda protein sentezi için gerekli DNA sistemini bloke eden ilaçlar verildiğinde, bu yapısal değişiklikler görülmez ve kalıcı bellek yolları gelişemez. Uzun süreli belleğin gelişmesi doğrudan doğruya, sinapsların sinyal iletimindeki duyarlılıklarını arttıran fiziksel yeniden yapılanmaya bağlıdır⁽⁵⁶⁾. Bu fiziksel değişikliklerin en önemlileri, iletici salgılanmasında vezikül boşaltma bölgelerinin sayısındaki artış, transmitter taşıyan veziküllerin sayısında artış, presinaptik uç sayısında artış, dendritlerde yapısal değişikliktir ^(56,143,146,70).

Bu yüzden de anestezide olduğu gibi, nöron etkinliği geçici olarak durdurulduğunda, kişinin geçmişe ilişkin belleği silinmez. Bu tür durumlar yalnızca kısa süreli belleğe etki eder⁽⁶⁾.

2.1.3.2.2. Belleğin İçeriğe Göre Alt Sınıflara Ayrılması

Depolanan bilginin çeşidine göre deklaratif (tanımlanabilir) ve nondeklaratif bellek olmak üzere iki kategoride incelenebilir.

Tablo I: Belleğin İçeriğe Göre Alt Sınıflara Ayrılması ⁽⁴⁸⁾

Deklaratif Bellek (Eksplisit)	Nondeklaratif Bellek(İmplicit)
I-Epizodik	I-Asosiyatif
	Klasik koşullanma
	Operan koşullanma
	II-Nonasosiyatif
II-Semantik	Habitüasyon
	Sensitizasyon
	III-Beceri ve alışkanlıklar
	IV-Tohumlama(hazırlama, priming)

a) Açık (eksplisit, ifade edilen, tanımlayıcı, deklaratif) Bellek

Açık bellek,“bilgi” ile, örtük bellek ise “beceriler”ile ilgilidir. Açık bellek, bireyin bilgiyi edinme ve anımsama sürecinin farkında olduğunu ifade eder; nesnelere, insanlar, yerler hakkında gerçek bilgi ve bunların ne anlama geldiğini bilmeyi, belirtir^(46,69,88). Bilginin bilinçli ve isteyerek geri getirilmesini temsil eden süreçlerdir⁽²²⁾. Meydana gelen olayların ve gerçeklerin bilinçli olarak anımsanmasını içermektedir. Deklaratif belleğin, epizodik (olaysal) ve semantik (anlamsal) bellek olmak üzere iki alt grubu tanımlanmıştır^(46,69,88).

Epizodik (olaysal) bellek, kişisel bilgiler ve olaylara ait, sözel olmayan bilgiler içerir ve aktif olarak anımsanır^(69,96,46,88). Kişisel olaylarla (biyografi) ilişkilidir⁽²²⁾, yani bireyin özgeçmişindeki özgül olaylara dayanır. Bu olaylar zaman ve mekân içine gömülüdür^(69,96,106,46,88). Semantik (anlamsal) bellek ise kurallar, kavramlar, olaylar ve lisan gibi genel gerçeklerle ilişkilidir ve bilinir^(22,69,96,106,46,88). Örnek olarak, ‘kitap aldım’, olaysal belleğe ait bir bilgidir; ‘kitap okunur’ ise anlamsal belleğe aittir⁽⁴⁶⁾.

Bu bellekle ilgili beyin bölgeleri; hipokampus, amigdala ve limbik sistemin tüm bölümleridir. Amigdala bir çeşit duyu merkezi gibi, yaşadığımız olayları hatırlamaya yardımcı olurken, o olaylar sırasında neler hissettiğimizi de anımsamamızı sağlar⁽⁶⁾.

Sağ frontotemporal bölgenin hasarında olaysal bilgiyi geri çağırma bozulurken, sol hemisfer hasarında ise anlamsal bilgiye ulaşmada güçlük çekilir⁽⁴⁶⁾.

b) Örtük (implisit, ifade edilemeyen, nondeklaratif) Bellek

Örtük bellek, bireyin bilgiyi edinme sürecinin, hatta böyle bir bilgiye sahip olduğunun bile farkında olmamasını belirtir. Örtük bellek bilginin bilinçsiz ve/veya otomatik geri getirilmesini temsil eden süreçler anlamındadır^(4,22,23,46,135).

Motor becerilerin öğrenilmesi ile kural ve seri işlemlerin edinilmesi olarak tanımlanan işlemsel bellek, bir örtük bellek çeşididir. İşlemsel belleğe ilişkin örnekler arasında kayak yapmak, bisiklete binmek, araba kullanmak ve bir müzik aletini çalmak

gibi motor beceriler sayılabilir ^(106,142). Örneğin yüzerken atılacak her bir kulaç için bilinçli bir düşünce sürecinden geçilmez; bir süre sonra hareketler otomatikleşir⁽⁶⁾.

Devamlı tekrarlar deklaratif bellek, deklaratif olmayan belleğe çevrilebilir, iki bellek çeşidi birbiri ile ilişkilidir^(6,4,142). Örneğin araba kullanmak ve kuralları başlangıçta tanımlayıcı bellekle gerçekleşirken, bir zaman sonra tanımlayıcı olmayan belleğe geçerek, her kullanışta sözcüklerle ifade edilmez kısaca otomatik hale gelir⁽⁶⁾.

Hazırlama (priming), bilginin bilince yansımadan tanınmasıdır^(46,88,106,135). Eksik parçalardan resmin tümünü tahmin etme testleri veya ilk birkaç harfin söylenilmesi sonucu bir sözcüğün daha kolay hatırlanması örnek olarak verilebilir^(46,48,106,135). Koşullama (conditioning), ister klasik (iki uyaran arasındaki ilişkinin öğrenilmesi) ve ister işlenmiş (davranış ile bu davranışın sonuçları arasındaki ilişkinin öğrenilmesi) olsun, duygusal ve kas-iskelet sistemi yanıtlarını içerir. Beceriler ve alışkanlıklar (prosedüral bellek, işlem belleği), motor becerilerin edinilmesi ile ilgilidir; bir müzik aletini çalmak gibi⁽⁴⁶⁾. Beyinde duyu-motor korteks, bazal çekirdek ve beyincik nondeklaratif bellek ile ilgili yapılardır. Bazal çekirdek beden hareketlerimizin, beyincikse kas hareketlerimizin kontrolünden sorumludur ^(135,6,96).

2.1.4.Unutma

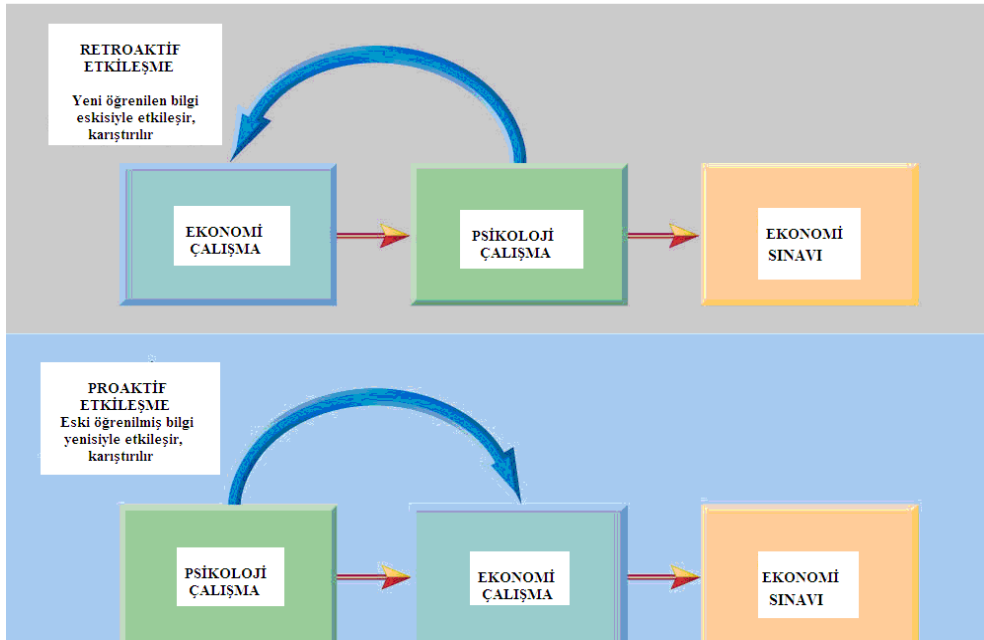
Öğrenmeyi davranışlarımızdaki gözlemlenebilir değişimlerle ölçen davranışçı yoruma göre unutmak da bir çeşit öğrenmedir. Koşullanarak öğrenme, iki uyaran ya da uyaran-yanıt arasında kurulan ilişkilendirmelerle gerçekleşir^(116,6). Öğrenme nasıl ki bu ilişkilendirmelerin kurulmaya başlanıp giderek daha da güçlenmesiyle gerçekleşiyorsa, unutma da hâlihazırdaki bu ilişkilendirmelerin yerlerine yenilerinin kurulmasıyla beraber eskilerin güç kaybetmesinden kaynaklanmaktadır (Şekil 4)^(116,6,80).

Unutmada 2 teoriden bahsedilir; öğrenilmiş bilginin zaman geçtikçe gücünün zayıflaması (decay) ve bozucu etkileşim, ket vurma (interferens) teorisi. İki çeşit interferens vardır (Şekil 5). Retroaktif interferens (geriye dönük engelleme) geçmişte öğrenilenin yeni öğrenilenle bozulmasıdır ve proaktif interferens (ileriye dönük engelleme) eski öğrenilmiş bilginin yenisini bozmasıdır^(138,116).

Örnek olarak yeni bir şehre taşındığımızda yaşadığımız eski şehirdeki yolları unutmamızı verebiliriz, çünkü taşındığımız yeni şehirde her bir çevresel uyarıcıya vermeyi öğrendiğimiz davranışsal yanıtlar, eski şehirdeki ilişkilendirmelerin yerine geçmiş olur. Bu nedenden dolayı unutmamanın da aslında bir çeşit öğrenme olduğundan bahsedilmektedir^(6,48,56).



Şekil 4: Unutma eğrisi ⁽⁶⁾



Şekil 5: Retroaktif ve proaktif etkileşme ⁽¹³⁸⁾

2.2. ÖĞRENME VE BELLEK İLE İLGİLİ ANATOMİK YAPILAR

Düşünce, sinir sisteminin başta serebral korteks olmak üzere talamus, limbik sistem ve beyin sapındaki yukarı retiküler formasyonu da içine alan birçok bölümünün eş zamanlı ve belirli bir sıra içinde uyarılmasıyla oluşur. Bilinç ise, çevremizin veya ardışık düşüncelerimizin sürekli olarak farkında olmamızdır⁽⁵⁶⁾.

Duyu organlarından gelen duyuşsal bilgi, beyinde ilk olarak talamusa uğrar. Bunun tek istinası koku duyuşudur ve piriform korteks ile işleneceği alana ulaşır. Talamusun her duyuşsal bilgi türüne has farklı nükleusları vardır. Beyne ulaşan görsel bilgi ayrı bir nükleusa ulaşırken, işitsel bilgi ayrı bir nükleusa ulaşır. Talamusun serebral korteks ile bağlantısını, primer duyuşsal korteksle kurduğu nöronal yollarla sağlar. Talamusun her duyuşsal bilgi türü için özelleşmiş ayrı ayrı nükleusları, yine her duyuşsal bilgi türü için özelleşmiş ayrı ayrı primer duyuşsal korteks bölgeleri ile bağlantılıdır. Primer duyuşsal kortekse gelen bilgi buradan da assosiasyon korteksine gider. Assosiasyon korteksinde duyuşsal bilgi tanımlanır yani, bir kelime ile çevresel sesin birbirinden ayırımına varılır ve hatta kaydedilmesi gerçekleşir. Assosiasyon korteksinde tanımlanan bu bilginin beyinde saklanması farklı bellek türleri için farklı beyin bölgeleri rol alır^(48,56).

Değişik biçimlerde tanımlanan bellek tiplerinin işlenmesi, beynin farklı bölgelerine yerleşik farklı nöronal devrelerde gerçekleştirilir. Bellek oluşumunda frontal, parietal, oksipital ve temporal loblar, hipokampus ve limbik sistemin diğer yapıları arasındaki nöronal ağlar görev yapar^(48,156,88,56).

Parietal lobdaki beden duyuşları korteksinin (somatosensor korteks) ve oksipital lobdaki birincil görsel korteksin, işlemsel belleğin beyin kabuğu düzeyinde temsil edildiği yapılar olduğunu gösterir yayınlar vardır. Öğrenme süreçlerinden özellikle koşullama yoluyla gerçekleşenlerin, çeşitli korteks altı yapılarca temsil edildiği gösterilmiştir^(7,70); amigdala (koşullu duyuşsal tepkilerin öğrenilmesi)^(7,88,70), striatum (ödülle bağlantılı uyarıcılara yaklaşmayı öğrenme) ve beyincik (göz kırpma, kalp atışı gibi basit tepkilerin koşullanması) gibi yapılar örnek verilebilir^(7,134,48,70).

Hipokampus mekansal bilgiyi depolayabilir⁽⁷⁴⁾. Kısa süreli belleği uzun süreli belleğe dönüştürmede, hipokampus önemli rol oynar. Medial temporal lob anatomik olarak birbirleriyle bağlantılı olan hipokampus ve onun yakınındaki entorhinal, perirhinal ve parahipokampal korteks alanlarını içerir^(135,134,7,159,46).

Bilgi tamamen depolanmadan önce, medial temporal lobda işlenir ya da geçici olarak tutulur. Daha sonra uzun süreli kalacağı beyin bölgesine aktarılır. Medial temporal lob uzun süreli ifade edilebilir belleğin (açık bellek) oluşmasında rol oynarken işlemsel bilginin depolanması için medial temporal loba gerek yoktur^(135,159). Mekansal bilginin depolandığı beyin bölgesidir. Tek taraflı medial temporal lobu çıkarılanlarda ileriye doğru bellek kaybı ortaya çıktığı görülmüştür.

Septumdan orijin alarak hipokampusa projeksiyon yapan kolinerjik nöronların oluşturduğu septohipokampal yolak, öğrenme ve bellek fonksiyonlarının düzenlenmesi ve yürütülebilmesi ile ilişkilidir⁽¹²²⁾.

Epilepsi tedavisi amacıyla, her iki hipokampusu çıkarılan hastalarda anterograd amnezi geliştiği gösterilmiştir. Hipokampal lezyonlu hastalar, genelde sözel ve sembolik zeka gerektirmeyen, refleksif öğrenmeyi içeren ve fiziksel beceri gerektiren birçok spor dalını kolaylıkla öğrenebilirler çünkü bu hastaların refleksif öğrenme mekanizmaları bozulmamıştır⁽⁵⁶⁾.

Hipokampus limbik "ödülleme" ve "cezalandırma" sisteminden çıkan yolların en önemlilerinden biri olduğu için, yeni bilgilerin depolanmasında önemlidir. Ağrı veya rahatsızlığa neden olan uyaranlar ve düşünceler, limbik cezalandırma merkezlerini; haz, mutluluk ve ödülleme duygusu, limbik ödülleme merkezlerini uyarır⁽⁴⁸⁾.

Limbik sistem tek bir oluşumdan çok, birbirleriyle etkileşen sistemler bütünüdür. Bellek, stres, bağımlılık ve plastisite oluşumunda birbiriyle etkileşim halinde olan ve serotonin, dopamin, noradrenalin, GABA, glutamat ve asetilkolin gibi nörotransmitter sistemlerini barındıran, spesifik nöronal bir ağdır. Limbik sistem yapıları: hipokampal oluşum, medial prefrontal korteks, nükleus akkumbens (limbik striatum) ve amigdaloid komplekstir^(101,56). Serebral korteksin pek çok alanından uyarılar alan limbik sistem, algıladığı birçok deneyimi bir araya getirir ve tek bir deneyim şeklinde bütünleştirmesini sağlayan çok yönlü asosiasyon alanları içermektedir^(48,153,56).

İşlemsel belleğin oluşumuna, açık belleğin aksine, amigdala ile ilişkilendirilen korku koşullanması dışında, limbik olmayan yapılar da aracılık edebilir ve muhtemelen dorsolateral prefrontal korteksin de katılımıyla, temel olarak serebellum ve bazal gangliyonlar bu işi gerçekleştirmektedirler^(13,96,142,48).

Prosedüral belleğin, limbik sistemle bağlantısını sağlayan yegâne yapı olarak amigdala piriform korteksten, olfaktör insuladan ve somatosensoryel ve de temporal lobun assosiasyon alanlarından işitsel ve görsel bilgi alır. Bu bağlantılar sayesinde her bilgi türünün ulaştığı amigdala, bir olaya ilişkin emosyonel değerin saklanmasında önemlidir^(112,113,96,48).

Hipokampus ile birlikte amigdala koşullanmış korku yanıtları ile de ilişkilidir. Birçok çalışmada, stres yaratan durumlarda, anksiyete bozukluklarında ve depresyonda hipokampus ve prefrontal korteksin işlevlerinin azalarak belleğin zayıfladığı, amigdalanın işlevlerinin ise artarak korku ve saldırganlığın arttığı gözlenmiştir^(35,112,113).

Prefrontal korteks, frontal korteksin ön uç bölümlerine ve orbital yüzeyine verilen isimdir. Konuşma, göz hareketleri gibi özgül hareketlerin motor kontrolünden sorumludur. Ayrıca davranışla ilişkili olan frontal bölgedir⁽⁴⁶⁾. Prefrontal lob hasarları özellikle çalışma belleği işlevlerinde bozulmaya neden olabilir. Bununla ilgili kanıtlar Alzheimer hastalarından elde edilmiştir. Alzheimer hastalığında, frontal korteksin yanı sıra temporal ve parietal lob ile medial temporal loblarda da hasar vardır^(48,134,22,46). PFK özellikle eski bilgilerin anımsanmasında, yani belleğin geri çağrılmasında önemli rol oynar^(135,79). Ön PFK'nin görevi bilginin içsel olarak değerlendirilmesidir^(79,46).

Arka-yan PFK, araçları kodlamadan önce düzenler ve uzun süreli bellekten çağrılan anı izdüşümlerinin gerçekliğinin doğrulamasını, denetlemesini ve değerlendirmesini gerçekleştirdiği ön-yan PFK ile uyarının seçilmesi, karşılaştırılması ve karar verilmesi süreci ile kısa ve uzun süreli bellekte tutulması, bilginin olaysal belleğe aktarılması gibi görevlerden sorumludur^(121,46).

Genellikle kronik alkoliklerde gözlenen, uzun süreli tiamin (B1 vitamini) yetersizliğine bağlı olarak gelişen Korsakoff sendromu ya da Wernicke-Korsakoff sendromunda^(109,134,7,88) mammiller cisimcikler ve dorsomedial talamus ile üçüncü ventrikülle bağlantılı bazı beyin bölgelerinde beyin hasarı görülür^(49,29,7,88). Hastalar hem ileriye doğru bellek kaybı hem de geriye doğru bellek kaybı göstermektedirler. Bu hastalarda ayrıca, olayların zamansal sırasını karıştırma ve olayları birbirleriyle karıştırarak, hatırlıyormuş gibi yeni bir anı yaratma, ya da bir olayla ilgili bir tahmini daha sonra o olayla ilgili gerçek anılarıyla gibi anlatma semptomları da gözlenir^(109,7,88).

2.3. ÖĞRENME VE BELLEĞİN OLUŞUMUNDA NÖROTRANSMİTTER SİSTEMLERİNİN ROLÜ

a) Kolinergik Sistem

Belleğin normal çalışabilmesinde, asetilkolin temel bir role sahiptir. Kolinergik sistem ve özellikle septumdan orijin alan, hipokampusa projeksiyonlar gönderen kolinergik nöronların yerleştiği "septohipokampal yolak" öğrenme ve kısa süreli bellek fonksiyonlarının düzenlenmesi ve yürütülebilmesinde önemli rol oynar⁽¹⁴⁴⁾.

Kolinergik nöronlarda meydana gelen dejenerasyon, başta Alzheimer hastalığı olmak üzere çeşitli demansların ortaya çıkmasına neden olabilir^(72,144).

Alzheimer hastalığında, korteksin ve hipokampusun kolinergik sinir uçlarının kısmen yıkılmasına bağlı olarak buradaki M2 reseptörlerinin azaldığı gösterilmiştir^(72,95).

Alzheimer hastalığı, kolinergik sinapslarda sayıca azalmanın ve kolin asetiltransferaz enzim (ChAT) aktivitesi azalması ile karakterize bir hastalıktır^(87,144,72).

Alzheimer hastalığını tedavi etmek için, sağlam kalan nöronlarda M2 otoreseptörleri inhibe ederek, asetilkolin salıverilmesini arttıracak selektif M2 antagonistlerinin geliştirilmesine çalışılmaktadır. Antikolinergik etkili ilaçlar ise bellek bozukluğuna yol açabilmekte veya var olan bozukluğu arttırmaktadırlar⁽⁷²⁾.

Sağlıklı gönüllülerde skopolaminin neden olduğu kognitif bozulmanın, Alzheimer hastalığında gözlenen kognitif semptomları kısmen taklit ettiği ve skopolaminin bu özelliği nedeniyle deneysel araştırmalarda Alzheimer modeli oluşturabilmek amacıyla yaygın olarak kullanıldığı bilinmektedir^(43,38,98). Skopolaminle oluşan kognitif bozulmanın, Korsakow psikozunda görülene benzeyebileceğine dair görüşler de vardır⁽²⁹⁾.

Asetilkolin ve muskarinik özelliği baskın kolinomimetik ajanların, nitrik oksit (NO) sinyal yolağını aktive ederek cGMP düzeylerini arttırabileceği gösterilmiştir⁽¹⁴⁸⁾. Sıçanlarda pasif sakınma testinin retansiyon aşamasında bozulma oluşturan N^G-nitro-L-arjinin metil ester' in (L-NAME) (Nitrik oksit sentaz enzim inhibitörü) kortekste asetilkolin salıverilmesinde, uzun süre devam eden azalmaya neden olduğu da gösterilmiştir. Aynı çalışmada bu etkilerin L-arjinin ile (nitrik oksit donörü) geri döndürüldüğü tespit edilmiştir⁽⁸¹⁾.

b) Serotonerjik Sistem

Beynin primer serotonin kaynakları beyin sapının dorsal ve median raphe nükleusunda lokalize olan nöronlardır. Serotonerjik sistem enerji, iştah, uyku, duygudurum, libido ve kognitif fonksiyonların modülasyonundan sorumludur. Serotoninin anksiyetede rolünü lokus seruleus üzerindeki modulator etkileri ve amigdala gelen serotonerjik liflerin varlığı desteklemektedir^(143,146).

Şu anda bilinen 7 farklı serotonin reseptörü vardır (5-HT1, 5-HT2, 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5, 5-HT6 ve 5-HT7)⁽⁸⁷⁾. Ayrıca 5HT1 reseptörünün 6 alttipi (5HT-1A, 5-HT1B, 5-HT1C, 5-HT1D, 5-HT1E, 5-HT1F)⁽⁹⁴⁾ ve 5-HT2 reseptörünün 3 alttipi (5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C) saptanmıştır. Ancak bu reseptör tiplerinin sadece bir kısmı beyin fizyolojik olaylarında rol oynamaktadır. 5HT1A, 5HT2A, 5HT4, 5HT6 reseptörlerinin bellek oluşumunda, amnezi durumlarında ve (farmakolojik modeller veya yaşlılık gibi) anımsamada rol oynadıklarına dair yayınlar vardır. Bir düzeneği öğrenmesi sağlanan sıçanlarla öğrenme deneyleri yapılmayan sıçanların prefrontal korteks, rafe çekirdeği, hipokampus ve amigdala gibi beyin alanları karşılaştırıldığında öğrenmesi sağlanan sıçanlarda bazı spesifik 5HT reseptör ekspresyonlarının arttığı gösterilmiştir. Öğrenme ve bellek üzerine beyin serotonin sisteminin etkilerinin dinamik olarak değişkenlik gösterir bir yapıda olduğu yönünde yayınlar vardır⁽¹¹⁰⁾.

Maymun beyinde gerçekleştirilen araştırma sonuçlarına göre, lokus seruleusda noradrenerjik nöronların yanısıra serotonerjik nöronlar da vardır⁽¹⁴³⁾. Santral serotonerjik merkez olarak kabul edebileceğimiz beyin sapı raphe sistemi, noradrenerjik nöronlar tarafından da innerve edilirken, lokus seruleusun da beyin sapı raphe sisteminden serotonerjik innervasyonlar aldığı gösterilmiştir^(143,144,146).

Serotoninin, PFK'de 5HT2A reseptörünü uyararak, hastalığın etiopatogenezinde rolü olduğu düşünülen amiloid öncü (prekürsör) proteininin (APP) salınımını arttırdığına; ancak öte yandan 5HT2A reseptörüne bağlanmanın azaldığına dair yayınlar vardır. Prefrontal korteksdeki 5HT6 reseptörünün ise AH'de frontal kortekste asetilkolin salınımını azalttığı ve 5HT2A reseptörü gibi nöropsikiyatrik belirtilerle ilişkili olduğu düşünülmektedir^(87,46).

Son yıllarda yapılan klinik ve deneysel araştırmalarda SSRİ'lerin bilişsel fonksiyonlarda bozulma oluşturmadıkları gsterilmekle birlikte, yapılan bazı klinik çalışmalarda ve olgu sunumlarında öğrenme ve bellek performansı üzerine olumsuz etkilerinin olduğu saptanmıştır ^(60,67). Bazı çalışmalarda ise depresyonda gürülen kognitif bozukluklar üzerine olumlu etkilerinin olduğu öne sürölmüştür ^(120,33,124).

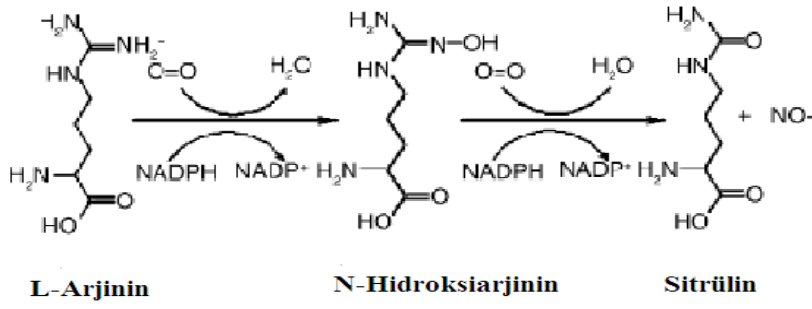
c) Nitrerjik Sistem Nitrik Oksit (NO)

Yirmi yıl önce tesadüfen yapılan bir gözlemlle, endotelin vazodilatasyonda anahtar bir role sahip olduğu anlaşılmıştır. Birçok farklı uyarı endotel hücrelerini etkileyerek, endotelden türeyen gevşetici faktör (EDRF) üretimine yol açmakta olup, bu maddenin nitrik oksit olduğu anlaşılmıştır ⁽⁴⁸⁾.

Nitrik oksit serbest radikal bir gazdır. Son yörüngesinde eşleşmemiş bir elektron çifti vardır. Ayrıca hücrenel redoks durumuna bağlı olarak, nitrozonyum iyonu olarak da bulunabilir. Bu yüzden termodinamik olarak dengesizdir ve diğer moleküllerle reaksiyona girme eğilimindedir ⁽⁵⁵⁾.

Gaz yapısında, lipofilik, biyolojik membranlardan reseptörden bağımsız, kolayca difüze olabilen bu moleköl, 30 dalton ağırlığındadır. Dokuda yarı ömrü 10-60 saniye gibi kısa sürelidir ^(139,42).

Vasküler tonus, nörotransmisyon ve immun sistemin düzenlenmesinde önemli roller alır. Ek olarak NO'nun nöroprotektif ve/veya nörotoksik etkileri de olabilir ve SSS'de nöral plastisite proseslerine katılır. NO L-arjinin'den nikotinamid adenin dinökleotid fosfat (NADPH) ve oksijen varlığında bir dizi nitrikoksit sentetaz (NOS) ailesi izoenzimlerince sentezlenir ve suda-erir guanil siklaz'a ve mitokondriyel sitokrom C oksidaz'a bağlanır. Bu şekilde hücrenel sinyal iletişim kaskadlarını aktive eder ^(11,44).



Şekil 6: NO'nun NOS tarafından sentezi ⁽⁵⁵⁾

L-arjinin NADPH ve oksijen varlığında önce N-Hidroksiarjinine, bu da tekrar Sitrüline okside olur, açığa NO çıkar. Endotel hücrelerinde arjinininden Nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin sentezlenen NO, guanilil siklazı uyarır ⁽⁵⁵⁾. Guanilat siklazın aktivasyonu düz kas hücrelerindeki cGMP seviyelerini artırır. cGMP, miyozin hafif zincir kinazın defosforilasyonuna neden olur ve düz kaslarda gevşemeye yol açar ^(19,55).

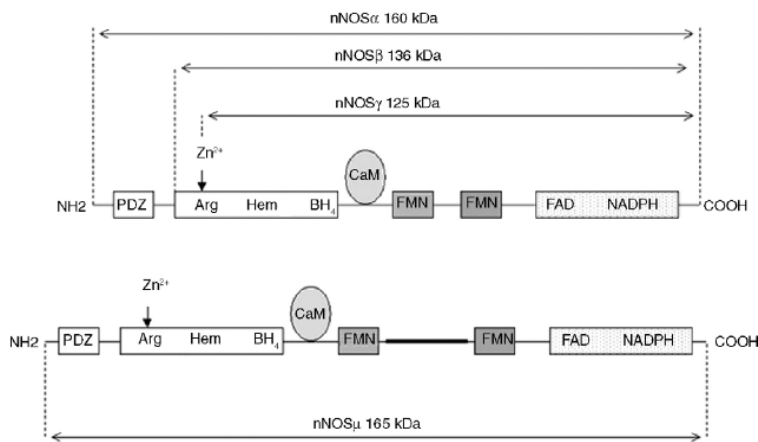
Nitrik oksit sentaz sitozolik bir enzim olup, bir flavoproteindir. NADPH ve O₂'ye bağımlı oksijenasyonu katalize eder. Bu enzimin kofaktörleri NADPH, flavin adenin dinükleotid (FAD), flavin mononükleotid (FMN), tetrahidrobiopterin, hem ve kalmomodulindir ⁽⁷²⁾.

NOS'un çeşitli izoformları vardır. NOS enzimleri ailesinin 4 üyesi vardır: Nöronal NOS (nNOS), endotelial NOS (eNOS), indüklenebilir NOS (iNOS) ve mitokondriyal NOS'tur. Son üye nNOS'un iç mitokondri membranında bulunan bir izoformudur. Tüm NOS üyeleri dizilim yönünden %50-60 oranında homoloji gösterirler. Her biri ayrı genler tarafından eksprese ettirilir. nNOS ve eNOS Ca⁺²-kalmomodulin bağımlı enzimlerdir ve birkaç dakika süren (hızlı salınır) küçük NO artışları (pikomol düzeyinde) oluştururlar. Buna karşın iNOS immunolojik veya inflamatuvar uyarı sonucunda makrofajlarda, astrositlerde, mikroglialarda ve diğer hücrelerde saatler veya günler süren (yavaş salınan) yüksek miktarda NO (nmol düzeyinde) oluşturur ^(55,72,44).

Tablo II: NOS izoformlarının özellikleri ⁽⁷¹⁾

ÖZELLİK			
İsim	NOS-1, nNOS, nöronal NOS	NOS-2, iNOS, indüklenebilir NOS	NOS-3, eNOS, endotelyal NOS
Doku	Nöronal doku	Makrofajlar, düz kas hücreleri	Endotelyal hücre, epitelyum hücreleri
Eksprese olma	yapısal	transkripsiyonel/indüksiyon	yapısal
Ca ⁺² ile regülasyon	evet	hayır	evet
Kromozom	12	17	7
Yaklaşık kütle	150-160 kDa	125-135 kDa	133 kDa

NO'nun NOS yoluyla üretimi birincil olsa da, bazı özel durumlarda NO başka mekanizmalarla da üretilebilir. NO ksantin oksidaz yoluyla veya H₂O₂ ve L- arjininle nonenzimatik bir yolla veya nitritlerin asidik ve redükte ortamlarda redüksiyonuyla (iskemik yolaklarda oluşur) da oluşabilir. NO sadece damar endotel hücreleri ve iltihap hücrelerinde değil fakat aynı zamanda serebellum ve ön beyindeki nöronlarda, böbrek tübülus epitelyum hücrelerinde, adrenal medulla hücrelerinde, mast hücrelerinde ve bazı otonom sinirlerin (non-adrenerjik non kolinerjik sinirler gibi) uçlarında da sentez edilip salıverilir ⁽⁵⁵⁾.

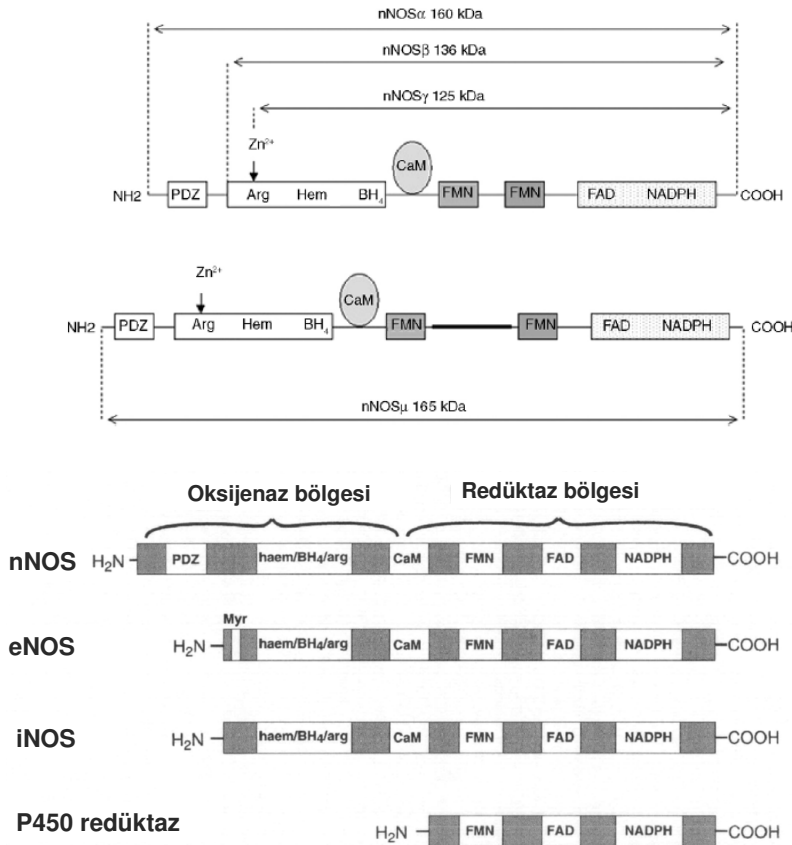


Şekil 7: nNOS'un izoformları ⁽⁵⁵⁾

NOS enzimi yapısal olarak birbirinden bağımsız çalışan iki ana yapıdan oluşur. C terminal redüktaz yapısı üzerinde NADPH, FAD, FMN ve Ca^{+2} -kalmoduline bağlanma bölgeleri vardır ve Ca^{+2} -kalmodulin bağlanması NOS enziminin aktif merkezine elektron akışına sebep olan bir kapının açılmasını aktive eder. N terminal yapısının ise oksijenaz aktivitesi vardır ve BH₄ hem ve L- arjinine bağlanma bölgeleri içerir^(55,19).

nNOSa ve nNOSm PDZ bölgesiyle subsellüler yapılara bağlanır. nNOSg ve nNOSb ise sitoplazmatiktir. PDZ bölgesi postsinaptik dansite protein-95'e (PSD-95) bağlanır ve/veya PSD-93'e bağlanır. N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin de PSD-95 ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu durum NOS ve NMDA reseptörlerinin MSS'de yan yana lokalizasyonlarını açıklamaktadır. nNOS'un posttranslasyonel düzeydeki regülasyonunda PKA, kalmodulin bağlı kinazlar ve PKC fosforilasyonu rol alır⁽⁵⁵⁾.

NOS'un redüktaz bölümü ve CYP450 redüktaz arasında çok benzerlik bulunmaktadır. İki de aynı kofaktör bağlanma bölgesine sahiptirler (Şekil 8)^(99,16,19,55).



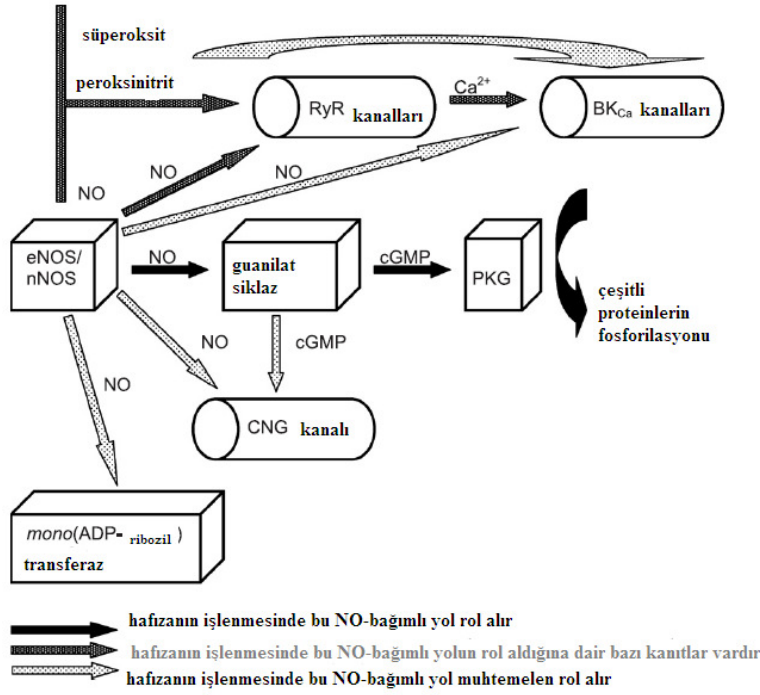
Şekil 8: NOS izoformları ve CYP450 redüktaz

Nitrik oksit saliverilmesine sebep olan etkenler; Asetilkolin, histamin, serotonin, vazopresin, bradikinin, prostasiklin, vazoaaktif intestinal peptid, P maddesi, kalsitonin geni ile ilişkili peptid, diğer nörokininler, insülin, klonidin, katekolaminler, Ca^{+2} iyonoforları, trombin, trombosit agregasyonunda trombositlerden salınan ATP, ADP ve damar içinden geçen kan akımının hızlanmasıdır (sürtünme stresi). Nitrik oksit sentez inhibitörleri, N^G -monometil-L-arjinin (L-NMMA), N^G -nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME) ve N^G , N^G -dimetil-L-arjinin gibi L-arjinin analogları ve sitrüllin analoglarıdır. Aminoguanidin ve bazı aminoalkilizotioüre türevleri iNOS, iminoetil-L-ornitin (L-NİO) ve 7-nitroindazol nNOS'u inhibe eder ^(16,72).

Tablo III: NO inhibitörleri ⁽⁷¹⁾

NO sentezinin veya etkisinin bazı inhibitörleri	İnhibitör Mekanizma	Yorum
N^G - monometil-L-arjinin (L-NMMA)	NOS inhibisyonu	Bazı dokularda substrat gibi davranıyor olabilir
N^G -nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME)	NOS inhibisyonu	Daha az selektif NOS inhibitörü
7-nitroindazol	NOS inhibisyonu	İn vivo NOS-1 için belirgin selektif
S-Metiltiositrülin	NOS inhibisyonu	NOS-1 için kısmi selektif
Hem	NO temizleyici	

Beyinde belirli nöronlarda NO sentezinin yapıldığı ve bir nörotransmitter gibi işlev yapabileceği gösterilmiştir. Hipokampusta glutamaterjik sinir uçlarından salıverilen glutamat tarafından postsinaptik nöronlardan salıverilen NO'nun sinaps ötesine yayılarak presinaptik glutamaterjik uçlardan glutamat salıverilmesini retrograd şekilde arttırması (LTP) uzun dönem potansiyasyon olayına ve nöronal plastisiteye katkıda bulunur ⁽⁴⁸⁾.



Şekil 9: NO bağımlı yollar ⁽⁴⁴⁾

NO bir dizi enzim ve iyon kanalları üzerinden bellek proseslerinde rol alır. Bu işlem yukardaki enzim ve kanalların NO, peroksinitrit ve/veya cGMP'ce aktive edilmesiyle gerçekleşir. [(RyR)-riyanodin reseptör Ca^{+2} salınım kanalları, (BKCa)-büyük iletkenlikli- Ca^{+2} , la aktive edilen potasyum kanalları, (CNG)-siklik nükleotid kapılı kanallar] ⁽⁴⁴⁾.

NO özellikle uzun süreli davranıştan ve bellekten sorumlu beyin alanlarındaki sinir uçlarından salınır. NO presinaptik uçlardaki oluşum mekanizması ve postsinaptik uçlardaki oluşum mekanizması ve postsinaptik sinir üzerindeki etkisi açısından değerlendirildiğinde diğer küçük moleküllü aracı maddelerden farklıdır. Önceden sentezlenip veziküllerde depolanmaz nerdeyse tam ihtiyaç duyulduğu anda sentezlenir. NO, veziküler paketler halinde salınmak yerine saniyeler içinde presinaptik uçlardan dışarıya doğru difüze olarak hemen komşu postsinaptik nörona geçer. Postsinaptik nörona difüze olan NO, postsinaptik nöron zar potansiyelini fazla değiştirmez fakat nöron duyarlılığını saniyeler, dakikalar ve belki de daha uzun bir süre için değiştirecek hücre içi metabolik işlevleri etkiler ^(56,48).

Yapılan deneysel araştırmalarda serebellum, striatum, hipokampus, serebral korteks ve hipotalamus gibi major beyin bölgelerinde, presinaptik uçlarda ve postsinaptik nöronlarda NOS aktivitesinin varolduğu ve aşırımın modülasyonuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir. NO'nun öğrenme-bellek fonksiyonlarıyla ilişkili olduğu yolunda güçlü bilimsel kanıtlar elde edilmiştir ^(154,57).

NO'nun LTP sırasında retrograd bir ulak olarak rol oynadığı ve bu şekilde öğrenme işlemlerine katıldığı gösterilmiştir ⁽⁷⁷⁾.

Hipokampusta glutamat, NMDA reseptörlerini aktive eder ve bunun sonucu olarak nöronlardan salıverilen NO, hipokampus nöronlarında NMDA reseptörleri tarafından tetiklenen uzun süreli potansiyasyonu (LTP) güçlendirir. L-NAME (NOS inhibitörü), LTP'yi kısmen inhibe eder. NO bifazik etki edebilir; glutamaterjik uçları etkileyerek bazı durumlarda glutamat salıverilmesini azaltabilir ve LTP üzerinde negatif etki de yapabilir. NMDA reseptörlerinin aktive edilmesi sonucu salıverilen NO fizyolojik düzeyde bellek ve öğrenme performansını artırır. Aşırı glutamat salıverilmesi sonucu meydana gelen aşırı NO salıverilmesi ise, glutamatın geç nörotoksik etkisini artırır ^(72,56,48).

d)Adrenerjik-Noradrenerjik Sistem

Beyinde noradrenerjik nöronların hücre gövdelerinin çoğu, beyin sapındaki lokus seruleus adı verilen alanda bulunmaktadır. Lokus seruleustan frontal kortekse giden noradrenerjik yollar, noradrenalinin (NA) dikkat, konsantrasyon, işlem belleği ve bilgi işleme süreçlerinin hızı gibi bilişsel işlevler üzerindeki etkilerine aracılık etmektedir ⁽¹⁴⁴⁾.

Noradrenerjik aktivitede azalmanın, depresyonun yanı sıra dikkat ve konsantrasyon azalması, bilgi işleme süreçlerinde yavaşlama, psikomotor yavaşlama, işlevsel bellekte yetersizlik ve yorgunlukla ilişkili olduğu bilinmektedir ⁽⁷²⁾.

Öğrenme ve belleğin, orta düzeydeki NA seviyesi ile kuvvetlendiği ancak, düşük seviyedeki noradrenalinin, öğrenme ve belleği olumsuz etkilediği belirtilmektedir ⁽¹⁴⁶⁾. Alzheimer hastalarında sıklıkla noradrenerjik ve kolinerjik fonksiyonlar bozulmuştur ⁽¹²⁸⁾.

NA, dopaminin motor etkilerine katkı sağlar. Alzheimer hastalığında gözlenen, kolinerjik defekte bağlı belirtilere noradrenerjik nöronlardaki harabiyet de katkı sağlar ⁽¹⁴⁴⁾.

e) Dopaminerjik Sistem

Merkezi sinir sisteminde dopaminerjik iletide görevli nöron yolaklarından olan mezolimbik ve mezokortikal yolaklar, kısmen limbik sistemde (hipokampus hariç) ve kısmen de beyin korteksinde sonlanır. Bu yolakların bazı bilişsel fonksiyonlarda rol oynadığı düşünülmektedir⁽⁷²⁾.

Özellikle dopaminerjik innervasyona sahip olan beyin bölgelerinde LTP' nin gerçekleşmesinde, endojen dopaminin modülatör olduğu gösterilmiştir. Postsinaptik piramidal nöronlar ve mezoprefrontal terminallerde dopamin, D1 reseptörlerinin postsinaptik aktivasyonu aracılığıyla NMDA reseptörünün aktivasyonunu modüle etmesi yolu ile LTP'de rol oynamaktadır. D2 reseptörleri ise NMDA reseptörleri ile etkileşerek cAMP düzeyini azaltırlar ve LTD'nin gerçekleşmesini sağlarlar⁽⁶⁶⁾.

Genç sıçanlara uygulanan sertralinin, PFK'de dopamin düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir⁽¹³⁷⁾ ve sertralinin dopamin gerialımı üzerine inhibe edici etkileri vardır⁽¹³⁶⁾.

Dopamin agonistlerinin öğrenme ve belleği arttırdığı gösterilmiştir. Farelerde D1 reseptör aktivasyonunun daha çok öğrenmeyi artırırken, D2 reseptör aktivasyonunun hatırlamayı kolaylaştırdığı gösterilmiştir⁽⁷⁶⁾.

f) Glutamaterjik Sistem

Glutamat, beyinde yaygın olarak bulunan eksitator özellikler gösteren, amino asit yapısında bir nörotransmitterdir⁽¹⁴⁷⁾. Presinaptik uçlarda kendine özgü veziküllerinden salınarak, postsinaptik membrandaki NMDA reseptörlerini etkileyerek SSS'de eksitator özellikli etkilerin oluşumuna aracılık eder. Çeşitli agonist ve antagonistlere olan duyarlılıklarına göre beyinde ve omurilikte yerleşimli, dört türlü glutamat reseptörü bulunmuştur: NMDA, Quisqualat (AMPA), Kainat, L-2-amino-4-fosfonobütirik asit (L-AP4)^(52,72).

Glutamaterjik uyarı ile hücre içine fazla miktarda giren Ca^{+2} ve su toksik etki ederek nöronal dejenerasyona katkıda bulunurlar. Alzheimer hastalığında dejenere olan kortikokortikal ve hipokampal glutamaterjik yolaklara bağlı olarak, glutamaterjik hipoaktivite ortaya çıkar. Bu durumun korteks ve hipokampusta asetilkolin

salıverilmesinde azalmaya yol açtığı ve bu şekilde amiloid plak oluşmasını kolaylaştırdığı gösterilmiştir ⁽⁷²⁾.

g) GABAerjik Sistem

Amino asit yapısında olan GABA memeli santral sistemindeki en yaygın inhibitör nörotransmitterdir. Merkezi sinir sistemindeki tüm sinapsların, yaklaşık olarak %40'ının nörotransmisyonunda GABA'yı kullandığı düşünülmektedir. Deneysel çalışmalar GABA'nın postsinaptik bölgede birçok etkisini GABA-A reseptörünün uyarılması yoluyla oluşturduğunu, GABAerjik ajanların uygulanmasının, bellek retansiyonu ve öğrenmeyi etkilediğini gösteren birçok çalışma vardır. Genellikle GABAerjik ajanlar belleği bozarken, antagonistler belleği güçlendirirler ^(65,143,144).

2.4. NÖROPLASTİSİTE VE UZUN SÜRELİ POTANSİYASYON

Uzun Süreli Potansiyasyon (LTP)

İç ve dış uyarılara karşı, SSS'nin verdiği en güçlü ve önemli adaptif yanıt öğrenme ve bellek oluşumudur ^(122,69,146). Sinaptik plastisite yoluyla gerçekleşmektedir. Oluşabilmesi için nöronlarda LTP'nin oluşması gerekir. LTP'nin oluşması nöroplastisite veya sinaptik plastisite ile ilişkili adaptif bir yanıt ^(122,146,125).

LTP, kısa, birbiri ardına tekrarlayan presinaptik nöron aktivasyonu ile oluşmuş, sinaptik iletme verilen postsinaptik yanıtın, hızlı bir şekilde gelişme gösteren, kalıcı güçlendirilmesidir. Posttetanik potansiyasyona benzer fakat ondan çok daha uzun sürelidir; günlerce devam edebilir. Posttetanik potansiyasyondan farklı olarak, LTP'nin oluşması, en azından kısmen, presinaptik nöron yerine postsinaptik nöronda hücre içi Ca^{+2} miktarındaki artışa bağlıdır. LTP en ayrıntılı bir şekilde hipokampusta incelenmiştir ⁽⁴⁸⁾.

Memelilerde pek çok beyin bölgesinde LTP'nin yer aldığı gösterilmiştir: Hipokampus, amigdala, limbik sistem, görsel korteks, motor korteks, entorhinal korteks ve beyincik bu yapılar arasında sayılabilirler. LTP bir kez oluşuktan sonra günler, haftalar hatta aylar sonra bile tekrar ortaya çıkabilmektedir. Belirli bir uyarıcının yarattığı sinaptik

potansiyel değişmesindeki artış, aynı uyarıcı ile aylar sonra tekrar karşılaşıldığında, aynı şiddette bir potansiyel değişimine neden olmaktadır ^(7,123,48,56).

Hipokampusta presinaptik terminallerden salınan glutamat, AMPA ve kainat reseptörleri aracılığıyla, postsinaptik nöronun depolarizasyonuna neden olur. Bu olay NMDA reseptörünün Mg^{+2} bloğunu çözer ve Ca^{+2} , Na^{+1} 'la beraber nöron içine girer ^(48,122). Bunu izleyen olaylar tam olarak anlaşılmasına rağmen, içeri giren Ca^{+2} , Ca/Kalmodulin kinaz II aracılığıyla etkir. Bununla beraber, LTP oluşumunda presinaptik bir komponentin yanı sıra, postsinaptik bir komponentin bulunduğu sanılmaktadır. Postsinaptik nöronun, olasılıkla araşidonik asit veya NO serbestleştirerek presinaptik nörona sinyal gönderdiği düşünölmüştür. Afferent stimölasyon sonrası bu sinyal, glutamatın, kuantal (paket halinde) salınımında artışa yol açar ^(48,56).

LTP'nin diğer bir biçimiye NMDA reseptörlerinden bağımsız olarak presinaptik uçta uyarıyla artan Ca^{+2} 'la sonraki uyarımda transmitter salınımını arttırmak üzere cAMP ve protein kinaz A yoluyla etki yapar ⁽⁴⁸⁾.

Literatürde mekansal bellek ve duyuşal bellek gibi uzun süreli belleğin depolanmasında, özellikle hipokampusta LTP oluşmasının önemli olduğunu gösterir hayvan deneyi çalışmaları vardır. Bu çalışmalardan bazılarında, NMDA reseptör antagonisti ilaçların daha önce bellekte var olan bilginin çağrılmasını engellemediği fakat yeni bir mekansal bilginin kazanılmasına engel olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, Alzheimer hastalığı, epilepsi ve şizofreni gibi nörolojik bozukluklarda sinaptik iletide gözlenen LTP ve NMDA glutamat reseptörlerinin rolü olduğuna ilişkin kanıtlar vardır ^(7,123,48,56).

Posttetanik potansiyasyon

Presinaptik nöronda kısa bir (tetanizan) uyarı dizisinden sonra uyarılmaya yanıt olarak oluşun postsinaptik potansiyelin gittikçe güçlendirilmesi 60 sn kadar sürebilir. Stimölasyona bağlı olarak gittikçe şiddeti artan postsinaptik potansiyeller, posttetanik potansiyasyonu oluşturur. Tetanizan stimölasyon, Ca^{+2} 'un presinaptik nöronda aşırı derecede birikmesine neden olarak, sitoplazmik Ca^{+2} düzeyini düşük tutan hücre içi bağlama bölgelerinin tamamen işgal edilmesine yol açar ⁽⁴⁸⁾.

Uzun süreli depresyon (LTD)

Merkezi sinir sisteminde, LTP'nin tersi bir durum olan uzun süreli depresyon (LTD) da gözlenmiştir. Nöronlar 20 mV'dan daha büyük olmayan bir afferent girdi ile kısmen depolarize edildiğinde, LTD oluşur. Bu voltaj, NMDA reseptörlerini açan ve Ca^{+2} 'un hücre içine girişine yol açan yaklaşık eşik değerdir. Nöronlar bu fenomen açısından dar bir pencereye sahiptir; nöronların istirahat potansiyeli yakınında veya altında kalmasını sağlayan bir sinaps etkinliğinin sinapsın gücüne hiçbir etkisi yoktur. 20 mV'a kadar olan depolarizasyonla LTD ortaya çıkarken, daha büyük depolarizasyonla LTP gelişir. LTD'nin oluşumunun ayrıntıları ve gerçek fizyolojik rolü tam olarak bilinmemekle birlikte NO'un aracılık ettiği, liflerin stimülasyonu ile oluşturulmuştur. Bu durumda NO'nun olası etkisi inhibisyonudur, halbuki hipokampusta LTP esnasında NO'nun etkisi stimülasyondur. Her iki durumda da NO'un etkisini oluşturma mekanizması bilinmemektedir^(48,56).

Stres, Depresyon, Nöroplastisite ve Nörotrofinler

Stres, iki önemli biyolojik sistemimizi hareketlendirir otonom sinir sistemi ve hipotalamus-hipofiz-böbreküstü bezleri eksenini^(6,61,48,101). Hipotalamus otonom sinir sistemimizin ana kontrol noktasıdır. Uyarım alan hipotalamus, hipofiz bezine ve böbreküstü bezine mesaj yollayarak, hipotalamustan salgılanan kortikotropin salınım faktörü (CRH) aracılığıyla hipofizden adrenokortikotropik hormonun (ACTH) salınımını tetikleyerek, ACTH'nin varlığında "Kaçma ya da savaşma" kararı veren böbreküstü bezi hormonu kortizol salgılanır. Kortizol, stres hormonudur. Protein ve yağları karbohidrata çevirerek kan şekerini yükseltip, metabolik etkinliği hızlandırır^(6,48).

Bu sebeple de belli düzeylerde stres, bizleri uyanık tutarak daha kolay öğrenmemize olanak sağlar. Ancak sürekli stres durumunda kortizolün yüksek düzeyleri bellek sorunlarına neden olabildiğinden öğrenme engellenir^(6,48). Hipotalamus-hipofiz-böbreküstü bezleri ekseninin kronik bir şekilde hareket halinde olması, pek çok hastalık ve yaşlanmayla ilişki içindedir. Çünkü bu sürekli etkinleşme, sinir hücrelerinin yenilenmesi

olayını azaltıp hücrelerin nörotransmitterlere olan duyarlılığını düşürür. Sinaptik yenilenme oluşamaz^(6,48,101).

Nöroplastisite, çeşitli dış uyaranlara bağlı olarak beyindeki nöronların ve bunların oluşturduğu sinapsların yapısal özellikleri ve işlevlerinde meydana gelen değişikliklerdir^(143,146).

Bu değişiklikler, şizofreni ve depresyon gibi çeşitli hastalıkların veya öğrenme başta olmak üzere önemli santral fonksiyonların gelişebilmesinde ve oluşmuş bozukluğun geri çevrilerek hastalıkların iyileşmesinde de önemli rol oynayabilir⁽²⁾.

Deneyim ve yaşantılar sinir sisteminde yapısal değişiklikler oluşturabilir. Bu durum deney hayvanları (sıçan, kedi gibi) ile yapılan pek çok deneysel çalışmalarla ortaya konmuştur. Tek başlarına su ve yiyecek dışında, hiç bir uyarıcının olmadığı ortamlarda yetiştirilen sıçanların, çeşitli uyarıcıların ve oyuncakların olduğu bir ortamda yetiştirilen sıçanlarla karşılaştırıldığı çalışmalar göstermiştir ki; zengin ortamda yetişen deney hayvanlarının sinaptik bağlantılarının sayısı, dendritlerin kollarının ve glia hücrelerinin yoğunluğu daha fazladır ve beyin kabukları daha kalındır^(7,133).

Nöroplastisiteye bağlı olarak dendritlerde kırılma, dallanmalarında azalma ve boylarında uzama gibi pek çok değişiklik meydana gelebilir. Yeni sinapslar oluşabilir, yeni nöron gelişebilir veya apoptozla ölüm görülebilir^(146,2).

Kronik stres uygulanan veya glukokortikoid verilen erişkin sıçanların hipokampal CA3 bölgesindeki piramidal nöronların apikal dendritlerinin sayı ve boyutlarında azalma izlenmiştir⁽¹⁴⁶⁾.

Gliyal hücrelerin glutamatın metabolizmasında önemli rolleri vardır. Bu hücrelerin azalması, depresyon süresince glutamatın yeterli düzeylerde metabolize olmaması ve buna ikincil olarak da nöronal toksisitenin gelişmesine neden olabilir. Uzun dönemli potansiyasyon için gerekli bir nörotransmitter olan glutamatın, sinaptik aralıkta yüksek yoğunluklara ulaşması nekrotik sürece ve hücre ölümüne neden olabilmektedir⁽⁵³⁾.

Stres, depresyon ve anksiyetede hipokampal nöronların hacminin azaldığı, (kortikosteroidler ve antidepresanlar gibi) bazı farmakolojik tedavilerin ise adaptif birtakım değişikliklere neden olarak bu nöronları koruyabildiği gösterilmiştir. Antidepresan kullanımı, reseptör, taşıyıcı protein gibi sadece tek bir molekülün değil aynı zamanda

sinaptogenez ve nöroplastisiteyi de etkileyen sinyal kaskatlarının da gelişiminde önemli rol oynayabilir^(2,53).

Hipokampus nöroplastisitesi en yüksek beyin bölgelerinden biridir. Sürekli stres durumlarında hipokampal hacim ve hipokampal nöronların nörojenesisinde azalma oluşur^(143,146,30,40).

Nörotrofinler, santral sinir sisteminde nörotransmitter olarak görev yapmayan, nöronların gelişmelerine ve kendilerini yenilemelerine, hayatta kalmalarına yardımcı olarak, nörotransmitterlerin görev yaptıkları, fonksiyonel olarak önemli sinir yollarının yapısal olarak sağlıklı kalmalarını ve görevlerini sürdürmelerini sağlayan maddelerdir^(153,143,25,20,51). Belli nöronlara spesifik nörotrofinlerin endojen veya eksojen nedenlere bağlı olarak eksikliği, o nöron veya nöron grubunun ölümü ile sonuçlanacak biyolojik olaylar zincirini tetikleyebilir^(153,143,25).

En çok araştırılmış nörotrofinler, sinir büyüme faktörü (NGF) ve beyin kökenli nörotrofik faktördür (BDNF). BDNF geni stres durumlarında baskılanarak, nöronlarda atrofi ve apoptoz tetiklenir. Bazal önbeyinden kaynaklanan kolinerjik projeksiyon sisteminin, yaşamak için hedefi olan nöronlar tarafından salıverilecek NGF'e ihtiyacı vardır. Alzheimer hastalığında bu durum azalır, kolinerjik nöronlar da hayatta kalamazlar. Stres karşısında, hipokampustaki BDNF düzeyinin azalarak buna paralel olarak nöron ölümlerinin arttığı ya da atrofiye uğradıklarına dair yayınlar vardır. Hayvan deneylerinde antidepressan verilerek bu etkilerin geri döndürüldüğü ve bu düzelmenin, BDNF düzeyindeki yükselmeye birlikte görüldüğü bildirilmiştir. Nörotrofinlerin tirozin kinaz (Trk) denilen reseptörlerine bir nörotrofin bağlandığında bir dizi kaskadı tetikler^(2,53).

BDNF Trk B'ye bağlandıktan sonra, etkisini Ras/MAPK (mitojenle aktive edilmiş protein kinaz) yolu ile göstermektedir⁽⁴¹⁾. Antidepressan etkinin oluşması için gerekli olan uyarının sağlandığı, post-sinaptik 5-HT1A reseptörünün uyarılması da Ras/MAPK yolunu aktive edebilir^(41,94).

Nörotrofin molekülünün bağlanmasıyla tirozin kinaz etkinleşerek reseptörü fosforlar. Bunun ardından Ras proteini etkinleşir ve MAP kinazlar adı verilen bir dizi protein kinazı fosforlayarak, etkinleştirir. Son basamakta transkripsiyon faktörlerinin fosforlanmasıyla mesaj nöron DNA'sına iletilmiş olur^(2,53).

Antidepresan tedaviyle artan 5-HT, cAMP veya Ca^{+2} kaskadı üzerinden 'cAMP'ye yanıt veren elementi bağlayıcı protein' (CREB) oluşmasını arttırarak tedavi sağlayabilir. cAMP oluşmasını sağlayan adenil siklaz enziminin depresif hastaların kortekslerinde azaldığı gösterilmiştir, ayrıca uzun süre antidepresan kullanımının sonunda cAMP üretimi ile giden adımlarda artış olduğu gösterilmiştir^(53,36,37,40).

BDNF'in, neokortekse infüzyonunun yeni serotonerjik sinapsların oluşmasına neden olduğu, 5-HT_{2A} reseptör aktivasyonunun BDNF ekspresyonunu regüle ettiği gösterilmiştir (Şekil 10)^(2,53).

cAMP önemli bir ikinci habercidir. Adenilat siklaz enziminin ATP'den üretilir. Fosfodiesteraz enziminin etkin olmayan 5-AMP'ye çevrilir. cAMP Protein kinaz A'yı aktive eder, protein fosforilasyonu oluşur. PKA'nın etkin katalitik alt birimi çekirdeğe gider ve bir transkripsiyon faktörü olan CREB'i fosfatlayarak etkinleştirir. CREB, hedef genin kontrol eden DNA bölgesine bağlanarak, gen transkripsiyonunun başlatılmasında önemli bir rol oynar^(48,86).

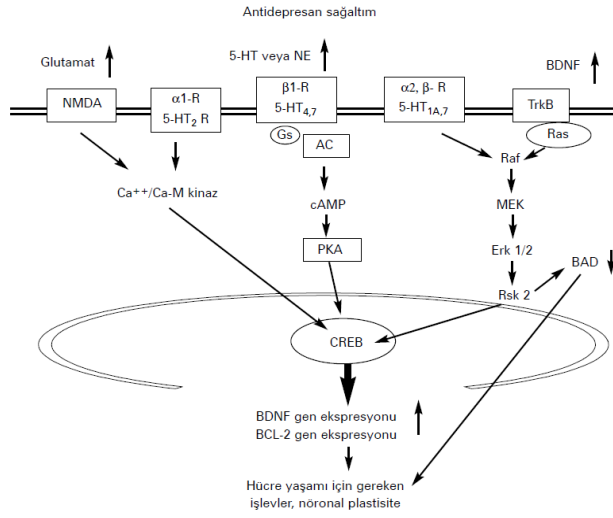
Fizyolojik önem taşıyan bir diğer yolak, cGMP/PKG/CREB yolağıdır burada ise, fosforilasyondan protein kinaz G (PKG) sorumludur⁽¹¹⁸⁾.

Serotonerjik (5-HT₄₋₇) reseptörlerin uyarılması cAMP-PKA yolunu aktive ederken, 5-HT₂ reseptörlerin uyarılması ile Ca^{++} /kalmödin bağlı protein kinaz ve PKC yolu aktive olur^(41,131,83,105,53).

Antidepresan ilaçların veya uygulamaların ortak adımı olarak görülen CREB, nöronal yaşamın ve sinaptik işlevlerin sağlıklı bir şekilde devam edebilmesi için gerekli olan genleri aktive eder^(41,131). Bunların içinde en önemlisi BDNF'yi kodlayan genidir^(131,114,41).

Antidepresanların kronik kullanımı sonucunda limbik sistemlerde özellikle de hipokampusta BDNF ekspresyonunda artma görüldüğü bildirilmiştir^(104,105,53).

Stres öncesi antidepresan verilmesinin, strese bağlı BDNF düzeylerinin veya ekspresyonunun azalmasını engellediğine dair yayınlar vardır^(104,20,53), (Şekil 10)⁽⁵³⁾.



Şekil 10: Antidepresan tedavi ve nöroplastisite ⁽⁵³⁾

Bu sistemler sonucunda BDNF ve BCL-2 gen ekspresyonu artar, BAD proteini fosforilasyonla inaktive olur. Hücrenin ürettiği BDNF, yine aynı hücre için uyarıcı rol oynar.

2.5. ÖĞRENME GÜÇLÜKLERİ VE BELLEK BOZUKLUKLARI

Maruz kaldığımız çevresel etkenler, geçmişten getirdiğimiz bilgi birikimleri, aldığımız eğitim ve genetik kodlarca belirlenen kişisel yeteneklerimiz öğrenme hızımızı etkiler. Öğrenme güçlüğü çoğu kez kişinin zekâsının bir göstergesi değil, beynin bilgiyi alıp, işleyip, kodlamasındaki birtakım sorunların sonucudur ve tümü kişinin öğrenme hızını yavaşlatır. Kişinin öğrenme yeteneğinde zeka, yaş ve genel uyarılmışlık durumunun önemli rolü vardır. Öğrenme güçlüğü nedenlerinden bazıları genetik yatkınlık, duyma, görme gibi duyuşal işlevlerin bozukluğu, dikkat dağınıklığı, düşük kiloyla doğma, oksijensiz kalma, erken doğum, çevresel etmenler, çocuklukta yetersiz beslenmedir. Hamilelikte annenin kullandığı sigara ve alkol de çocuğun beyin gelişimini olumsuz etkiler; çünkü alkol gelişen sinir hücrelerine zarar verir ^(6,116).

Farklı öğrenme güçlükleri tanımlanmıştır. Disgrafi, kalem ve kâğıt kullanarak düzgün harf ve sözcüklerle okunaklı el yazısı üretmedeki güçlük olarak tanımlanır. Kişi fiziksel olarak yazı yazmakta zorlanır. Diskalkuli, kişinin matematiksel terim ve simgeleri anlayıp kullanmayı öğrenmede güçlük çekmesidir. Kelime ve cümleleri okurken harflerin

yerlerini karıştırması ise, disleksi olarak adlandırılır. Dispraksi de, konuşurken sözcük ve cümlelerin yerlerinin karıştırılmasıdır. Tüm bu sıralanan öğrenme güçlüklerinin ortak özellikleri, dille ilişki içinde bulunmalarıdır. Kişinin motor hareket becerisini edinmede ya da sosyal yetenekleri geliştirmede zorlanması da dilsel öge barındırmayan öğrenme güçlüklerine örnek olarak verilebilir⁽⁶⁾.

Öğrenme güçlüklerinin temelinde yatan en önemli sorunlarından biri dikkat dağınıklığıdır. Çünkü bir bilginin bize gerekliliğine karar verirken, o bilgiye dikkatimizi vermemiz ve yoğun bir çalışma sonrası o bilgiyi içselleştirmemiz gerekir. Dolayısıyla dikkat dağınıklığı durumunda öğrenmenin gerçekleşmesi de güçleşir. Dikkat eksikliği ile beraber görülen hiperaktivite özellikle öğrenmenin en etkili olabileceği yaşlarda ortaya çıkar ve bu durum erişkinlikte de devam edebilir. Öğrenme gücü oluşturulan dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu günümüzde ilaç tedavisi ile iyileştirilebilmektedir. Çoğu öğrenme gücü tümüyle tedavi edilemese de öğrenme gücü çeken bireyler kendileri için en uygun öğrenme tekniklerini kullanarak durumlarına uyum sağlamayı ve yaşamlarını sürdürmeyi başarabilirler. Dikkat gerektiren davranışlarda prefrontal korteks önemli rol oynar^(6,46).

Öğrenme gücü çeken kişilerin beyinleri, sağlıklı bireylerin beyinleriyle karşılaştırıldığında, sağlıklı bireylerde beyin sol yarımküresindeki, işlevsel olarak dille ilişkili planum temporale bölgelerinin, sağ yarımküresine göre daha büyük olduğu, fakat disleksik öğrenme gücü gözlenen bireylerde, her iki yarımkürelerdeki planum temporale bölgelerinin eşit büyüklükte olduğu gözlenmiştir^(6,48).

Yaşlanma, hipokampal ve prefrontal kaynaklı bellek işlevlerinde bozulma oluşturur. Hipokampus uzun süreli bellek ile, prefrontal korteks ise işleyen (working) ya da işlevsel (functional) bellek ile ilişkilidir, yaş bu yapıları olumsuz yönde etkiler⁽⁴⁶⁾.

Bunama, patofizyolojik özelliklerine göre dejeneratif ve dejeneratif olmayan şeklinde ikiye ayrılır. Bunamalar klinik özelliklerine göre de iki tiptir: Birincisi Alzheimer hastalığı (AH) tipi olan kortikal bunamalar olup afazi, apraksi, agnozi gibi temel kortikal işlev kayıpları ve entelektüel kayıp ile kendini gösterir. Diğer korteks altı (subkortikal) bunamalardır. Bazal ganglia ve ilişkili yapıların etkilenmesi nedeniyle, hareket bozuklukları ve düşünce bozukluğu, bilişsel yavaşlama, bellekte geri çağırma kusurları ve

yürütücü işlev bozukluğunun görüldüğü, tipik örneği Parkinson hastalığı ve Huntington hastalığına bağlı bunamadır^(46,48,56).

Hafif bilişsel eksiklik (HBE) yaşa bağlı bellek ve bilişsel bozukluk olup, yaşam kalitelerini bozmayan yakın bellek bozukluğu olan ama bunaması olmayan bireyleri tanımlamak için kullanılmaktadır⁽¹¹¹⁾.

Alzheimer hastalığı, kolinerjik sinapslarda sayıca azalma ve kolin asetiltransferaz enzim (ChAT) aktivitesi azalması ile karakterizedir. Literatürde AH'da hastalarda sanrı, bunaltı, aşırı aktivite, öfke, duygudurum bozukluğu gibi bazı psikolojik ve davranışsal belirtilerin ve işleyen bellekte bozukluk gözlenebilmesinin, asetilkolinin yanı sıra, prefrontal kortekste (PFK) serotonin ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Serotonin, PFK'de 5HT2A reseptörünü uyararak, hastalığın etiyopatogenezinde rolü olduğu düşünülen amiloid öncü (prekürsör) proteininin (APP) salınımını arttırdığına; ancak öte yandan 5HT2A reseptörüne bağlanmanın azaldığına dair yayınlar vardır. Prefrontal korteksdeki 5HT6 reseptörünün ise AH'de frontal kortekste asetilkolin salınımını azalttığı ve 5HT2A reseptörü gibi nöropsikiyatrik belirtilerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. AH'de patolojik değişiklikler orta temporal lob, limbik bölge ve temporal-parietal bütünleştirici bölgelerde daha yoğundur^(87,46).

Frontotemporal bunama (FTB), 'bilişsel-davranışsal sendrom (kortiko-basal dejenerasyon)' olarak da adlandırılır⁽⁴⁶⁾. Görsel-uzaysal işlevleri bozuktur. Yürütücü işlevler ve bellek depolama işlevleri kısmen bozuktur. Bölgesel prefrontal ya da ön temporal atrofi görülebilmeye bağlı içgörü kaybı vardır^(15,97,46).

Dikkatin yeniliklere odaklanmasında, uyum ve öğrenmede prefrontal korteks önemli bir rol oynadığından, PFK hasarı ile, AH ve FTB'de görülen yeniliklere karşı ilgisizlik, klinikte apati ya da duygusal küntlük olarak ortaya çıkar^(97,101,46).

Amnezi (Bellek yitimi); kafa travması, yüksek ateş, beyin zedelenmesi gibi nedenlerle hatırlama gücünün bir kısmının ya da tümünün yitilmesidir. Organik nedenler olmadan da ortaya çıkabilir. Bu durumun muhakkak bunama ile ilgili olması gerekmez. Retrograd Amnezi; önceden öğrenilenleri anımsama frontal-subkortikal döngüler ile ilişkilidir ve bozukluğu retrograd amnezi adını alır. Anterograd Amnezi; yeni bilgi öğrenme, hipokampus ve iç temporal lob-limbik bölge döngüleri ile ilişkilidir ve bu döngü bozulmuştur. Kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe geçirme yeteneği

bozulmuştur^(116,159,46,48,56,88). Hiperemnezi; aşırı anımsama durumudur. Paramnezi; bellek çarpıtması, anı karışıklığı. Boşluk doldurma (confabulation); bellekteki olayların bilinçdışı olarak doldurulmasıdır. Deja vu; ilk kez görülen bir şeyi geçmişte görmüş olma yanılgısına düşme, Jamais vu; bireyin daha önce gördüğü şeyleri ilk kez gördüğü şeklindeki yanılsamasıdır^(116,48,56).

2.6. SEÇİCİ SEROTONİN GERİ ALIM İNHİBİTÖRLERİ (SSRİ)

Günümüzde kullanılmakta olan SSRİ'ler fluoksetin, sertralin, sitalopram, essitalopram, paroksetin ve fluvoksamindir. Depresyonda en sık reçete edilen antidepresan grubudur. Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri serotonin geri alımını inhibe ederek antidepresan etki gösterirler. Klinik etkinlik açısından orta şiddetteki depresyonun tedavisinde, Trisiklik Antidepresanlar (TSA'lar) ve Monoaminoksidaz İnhibitörleri (MAOI) kadar etkiliyken, ağır depresyon tedavisinde etkinlikleri TSA'lardan azdır. Depresyon tedavisi sırasında SSRİ ve TSA ilaç kullanımı arasındaki farklılık, TSA'lara göre daha az antikolinergik yan etki göstermeleri ve aşırı doz kullanımda daha güvenli ilaçlar olmalarıdır⁽¹²²⁾.

SSRİ'ler oral uygulamadan sonra hemen hemen tamamen absorbe edilen, geniş dağılım hacmine sahip, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan, primer olarak sitokrom enzimleri (CYP) ile metabolize edildikten sonra renal eliminasyona uğrayan bileşiklerdir^(91,52). SSRİ'lerin yarı ömürleri terapötik etkilerini değiştirmemekle birlikte her SSRİ için farklıdır. Klerensleri yaş, cinsiyet, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına göre değişkenlik gösterir⁽⁹¹⁾.

SSRİ'lerin prefrontal korteks üzerine etkilerinin sıçanlarda araştırıldığı bir çalışmada; sertralin, fluoksetin, sitalopram, paroksetin ile fluvoksamin akut olarak uygulanmış ve fluoksetin, sitalopram, fluvoksamin, paroksetin ve sertralinin ekstrasellüler serotonin miktarını 2-4 kat arttırdığı, fakat sadece fluoksetinin prefrontal kortekste akut olarak noradrenalin ve dopamini arttırdığı bulunmuştur⁽²¹⁾.

Sertralinin 21 gün süreyle verildiği bir çalışmada ise tekrarlayan dozlarda antidepresan verilmesinin beyin dopaminerjik reseptörlerini uyardığı bulunmuştur⁽⁶²⁾.

Sertralin fenilnaftilamin türevi güçlü bir SSRI'dir. %98 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Karaciğerde demetilasyonla kendisi gibi etkin olan N-desmetilsertraline yıkılır. Eliminasyon yarı ömrü 22-26 saat, metabolitinin ki ise 60-100 saattir^(59,52,72).

Sertralin antikolinergik etkiler göstermez. Minor metaboliti bir keton bileşiği ve alkol bileşiğidir^(58,152,52,71).

Sertralinin ağızdan alınan kısmının, %0,2 den daha az kısmı değişmeden idrarla atılırken, %50'den fazlası da feçeste bulunur⁽⁵⁹⁾. Sertralin ve desmetilsertralinin metabolizmasında bulunan enzimler net olarak tanımlanamamıştır^(59,54,52,72). Verilen dozun ortalama % 40-45'i metabolitler halinde idrara geçer. Geriye kalan doz feçesle atılır. Feçesle atılan miktarın yaklaşık % 12-14'ü metabolize olmamış sertralindir.

Sertralinin 5-HT geri emilimini bloke edebilme kapasitesi, norepinefrin ya da dopamini bloke edebilme kapasitesinden daha fazladır. Fakat sertralin diğer SSRI'ler ve TSA'lara göre belirgin olarak dopamin reseptör blokajı üzerinde daha fazla etkiye sahiptir^(52,71).

Hafif de olsa histamin H1, dopamin D2 reseptörüne afinitesi bulunur alfa1adrenoreseptör blokajı diğer SSRI'lere göre daha güçlüdür. Fakat bu belirgin bir hipotansiyon ya da refleks taşikardiye neden olmaz. Sertralinin sempatik sinir sistemi aktivitesini azaltması reseptör blokajı üzerinden veya 5-HT1A reseptörlerinin sitimülasyonu ile ilgili olabilir. Hayvan modellerinde, beyindeki seviyesinin plazmadaki seviyesinden 40 kat fazla olduğu saptanmıştır^(52,71,59).

Sertralin farklı sitokrom P450 enzimlerini inhibe eder. P450 2D6 sisteminde orta düzeyde bir inhibisyon sağlar. P450 1A2 sisteminde ise yüksek düzeyde kullanıldığında bile çok az bir inhibisyon yapar. P450 2C9/10 sisteminde çok düşük düzeylerde stimüle edilir^(52,59,108).

Sertralin majör depresyon, obsesif-kompulsif bozukluk (OKB), pediatrik OKB, post travmatik stres bozukluğu, panik bozukluğu, sosyal veya yaygın anksiyete bozukluğu tedavisinde onaylanmıştır. Bulantı, diyare ve dispepsi en sık görülen yan etkileridir^(71,136).

Obesite ve alkolizm tedavisinde iştahı azalttığı ve alkole olan özlemi düşürdüğü için denenebilir^(72,136).

Sitalopram, serotonin (5HT) geri-alımını seçici olarak bloke ederek serotonerjik iletiyi güçlendiren, selektif bir serotonin geri alım inhibitörüdür^(63,64,78).

Biyoyararlanımı %51-93 oranındadır. Plazma proteinlerine yaklaşık %70-80 oranında bağlanmaktadır. Eliminasyon yarı ömrü 23-33 saattir⁽⁷¹⁾.

Temel metabolizma yolağı N-desmetilasyondur^(71,78). Lipofilik özelliğindedir. Karaciğerde aktif metabolitleri olan desmetilsitalopram, didesmetilsitalopram, sitalopram-N-oksit ve inaktif metaboliti olan deamine propiyonik asit türevine metabolize olmaktadır^(59,78).

Metabolizasyonunda sitokrom P450 3A, 2C19 ve daha az olarak 2D6 görev yapmaktadır^(59,63). Oral yoldan alınan sitalopramın yaklaşık %12-23'ü değişmemiş olarak idrarla, %10'u feçesle atılmaktadır^(72,73,59).

Sitalopramın plazma düzeyi ile, terapötik etkinliği arasında ilişki olmadığı düşünülmektedir. Sitalopramın uygulanan dozlarında ölçülen plazma konsantrasyonlarının, sitalopram dozu ile belirgin lineer korelasyon gösterdiği bilinmektedir⁽⁹⁾.

Buna karşın sitalopram dozu ya da plazma konsantrasyonunun klinik yanıtla korelasyonu kurulamamış, klinik etkinlik için gereken ve yan etkilerin görülmediği plazma sitalopram konsantrasyon aralıkları belirlenememiştir^(14,9,39,59).

Sitalopramın doz ya da konsantrasyonu ile etkileri arasındaki korelasyonun kurulamamış olması, kalıtsal farmakodinamik faktörlerin ilaca verilen klinik yanıtı değiştirmesi ile açıklanabilir⁽¹⁴⁰⁾.

Ağız kuruluğu, bulantı, somnolans, fazla terleme, tremor, uykusuzluk, halsizlik, iştahsızlık, libido azalması ve ejakülasyon bozukluğu şeklinde yan etkiler bildirilmektedir^(73,52).

SSRİ'lerin en ciddi yan etkisi "Serotonin Sendromu"dur. En çok oluştuğu durum SSRİ'ler ve MAOI'lerin birlikte verilmeleridir. Bu duruma ek olarak SSRİ'ler ile birlikte kullanılan 5-HT artırıcı ajanlar, klomipramin veya serotonin prekürsörü triptofan verildiğinde de meydana gelir. Bu sendromda, sinapslarda aşırı serotonin birikir ve aşırı serotonerjik etkinlik oluşur. Hipomani, konfüzyon gibi mental belirtiler, huzursuzluk, myoklonus, hiperrefleksi, aşırı terleme, rigör ve tremorla karakterize bir sendromdur^(52,72).

Depresyon dışında, obsesif kompulsif bozukluk, panik bozukluk, sınırda kişilik bozukluğu, yeme bozuklukları, posttravmatik stres bozukluğu ve sosyal fobide de

kullanılırlar⁽¹³⁶⁾. Bu ilaçların yan tesir olarak ejakülasyon gecikmesi yapmaları nedeniyle⁽¹³⁶⁾, prematür ejakülasyon tedavisinde de kullanımları söz konusudur⁽¹⁵⁰⁾.

2.7. SKOPOLAMİN

Belladon alkaloididir. Solanaceae bitki ailesinden, Datura stramonium, Brugmansia, veya Hyoscyamus niger'den elde edilebilir. Kimyasal adı (alfa)-(hidroksimetil) benzeneasetik asit 9-metil-3-okza-9-azatrisiklo [3.3.1.0 2,4] non-7-il ester dir.

Mutad dozları 0.1-0.2 mgdır. Enjeksiyon yoluyla, ağızdan veya transdermal flaster şeklinde verilebilir⁽⁷²⁾. Yağda çözünür, mide barsak kanalından, konjktival keseden, plesantadan ve kan beyin bariyerinden kolayca geçebilir. Oral alındığında mide barsak kanalından tamamıyla ve hızlı emilir⁽¹²²⁾. 0.5 mg oral dozu takiben Cmax 0.5 ng/ml; tmax, 30 dakikadır, t_{1/2} 64 dakikadır. Sadece %2.6'sı idrarla değişmemiş olarak atılır. Skopolamin CYP3A enziminin oksidatif demetilasyonla metabolize edildiğinden, greyfurt suyuyla veya başka bazı ilaçlarla etkileşebilir⁽⁹³⁾.

Skopolaminin hidrobromür tuzlarından hazırlanan enjeksiyonluk solüsyonları parenteral (s.k veya i.m.) kullanılır. 1.5 mglık flaster şekillerinde, 24 saat etkili olduğundan, mutad dozun üstünde ilaç verilir . Tavşanda ve rodentte karaciğerde ve barsak çeperinde daha fazla olmak üzere çeşitli yerlerde bulunan atropin esteraz enziminin hidroliz edilir. Karaciğerde esterazlarca hidrolize edilir idrarla değişmeden atılan miktarı vardır⁽⁷²⁾.

Non-selektif muskarinik reseptör antagonisti parasempatolitik, santralde sedatif, antiemetik, amnezik etkili, hayvan deneylerinde universal amnezik kabul edilen bir ilaçtır^(122,52). Muskarinik reseptörlerin 5 alt tipine (M1-M5, G-protein kenetli) karşı antikolinergik etkilidir. MSS'de muskarinik reseptörler korteks, striatum, hipokampus ve beyin sapındaki nöronlarda bulunurlar^(26,122,52). Beyinde M1 ve M5 reseptörleri baskın olarak bulunur. Beyinde M2 reseptörleri presinaptik olarak yerleşmişlerdir⁽²⁶⁾ ve bu otoreseptörlerin blokajı sinaptik aralıkta asetilkolin miktarını artırır⁽²⁷⁾. Fakat M2 reseptörleri postsinaptik olarak da görev yapabilen nonkolinerjik sonlanmalarla da ilişkili hareket eden reseptörlerdir⁽⁹⁵⁾.

Skopolamin kan-beyin bariyerini aşarak MSS'ne girerek oradaki muskarinik reseptörleri blokajla, santral etkiler meydana getirir^(72,76). Muskarinik sinapslarda salıverilen asetilkolinle muskarinik reseptörlere karşı yarışır⁽⁷²⁾. Asetilkolin ve parasempatomimetik ilaçların kompetitif antagonisti bir ilaçtır⁽⁵²⁾.

Reseptör blokajından sonra farmakolojik tesirlerin görülebilmesi efektör organlar üzerindeki mevcut varolan parasempatik tonusun azalması veya ortadan kalkmasına bağlıdır. Skopolamin atropinle kıyaslandığında, bazı yapılar üzerinde atropinden daha güçlü parasempatolitik etkiliyken, bazı yapılarda bu durum tam tersidir⁽⁷²⁾.

Belladon alkaloidleri, deney hayvanlarında beyin sapındaki retiküler formasyonun elektriksel stimulasyonu veya karotis arteri içine asetilkolin enjeksiyonu sonucu EEG'de oluşan desenkronizasyonu (korteksin elektriksel etkinliğinde artma) inhibe ederler, skopolaminin MSS'de atropinin tersine deprese edici özellikte olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir⁽⁷²⁾.

Kusma, santral olarak kusma merkezi ve kemotrigger zone (KTZ) tarafından kontrol edilir. KTZ'ye komşu kan beyin bariyeri oldukça geçirgendir. KTZ aynı zamanda hareket hastalığının da regüle edildiği yerdir. Kusmada asetilkolin, histamin, 5-HT, dopamin, enkefalinler, substans P rol alır. Hareket hastalığında (taşıt-deniz tutması) skopolaminin vestibüler çekirdekdeki ve kusma merkezindeki muskarinik reseptör blokajıyla, dış uyaranların çekirdeğe girişi ve integrasyonu tamamlanmış uyarının, kusma merkezinden somatik ve visseral reseptörlere çıkışı kesilmiş olur. Vestibüler bozuklukların (Meniere hastalığı) önlenmesinde ve geri çevrilmesinde sıklıkla etkilidir⁽¹²²⁾.

Taşıta binmeden ve en geç yarım saat önce alınmalı ve her 3-4 saatte tekrarlanmalıdır. 4 saat etkili flasterleri de kullanılır⁽⁷²⁾. Midriyazis ve akomodasyon felci yapıcı özelliğinden dolayı göz hastalıklarının tanı ve tedavisinde, lokal uygulamalarla kullanılabilirken, gastrointestinal kanalın spazmlarında, tonus ve motiliteyi azaltıcı etkilerine bağlı olarak antispazmodik olarak kullanılabilir. Morfinle birlikte obstetrikte, amnezi ve sedasyon etkileri için kullanılabilir^(72,71).

Kolinerjik yolaklar; bazal önbeyin magnoselüler çekirdek, striatumdaki kısa internöronlar, akkumbens çekirdeği ve özellikle de septohipokampal yol öğrenme ve bellekte rol alır. Labirent testinde intraserebral olarak, muskarinik agonist arekolin enjekte edilen farelerde doğru cevabın unutulması azalırken, antimuskarinik skopolamin

uygulanan farelerde, unutma yüzdesinin çok yükseldiği görülmüştür. Bu yolun lezyonla hasarlanmasıyla öğrenme ve bellek bozukluğu oluşturulan farelerde, sentetik muskarinik ajanların bunu geri döndürebildiği görülmüştür. Genetik olarak M1 reseptörlerine sahip olmayan farelerdeyse öğrenme ve belleğin hafif bozulduğu gözlenmiştir. Transgenik olarak asetil kolinesteraz enzimi aşırı üreten farelerin, normal davrandığı fakat doğumdan birkaç ay sonra öğrenme bozukluğu geliştirdiği görülmüştür. Aynı zamanda bu fareler, muskarinik ve nikotinik agonistlere zayıf da olsa cevap verebilmiştir. Bu da göstermektedir ki kaybedilen asetilkolin reseptör iletimi alternatif mekanizmalarla kompanse edilmektedir⁽¹²²⁾.

Pasif sakınma testinde 0.3, 1, 3, 10 ve 30 mg/kg i.p. skopolamin verilen farelerde görülmüştür ki, öğrenme deneyinden önce ilaç uygulanırsa bozucu etkileri daha belirgin görülmektedir⁽¹²⁷⁾. Sağlıklı gönüllülerde skopolaminle oluşturulan model, senil demansı ve öğrenme-bellekte rol alan diğer nörokimyasal substratları taklit etmektedir^(127,43,38,98).

Santral sinir sistemi üzerine etki eden ilaçlar, ilk insanlar tarafından en önce bulunmuş ilaçlardandır ve günümüzde de en yaygın kullanılan farmakolojik maddeler grubunu oluştururlar. Tarih boyunca toplumlar ilkel olmakla birlikte halüsinasyon oluşturan bitkiler, yapraklar, otlar bulmuşlardır (Antik Roma'da gözbebeklerinin büyütülmesi için belladonna alkaloidlerinin kullanımı; Bella dona=güzel kadın)^(71,52).

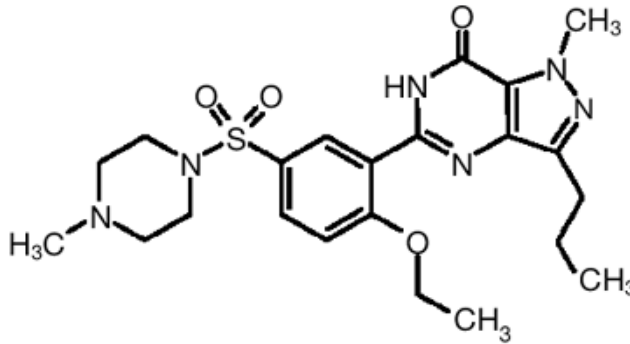
Skopolamin, santral etkili kolinoseptörleri bloke ederek mutad dozlarda sedasyon, ağız kuruluğu ve duyarlı kişilerde amnezi oluşturabilir^(71,52). Yüksek dozlarda deliryum, hezeyan (dalgalanan uyanıklık düzeyleri, oryantasyon bozukluğu, belirgin bellek kaybı ve garip hayallerin olması), telaş, ajitasyon, sanrılar ve koma ortaya çıkabilir. Yüksek dozda ortaya çıkan bu bozulmalar bir günden fazla sürebilir⁽⁷¹⁾. Günümüzde de sıklıkla Brugmansia bitkisi (Angel's Trumpet) gençler arasında çay veya sigara olarak suistimal edilmektedir⁽⁹³⁾.

Çocuklarda (özellikle yedi yaşından küçüklerde) ve yaşlılarda zehirlenme yapabilir. Yüksek dozlarda koma, konvülzyon ve solunum felcinden ölüme neden olabilir. Glokom, kalp yetmezliği, üriner retansiyon, gastrointestinal sistem mekanik tıkanıkları, taşikardi ve Myasthenia Gravis olan hastalarda kullanımı kontrendikedir⁽⁷²⁾. Antihistaminikler (difenhidramin, meklizin), antispazmodikler (atropin, diklomin), antiaritmikler (kuinidin, prokainamid), anti-Parkinson ilaçlar (levodopa, benztropin, triheksifenidil),

Monoaminoksidaz inhibitorleri (furazolidon, isokarboksazid, linezolid, moklobemid, prokarbazin, selejilin, fenotiazinler (prometazin, klorpromazin), potasyum tabletleri, trisiklik antidepresanlar (amitriptilin), kodein, haloperidol, risperidon, trazodon, alprazolam, zolpidem, diazepam, karbamazepinle ilaç etkileşimleri görülebilir^(71,52,72).

2.8. SILDENAFİL

Eretil disfonksiyonun tedavisi için onaylanan, ilk oral kullanılabilen ilaçtır. Sentezlenmesindeki amaç hipertansiyonu ve angina pectorisi tedavi etmek olan sildenafil faz 1 klinik çalışmalarda anlamlı antihipertansif etki göstermemiştir, angina pectoris içinse çok küçük bir potansiyeli olduğu görülmüştür, ilginç olarak sildenafil bu hastalarda farklı bir farmakolojik etki olarak belirgin penil ereksiyon yapmıştır. Bu beklenmeyen farmakolojik buluş sildenafilin 1998'de FDA tarafından erektil disfonksiyonun tedavisinde onaylanmasına neden olmuştur⁽¹⁴⁸⁾. Oral olarak kullanılabilen sildenafil sitratın molekül ağırlığı 666.7dir.



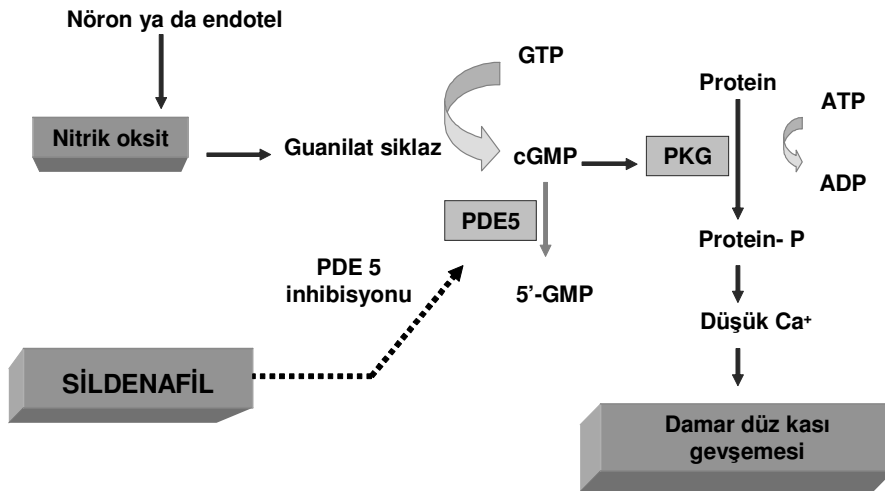
Şekil 11: Sildenafil sitratın kimyasal yapısı

Fosfodiesteraz tip 5 enzimi (PDE5) hücre içi cGMP düzeyini regüle eden önemli bir protein ailesine aittir. İnsan vücudunda 11 farklı tipte fosfodiesteraz vardır. Fosfodiesterazlar siklik nükleotidleri hidrolize eder. Bu nedenle ikinci ulak sinyal yolağında rol alırlar. PDE5 cGMP'yi hidrolize eder ve vücutta akciğerler, trombositler, çeşitli düz kaslar ve beyin bölgeleri gibi birçok yerde bulunur. Sildenafilin kan beyin bariyerini geçtiği ve PDE5'in beyinde var olduğu gösterilmiştir^(118,148).

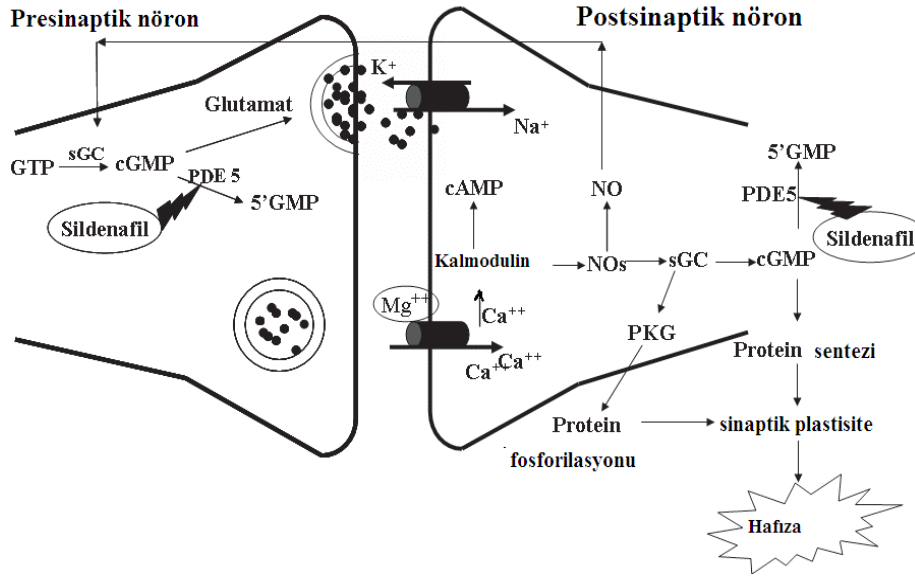
Sildenafil'in ejakülatuar bozukluklardaki etkinliği de araştırılmıştır. SSRI'lere bağlı gecikmiş ejakülasyonda da ejakülasyon süresini düzenlediği gözlenmiştir. Bu etkinin mekanizması bilinmemektedir ⁽¹²⁶⁾.

Cinsel uyarıyı takiben, penis korpus kavernozumunun arter ve sinüzoidlerinin duvarlarındaki non-adrenerjik non-kolinerjik sinirlerinden ve endotel hücrelerinden salınan nitrik oksit (NO) vasküler düz kas hücrelerine difüze olarak sitoplazmik guanilat siklaz enzimini stimüle eder ve cGMP yapımını artırır ⁽²⁸⁾. cGMP'yi inaktive eden fosfodiesteraz türü tip 5 PDE'dir. Sildenafil bu PDE izoziminin güçlü ve oldukça selektif bir inhibitörüdür, böylece cGMP düzeyini yükseltir.

Hücre içinde artmış cGMP vasküler düz kasta protein kinaz G (PKG) aktivasyonu ile hücre içi Ca^{+2} düzeyini düşürerek gevşemeye neden olur böylece penis içine kan akımı artar ve ereksiyon meydana gelir ⁽²⁴⁾.



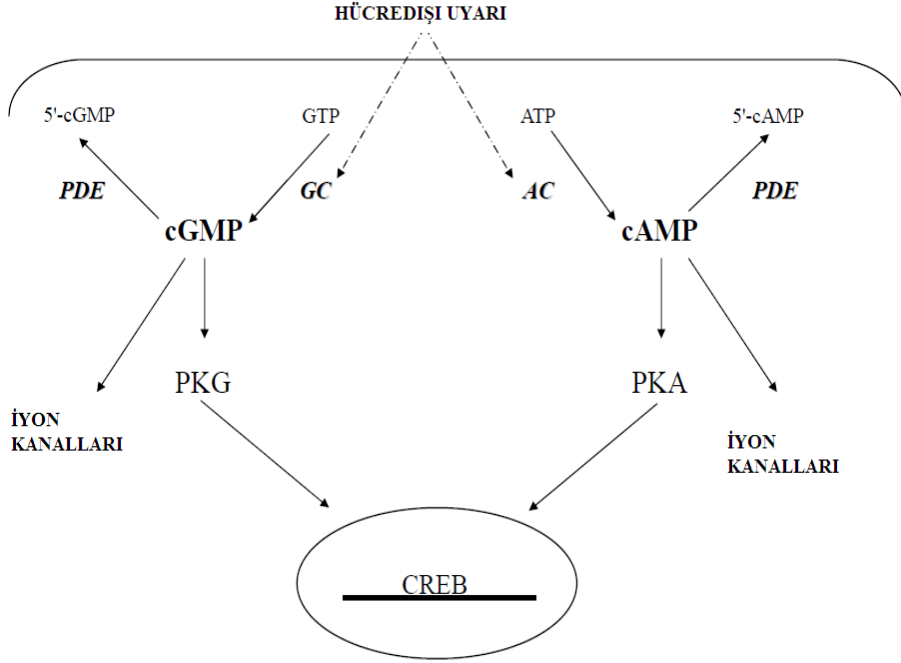
Şekil 12: Sildenafil sitratın damar düz kası gevşemesi üzerine etki mekanizması ⁽²⁸⁾



Şekil 13: Sildenafilin öğrenme ve bellek üzerine etkileri ⁽¹⁴⁸⁾

Hipokampusta CA1 bölgesinde NMDA reseptör bağımlı LTP esnasında cGMP-glutamat-kalmodulin-sGC-PKG yolağı aktive olur. Glutamat NMDA reseptörlerinin aktivasyonu artmış hücre içi Ca^{+2} 'nin kalmoduline bağlanarak, nöronal nitrik oksit sentezini aktive etmesine neden olur. Bunun sonucunda nitrik oksit üretimi artar. NO sırasıyla sGC'yi aktive ederek cGMP oluşumunun artmasına neden olur. Artan cGMP oluşumu da protein sentezine, sinaptogeneze ve bellek arttırımına neden olur. Sildenafil PDE5'i etkileyerek cGMP'nin kullanılabilmesi ve NO'nun yavaş düzeyde salınımını arttırarak bellek üzerindeki etkilerini ortaya çıkarır ⁽¹⁴⁸⁾.

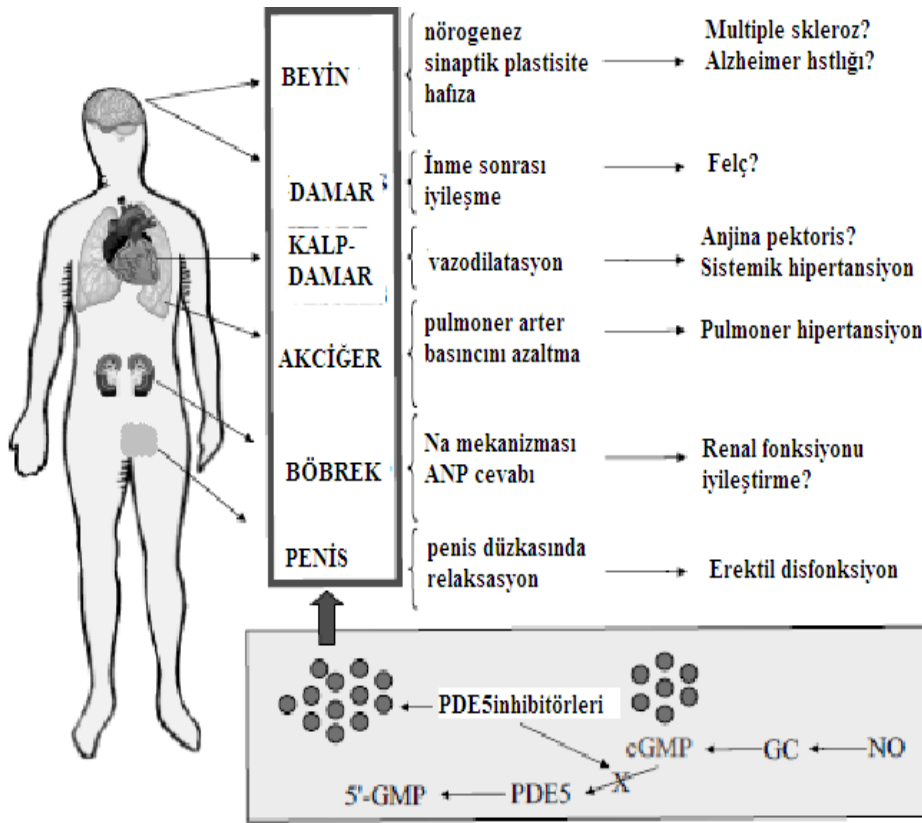
Hücre dışından gelen uyarılar hücre içine cAMP ve cGMP nükleotidlerince iletilmiş olur. Bu yapılar hücre içi proteinler, iyon kanalları, protein kinaz A (PKA) ve protein kinaz G (PKG) ile etkileşirler. Bu kinazlar da sırasıyla diğer enzimleri ya da çekirdekdeki CREB gibi transkripsiyon faktörlerini fosforillerler. Siklik nükleotidlerin seviyesi adenil siklaz ve guanil siklaz enzimlerince ATP ve GMP'den üretimleri ve fosfodiesterazlarca inaktif formları olan 5'AMP and 5'GMP'ye yıkılmaları arasındaki dengeyle sağlanır ⁽¹¹⁸⁾.



Şekil 14: Siklik nükleotid sinyal yolağı ⁽¹¹⁸⁾

Sildenafil sitrat oral uygulamadan sonra hızlı bir şekilde absorbe olur. Biyoyararlanımı % 40 olan sildenafil % 96 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Doruk plazma konsantrasyonuna ulaşması için gereken süre 30 ile 120 dakika arasındadır. Eliminasyon yarı ömrü 3.7 saattir. Hepatik CYP3A4 enzimi N-demetilasyon yolu ile majör metaboliti UK-103,320'ye dönüştürür. Metabolitinin de plazma proteinlerine bağlanma oranı sildenafille aynıdır ve PDE seçicidir ^(17,52). Metabolitleri daha çok feçesle ile ve daha az oranda da idrar ile atılır ^(52,72).

PDE5 İnhibitörleri cGMP'nin yıkımını önleyerek, cGMP düzeyini artırırlar ve cGMP de çeşitli hedef organlarda aktivitesini gösterir. Sağ tarafta PDE5 İnhibitörlerinin insanda hem onaylanmış, hem de muhtemel (soru işareti) terapötik uygulamaları yer almaktadır ⁽¹¹⁸⁾.



Şekil 15: Vücutta çeşitli farmakolojik fonksiyonlarda sildenafilin rolü ⁽¹¹⁸⁾

Sık görülen yan tesirleri başağrısı, kızarma, dispepsi, burun tıkanıklığı, göziçi basıncında artma ve baş dönmesidir. Renk tonlarının algılanmasında ve görüntü parlaklığında geçici bozulma daha seyrek olarak açığa çıkabilir. Flushing, muhtemelen cilt damarlarındaki PDE1 izoenziminin ve görme bozuklukları (mavi diskromatopsi) ise retinanın PDE6 izoenziminin zayıf da olsa inhibe edilmesine bağlıdır. Kalp hızını etkilemez. Özellikle yüksek dozda priapizm yapar^(72,17,47,117).

cGMP'yi artıran organik nitratlarla kullanımı klinik açıdan önemli farmakodinamik etkileşime yol açar, nitratların hipotansif etkilerini potansiyalize ettiği için, nitrat kullananlarda fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü kullanılması kontrendikedir^(122,139).

Karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozukluk olanlarda, kan basıncı kontrol edilemeyen hipertansiyonlularda, son altı ay içinde miyokard infarktüsü ya da inme geçirenlerde kullanılmamalıdır⁽⁷²⁾. Sildenafil Herediter retinal dejeneratif hastalığı (retinitis pigmentosa gibi) olanlarda da kullanılmamalıdır⁽¹²²⁾.

2.9. ÖĞRENME VE BELLEK DEĞERLENDİRMESİNDE KULLANILAN DENEYSEL MODELLER

Öğrenme ve bellek bozukluğunda kullanılan modellerin temellerini; tüm beyin iskemisi modelleri, kolinerjik fonksiyon bozukluğu modelleri, nörotoksik ajanlarla ve lezyonla nöron zedelenmesi oluşturma, genetik patolojilerin benzerlerinin gerçekleştirilmesi oluşturur^(155,149).

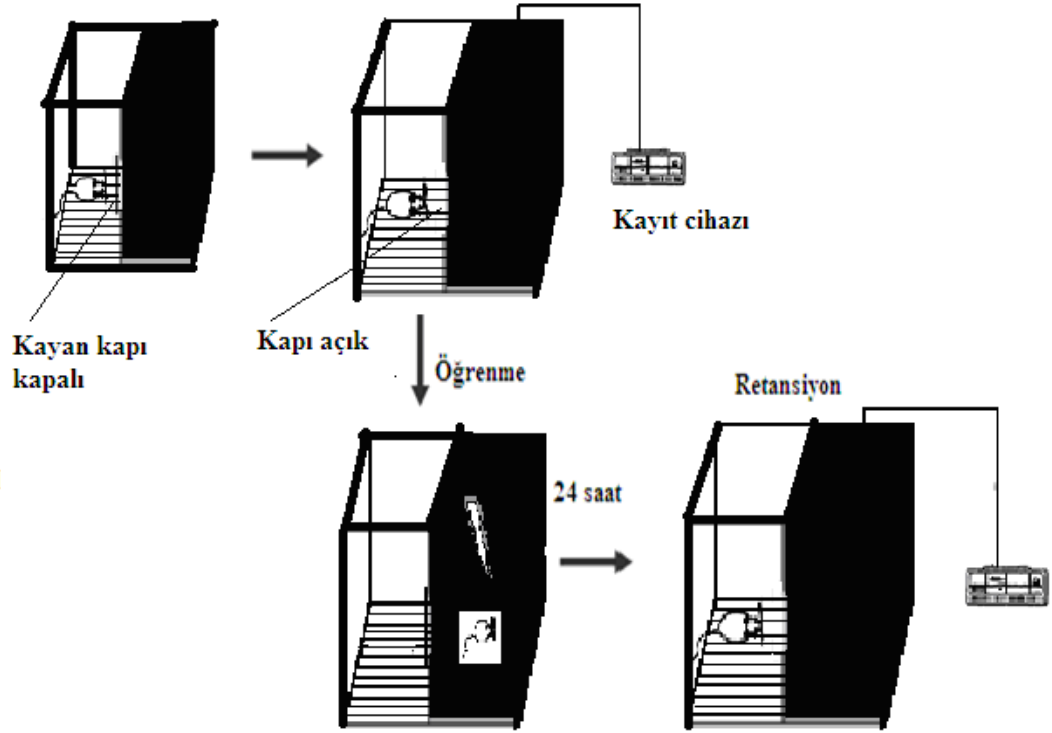
Literatürde deney hayvanlarıyla gerçekleştirilen öğrenme ve bellek ile ilgili çalışmalarda farklı öğrenme çeşitlerinin test edilmesinde birbirine göre farklı açıdan üstünlükleri olan birçok test kullanılmaktadır. Oldukça yaygın kullanılması, verilerimizin karşılaştırma olanağının olması ve kolinerjik fonksiyon bozukluğu oluşturulabilmesi nedeniyle çalışmamızda pasif sakınma modeli tercih edilmiştir.

a) Pasif Sakınma Testi

Pasif sakınma testi serotonerjik, glutamaterjik ve kolinerjik nörotransmisyonadaki değişimlere hassastır^(89,107,98). Bu test fare veya sıçanın normal davranışını kullanır. Bu hayvanlar iyi aydınlatılmış alana konulduklarında daha az aydınlık alanları tercih ederler^(149,98).

Bu test ile belirli bir dozun üzerinde amnezik etkisi olduğu bilinen ilaçların (benzodiazepinler, barbitüratlar, antikolinerjikler) etkileri veya bu ilaçlar ile oluşturulan amnezi üzerine başka ilaçların etkileri değerlendirilebilir. Pasif sakınma düzeneği fare ve sıçan gibi kemirgenlerde öğrenme ve bellek performansını değerlendirmek amacıyla kullanılan önemli bir araştırma metodudur. Bu test birbirine eşit ebatta ve eşit özelliklere sahip biri hafif karanlık diğeri ise aşırı aydınlık iki bölmeli, tabanı ızgara ve birbirinden bir geçiş kapısı ile ayrılmış bir düzenek ile gerçekleştirilebilir. Normalde sıçan veya fare geniş ve aydınlık bölmeye konulduktan sonra karanlık bölümü tercih eder. Belli sürede (300 sn-120 sn) karanlık bölmeye geçmeyen sıçan veya fareler deney dışı bırakılırlar. Hayvan karanlık bölüme geçtiği sırada kapı kapatılır ve belirli süre ve şiddette elektrik şoku uygulanır. Bu eğitimden 24 saat sonra hayvanın kendisine şok verilen başlangıçta tercih ettiği bölme yerine, aydınlık bölmeyi tercih etmesi ve burada zamanını geçirmesi pasif

sakınma olarak kabul edilir. Amnezi oluşturan bir madde (triazolam, skopolamin) uygulandığında ise, hayvanlar bu durumu unutarak yeniden elektrik şoku verilen karanlık bölüme geçerler⁽¹⁴⁴⁾.



Şekil 16: Pasif sakınma testi

Kolinerjik sistemde nöronal zedelenme ve asetilkolin azalması ile bellek bozukluğu arasında pozitif bir ilişki söz konusudur. Bazal önbeyin kolinerjik nöronlarının zedelenmesi bellek bozukluklarıyla giden hastalıklarda oluşur ve özellikle bilişsel fonksiyon kayıpları ile yakından ilişkilidir⁽¹²²⁾.

Antikolinergik etki gösteren bir ilaç olan skopolamin bu test düzeneğinde öğrenme deneyinden önce hayvana uygulandığında kolinerjik fonksiyon bozukluğuna bağlı amnezi oluşturulabilir ve test ilaçlarının bu amnezi üzerine etkileri araştırılabilir. Bu test düzeneğinde amnezi oluşturmada skopolamin dışında, beyin elektrokonvulzif şok uygulaması, alkol ve CO₂ verilmesi gibi yöntemler de uygulanabilir ⁽¹⁴⁹⁾.

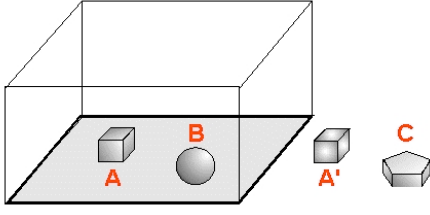


Şekil 17: Davranış laboratuvarımızda kullandığımız Pasif sakınma deney düzeneğimiz.

b) Nesne Tanıma Testi

Deneme fazında iki farklı, plastik, yıkanabilir nesnelere; A ve B, sıçan tarafından araştırılır. Test aşamasındaysa, sıçan A'ya benzeyen ve tamamen yeni C nesnesine tabi tutulur. Nesneyi tanıma 2 cm'den az bir uzaklıktan nesneye hayvanın burnunu doğrudan doğruya ve/veya burnuyla dokunması olarak tanımlanır. Nesnenin üzerine oturması tanıma olarak

kabul edilmez⁽¹¹⁹⁾.



Şekil 18: Nesne Tanıma Testi ⁽¹¹⁹⁾

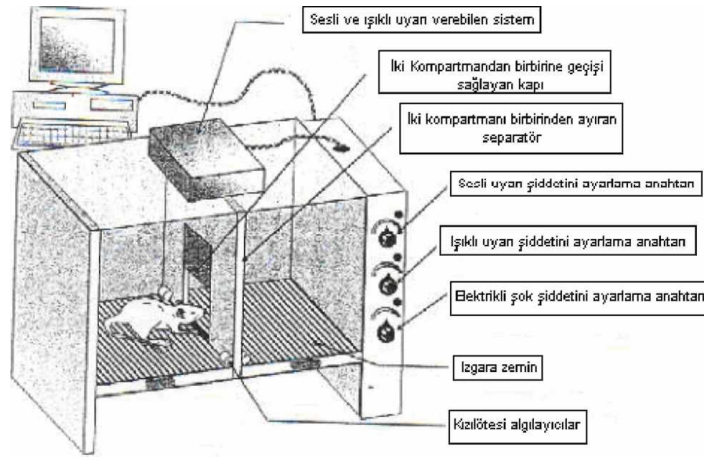
Tanıma işlemi daha önceden karşılaşılan bir uyarımının özne tarafından farkında olunması sürecidir. Bir dizi zihinsel operasyonu gerektirir; farkında olma, ayırtetme, tanımlama ve karşılaştırabilme gibi. Daha önceden bilinen bilginin gözlemlenen olayla eşleştirilmesi temeline dayanır. Deney hayvanının eşleşen ve eşleşmeyi öğrenmesi istenir. Deneme aşamasında tanıma kutusuna konan hayvan belli bir sürede, genellikle metal veya plastikten yapılmış birbirinden farklı 2 nesneyi araştırır. Araştırma süresi ölçülür ve kafesine geri götürülür. Test aşamasında biri öncekini andıran ve diğeri yeni 2 nesnenin olduğu tanıma kutusuna konan hayvanın araştırma süresi ölçülür. Bu keşfetme araştırma sürelerine dayanarak çeşitli parametreler hesaplanır ⁽¹¹⁹⁾.

c) Aktif Sakınma (Avoidance) ve Kaçma (Escape) Testleri

Mekik kutusu (shuttle box) adı verilen bir düzenele gerçekleştirilir⁽¹⁴⁹⁾. Mekik kutusu temelde birbirinin aynı olan her biri 29x29x26 cm boyutlarında iki bölmeden oluşur. Bölmeler metal bir ayırıcı ile ayrılmıştır. Arasında geçişi sağlayan elipsoid bir geçiş

tüneli yer almaktadır. Kemirgenin bölme içerisinde ayak bastığı zemin 0,3 cm çapında paslanmaz çelik telden yapılmış ve birbirine bir cm aralıklarla paralel olarak yerleştirilmiş ızgara yapısındadır. Zemin deney hayvanının ayağına programlı bir elektrik şoku verebilecek şekilde tasarlanmıştır⁽¹⁴⁴⁾.

Zemine paralel olarak yerleşmiş olan yan duvarlarda fotosensörler aracılığı ile denek geçiş tüneline kullanarak diğer bölmeye geçtiğinde elektrik akımı kesilmektedir. Bu geçiş aynı zamanda bilgisayar programı aracılığı ile kaydedilmektedir. Aynı bilgisayar programı ile zemine elektrik akımı verilmeden önce sistemin üst kısmına yerleştirilmiş olan bir ses ve ışık kaynağı ile şiddeti ayarlanabilir ölçüde ışık ve ses uyarısı gönderilebilmektedir⁽¹⁴⁴⁾.



Şekil 19: Aktif sakınma testi⁽¹⁴⁴⁾

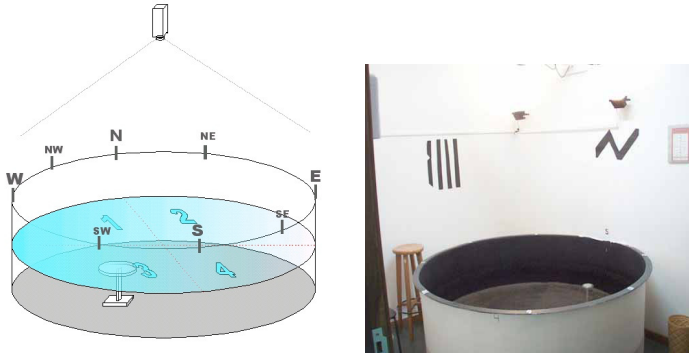
Test öncesi deney hayvanının sisteme adapte olabilmesi için, önce bir süre bölmelere konur. Daha sonra yaklaşık 60 dB şiddetinde sesli veya 12 watt şiddetinde ışıklı bir uyarıyı izleyerek 0,8 mA civarında bir elektrik şoku verilir. Denek aradaki geçiş tüneline kullanarak diğer bölmeye geçtiği anda, elektrik şoku otomatik olarak kesilir. Böylece denek daha şok gelmeden ışıklı ve/veya sesli uyarıyı izleyerek diğer bölmeye geçmeyi öğrenmiş olur. Deney hayvanının ışık veya ses uyarısını izleyerek şok gelmeden veya şok

geldikten sonra şoksuz bölmeye geçiş süresi veya belli bir süredeki geçiş sayısı değerlendirilebilir⁽¹⁴⁴⁾.

d) Morris'in Su Labirenti Testi (Morris Water Maze)

Testte belli bir seviyeye kadar opaklaştırılmış suyla doldurulmuş bir havuz ve hayvanların sudan çıkmalarını sağlayacak bir platform kullanılmaktadır. Morris'in su labirenti testi, deney hayvanı için stres verici olabilir^(34,102).

Yapılan çalışmalarda değişik büyüklüklerde havuz ve platformlar kullanılmıştır. Ayrıca sıçanın yolunu bulabilmesi için havuzun bulunduğu odaya ve duvarlara çeşitli ipuçları yerleştirilmektedir. Testteki temel bölümler öğrenme, araştırma, tekrarlanan öğrenme ve işaretli platform testleridir^(149,18,102).



Şekil 20: Morris'in su labirenti⁽¹¹⁹⁾

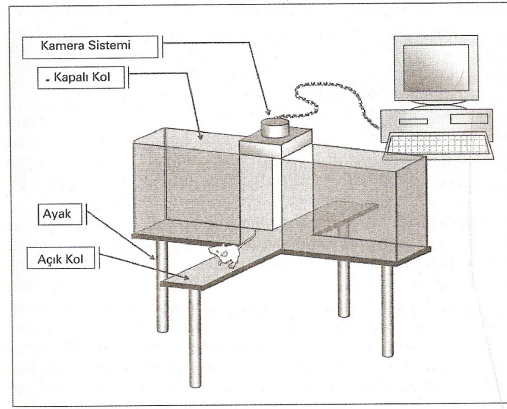
Genel olarak öğrenme testinde platform, çeyreklerden birisinin ortasına suyun altında olacak ve hayvana görünmeyecek şekilde yerleştirilerek öğrenme süresince sabit bırakılır. Bu bölümün amacı farklı başlangıç noktalarından havuza bırakılan sıçanların odaya yerleştirilmiş ipuçlarını kullanarak platformun yerini öğrenmesidir. Öğrenmenin göstergesi platformu buluncaya kadar geçen sürenin ve havuzda aldığı yolun kısalmasıdır^(119,18).

Araştırma testinde platform havuzdan çıkartılır. Platformun yerini öğrenmiş olan sıçanların eskiden platformun bulunduğu çeyrekte daha fazla zaman geçirmeleri beklenir. Tekrarlanan öğrenme bölümünde platform, öğrenme testinde bulunduğu yerin karşı çeyreğine yerleştirilir^(18,102,119).

Sıçanın daha önceden öğrenmiş olduğu odadaki ipuçlarını kullanarak platformun yeni yerini öğrenmesi gerekmektedir^(119,102).

İşaretli platform testi bölümünde ise platform, suyun üzerine sıçanın göreceği şekilde yerleştirilir. Testin bu bölümünde bir sorun olmaması hayvanın motivasyonel/emosyonel ya da sensorimotor bir bozukluğu olmadığını gösterir^(119,102,34,18).

e) Yükseltilmiş Artı Labirent Testi



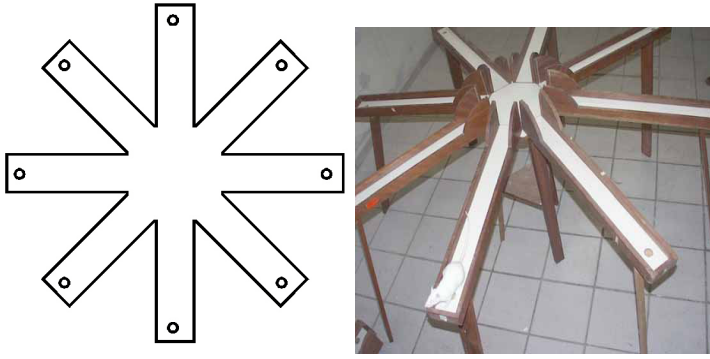
Şekil 21: Yükseltilmiş artı labirent testi⁽¹⁴⁴⁾

Yükseltilmiş artı labirent testi ilk olarak hayvanlarda anksiyete ölçümü için geliştirilmiş bir metottur. Bu test beyaz renkli iki açık kolu ve siyah renkli iki kapalı kolu olan yerden belli bir yükseklikteki düzenek kullanılarak yapılır. Normalde, rodent aydınlık ve yüksek kollardan birine konulduktan sonra, karanlık kollardan birini tercih eder. Testin birinci günü hayvanlar tek tek açık kollardan birinin ucuna bırakılır^(130,144).

Hayvanın açık koldan kapalı kollardan birine girmesi için geçen süre (geçiş süresi, GS) kaydedilir. Bu değer GS1 değeri olarak kabul edilir. Hayvanların aparatta belirli bir süre kalmalarına müsaade edilir. Birinci uygulamadan 24 saat sonra GS değerleri (GS2) tekrar ölçülür. Test sırasında her hayvan sadece bir kez kullanılır. İlaçların retansiyon ya da

konsolidasyon üzerine etkilerini incelemek için, ilaç tek başına ya da kombinasyon şeklinde birinci gün deney uygulamasının hemen ardından uygulanır. İlaçların öğrenme/edinme üzerine etkilerinin incelenmesinde ise ilaçlar deneyin birinci gün uygulanmasından önce uygulanır. Öğrenme gerçekleştiğinde, GS2 değerinin GS1 değerine göre anlamlı olarak kısılması beklenir⁽¹³⁰⁾.

f) Çok Kollu Labirent Testi



Şekil 22: Çok kollu labirent testi⁽¹¹⁹⁾

Bu test düzeneği ortasında merkezi bir platform ve bundan etrafa ışınsal uzanan belirli ölçülerde 8 adet kolu bulunan bir labirenttir⁽¹⁴⁹⁾.

Kollardan 3 tanesinin uçlarına yiyecek konulur. Deney öncesi 24 saat aç bırakılan deney hayvanı merkezi platforma konulur ve kola girişinden merkeze geri dönüş parametreleri tespit edilir. Her biri 180 sn süren 5 denemeden geçirilir ve her deneme arasında bir dakika süreyle beklenir. Beş deneme bir oturum olarak kabul edilir. Oturumlar arasında yiyecek bulunan kollardan konumu değişebilir. Yiyecek bulunan kollar denemeler arasında sabittir. Bir hafta arayla, üç hafta boyunca deney tekrarlanınca çalışan bellek değerlendirilmiş olur⁽⁸⁵⁾.

g) T-Labirent Testi

Labirentin tabanı, duvarları ve kapıları siyah, diğer kısımları beyaz renklidir. İçine yiyecek konulan kolları sıçanın görmesini engellemek için, labirentin başlangıç kısmında ve kollarının uçlarında çıkarılabilir kapılar vardır.

Test habitüasyon, tek-kol adaptasyonu, değiştirme denemesi ve geciktirilmiş yanıt denemelerinden oluşmaktadır. Habitüasyon aşamasında sıçanlar, labirente konulup ortamı tanımaları ve 2 kolun uçlarına yerleştirilen yiyecekleri bulmaları sağlanmaktadır. Tek-kol adaptasyon aşamasında yem tek bir kola yerleştirilmekte ve sıçanın bu kolu öğrenmesi sağlanmaktadır. Değiştirme aşaması da iki kısımdan oluşmaktadır. Bu aşamalardan ilki olan bilgi edinme aşamasında sıçanın yiyecek olan kolu serbestçe bulması sağlanmaktadır. Seçim aşaması olan ikinci aşamada ise sıçan bilgi edinme aşamasının hemen ardından başlangıç kutusuna konulup, bu kez sıçanın daha önce girmediği kola yem yerleştirilmektedir ⁽¹⁰³⁾. Üst üste 2 gün sıçanların %75'i doğru kolu bulana dek bu aşama devam etmektedir. Son aşama olan geciktirilmiş yanıt denemelerinde ise bir önceki aşamadaki bilgi edinme ve seçim aşamalarının arasında 30, 60 ya da 90 saniye süreyle sıçan başka bir kafeste bekletilmektedir. Bu testle geciktirilmiş yanıt parametrelerinin ölçümü yoluyla, sıçanların çalışan bellek performanslarının ölçülmesi amaçlanmaktadır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Deney Hayvanı Etik Kurulu'nun 30.01.2007 tarih ve DHEK/03 sayılı kararı ile onay alındıktan sonra deneylere başlandı.

3.1. HAYVANLAR

Çalışmada, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nde üretilen 200-250 gram arasında erkek Wistar sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar altışarlı gruplar halinde özel plastik kafeslerde barındırıldı. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nın hayvan laboratuvarı ve bakım odasına yerleştirildi. Standart sıçan yemi ve çeşme suyu ile beslenen sıçanlar sıcaklığı ($20 \pm 2^{\circ}\text{C}$) ve bağıl nemi sabit odada 12 saat gece, 12 saat gündüz ortamında barındırıldı. Deneylerden bir hafta önce bölüme getirilen hayvanların deney ortamına alışmaları sağlandı. Deneyler öncesi periyotta hayvanlar hergün elle tutulmaya alıştırlarak, cevaplarındaki varyasyon azaltıldı. Deneyler her gün aynı saatler arasında 11.³⁰-16.³⁰ yapıldı. Deneyin yapılacağı ortamın, deney süresince sessiz olması ve deneklerin etkilenebileceği dış etkenlerin olabildiğince minimuma indirilmesi sağlandı. Çalışmalar Helsinki Deklarasyonu'na ve Amerikan Ulusal Sağlık Örgütü (USA NIH) tarafından bildirilen Laboratuvar Hayvanlarının Kullanımına ve Bakımına İlişkin Rehber'e uygun olarak gerçekleştirildi.

3.2. LOKOMOTOR AKTİVİTE ÖLÇÜM CİHAZI

İlaçların spontan lokomotor aktivite üzerine etkilerinin olup olmadığını araştırmak amacıyla, tüm deney gruplarında ilaçların enjeksiyonundan sonra spontan lokomotor aktivite ölçümleri yapıldı. Spontan lokomotor aktivitenin ölçümü için zemini 3 mm çapında, 11 mm aralıklarla dizilmiş paslanmaz çelik çubuklardan oluşan 39 x 28 x 26 cm boyutlarındaki lokomotor aktivite cihazı (Ugo Basile, 7430-Varese, İtalya) kullanıldı. Ölçüm cihazı elektriksel bir kayıt düzeneğiyle birbiriyle bağlantılı olan ölçüm kafesi, elektronik kayıt birimi ve termal yazıcıdan oluşmaktadır. Ölçüm süresi manuel olarak ayarlanabilmektedir. Belirlenen zamanlarda lokomotor aktivite değerleri çıktı olarak

alınabilmektedir. Ölçüm kafesinin içine konulan deney hayvanının hareketleri, kafesin zeminindeki çubuklarla bağlantılı, elektriksel düzenek vasıtasıyla kayıt birimince kaydedildi. Eş zamanlı olarak veriler kayıt biriminin monitoründen takip edildi ve yazıcıdan ölçüm verileri sayısal değer olarak alındı.

3.3. PASİF SAKINMA TEST DÜZENEGİ

Tezin genel bilgiler bölümünde öğrenme ve belleğin değerlendirilmesinde kullanılan deneysel modeller kısmında bu düzenekle ilgili geniş literatür bilgisi mevcuttur. Çalışmada pasif sakınmanın öğrenilmesinde kullanılan, Tek Denemeli Geçişli Pasif Sakınma Düzenegi (One-Trial Step-Through Passive Avoidance Set-up) (Ugo Basile model 7551, Italy) kullanılmıştır. Bu düzenek çeşitli bölümlerden oluşmaktadır; bu bölümler ve görevleri aşağıda özetlenmiştir:

a) Programlama ve Kayıt Ünitesi: Bölümler arasındaki kapıyı ve elektrik şoku üreticisini kontrol eder (hayvanlara verilecek elektrik akımını sağlayan ve akım şiddetini ayarlamaya yarayan ünite). Kayıt ünitesi karanlık alana geçiş süresini (latensini) kaydeder.

b) Test kutusu: Pasif sakınma testinde kullanılan düzenek birbirine eşit ebatta aydınlık/beyaz ve karanlık/siyah olmak üzere iki ayrı bölümden oluşmaktadır. Aydınlık bölüm beyaz renkli bir plastikten (pleksiglas) yapılıdır (beyaz pleksiglas; 20×20×22 cm.) ve üzeri şeffaf aynı malzemeden kapak ile kapanmaktadır. Karanlık bölüm (siyah pleksiglas; 20×20×22 cm.) ve üzerini kapayan kapak ise ışık geçirmeyen siyah pleksiglastan yapılmıştır. Siyah ve beyaz pleksiglastan yapılmış bu iki bölüm birbirlerine bitişiktir. Bitişik bu iki bölümü birbirinden ayıran düzenegin merkezinde yerleşimli ortak duvarın, aydınlık bölüme bakan iç yüzü beyaz pleksiglastan, karanlık bölüme bakan yüzü ise siyah pleksiglastan yapılmıştır. Düzenegi iki ayrı bölüme ayıran merkezdeki ortak duvarın, tabana dayanan kısmında ve tam ortasında, istenirse iki bölüm arasında geçişi sağlayacak, otomatik olarak kontrol edilen 6x5 cm ebatında, yanlara doğru açılan bir giyotin kapı bulunmaktadır. Aydınlık bölümdeki tepeden verilen ışık kaynağı (24V 10W), sıçanın hareketlerini izlemeye müsait olan şeffaf kapağa üstten monte edilmiş haldedir ve kapakla birlikte hareket etmektedir. Her iki kompartmanın tabanları da paslanmaz çelik ızgaralardan yapılmıştır. Paslanmaz çelik ızgaralardan yapıli zemin birbirine paralel 40

ızgaradan oluşmuştur (0.3 cm çapında, 1 cm aralıklı). Karanlık kompartmanın zeminini kaplayan çelik ızgaralar ayarlanan şiddet ve sürede elektrik akımı vermeye yarayan elektrikli bir şok ünitesine bağlıdır. Sıçan aydınlık bölümden karanlık bölüme geçtiği an, bu ızgaralar aracılığıyla ayak tabanlarına elektrik akımı verilir. Aynı zamanda sıçanların karanlık odaya geçme süreleri kaydedilir. Sıçan karanlık bölüme geçtikten ve ayaklarına şok uygulandıktan sonra aydınlık bölüme geçmemesi için kapı otomatik olarak kapanmaktadır. Bu nedenle sıçan şok kesildikten sonra karanlık bölümde kalmaktadır^(89,98). Deneyler boyunca şok cihazı 0,5 mA akım verecek şekilde ayarlanmıştır. Deneyler esnasında her deney hayvanından sonra karanlık ve aydınlık bölümler ve ızgaranın altındaki tabla temizlenmiştir.



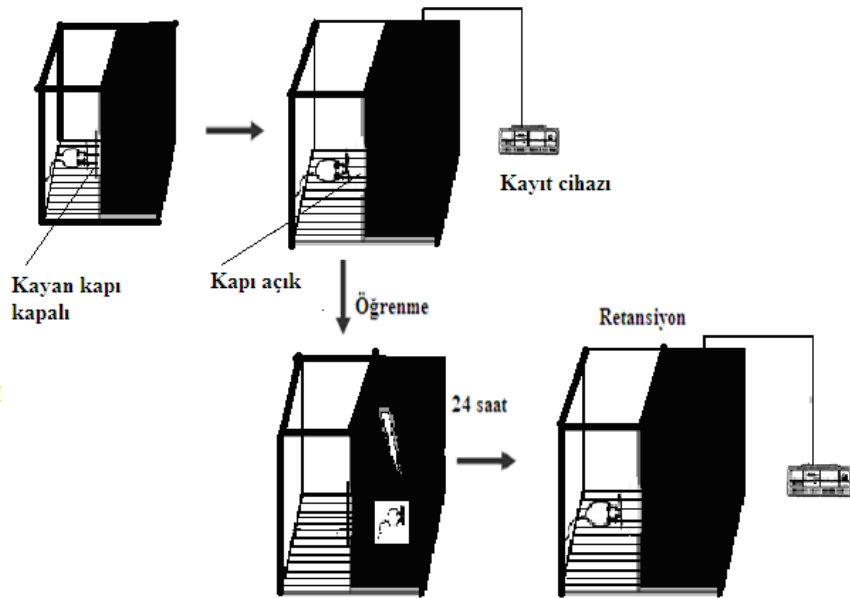
Şekil 23: Pasif sakınma test cihazı

Pasif Sakınma Deneyi

Pasif sakınma testi iki aşamalı olarak yapıldı. Birinci aşama, alıştırma periyodu (ayak tabanı şoksuz) ve edinim/öğrenme (acquisition) periyodu (şoklu) olmak üzere kendi içerisinde iki aşamalı bir periyottur. İkinci aşama ise birgün önceki edinim/öğrenme

periyodunda, öğrenilen ve depolandığı düşünölen bilginin, 24 saat sonra anımsanacağı varsayılan retansiyon periyodudur (şoksuz).

I-1) Alıştırma: Pasif sakınma deneyleri başlamadan bir hafta öncesinde, hayvanlar hergün deney odasına getirilip belli süre zaman geçirmeleri sağlanarak ortama alışmaları sağlandı. Deney gününde hayvanlar testlere başlamadan en azından bir saat önce deney odasına getirildiler. Deneylerin birinci gününde, testin birinci aşaması olan edinim periyodundan önce, alıştırma periyodu uygulandı. Böylece ortama alıştırma sağlanmış oldu. Alıştırma esnasında sıçanlar, pasif sakınma düzeneğine alışmaları amacıyla tek tek özenle kafeslerinden alınarak aydınlık bölüme yerleştirildiler. Aydınlık bölüme teker teker alınan sıçanların hepsinin ilk 60 sn içerisinde karanlık bölüme geçtikleri gözlemlendi. Dört saniyeden daha kısa sürede karanlık bölüme geçen hayvanlarsa hiperaktif kabul edilerek deney dışı bırakıldılar ⁽⁴⁵⁾. Herbir sıçandan sonra kafes ve alt tabla temizlenerek, sıçanların dikkatini dağıtabilecek faktörler en aza indirilmeye çalışıldı. Bu aşamada sıçanların ayak tabanlarına, herhangi bir elektroşok uygulaması yapılmadı. Testin alıştırma periyodundan sonra sıçanlar kendi kafeslerine alındılar. Çalışmaya dahil edilen toplam 138 adet sıçan ile deneyler tamamlandı.



Şekil 24: Pasif sakınma testi

I-2) Öğrenme-Edinim İşlemi: Aynı gün edinim (öğrenme- acquisition) periyoduna alınan ve karanlık bölüme geçen sıçanlara, zeminde bulunan tel ızgaralar aracılığıyla, daha önce şiddeti ve süresi ayarlanmış olan (0.5 mA, 3 sn) elektrik şoku uygulaması yapıldı. Sıçanların aydınlık bölüme konulmasıyla, aydınlık alandan kaçma içgüdüğü doğrudan doğruya, karanlık bölüme girmesi arasında geçen zaman pasif sakınma düzeneğinin kayıt ünitesince kaydedildi ve kayıt ünitesi üzerindeki ekrandan ölçüm sağlandı. Bu süre "Karanlık Bölüme Geçme Zamanı - Latensi (KBGZ)" olarak değerlendirildi. Deneylerin birinci gününde test ilaçlarının enjeksiyonundan 30 dakika sonra öğrenme deneyi (acquisition) gerçekleştirildi. Elektrik şokuna maruz kalan sıçanlar 30 saniye içinde bu bölümden alınarak, kendi kafeslerine geri konuldular. Bu periyotta sıçanların elektroşoka maruz kaldığı bilgisini kazanması/öğrenmesi ve bir sonraki gün hatırlamak üzere depolaması beklenmektedir.

II) Pasif Sakınma Testi: Öğrenme/Kazanım işleminden 24 saat sonra yapıldı. Bir gün önce elektrik şokuna maruz bırakılan sıçanlar, 24 saat sonra, aynı sıra ile aynı şekilde düzeneğin aydınlık bölümüne bırakılarak aydınlık bölümden karanlık bölüme geçme süreleri (retansiyon zamanı- RZ) ölçüldü. Karanlık bölüme geçmeleri için 300sn (cut off süresi) beklendi. İkinci gün karanlık alana 300 sn içerisinde geçmeyen sıçanlar için retansiyon süresi 300 sn olarak kabul edilmiştir. İkinci gün yapılan bu deneylerde farelerin ayak tabanlarına elektrik şoku uygulanmadı.

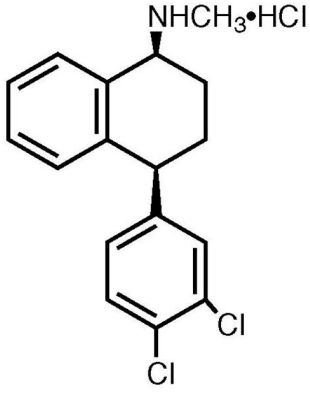
3.4. KULLANILAN İLAÇLAR

1. Sertralin hidroklorür (Zentiva-Eczacıbaşı, Türkiye)

Seçici serotonin geri alım inhibitörü

Kapalı formülü: C₁₇H₁₇NCI₂HCl

Kimyasal formülü:



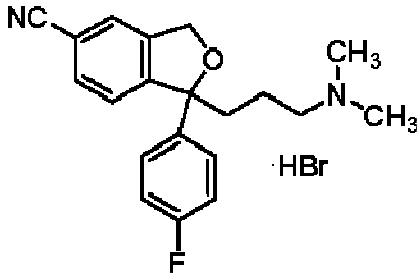
Şekil 25: Sertralinin kimyasal yapısı

2. Sitalopram hidrobromür (Zentiva-Eczacıbaşı, Türkiye)

Seçici serotonin geri alım inhibitörü

Kapalı formülü: C₂₀H₂₁N₂O₂HBr

Kimyasal formülü:



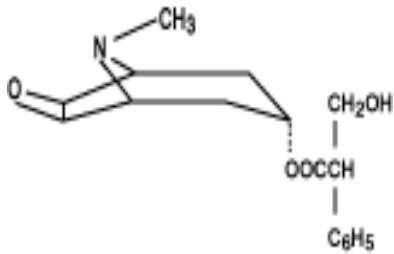
Şekil 26: Sitalopramın kimyasal yapısı

3. Skopolamin hidrobromid trihidrat (Sigma)

Muskarinik reseptör antagonisti

Kapalı formülü: C₁₇H₂₁NO₄·HBr·3H₂O

Kimyasal formülü:



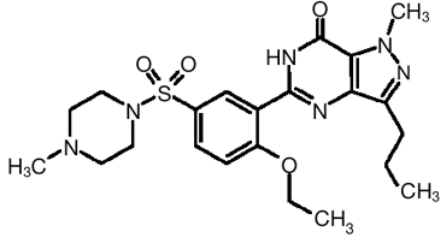
Şekil 27: Skopolaminin kimyasal yapısı

4. Sildenafil sitrat (Zentiva-Eczacıbaşı, Türkiye)

Fosfodiesteraz enzimi tip 5 (PDE5) seçici inhibitörü

Kapalı formülü: C₂₂H₃₀N₆O₄S

Kimyasal formülü:



Şekil 28: Sildenafil'in kimyasal yapısı

Sitalopram (5, 10 ve 20 mg/kg), sertralin (5, 10 ve 20 mg/kg), sildenafil (3 ve 10 mg/kg) ve skopolamin (0.5 ve 1 mg/kg) kullanıldı. Kullanılan tüm ilaçlar % 0.9 tuzlu su çözeltisinde (serum fizyolojik-SF ile) çözüldü ve 1ml/kg hacminde uygulandı. Sertralin, sıcak su dolu beherin içinde bir dakika bekletilerek tam çözünme sağlandı. Kontrol grubundaki sıçanlara ise 1 ml/kg serum fizyolojik uygulaması yapıldı. Skopolamin öğrenme deneyinden 40 dakika önce, test ilaçları ise öğrenme deneyinden 30 dakika önce i.p. olarak uygulandı.

3.5. DENEYLERİN UYGULANMASI

Çalışmada daha önce üzerlerinde deney yapılmamış (intakt) sıçanlara skopolamin, sertralin, sitalopram ve sildenafilin yapılan literatür çalışmasına göre seçilen 3 farklı dozları, tek başlarına uygulanarak, öğrenme-bellek performansları ve lokomotor aktivite üzerine olan etkileri değerlendirildi. Muskarinik reseptör antagonisti olan skopolamin, pasif sakınma sistemini test etmek amacıyla deneylerde referans ilaç olarak kullanıldı. Test ilaçlarının birbirleriyle olan kombinasyonlarında, istatistiksel sonuçlara göre seçilen etkin dozları olan, sertralin 10 mg/kg, sitalopram 10 mg/kg, sildenafil 3 mg/kg ve skopolamin 1 mg/kg uygulandı. Seçilen bu dozlarla intakt sıçanlarda sertralinin ve sitalopramın sildenafille olan kombinasyonlarının ve ayrıca skopolaminle bellek bozukluğu oluşturulmuş sıçanlarda sertralin, sitalopram ve sildenafilin önce tek başlarına ve daha sonra bir SSRI + Sildenafil şeklinde olan kombinasyonlarının, lokomotor aktivite üzerine olan etkileri ve pasif sakınma testindeki performansları araştırıldı.

Deneylerde gruplar şu şekilde oluşturuldu:

1.bölüm

- 1.grup: Kontrol (Serum fizyolojik) (n=6)
- 2.grup: Skopolamin 0,5mg/kg (n=6)
- 3.grup: Skopolamin 1mg/kg (n=6)
- 4.grup: Sertralin 5mg/kg (n=6)
- 5.grup: Sertralin 10mg/kg (n=6)
- 6.grup: Sertralin 20mg/kg (n=6)
- 7.grup: Sitalopram 5mg/kg (n=6)
- 8.grup: Sitalopram 10mg/kg (n=6)
- 9.grup: Sitalopram 20mg/kg (n=6)
- 10.grup: Sildenafil 3mg/kg (n=6)
- 11.grup: Sildenafil 10mg/kg (n=6)

2.bölüm

- 1.grup: Kontrol (SF+ SF+ SF) (n=6)
- 2.grup: Skopolamin 1mg/kg + Sertralin 10mg/kg + Sildenafil 3mg/kg (n=6)
- 3.grup: Skopolamin 1mg/kg + Sitalopram 10mg/kg + Sildenafil 3mg/kg (n=6)
- 4.grup: Skopolamin 1mg/kg + SF + SF (n=6)
- 5.grup: Skopolamin 1mg/kg + Sertralin 10mg/kg + SF (n=6)
- 6.grup: Skopolamin 1mg/kg + Sitalopram 10mg/kg + SF (n=6)
- 7.grup: Skopolamin 1mg/kg + SF + Sildenafil 3mg/kg (n=6)
- 8.grup: SF + Sertralin 10mg/kg + Sildenafil 3mg/kg (n=6)
- 9.grup: SF + Sitalopram 10mg/kg + Sildenafil 3mg/kg (n=6)
- 10.grup: SF+ Sertralin 10mg/kg + SF (n=6)
- 11.grup: SF+ Sitalopram 10mg/kg + SF (n=6)
- 12.grup: SF +SF +Sildenafil 3mg/kg (n=6)

Lokomotor Aktivite Testinin Uygulanması

Çalışmamızda pasif sakınma test düzeneğinde öğrenme ve bellek performansı üzerine etkileri değerlendirilen test ilaçlarının, pasif sakınma testi öncesinde sıçanların

lokomotor aktiviteleri üzerine olan etkileri değerlendirildi. Lokomotor aktiviteyi değiştiren ilaçlar pasif sakınma testinde, yalancı negatif ve yalancı pozitif sonuçlara neden olabilmektedir. Bu nedenle elde edilecek sonuçların, hayvanlarda ilaç tarafından oluşabilecek lokomotor aktivite değişimine bağlı olup olmadığının değerlendirilmesi gerekmektedir. Denekler lokomotor aktivite ölçümü için, ilaç uygulamasından sonra ve aynı sırayla lokomotor aktivite ölçüm kafesine bırakıldılar. Lokomotor aktivite ölçümleri, deneylerin birinci gününde ilaç enjeksiyonlarının uygulanması bittikten yirmi dakika sonra, beş dakika süre ile kaydedildi. Lokomotor aktivite ölçümleri sayısal değerleri bu aletin bağlı olduğu monitörden gözlendi ve yazıcıdan verilerin sonuçları alındı. Deneylere başlamadan bir hafta öncesinde hayvanlar hergün deney odasına getirilip, belli sürede zaman geçirmeleri sağlanarak ortama alışmaları sağlandı. Deney gününde hayvanlar testlere başlamadan en azından bir saat öncesinden deney odasına getirildiler. Lokomotor aktivite ölçümü esnasında, ortamın yeterli miktarda sesten yalıtılmış olmasına ve ölçüm kafesine direkt parlak ışık gelmemesine dikkat edildi. Her deney hayvanının lokomotor aktivite ölçümünden sonra kafes ve alt tablası temizlendi. Her test periyodundan sonra da sıçanlar kendi kafeslerine geri götürüldüler.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Test ilaçlarının pasif sakınma test düzeneğindeki öğrenme ve bellek performansı üzerine olan etkileri ikinci gün ölçülen karanlık bölüme geçme zamanı (retansiyon zamanı; RZ) değerlerinin karşılaştırılması ile yapıldı.

Pasif sakınma deney düzeneğinde sıçanlardan elde edilen veriler, "SPSS for Windows 13.00" istatistik paket programı kullanılarak analiz edildi. Ortalama değerler, aritmetik ortalama \pm standart sapma şeklinde gösterildi. Anlamlılık için $p < 0.05$ düzeyi esas alındı. İstatistiksel analiz için ikiden fazla bağımsız grubun ortalama değerlerinin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi, aralarında fark saptanan grupların ikili karşılaştırmalarında Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bu düzeltmede anlamlılık düzeyi "0.05/karşılaştırılan grup sayısı" olarak hesaplandı ve anlamlılık düzeyi $p < 0.01$ olarak kabul edildi. Kontrol grubunun birinci gün ve ikinci gün karanlık bölüme geçme zamanlarının karşılaştırılmasında ise Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. BİRİNCİ BÖLÜMDE UYGULANAN DENEYLERİN SONUÇLARI

Deney gruplarının elde edilen ağırlık ortalamaları, birinci gün ve ikinci gün aydınlık bölümden 'karanlık bölüme geçme zamanları'nın (KBGZ) ortalamaları ve lokomotor aktivite ölçüm değerlerinin ortalamaları değerlendirilmiştir (Tablo IV). Deney grupları ağırlık ortalamaları ve birinci gün elde edilen KBGZ ortalama değerleri ve lokomotor aktivite ölçüm değerlerinin ortalamaları açısından karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (ağırlık ortalamaları için $x^2=0,5$, $p>0.05$, birinci gün KBGZ ortalamaları için $x^2=6,0$ $p>0.05$, lokomotor aktivite ortalamaları $x^2=8,1$ $p>0.05$). Ancak gruplar ikinci gün KBGZ (Retansiyon zamanı-RZ) ortalama değerleri açısından karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (ikinci gün KBGZ ortalamaları için $x^2=33,1$ $p<0.05$). Farkın nereden kaynaklandığını tespit etmek amacıyla, gruplar ikili olarak birbirleriyle karşılaştırıldı.

Tablo IV: Deney Gruplarının Ağırlık Ortalamaları, Birinci Gün ve İkinci Gün Karanlık Bölüme Geçme Zamanlarının ve Locomotor Aktivite Değerlerinin Ortalamaları

Gruplar	Ağırlık (gr)	Karanlık Bölüme Geçme Zamanı(sn)		Locomotor aktivite (sayım)
		1. Gün	2. Gün	
Kontrol	225± 18,7	24,8± 27	216,8± 94,6	75,6±22,6
Skopolamin (0,5 mg/kg)	224,6±17,9	17,3±7,5	129,7±85,1	63,8±13,4
Skopolamin (1 mg/kg)	224,5±16,5	16,4±12	26,3±13,1*	70±12,8
Sertralin (5 mg/kg)	225,8±18,4	31,6±23,4	179,9±120	66,5±29,1
Sertralin (10 mg/kg)	224,6±16,6	20,8±20,4	230,4±87,2	69,6±18,5
Sertralin (20 mg/kg)	223,1±23,8	16,9± 18,4	198,4±91,3	60,3±18,4
Sitalopram (5 mg/kg)	229±14,3	17,6±10,6	167,4±130	87,8±25
Sitalopram (10 mg/kg)	225,1±18,5	21,8±14,5	224,9±83,9	71,5±6,3
Sitalopram (20 mg/kg)	225,1±17,9	17,4±10,9	158,4±97,5	70,5±5,8
Sildenafil (3 mg/kg)	224,1±19,1	31,7±26	298,0±0*	67,1±26,4
Sildenafil (10 mg/kg)	225,1±18,4	29,3±18	168,9±123	62,6±16,5

* Kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılık $p<0.01$.

I-) Uygulanan İlaçların Lokomotor Aktivite Üzerine Etkileri

Kontrol Grubunun Lokomotor Aktivite Değerleri

Kontrol grubunun serum fizyolojik uygulamasından 20 dakika sonra yapılan lokomotor aktivite ölçümlerinin ortalaması $75,6 \pm 22,6$ olarak tespit edildi (Tablo IV).

Skopolaminin Lokomotor Aktivite Üzerine Olan Etkisi

Skopolaminin, lokomotor aktivite üzerine olan etkileri incelendiğinde 0,5 mg/kg ve 1 mg/kg skopolaminin, lokomotor aktiviteyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak değiştirmedeği tespit edildi ($U=10,0$, $p>0,01$ ve $U= 14,0$, $p>0,01$, Şekil 29).

Sildenafilin Lokomotor Aktivite Üzerine Etkisi

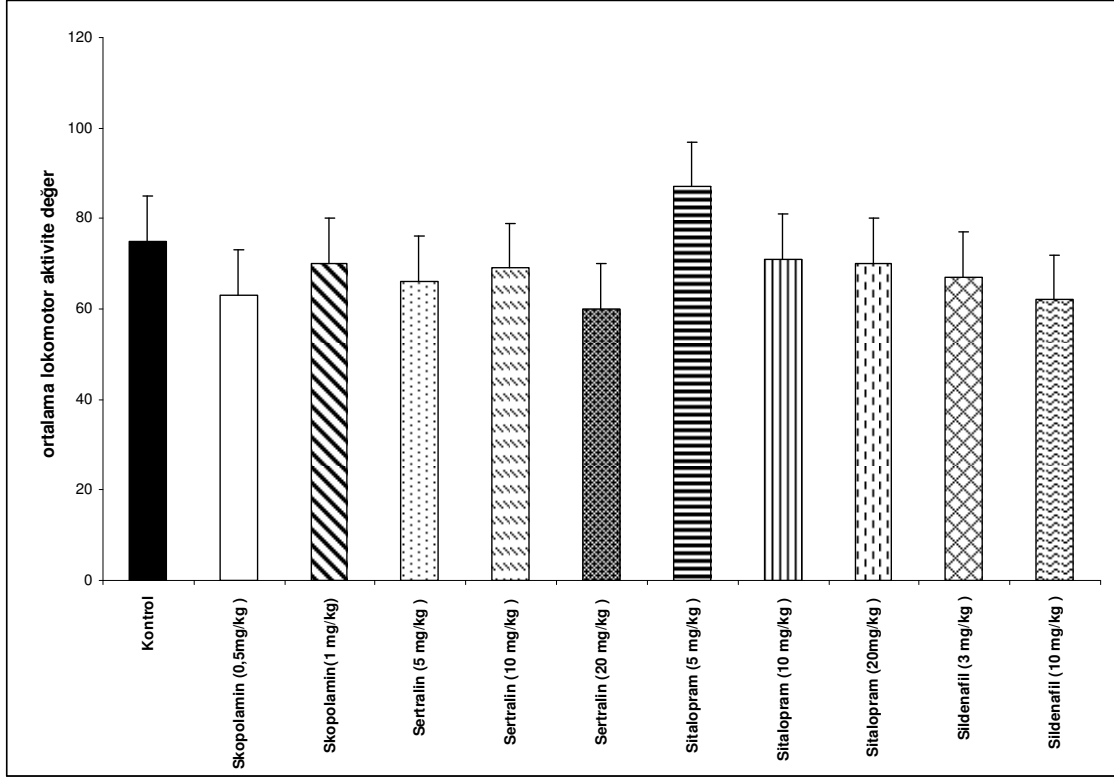
Sildenafilin 3 mg/kg ve 10 mg/kg dozlarında, lokomotor aktiviteyi kontrole göre anlamlı değiştirmedeği saptandı ($U=15,0$ $p>0,01$ ve $U=11,0$ $p>0,01$, Şekil 29).

Sertralinin Lokomotor Aktivite Üzerine Etkisi

Lokomotor aktivite ölçümleri değerlendirildiğinde 5, 10 ve 20 mg/kg dozlarında uygulanan sertralinin, kontrol grubuna göre lokomotor aktivite üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı tespit edildi ($U=14,00$, $p>0,01$, $U=14,00$, $p>0,01$ ve $U=11,00$, $p>0,01$, Şekil 29).

Sitalopramın Lokomotor Aktivite Üzerine Etkisi

Sitalopram uygulaması yapılan sıçanların lokomotor aktivite ortalama değerleri kontrol grubu değerleri ile karşılaştırıldı. 5, 10 ve 20 mg/kg sitalopramın lokomotor aktiviteyi kontrole göre anlamlı olarak değiştirmedeği tespit edildi (sırasıyla $U=14,0$ $p>0,01$ $U=13,5$ $p>0,01$, $U=12,00$ $p>0,01$, Şekil 29).

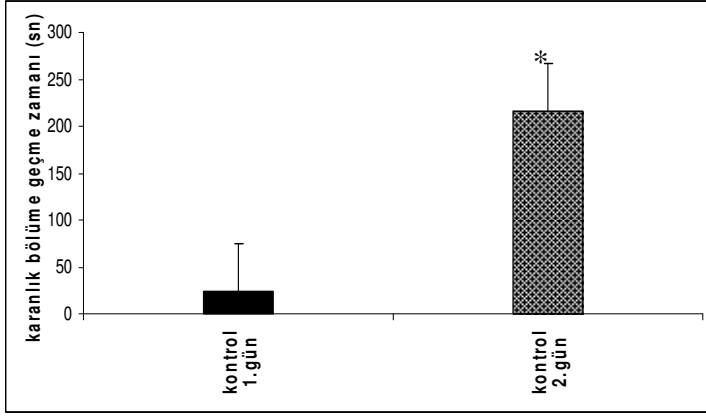


Şekil 29: Sertralin (5, 10 ve 20 mg/kg), Sitalopram (5, 10 ve 20 mg/kg), Sildenafil (3 mg/kg ve 10 mg/kg) ve Skopolaminin (0,5 ve 1 mg/kg) lokomotor aktivite üzerine etkisi

II-) Uygulanan İlaçların Pasif Sakınma Sisteminde Karanlık Bölüme Geçme Zamanı Üzerine Etkileri

Kontrol Grubundaki Sıçanların Pasif Sakınma Sisteminde Birinci Gün ve İkinci Gün Ölçülen Karanlık Bölüme Geçme Zamanları

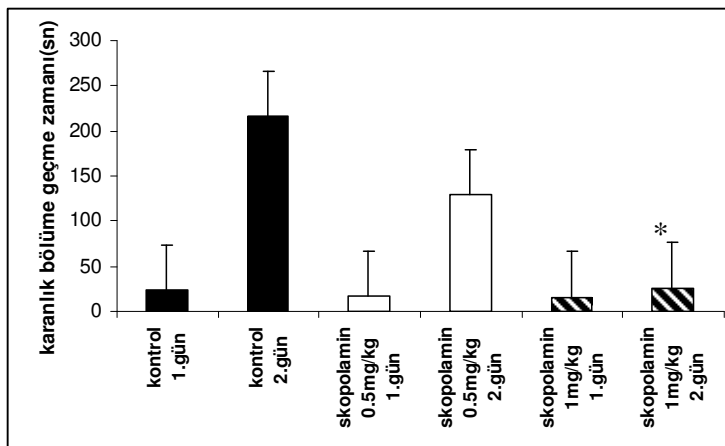
Kontrol grubundaki sıçanların pasif sakınma sisteminde birinci gün ölçülen KBGZ ortalama değeri $24,8 \pm 27$, ikinci gün ölçülen KBGZ ortalama değeri ise $216,8 \pm 94,6$ olarak tespit edildi (Tablo IV). Sıçanların birinci gün ve ikinci gün ölçülen KBGZ ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($Z=2,2$, $p<0.05$, Şekil 30). İkinci gün ölçülen KBGZ'nin birinci güne göre uzun olması, sıçanların zararlı uyarının olduğu karanlık bölümü öğrendiklerini ve hatırladıklarını göstermektedir.



Şekil 30: Kontrol grubunun pasif sakınma sisteminde birinci gün ve ikinci gün KBGZ üzerine etkisi.* Wilcoxon işaretli sıralar testi $p<0.05$.

Skopolaminin Pasif Sakınma Sisteminde Karanlık Bölüme Geçme Zamanı Üzerine Etkisi

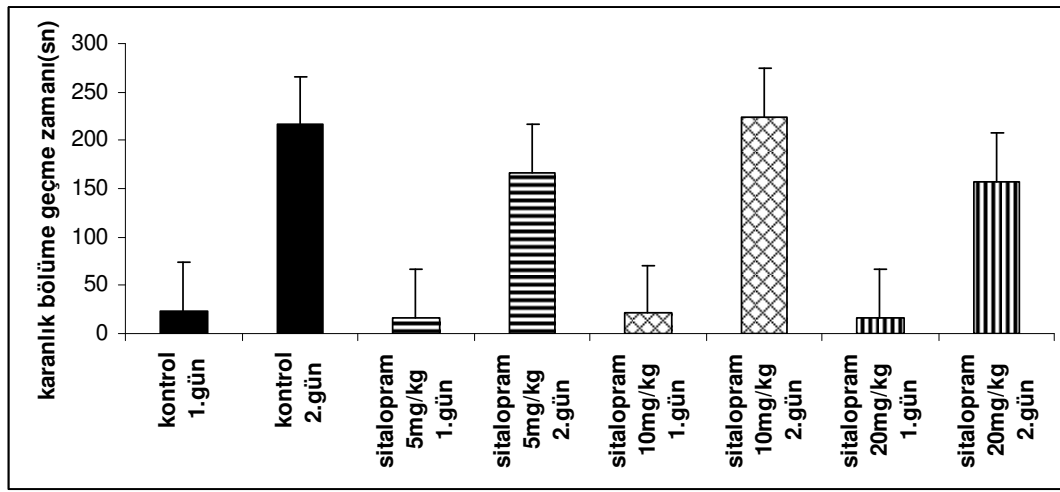
Çalışmamızda 0.5 ve 1 mg/kg dozlarında skopolaminin ikinci gün KBGZ ortalama değeri kontrol grubunun ikinci gün ölçülen KBGZ ortalama değeri ile karşılaştırıldı (Şekil 31). Skopolamin her iki dozunda da ikinci gün ölçülen KBGZ'yi kısalttı. Fakat 0,5 mg/kg dozunda ikinci gün ölçülen KBGZ'de, kontrol grubuna göre anlamlı bir değişiklik oluşturmadı ($U=8,00$, $p>0.01$). 1 mg/kg dozunda uygulanan skopolamin ise, ikinci gün ölçülen KBGZ'yi kontrol grubuna göre anlamlı olarak kısalttı ($p<0.01$). 1 mg/kg skopolamin uygulaması ile ikinci gün ölçülen KBGZ'de gözlenen bu kısalma amnezik etki olarak değerlendirildi. Sonraki deneylerde skopolaminin 1 mg/kg dozu kullanıldı.



Şekil 31: Skopolaminin (0.5 mg/kg ve 1 mg/kg) Pasif Sakınma Sisteminde KBGZ Üzerine Olan Etkileri. * Kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılık $p<0.01$

Sitalopramın Pasif Sakınma Sisteminde Karanlık Bölüme Geçme Zamanı Üzerine Etkisi

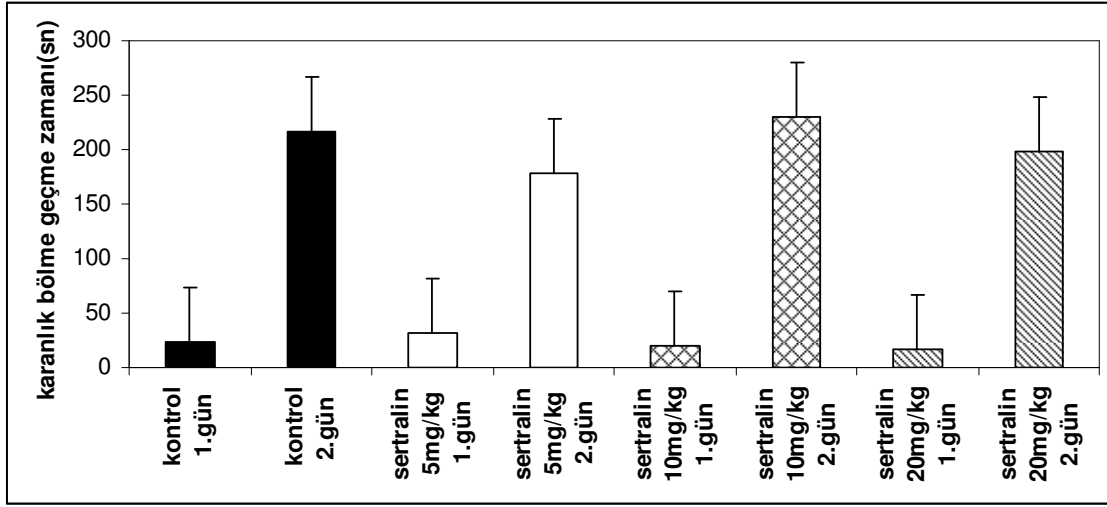
Öğrenme deneyinden 30 dakika önce i.p. olarak uygulanan 5, 10 ve 20 mg/kg sitalopramın ikinci gün ölçülen KBGZ üzerine olan etkileri değerlendirildi (Şekil 32). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 5 ve 20 mg/kg sitalopramın ikinci gün ölçülen KBGZ üzerine herhangi bir etkisi saptanmadı ($U=16$, $p>0.01$ ve $U=14$, $p>0.01$). 10 mg/kg dozunda uygulanan sitalopram ise ikinci gün ölçülen KBGZ'de uzamaya neden oldu. Ancak kontrole göre anlamlı bulunmadı ($U=14$ $p>0.01$).



Şekil 32: Sitalopramın (5, 10 ve 20 mg/kg) Pasif Sakınma Sisteminde KBGZ Üzerine Etkileri

Sertralinin Pasif Sakınma Sisteminde Karanlık Bölüme Geçme Zamanı Üzerine Etkisi

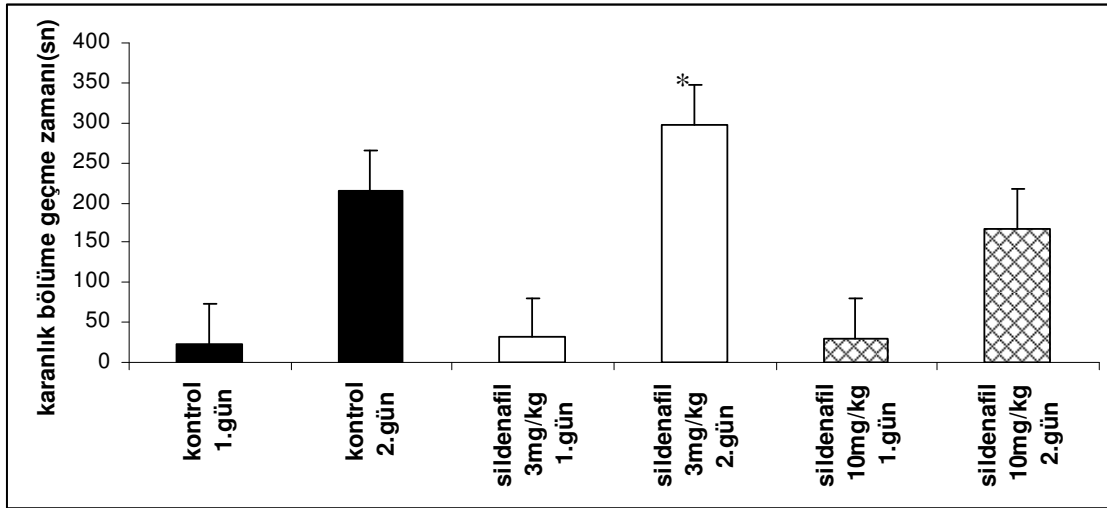
5, 10 ve 20 mg/kg sertralinin KBGZ üzerine olan etkileri gösterildi (Şekil 33). 5 ve 20 mg/kg sertralin ikinci gün ölçülen KBGZ üzerine anlamlı bir etki oluşturmadı ($U=18$, $p>0.01$, $U=17,5$, $p>0.01$). 10 mg/kg dozunda uygulanan sertralin ise ikinci gün ölçülen KBGZ'yi uzattı ancak kontrole göre anlamlı bulunmadı ($U=15$ $p>0.01$).



Şekil 33: Sertralinin (5, 10 ve 20 mg/kg) Pasif Sakınma Sisteminde KBGZ Üzerine Olan Etkileri

Sildenafilin Pasif Sakınma Sisteminde Karanlık Bölüme Geçme Zamanı Üzerine Etkisi

3 ve 10 mg/kg dozlarında uygulanan sildenafil sonuçları kontrol grubunun ikinci gün ölçülen KBGZ ortalama değerleri ile karşılaştırıldı (Şekil 34). 10 mg/kg dozunda uygulanan sildenafilin ikinci gün ölçülen KBGZ'yi kontrole göre anlamlı olarak değiştirmedığı tespit edildi ($U=13$, $p>0.01$). 3 mg/kg sildenafil uygulanan grupta ise ikinci gün ölçülen KBGZ kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.01$).



Şekil 34: Sildenafil (3 ve 10 mg/kg) Pasif Sakınma Sisteminde KBGZ Üzerine Olan Etkileri. * Kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılık $p<0.01$.

4.2. İKİNCİ AŞAMADA UYGULANAN DENEYLERİN SONUÇLARI

Çalışmamızın ikinci bölümünde, intakt sıçanlarda ve skopolamin ile bozulmuş bellek üzerine, test ilaçlarının istatistiksel olarak seçilen etkin dozlarının, birbirleriyle olan kombinasyonlarının etkileri araştırıldı.

Grupların deneylerden elde edilen ağırlık ortalamaları, birinci gün ve ikinci gün KBGZ'nin ortalamaları ve lokomotor aktivite değerlerinin ortalamaları değerlendirildi (Tablo V).

Deney grupları ağırlık ortalamaları, birinci gün KBGZ ortalama değerleri ve lokomotor aktivite değerlerinin ortalamaları açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (ağırlık ortalamaları için $\chi^2=0,8$, $p>0.05$, birinci gün KBGZ ortalamaları için $U=11,2$, $p> 0.05$ lokomotor aktivite değerlerinin ortalamaları $U=15,9$, $p> 0.05$).

Ancak gruplar ikinci gün KBGZ ortalama değerleri açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (ikinci gün KBGZ ortalamaları için $\chi^2=57,9$, $p<0.05$).

Farkın nereden kaynaklandığını tespit etmek amacıyla, gruplar ikili olarak birbirleriyle karşılaştırıldı.

I-) Kombinasyon Şeklinde Uygulanan İlaçların Locomotor Aktivite Üzerine Etkileri

Kontrol grubunun serum fizyolojik uygulamasından 20 dakika sonra yapılan lokomotor aktivite ölçümlerinin ortalaması $73,8\pm 23,3$ olarak tespit edildi (Tablo V).

Uygulanan kombinasyonların hiçbirisi lokomotor aktivite üzerinde bir değişiklik oluşturmadı (Tablo V) .

Tablo V: Deney Gruplarının Ağırlık Ortalamaları, Birinci Gün Ve İkinci Gün Karanlık Bölüme Geçme Zamanlarının Ve Lokomotor Aktivite Değerlerinin Ortalamaları

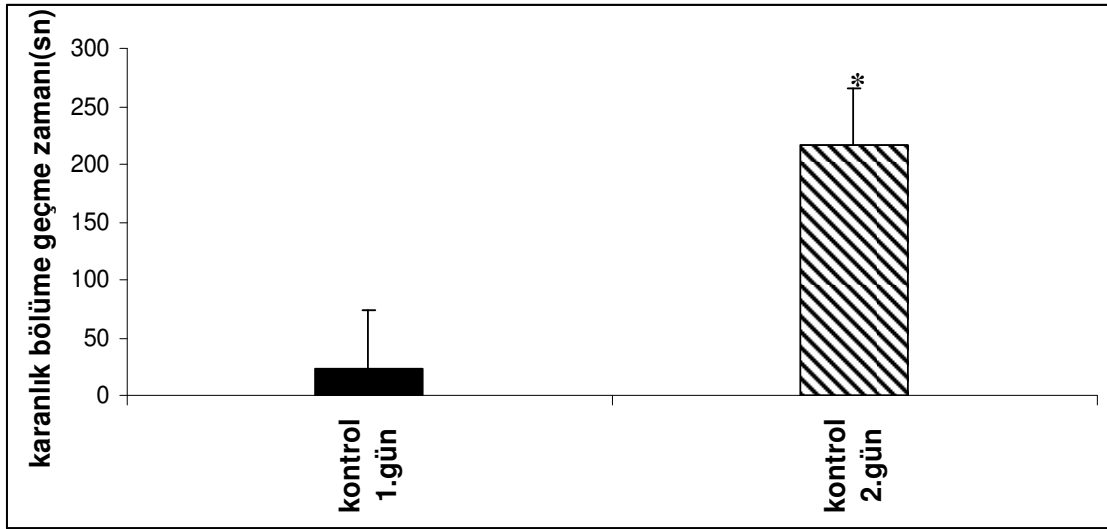
Gruplar	Ağırlık (gr)	Karanlık Bölüme Geçme Zamanı (sn)		Lokomotor Aktivite (sayım)
		1. Gün	2. Gün	
Kontrol(SF+SF+SF)(1ml/kgSF)	225,0±18,7	23,9±23,7	216,1±93,5	73,8±23,3
Skopolamin 1mg/kg+SF+SF	225,3± 16,3	16,3±10,7	26,1±11,8*	69,0±12,7
SF+Sertralin 10mg/kg+SF	219,0±15,3	37,5±17,8	214,9±99	68,6±16,0
SF+Sitalopram 10mg/kg+SF	222,6±22,2	32,9±15,3	225,7±,5	72±10,93
SF+SF+Sildenafil 3mg/kg	223,8±17,6	23,9±18,3	298*	68,1±25,8
SF+Sertralin10mg/kg+Sildenafil3mg/kg	224,3±19,7	16,5±7,1	224,8±55	66,5±36,8
SF+Sitalopram10mg/kg+Sildenafil3mg/kg	225,0±18,4	16,6±13,2	179,0±1,2	68,0±28,8
Skopolamin1mg/kg+Sertralin10mg/kg+SF	225,1±17,8	26,0±17,2	35,6±14,5*	91,3±26,5
Skopolamin1mg/kg+Sitalopram10mg/kg+SF	224,6±18,2	21,1±11,9	32,6±11,7*	100,1±19,5
Skopolamin1mg/kg+SF+Sildenafil3mg/kg	224,3±19,6	15,6±11,5	172,1±124#	92,1±31,1
Skopolamin1mg/kg+Sertralin10mg/kg+Sildenafil 3mg/kg	225,3± 18,3	17,2±17,2	34,0±4,0*	100,6±26,7
Skopolamin1mg/kg+Sitalopram10mg/kg+Sildenafil 3mg/kg	225,3±18,3	18,4±8,0	23,6±15,8*	95,5±38,9

* Kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılık p<0.01.

#Skopolamin+SF+SF grubuna göre istatistiksel anlamlılık p<0.01.

II-) Kombinasyon Şeklinde Uygulanan İlaçların Pasif Sakınma Sisteminde Karanlık Bölüme Geçme Zamanı Üzerine Etkileri

Kontrol grubundaki sıçanların pasif sakınma sisteminde birinci gün ölçülen KBGZ ortalama değeri $23,9 \pm 23,7$, ikinci gün ölçülen KBGZ ortalama değeri ise $216,1 \pm 93,5$ olarak saptandı (Tablo V). Sıçanların birinci gün ve ikinci gün ölçülen KBGZ ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($Z=2,20$, $p<0,05$, Şekil 35). İkinci gün ölçülen KBGZ'nin birinci güne göre uzun olması, sıçanların zararlı uyarının olduğu karanlık bölümü öğrendiklerini ve hatırladıklarını göstermektedir.



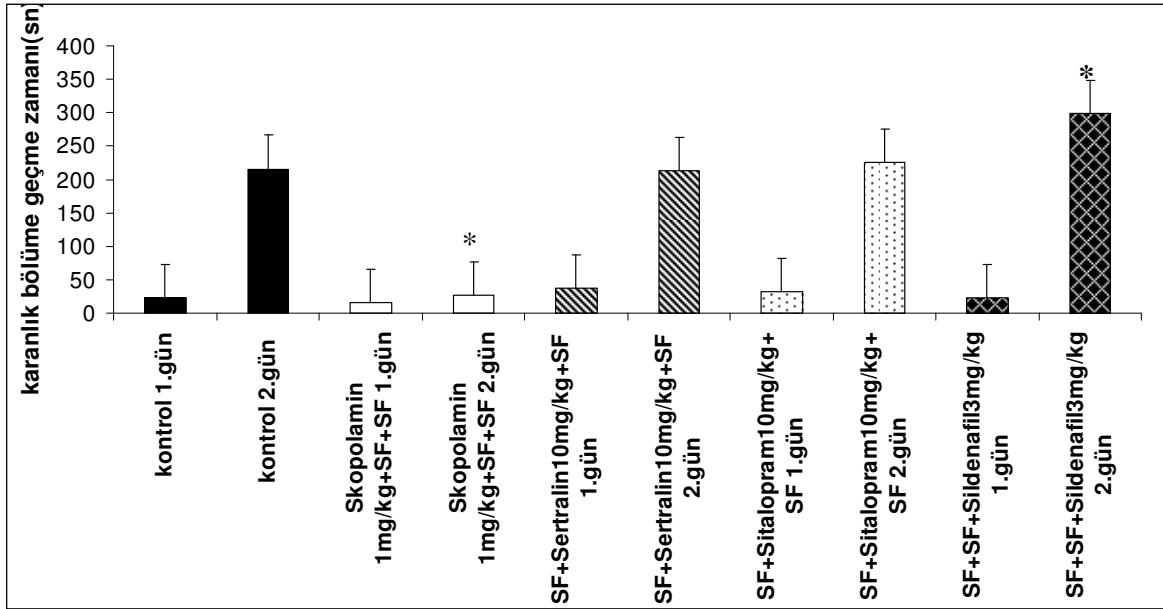
Şekil 35: Kontrol grubunun pasif sakınma sisteminde birinci gün ve ikinci gün KBGZ üzerine etkisi.* Wilcoxon işaretli sıralar testi $p<0,05$.

1mg/kg skopolamin+SF+SF grubunun ikinci gün ölçülen KBGZ sonuçları, kontrol grubu ikinci gün ölçülen KBGZ'si ile karşılaştırıldığında, anlamlı bir azalma oluşturduğu tespit edildi ($U=,00$, $p<0,01$, Şekil 36).

SF+ Sertralin 10 mg/kg + SF grubunun ikinci gün ölçülen KBGZ sonuçları kontrol grubu ikinci gün ölçülen KBGZ'si ile karşılaştırıldığında, anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi ($U=18$, $p>0,01$, Şekil 36).

SF+ Sitalopram 10 mg/kg + SF grubunun ikinci gün ölçülen KBGZ sonuçları kontrol grubu ikinci gün ölçülen KBGZ'si ile karşılaştırıldığında, anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi (U=17,5, p>0.01, Şekil 36).

SF +SF +Sildenafilil 3mg/kg grubunun ikinci gün ölçülen KBGZ sonuçları kontrol grubu ikinci gün ölçülen KBGZ'si ile karşılaştırıldığında, anlamlı bir artış oluşturduğu tespit edildi (U=3,00, p<0.01, Şekil 36).



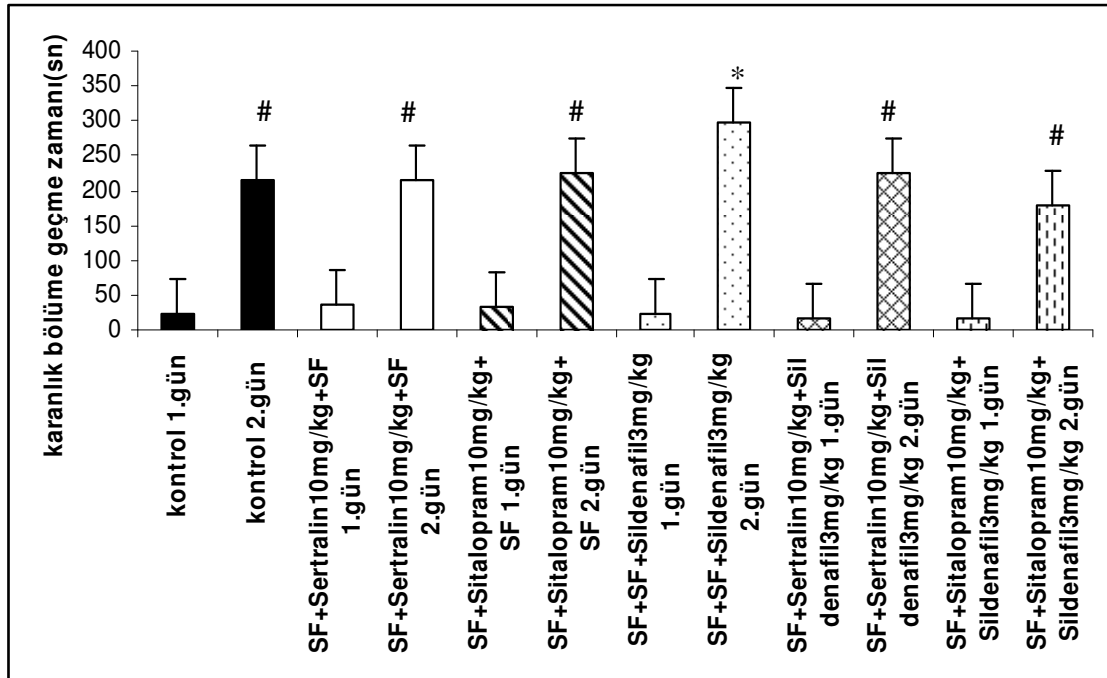
Şekil 36: Skopolamin, SSRİ ve Sildenafilil Pasif Sakınma Sisteminde Karanlık Bölüme Geçme Zamanı Üzerine Etkisi. * Kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılık p<0.01.

SSRİ Sildenafilil Kombinasyonu Şeklinde Uygulanan İlaçların Pasif Sakınma Sisteminde Karanlık Bölüme Geçme Zamanı Üzerine Etkileri

SF+10mg/kg sertralin + 3mg/kg sildenafilil grubunun ikinci gün ölçülen KBGZ sonuçları kontrol grubu ve SF+10mg/kg sertralin +SF grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı

bir değişiklik tespit edilmedi ($U=16$ $p>0.01$, $U=16$, $p>0.01$). SF+SF + 3mg/kg sildenafil grubu ile karşılaştırıldığında, anlamlı bir azalma tespit edildi ($p<0.01$, Şekil 37).

SF+10mg/kg sitalopram + 3mg/kg sildenafil grubunun ikinci gün ölçülen KBGZ sonuçları kontrol grubu ve SF+10mg/kg sitalopram +SF ile karşılaştırıldığında, anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi ($U=9$ $p>0.01$, $U=7$, $p>0.01$, Şekil 37). SF+SF+ 3mg/kg sildenafil grubunun ikinci gün ölçülen KBGZ ortalama değeri ile karşılaştırıldığında, anlamlı bir azalma tespit edildi ($p<0.01$, Şekil 37).



Şekil 37: SSRİ Sildenafil Kombinasyonu Şeklinde Uygulanan İlaçların Pasif Sakınma Sisteminde Karanlık Bölüme Geçme Zamanı Üzerine Etkisi. * Kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılık $p<0.01$. #SF+SF+Sildenafil 3 mg/kg grubuna göre istatistiksel anlamlılık $p<0.01$.

Skopolamin İle Kombinasyon Şeklinde Uygulanan İlaçların Skopolamine Bağlı Amnezi Üzerindeki Etkileri

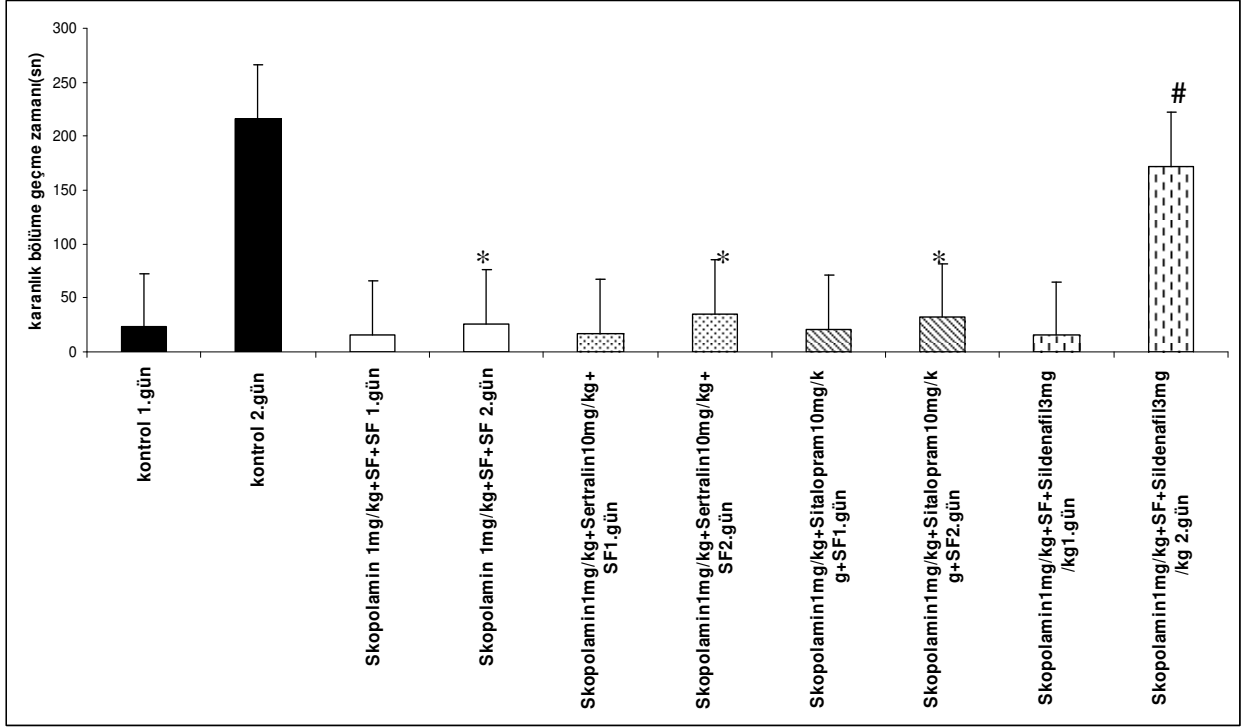
Amnezik etki yönünden seçilen 1 mg/kg skopolamin ile test ilaçları, sertralin 10 mg/kg, sitalopram 10 mg/kg ve sildenafil 3mg/kg dozlarında, tek başlarına ve SSRİ+sildenafil şeklinde kombine edildiler.

1 mg/kg skopolamin+ 10mg/kg sertralin +SF grubu ikinci gün ölçülen KBGZ'si, 1mg/kg skopolamin+SF+SF grubu ikinci gün ölçülen KBGZ'si ile karşılaştırıldığında, anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi (U=11 p>0.01). Sonuçlar kontrol grubu ikinci gün ölçülen KBGZ'si ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edildi (p<0.01, Şekil 38).

1 mg/kg skopolamin+ 10mg/kg sitalopram+SF grubunun ikinci gün ölçülen KBGZ'si, 1mg/kg skopolamin+SF+SF grubu ile karşılaştırıldığında, anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, anlamlı bir azalma tespit edildi (U=11, p>0.01 p<0.01, Şekil 38).

1 mg/kg skopolamin +SF +3mg/kg sildenafil grubunun ikinci gün ölçülen KBGZ sonuçları 1mg/kg skopolamin+SF+SF grubu ile karşılaştırıldığında, anlamlı bir artış tespit edildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, anlamlı bir değişiklik saptanmadı (sırasıyla p<0.01 U=16, p>0.01, Şekil 38).

Sildenafilin skopolamin ile beraber uygulandığı gruplarda ikinci gün ölçülen KBGZ'nin, skopolaminin tek başına uygulandığı gruba göre, anlamlı olarak artmış olması, skopolaminin amnezik etkisinin ortadan kaldırıldığını gösterdi. Sertralin ve sitalopramın, skopolamin ile beraber uygulandığı gruplarda ikinci gün ölçülen KBGZ'nin, skopolaminin tek başına uygulandığı gruba göre, anlamlı olarak değişmemiş olması skopolaminin amnezik etkisinin ortadan kaldırılamadığını gösterdi.

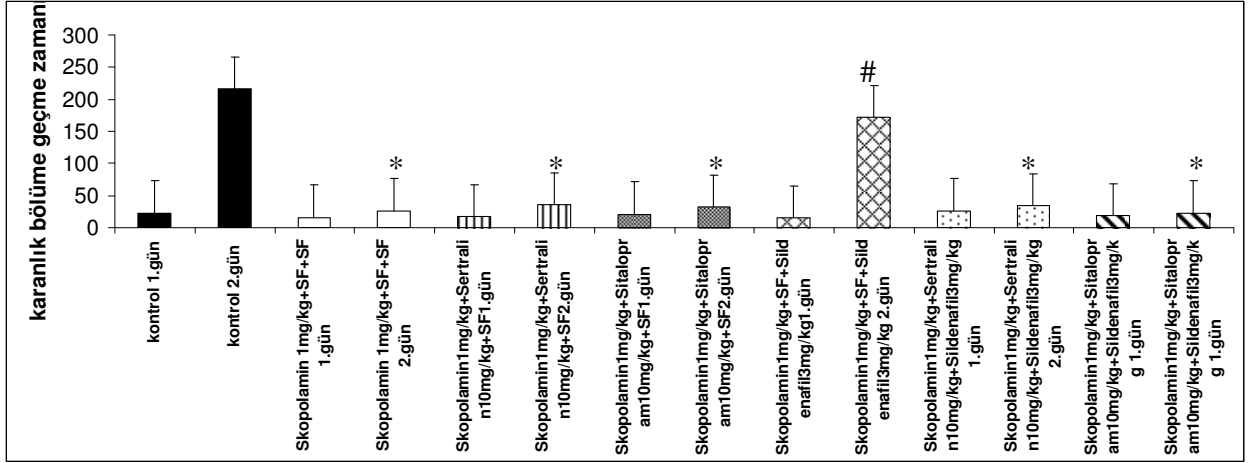


Şekil 38: Skopolamin ve SSRİ veya Sildenafil Kombinasyonu Şeklinde Uygulanan İlaçların Pasif Sakınma Sisteminde Karanlık Bölüme Geçme Zamanı Üzerine Etkisi. *Kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılık $p < 0.01$. # Skopolamin 1mg/kg+SF+SF grubuna göre istatistiksel anlamlılık $p < 0.01$

1 mg/kg skopolamin+ 10mg/kg sertralin + 3mg/kg sildenafil grubunun ikinci gün ölçülen KBGZ sonuçları 1mg/kg skopolamin+SF+SF ile karşılaştırıldığında, ikinci gün ölçülen KBGZ’de anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı tespit edildi ($U = 11$ $p > 0.01$). 1 mg/kg skopolamin+ sertralin +SF ile karşılaştırıldığında, ikinci gün ölçülen KBGZ’de anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı belirlendi ($U=17$ $p > 0.01$) ve kontrol grubunun ikinci gün ölçülen KBGZ ortalama değerleri ile karşılaştırıldığında, anlamlı bir azalma tespit edildi ($p < 0.01$, Şekil 39).

1 mg/kg skopolamin+ 10mg/kg sitalopram + 3mg/kg sildenafil grubunun ikinci gün ölçülen KBGZ sonuçları 1mg/kg skopolamin+SF+ SF ile karşılaştırıldığında, ikinci gün ölçülen KBGZ’de anlamlı bir değişiklik yapmadığı tespit edildi ($U=15$ $p > 0.01$). 1mg/kg

skopolamin +10 mg/kg sitalopram +SF ile karşılaştırdığımızda, anlamlı bir değişiklik yapmadığı tespit edildi (U=13,50 p>0.01). Kontrol grubunun ikinci gün ölçülen KBGZ ortalama değerleri ile karşılaştırıldığında, anlamlı bir azalma tespit edildi (p < 0.01, Şekil 39).



Şekil 39: Skopolamin, SSRİ ve Sildenafil Kombinasyonu Şeklinde Uygulanan İlaçların Pasif Sakınma Sisteminde Karanlık Bölüme Geçme Zamanı Üzerine Etkisi. * Kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılık p<0.01. # Skopolamin 1mg/kg+SF+SF grubuna göre istatistiksel anlamlılık p<0.01.

5.TARTIŞMA

Beyin sapının dorsal ve median raphe nükleusunda lokalize olan nöronlar, beyindeki primer serotonin kaynaklarıdır. Serotonerjik sistem iştah, enerji, uyku, libido ve duygudurum ile öğrenme ve bellek gibi kognitif fonksiyonların modülasyonundan sorumludur. Serotonerjik aktivitede azalma depresyonla ilişkilidir ^(143,146).

SSRI'lerin ve bu ilaçlara bağlı seksüel disfonksiyonda PDE5 enzim inhibitörlerinin kullanımı, son yıllarda giderek artmaktadır. Günümüzde, bu ilaçların kullanım endikasyonları da genişlemektedir.

Çalışmamızda serotonerjik sistem üzerinden etki gösteren, birer SSRI olan sertralin ve sitalopram ile seçici PDE5 enzim inhibitörü olan sildenafilin, tek başlarına ve kombinasyonlarının, normal ve antikolinerjik bir ilaç olan skopolaminle amnezi oluşturulmuş sıçanlarda, hem lokomotor aktivite üzerine etkileri lokomotor aktivite ölçüm cihazıyla, hem de öğrenme ve bellek üzerine olan etkileri, pasif sakinme deney düzeneğiyle araştırılmıştır.

Çalışmada 1mg/kg skopolamin dozu ile, sıçanlarda öğrenme ve belleğin bozulduğu saptandı. Tek başlarına ve sildenafille kombinasyon şeklinde uygulanan SSRI'lerin, bellek üzerine olumsuz bir etki oluşturmadıkları ve skopolaminle oluşturulan amnezi üzerine ise, uygulanan dozlarda geri döndürücü etkilerinin olmadığı gözlemlendi. Sildenafilin 3mg/kg dozunda, kontrol grubuna kıyasla bellek performansını arttırdığı, skopolaminle oluşturulan bellek bozukluğunu da, geri döndürebildiği bulundu. Yapılan lokomotor aktivite ölçümlerinde, ilaçların tek başlarına veya kombinasyon şekillerinde aktiviteyi, anlamlı olarak değiştirmedikleri görüldü.

Son yıllarda yapılan klinik ve deneysel araştırmalarda, serotoninin sinaptik aralıktan geri alınmasını inhibe ederek, serotonerjik nörotransmisyonu arttıran SSRI'lerin bilişsel fonksiyonlarda bozulma oluşturmadıkları gösterilmekle birlikte, yapılan bazı klinik çalışmalarda ve olgu sunumlarında öğrenme ve bellek performansı üzerine olumsuz etkilerinin olduğu bildirilmiştir ^(60,67). Bazı çalışmalarda, depresyonda görülen kognitif bozukluklar üzerine, olumlu etkilerinin olduğu öne sürülmüştür ^(120,33,124).

Seçici serotonin gerilim inhibitörleri, değişik derecelerde seksüel disfonksiyona neden olabilmektedirler öte yandan SSRİ'lerin bu yan etkilerinden yararlanmaya çalışılmış ve bu özelliklerine bağlı olarak sertralin ve sitalopram ejakülasyonda gecikme yapmaları nedeniyle, prematür ejakülasyonun tedavisinde kullanılmaya başlamışlardır⁽¹⁵¹⁾.

Sildenafil, erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılan, cGMP'ye özgü fosfodiesteraz tip 5 enziminin seçici inhibitörüdür. SSRİ'lerin kullanımına bağlı gelişen ereksiyon bozukluğunda ve prematür ejakülasyon tedavisinde, birlikte kullanılabilir⁽¹⁵¹⁾. Bunun dışında, sildenafilin günümüzde kullanım endikasyonlarına yenileri eklenmiştir: FDA tarafından, pulmoner arter hipertansiyonu hastalığının tedavisinde de kullanımı onaylanmıştır. Nörogeniz üzerine olumlu etkileri olabileceğini gösteren çalışmalar vardır ve Multiple Sklerozda, potansiyel bir uygulamasının olabileceği düşünülmektedir. Şu aşamada bu hasta grubunda, erektil disfonksiyonu gidermede, yararlı olabileceği ortaya konmuştur^(118,148).

Sık reçete edilen bu ilaçların, bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkilerinin araştırılması ve bilinmesi önemlidir. Öğrenme ve bellek bozukluğuyla ilgili problemleri olan ve/veya olmayan, SSRİ ve sildenafil kullanımının tercih edildiği hastalarda, bu ilaçların öğrenme ve bellek performansı üzerine etkileri açısından, birbirlerinden farklılıklarının ortaya çıkarılmasının yararlı olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda oldukça yaygın kullanılması, verilerimizin karşılaştırma olanağının olması ve kolinerjik fonksiyon bozukluğu oluşturulabilmesi nedeniyle, pasif sakınma modeli tercih edilmiştir. Bu test, serotonerjik, glutamaterjik ve kolinerjik nörotransmisyondaki değişimlere duyarlıdır^(89,107,98). Pasif sakınma deneyi, fare veya sıçanın normal davranışını kullanır. Bu hayvanlar iyi aydınlatılmış bir alana konulduklarında daha az aydınlık alanı tercih ederek^(149,107,98) o bölmeğe geçer ve bu bölmede uygulanan ayak şokunu takiben, ikinci gün ölçülen KBGZ'de (retansiyon zamanında-RZ) bir artış saptanır. Bu durum bizim çalışmamızda da, kontrol grubundaki sıçanların, birinci gün ve ikinci gün karanlık bölmeğe geçme zamanlarının ölçülmesiyle gösterilmiştir. RZ'de gözlenen bu artış, sıçanların zararlı uyarıyı öğrendiği ve buna karşı

verdikleri bir sakınma (avoidance) cevabı olarak yorumlanır. Retansiyon zamanı, öğrenme ve belleğin, temel bulgusu olarak kabul edilmektedir^(98,89,107).

Çalışmamızda test ilaçlarımızın etkileri, hem sağlıklı hem de skopolamine bağlı kolinerjik disfonksiyonla amnezi oluşturulmuş, sıçanlarda değerlendirilmiştir. Bu durum, ilaçların ilgili oldukları nörotransmitter sistemlerini, daha detaylı araştırabilme imkanı sağlamıştır. Sağlıklı gönüllülerde skopolaminle oluşturulan dolayısıyla, kolinerjik fonksiyon bozukluğuna bağlı ortaya çıkan amnezinin, Alzheimer hastalığında ve senil demansta gözlenen kognitif bozukluğa benzer olduğu ve skopolaminin bu özelliği nedeniyle, deneysel araştırmalarda, Alzheimer modeli oluşturabilmek amacıyla kullanılabileceği belirtilmektedir. Referans ilaç olarak kabul edilen skopolamin, yeni ilaç ve maddelerin, klinik açıdan bilişsel fonksiyonlara etkisini test etmekte kullanılagelen bir ajandır. Test edilen ilaç veya madde, skopolaminle oluşturulan amneziyi hafifletiyorsa yaşlanmaya bağlı demanstaki bilişsel fonksiyonları iyileştirebileceği düşünülmektedir^(43,38,98).

Tüm deney gruplarında, ilaçların enjeksiyonundan sonra, spontan lokomotor aktivite ölçümleri yapılmıştır. Locomotor aktiviteyi değiştiren ilaçlar, pasif sakınma testinde yalancı negatif ve yalancı pozitif sonuçlara neden olabilmektedir⁽¹⁰⁰⁾.

Çalışmamızda da, literatür ile uyumlu olarak, skopolaminin (1 mg/kg) öğrenme deneyi öncesinde, sistemik olarak uygulandıktan, 24 saat sonra gerçekleştirilen retansiyon testinde, bozulma oluşturduğu tespit edilmiştir^(76,90).

Skopolamin, kan-beyin bariyerini aşarak SSS'ne girer ve muskarinik sinapslarda salıverilen asetilkoline karşı, muskarinik reseptörler için yarışır⁽⁷²⁾ ve beyinde özel bir alan tercih etmeksizin, tüm muskarinik reseptörleri blokajla, santral etkiler oluşturur^(72,52,76). Skopolamin, aynı zamanda presinaptik otoreseptör olarak görev yapan M2 reseptörünü⁽²⁶⁾ de, bloke eder. M2 reseptörü blokajı, Ach'nin sinaptik aralığa salıverilmesini arttırırken⁽²⁷⁾ aynı zamanda M2 reseptörlerinin postsinaptik olarak da yerleştiği ve non-kolinerjik terminallerle de ilişki içinde olduğu gösterilmiştir⁽⁹⁵⁾. Kolinerjik yolaklar; bazal önbeyin magnoselüler çekirdek, striatumdaki kısa internöronlar, akkumbens çekirdeği ve özellikle de septohipokampal yol olmak üzere, öğrenme ve bellekte rol alır. Labirent testinde, intraserebral olarak, muskarinik agonist arekolin enjekte edilen farelerde doğru cevabın

unutulması azalırken, antimuskarinik skopolamin uygulanan farelerde, unutma yüzdesinin çok yükseldiği görülmüştür ⁽¹²²⁾.

Skopolaminin bellek bozukluğu oluşturabildiği, başka serebral yöntemlerle de gösterilmiştir. Sıçanlarda, EEG'de yavaş delta ve teta dalgalarını güçlendirdiği tespit edilmiştir. Delta ve teta dalgalarının artışı, yaşlılıkta ve Alzheimer hastalığında da görülmektedir ⁽⁴³⁾.

Çalışmamızda, tek başına kullanılan 3 mg/kg, i.p. sildenafilin amnezi oluşturulmamış sıçanlarda, RZ'yi kontrole kıyasla anlamlı olarak uzattığı ve aynı dozda, skopolamine bağlı amneziyi ortadan kaldıracı olduğu saptanmıştır. 10 mg/kg, i.p. dozunda uygulanan sildenafilin ise, sağlam sıçanların belleği üzerine, kontrol grubuna kıyasla, arttırıcı etki etmediği saptanmıştır. Lokomotor aktivite üzerine etkilerinin değerlendirildiği her dozda da, lokomotor aktiviteyi değiştirmediği tespit edilmiştir.

Sildenafil, öğrenme ve bellek performansı üzerine etkisinin araştırıldığı klinik ve deneysel çalışmalarda, öğrenme ve belleği güçlendirdiği, etkilemediği veya bozduğu şeklinde farklı sonuçlar bildirilmektedir ^(10,129,47). Bununla birlikte literatür incelendiğinde, sildenafilin öğrenme ve bellek üzerine olumlu etkisinin olduğunu bildiren çalışmaların daha fazla olduğu görülmektedir. Baratti ve arkadaşları 3 mg/kg i.p. sildenafilin, akut uygulamada pasif sakınma deney düzeneğinde, RZ'de anlamlı bir artış oluşturduğunu saptamışlardır⁽¹⁰⁾. Pasif sakınma testi kullanılarak yapılan bir başka çalışmada, sildenafilin (1, 3, 10, 20 mg/kg, i.p.) akut uygulamada, öğrenme-bellek performansını etkilemediği saptanmıştır ⁽¹²⁹⁾.

Sonuçlarımızın örtüştüğü bir başka çalışma olan Prickaerts ve ark.'nın çalışmasında, sildenafilin öğrenme ve bellek üzerine olan etkilerini, nesne tanıma testinde değerlendirmiş ve bizim çalışmamızdan farklı olarak, sildenafili oral yoldan uygulamışlardır. Bu çalışmada kullanılan test olan, nesne tanıma testi de, hipokampus ve rhinal korteks ile ilişkilidir. Öğrenme deneyinden önce uygulamada 10 mg/kg dozunun, öğrenme deneyinden hemen sonra uygulamadaysa 3 mg/kg dozunun, belleği iyileştirdiği tespit edilmiştir. Görülmektedir ki; ilacın uygulanma zamanı, ilk deneyden hemen sonra değil de, 30 dk. önce verildiğinde, etkin doz 10 mg/kg'a kaymıştır. 3 mg/kg'dan 10 mg/kg'a kayan etkin doz, sildenafilin obje tanıma testinde, konsolidasyon üzerine olumlu etkileri olduğunu göstermektedir. Sildenafilin 10 mg/kg yüksek dozunun etkisi, karaciğer

tarafından metabolik temizlenmeyle, hemen sonra uygulanan 3 mg/kg dozun yarattığı plazma seviyelerine, azaltılmıştır şeklinde yorumlanabilir. Bu çalışmada da, uygulanan dozlarda lokomotor aktiviteyi değiştirmemiştir ⁽¹¹⁵⁾.

Pasif sakınma testinde, hipokampusun rolüne dair, son yapılan in situ hibridizasyon çalışmalarında, PDE5 mRNA ekspresyonunun, hem hipokampustaki granül ve piramidal hücrelerde, hem de rhinal korteksin farklı katmanlarındaki hücrelerde, bulunduğu gösterilmiştir ⁽¹¹⁵⁾.

Literatürde, sildenafilin skopolaminle oluşturulan amnezi üzerine etkilerinin değerlendirildiği, bir aktif sakınma testi çalışmasında, bizim çalışmamızda olduğu gibi, öğrenme deneyinden önce uygulanan 3 mg/kg, i.p. sildenafilin, öğrenme deneyinden 30 dakika önce 0,75 mg/kg i.p. dozunda uygulanarak oluşturulan, skopolamin amnezisini iyileştirdiği gösterilmiştir ⁽³²⁾.

Çalışmamızdaki bulgular ve literatür ışığında, sildenafilin öğrenme ve bellek süreçlerinin, hem öğrenme hem de uzun süreli belleğin pekiştirme (konsolidasyon) aşamasının, erken dönemleri üzerinde etkin olabileceği düşünülebilir.

Sildenafil, sıçanlarda cGMP aracılığıyla vazodilatasyona neden olarak, beyin kan akımını ve glukoz metabolizmasını artırır ⁽¹⁴⁸⁾. Wistar sıçanlarda, öğrenmenin erken aşamalarında, [3H]2-deoksiglukoz kullanımının, striatumda güçlü bir şekilde aktive edildiği gösterilmiştir ⁽⁷⁶⁾. Farelere akut glukoz uygulamasının, skopolaminle oluşturulan amneziyi hafiflettiği ve Ach sentezini uyardığı gösterilmiştir ⁽⁸²⁾. Sildenafille bağlı belleği artırıcı etkiler, artmış kan akımına ve bunun sonucu olarak, artmış glukoz metabolizmasına bağlı olabilir. Bununla birlikte, sildenafilin bellek üzerine iyileştirici etkilerinin, sadece bu mekanizmalarla açıklanamayacağını düşünmekteyiz.

Asetilkolin ve muskarinik özelliği baskın kolinomimetik ajanların, NO sinyal yolağını aktive ederek, cGMP düzeylerini arttırabileceği gösterilmiştir ⁽¹⁴⁸⁾. Bu durumun, işlem görmemiş sıçanlarda, tek başına uygulanan sildenafilin etkilerinin, skopolaminle birlikte uygulanan sildenafil grubuna kıyasla, daha güçlü saptanmasına katkısının olabileceği düşünülebilir.

Sistemik olarak uygulanan sildenafilin, NO/cGMP ve artmış glutamat reseptör aktivasyonu aracılı retrograd sinyal iletimine etki edebileceğine dair, literatürde yayınlar

vardır. PDE5 inhibitörlerinin, Na nitroprusid varlığında, hipokampal inkübasyonu, beyinde çeşitli bölgelerde cGMP yanıtları gösterilmiş ve hipokampusta yüksek PDE aktivitesi gösterilmiştir. Ayrıca hipokampal NMDA reseptörlerinin uyarımı sonucunda, hipokampusta cAMP ve cGMP birikimi gösterilmiştir. Kolinerjik muskarinik (mACh) ve glutamaterjik NMDA nörotransmisyonu, öğrenme testlerinde birbirleriyle etkileşim içindedir ve her iki nörotransmitter sistemleri de, hücre içi Ca^{+2} miktarını artırarak NO/cGMP yolağını etkiler. Glutamaterjik NMDA reseptörleri, sinaptik plastisite ile öğrenme ve bellekte önemli rol oynarlar. NMDA reseptörlerinin aktivasyonuna yanıt olarak artan içeriye Ca^{+2} akımı, sırasıyla pek çok kaskadı tetikler ve bu kaskadlardan biri de, nitrik oksit (NO) üretimini içerir. NO bir retrograd haberci gibi etki eder ve presinaptik sonlanmada solubl guanilat siklazı aktive ederek, ikinci haberci cGMP oluşumunu uyarır. Artmış cGMP düzeyleri de, glutamatın daha da salıverilmesine neden olur ⁽³²⁾. Bu sayede oluşturulmuş olan presinaptik mekanizma, uzun dönem potansiyalizasyonun erken döneminin oluşumuna katkı sağlayarak, öğrenme ve bellek üzerine etkilerini açığa çıkarmış olur ⁽¹⁴⁸⁾.

Sildenafil cGMP'nin yıkımını sağlayan enzimi inhibe ederek, cGMP'nin birikimini ve etkisinin sürekliliğini sağlar ve bu sayede, öğrenme ve belleği artırıcı yönde etki ettiği düşünülebilir .

Pasif sakınma deney düzeneğinde, farelerde NO sentez inhibitörleriyle oluşturulan, öğrenme ve bellek bozukluğunun, parasempatomimetik etkili alkaloid oksotremorin ve antikolinesteraz fizostigminle geri döndürülebildiği gösterilmiştir. Bu bilgiler, cGMP /NO yolağına kolinerjik mekanizmaların da etki ettiğini düşündürmektedir. Sıçanlarda pasif sakınma testinin retansiyon aşamasında bozulma oluşturan L-NAME'in (NOS enzim inhibitörü), kortekste Ach salıverilmesinde, uzun süre devam eden azalmaya neden olduğu da gösterilmiştir. Aynı çalışmada, bu etkilerin L-arjinin ile (nitrik oksit donörü) geri döndürüldüğü tespit edilmiştir ⁽⁸¹⁾.

Çalışmamızda sildenafil, kolinerjik blokaja bağlı bozuklukta düzeltici etki göstermiştir. Sildenafil sadece hipokampusu değil, beyin başka bölgelerini de etkiler ve bu etkiler sayesinde, farklı beyin yapılarındaki PDE5 enzimlerini ve/veya farklı PDE izoenzimlerini, inhibe edici etkileri olabilir (PDE10A izoenzimi) ⁽³²⁾. Sildenafilin, zayıf da olsa PDE1 ve PDE6 enzimleri üzerine inhibe edici etkileri olduğu gösterilmiştir. Sildenafil,

bu enzimlerin inhibisyonuna bağlı, flushing ve mavi diskromatopsi gibi yan etkiler açığa çıkartmaktadır ⁽⁷²⁾. PDE5 izoenzimleri immonohistokimyasal olarak serebellar purkinje nöronlarında gösterilmiştir ⁽³²⁾. Deney düzeneğinin öğrenme performansına, bu yapının da katılması muhtemeldir. NO/cGMP yolağının uyarımı, protein kinaz G'yi aktive eder ve striatal kolinerjik internöronların somatodendritik bölgelerinin dinlenme durumundaki iyon geçirgenliklerini düzenleyerek, bu nöronları aktifler. Bu alanın, PDE5 enzim seviyesininin aşırı olmadığı, fakat PDE10A izoenziminin en yüksek bulunduğu alan olduğu tespit edilmiştir. Sildenafilin bu enzim üzerine de inhibe edici etkileri olabilir. Seçici PDE5 inhibitörü olarak bilinen, gnmzdeyse aynı zamanda PDE6, PDE8, PDE10 ve PDE11 enzimlerini de inhibe ettiği gösterilmiş olan zaprinastın, bu kolinerjik nöronlarda artmış hücreiçi cGMP etkilerini taklit edebildiği gösterilmiştir ⁽³²⁾. Sildenafil de skopolamine bağlı oluşan bozukluğu, kolinerjik striatal fonksiyonları değiştirerek hafifletiyor olabilir. Bunlara ek olarak da yaptığı PDE5 enzim inhibisyonu ile cGMP sürekliliği sağlayarak, bellek üzerine olumlu etkilerini güçlendirmiş olabilir.

Çalışmamızda, sağlam sıçanlara tek başına 10 mg/kg i.p. dozunda uygulanan sildenafilin bellek üzerine etkilerinin, kontrol grubuna kıyasla anlamlı artma oluşturmadığı tespit edilmiştir. Sildenafil, serebral damarlarda vazodilatasyon yaparak serebral venöz dönüşü arttırır, yüksek dozlarda venöz staza ve hipokampal alanda iskemiye neden olabilir ⁽¹⁴⁸⁾. 10 mg/kg dozunda sildenafilin etkisiz oluşu buna bağlı olabilir.

PDE5 inhibisyonu cGMP düzeyini yükseltir ve bu da glutamat salıverilmesini ve peşisıra NMDA reseptör aktivasyonunu tetikler. PDE5 inhibisyonu sonucunda da protein sentezi, protein kinaz G aracılığıyla protein fosforilasyonu ve sinaptogenez artar. cGMP bağımlı iyon kanallarının artmış aktivitesi, bilginin bellekte erken dönemde pekiştirilmesini sağlar ^(44,148). LTP ile ilgili elektrofizyolojik deneyler, öğrenmenin oluşabilmesi için yüksek cGMP düzeylerinin sürekliliğinin devam ettirilmesi gerektiğini, fakat belli bir eşik değerin de altında olması gerektiğini göstermiştir ⁽¹⁴⁸⁾. Bu eşik değer etkisi de yukarıda bahsedilen kısıtlayıcı duruma ek olarak, olumlu etkilerin şiddetinin azalmasına neden olmuş olabilir.

SSRI'ler kendi aralarında bir takım farklılıklar göstermelerine karşın, primer farmakolojik aktiviteleri serotoninin sinapstan sinir ucuna geri alınmasının inhibisyonudur. Çalışmamızda kullanılan SSRI'lerin tek başlarına (5, 10 ve 20 mg/kg i.p.) ve sildenafille

(3mg/kg i.p.) birlikte uygulandıklarında, sağlam sıçanların öğrenme ve bellekleri üzerine olumsuz etki göstermedikleri saptanmıştır. Skopolaminle oluşan amnezi üzerine ise tek başlarına ve sildenafille birlikte uygulandıkları gruplarda, geri döndürücü etki gösteremedikleri tespit edilmiştir. Literatürle uyumlu olarak, uygulandıkları dozlarda lokomotor aktiviteyi değiştirmedikleri saptanmıştır ^(12,137).

Çalışmamızda SSRİ'lerin sağlam ve amnezik bellek üzerine etkilerinin, farklı olduğu tespit edilmiştir. SSRİ etkilerinden 5HT geri alım güçlerinin farklı oluşu, reseptör afinite farklılıkları, serotonin, noradrenalin ve dopamin gibi nörotransmitterlerin taşınmasına karışmaları gibi faktörlerin sorumlu olabileceği düşünülebilir. Sertralinin serotonerjik taşıyıcı moleküle (5-HTT) afinitesi sitaloprama göre, hem sıçanlarda hem de insanlarda daha yüksektir ⁽⁸⁴⁾. Sildenafilin, cGMP'nin birikimini artırarak, 5-HTT aktivitesini ve 5-HT geri alımını arttırabildiği ve böylece SSRİ'lere zıt bir etki ile, sinaptik aralıkta 5-HT seviyesini azalttığı gösterilmiştir ⁽¹⁵⁸⁾. Çalışmamızda sağlam sıçanlarda sildenafil SSRİ'lerle birlikte uygulandığı gruplarda bu etkisiyle, SSRİ'lerle görülebilecek olumlu etkilerin ortaya çıkışını azaltmış ve tek başına uygulandığı gruptaki kadar anlamlı olumlu etkiler saptanamamasına neden olmuş olabilir. Ayrıca çalışmamızda, skopolaminle birlikte uygulanan SSRİ ve sildenafil kombinasyonunun etkilerinin, skopolamine bağlı bozucu etkiyi tek başına geri döndürebilen sildenafil grubuyla kıyaslandığında, sildenafilin bu nedenle bozucu etkileri kompanse etmeye gücünün yetmemiş olabileceği düşünülebilir.

Barros ve arkadaşlarının çalışmasında 10 mg/kg sertralinin pasif sakınma testinde RZ'yi uzattığı tespit edilmiş ve sertralinin bellek üzerindeki olumlu etkilerinin serotonin geri alım inhibisyonuna bağlı olduğu öne sürülmüştür. Aynı çalışmada sertralinin, lokomotor aktiviteyi değiştirmedeği saptanmıştır ⁽¹²⁾.

Naghdi ve arkadaşlarının bir çalışmasında, sitalopramın (1,2,4,8 ve 16 mg/kg, i.p.) T-maze ve Morris'in su labirenti testlerinde etkileri değerlendirilmiştir. Sitalopram sıçanlarda T-maze testinde herhangi bir değişiklik oluşturmazken, Morris'in su labirenti testinde öğrenme ve belleği bozduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada sitalopramın yüzme hızına etki etmediği de gösterilmiştir ⁽¹⁰³⁾.

cGMP' nin oluşumu, nitrik oksit sentaz tarafından sentezlenen NO'nun guanilat siklazı uyarmasına bağlıdır ^(158,118). NO üretimini sağlayan NOS enzimi yapısal olarak CYP450 enzimleriyle benzerdir ^(99,16,19). Sertralin ve sitalopram zayıf da olsa CYP2D6

inhibitörüdürler⁽¹⁴⁵⁾. SSRI'ler bu benzerlik nedeniyle NOS aktivitesi, dolayısıyla NO yapımı üzerine, inhibe edici etkiler gösterebilirler. Fakat bu etkilerinin sildenafille uygulandıkları gruplarda, sildenafilin bu yolak üzerine olumlu etkilerince dengeleniyor olabileceği düşünülebilir. Tek başlarına uygulandıkları gruplardaysa arttırdıkları serotonin nörotransmisyonu bu etkilerini kompanse ediyor olabilir .

cGMP /NO yolağına kolinerjik mekanizmaların da etkisinin olduğu gösterilmiştir. Sıçanlarda pasif sakınma testinde, NOS enzim inhibitörlerinin beyin korteksinde Ach salıverilmesinde uzun süre devam eden azalmaya neden olduğu gösterilmiştir⁽⁸¹⁾. Tek başlarına uygulanan SSRI'lerin skopolaminle oluşturulan amneziyi ortadan kaldıramamalarında, NOS enzimi üzerine muhtemel inhibe edici etkilerinin de katkı sağlamış olduğu düşünülebilir.

Sitalopramın lokal olarak prefrontal kortekse infüzyonunun noradrenalin seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir. Bununla beraber kortikal beyin bölgelerinde dopamini arttırmadığı gösterilmiştir. Prefrontal korteks serotonerjik, dopaminerjik ve noradrenerjik nöral sistemlerden yoğun olarak afferentler alan bir bölgedir⁽²¹⁾ ve öğrenme ve bellekte önemli rol almaktadır. Bu bölgedeki nörotransmitter sistemlerin karşılıklı etkileşimlerine bağlı olarak, kognitif fonksiyonların etkilenmesi muhtemeldir. Genç sıçanlara uygulanan sertralinin, prefrontal kortekste dopamin düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir⁽¹³⁷⁾ ve sertralinin dopamin gerialımı üzerine inhibe edici etkileri vardır⁽¹³⁶⁾. Dopamin agonistlerinin öğrenme ve belleği arttırdığı gösterilmiştir. Farelerde D1 reseptör aktivasyonunun daha çok öğrenmeyi artırırken, D2 reseptör aktivasyonunun hatırlamayı kolaylaştırdığı gösterilmiştir⁽⁷⁶⁾. Sertralinin prefrontal kortekste dopamini artırıcı etkileri, sağlam sıçanlarda bellek üzerine bozucu etkiler göstermemesine katkıda bulunmuş olabilir.

Serotonin öğrenme ve bellekte rol oynamaktadır. 5HT1A, 5HT2A, 5HT4, 5HT6 reseptörlerinin bellek oluşumunda, amnezi durumlarında (farmakolojik modeller veya yaşlılık gibi) ve hatırlamada rol oynadıklarına dair yayınlar vardır. Bir düzeneği öğrenmesi sağlanan sıçanların prefrontal korteks, rafe çekirdeği, hipokampus ve amigdala gibi beyin alanları, öğrenme deneyleri yapılmayan sıçanlarla karşılaştırıldığında, bazı spesifik 5HT reseptör ekspresyonlarının arttığı gösterilmiştir. Öğrenme ve bellek üzerine beyin serotonin sisteminin etkilerinin, dinamik olarak değişkenlik gösterir bir yapıda olduğu yönünde yayınlar vardır⁽¹¹⁰⁾.

Bulgular etkileri değerlendirilen SSRİ'lerin ve sildenafilin öğrenme ve bellek ile ilişkili mekanizmalarda rolü olabileceğini göstermektedir. Teorik açıdan bakıldığında çalışmamızın, serotonerjik, kolinerjik ve nitreerjik sistemlerin lokomotor aktivite ve kognitif fonksiyonlarındaki rolünün anlaşılmasına yönelik araştırmalara, katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz. Bu çalışmanın sonuçlarının kliniğe yansması da önemlidir.

Çalışmamızdan elde edilen ilaç performansı değerlendirmelerinin, özellikle kognitif fonksiyon bozukluğu ve/veya hiper/hipoaktivite ile ilgili yakınmaları olan SSRİ kullanan hastaların tedavisinde, yaşı olguların farmakolojik tedavisinde ve SSRİ'lerle birlikte sildenafil kullanımı gereken hastalarda, klinisyenin ilaç seçimine katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz. Tıptaki gelişmeler sayesinde; toplumdaki yaşı oranının ve buna bağlı olarak, bellek bozukluklarının giderek arttığı günümüzde, bellek bozukluklarına yönelik tedavi edici özelliği olabilecek ilaç araştırmaları, gün geçtikçe değer kazanmaktadır.

Sonuç olarak; elde ettiğimiz bulgular ve literatür bilgileri ışığında, öğrenme ve belleğin oluşumunda, santral sinir sistemindeki birçok nörotransmitter sisteminin karşılıklı etkileşimlerinin rolü olduğu gösterilmiştir. Bugüne kadar ileri sürülen çok sayıda mekanizma, sonuçlarımızı açıklama açısından önem taşımakla birlikte, bu konuda daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Agras W.S., Wilson G.T. Learning theory. In Sadock B.J., Sadock V.A. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, Seventh Edition, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000: 413-25.
2. Arıcıoğlu F. Pharmacoresistance in psychiatry. Bulletin of Clinical Psychopharmacology, 2009; 19, (Suppl. 1): S43-S53.
3. Arık İ.A. Öğrenme Psikolojisine Giriş. Der Yayınları, İstanbul; 1995.
4. Ashby F.G., Maddox W.T. Human category learning. Annu Rev Psychol, 2005; 56: 149-78.
5. Atmaca M., Kuloğlu M., Geçici Ö., et al. Sildenafil use in antidepressant drugs induced erectile dysfunction. Bull Clin Psychopharmacol, 2001; 11: 106-110.
6. Ayhan İ. Öğrenme. TÜBİTAK Yayınları, Bilim ve Teknik. Ek1, 2007.
7. Ayvaşık B. Nöropsikolojik Açıdan Öğrenme Ve Bellek Süreçleri. Syf 69-79. Türkiye Spastik Çocuklar Günleri III. Türkiye Spastik Çocuklar Vakfı Yayını. Boyut Matbaası 2001.
8. Baddeley A. Working memory. Life Sciences, 1998, 321, 167-173.
9. Baumann P. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors. Clin Pharmacokinet, 1996;31(6): 444-69.
10. Baratti C.M., Boccia M.M. Effects of sildenafil on long-term retention of an inhibitory avoidance response in mice. Behav Pharmacol. 1999; 10(8): 731-7.
11. Baratti C.M., Boccia M.M., Blake M.G., et al. Reactivated memory of an inhibitory avoidance response in mice is sensitive to a nitric oxide synthase inhibitor. Neurobiol Learn Mem, 2008; 89(4): 426-40.
12. Barros D.M., Izquierdo L.A., Medina J.H., et al. Bupropion and sertraline enhance retrieval of recent and remote long-term memory in rats. Behav Pharmacol, 2002; 13(3): 215-20.
13. Bear M.F., Connors B.W., Paradiso M.A. Neuroscience, Exploring the Brain. William&Wilkins, 3rd Edition, 2007, Section: I, IV.
14. Bjerkenstedt L., Flyckt L., Overo K.F., et al. Relationship between clinical effects, serum drug concentration and serotonin uptake inhibition in depressed patients treated

- with citalopram. A double-blind comparison of three dose levels. *Eur J Clin Pharmacol*, 1985; 28(5): 553-7.
15. Boone K.B., Miller B.L., Lee A., et al. Neuropsychological patterns in right versus left frontotemporal dementia. *J Int Neuropsychol Soc*, 1999, 5: 616-622.
 16. Boucher J.L., Moali C., Tenu J.P. Nitric oxide biosynthesis, nitric oxide synthase inhibitors and arginase competition for L-arginine utilization. *Cell Mol Life Sci*, 1999; 55(8-9): 1015-28.
 17. Boyce E.G., Umland E.M. Sildenafil citrate: A therapeutic update. *Clin Ther*, 2001; 23: 2-23.
 18. Brandeis R., Brandys Y., Yehuda S. The use of the Morris Water Maze in the study of memory and learning. *Int J Neurosci*, 1989; 48(1-2): 29-69.
 19. Bruckdorfer R. The basics about nitric oxide. *Mol Aspects Med*, 2005; 26: 3-31.
 20. Butterweck V., Winterhoff H., Herkenham M. St John's wort, hypericin, and imipramine: A comparative analysis of mRNA levels in brain areas involved in HPA axis control following short-term and long-term administration in normal and stressed rats. *Mol Psychiatry*, 2001, 6(5): 547-64.
 21. Bymaster F.P., Zhang W., Carter P.A., et al. Fluoxetine, but not other selective serotonin uptake inhibitors, increases norepinephrine and dopamine extracellular levels in prefrontal cortex. *Psychopharmacology*, 2002; 160(4): 353-61.
 22. Can H., Karakaş S. Dementia of Alzheimer Type-Related Changes in Cognitive Processes. *J Clin Psychiatry*, 2005; 8: 37-47.
 23. Cangöz B. Geçmişten Günümüze Belleği Açıklamaya Yönelik Yaklaşımlara Kısa Bir Bakış. *Hacettepe Üniversitesi, JFL 2005, Cilt: 22, Sayı: 1, S:51-62.*
 24. Carson C.C., Lue T.F. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. *BJU Int*, 2005; 96: 257-80.
 25. Carvey P.M. Drug action in the central nervous system. Oxford University Press, 1998, s: 123-150.
 26. Caulfield M.P. Muscarinic receptors characterization, coupling and function. *Pharmac Ther*, 1993; 58: 319-79.

27. Consolo S., Ladinsky H., Vinci R., et al. An in vivo pharmacological study on muscarinic receptor subtypes regulating cholinergic neurotransmission in rat striatum. *Biochem Pharmacol*, 1987; 36(18): 3075-7.
28. Corbin J.D., Francis S.H. Cyclic GMP phosphodiesterase-5: target of sildenafil. *J Biol Chem*, 1999; 274: 13729-32.
29. Crow T.J., Grove-White I.G. An analysis of the learning deficit following hyoscine administration to man. *Br J Pharmacol*, 1973; 49: 322-7.
30. Czeh B., Michaelis T., Watanabe T., et al. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(22): 12796-801.
31. Cüceloğlu D. İnsan ve Davranışı. Psikolojinin Temel Kavramları, 4. Basım, Remzi Kitabevi, İstanbul, 1993, s: 139-199.
32. Devan B.D., Sierra-Mercado D. Jr., Jimenez M., et al. Phosphodiesterase inhibition by sildenafil citrate attenuates the learning impairment induced by blockade of cholinergic muscarinic receptors in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 2004, 79(4), 691–699.
33. Devanand D. P., Pelton G.H., Marston K., et al. Sertraline treatment of elderly patients with depression and cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2003; 18: 123–130.
34. D'Hooge R., De Deyn P.P. Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. *Brain Res Rev*, 2001, 36(1), 60-90.
35. Diamond D.M., Campbell A., Park C.R., et al. Preclinical research on stress, memory and the brain in the development of pharmacotherapy for depression. *Eur. Neuropsychopharmacol*, 2004, 14: S 5: 491-495.
36. Dowlatshahi D., MacQueen G.M., Wang J.F., et al. Increased temporal cortex CREB concentrations and antidepressant treatment in major depression. *Lancet*, 1998, 352(9142): 1754-1755.
37. Dowlatshahi D., MacQueen G.M., Wang J.F., et al. G Protein-coupled cyclic AMP signaling in postmortem brain of subjects with mood disorders: effects of diagnosis, suicide, and treatment at the time of death. *J Neurochem*, 1999, 73: 1121- 1126.
38. Drachman D.A., Leavitt J. Human memory and the cholinergic system: A relationship to aging? *Arch Neurol*, 1974; 30: 113-21.

39. Dufour H., Bouchacourt M., Thermo P., et al. Citalopram-a highly selective 5-HT uptake inhibitor-in the treatment of depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol*, 1987; 2(3): 225-37.
40. Duman R.S., Heninger G.R., Nestler E.J. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry*, 1997, 54: 597-606.
41. Duman R.S. Novel therapeutic approaches beyond the serotonin receptor. *Biol Psychiatry*, 1998, 44: 324-35.
42. Dusse L.M., Cooper A.J., Lwaleed B.A. Tissue factor and nitric oxide: a controversial relationship!. *J Thromb Thrombolysis*, 2007; 23: 129-33.
43. Ebert U., Kirch W. Scopolamine model of dementia: electroencephalogram findings and cognitive performance. *Eur J Clin Invest*, 1998, 28, 944-949.
44. Edwards T.M., Rickard N.S. New perspectives on the mechanisms through which nitric oxide may affect learning and memory processes. *Neurosci Biobehav Rev*, 2007, 31, 413-425.
45. El-Sherbiny D.A., Khalifa A.E., Attia A.S., et al. Hypericum perforatum extract demonstrates antioxidant properties against elevated rat brain oxidative status induced by amnestic dose of scopolamine. *Pharmacol Biochem Behav*, 2003, 76 (3-4), 525-33.
46. Erberk Özen N., Rezaki M. Prefrontal Cortex: Implications for Memory Functions and Dementia. *Turkish Journal of Psychiatry*, 2007; 18(3): 262-269.
47. Gandolfo C., Sugo A., Del Sette M. Sildenafil and transient global amnesia. *Neurol Sci*, 2003, 24, 145-146.
48. Ganong W.F. *Tıbbi Fizyoloji. Türkçe 19. Baskı. Çeviri: Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, Barış Kitabevi, 1999, Bölüm II, III, IV.*
49. Greenstein B., Greenstein A. *Color Atlas of Neuroscience, Neuroanatomy and Neurophysiology. Theime, 2000, p: 316-419.*
50. Gasparini L., Govoni S., Battaini F. A review on the neurobiological basis of memory. *Arch. Gerontol.Geriatr*, 1998, suppl. 6, 225-234.
51. Ghosh A., Carnahan J., Greenberg M.E. Requirement for BDNF in activity-dependents survival of colical neurons. *Science*, 1994, 263(5153): 1618-1623.
52. Gilman A.G Goodman & Gilman *Tedavinin Farmakolojik Temeli. Ed.: Brunton L.L.,*

- Lazo J.S., Parker K.L. Ç. Ed.: Süzer Ö. 2009, Nobel Tıp Kitabevleri. Bölüm: I, II, III, V, Appendix.
53. Gönül A.S., Akdeniz F. Depresyon, Nöroplastisite, Nörogenesis ve Nörotrofik Faktörler. Klinik Psikiyatri, 2002; Ek 4: 51-56.
54. Greenblatt D., von Moltke L., Harmatz J., et al. Human cytochromes mediating sertraline biotransformation: seeking attribution. J Clin Psychopharmacol, 1999, 19: 489-493.
55. Guix F.X., Uribealago I., Coma M., et al. The physiology and pathophysiology of nitric oxide in the brain. Prog Neurobiol, 2005, 76(2): 126–52.
56. Guyton A.C, Hall J.E. Tıbbi Fizyoloji, 11.baskı, Çeviri Editörü: Hayrunisa Çavuşoğlu, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2007, Ünite: IX, XI.
57. Harooni H.E., Naghdi N., Sepehri H., et al. The role of hippocampal nitric oxide (NO) on learning and immediate, short- and long-term memory retrieval in inhibitory avoidance task in male adult rats. Behav Brain Res, 2009, 201, 166–172.
58. Heym J., Koe B.K. Pharmacology of sertraline: A review. J Clin Psychiatry, 1988, 49: 40-5.
59. Hiemke C., Härtter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. Pharmacol Ther, 2000, 85: 11-28.
60. Huang S.C., Tsai S.J., Chang J.C. Fluoxetine-induced memory impairment in four family members. Int J Psychiatry Med, 2004; 34(2): 197-200.
61. Huston J.P., Schulz D., Topic B. Toward an animal model of extinction- induced despair: focus on aging and physiological indices. J Neural Transm, 2009; 116(8): 1029-36.
62. Huzarska M., Zielinski M., Herman Z.S. Repeated treatment with antidepressants enhances dopamine D1 receptor gene expression in the rat brain. Eur J Pharmacol, 2006, 27; 532(3): 208-13.
63. Hyttel J. Citalopram: pharmacological profile of a specific serotonin uptake inhibitor with antidepressant activity. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 1982; 6,(3): 277-295.
64. Hyttel J. Comparative pharmacology of selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs). Nord J Psychiatry, 1993; 47, Suppl 30: 5-12.

65. Izquierdo I, da Cunha C, Rosat R, et al. Neurotransmitter receptors involved in post-training memory processing by the amygdala, medial septum, and hippocampus of the rat. *Behav Neural Biol*, 1992; 58(1): 16-26.
66. Jay T.M. Dopamine: a potential substrate for synaptic plasticity and memory mechanisms. *Prog Neurobiol*, 2003, 69(6): 375-90.
67. Joss J.D., Burton R.M., Keller CA. Memory loss in a patient treated with fluoxetine. *Ann Pharmacother*, 2003; 37(12): 1800-1803.
68. Kandel E.R., Schwartz J.H., Jessell T.M. *Principles of Neural Science*. Third Edition, McGraw-Hill, 1991, p: 884-1031.
69. Kandel E.R., Pittenger C. The past, the future and the biology of memory storage. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 1999,29; 354 (1392): 2027-52.
70. Kandel E.R. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science*, 2001, 294, 1030-8.
71. Katzung B.G. *Basic and Clinical Pharmacology*. 10th Edition, McGraw Hill, 2007, Section: II, IV, V, X.
72. Kayaalp O.S. *Tıbbi Farmakoloji*. 10.baskı, Hacettepe Taş, 2002, Bölüm III, VI, VII, X.
73. Keller M.B. Citalopram therapy for depression: a review of ten years of European experience and data from U.S. clinical trials. *J Clin Psychiatry*, 2000; 61: 896-908.
74. Kessels R.P., de Haan E.H., Kappelle L.J., et al. Varieties of human spatial memory: a meta-analysis on the effects of hippocampal lesions. *Brain Res Rev*, 2001, 35, 295-303.
75. Khaliq S., Haider S., Ahmed S.P., et al. Relationship of brain tryptophan and serotonin in improving cognitive performance in rats. *Pak J Pharm Sci*, 2006; 19(1): 11-15.
76. Khromova I., Voronina T., Kraineva V., et al. Effects of selective catechol-O-methyltransferase inhibitors on single-trial passive avoidance retention in male rats *Behav Brain Res*, 1997, 86, 49-57.
77. Kirchner L., Weitzdoerfer R., Hoeger H., et al. Impaired cognitive performance in neuronal nitric oxide synthase knockout mice is associated with hippocampal protein derangements. *Nitric Oxide*, 2004, 11(4): 316-30.
78. Kobayashi K., Chiba K., Yagi T., et al. Identification of cytochrome P450 isoforms involved in citalopram N-demethylation by human liver microsomes. *J Pharmacol Exp Ther*, 1997; 280: 927-933.

79. Koechlin E., Basso G., Pietrini P., et al. The role of the anterior prefrontal cortex in human cognition. *Nature*, 1999, 399: 148-151.
80. Korkmaz Ö., Mahiroğlu A. Brain, memory and learning. *Kastamonu Education Journal*, 2007, 93-104, Vol: 15, No: 1.
81. Kopf S.R., Benton S.R., Kalfin R., et al. NO synthesis inhibition decreases cortical ACh release and impairs retention of a conditioned response. *Brain Research*, 2001, 894, 141–144.
82. Kopf S.R., Buchholzer M.L., Hilgert M., et al. Glucose plus choline improve passive avoidance behaviour and increase hippocampal acetylcholine release in mice. *Neuroscience*, 2001; 103(2): 365-71.
83. Lambert H.W., Weiss E.R., Lauder J.M. Activation of 5-HT receptors that stimulate the adenylyl cyclase pathway positively regulates IGF-I in cultured craniofacial mesenchymal cells. *Dev Neurosci*, 2001, 23: 70-77.
84. Lenox R.A., Frazer A. Mechanism of action of antidepressants and mood stabilizers. In: Davis KL et al, editors. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. Nashville, TN: American College of Neuropsychopharmacology, 2002: 1139–1163.
85. Levin E.D., Christopher C.N. Lobeline-induced improvement of rats in the radial arm maze. *Pharmacol Biochem Behav*, 2003, 76(1): 133-139.
86. Lin R.Z., Chen J., Hu Z.W., et al. Phosphorylation of the cAMP response element-binding protein and activation of transcription by alpha adrenergic receptors. *J Biol Chem*, 1998, 273: 30033-8.
87. Lorke D.E., Lu G., Cho E., et al. Serotonin 5HT2A and 5HT6 receptors in the prefrontal cortex of Alzheimer and normal aging patients. *BMC Neurosci*, 2006, 7: 36.
88. Lucas J.A. Disorders of memory. *Psychiatr Clin North Am*, 2005; 28(3): 581-597.
89. Madjid N., Tottie E.E., Lüttgen M., et al. 5-Hydroxytryptamine 1A Receptor Blockade Facilitates Aversive Learning in Mice: Interactions with Cholinergic and Glutamatergic Mechanisms. *JPET*, 2006, 316: 581–591.
90. Maeda N., Matsuoka N., Yamazaki M., et al. A Screening Concept Based on a Hypothesis Led to the Development of a Putative Cognitive Enhancer That Stimulates Penile Erection. *Jpn J Pharmacol*, 1994, 64, 147-153.

91. Masand P.S., Gupta S. Selective serotonin-reuptake inhibitors: an update. *Harv Rev Psychiatry*. 1999; 7(2): 69-84.
92. Matthies H. Neurobiological aspects of learning and memory. *Ann Rev Psychology*, 1989; 40: 381-404.
93. Maurer H.H. Scopolamine-its role in clinical and forensic toxicology. 44th International meeting of the International Association of Forensic Toxicologists (TIAFT), Ljubljana, Abstract book, 42, 2006 .
94. Mendez J., Kadia T.M., Somayazula R.K., et al. Differential coupling of serotonin 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors to activation of ERK2 and inhibition of adenylyl cyclase in transfected CHO cells. *J Neurochem*, 1999, 73(1): 162-168.
95. Mesulam M.M. Some cholinergic themes related to Alzheimer's disease: synaptology of the nucleus basalis, location of M2 receptors, interactions with amyloid metabolism, and perturbations of cortical plasticity. *J Physiol Paris*, 1998; 92: 293-8.
96. Mesulam M.M. *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*, 2nd Edition, Oxford University Press., 2000, Section: I, IV.
97. Miller B.L., Cummings J.L., Villanueva-Meyer J., et al. Frontal lobe degeneration: clinical, neuropsychological, and SPECT characteristics. *Neurology*, 1991, 41: 1374-1382.
98. Misane I., Ogren S.O. Selective 5-HT_{1A} antagonists WAY 100635 and NAD-299 attenuate the impairment of passive avoidance caused by scopolamine in the rat. *Neuropsychopharmacology*, 2003; 28(2): 253-64.
99. Moncada S. Nitric oxide: discovery and impact on clinical medicine. *J R Soc Med*, 1999; 92: 164-9.
100. Monleon S., Urquiza A., Carmen Arenas M., et al. Chronic administration of fluoxetine impairs inhibitory avoidance in male but not female mice. *Behav Brain Res*, 2002; 136(2): 483-8.
101. Morgane P.J., Galler J.R., Mokler D.J. A review of systems and networks of the limbic forebrain/limbic midbrain. *Prog Neurobiol*, 2005, 75: 143-160.
102. Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J Neurosci Methods*, 1984; 11(1): 47-60.

103. Naghdi N., Majlessi N. Effects of citalopram on learning and memory in the mouse and rat. *Iran Biomed J*, 2000, 4; 21-29.
104. Nibuya M., Morinobu S., Duman R.S. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci*, 1995, 15(11): 7539-47.
105. Nibuya M., Nestler E.J., Duman R.S. Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. *J Neurosci*.1996, 16(1): 2365-72.
106. Nilsson L.G. Memory function in normal aging. *Acta Neurol Scand Suppl*, 2003; 179: 7-13.
107. Ogren S.O., Erikson T.M., Tottie E.E., et al. The role of 5HT1A receptors in learning and memory. *Behav Brain Res*, 2008, 195: 1: 54-77.
108. Ozdemir V., Naranjo C.A., Herrmann N., et al. The extent and determinants of changes in CYP2D6 and CYP1A2 activities with therapeutic doses of sertraline. *J Clin Psychopharmacol*, 1998, 18: 55-61.
109. Parkin A.J., Leng R.C.N. *Neuropsychology of the amnesic syndrome*. Lawrence Erlbaum Associates Ltd., 1993, p: 1-96.
110. Perez-Garcia G., Meneses A. Memory time-course: mRNA 5-HT1A and 5-HT7 receptors. *Behav Brain Res*, 2009, 202(1), 102–113.
111. Petersen R.C., Negash S. Mild cognitive impairment: an overview. *CNS Spectr*. 2008; 13(1): 45-53.
112. Pezze M.A., Feldon J. Mesolimbic dopaminergic pathways in fear conditioning. *Prog Neurobiol*, 2004, 74(5), 301–20.
113. Phelps E.A., LeDoux J.E. Contributions of the amygdala to emotion processing: From animal models to human behavior. *Neuron*, 2005, 48(2), 175–187.
114. Poo M.M. Neurotrophins as synaptic modulators. *Nat Rev Neurosci*, 2001, 2: 24-32.
115. Prickaerts J., Şik A., van der Staay F.J., et al. Dissociable effects of acetylcholinesterase inhibitors and phosphodiesterase type 5 inhibitors on object recognition memory: acquisition versus consolidation. *Psychopharmacology*, 2005, 177: 381–390.

116. Psikoloji 2: Öğrenme, düşünme ve bellek. Psikoloji Ders Kitabı. Eğitek Yayınları 2009.
117. Purvis K, Muirhead G.J, Harness J.A. The effects of sildenafil on human sperm function in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*, 2002; 53: 53-60.
118. Puzzo D., Sapienza S., Ottavio A., et al. Role of phosphodiesterase 5 in synaptic plasticity and memory. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2008; 4(2), 371–387.
119. Quillfeldt J. A. Behavioral Methods to Study Learning and Memory in Rats. UFRGS Publications, 2006, v 21, 1-28.
120. Ramanathan M., Kumar S.N., Suresh B. Evaluation of cognitive function of fluoxetine, sertraline and tianeptine in isolation and chronic unpredictable mild stress-induced depressive Wistar rats. *Indian J Exp Biol.*, 2003; 41(11): 1269-72.
121. Ramnani N., Owen A.M. Anterior prefrontal cortex: Insights into function from anatomy and neuroimaging. *Nat Rev Neurosci*, 2004, 5(3): 184-194.
122. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., et al. Rang and Dale's Pharmacology, Sixth edition. Elsevier, 2007, Section: 2, 3, 4, 6.
123. Rison R.A., Stanton P.K. Long-term potentiation and N-Methyl-D-aspartate receptors: Foundations of memory and neurologic disease?. *Neurosci Biobehav Rev*, 1995, 19(4), 533-552.
124. Rocca P., Calvarese P., Faggiano F., et al. Citalopram versus sertraline in late-life nonmajor clinically significant depression: a 1-year follow-up clinical trial. *J Clin Psychiatry*, 2005; 66(3): 360-9.
125. Rogan M.T., Staubli U.V., LeDoux E.J. Fear conditioning induces associative long-term potentiation in the amygdala. *Nature*, 1997, 390, 604-7.
126. Rosen R.C., McKenna K.E. PDE-5 inhibition and sexual response: pharmacological mechanisms and clinical outcomes. *Annu Rev Sex Res*, 2002; 13: 36-88.
127. Rush D.K. Scopolamine amnesia of passive avoidance: a deficit of information acquisition. *Behav Neural Biol*, 1988; 50(3): 255-74.
128. Saber A.J., Cain D.P. Combined β -adrenergic and cholinergic antagonism produces behavioral and cognitive impairments in the water maze: implications for Alzheimer disease and pharmacotherapy with β -adrenergic antagonists. *Neuropsychopharmacology*, 2003; 28(7): 1247-56.

129. Shafiei M., Mahmoudian M., Rostami P., et al. Effect of sildenafil (viagra) on memory retention of a passive avoidance response in rats. *Acta Physiologica Hungarica*, 2006, Vol 93 (1), pp. 53–59.
130. Sharma A.C., Kulkarni S.K. Evaluation of learning and memory mechanisms employing elevated plus maze in rats and mice. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol-Psychiatry*, 1992, 16: 117-125.
131. Shaywitz A.J., Greenberg M.E. CREB: A stimulus-induced transcription factor activated by a diverse array of extracellular signals. *Annu Rev Biochem*, 1999, 68: 821-861.
132. Shettleworth S.J. Animal cognition and animal behaviour. *Animal Behaviour*, 2001, 61, 277-286.
133. Sirevaag A.M., Greenough W.T. Differential rearing effects on rat visual cortex: III. Neuronal and glia nuclei, buttons, dendrites and capillaries. *Brain Res*, 1987, 424(2), 320-332.
134. Squire L.R., Berg D., Bloom F., et al. *Fundamental Neuroscience*. Third Edition, 2008, Elsevier, Section: II, VII.
135. Squire L.R. Memory and brain systems: 1969-2009. *J Neurosci*, 2009, 14;29(41): 12711-6.
136. Stahl S.M. *Temel Psikofarmakoloji İlaç rehberi*. 2008, Nobel Tıp Kitabevi,s:423-433.
137. Stanford J.A., Currier T.D., Gerhardt G.A., et al. Acute locomotor effects of fluoxetine, sertraline, and nomifensine in young versus aged Fischer 344 rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 2002, 71, 325–332.
138. Thompson Higher Education Publications 2007. Lectures of www.neural-circuits.com, Dept. of Psychology, Cognitive Neuro Science section, University of Utah, 2007.
139. Toda N., Ayajiki K., Okamura T. Nitric oxide and penile erectile function. *Pharmacol Ther*, 2005; 106(2): 233-66.
140. Tucker G.T. Advances in understanding drug metabolism and its contribution to variability in patient response. *Ther Drug Monit*, 2000; 22(1): 110-3.
141. Turan E., Özel Kızıl T.E. Anxiety disorders in elderly people. *Turkish Journal of Geriatrics*, 2007; 10 (3): 150-155.

142. Ungerleider L.G., Doyon J., Karni A. Imaging brain plasticity during motor skill learning. *Neurobiol Learn Mem*, 2002, 78, 553–564.
143. Uzbay T. Anksiyete ve Depresyonun Nörobiyolojisi. *Klinik Psikiyatri*, 2004; Ek 4: 3-11.
144. Uzbay T. Psikofarmakolojinin Temelleri ve Deneysel Araştırma Teknikleri. Çizgi Tıp Yayınevi, Ankara, 2004. Bölüm: 2, 3.
145. Uzbay T. Psikotrop İlaç Etkileşmeleri Gebelik ve Emzirmede Psikotrop İlaç Kullanımı. Çizgi Tıp Yayınevi, Ankara, 2004; syf: 15.
146. Uzbay T. Nöroplastisite ve Depresyon. Çizgi Tıp Yayınevi, Ankara, 2005, syf: 7-76.
147. Uzbay T. Nöropsikofarmakoloji Rasyonel İlaç Kullanımı. 1. Baskı, 2007, İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti. Bölüm: 1, 2, 3.
148. Uthayathas S., Karuppagounder S.S., Thrash B.M. et al. Versatile effects of sildenafil: recent pharmacological applications. *Pharmacological Reports*, 2007, 59, 150-163.
149. Vogel W.H. Drug Discovery and Evaluation; Pharmacological Assays Chapter F; Drug Effects on Learning and Memory. 3rd Edition. Springer Berlin Heidelberg, 2007.
150. Waldinger M.D. Lifelong premature ejaculation: definition, serotonergic neurotransmission and drug treatment. *World J Urol*, 2005; 23: 102-8.
151. Wang W.F., Chang L., Minhas S. Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of premature ejaculation. *Chin Med J*, 2007; 120 (11): 1000-1006.
152. Warrington S.J. Clinical implications of the pharmacology of sertraline. *Int Clin Psychopharmacol*, 1991, 6 (2): 11-21.
153. Waxman S.G, deGroot J. Correlative Neuroanatomy. A Lange Medical Book, 22nd Edition, 1995, Section: V.
154. Yamada K., Noda Y., Nakayama S., et al. Role of nitric oxide in learning and memory and in monoamine metabolism in the rat brain. *Br J Pharmacol*, 1995, 115: 852-858.
155. Yamada K., Nabeshima T. Animal models of Alzheimer's disease and evaluation of anti-dementia drugs. *Pharmacol Ther*, 2000; 88: 93–113.
156. Yiğit R. Kontrol Sistemleri, Sindirim ve Boşaltım Fizyolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri, 2001.

157. Zhang W., Linden D.J. The other side of the engram: experience-driven changes in neuronal intrinsic excitability. *Nat Rev Neurosci.*, 2003; 4(11): 885-900.
158. Zhu C.B., Hewlett W.A., Francis S.H., et al. Stimulation of serotonin transport by the cyclic GMP phosphodiesterase-5 inhibitor sildenafil. *Eur J Pharmacol*, 2004, 504, 1– 6.
159. Zola S.M. Memory, amnesia, and the issue of recovered memory: Neurobiological aspects. *Clin Psychol Rev*, 1998, 18(8), 915-932.