

43809

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

Motor Eşgüdümde Dopaminerjik Sistemin Rolü

Uzmanlık Tezi

Dr. Mehmet Kurt

Samsun - 1996

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ.....	1
II.GENEL BİLGİLER.....	3
A-Dopaminergic sistem.....	3
Dopamin.....	3
Dopaminergic nöron ve yollar.....	6
Dopamin reseptörleri.....	8
Dopaminin santral sinir sistemindeki fizyolojik etkileri.....	17
Dopaminergic sistem üzerine ilaçların etkileri.....	18
B-Motor aktivitenin kontrolü.....	20
Motor aktivite.....	20
Motor aktivitenin kontrolü ile ilgili yapılar.....	21
C-Bazal ganglionlar ve motor kontrol.....	23
Bazal ganglionları oluşturan nükleuslar.....	23
Bazal ganglionların organizasyonu.....	25
Bazal ganglionların fonksiyonları.....	28
Bazal ganglion hastalıkları.....	29
D-Dopaminergic sistem ve motor kontrol.....	30
Dopamin ve bazal ganglion fonksiyonlarının düzenlenmesi.....	30
Lokomotor aktivitenin düzenlenmesi.....	32
E-Deney hayvanlarında motor davranış ölçme yöntemleri.....	34
Direkt gözleme dayalı modeller.....	35
Fotosel cihazları ile motor aktivite ölçümleri.....	37
Döner disk yöntemi.....	38
Rotarod yöntemi.....	38
III-GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	40
IV-BULGULAR.....	45
V-TARTIŞMA VE SONUÇ.....	48
VI-ÖZET.....	52
VII-KAYNAKLAR.....	53

I. GİRİŞ

1950 ' li yıllarda geliştirilen duyarlı kantitatif ölçüm yöntemlerinden sonra, noradrenalin prekürsörü olan dopamin (DA) ' in santral sinir sistemi (SSS) ' nde noradrenalinden farklı bir dağılım gösterdiği, bazı nöronlarda prekürsör değil doğrudan nöromediatör işlevi yaptığı saptanmıştır(1). Yapılan çalışmalar, dopaminin periferde kardiovasküler düzenleyici olarak rol oynadığını göstermiştir. SSS ' de motor aktivitenin kontrolü, kognitif fonksiyonlar, öğrenme, emosyonel durum ve nöroendokrin fonksiyonların düzenlenmesi, madde bağımlılığının gelişmesi parkinson, şizofreni, Huntington koresi ve Tourette sendromu gibi birçok hastalığın patogenezinde önemli rolü olduğu görülmektedir (2, 3, 4).

Frontal korteksten başlayıp bazal ganglionlar ve talamus üzerinden tekrar kortekse giden ve istemli hareketleri kontrol eden "frontal subkortikal devre" denilen bir motor devre mevcuttur. Korteksten çıkan motor impulsler frontal subkortikal devre, serebellum, beyin sapı, limbik sistem gibi diğer yapıların yardımı ile amaca uygun motor aktiviteyi oluşturacak hale gelir. Dopaminerjik sistemin merkezi kabul edilen bazal ganglionlarda bu devreyi kontrol eden önemli dopaminerjik yollar (nigrostriatal, mesolimbik) mevcuttur. Bu devre, striatum düzeyinde doğrudan nigrostriatal dopaminerjik yolak ve nukleus akkumbens üzerinden mesolimbik dopaminerjik yolak tarafından kontrol edilmektedir. Lokomotor aktivitenin eşgüdümü ve postürün düzenlenmesi ile ilgili olan nigrostriatal yolağın dejenerasyonu motor aktivitenin azalmasına ve parkinson gibi hipokinetik bazal ganglion hastalıklarının ortaya çıkmasına neden olmaktadır (5). Deney hayvanlarında 6-hidroksidopamin (6-OHDA) verilerek dopaminerjik yollarda oluşturulan lezyondan sonra afazi, adipsi ve akinezi oluşması (6), buna karşılık dopamin agonistlerinin verilmesinden sonra ağızla ilgili stereotipik hareketlerin artması (7) ve parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan dopamin agonistlerine bağlı olarak ağızla ilgili istem dışı hareketlerin ortaya çıkması gibi bulgular hareketlerin eşgüdümünün dopaminerjik sistemi tarafından kontrol edildiğinin işaretleridir.

Moleküler, biyokimyasal ve farmakolojik özelliklerine göre, SSS ' de dopaminin etkilerine aracılık eden, beş adet dopamin reseptörü (D1, D2, D3, D4, D5) tanımlanmış olup, bu reseptörlere etkili olan (agonist veya antagonist) ilaçlar, psikiyatrik, nörolojik veya endokrinolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. DA reseptörlerinin SSS ' de birbirleri ile örtüşür tarzda ve yaygın bir şekilde dağılımları, bazı reseptörlerin fonksiyonlarının bilinmemesi ve mevcut ilaçların yeterince seçici olmamaları bu ilaçların tedavide kullanılmasında bazı sorunlara neden olmaktadır. Dopaminerjik aktiviteyi azaltan ilaçlar (nöroleptikler) ekstrapiramidal sistem bozukluklarına, dopaminerjik aktiviteyi artıran ilaçlar ise istem dışı hareketlere (diskinezi) yol açmaktadır. Tedavideki bu sorunlar ancak dopamin reseptörlerinin farmakolojik özelliklerinin daha iyi bilinmesi ve yeni seçici agonist veya antagonist ilaçların geliştirilmesi ile aşılabılır.

Yapılan çalışmalar santral sinir sisteminde artan dopaminerjik aktiviteye bağlı spontan motor aktivitenin ve bazı stereotipik hareketlerin oluşumunda belirli bir dopamin reseptörünün daha etkili olduğunu düşündürmektedir. Lokomotor aktivite D2 , grooming ise D1 dopamin reseptörlerin aktivasyonu ile belirgin olarak artmaktadır (4, 8, 9, 10). Deney hayvanlarında rotarod cihazı ile yapılan rotarod performans ölçümü motor eşgüdümün değerlendirilmesinde başvurulan bir yöntemdir. Bu yöntemle spontan lokomotor aktivitede olduğu gibi, rotarod performansına aracılık eden dopamin reseptörlerinin saptanması, motor eşgüdümün sağlanmasında dopaminerjik sistemin rolünün daha iyi anlaşılmasını sağlayacak ve dopaminerjik sistemi ilgilendiren bazı hastalıkların tedavisinde karşılaşılan sorunların çözülmesine yardımcı olacaktır.

Bu çalışmamızın amacı, dopaminerjik sisteme etkili ilaçların sıçanların rotarod performansını üzerine etkilerini incelemek ve bu etkilerin oluşmasında D1 ve D2 dopamin reseptörlerinin olası rolünü belirlemektir.

II. GENEL BİLGİLER

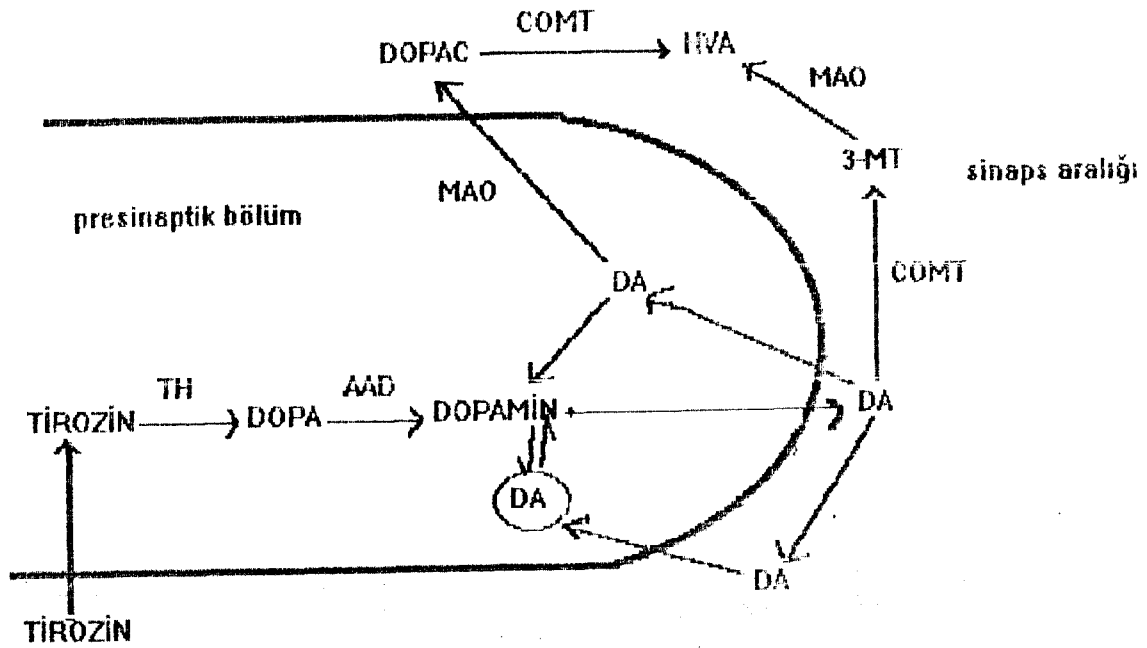
A- DOPAMİNERJİK SİSTEM

DOPAMİN

Dopamin, SSS ' de yaygın olarak bulunan katekolamindir. Noradrenerjik nöronlarda prekürsör olarak bulunur. Bazı nöronlarda ise nöromediatör işlevi yapmaktadır. Dopaminin lipidlerde çözünürlüğü az olduğu için hücre membranlarını kolay geçemez. Bu nedenle oral yolla verildikten sonra absorbe olmaz, santral sinir sistemine geçemez. Parenteral yolla verilen DA ' nin etkileri sadece periferde görülür. Ayrıca çabuk metabolize olduğu için, etkisi kısa sürelidir(11). Periferde etkilerinin görüldüğü en önemli yerler, kardiovasküler sistem ve böbreklerdir. Kardiovasküler sistemdeki etkisi daha belirgindir ve doza bağımlıdır(12). Düşük konsantrasyonlarda sadece dopamin reseptörleri ile etkisini gösterirken, orta ve yüksek konsantrasyonlarda dopamin reseptörleri dışında alfa ve beta adrenerjik reseptörleri de etkilemektedir. Düşük konsantrasyonlarda dopaminerjik reseptör aktivasyonu sonucu bazı damar yataklarında (renal, mezenterik, koroner, serebrovasküler) vazodilatasyon oluşturur, sistemik kan basıncını düşürür. Orta konsantrasyonlarda beta reseptörleri aktive ederek ve sempatik sinirlerden noradrenalin salıverilmesine neden olarak aritmi ve taşikardi oluşturmadan kardiyak kontraktiliteyi artırır. Yüksek konsantrasyonlarda ise alfa reseptörleri de aktive ederek vazokonstriksiyon oluşturur ve kan basıncını artırır. Dopamin, böbreklerde renal kan akımını artırır, glomerüler filtrasyon artar, sodyum ve potasyum itrahi artar.

Dopamin sentezi

Dopamin sentezi noradrenerjik nöronlardaki gibi başlar, fakat dopaminerjik nöronlarda dopamin β hidroksilaz enzimi olmadığı için sentez dopamin aşamasında sona erer. Sentez için önce tirozin amino asidi aktif transport ile sitoplazma içine alınır ve tirozin hidroksilaz (TH) adlı enzim yardımı ile L-dihidroksifenilalanin (L-dopa) ' e dönüştürülür. Bu enzim dopamin sentezinin hızını kontrol eder ve sadece katekolaminerjik nöronlarda bulunur(11). L-amino asit dekarboksilaz adlı enzim ise



Şekil.1: Dopaminin sentez edilmesi ve metabolizması. DA:Dopamin, TH:Tirozin hidroksilaz, AAD:Amino asit dekarboksilaz, MAO: Monoamin oksidaz, DOPAC: Dihidroksifenil asetik asit, COMT: Katekol-O-metil transferaz, HVA:Homovalinik asit, 3-MT: 3-Metoksi tiramin.

dopayı dopamine dönüştürür. Sentezlenen dopamin veziküllerde toplanır veya sinaps aralığına salıverilir.

Dopaminin depolanması

Sentez edilen dopamin sinir ucunda iki ayrı şekilde depolanmaktadır.

1-) Vezikül içinde depolanma: Dopaminin vezikül içine alınması aktif bir şekilde olur. Bunun için Mg^{+2} 'a bağımlı proton pompası, taşıyıcı ve ATP gereklidir. Vezikül membranında bulunan içe yönelik proton pompası ile sağlanan vezikül içi düşük pH ve elektriksel gradient, yüksek miktarlardaki dopaminin vezikül içinde tutulmasını sağlar(13). Reserpin ve tetraabenazin dopamin taşıyıcısını bloke ederek dopaminin vezikül içine alınmasını engeller. Zayıf baz yapısındaki maddeler vezikül içi pH 'yı yükselterek veziküldeki dopaminin boşalmasına neden olurlar(14).

2-) Sitoplazmada olan depolanma: Yeni sentezlenen dopaminin bir kısmı veziküle verilirken, bir kısmı da sitoplazmada depolanmaktadır. Amfetamin aracılığı ile salıverilen DA 'nin sitoplazmada depo edilen dopamin olduğu sanılmaktadır.

Dopamin saliverilmesi

Dopaminerjik nöronlarda sentezlenen ve depo edilen DA iki farklı mekanizma ile sinaptik aralığa saliverilmektedir. Biyokimyasal yöntemlerle DA saliverilmesi 3-metoksi tiramin (3-MT) düzeyi ölçülerek değerlendirilir(16).

1-) İmpulsa bağımlı ekzositotik saliverilme: ATP ' ye bağımlıdır ve kalsiyumun hücre içine girmesi ile başlar. Membran depolarizasyonundan sonra oluşan aksiyon potansiyeli sinaps aralığına ekzositotik dopamin saliverilmesine neden olur. Hücre membranındaki K⁺ gradienti ile ilişkilidir, bu tür saliverilme taşıyıcıların inhibisyonu ile önlenemez.

2-) İmpulsdan bağımsız taşıyıcı aracılı saliverilme: Normalde sinaps aralığındaki dopamini geri alan taşıyıcı, saliverilme olayında da kullanılır. Hücre membranındaki Ca⁺⁺ gradienti ile ilişkilidir. Uptake inhibitörleri ile bloke edilir. Amfetamine bağlı saliverilme buna örnektir.

Mezensefalondaki dopaminerjik nöronlarda bulunan kalsiyum kanallarının N-tipi olduğu gösterilmiş, fakat L tipi kanal blokörü olan nitrendipinin DA saliverilmesini önlediği ileri sürülmektedir(16). Bu nedenle saliverilme ile ilgili kalsiyum kanalının tipi kesinlik kazanmamıştır.

Dopaminin geri alınması

Dopaminin etkisinin sona erdirilmesinde nöron içine geri alımın önemi büyüktür. Geri alma olayında dopamin taşıyıcısı kullanılır. Bu olay Na⁺ ve ısıya bağımlı, reversibl ve doyurulabilir özelliktedir. 2 Na⁺ ve 1 Cl⁻ iyonu gereklidir. ATP ' ye bağımlı aktif bir taşıma olayıdır, enerji Na⁺ gradientinden sağlanır. Hücre dışındaki yüksek Na⁺ konsantrasyonu dopaminin taşıyıcıya bağlanmasını sağlar, birlikte hücre içine girerler ve hücre içindeki düşük Na⁺ nedeniyle DA taşıyıcıdan ayrılır ve taşıyıcı tekrar hücre dışına yönelir.

Dopamin metabolizması

Dopaminin metabolizması monoamin oksidaz (MAO) ve katekol-O-metil transferaz (COMT) adlı iki enzim ile olmaktadır. Sinir ucuna alınan dopamin önce mitokondrial enzim olan MAO etkisi ile dihidroksifenilasetik asit (DOPAC) ' e, daha

sonra COMT enziminin etkisi ile *homovalinik asit* (HVA) ' e dönüşür. Sinaps aralığında bulunan dopamin ise önce COMT enziminin etkisi ile 3-metoksi tiramin (3-MT) e, daha sonra MAO etkisi ile HVA' e dönüşür. (Şekil.1) Beyindeki dopaminerjik aktivite için ekstrasellüler sıvıdaki DOPAC, 3-MT düzeyi ve HVA / DA oranı biyokimyasal kriter olarak kabul edilmektedir(15,17).

DOPAMİNERJİK NÖRON VE YOLAKLAR

Dopaminerjik nöronlar

Santral sinir sistemi (SSS) ' nde bulunan dopaminerjik nöronlar aksonları ile oluşturdukları uzantılara göre; çok kısa, orta ve uzun projeksiyonlu nöronlar olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır.

1- Çok kısa nöronlar: Retina ve olfaktor tüberküledeki preganglionik nöronlar kısa aksonlu dopaminerjik nöronlardır.

2- Orta uzunluktaki nöronlar: Ventral hipotalamustan hipofize giden nöronlar, interhipotalamik nöronlar, vagusun dorsal motor nükleusundaki nöronlar ve periaquaduktal gri madde içindeki nöronlar bu grupta yer alır.

3- Uzun projeksiyonlu nöronlar: SSS ' de dopaminerjik sistemin merkezi kabul edilen substantia nigra'nın pars kompakta adı verilen kısmı (SNc) ve ventral tegmental alan (VTA) da bulunan nöronlardır. Bu iki bölgeye sırasıyla A9 ve A10 bölgesi de denilmektedir. SSS ' deki en önemli dopaminerjik yollar, bu hücrelerin aksonları tarafından oluşturulmaktadır. Üzerinde en fazla inceleme yapılan bu dopaminerjik nöronlarda sentezlenen DA, hem VTA veya SNc ' de bulunan dendritlerden, hem de innerve edilen bölgelerdeki aksonlardan salıverilmektedir.

Dopaminerjik yollar

Yapılan çalışmalar ile fonksiyonları iyice belirlenip, dopaminerjik sistemle ilgili aktivitelerden sorumlu olduğu kabul edilen üç önemli dopaminerjik yolk vardır. Bunlar; nigrostriyal yolk, mezokortikolimbik yolk ve tuberoinfundibular yolklardır. Bu üç yolk birbirinden tamamen ayrılmış durumda değildir, birbirlerine akson vermektedirler. Bunların dışında kısa projeksiyonlardan oluşan ve bir kısmının fonksiyonu henüz tam olarak anlaşılmamış yolklar da bulunmaktadır.

1- Nigrostriatal (mezostriatal yolak) : Dopaminerjik yolakların en büyüğü olan bu yolak lokomasyonun eşgüdümü, optimizasyonu ve postürün düzenlenmesi ile ilgilidir. Beyindeki total dopaminin % 75 ' i bu yolak üzerindedir (17). Substantia nigranın zona kompakta bölgesindeki nöronların aksonlarından oluşan yolak medyal ön beyin demeti içinde seyrederek bazal ganglionlar (striatum ve globus pallidum) da sonlanır. Bu yolaktan saliverilen dopamin, glutamerjik kortikostriatal sinir uçları ve striatal intrinsik kolinerjik nöronların somasında bulunan D2 reseptörleri aracılığı ile inhibisyon oluşturmaktadır. Parkinson hastalığında dejenere olduğu bilinen bu yolağın deneysel olarak 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) adlı madde ile tahrip edilmesi deney hayvanlarında parkinson benzeri bir tablo oluşturmaktadır(5).

2- Mezokortikolimbik yolak: Mezensefalonun ventromedial tegmentumundaki nöronlardan başlayan bu yolak, çıkıcı dopaminerjik sistemi oluşturur. Aksonlarının bir kısmı limbik sistem (nukleus akkumbens, bulbus olfaktorius) de ve bir kısmı da frontal kortekste sonlanır. Bu ikisine birden mezotelensefalik sistem de denilir(11). Bu yolak lokomotor etkinliğin başlatılıp sürdürülmesi, uyanç oluşması ve kognitif fonksiyonlarla ilgilidir. Bu yolaktaki aşırı etkinlik psikoz oluşturur, psikoz tedavisinde kullanılan ilaçların bu sistem üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Bu yolak ayrıca ilaç bağımlılığı gelişmesi ile de ilgilidir.

3- Tuberoinfundibuler yolak: Hipotalamus içinde bulunan kısa bir yolaaktır. Hipotalamusta n. arkuatus civarından başlar ve eminentia mediada sonlanır. Bu yolaktan saliverilen DA portal dolaşım ile ön hipofize giderek nörohormon görevi yapar. Bu yolaktan saliverilen DA prolaktin saliverilmesini inhibe eder, bu yolağın tahrip olması (inhibisyonun kalkması) hiperprolaktinemi ' ye neden olur.

4- Diğer yolaklar: Bu üç önemli dopaminerjik yolağın dışında henüz yeterince incelenmemiş bazı yolaklar da mevcuttur. Hipotalamustan başlayıp medulla spinaliste sonlanan, otonom sinir sisteminin çalışması ile ilgili olan hipotalamospinal yolak ile spinal motor nöronların çalışmasını düzenleyen nigrospinal yolak bunlar arasında sayılabilir.

DOPAMİN RESEPTÖRLERİ

Dopamin SSS ve periferik dokulardaki etkilerini birden fazla reseptör aracılığı ile oluşturmaktadır. 1979 yılında Kebabian ve arkadaşları tarafından, selektif agonist veya antagonist kullanılarak farmakolojik özelliklerine göre D1 ve D2 olmak üzere iki farklı dopamin reseptörü tanımlanmıştır. Daha sonra gen organizasyonları, moleküler yapıları, agonist veya antagonistlere olan afiniteleri ve SSS 'deki dağılımlarına göre D1, D2, D3, D4 ve D5 olmak üzere beş ayrı dopamin reseptörü tanımlanmıştır fakat bunlardan ancak iki tanesinin farmakolojik ve fonksiyonel özellikleri tam olarak aydınlatılabilmektedir (17). Sıçanlardaki D1 ve D5 reseptörleri arasındaki benzerliğin fazla olması nedeniyle D1A ve D1B olarak da adlandırılmaktadır. İnsanlardaki D5 reseptörlerinin sıçanlardaki D1B reseptörlerinin karşılığı olduğu kabul edilmektedir. Santral sinir sistemindeki dopamin reseptörleri bazı dokularda yoğunlaşmış olmakla birlikte, genellikle dağılımları örtüşmektedir, buna karşılık periferdeki dopamin reseptörleri dokulara özgü dağılım göstermektedir(18).

Dopamin reseptörleri, bazı moleküler, genetik ve biyokimyasal özellikler esas alınarak D1 benzeri ve D2 benzeri olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır. D1 benzeri reseptörler olan D1 ve D5 reseptörleri intronsuz gene sahiptirler. Üç nolu intrasitoplazmik halkaları kısa, C terminalleri uzundur. D2 benzeri reseptörler olan D2, D3 ve D4 reseptörleri intronlu gene sahiptir. Üç nolu intrasitoplazmik halkaları uzun, C terminali ise kısadır. D2 benzeri reseptörlere intron içeren reseptörler de denilmektedir(2). Gen organizasyonuna göre benzer bir sınıflandırma 5-HT_{1a} benzeri ve 5-HT_{1c} benzeri şeklinde serotonin reseptörleri için de yapılmaktadır.

Dopamin reseptörleri G proteinine bağlanan (metabotropik) reseptörler olup, etkilerini hücre içinde oluşturdukları biyokimyasal değişiklikler ile gösterirler. G proteinine bağlanan iki reseptör olan beta adrenerjik reseptörler ve rodopsinin moleküler yapılarının benzer olması, G proteinlerine bağlanan diğer reseptörlerin moleküler yapısının da benzer olabileceği düşüncesini doğurmuştur(2). Bu düşünceden hareketle sıçan beta adrenerjik reseptörlerinden yararlanılarak ilk olarak D2 dopaminerjik reseptörlerinin moleküler yapısı aydınlatılmış(19). Bunun ardından

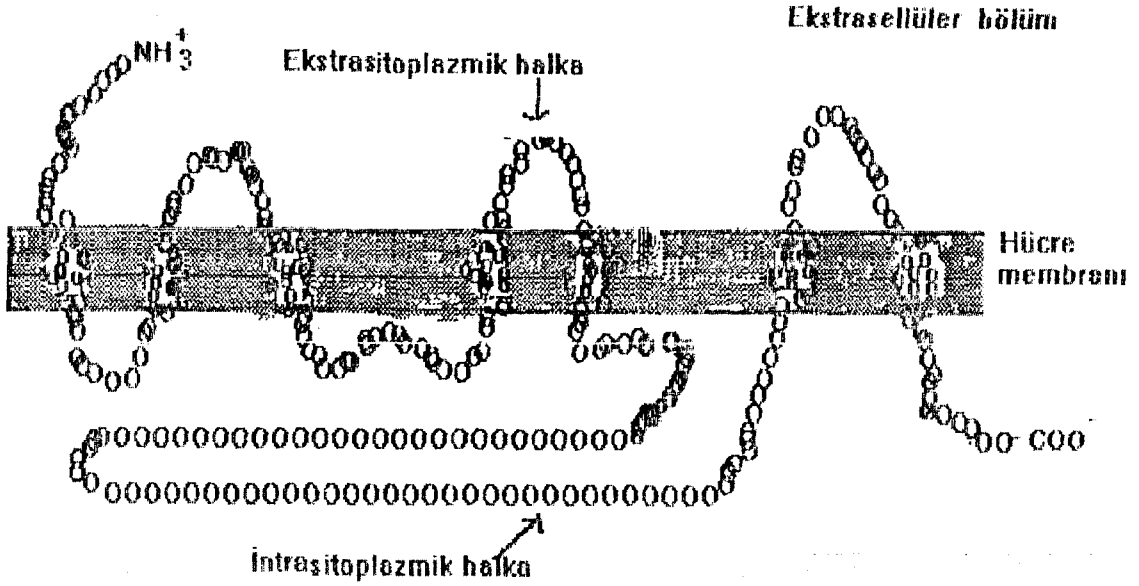
Tablo 1: Dopamin reseptörlerinin moleküler ve farmakolojik özellikleri.

	D1	D2	D3	D4	D5
Kromozom	5	11	3	11	4
İntron sayısı	yok	D2s;5 D2L;6	5	4	yok
Amino asit sayısı	446	D2S:415 D2L:444	insan:400 Sığan:446	387	insan:477 sığan:475
Adenil siklaz üzerine etkisi	aktive eder	inhibe eder	?	?	aktive eder
Dopamine olan afinite düzeyi	mikromolar	mikromolar	nanomolar	submikromolar	submikromolar
Agonist	SKF 38393 SKF 81297	Bromokriptin	Quinpirol	-	SKF 38393
Antagonist	SCH 23390	Haloperidol	AJ 76 UH 232	Klozapin	SCH 23390
SSS de yoğun olarak bulunduğu bölgeler	Striatum Olfaktör tub. N. akkumbens Paratiroid	Striatum N.akkumbens Olfaktör tüb. Subt. nigra Hipofiz	Olf. tub. Hipokampus N.akkumbens Mezolimzik sistem	Frontal lop Medulla Diensefalon Talamus	Hipokampus Hipotalamus Talamus
Periferde bulunduğu yerler	kalp	Adrenal bez		Kalp	Böbrek

D1, D3, ve D4 reseptörleri tanımlanmıştır (20 , 21 , 22). Son olarak D1 reseptörlerinden faydalanılarak D5 reseptörleri tanımlanmıştır(23). Tablo 1. de dopamin reseptörlerinin dağılımları, moleküler yapıları ve farmakolojik özellikleri özetlenmiştir.

Moleküler yapısı

G proteinine bağlanan diğer reseptörler gibi, dopamin reseptörleri de 20-25 hidrofobik amino asidin sıralanması ile oluşan 7 adet transmembranal segment (TMS) ' e sahiptir. Bu segmentlere bağlı hidrofilik özellikte olan üç adet ekstrasellüler



Şekil 2. Dopamin reseptörlerinin hücre membranında yerleşmesi ve oluşturduğu halka sistemleri.

ve üç adet intrasitoplazmik halka vardır. Reseptör proteinin karboksil grubu (C terminali) hücre içinde, amino grubu (N terminali) ise hücre dışında yer almaktadır(18 , 23). Dopamin reseptörleri arasındaki yapısal benzerlikler daha çok TMS 'ler arasındadır, farklılıklar ise intrasitoplazmik halkalar arasındadır. Örneğin D2 ve D3 reseptörleri arasında amino asit dizilişlerine göre % 46 benzerlik, TMS 'lere göre ise % 78 benzerlik mevcuttur. Bu benzerlikler nöroleptikler ile DA reseptörleri arasındaki ilişkiyi karmaşık hale getirmektedir(24). TMS 'lere göre D1 reseptörü ile D2, alfa1, beta1, beta 2 adrenerjik ve 5-HT1 reseptörleri arasında da benzerlikler vardır. D1 ile D2 arasındaki benzerlik % 40-43 dür(25). Şekil 2. de dopamin reseptörlerinin hücre membranındaki yerleşimi, intrasitoplazmik ve ekstrasitoplazmik halkalar görülmektedir.

Reseptörlerin ligand veya G proteinlerine bağlanması

Reseptörün agonist veya antagonistlere bağlanması transmembranal segmentler ve ekstrasitoplazmik halkalar aracılığı ile olmaktadır. Üçüncü TMS üzerinde bulunan aspartat amino asidi, dopaminin amin grubu ile, beşinci TMS üzerinde bulunan iki adet serin amino asidi ise dopaminin fenol grubu ile etkileşmektedir(25). TMS ' ler ile ligand arasındaki etkileşme, üçüncü intrasitoplazmik halkada yapısal değişikliklere neden olmaktadır. Gi proteinine bağlanan diğer reseptörler gibi bazı dopamin reseptörleri (D2, D3) nin agoniste olan afinitesi Na⁺ tarafından azaltılmaktadır. Bu tür afinite değişikliğine ikinci TMS üzerinde bulunan aspartat aracılık etmektedir(24 , 26).

Agonist ile bağlanan D1 benzeri reseptörler adenil siklazı aktive eder, D2 benzeri reseptörler ise inhibe eder veya etkisiz kalır(27). D1 selektif agonist (SKF 38393) ve antagonist (SCH 23390) lerin D1 benzeri reseptörlere olan afinitesi, D2 benzeri reseptörlere olan afinitenin yaklaşık 100 -1000 katı kadardır. Buna karşılık D2 antagonisti olan sulpiridin D2 benzeri reseptörlere olan afinitesi D1 benzeri reseptörlere olan afinitenin 1000 katı kadardır(2 , 24).

Reseptör ile G proteinini arasındaki etkileşme Intrasitoplazmik halkalar aracılığı ile olmaktadır. Özellikle 3 nolu intrasitoplazmik halka bu olaya aracılık etmektedir. Intrasitoplazmik halkalar üzerinde bulunan c-AMP bağımlı protein kinaz C fosforilasyon bölgeleri vardır, bu bölgelerin fosforile olması, reseptör ile G proteinin arasındaki ilişkiyi değiştirmektedir. Bu olayın reseptör desensitizasyonu açısından önemli olduğu ileri sürülmektedir.

D1 Reseptörleri

SSS 'de en fazla bulunan dopamin reseptörüdür. Dopaminin davranışsal etkilerine aracılık eder, D2 reseptörünün etkilerini modüle eder, nöronların gelişmesini ve farklılaşmasını düzenler(20). 446 amino asitten oluşan D1 reseptörüne ait gen 5 nolu kromozom üzerindedir(23). D1 reseptörü ve DNA ' sının en fazla bulunduğu yerler; n.kaudatus, n.akkumbens ve olfaktor tuberküldür(25). SSS dışında D1 reseptörlerinin bulunduğu tek yapı paratiroid bezidir(23 , 28).

D1 reseptörleri adenilat siklaz ve fosfolipaz C ' yi aktive eder, ayrıca araşidonik asit saliverilmesine neden olarak Na-K ATPaz'ı inhibe eder. D1 reseptörünün c-AMP ye bağılı olarak Ca⁺⁺ akımını artırması ve VTA ' daki GABA ' erjik nöronlardan GABA saliverilmesini artırması ise modülatör etkisini desteklemektedir. D1 reseptörü aracılığı ile saliverilen GABA, dopaminerjik nöron üzerindeki D2 reseptörü gibi hiperpolarizasyon oluşturduğu için, D1 ve D2 reseptörleri arasındaki sinerjizmanın muhtemel mekanizmalarından birisinin de D1 aracılı GABA saliverilmesi olabileceği düşünülmektedir(29 , 30). Bazı hücreler (Laktotrof hücreler) ile yapılan invitro çalışmalar, D1 reseptörlerinin hücre içi kalsiyumu serbestleştirdiğini göstermiştir (18).

D2 reseptörleri

Beta-2 adrenerjik reseptörler yardımı ile moleküler yapısı aydınlatılan ilk dopamin reseptörüdür(19), üçüncü intrasitoplazmik halka üzerindeki amino asitlerin dizilişlerine göre iki ayrı formu mevcuttur. Uzun formu (D2L) 444 amino asitten, kısa formu (D2S) ise 415 amino asitten oluşmaktadır. Farmakolojik özellikleri aynı olan bu iki formun beyindeki dağılımları değişmektedir. Haloperidol tedavisinden sonra D2S isoformunun dansitesi artmaktadır(24). Üçüncü intrasitoplazmik halka, G proteinleri ile etkileşen halka olduğu için bu iki isoformun farklı G proteinleri ile bağlanması beklense de, yapılan çalışmalar bu yönden bir farklılığın olmadığını göstermektedir. D2 reseptörlerine ait gen 11 nolu kromozom üzerindedir(2). D2 reseptörleri Gi proteini ile kenettir, adenilat siklazı inhibe eder, ayrıca K⁺ kanallarını aktive eder(31). CHO (Chinise hamster ovary) hücrelerinde c-AMP ile olan etkiden bağımsız olarak, hücre içi Ca⁺⁺ ile fosfolipaz A2 ' yi aktive ederek araşidonik asit saliverilmesine neden olmaktadır. D1 reseptörlerinin de araşidonik asit saliverici etkisi olması nedeniyle D1 ve D2 reseptörleri arasındaki sinerjizmada bu olayın rolü üzerinde durulmaktadır(32). D2 reseptörlerinin özellikle nörotransmitter saliverilmesi ile ilgili Ca⁺⁺ kanallarını etkilediği invitro olarak gösterilmiştir(30).

SSS ' de hem presinaptik hemde postsinaptik yerleşim gösterir, presinaptik yerleşim nedeniyle dopaminerjik nöronların aktivitesi üzerine etkilidirler (2). Striatum, n. accumbens ve olfaktör tuberkülde yoğun olarak bulunmaktadır.

D3 reseptörleri

1990 yılında SSS ' deki dağılımı ve farmakolojik özellikleri D1 ve D2 dopamin reseptörlerinden oldukça farklı olan, D3 reseptörleri tanımlanmıştır (21). İnsanlarda 400, sıçanlarda ise 446 amino asitten oluşan D3 reseptörlerine ait gen 3 no.lu kromozom üzerinde bulunmaktadır(24).

D3 reseptörlerinin ve bunlara ait mRNA ' ların dopaminergik sistemin merkezi olan VTA ve SNc ' deki nöronlarda yoğun olarak bulunmaları , 6-OHDA tedavisinden sonra söz konusu bölgelerde azalmaları, dopamin turnoverı üzerine etkili olmaları ve dopamine afinitelerinin fazla olması D3 reseptörlerinin presinaptik bölgede de bulunduğunu düşündürmektedir.

Postsinaptik yerleşim gösteren D3 reseptörlerinin SSS ' deki dağılımı D2 reseptörlerinden oldukça farklıdır. D2 reseptörleri striatumda yoğun olarak bulunmasına karşılık D3 reseptörleri özellikle n.accumbens, olfaktör tuberkül, ventral striatum, hipokampus ve hipotalamus gibi limbik yapılarda yoğun olarak bulunur, striatumda ise daha az olarak bulunmaktadır(26, 33, 34). D2 benzeri reseptörlerinin tipik lokalizasyonlarından olan hipofizde ise D3 reseptörleri bulunmamaktadır(21, 35).

Bu reseptörlerin şizofrenide, ilaç bağımlılığında, lokomasyon ve motivasyonun kontrolünde önemli rolü vardır(34 , 36). Ekstrapiramidal sistem ve prolaktin salıverilmesi üzerine etkileri daha az olan atipik nöroleptiklerin D3 reseptörlerine daha fazla bağlanması ve D3 reseptörlerinin özellikle limbik sistemde yoğun olarak bulunması nedeniyle , nöroleptiklerin esas etki yerinin D3 reseptörleri olduğu ileri sürülmektedir (33 , 34) Dorsal striatumda bulunmayan ve limbik sisteme dahil olan ventral striatumda yoğun olarak bulunan D3 reseptörleri kokainin pozitif pekiştirici etkisine aracılık ettiği için, lokomasyon yan etki oluşturmadan kokain bağımlılığının tedavisinde faydalı olabileceği düşünülmektedir(37).

D3 reseptörlerinin intrasellüler ikinci haberciler ile fonksiyonel bağlantıları henüz gösterilememiştir(38). Fakat D3 reseptörlerinin dopamine yüksek afinite göstermesi ve uzun süreli olarak bağlanması nedeniyle dopaminergik nöronlardaki aktiviteyi düzenledikleri düşünülmektedir(35). Invitro olarak diferansiyel olmuş

nöroblastomlarda yapılan çalışmalarda, Ca^{++} akımını azaltmak amacıyla G proteini ile kenetiendikleri gösterilmiş olup, bu G proteininin G_o veya G_i olabileceği düşünülmektedir. D3 reseptörlerinin dopaminerjik sistemin merkezi olan s. nigrada bulunması, presinaptik yerleşim göstermesi ve Ca^{++} akımını deprese etmesi nedeniyle nöromediatör salıverilmesini düzenleyici fonksiyonu olabileceği düşünülmektedir (30).

D3 reseptörleri dopamine **nano** molar düzeyinde afinite gösterirler. D3 reseptörlerinin selektif agonisti yoktur, 7-hidroksi-dipropilaminotetralin (7-OH-DPAT), pramipeksol, PD128,897, quinerolan gibi ligandları vardır. D3 reseptörlerinin bağlanmadaki seçiciliği fonksiyonel seçiciliğinin 8-10 katı kadardır(35). Apomorfın ve bromokriptin D2 ve D3 reseptörlerine eşit afinite gösterir. Dopamin, TL99, klozapin, tionidazin, raklopirid, pergolid ve quinpirol D3 reseptörlerine daha fazla afinite gösterir(21). 7-OH-DPAT ile yapılan dopamin turnoverı ile ilgili bir çalışmada, dopaminin D3/D2 afinite oranının apomorfinden fazla olduğunu gösterilmiştir(34). D3 reseptörlerinin selektif antagonistleri ise; UK 232 ve AJ76 dir (21 , 38). Bunlar diğer D2 benzeri dopaminerjik antagonistlerin tersine lokomotor aktivite artışına neden olurlar (39). D3 reseptör agonisti 7-OH DPAT ise lokomotor aktivitede azalmaya neden olmaktadır. Şizofrenide negatif semptomları düzelttiği bilinen atipik nöroleptiklerin, D3 reseptörlerine fazla bağlanmaları nedeniyle, şizofrenideki negatif semptomlar D3 reseptörlerindeki tonus artışının oluşturduğu davranışsal inhibisyona bağlanmaktadır(39).

D4 reseptörleri

Atipik nöroleptik olan klozapin 'in D2 ve D3 reseptörlerine çok yüksek plazma konsantrasyonlarında dahi terapötik etkisine uygun bir şekilde bağlanmaması klozapin 'in antipsikotik etkisinden sorumlu yeni bir dopamin reseptörü olabileceği düşüncesini doğurmuştur. D4 adı verilen bu reseptör SSS ' de en az bulunan D2 benzeri reseptördür. Farmakolojik özellikleri ve genel yapısı D2 ve D3 reseptörlerine benzemekle birlikte birçok dopamin antagonistine düşük afinite gösterirken, klozapine D2 ve D3 reseptörlerinin 10 katı afinite gösterir. **Bu nedenle D4** reseptörlerinin

antipsikotik etkiden sorumlu olduğu ileri sürülmektedir(22). D4 reseptörleri D2 ve D3 reseptörleri gibi adenilat siklazı inhibe etmektedir(38).

D4 reseptörleri bazal ganglionlarda daha az, buna karşılık limbik sistemde daha fazla bulunmaktadır(3). Şizofrenide D2 ve D3 reseptör dansitesi % 10 artmasına karşılık D4 dansitesi 6 kat artmaktadır(40). D4 reseptörleri, katekolamin reseptörleri içinde genetik polimorfizm gösteren tek dopamin reseptörüdür. Bu özelliğın şizofreniye duyarlığın ve şizofreni tedavisinde görülen bireyler arası farklılığın nedeni olabileceğı ileri sürülmektedir(41). D4 reseptörlerine ait gen 11 nolu kromozom üzerinde bulunur. 387 amino asitten oluşan bu reseptörler hem beyinde hem de kalpte bulunmaktadır(18). D4 reseptörleri 4 adet intron içerir. Selektif agonisti yoktur(22). Parkinsonlu, Alzheimerlı veya normal kimselerde yapılan postmortem incelemelerde, bazal ganglionlardaki D4 reseptörlerinin toplam dopamin reseptörlerinin az bir bölümünü oluşturmasına karşılık şizofrenili hastalarda % 40 kadarını oluşturduğu gösterilmiştir(3, 42). D4 reseptörlerinin üçüncü intrasitoplazmik halkasındaki 48 baz çiftindeki farklılık nedeniyle üç varyantı olduğu, bunun ligand bağlama ve G proteini ile etkileşmede etkisi nedeniyle affektif hastalıkların patogenezinde önemli olabileceğı ileri sürülmektedir(18).

D5 reseptörleri

Adenilat siklazı aktive eden, farmakolojik olarak D1 reseptörlerinden farklı olan ve periferik yapılarda mRNA ' sı bulunmayan farklı bir D1 benzeri reseptör saptanmış ve buna D5 reseptörü denilmiştir. Dopamine olan afinitesi D1 reseptörlerinden 10 kat fazla olan ve 477 amino asitten oluşan bu reseptörler özellikle limbik sistemde fazla bulunmaktadır(23). D5 reseptörlerine ait gen 4 nolu kromozom üzerinde bulunur, ayrıca iki adet psödogen mevcuttur. D5 reseptörlerinin psödogene sahip olması, diğer reseptörlerden ayıran önemli bir özelliktir, fakat bunlar aktif bir reseptör kodlamazlar. İnsan ve maymunlarda görülen bu psödogenler sıçanlarda görülemez (18).

Birçok yönleri ile birbirine benzeyen D1 ve D5 reseptörleri arasındaki en önemli fark SSS 'deki dağılımlarıdır. D1 reseptörlerinin yaygın dağılımına karşılık D5

reseptörleri daha sınırlı bir dağılıma sahiptir ve özellikle hipokampus, hipotalamus ve talamusta fazla bulunurlar. Bu nedenle daha çok afektif durum ve endokrin fonksiyonlarla ilgili oldukları ileri sürülmektedir(3, 18, 43).

Presinaptik dopamin reseptörleri (otoreseptörler)

D2 ve D3 reseptörlerinin ve bunlara ait DNA ' ların dopamin sentezinin fazla olduğu VTA ve SNc ' da daha çok bulunmaları ve 6-OHDA verildikten sonra azalmaları bu reseptörlerin (D2 ve D3) presinaptik bölgede de yerleşmiş olabileceklerini düşündürmektedir. D3 reseptörünün Ca^{++} akımı üzerine etkili olması, dopamine fazla duyarlı olması ve düşük doz agonistlerin dopaminin cevaplarını azaltması da bunu desteklemektedir. Presinaptik reseptörler; impuls iletimini , nörotransmitter (NT) sentezi ve ko-transmitter ile birlikte salıverilmesini inhibe ederler(18). D3 antagonistleri (AJ76 ve UH232) nin hayvanlarda behavyoral stimulasyon oluşturması, presinaptik reseptörleri bloke etmeleri ile açıklanmaktadır.

Periferik dopamin reseptörleri:

Periferik dokularda SSS ' dekilere benzemeyen, DA1 ve DA2 olarak adlandırılan iki adet dopamin reseptörü bulunmaktadır. Periferdeki dopamin reseptörleri bazı damar düz kaslarında, gastrointestinal düz kaslarda ve sempatik sinir uçlarında bulunmaktadır. Düz kaslardaki reseptörlerin aktivasyonu gevşemeye, sempatik sinirler üzerindeki reseptörlerinin aktivasyonu ise noradrenalin salıverilmesinde azalmaya neden olmaktadır. DA1 tipi reseptörler düz kaslarda, DA2 tipi reseptörler ise sempatik sinirlerde bulunmaktadır(17). Paratiroid bezinde bulunan D3 tipi DA reseptörleri periferik dokularda bulunduğu bilinen tek SSS tipi reseptördür(44). Böbreklerde bulunan D1 reseptörleri adenilat siklaz ve fosfolipaz-C ile kenetlidir(25). Böbreklerde bulunan D2 reseptörleri aracılığı ile dopamin düşük dozlarda vazodilatasyon oluşturmaktadır(21).

DOPAMİNİN SSS ' DEKİ FİZYOLOJİK ETKİLERİ

1- Duygulanımın düzenlenmesi: Bazı depresyonlu hastalarda beyin omurilik sıvısında dopamin metabolitlerinin azalması ve dopamin agonistlerinin verilmesi ile semptomların düzelmesi, dopaminerjik sistemin duygulanımın düzenlenmesi ile ilgili olduğunu göstermektedir.

2- Motor fonksiyonların düzenlenmesi: Nigrostriatal yoldan salıverilen DA diğer nöromediatörlerle birlikte motor eşgüdümü sağlamaktadır. Striatumda asetilkolin ile dopamin arasındaki denge somatomotor ve çizgili kas fonksiyonlarının normal düzeyde sürdürülmesi için gereklidir.

3- Beslenmenin düzenlenmesi: Lateral hipotalamusda bulunan beslenme merkezinin dopaminerjik sistem tarafından inhibe edilmesi iştahın azalmasına neden olmaktadır.

4- Pozitif pekiştiri oluşması: Mezolimbik dopaminerjik yolağın n. akkumbensdeki aksonlarından dopamin salıverilmesinin artması, bazı ilaçların pozitif pekiştiri (keyif verici etki) oluşturmasında rol oynar. Keyif verici etkisi olan ilaçların etkileri ile ilgili nöronal devrelerin ortak bölümünü mezokortikolimbik dopaminerjik yolak ve nukleus akkumbens oluşturmaktadır(17).

5- Nörohormon görevi: Hipotalamohipofizeal portal damarlar içine salıverilen dopamin, hipofiz ön lobundan prolaktin ve gonadotropin salıverilmesini inhibe eder. Normal kimselerde büyüme hormonu salıverilmesini artırırken, akromegalisi olanlarda inhibe etmektedir.

6- Kemoreseptör duyarlılığının düzenlenmesi: Karotid cisimlerinde bulunan D2 dopamin reseptörlerinin aktive olması kemoreseptör duyarlılığını azaltır.

7- Kusma: Kemoreseptör triger zon (CTZ) da bulunan D2 dopamin reseptörlerinin aktive olması, bulantı ve kusmaya neden olur. Dopaminerjik agonistler bulantı ve kusma oluşturur. Akut zehirlenmelerde apomorfine kusturucu olarak kullanılır. Dopamin antagonistlerinin antiemetik etkisi vardır.

DOPAMİNERJİK SİSTEM ÜZERİNE İLAÇLARIN ETKİSİ

Farklı etki mekanizmaları olan, dopaminerjik iletim üzerine etkili çok sayıda ilaç vardır. Bu ilaçlar etki yerlerine göre aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir.

1- Dopaminin geri alınmasını inhibe eden ilaçlar:

- Benzatropin : Dopamin için selektif
- Bupropion : Dopamin için selektif
- Amfetamin : DA için selektif değildir.

2- Dopaminerjik transmisyonu bloke eden ilaçlar:

- Reserpin : Dopamin ve diğer monoamin depolarını boşaltır.

3- Sentez inhibitörleri:

- Alfa metil-p-tirozin : Tirozin hidroksilaz inhibitörü.
- Karbidopa : Dopa dekarboksilaz inhibitörü..
- Benserazid : Dopa dekarboksilaz inhibitörü.

4- Dopamin reseptörlerine etkili ilaçlar: Bir bölümü deneme aşamasında olan ve dopamin reseptörlerin aracılığı ile etki gösteren çok sayıda ilaç mevcuttur. Tabo 2 de dopamin reseptörlerine etkili agonist ve antagonist ilaçlar görülmektedir.

Apomorfin: Morfinin kuvvetli asit ile işleme tabi tutulması ile oluşur. Analjezik etkisi yoktur. Santral ve periferik dopamin reseptörleri üzerine, seçici olmayan ve kısa süreli etkisi vardır. Area postrema'daki D2 dopamin reseptörlerini bloke ederek kusma oluşturur. Akut zehirlenmelerde kusturucu olarak kullanılır. Apomorfinin antiparkinson etkisi de vardır. Fakaı etki süresinin kısa olması nedeniyle beklenen sonucu vermemiştir. Daha çok dopaminerjik sistem ile ilgili araştırmalarda ve bazı hastalıklarda dopaminerjik yarıtların araştırılmasında kullanılmaktadır (45 , 46)

Bromokriptin: Ergo alkaloidlerinin ergotoksin fraksiyonu içinde bulunan ergokriptinin bromlu vantsentetik türevidir. Prolaktin salıvermesini inhibe etmek amacıyla oral yolla kullanılır. Karaciğerde ilk geçişte büyük oranda inaktive olur. Yarılanma ömrü yaklaşık üç saattir.

Tablo 2. Dopaminerjik reseptörlere etkili ilaçlar.

RESEPTÖR	AGONİST	ANTIAGONİST
D1/D2	Apomorfin Pergolid Abeorfin-201-678	Flufenazin Flupentiksol
D1	SKF 38390 A 77 636 SKF 81297 CY 208-243 A-68930 Fenoldopam	BW 737 SCH 2339 SK&F 83566
D2	Bromokriptin Lisurid LY 141865 RU 24213 PHNO	Spiperon Sulprid Metoklopramid Pimozid Haloperidol Etikloprid Domperidon
D3/D3	Quinprol	
D3	7-OHDPAT Quinrolon PD 128,907	AJ76 UH 232 U 99 194 A
D4		Klozapin
D5	SKF 38390	SCH 23390
Otoreseptörler	BHT 920 BHT 928 CO-32-084	AJ 76 UH 232

Flufenazin: Fenotiazin grubu nöroleptiklerden piperazinli bileşiklerin prototipidir. Dopaminerjik D1 ve D2 reseptörleri bloke eder.

Sulprid: D2 benzeri dopamin reseptörlerinden D2 ve D3 reseptörleri bloke eder, atipik nöroleptiktir. Diğer nöroleptiklerin tersine serotonin, histamin ve asetilkolin reseptörlerine etkisi yoktur.

Spiperon: Butirofenon grubu D2 dopamin reseptör antagonizmidir (12).

SKF 81297: Deneysel amaçla kullanılan selektif D1 dopamin reseptör agonistidir.

B- MOTOR AKTİVİTENİN KONTROLÜ

MOTOR AKTİVİTE

Motor aktivite iskelet kasları ve bunların belirli bir düzen içinde kasılmasını sağlayan sinir sisteminin yardımı ile gerçekleşir. Motor aktivite içinde, refleks hareketler, ritmik hareketler ve istemli hareketler yer alır. Refleks hareketler tamamen otomatik olarak gerçekleşir. İstemli hareketler bizim kontrolümüz altında gerçekleşir. Çiğneme, yürüme gibi ritmik hareketler ise diğer iki tür harekete ait özellikler taşımaktadır; başlatılması ve sonlandırılması bizim kontrolümüz altında, sürdürülmesi ise kendiliğinden (otomatik olarak) gerçekleşmektedir(47). Refleks hareketler için sadece medulla spinalis yeterli iken istemli ve ritmik hareketler için üst merkezler de gereklidir.

Motor aktivite ile vucut postürünün devamı, refleksler, ekstremitelerin hareketleri, gövde veya gövdenin bir parçasının hareketi gibi temel eylemler gerçekleşir. Bu temel eylemlerin bir kaçınının bir araya gelmesi ile daha organize olmuş ve belirli bir amaca yönelik davranışları gerçekleştiren fonksiyonel sistemler (motor sistemler) oluşur ve canlılarda 20 ' ye yakın motor sistem (yürüme, yüzme, yutma, atlama, çiğneme vb.) tanımlanmıştır(48).

İstemli hareketler için önce bir amaç belirlenir ve amaca yönelik objeler üzerinde dikkat yoğunlaştırılır. Daha sonra bu amacı gerçekleştirecek olan ve santral sinir sisteminde hazır bulunduğu kabul edilen uygun bir santral motor program seçilir. Santral motor programın korteks tarafından(47), program seçme işleminin ise bazal ganglionlar tarafından yapıldığı ileri sürülmektedir(49). Kortikal yapılardan çıkan motor emirler, medulla spinalise gitmeden önce serebellum, bazal ganglionlar ve beyin sapı gibi bazı supraspinal yapılar tarafından belirlenen amaca uygun hale getirilir.

MOTOR AKTİVİTENİN KONTROLÜ İLE İLGİLİ YAPILAR

Korteks

Frontal lobda istemli hareketler için önemli olan üç kortikal bölge (primer motor korteks, premotor korteks ve suplemantar motor alan) vardır, bunlar subkortikal yapılar ile işbirliği içindedir. İstemli hareketlerin planlandığı bölge kabul edilen korteks, motor aktivite ile ilgili emirleri alt merkezlere kaba bir şekilde verir. Korteksin elektrikle uyarılması ile ekstremitelerde bazı basit hareketler görülmesine karşılık, korteksi uyararak beceri isteyen hareketleri yaptırmak olanaksızdır(50). Korteksten striatuma giden kortikostriatal yolak bazal ganglionların en önemli afferentidir. Glutamat ve aspartat gibi eksitatör nöromediatörlerin salıverildiği bu yolak, motor aktivitenin kontrolü için önemli bir nöromediatör olan dopaminin etki yerlerinden birisidir(51). Korteksten ayrıca subtalamik nukleusa da glutamerjik bir yolak gitmektedir ve korteks bu yolak ile bazal ganglionların efferentlerini kontrol etmektedir

Beyin sapı

Pons, medulla ve mezensefalondan oluşan beyin sapında inici ve çıkıcı yolların integrasyonu yapılmaktadır. Kortikospinal yollar dışındaki tüm inici yollar beyin sapına uğramaktadır ve burada motor aktiviteyi kontrol eden motor nükleuslar bulunmaktadır(47). Pons, kas kontraksiyonlarının koordinasyonu (48) ve motor planlama (49) ile ilgili bir yapıdır, ayrıca bazı stereotipik hareketlerin oluşmasında ve dengenin sağlanmasında da rolü olduğu kabul edilmektedir (52). Beyin sapında, vucut postürünün kontrolü ile lokomotor aktivite arasındaki integrasyon yapılmaktadır(53).

Serebellum

Beyin ağırlığının % 10 'una sahip olan serebellum beyinden hücrelerin yarıdan fazlasını içerir(47). Serebellum inici ve çıkıcı projeksiyonlara sahiptir ve bazal ganglionlardan farklı olarak korteksten duyusal afferentler alır. Serebellar kortekste bulunan purkinje hücrelerine oliva inferior ' dan afferentler gelir, olivaserebral sistem adı verilen bu sistem motor hareketlerin sinerjizması için gereklidir. Özellikle hızlı

MOTOR AKTİVİTENİN KONTROLÜ İLE İLGİLİ YAPILAR

Korteks

Frontal lobda istemli hareketler için önemli olan üç kortikal bölge (primer motor korteks, premotor korteks ve suplemantar motor alan) vardır, bunlar subkortikal yapılar ile işbirliği içindedir. İstemli hareketlerin planlandığı bölge kabul edilen korteks, motor aktivite ile ilgili emirleri alt merkezlere kaba bir şekilde verir. Korteksin elektrikle uyarılması ile ekstremitelerde bazı basit hareketler görülmesine karşılık, korteksi uyararak beceri isteyen hareketleri yaptırmak olanaksızdır(50). Korteksten striatuma giden kortikostriatal yolak bazal ganglionların en önemli afferentidir. Glutamat ve aspartat gibi eksitatör nöromediatörlerin salıverildiği bu yolak, motor aktivitenin kontrolü için önemli bir nöromediatör olan dopaminin etki yerlerinden birisidir(51). Korteksten ayrıca subtalamik nukleusa da glutamerjik bir yolak gitmektedir ve korteks bu yolak ile bazal ganglionların efferentlerini kontrol etmektedir

Beyin sapı

Pons, medulla ve mezensefalondan oluşan beyin sapında inici ve çıkıcı yolların integrasyonu yapılmaktadır. Kortikospinal yollar dışındaki tüm inici yollar beyin sapına uğramaktadır ve burada motor aktiviteyi kontrol eden motor nükleuslar bulunmaktadır(47). Pons, kas kontraksiyonlarının koordinasyonu (48) ve motor planlama (49) ile ilgili bir yapıdır, ayrıca bazı stereotipik hareketlerin oluşmasında ve dengenin sağlanmasında da rolü olduğu kabul edilmektedir (52). Beyin sapında, vücut postürünün kontrolü ile lokomotor aktivite arasındaki integrasyon yapılmaktadır(53).

Serebellum

Beyin ağırlığının % 10 'una sahip olan serebellum beyindeki hücrelerin yarısından fazlasını içerir(47). Serebellum inici ve çıkıcı projeksiyonlara sahiptir ve bazal ganglionlardan farklı olarak korteksten duyusal afferentler alır. Serebellar kortekste bulunan purkinje hücrelerine oliva inferior ' dan afferentler gelir, olivaserebral sistem adı verilen bu sistem motor hareketlerin sinerjizması için gereklidir. Özellikle hızlı

hareketler yapılırken agonist ve antagonist kas gruplarının bir düzen ve sıra içinde kasılmalarını sağlar(52). Planlanan bir aktivite ile ilgili kas grupları arasındaki koordinasyonun sağlanmasında serebellumla birlikte, kırmızı nükleus, talamus, beyin sapı ve serebellar nükleuslar arası bağlantıların da katkısı vardır(54). Serebellum, devam etmekte olan motor aktiviteyi amaca uygun hale getirmek için, periferden gelen bilgiler ile santral motor programı karşılaştırır ve gerekirse müdahale eder. Serebellumun bu fonksiyonu pratik yaptıkça geliştiği için serebellumun motor becerinin kazanılması (öğrenilmesi) ile de ilgili olduğu ileri sürülmektedir(47). Serebellumun afferentlerinin geldiği nükleus (oliva inferior) da oluşan lezyonlar, ataksi ve dismetrik motor bozukluklara neden olur(54). Kortikal efferentler doğrudan motor kortekse (primer motor kortekse) gider ve motor aktiviteye müdahalesi bazal ganglionlardan daha hızlıdır.

Medulla spinalis

Medulla spinalis içinden periferden gelen duyuşal afferentler ve perifere giden motor efferentler geçer. Medulla spinalis ile refleks hareketler yapılabilir, tek başına yeterli olmamakla birlikte istemli hareketler için medulla spinalis de gereklidir (47 , 52). Bazal ganglionları ve bazı diensefalik yapıları sağlam olan ve korteksi çıkarılan kediler, ekstremitelemlerin ritmik hareketleri (yürüme) ile ilgili medulla spinaliste bulunan bir merkez (52) sayesinde yürümeyi sürdürmektedir (48)

Bazal ganglionlar

İstemli hareketlerin oluşturulması ve kontrolünde çok önemli yeri olan bazal ganglionlar(55), motor sistemin merkezi kabul edilmektedir(56). Bazal ganglionlar motor aktiviteyi serebellum, beyin sapındaki motor nükleuslar ve kortikospinal traktuslarla birlikte kontrol eder. Diğer motor sistemlemlerin aksine medulla spinalis ile direkt bağlantısı yoktur(47). Nöromediatör (dopamin, asetilkolin, glutamat, GABA ve bazı nöropeptitler) yönünden oldukça zengin olan bazal ganglionlar, iletimi sadece anatomik olarak yönlendirmekle kalmaz, aynı zamanda iletimin kimyasal özelliğininide değiştirir (57).

C- BAZAL GANGLIONLAR VE MOTOR KONTROL

BAZAL GANGLIONLARI OLUŞTURAN NUKLEUSLAR

Bazal ganglionlar kaudat, putamen ve globus pallidum olmak üzere üç önemli subkortikal nukleustan oluşur. Anatomik ve fonksiyonel olarak bu nukleuslarla sıkı bir ilişkisi olduğu için subtalamik nukleus ve substantia nigra da bazal ganglionlara dahil edilmektedir (47).

Striatum

Striatum, aynı telensefalik yapıdan gelişen iki nukleus (kaudatus ve putamen) dan oluşmaktadır. Putamenin motor fonksiyonlar ile, nukleus kaudatusun ise kognitif fonksiyonlar ile ilgili olduğu kabul edilmektedir (58 , 59). Striatum fonksiyonel olarak ventral ve dorsal olmak üzere iki bölüme ayrılmaktadır. Kaudat ve putamenden oluşan ve nigrostriatal yolağın sonlandığı dorsal striatum motor fonksiyonlarla ilgilidir. Ventral striatum ise limbik sisteme dahil bazı yapıları da (n.akumbens, olfaktor tuberkül) içine alır ve daha çok kognitif fonksiyonlarla ilgilidir(1 , 60). Striatumda bulunan hücrelerin önemli bir kısmı GABA ' erjik efferent nöronlardır. Bazal ganglionların afferentlerinin sonlandığı bu hücreler intrastriatal kollaterallere sahiptir. Striatumun % 1-2 ' sini striatumdaki modülasyon için temel hücre olduğu kabul edilen kolinerjik internöronlar oluşturur(61). Kolinerjik nöronların bir kısmı da kortekse gitmektedir. Striatumun efferentlerini oluşturan nöronlarda nöromediatör olarak GABA bulunmaktadır, ayrıca nöropeptit (P maddesi, dinorfin, enkefalin) yönünden de oldukça zengindir(57 , 62).

Striatumda makroskopik ve histokimyasal yapıları farklı iki ayrı kompartmanı bulunmaktadır. Birincisi asetilkolinesterazdan zengin ve μ opioid reseptörlerin az bulunduğu geniş alanlar (matriks), diğeri ise asetilkolinesterazdan fakir, μ opioid reseptörlerden zengin ve matriks içine dağılmış küçük alanlar olan striozom (patch)

lardır. Matriks içine dağılan striozomlar toplam hacmin % 20 ' sini oluşturmaktadır(51). Striozomlar içinde nörotransmitter (NT), nörotransmittere ait mRNA , NT saliverici enzimler , NT bağlanma yeri , NT uptake yeri, NT metabolizması ile ilgili enzimler bulunur. Değişik nöromediatörlerin veya bunlara ait işaretleyicilerin (marker) striozom veya matriksdeki dağılımı farklıdır. Örneğin D1 reseptörleri striozom kısmında fazla bulunurken, D2 reseptörleri matriksde daha fazla bulunmaktadır(49). Striatumdaki bu iki farklı yapıya farklı kortikal bölge veya tabakalardan impuls gelmektedir(63). Hem striozom hemde matriksde direkt veya indirekt striatal efferentleri oluşturan GABA ' erjik nöronlar mevcuttur (51). Striatumda bulunan striatonigral noronlar D1 reseptörleri, dinorfin, P maddesi içerirken, striatopallidal nöronlar D2 reseptörleri ve enkefalin içermektedir. Striatumda matriks ve striozomlar modüler özelliktedir. Matriksde input ve outputlar farklı kompartmanlarda bulunur. Talamus ve korteksten gelen afferentler matriksde bulunan striatal efferentlerde sonlanır(51). Her modül civardaki modülle ilişkilidir. Striatumdaki input output modüllerinin korteksteeki tabakalı yapı ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir(57 , 62). Bu nedenle kortekste bir vucut parçasını temsil eden herhangi bir bölge striatumda daha geniş ve birbiri ile bağlantılı alanlar ile temsil edilmektedir. Maymunlarda yapılan bir çalışmada, kortikostriatal yolağın striatuma dağılımı geldiğini ve palliduma toplanarak gittiği gösterilmiştir(57).

Substantia nigra

Substantia nigra (SN) , dorsal kısımda yer alan pars kompakta (SNc) ve ventral kısımda yer alan pars retikülata (SNr) olmak üzere iki bölümden oluşur. SNc, beyinde dopaminerjik sistemin merkezi kabul edilmektedir(52). Burada bulunan dopaminerjik nöronlar striatum düzeyinde motor aktiviteyi modüle eden nigrostriatal yolağın başlangıcını oluştururlar. SNc, motor ve motivasyonel davranışlarla ilgili bölgeler arasındaki integrasyonu sağlamaktadır(63).

Globus pallidum

Globus pallidum eksternal (GPe) ve internal (GPi) olmak üzere iki segmentten oluşur. GPi, bazal ganglionların efferentlerinin çıktığı yerdir, motor fonksiyon dışında kognitif fonksiyonu da vardır. GP, fonksiyonel olarak da dorsal ve ventral olmak üzere iki bölüme ayrılmaktadır. Ventral pallidum motor fonksiyonlar ile, dorsal pallidum ise kognitif fonksiyonlar ile ilgilidir(64). Ventral pallidum lezyonlarından sonra amfetamine bağlı lokomotor aktivitenin kaybolduğu bildirilmektedir(65). GP lezyonları öğrenme testlerini bozmaktadır, ayrıca retrograd işaretleme yöntemi ile dorsal pallidumun öğrenme ile ilgili korteks bölümü olan frontal korteksle bağlantısı gösterilmiştir(64). Ventral pallidumun lokomotor aktivite ile ilgili final uyarıyı verdiği ve bu olayda n. akkumbensden gelen GABA ' erjik yolağın önemli rolü olduğu ileri sürülmektedir.

Subtalamik nukleus

Bazal ganglionlarda kortikal projeksiyonların geldiği diğer bir bölgede subtalamik nukleustur. Buraya primer motor korteks ve premotor korteksten gelen impulslar, bazal ganglionlardaki motor devreyi bazal ganglionların çıkışı düzeyinde kontrol ederler(47)

BAZAL GANGLIONLARIN ORGANİZASYONU

Bazal ganglionların afferentleri

Bazal ganglionlara serebral korteks (primer motor korteks premotor alan ve suplemanter motor alan), talamus ve mezensefalon (Substantia nigra pars kompakta, Ventral tegmental alan) dan afferentler gelir. Bazal ganglionlara gelen afferentler daha çok putamen bölümüne gelmektedir. Kortekste vücudun belirli bir bölümünün hareketi ile ilgili bölgeden başlayan afferentler, striatumda vücudun aynı bölümü ile ilgili nöronlarla sinaps yapmaktadır. Aynı özellik sırasıyla GPi GPe, SNr ve talamusta da bulunduğu için, serebral korteksdeki vucut bölümleri ile ilgili organizasyon bazal ganglionlarda da aynen korunmaktadır. Putamene ayrıca somatosensorial korteksten de afferent gelmektedir(61 , 68). Talamustan gelen afferentler intralaminar nukleustan başlar. Benzer fonksiyonu olan farklı kortikal bölgelerin projeksiyonları üst üste bindiği için kortikal bölgeler arası integrasyon

sağlanmış olur(47). Kortikostriatal yolak diğer kortikofugal yolaklar (kortikotalamik, kortikonigral ve kortikosubtalamik) ile birlikte korteksi aşırı stimülasyondan korumaktadır(67). N.akkumbensden SNc ' ya uzanan bir yolak mevcuttur, bu yolağın nigrostriatal dopaminerjik yolağı kontrol ettiğı ve aynı zamanda motor davranış ve motivasyonel davranışlar ile ilgili bölgeler arasında integrasyonu sağladığı ileri sürülmektedir(63).

Bazal ganglionlar arası bağlantılar

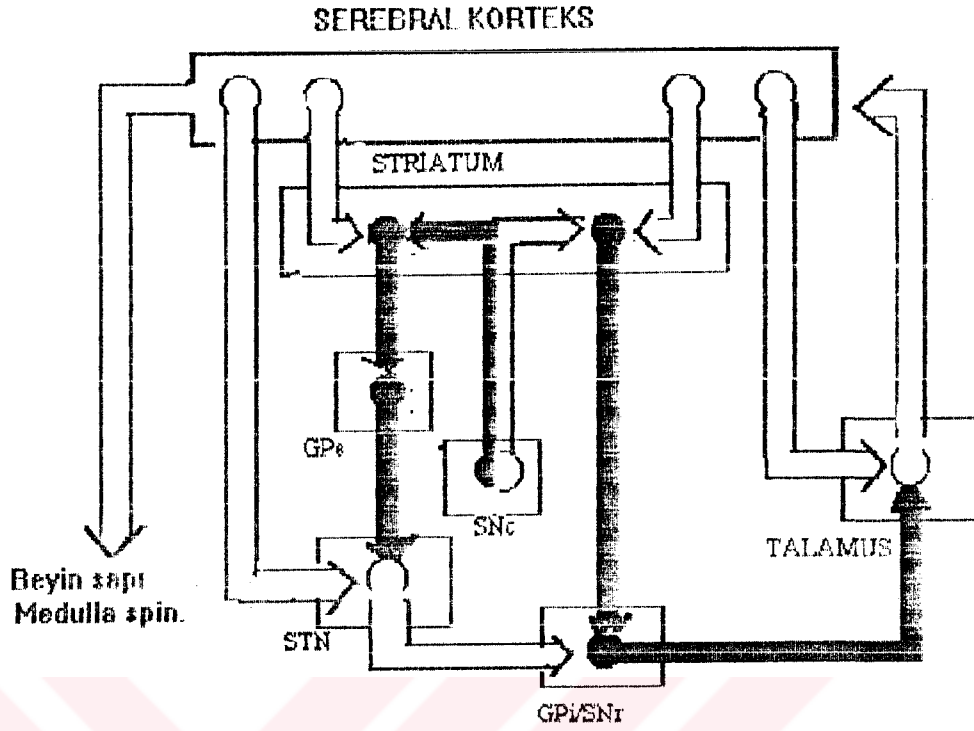
Striatum ile GPi/SNr kompleksi arasında direkt ve indirekt yolaklar bulunmaktadır. İndirekt yolak, GPe ve STN' den geçmektedir. Substantia nigranın pars kompakta bölgesinden striatuma motor eşgüdümü sağlayan önemli bir dopaminerjik yolak (nigrostriatal yolak) gitmektedir.

Bazal ganglionların efferentleri

Bazal ganglionların efferentleri GPi ve SNr ' dan çıkar ve talamus üzerinden prefrontal ve premotor kortekse gider. Talamusdan çıkan bu efferentlerin bir kısmı da beyin sapına gider (57). Herpes simpleks virus tip I antijeni ile işaretleme yoluyla yapılan bir çalışmada GPi ' den kortekse giden efferentlerin üç ayrı yol halinde gittiğı, ayrıca GPi ' nin üç farklı bölgesinden başlayan projeksiyonların yine üç farklı kortikal bölgede sonlandığı gösterilmiştir(55). Pallidumda üç ayrı ve farklı kortikal bölgelerde sonlanan projeksiyonun bulunması ile bazal ganglion hastalıklarındaki üç ana semptom (tremor, rijidite, akinezi) arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmektedir (55).

Motor devre

Korteksden başlayıp, bazal ganglionlar ve talamus üzerinden tekrar kortekse giden ve motor koordinasyonu sağlayan " motor devre " (frontal subkortikal devre) mevcuttur (55 , 68 , 69). Bu devre dopaminerjik sistemin kontrolü altında olduğu için, bazal ganglionlardaki dopaminerjik sistem aktivitesindeki değişiklikler hareket hastalıklarına neden olmaktadır.



Şekil 3: Frontal subkortikal motor devrenin şematik görünüşü. GPe:Globus pallidum externa, STN: Subtalamik nukleus, SNc: Substantia nigra pars kompakta, GPi: Globus pallidum interna, SNr: Substantia nigra pars retikülata. İçi boş oklar: eksitator yolaklar, İçi dolu(siyah) oklar: inhibitör yolaklar. SNc 'den striatuma giden yolak hem inhibisyona(D2 dopamin reseptörleri ile) hemde aktivasyona (D1 reseptörleri ile) neden olmaktadır.

Bu devrede inhibitör nöromediatör olarak GABA, eksitator nöromediatör olarak glutamat bulunmaktadır. Bu devre bazı yerlerde alternatif bağlantılar, ara bağlantılar ve diğer sistemle olan bağlantılar içermektedir. Bunlar arasında talamusdan striatuma, korteksten STN ' ye, STN ' den GPe ' ye ve korteksten talamusa giden glutamerjik yolakları sayabiliriz (66).

Korteks ile striatum arasında yer alan kortikostriatal glutamerjik yolak striatumun efferentlerini oluşturan GABA ' erjik nöronlarda sonlanmaktadır.

Striatum ile bazal bazal ganglionların efferentlerinin çıktığı bölgeler (GPI/SNr) arasında direkt ve indirekt olmak üzere iki adet yolak vardır. Direkt yolak doğrudan striatum ile GPI/SNr arasındadır. İndirekt yolak ise, önce GPe ' ye, daha sonra STN üzerinden GPI/SNr ' ye gider. Direkt yolakta GABA, indirekt yolağın ilk bölümünde GABA, STN ile GPI/SNr arasında glutamat bulunmaktadır. GPI/SNr ' den talamusa giden yolda GABA , talamus ile korteks arasındaki yolda ise glutamat nöromediatör olarak bulunmaktadır.

BAZAL GANGLIONLARIN FONKSİYONLARI

Bazal ganglionlar motor aktivitenin kontrolünde merkezi role sahiptir. Bazal ganglionların nöromediatör yönünden oldukça zengin olması ve çok farklı bölgelerden afferent alması, motor aktivitenin kontrolü dışında bazı fonksiyonlarının da olduğunu düşündürmektedir (58 , 64 , 70). Bazal ganglionlardan frontal kortekse giden yolak kognitif fonksiyonlarla ilgilidir. Parkinson hastalığında frontal tip kognitif fonksiyon bozukluğu görülmektedir (64 , 69). Bazal ganglionların değişik fonksiyonlara sahip olması, motor fonksiyon üzerindeki etkisinin çok yönlü olmasını sağlamaktadır. Sensorial impulslar ve hafızanın yardımı ile kaudatusun motor aktiviteyi kontrol ettiği ileri sürülmektedir(52 , 57). Bu kontrol mekanizması (motor aktivitenin kognitif kontrolü) ile kompleks bir hareketin hangi sıra ile ve hangi basit hareket kalıpları ile gerçekleştirileceği kararlaştırılır (55 , 57). Kortikal yapılar tarafından verilen motor emirleri onaylayıcı fonksiyonu olan striatum (kaudatus), beyin sapı ve talamus üzerinde oluşturduğu disinhibisyon ile hareketleri azaltabilir veya artırabilir(57). Striatumda elektrofizyolojik özellikleri kolinerjik internöronlara uyan ve belirli koşullarda aktive olan nöronlar (Tonik olarak aktive olan nöronlar; TAN) dan söz edilmektedir (56 , 57). N. kaudatus ' daki TAN ' ların % 71 ' inin, putamendeki TAN ' ların ise % 17 ' sinin koşullandırma ile ilgili stimuluslara yanıt verdiği gösterilmiştir(56). Sadece koşullandırma ile ilgili stimuluslarla aktive olan ve dopamine yanıt verdiği elektrofizyolojik olarak gösterilen bu nöronların koşullandırma sırasında ödülü onaylayıcı fonksiyonu olduğu ileri sürülmektedir(57). Tek taraflı olarak nigrostriatal

yolağın tahribi ile lezyon tarafında spontan lokomotor aktivite değişmediği halde koşullandırmaya bağlı nöronal aktivitenin kaybolması ve bunun da apomorfin ile düzelmesi, striatumun ve nigrostriatal dopaminerjik yolağın ödüllendirme ve öğrenme ile de ilgili olduğunun işaretleri kabul edilmektedir(56 , 57). Bazal ganglionlar motor hafıza ile ilgili olduğu için bazı becerilerin kazanılması ve tekrar kullanılmasına olanak sağlarlar (55 , 57)

N.akkumbensden gelen GABA ' erjik yolak ise emosyonel fonksiyon ile ilgilidir. Algılama ile de ilgili fonksiyonları nedeniyle, bazal ganglionlar veya bağlantı halinde oldukları nukleuslardaki değişiklikler algılama ile ilgili bozukluklara neden olur(57).

BAZAL GANGLION HASTALIKLARI

Bazal ganglionlarla ilgili hareket hastalıkları iki gruba ayrılmaktadır. Birinci grupta hipokinetik semptomlarla seyreden hastalıklar (Parkinson), ikinci grupta ise hiperkinetik semptomlarla seyreden hastalıklar (Huntington) yer almaktadır. Hipokinetik hastalıklarda, GPi/SNr ' deki GABA ' erjik yolağın aktivitesinin artmasına bağlı olarak, talamustan kortekse giden eksitator impulsler azalmaktadır. Hiperkinetik hastalıklarda ise GPi/SNr ' den çıkan GABA ' erjik yolağın aktivitesinin azalmasına bağlı olarak talamustan kortekse giden eksitator impulsler artmaktadır. Bu modele göre GPi/SNr ' nin aktivitesi bazal ganglion hastalığının türünü belirlemektedir.

D- DOPAMİNERJİK SİSTEM VE MOTOR KONTROL

DOPAMİN VE BAZAL GANGLİON FONKSİYONLARININ DÜZENLENMESİ

Motor aktivitenin subkortikal kontrolünü gerçekleştiren bazal ganglionlar(BG), kararlaştırılmış hareketleri kolaylaştırır, istenmeyen hareketleri ise inhibe ederler (69). Bazal ganglionlarda GABA, DA, asetilkolin, glutamat ile enkefalin ve P maddesi gibi nöropeptitler bulunmaktadır. Bazal ganglionlardaki yollarda genellikle glutamat ve GABA nörotansmitter, dopamin ve asetilkolin ise nöromodülatör işlevi yapmaktadır.

Motor devreyi oluşturan veya bu devreyi kontrol eden yollar üzerinde dopaminerjik reseptörlerinin yaygın olarak bulunması, bu devrelerin birçok yerde dopamin tarafından modüle edilmesini olanaklı hale getirmektedir. Motor eşgüdümü sağlayan nigrostriatal dopaminerjik sistem; kortikostriatal yolak, striatal projeksiyon nöronları ve striatal kolinerjik internöronlar üzerine etkili olmaktadır(51). Böylece nigrostriatal yoldan salınan DA serebral korteks ve talamustan gelen impulslara striatal efferentlerin vereceği yanıtları modüle etmektedir. Motor kontrolde modülatör madde dopamin, modülasyonun merkezi ise kolinerjik internöronlardır(71).

Striatal efferentlerin modülasyonu

Dopamin striatal efferentlerin aktivasyon eşikini değiştirerek, serebral korteks ve talamustan gelen eksitator impulslara vereceği yanıtları modüle etmektedir. Normal motor aktivite için striatonigral ve striatopallidal yollar arası dengenin sağlanması gerekir. Bu dengenin bozulması bazal ganglionların efferentleri olan GPi/SNr ' nin aktivitesini değiştirir. Değişen bu aktiviteye bağlı olarak değişik bazal ganglion hastalıkları oluşur(72). Striatonigral yolağı oluşturan GABA ' erjik efferentler üzerinde D1 reseptörleri, striatopallidal yolağı oluşturan GABA ' erjik efferentler üzerinde ise D2 reseptörleri bulunmaktadır(72). Dopamin, D1 reseptörleri aracılığı ile striatonigral yolağın aktivitesini artırarak GPi/SNr üzerindeki inhibitör etkiyi artırır. D2 reseptörleri aracılığı ile striatopallidal efferentleri inhibe ederek GPi/SNr üzerinde inhibisyon oluşturur. Böylece dopamin farklı nöronlar üzerinde bulunan iki farklı reseptörler aracılığı ile GPi/SNr ' nin aktivitesini azaltarak, talamusun inhibisyonunu azaltmakta ve böylece talamusdan kortekse giden eksitator yolak normal aktivitesini

göstermektedir. Parkinson hastalığında SNc dejenere olduğu için azalan dopaminerjik aktivite nedeniyle GPi/SNr ' nin aktivitesi artacak ve talamokortikal yolağın aktivitesi azalacaktır. 6-OHDA uygulamasından sonra striatumdan GPi ' ye giden GABA ' erjik nöronlardaki D1 reseptörlerinin supersensitif hale gelmeleri ve dopa ' ya bağlı rotasyonun D1 antagonistleri ile önlenmesi, bu reseptörlerin dopaminin etki yeri olduğunu göstermektedir(73).

Kortikal afferentlerin modülasyonu

Dopaminin bazal ganglionlardaki fonksiyonları ile ilgili önemli etki yerlerinden birisi de kortikostriatal afferentlerdir. Nigrostriatal dopaminerjik yolak ile kortikostriatal glutamerjik yolak arasındaki etkileşme bazal ganglion fonksiyonları için oldukça önemlidir. DA bu yolağı hem korteks, hemde striatum düzeyinde etkilemektedir(51 , 71). Striatuma mikrodializ yöntemi ile lokal olarak verilen D1 ve D2 dopamin agonistleri kortikostriatal yolaktan glutamat ve aspartat salıverilmesini değiştirmektedir(74). Kortikostriatal efferentlerde daha çok D2 DA reseptörleri bulunmaktadır(75). D1 agonisti verildiğinde, aspartat salıverilmesi inhibe olurken D2 agonisti verildiğinde ise glutamat ve aspartat salıverilmesi inhibe olmaktadır(51). 6-OHDA uygulamasından sonra dokularda ve ekstrasellüler ortamda glutamat düzeyinin yükselmesi, DA ' nin normal koşullarda kortikostriatal yolağı presinaptik D2 DA reseptörleri aracılığı ile baskıladığını göstermektedir(71).

Kolinerjik internöronların modülasyonu

Striatal nöronlardan asetilkolin salıverilmesi, bu nöronlar üzerinde bulunan D1 reseptörleri aracılığı ile artırılır, D2 reseptörleri aracılığı ile azaltılır. D1 reseptör aracılı asetilkolin salıverilmesinde NMDA reseptörlerinin de rolü vardır(76 , 77).

Striatal efferentlerdeki nöropeptit sentezinin düzenlenmesi

Striatumun efferentlerinden olan direkt yolağı oluşturan GABA ' erjik nöronlarda P maddesi ve dinorfin, indirekt yolağı oluşturan GABA ' erjik nöronlarda ise enkefalin bulunmaktadır. Dopaminerjik denervasyondan sonra enkefalin düzeyinin artması ve P maddesi düzeyinin azalması, sözkonusu nöronlardaki peptiderjik modülasyonda dopaminerjik sistemin rolü olduğunu göstermektedir. Fakat bu modülasyonun

dopamine bağılı motor düzenlemedeki rolü tam olarak bilinmemektedir (51). Striatonigral yolakda bulunan D1 reseptörlerinin P maddesi sentezini, striatopallidal yolakda bulunan D2 reseptörlerinin ise enkefalin sentezini düzenlediği ileri sürülmektedir(78). Deney hayvanlarına 6-OHDA verildikten sonra enkefalin ve buna ait mRNA 'nın artmasının hücre içi c-AMP 'ye bağımlı olması(71) ve D2 reseptörlerinin c-AMP üzerine inhibitör etkisinin olması(31), enkefalin düzeyinin D2 reseptörleri aracılığı ile dopamin tarafından düzenlendiğini göstermektedir. Nigrostriatal dejenerasyondan sonra striatopallidal yolakda enkefalin düzeyinin artmasında, bu hücrelerde bulunan D2 reseptör aracılı inhibisyonun kalkması yanında glutamat saliverilmesi üzerindeki baskının kalkmasının da etkili olduğu ileri sürülmektedir(74)

LOKOMOTOR AKTİVİTENİN DÜZENLENMESİ

Deney hayvanlarına sistemik olarak verilen dopamin agonistleri stereotipik hareketleri ve lokomotor aktiviteyi artırmakta, dopamin antagonistleri ise bu etkileri önlemektedir(4 , 9, 10 , 79). Yapılan çalışmalar santral sinir sisteminde iki önemli dopaminergic yolak (nigrostriatal, mesolimbik) ve bunların sonlandığı iki önemli bölgenin (striatum , limbik sistem) lokomotor aktivitenin düzenlenmesinde önemli olduğunu göstermektedir(80 , 81).

Nigrostriatal sistem ve lokomotor aktivite

SSS 'ndeki DA 'in % 75 'ini içeren bu yolak, lokomotor aktivitenin başlatılması, sürdürülmesi ve eşgüdümü ile ilgilidir(17). Bu yolağın dejenerasyonu ile striatal DA düzeyinin azalması Parkinson hastalığına neden olur(5). Deneysel olarak 6-OHDA verilerek bu yolağın dejenere olması sonucu, hasar oranı % 80 ise lokomotor aktivite azalmakta, hasar oranı % 95 'in üzerinde ise afazi, adipal ve kilo kaybı görülmektedir(6). Nigrostriatal yolağın sonlandığı striatum özellikle stereotipik hareketlerle ilgilidir ve striatuma lokal olarak verilen amfetamin lokomotor aktiviteyi değil streereotipik hareketleri artırır (82 , 83). Striatuma lokal olarak verilen D2 agonistleri rotasyonel davranışları artırmaktadır(84). Nigrostriatal yolağın başlangıcı

olan SNc, ödüllendirme ile ilgili olan veya hareketi başlatacak yeni stimuluslara yanıt verir. Küçük amplitüdlü hareketler ise SNc ' de modüasyona neden olmaz(74).

Mezolimjik sistem ve lokomotor aktivite

Mikroenjeksiyon yöntemi ile yapılan çalışmalar, dopaminerjik sistemin hedef bölgelerinden olan limbik sistemin lokomotor aktivite ile ilgili olduğunu göstermektedir(82 , 83). Nukleus akumbense lokal olarak verilen D1 agonisti SKF 83390 lokomotor aktiviteyi artırır, D1 antagonisti olan SCH 23390 ise lokomotor aktivitedeki bu artışı önlemektedir(10). Psikostimülanlar lokomotor aktiviteyi , mezolimjik sistem aracılığı ile artırılır(82). Mezolimjik sistemdeki aktiviteyi motor davranış şekline dönüştürmede n.akumbens ile ventral pallidum arasındaki GABA ' erjik yolağın önemli rolü vardır(65 , 85).

Substantia nigranın pars retikulata (SNr) bölümü ve lokomotor aktivite

SNr ' nın fonsiyonel özellikleri , GPI ile benzerlik göstermektedir ve bunlar dopaminin bazı etkilerine aracılık etmektedir(86). SNr ' ye lokal olarak verilen D1 reseptör agonistleri (SKF 83390), rotasyonel davranışların artmasına neden olmaktadır(84).

E- DENEY HAYVANLARINDA MOTOR DAVRANIŞLARIN ÖLÇÜLMESİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Deney hayvanlarında ilaçların davranışlar üzerine etkisini araştırmak amacıyla çeşitli deneysel modeller tanımlanmıştır. Bu modeller santral sinir sistemi (SSS) ile ilgili, insanlarda tanımlanan fizyolojik veya patolojik tabloların benzerleri veya eşdeğerleridir. SSS ile ilgili diğer davranış çalışmalarında olduğu gibi motor davranış çalışmalarının da standart laboratuvar koşullarında (sabit ısı, sabit nem oranı, gürültüye karşı yalıtım, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ortam) yapılması gerekmektedir. Böylece barındırma koşullarından kaynaklanan gruplar arası farklılıklar en aza indirilmiş olur. Genellikle fare veya sıçanların kullanıldığı bu çalışmalarda deney hayvanlarının yaşları ve özellikle ağırlıkları belirli sınırlar içinde tutulmaya çalışılır. Ayrıca SSS ile ilgili deneysel çalışmaların günün belirli saatlerinde yapılması da gerekmektedir.

Vucudun tamamının veya bir kısmının hareket ettirilmesi motor aktivite, buna karşılık canlının bir yerden başka bir yere hareket etmesi ise lokomotor aktivite olarak değerlendirilir. Deney hayvanlarında lokomotor aktivite ölçümleri iki farklı şekilde yapılabilir. Birinci yöntemde hayvan kendi haline bırakılarak ölçüm yapılır, buna spontan lokomotor aktivite adı verilir. İkinci yöntemde ise hayvan lokomotor aktivite için zorlanarak ölçüm yapılır, buna da zorunlu lokomotor aktivite adı verilir. Direkt gözlem yöntemi ve fotosel cihazları ile spontan lokomotor aktiviteyi ölçmek mümkündür. Zorunlu lokomotor aktiviteyi ölçmek için ise rotarod cihazı kullanılmaktadır. Deney hayvanlarındaki motor davranışları değerlendirmek amacıyla tanımlanan deneysel modeller temel prensiplerine göre 4 grupta incelenmektedir.

- 1-) Direk gözleme dayalı modeller
- 2-) Fotosel cihazları kullanılan modeller
- 3-) Döner disk modeli
- 4-) Rotarod modeli

DİREKT GÖZLEME DAYALI MODELLER

Özel bir kafes veya açık bir alanda hayvan davranışlarının izlenerek değerlendirildiği deney modellerini içerir. Bazen daha sağlıklı değerlendirme yapabilmek ve küçük ayrıntıları gözden kaçırmamak için hayvanların davranışları videokasete kaydedilip daha sonra izlenerek değerlendirme yapılır. Direkt gözlem yöntemiyle motor aktivite ile ilgili birçok parametre ölçülmektedir.

(a) Direkt gözlem ile stereotipik hareketlerin değerlendirilmesi

Stereotipik hareketler, hayvanda görülen normal motor davranışların uygun olmayan zamanlarda ve sıklıkta görülmesidir. Kısa etki süresi olan ilaçlara bağlı stereotipik hareketlerin izlenmesi ilaç etkisinin maksimum olduğu süre içinde bir kez yapılır. Etki süresi uzun olan ilaçlarda ise ilacın etkili olduğu süre içinde bazen devamlı bazende belirli aralıklarla belirli süreler içinde yapılır. Deney hayvanlarında gözlenen başlıca stereotipik veya spesifik hareketler şunlardır.

(1) Grooming (taranma) : Hayvanın kendisine çeki düzen vermek amacıyla yüzünü, gövdesini veya genital bölgesini yalamasıdır. Hayvanın ilgilendiği bölgelere göre değişik isimler (face grooming, body grooming, genital grooming) verilmektedir (8 , 87).

(2) Mouthing: Hayvanın boş zemini veya gaita parçalarını ısırma ya da yalamaya (Coprofagia) çalışmasıdır(8).

(3) Koklama: Hayvanın etrafı koklayarak araştırmasıdır.

(4) Yalama (Licking) : Zemini veya duvarları yalamasıdır.

(5) Isırma: Zemini veya zeminde bulunan herhangi bir şeyi ısırma ya da çalışmasıdır. Bazen yalama ile birlikte (Isırma / yalama şeklinde) değerlendirilir.

(6) **Rearing**: Hayvanın olduğu yerde arka ayakları üzerinde veya ön ayakları ile kafes duvarına tutunup havayı kokiayarak yukarı doğru yükselmeye çalışmasıdır (88).

(7) Geri hareket (Backward lokomotion): Hayvanın geriye doğru hareket etmesidir. Spesifik bir hareket olmakla birlikte lokomotor aktivite için de parametre olarak kullanılmaktadır.

(8) Köşelere gitme davranışı (Korner time): Hayvanın kafesin köşelerine gitme sıklığı veya köşelerede kalma süresi olarak değerlendirilir.

(9) Pivoting: Hayvanın olduğu yerde bir eksen etrafında dönmesidir.

(10) Katalepsi: Arka ayakları zeminde olan sıçanların yerden belirli bir yükseklikteki (7cm) çubuğa ön ayakları ile tutunarak, belirli bir süre (maksimum 45 saniye) bırakıldığı gibi kalması olarak değerlendirilir (89).

(11) Esneme(Yawning)

(12) Kemirme (Gnaving)

Gözlemlenen stereotipik hareketler skorlama yöntemi ile veya görülme yüzdesi saptanarak değerlendirilir

Stereotipik hareketlerin skorlanması:

Gözlemlenen herhangi bir hareketin skorlanması: İlaç verildikten sonra herhangi bir stereotipik hareket belirli bir süre içinde devamlı veya belirli aralıklarla izlenir ve 0-3 arası puanlar verilerek skorlanır.

- 0 puan.....Stereotipik hareket yok.
- 1 puan.....Ara sıra var.
- 2 puan.....Biraz daha sık.
- 3 puan.....Sürekli var.

Eğer birden fazla stereotipik hareket izlenmiş ise bunların değerlendirilmesi daha farklı bir şekilde yapılır. Apomorfine bağlı stereotipik hareketlerin skorlanması aşağıdaki gibi yapılmaktadır(9).

- 0 puan.....Stereotipik hareket yok
- 1 puan.....Etrafı araştırma arasına havayı kıklama
- 2 puan.....Sürekli etrafı araştırma
- 3 puan.....Sürekli havayı kıklama , arasına ısırma
- 4 puan.....Sürekli yalama, ısırma ve kemirme

Stereotipik hareketlerin görülme yüzdesi şeklinde değerlendirilmesi: İlaç verildikten sonra belirli bir süre boyunca herhangi bir hareketin görülüp görülmediğine bakılır. Daha sonra iki farklı gruptaki (kontrol ve deney grupları) görülme yüzdesi karşılaştırılır.

(b) Direkt gözlem ile lokomotor aktivitenin değerlendirilmesi:

Direkt gözlem yaparak lokomotor aktivitenin ölçülüp değerlendirilmesi açık alan (open field) olarak tanımlanan model veya özel kafesler kullanılarak yapılabilir. Açık alan; yerden yüksekliği 60 cm, duvarlardan uzaklığı 70 cm olup eni ve boyu 160 cm olan düz bir zeminden oluşmaktadır. Bu zemin 20 X 20 cm ' lik küçük alanlara ayrılmıştır. Belirli bir süre için bu zemin üzerine bırakılan hayvanın hareketleri izlenerek veya videokasete kaydedilerek, bu süre içinde bir kareden diğer kareye gitme sayısı saptanır. Daha sonra bunlar beş dakikada katedilen mesafe (ziyaret edilen kare sayısı) şeklindeki verilere dönüştürülüp spontan lokomotor aktivitenin göstergesi olarak kabul edilir(2). Ayrıca bunlara ilave olarak hayvanda görülen diğer spesifik hareketlerde bu arada değerlendirilebilir.

Ambulatuvar aktivite kafesleri: Dikdörtgen şeklindeki (20 cm x 30 cm x 13 cm) pleksiglas kafeslerin tabanı 6 eşit parçaya bölünür. İlaç etkisinin maksimum olduğu belirli bir süre (5 dk) içinde kafes içine bırakılan hayvanın bir kareden diğer kareye gitme sayısı ölçülür. Ambulatuvar aktivite olarak adlandırılan bu davranış, ambulometre cihazı ile otomatik olarak da ölçülebilmektedir. Gezilen toplam mesafeyi gösteren ambulatuvar aktivite, horizontal lokomotor aktivitenin göstergesi olarak da değerlendirilebilir. Direkt gözlem yöntemi ile hayvanın gezdiği mesafe olan ileri hareket (forward progression) de ölçülmektedir(8).

FOTOSEL CİHAZLARI İLE YAPILAN MOTOR AKTİVİTE ÖLÇÜMLERİ

Fotosel cihazları, içinden değişik doğrultularda ve değişik sıklıklarda fotosel ışınları geçirilen dikdörtgen şeklindeki kafeslerden oluşan bir sistemdir. Genellikle tabana yakın olacak şekilde 8 adet iki yan duvar arasında, 8 adet ön ve arka duvarlar arasında ve tabandan (8 cm) yüksekte 8 adet ışın bulunmaktadır(65). Kafes içinde bulunan hayvanın hareketlerine bağlı olarak kafes içinden geçen bu ışınlarda oluşan kesikliklerin otomatik olarak kaydedilmesi esasına dayanmaktadır. Kafes içinden geçirilen ışınların sıklığına veya tabandan olan yüksekliklerine bağlı olarak motor aktivite ile ilgili çok değişik parametre (vertikal lokomotor aktivite, horizontal lokomotor

aktivite, rearing) ölçülebilir. Bu yöntemin en önemli sakıncası sabit olarak bir yerde duran hayvanın baş kuyruk vs. ile ışıklarda oluşturduğu kesikliklerin lokomotor aktivite olarak kaydedilmesidir(80).

Horizontal lokomotor aktivite (HMA): Tabana yakın olan ışıklardaki kesikliklerle ölçülür. Hayvanın ileri doğru olan hareketlerinin göstergesidir. Lateral lokomotor aktivite veya vertikal lokomotor aktivite (VMA) ise hayvanın yanlara doğru olan hareketlerinin göstergesidir. Horizontal ve vertikal lokomotor aktiviteler tabana yakın seyreden ışıklar yardımı ile ölçülür. Fotosel cihazları ile tabandan uzakta seyreden ışıklarda görülen kesiklikler yardımı ile rearing ölçülebilmektedir. Ayrıca köşelerden geçen ışıklarda görülen kesiklikler yardımıyla köşelere gitme sıklığı ve köşelerde kalma süresi (kornertime) ölçülmektedir.

DÖNER DİSK YÖNTEMİ

İçinde bulunan hayvan yürüdüğü veya koştuğu zaman kendiliğinden dönen bir diskten oluşur ve diskin dönüşü motor aktivite olarak kaydedilir. Hayvan yürümedikçe veya koşmadıkça disk hareket etmeyeceği için bu yöntemle eşgüdümlü motor aktiviteyi de ölçmek mümkündür.

ROTAROD YÖNTEMİ

Bu cihazlarda ölçülen zorunlu motor aktiviteye motor eşgüdüm, rotarod performansı veya motor koordinasyon gibi isimler verilmektedir.

Rotarod cihazı değişik çap (3-9 cm) ' larda, belirli hız (0-30 devir / dakika) ' larda dönen bir çubuktan oluşmaktadır. Rotarod cihazında iki farklı hız kavramı vardır. Birincisi yüzey hızı olup, çubuk üzerindeki belirli bir noktanın hareket hızını gösterir ve cm/dk şeklinde ifade edilir. İkinci ve en fazla kullanılan ise çubuğun bir dakikâ içinde yaptığı tam deviri (*revolutions per minute*) ifade eder ve rpm şeklinde gösterilir. Bu cihazlarda aynı anda *birden fazla* hayvanla çalışabilmek için çubuk bölümlere ayrılır, böylece hayvanların birbirlerini görmeleri engellenmiş olur. Genellikle 4 bölüme ayrılır ve aynı anda 4 hayvanla çalışılır. Bu temel sisteme daha sonra birçok özellikler kazandırılmıştır. Çubuk üzerinden düşen hayvanları cezalandırması için çubuğun altına iletken bir ızgara yerleştirilmiş olanları da vardır.

Deneklerin çubuk üzerinde kalış süreleri otomatik olarak ölçülebilir. Çubuğun hızı sabit olabileceği gibi bazı cihazlarda hız, belirli bir ivme ile (5 sn içinde 0 rpm den 30 rpm ye) artmaktadır(90). Rotarod performansı, hayvanın cihaz üzerinde kalış süresi saniye olarak ölçülür. Değerlendirme işlemleri bazen bu sürelerin karşılaştırılması ile yapılır. Bazende bu sürelerdeki değişimin yüzdeleri karşılaştırılır. Rotarod performans ölçümleri genellikle hayvanlar cihaza alıştırarak (eğitilerek) yapılır, çok sayıda deneyin yapılması gerektiğinde (tarama testleri) ise eğitim yaptırılmadan da çalışılmaktadır.

Rotarod cihazı ile iki türlü ölçüm yapılmaktadır.

(a) Rotarod performans ölçümü. Bunun için çubuğun sabit hızda (ivmesiz) dönmesi sağlanır ve hayvanın cihaz üzerinde kalış süreleri saniye (sn) olarak ölçülür.

(b) Akselere rotarod ölçümü: Burada ise cihazın hızı sabit değildir, belirli bir ivme ile artmaktadır ve belirli bir süre içinde maksimuma çıkmaktadır. Akselere rotarod ile yapılan ölçümler kısa sürdüğü için sonuçların daha sağlıklı olduğu kabul edilmektedir. Hızın sabit kaldığı rotarod performansı ölçümü uzun sürdüğü için yorgunluk ve açlık faktörü de etkili olmaktadır. Bu nedenle rotarod performans ölçümleri için keyfi üst sınırlar (1-5 dakika) getirilir. Bu da verilerin sürekli olmayan bir dağılım özelliği kazanmasına neden olur ve parametrik testlerin uygulanmasını olanaksız hale getirir(91).

Rotarod cihazı genellikle fare veya sıçanlarda motor eşgüdümü ölçmek amacıyla kullanılmaktadır(92). Rotarod yöntemi, kas güçsüzlüğünü (93), sedatif / ataksik etkiyi (94) değerlendirmek amacıyla da kullanılmaktadır. Ayrıca epilepsi nöbetlerindeki motor ataksiyi değerlendirmek içinde kullanılmaktadır(95). Bazı ilaçların mevcut etkilerinin spesifik bir etki olup olmadığı rotarod yöntemi ile değerlendirilir. Eğer ilacın etkisi motor aktivite ile ifade ediliyorsa (kuşuğunu veya pençesini çekmesi gibi), böyle durumlarda hayvanın beklenen reaksiyonu verememesi ilacın spesifik bir etkisinin mi yoksa motor eşgüdüm bozukluğuna mı bağlı olduğunu öğrenmek için, rotarod performans ölçümünden faydalanılmaktadır.

III- GEREÇ VE YÖNTEMLER

A- GEREÇLER

a) Deney hayvanları

Deneylerde, Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi cerrahi araştırma merkezinden sağlanan 120-200 gram ağırlıklarında her iki cinsten 304 adet sıçan kullanıldı.

b) Kullanılan maddeler

1-Apomorfin: D1/D2 reseptör agonisti.

2-Flufenazin: D1 / D2 reseptör antagonisti.

3-SKF 81297: D1 reseptör agonisti

4-Bromokriptin: D2 reseptör agonisti.

5-Spiperon: D2 reseptör antagonisti.

6-Sulprid: D2 reseptör antagonisti.

7- α -metil-p-tirozin.

8-Glasial asetik asit.

9-Tartarik asit

c) Kullanılan aletler

Rotarod cihazı (Aymes): Minimum hızı 6 rpm, maksimum hızı 20 rpm, sabit hızda çalışan (ivmesiz) , 9 cm çapında ve aynı anda 4 deneğin rotarod performansını ölçebilecek nitelikte.

B- YÖNTEMLER

a) Rotarod performansının ölçülmesi

Deneyler, hergün saat 8.00 ile 15.00 arasında yapıldı. Deney hayvanları, ölçümden 24 saat önce, deney ortamına alıştırmak ve eğitim amacıyla laboratuara alındı. Sıçanlar dörtlü gruplar halinde barındırıldı, su ve yem kısıtlaması yapılmadı.

Her gün dört deney hayvanı ile çalışıldı. Sıçanların rotarod performans değerleri olarak, sabit bir hızda dönmekte olan rotarod cihazı üzerinde düşmeden kaldıkları süre (saniye) ölçüldü.

Rotarod performans ölçümlerine sıçanların eğitimi ile başlandı. Eğitimin ilk aşamasında hayvanların çalışmayan rotarod cihazında düşmeden durmaları (tünemeleri) sağlandı. Daha sonra en düşük hız olan 6 rpm ' den başlayarak çalışan cihazda eğitildiler. 8 rpm hızda çalışan rotarod cihazında en az 3 dakika düşmeden kalan sıçanlar eğitilmiş kabul edildiler.

Eğitilmiş sıçanlar arasından, rotarod performans ölçümü için uygun olanlarının seçimi ölçümlerin yapılacağı günün sabahı yapıldı. Seçme işleminin amacı, 15 dakika aralarla belirli bir hızda yapılan en az üç rotarod performans ölçümünün üçünde de 30-90 saniye arasında cihaz üzerinde kalan sıçanları belirlemektir. Bu amaçla, önce 8 rpm de 15 dakika aralarla sıçanların rotarod performansları ölçüldü. Ard arda yapılan üç ölçümün ortalaması 90 sn ' nin üzerinde olduğunda, daha yüksek bir hızda ölçümlere devam edildi. En yüksek hız olan 20 rpm ' ye çıkıldığında üç ölçümün ortalaması 90 saniyenin üzerine olan sıçanlar deneyden çıkarıldılar. Herhangi bir sıçan ile yapılan seçme işleminin, 120 dakika içinde (toplam 8 ölçüm ile) tamamlanması sağlandı. İlaç verilmek üzere ayrılan sıçanlar ile yapılan son üç ölçümün ortalaması ilaç öncesi rotarod performans değeri olarak kabul edildi.

Bütün gruplarda rotarod performans ölçümleri 300 saniye ile sınırlandırıldı, bu sürenin sonunda ölçüme son verildi.

b-)Deney gruplarının oluşturulması

1-) Apomorfinin rotarod performansı üzerine etkilerinin incelenmesi:

Her birinde 8 adet sıçan bulunan 5 grup oluşturuldu. Birinci gruba (kontrol) 1 ml/kg hacminde serum fizyolojik (SF) cilt altından verildi. Diğer dört gruba ise sırası ile 0.125, 0.25, 0.5 ve 1 mg/kg apomorfini (sc.) verildi. Rotarod performans ölçümleri apomorfine enjeksiyonundan 15, 30, 45 ve 60 dakika sonra olmak üzere 4 kez yapıldı.

2-) D2 dopamin reseptör antagonistlerinin rotarod performansı üzerine etkilerinin incelenmesi

Seçici D2 dopamin reseptör antagonistleri olan sulprid ve spiperonun rotarod performansı üzerine etkilerini incelemek için, 8 ' er sıçandan oluşan üç grup oluşturuldu. Birinci gruba SF, ikinci gruba sulprid (50 mg/kg), üçüncü gruba spiperon (40 ug/kg) verildi. Rotarod performans ölçümleri, enjeksiyondan 60 dakika sonra başlamak üzere 15 dakika aralarla 4 kez yapıldı.

3-) Dopamin antagonistlerinin apomorfine ile oluşan rotarod performans artışı üzerine etkilerinin incelenmesi:

(a) Sulpridin etkilerini incelemek amacıyla üç grup oluşturuldu. Birinci gruba (kontrol) serum fizyolojik, ikinci gruba apomorfine (0.5 mg/kg, sc) üçüncü gruba ise önce sulprid (50 mg/kg) 60 dakika sonra apomorfine (0.5 mg/kg, sc.) verildi. Rotarod performans ölçümleri apomorfine enjeksiyonundan sonra 15., 30., 45., 60. dakikalarda yapıldı

(b) Spiperonun etkisini incelemek için beş grup oluşturuldu. Birinci gruba (kontrol) serum fizyolojik verildi. İkinci gruba apomorfine (0.5 mg/kg), üçüncü, dördüncü ve beşinci gruplara önce sırasıyla 10, 20 ve 40 ug/kg spiperon, 60 dakika sonra ise apomorfine (0.5 mg/kg) verildi.

4-Apomorfine bağlı rotarod performans artışı üzerine flufenazinin etkilerinin incelenmesi.

Flufenazinin etkilerini incelemek için sekiz grup oluşturuldu. Birinci gruba (kontrol) serum fizyolojik, ikinci, üçüncü ve dördüncü gruplara sırasıyla 0.5, 1 ve 1.5 mg/kg apomorfine verildi. Beşinci gruba 0.125 mg/kg flufenazin verildi. Altıncı, yedinci ve sekizinci gruplara önce flufenazin (0.125 mg/kg), 60 dakika sonra sırasıyla 0.5, 1 ve 1.5 mg/kg apomorfine verildi. Rotarod performans ölçümleri apomorfine enjeksiyonundan 15, 30, 45 ve 60 dakika sonra olmak üzere 4 kez yapıldı. Sadece flufenazin verilen grup ve kontrol grubunun ölçümleri enjeksiyondan 1 saat sonra başlamak üzere 15 dakika ara ile 4 kez yapıldı.

5-) SKF 81297 ' nin rotarod performansı üzerine etkilerinin incelenmesi.

Oluşturulan gruplardan ilkinde SF, ikincisine SKF 81297 (10 mg/kg), üçüncüsüne önce flufenazin (0.125 mg/kg) 60 dakika sonra SKF 81297 (10 mg/kg) verildi. Rotarod performans ölçümleri SKF 81297 enjeksiyonundan 30, 60, 90 ve 120 dakika sonra olmak üzere 4 kez yapıldı.

6-) Bromokriptinin rotarod performansı üzerine etkilerinin incelenmesi.

Bu amaçla beş grup oluşturuldu. Birinci gruba (kontrol) 1ml/kg serum fizyolojik intraperitoneal olarak verildi. İkinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci gruplara sırasıyla 5, 10, 20 ve 30 mg/kg bromokriptin intraperitoneal olarak verildi. Rotarod performans ölçümleri bromokriptin enjeksiyonundan 1/2, 1, 2, 4 ve 6 saat sonra olmak üzere 5 kez yapıldı.

7-)Bromokriptine bağlı rotarod performans artışı üzerine sulpridin etkilerinin incelenmesi.

Dört grup oluşturuldu. Birinci gruba SF, ikinci gruba 10 mg/kg bromokriptin, üçüncü gruba 50 mg/kg sulprid, dördüncü gruba önce sulprid (50 mg/kg) 60 dakika sonra bromokriptin (10 mg/kg) verildi. Rotarod performans ölçümleri bromokriptin enjeksiyonundan 60 ve 120 dakika sonra olmak üzere iki kez yapıldı.

8-) α -metil -p-tirozin verilen sıçanlarda bromokriptinin rotarod performansı üzerine etkilerinin incelenmesi.

Sırasıyla SF, bromokriptin (10 mg/kg) , α -metil-p-tirozin (100 mg/kg) ve α -metil-p-tirozin + Bromokriptin verilen 4 grup oluşturuldu. 4. grupta α -metil-p-tirozin bromokriptinden 30 dakika önce verildi. tüm gruplarda ölçümler bromokriptin verilmişinden 60 ve 120 dakika sonra olmak üzere iki kez yapıldı.

c-) İlaçların hazırlanması ve uygulanması:

Apomorfin, SKF 81297, sulprid, α -metil-p-tirozin ve flufenazin distile suda çözüldü. Spiperon, içine birkaç damla glacial asetik asit damlatılan distile suda, bromokriptin ise önce eşit miktarda tartılan tartarik asit ile birlikte birkaç damla alkol ile çözüldü. Daha sonra distile su ile istenilen hacime tamamlandı. Apomorfin ve

sulprid subkutan yolla, diğer ilaçlar ise ise intraperitoneal yolla enjekte edildi. Bütün enjeksiyonlar 1ml/kg hacminde uygulandı.

d-)İstatistiksel değerlendirme

Rotarod performans ölçümleri 300 saniyeden sonra devam edilmedi. Her grup için ölçülen rotarod performans değerleri ortalama \pm standart hata şeklindeki verilere dönüştürüldü. Aynı gruba ait değişik zamanlarda yapılan ölçümlerin karşılaştırılması Wilcoxon testi ile, gruplar arası karşılaştırmalar ise Man-Whitney U testi lie yapıldı. Bütün istatistiksel değerlendirmelerde anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ düzeyi esas alındı.

IV - BULGULAR

A- Apomorfinin rotarod performansı üzerine etkileri

Sıçanlara ciltaltından 0.125, 0.25 , 0.5 ve 1 mg / kg dozlarında verilen apomorfin, rotarod performansını doza bağlı bir şekilde etkilediği görüldü (şekil 4 ve tablo 3). Kontrol grubunda, serum fizyolojik (SF) enjeksiyonundan önce 56.87 ± 4.37 sn olarak ölçülen rotarod performansında, enjeksiyondan 15, 30, 45 ve 60 dakika sonra yapılan ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

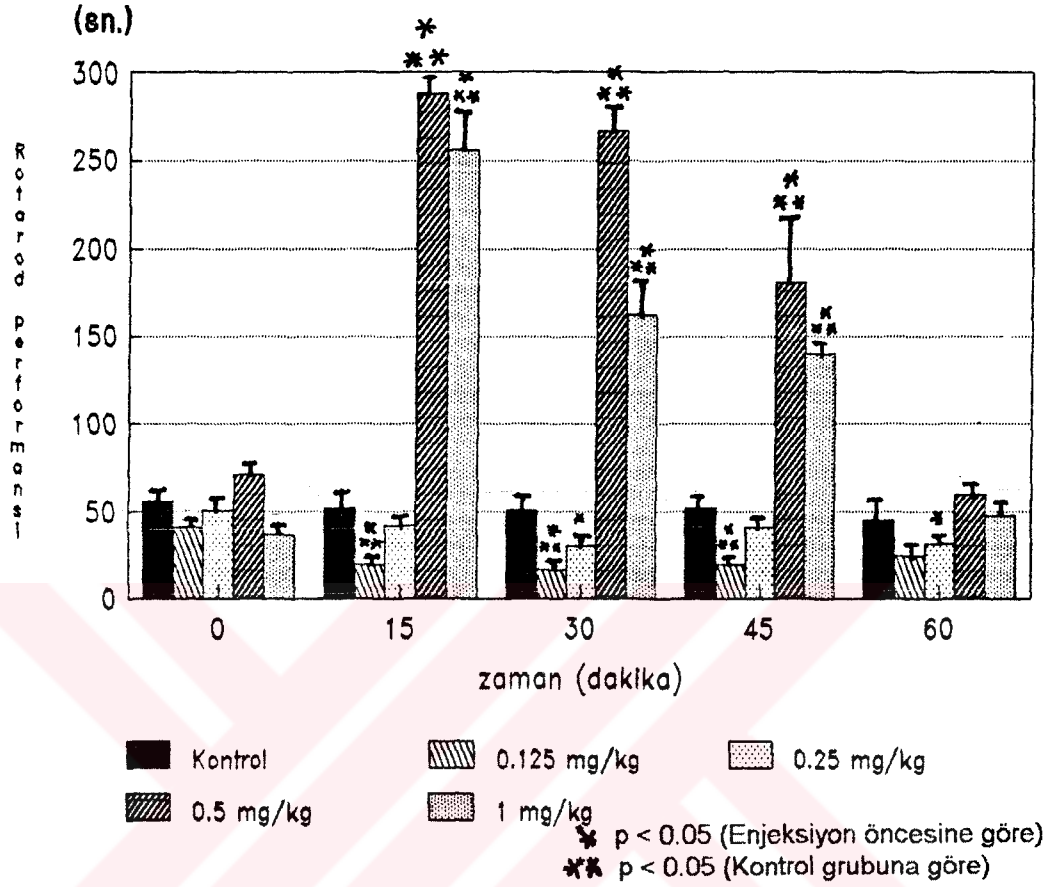
Tablo 3. Apomorfinin rotarod performansına etkileri.

Zaman (dak.)	Rotarod performansı (Saniye)				
	0	15'	30'	45'	60'
Kontrol (SF) (n=8)	56.87±4.37	52.75±9.55	51.53±7.53	52.42±4.55	45.12±10.27
Apomorfin 0.125 mg/kg (n=8)	41.27±2.13	20.75±1.57 **	17.75±1.37 **	20.37±1.14 **	25.75±4.57
Apomorfin 0.25 mg/kg (n=8)	51.23±4.47	42.12±4.43	30.12±2.13 *	41.37±6.42	32.12±2.92
Apomorfin 0.5 mg/kg (n=8)	71.23±6.33	288.12±7.43 **	267.25±11.91 **	181.62±32.48 **	60.37±8.07
Apomorfin 1 mg/kg (n=8)	37.25±1.80	256.25±20.61 **	163.62±19.95 **	140.5±9.84 **	48.37±7.54

* p < 0.05 (Enjeksiyon öncesine göre)

** p < 0.05 (Kontrol grubuna göre)

Çalışmada kullandığımız en düşük doz olan 0.125 mg/kg apomorfin verilen grupta, enjeksiyondan önce 39.25±2.13 sn olan rotarod performansının, enjeksiyondan 15, 30 ve 45 dakika sonra enjeksiyon öncesi ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı saptandı (p<0.05). 60 dakika sonra da rotarod performansının azaldığı, fakat bunun istatistiksel açıdan önemli olmadığı saptandı.



Şekil 4. Apomorfinin rotarod performansı üzerine etkileri.

0.25 mg/kg apomorfine verilen grupta enjeksiyondan önce 51.00 ± 4.47 sn olan rotarod performansı, enjeksiyondan 15, 30, 45 ve 60 dakika sonra yapılan ölçümlerde azaldı. Enjeksiyon öncesi değer ile karşılaştırıldığında 30. ve 60. dakikalarda görülen azalmaların (30.12 ± 2.13 ve 32.10 ± 2.92 sn) istatistiksel olarak anlamlı olduğu, 15. ve 45 dakikalarda görülen azalmaların ise anlamlı olmadığı görüldü ($p < 0.05$). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise iki grubun değerleri arasında istatistiksel olarak fark olmadığı görüldü.

0.5 mg/kg apomorfine verilen grupta enjeksiyondan 15, 30 ve 45 dakika sonra ölçülen rotarod performans değerleri, ilaç öncesi değere (71 ± 6.33 sn) ve

kontrol grubu değerlerine göre anlamlı olarak arttı($p<0.05$). Enjeksiyondan 60 dakika sonra ise rotarod performansı 60.37 ± 8.07 sn olarak ölçüldü. Bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.

Çalışmada kullanılan en yüksek doz olan 1 mg/kg apomorfın, bir önceki doz (0.5 mg/kg) da olduğu gibi enjeksiyon sonrası 15., 30. ve 45. dakikalarda rotarod performansını artırdı. Bu artışların ilaç öncesi ve kontrol grubuna göre anlamlı olduğu görüldü ($p<0.05$). 60. dakikada ise rotarod performansında istatistiksel olarak önemi olmayan bir artış gözlemlendi.

B- D2 Dopamin reseptör antagonistleri (spiperon ve sulprid) nin rotarod performansı üzerine etkileri:

Şekil 5 ve tablo 4 ' de tek başına verilen D2 dopamin reseptör antagonistlerinin sıçanlardaki rotarod performansı üzerine etkileri görülmektedir.

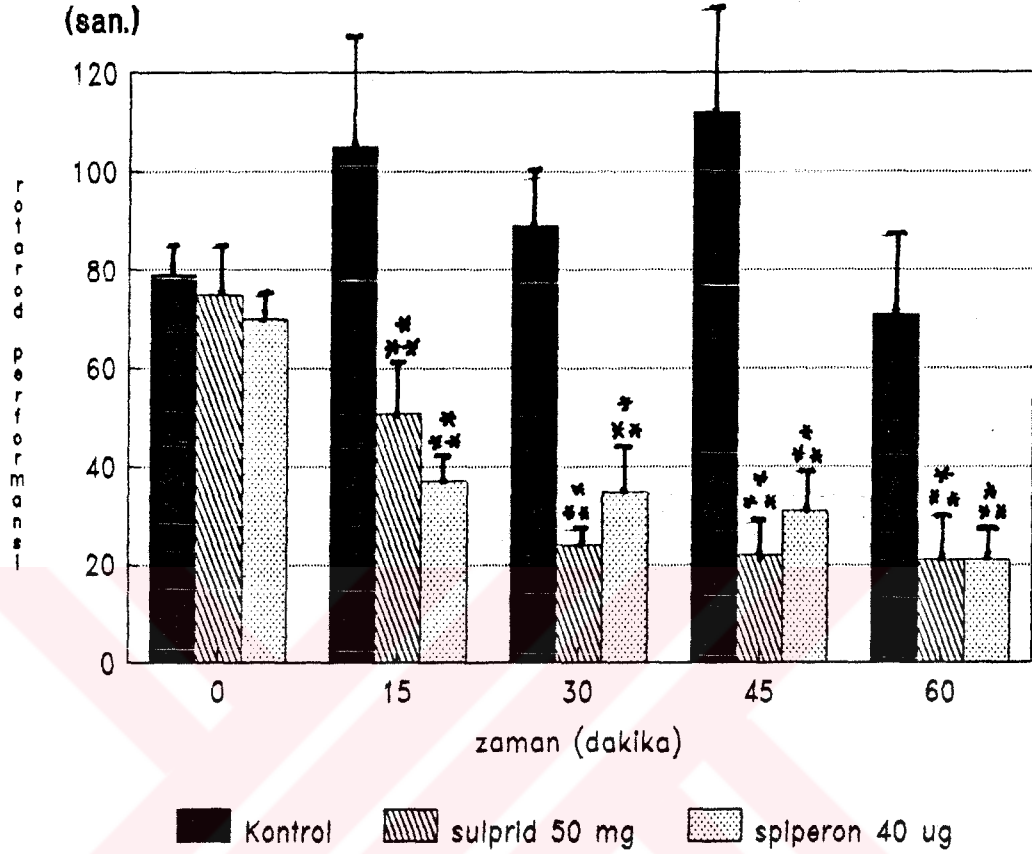
Kontrol grubunda enjeksiyon öncesi rotarod performans değeri (54.25 ± 6.71) ile enjeksiyon sonrasına ait değerler arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p<0.05$).

Sulprid (50 mg/kg) verilen grupta enjeksiyondan önce 73.0 ± 9.23 sn olarak ölçülen rotarod performansı enjeksiyondan 75 , 90 , 105 ve 120 dakika sonra yapılan ölçümlerde anlamlı bir şekilde azaldı($p<0.05$).

Tablo 4. D2 dopamin reseptör antagonistlerinin rotarod performansına etkileri.

Rotarod performansı (Saniye)					
Zaman (dak.)	0'	75'	90'	105'	120'
Kontrol (n=8)	79.3 ± 4.57	105.37 ± 21.96	89.97 ± 10.01	112.52 ± 20.65	71.775 ± 14.23
Sulprid (50 mg/kg) (n=8)	75.05 ± 9.23	51.37 ± 9.49 **	24.12 ± 4.55 **	22.25 ± 7.44 **	21.25 ± 7.44 **
Spiperon (40 ug/kg) (n=8)	70.77 ± 5.08	37.12 ± 5.53 **	35.03 ± 9.32 **	31.12 ± 8.87 **	21.05 ± 6.27 **

* $p < 0.05$ (Enjeksiyon öncesine göre)
** $p < 0.05$ (Kontrol grubuna göre)

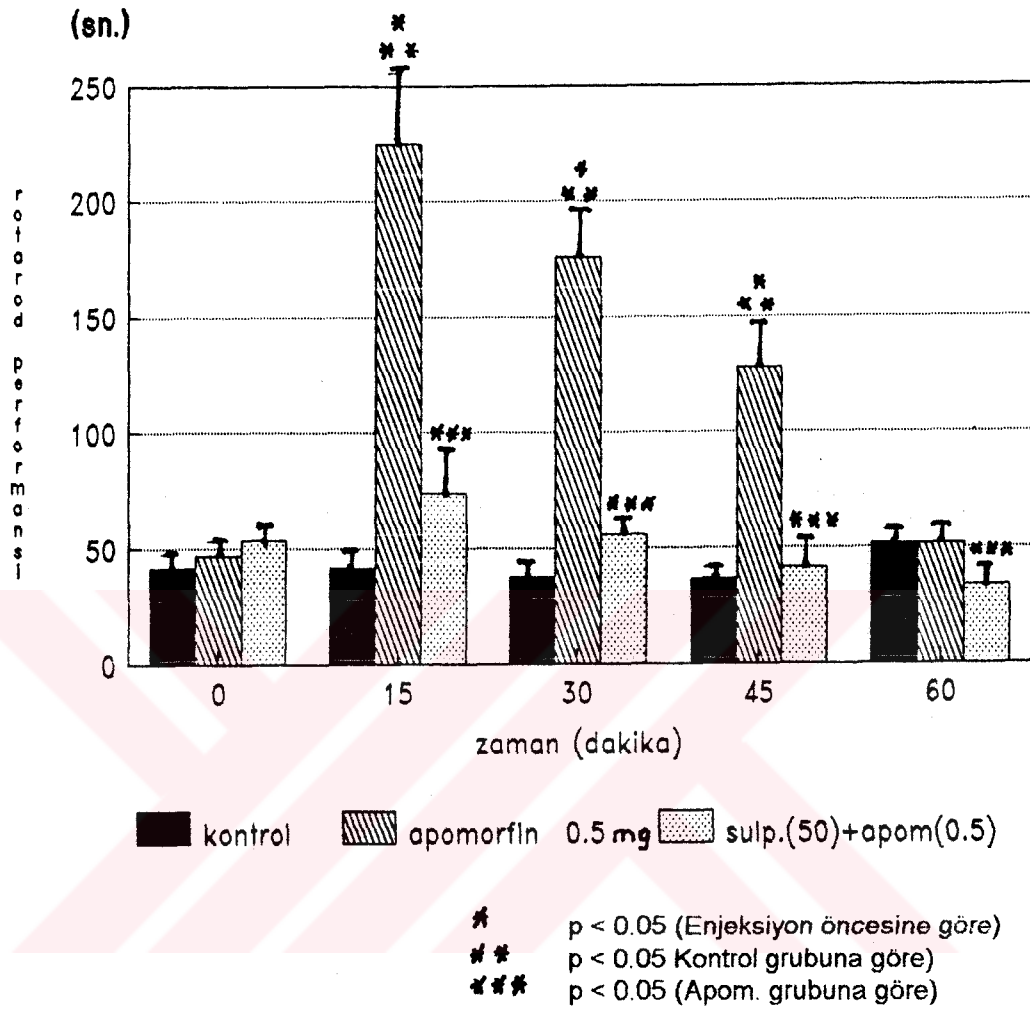


* p < 0.05 (Enjeksiyon öncesine göre)
 ** p < 0.05 (Kontrol grubuna göre)

Şekil 5. Dopamin D2 reseptör antagonistlerinin rotarod performansı üzerine etkileri

Bu azalmaların hem ilaç öncesi değerleri, hem de kontrol grubu değerlerine göre anlamlı olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$).

Spiperon (40 ug/kg) verildikten 75, 90, 105 ve 120 dakika sonra ölçülen rotarod performans değerlerinin hem kontrol grubu değerlerinden, hemde spiperon öncesi değerden anlamlı olarak düşük olduğu saptandı ($p < 0.05$).

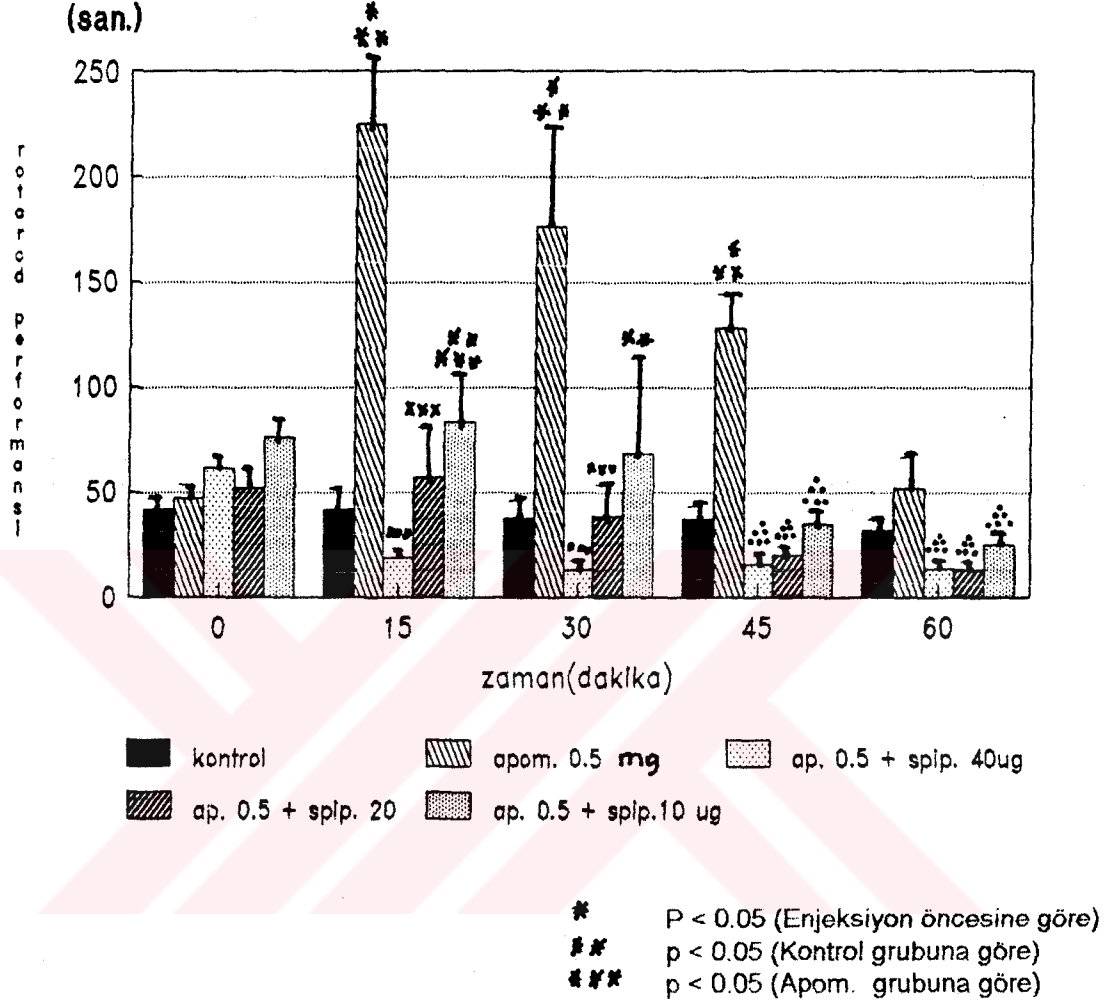


Şekil 6. Apomorfine bağlı rotarod performans artışı üzerine sulpridin etkileri.

C- Apomorfine bağlı rotarod performans artışı üzerine D2 dopamin reseptör antagonistlerinin etkileri

1-) Sulpridin etkileri: Kontrol grubunda enjeksiyon öncesi rotarod performans değeri (42.37 ± 2.18)'nin enjeksiyondan sonraki ölçümlerde değişmediği görüldü.

0.5 mg/kg apomorfine verilen grupta, enjeksiyondan önce 47.37 ± 5.33 saniye olan rotarod performans değeri, enjeksiyondan 15, 30 ve 45 dakika sonra, hem enjeksiyon öncesi hemde kontrol grubu değerlerine göre anlamlı olarak arttı ($p < 0.05$). 60. dakikada ise anlamlı bir değişiklik olmadı.



Şekil 7. Apomorfine bağlı rotarod performansı üzerine spiperonun etkileri.

Önce 50 mg/kg sulprid, 60 dk. sonra 0.5 mg/kg apomorfın verilen grupta, apomorfın verildikten sonra ölçülen rotarod performans değerlerinde, hem ilaç öncesi değere, hem de kontrol grubu değerlerine göre anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($p < 0.05$). Bu grupta ilaçtan 15, 30, ve 45 dakika sonra ölçülen rotarod performans değerlerinin, 0.5 mg/kg apomorfın verilen grubun değerlerine göre anlamlı olarak azaldığı görüldü ($p < 0.05$).

2-) Spiperonun etkileri: 40 ug/kg spiperon + 0.5 mg/kg apomorfın verilen grupta enjeksiyonundan 15, 30, 45 ve 60 dakika sonra ölçülen rotarod performans

Tablo 5. D2 dopamin reseptör antagonistleri (sulprid ve spiperon) nin apomorfinin oluşturduğu rotarod performansı artışı üzerine etkileri

Zaman (dak.)	Rotarod performansı (saniye)				
	0'	15'	30'	45'	60'
Kontrol (SF) (n=8)	42.37±2.18	42.62±5.83	38.54±5.51	37.62±5.49	32.12±1.95
Apom. 0.5 mg/kg (n=8)	47.37±5.33	225.32±26.74 ^{***}	176.34±19.53 ^{**}	128.37±20.28 ^{**}	52.12±7.96
Sulprid 50 mg/kg + Apom. 0.5 mg/kg (n=8)	54.25±6.71	74.5±17.51 ^{***}	56.12±7.67 ^{***}	42.37±5.72 ^{**}	34±9.42 ^{***}
Spiperon 40ug/kg + Apom. 0.5 mg/kg (n=8)	61.75±2.96	19.09±1.73 ^{***}	13.87±1.89 ^{***}	16.15±0.46 ^{***}	14.25±1.22 ^{***}
Spiperon 20 ug/kg + Apom. 0.5 mg/kg (n=8)	52.12±5.65	57.25±13.96 ^{***}	39.12±7.69 ^{***}	20.37±3.65 ^{***}	13.54±0.65 ^{***}
Spiperon 10 ug/kg + Apom. 0.5mg/kg (n=8)	76.12±4.31	83.87±19.33 ^{***}	68.13±20.67 ^{***}	35.25±6.44 ^{***}	25.32±2.72 ^{***}

* p < 0.05 (Enjeksiyon öncesine göre)
 ** p < 0.05 (Kontrol grubuna göre)
 *** p < 0.05 (Apom. grubuna göre)

değerlerinin, hem ilaç öncesi değere, hem de kontrol ve apomorfin grubunun ilaç sonrası değerlerinden anlamlı olarak düşük olduğu saptandı (p<0.05).

20 ugr/kg spiperon + 0.5 mg/kg apomorfın verilen grubun enjeksiyon sonrası rotarod performans değerlerinde 15. ve 30. dakikada enjeksiyon öncesine göre anlamlı bir değişiklik görülmezken, 45. ve 60. dakikalarda anlamlı azalmalar saptandı (p<0.05). Bu grubun 45. ve 60. dk. değerlerinin hem kontrol grubuna, hem de apomorfın verilen gruba göre, 15. ve 30. dk. değerlerinin ise sadece apomorfın verilen gruba göre anlamlı olarak düşük olduğu saptandı (p<0.05).

10 ug/kg spiperon + 0.5 mg/kg apomorfın verilen grubun rotarod performans değerlerinde 15. ve 30. dakikalarda ilaç öncesine göre herhangi bir değişiklik olmadığı, 45. ve 60. dakikalarda ise ilaç öncesine göre anlamlı olarak azaldığı saptandı($p<0.05$). Bu grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, 30. ve 45. dakikalarda herhangi bir fark görülmezken, 15. dakikadaki artma ile 60. dakikadaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu($p<0.5$). Bu grubun 15., 30., 45. ve 60. dakika rotarod performans değerlerinin, apomorfın grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu saptandı ($p<0.05$).

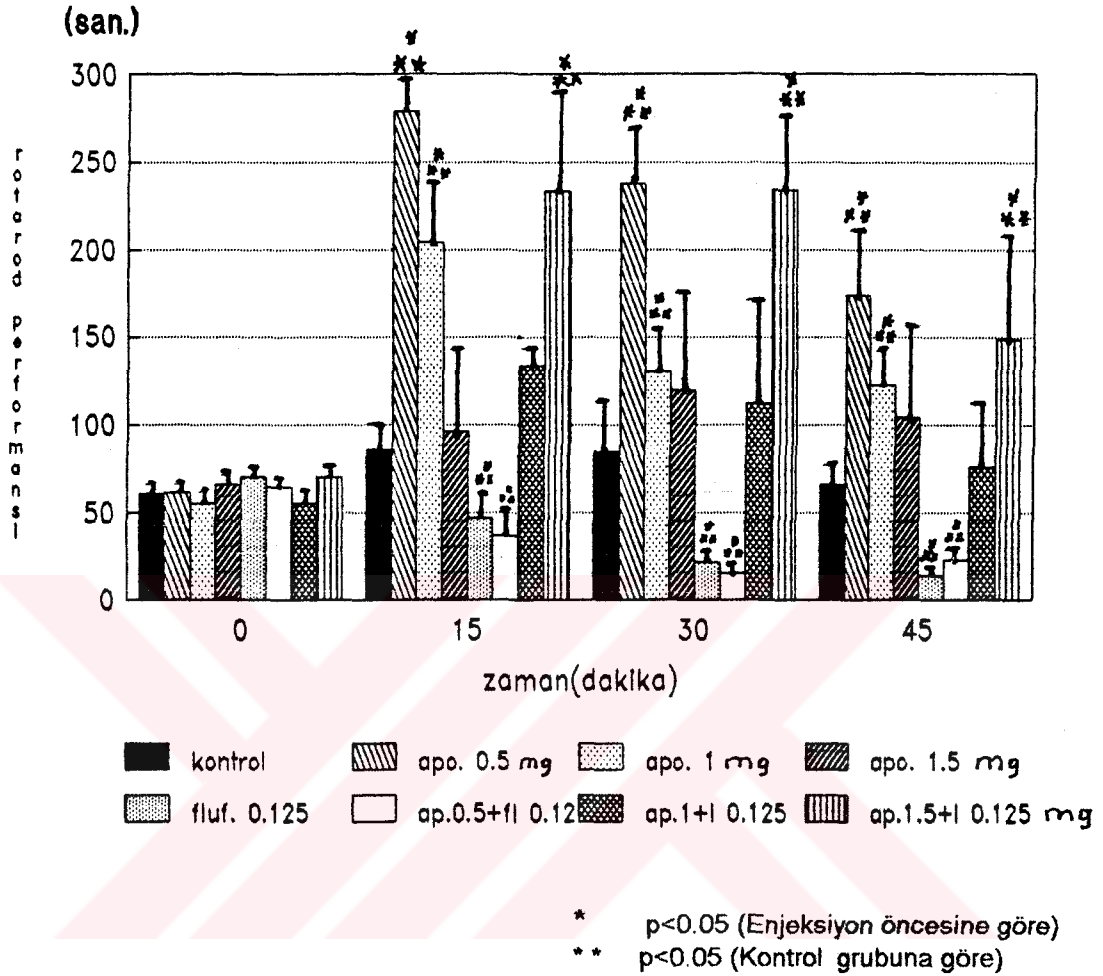
D-) Flufenazinin rotarod performansı üzerine etkileri

Kontrol grubu ve flufenazin (0.125 mg/kg) + apomorfın (1 mg/kg) verilen gruplarda enjeksiyon sonrasına ait rotarod performans değerlerinde enjeksiyon öncesine göre önemli bir değişiklik olmadı.

Flufenazin (0.125 mg/kg) verilen grup ile flufenazin (0.125) + apomorfın (0.5 mg/kg) verilen gruplarda enjeksiyondan sonra yapılan rotarod performans ölçümlerinin tamamında, enjeksiyon öncesi değerlere (70.37±4.57 ; 65.29±198 saniye) göre istatistiksel olarak anlamlı azalmalar görüldü ($p<0.05$).

Flufenazin (0.125 mg/kg) + apomorfın (1.5 mg/kg) verilen grup ile 0.5 , ve 1 mg/kg apomorfın verilen gruplarda enjeksiyondan önce sırasıyla 62.87±3.17 ; 55±4.48 ve 66.37±4.62 saniye olan rotarod performans değerleri, enjeksiyondan sonraki 15., 30. ve 45. dakikalarda anlamlı olarak arttı. 60. dakikada ise önemli bir değişiklik olmadı($p<0.05$).

Flufenazin (0.125 mg/kg) verilen grupta rotarod performans değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldı, apomorfın verilen iki grubun (0.5 ve 1 mg/kg) rotarod performans değerleri ise 15., 30. ve 45. dakikalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttı($p<0.05$). 1.5 mg/kg apomorfın verilen grupta enjeksiyon sonrası rotarod performans değerlerinde, kontrol grubuna göre herhangi bir değişiklik gözlenmedi.



Şekil 8. Apomorfine bağlı rotarod performans artışı üzerine flufenazinin etkileri

Flufenazın (0.125 mg/kg) + apomorfın (0.5 mg/kg) verilen grupta apomorfinden önce 15, 30, 45 ve 60 dakika sonra ölçülen rotarod performans değerleri kontrol grubu ve apomorfın (0.5 mg) verilen gruba göre anlamlı olarak azaldı ($p<0.05$)

Flufenazın (0.125 mg/kg) + apomorfın (1 mg/kg) verilen grubun rotarod performans değerleri, kontrol grubuna ve apomorfın (1 mg/kg) verilen gruba göre değişmezken, flufenazın (0.125 mg) verilen grup ile flufenazın (0.125 mg) + apomorfın (0.5 mg) verilen gruplara göre anlamlı olarak arttı ($p<0.05$).

Flufenazin (0.125 mg/kg) + apomorfın(1.5 mg/kg) verilen grupta enjeksiyondan 15, 30, 45 ve 60 dakika sonra ölçülen rotarod performans değerlerinin; kontrol grubu, flufenazin (0.125 mg/kg) verilen grup ile flufenazin (0.125) + apomorfın (0.5 mg/kg) verilen gruplardan anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu($p < 0.05$).

Tablo 6 Dopamin reseptör antagonisti flufenazinin rotarod performansı üzerine etkileri

zaman (dak.)	Rotarod performansı (saniye)				
	0'	15'	30'	45'	60'
Kontrol (SF) (n=8)	61.12±3.98	86.37±10.55	85.87±21.17	66.87±9.30	55.12±5.94
Apomorfın 0.5 mg/kg (n=8)	62.87±3.17	279.32±13.74 **	238.34±21.53 **	174.37±27.28 **	76.12±13.96
Apomorfın 1mg/kg (n=8)	55±4.48	204.37±24.42 **	130±16.47 **	123.5±15.50 **	67.5±6.19
Apomorfın 1.5 mg/kg (n=8)	66.37±4.62	96.87±32.29	120±141.86	105.87±37.73	91.05±32.17
Flufenazin 0.125 mg/kg (n=8)	70.37±4.52	47.25±13.08 **	22.0±5.16 **	14.5±1.77 **	15.0±2.77 **
Flufen. 0.125 mg/kg + Apom. 0.5 mg/kg (n=8)	65.28±1.98	37.5±5.95 **	15.5±2.32 **	23.12±4.80 **	14.0±1.06 **
Flufen.0.125 mg/kg + Apom. 1 mg/kg (n=8)	55.37±4.55	134.62±39.47 *	112.12±42.31 *	76.5±26.49 *	49.12±8.20
Flufen. 0.125 mg/kg + Apom. 1.5 mg/kg (n=8)	70.05±4.04	233.25±33.69	231.5±30.47	149.75±38.94	117.8±26.53

* $p < 0.05$ (Enjeksiyon öncesine göre)

** $p < 0.05$ (Kontrol grubuna göre)

E- SKF 81297 ' nin rotarod performansı üzerine etkileri

SKF 81297 ' nin rotarod performansı üzerine olan etkileri şekil 9 ve tablo 7 ' de özetlenmiştir.

Kontrol grubunda enjeksiyondan önce 39.37 ± 6.97 sn olan rotarod performansında enjeksiyondan 30 , 60, 90 ve 120 dakika sonra anlamlı bir değişiklik olmadı.

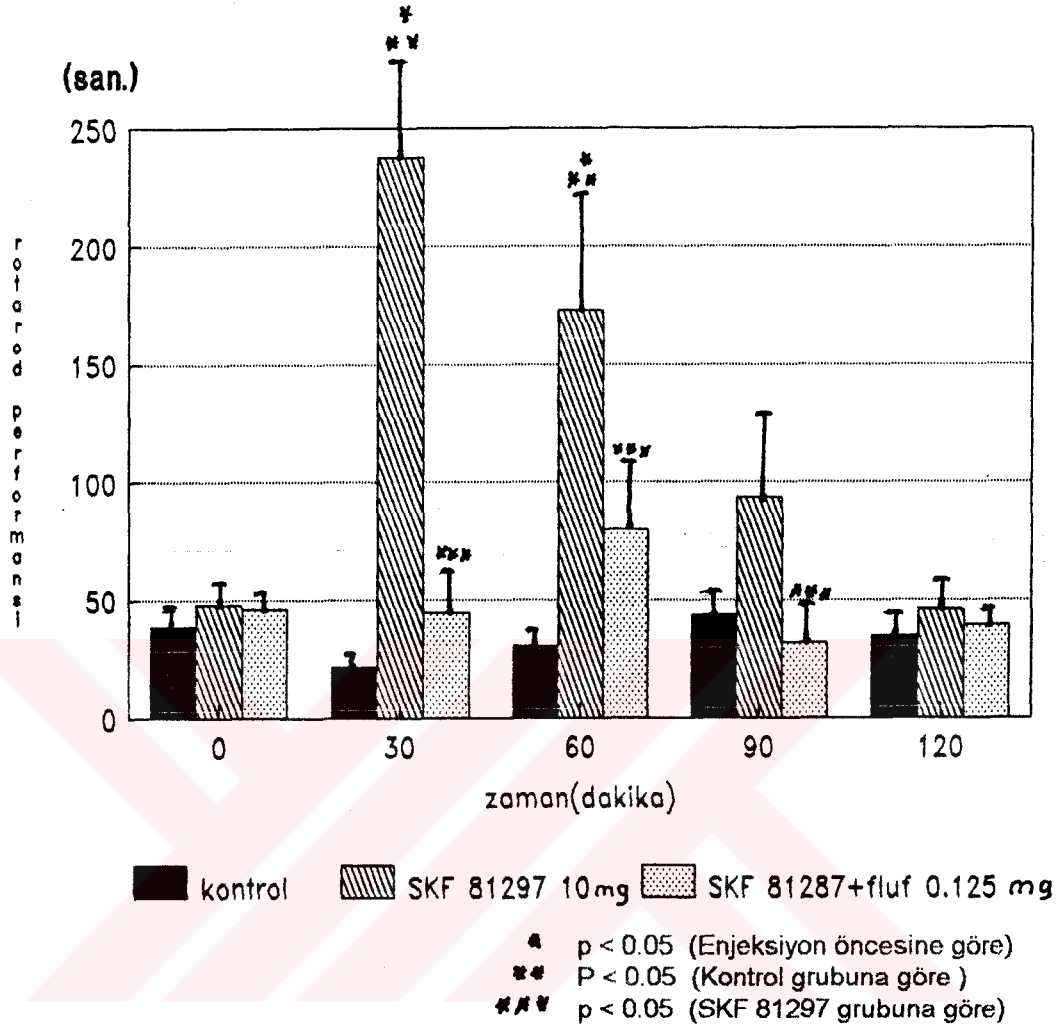
10 mg/kg SKF 81297 verilen grupta enjeksiyondan önce 48.12 ± 8.39 sn olan rotarod performansı, enjeksiyondan 30 ve 60 dakika sonra yapılan ölçümlerde enjeksiyon öncesi ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttı, 90 ve 120 dakika sonra ise anlamlı bir değişiklik olmadı ($p < 0.05$) .

Flufenazin (0.125/kg) + SKF 81297 (10 mg/kg) verilen grupta enjeksiyondan 30 dakika sonra ölçülen rotarod performans değeri (45.4 ± 15.43) SKF 81297 (10 mg/kg) verilen gruba göre anlamlı olarak azaldı ($p < 0.05$). Enjeksiyondan 60, 90, ve 120 dakika sonra ise rotarod performans değerlerinde önemli bir değişiklik olmadı.

Tablo 7. D1 dopamin reseptör agonisti SKF 81297 ' nin rotarod performansı üzerine etkileri

Gruplar	Rotarod performansı (saniye)				
	0 '	30 '	60 '	90 '	120 '
Kontrol (n=8)	39.37 ± 6.97	22.12 ± 3.71	31.87 ± 7.66	44.12 ± 9.92	35.25 ± 8.17
SKF 81297 (10 mg/kg) (n=8)	48.12 ± 8.39	238.75 ± 36.84 * **	173.25 ± 45.09 * **	94 ± 33.08	46.62 ± 10.41
SKF 81297(10mg) + Fluf. (0.125 mg) (n=5)	46.4 ± 6.96	45.4 ± 15.43 ***	80.2 ± 28.80	32.4 ± 11.74	40 ± 5.21

* $p < 0.05$ (enjeksiyon öncesine göre)
** $p < 0.05$ (Kontrol grubuna göre)
*** $p < 0.05$ (SKF 81297 verilen gruba göre)



Şekil 9. SKF 81297 ' nin rotarod performansı üzerine etkileri

F- Bromokriptinin rotarod performansı üzerine etkileri:

Bromokriptinin sıçanlarda rotarod performansı üzerine etkileri şekil 10 ve tablo 8 ' de özetlenmiştir.

Kontrol grubunda enjeksiyon öncesi ve sonrası ölçülen rotarod performans değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi($p < 0.05$).

En düşük doz (5 mg/kg, ip.) bromokriptin verilen grupta , enjeksiyondan 1, 2 ve 4 saat sonra sırasıyla 154.75 ± 10.20 , 102.62 ± 10.24 ve 99.37 ± 10.67 sn olarak ölçülen rotarod performans değerlerinin enjeksiyon öncesi değer (63.87 ± 4.27) ' den anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı($p < 0.05$). Enjeksiyondan 1/2 ve 6 saat sonra

ise rotarod performansında enjeksiyon öncesine göre anlamlı bir değişiklik olmadığı saptandı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, enjeksiyon sonrası sadece 1. 4. ve 6. saatlerde yapılan ölçümlerin yüksek olduğu görüldü ($p < 0.05$).

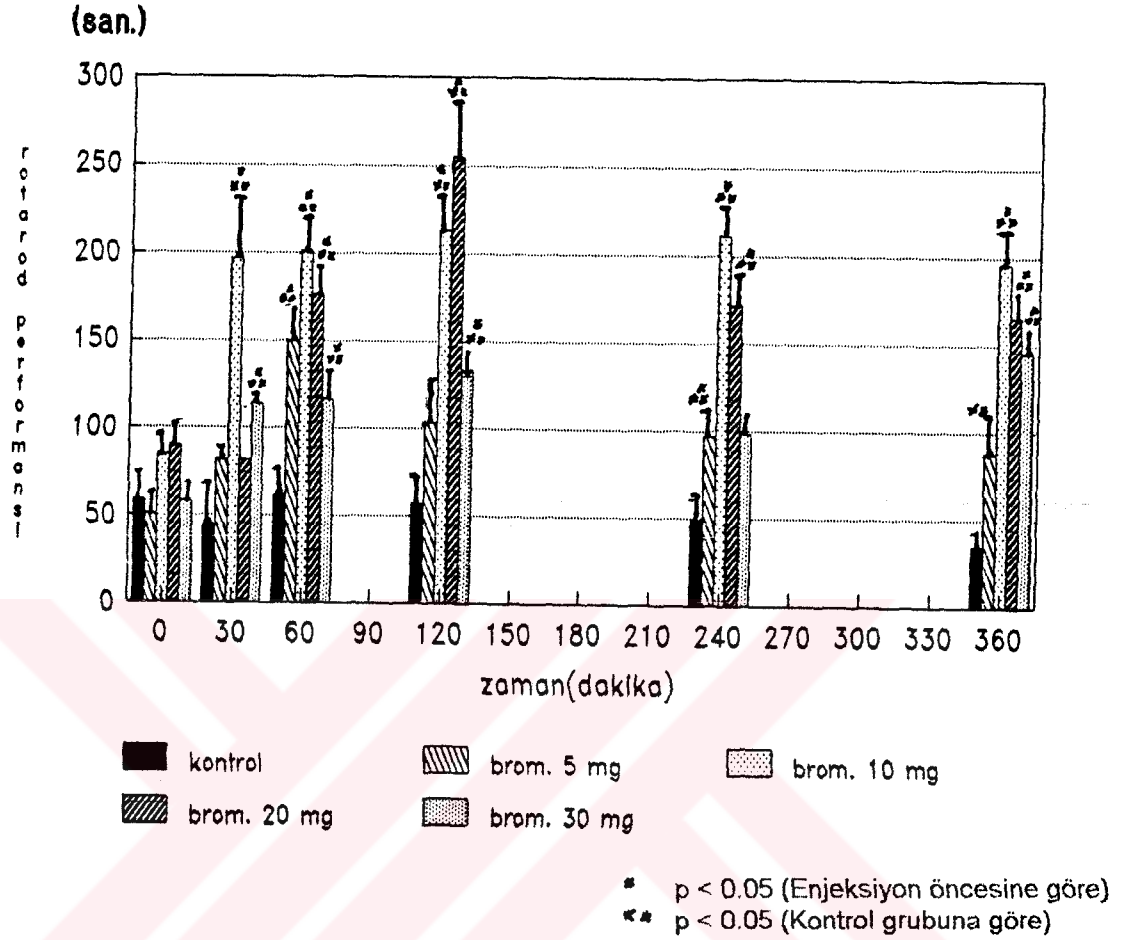
10 mg/kg bromokriptin (ip.) verilen grupta enjeksiyondan 1/2, 1, 2, 4 ve 6 saat sonra ölçülen rotarod performans değerlerinin, hem kontrol grubundan hem de enjeksiyon öncesi değer (98.37 ± 2.46) den anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p < 0.05$).

20 mg/kg bromokriptin verilen grupta enjeksiyon öncesi 90.25 ± 5.84 sn olan rotarod performansının enjeksiyondan 1/2 saat sonra azaldığı fakat bu azalmanın anlamlı olmadığı görüldü. Enjeksiyondan 1, 2, 4 ve 6 saat sonra ise anlamlı olarak arttığı görüldü ($p < 0.05$).

Tablo 8. Bromokriptinin sıçanlardaki rotarod performansı üzerine etkileri

Rotarod performansı (saniye)						
Zaman (dk.)	0'	30'	60'	120'	240'	360'
Kontrol (n=8)	59.23±12.43	44.12±9.20	62.12±11.65	57.62±14.24	49.12±13.81	35.25±7.15
Bromokriptin 5 mg/kg (n=8)	51.74±16.45	82.12±2.15	150.14±32.34	103.96±26.74	97.54±13.34	88.37±21.32
Bromokriptin 10 mg/kg (n=8)	85.25±16.56	197.25±24.71	201.62±19.91	213.75±10.32	211.25±14.02	196.62±15.54
Bromokriptin 20 mg/kg (n=8)	90.12±16.03	82.12±23.36	177.75±19.26	255.62±23.32	172.12±10.23	166.25±13.28
Bromokriptin 30 mg/kg (n=8)	58.65±11.33	114.54±8.75	116.37±10.33	134.37±9.90	98.37±9.65	145.25±14.23

* $p < 0.05$ (Enjeksiyon öncesine göre)
 ** $p < 0.05$ (Kontrol grubuna göre)



Şekil 10. Bromokriptinin rotarod performansı üzerine etkileri

Enjeksiyon sonrası 30. dakika hariç (1., 2., 4. ve 6. saatte) yapılan tüm ölçümlerin kontrol grubu değerlerinden anlamlı olarak yüksek oldukları saptandı ($p < 0.05$).

30 mg/kg bromokriptin verilen grupta ise enjeksiyondan 1/2, 1, 2 ve 6 saat sonra yapılan rotarod performans ölçümlerinin enjeksiyon öncesi değeri (58.5 ± 10.70)'nden anlamlı olarak yüksek olduğu, 4 saat sonra görülen rotarod performans artışının ise istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p < 0.05$). Aynı grupta enjeksiyondan 4 saat sonra rotarod performansının kontrol grubuna göre değişmediği, buna karşılık 1/2, 1, 2 ve 6 saat sonra ölçülen değerlerin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu ($p < 0.05$).

G-Bromokriptine bağlı rotarod performans artışı üzerine sulpridin etkileri

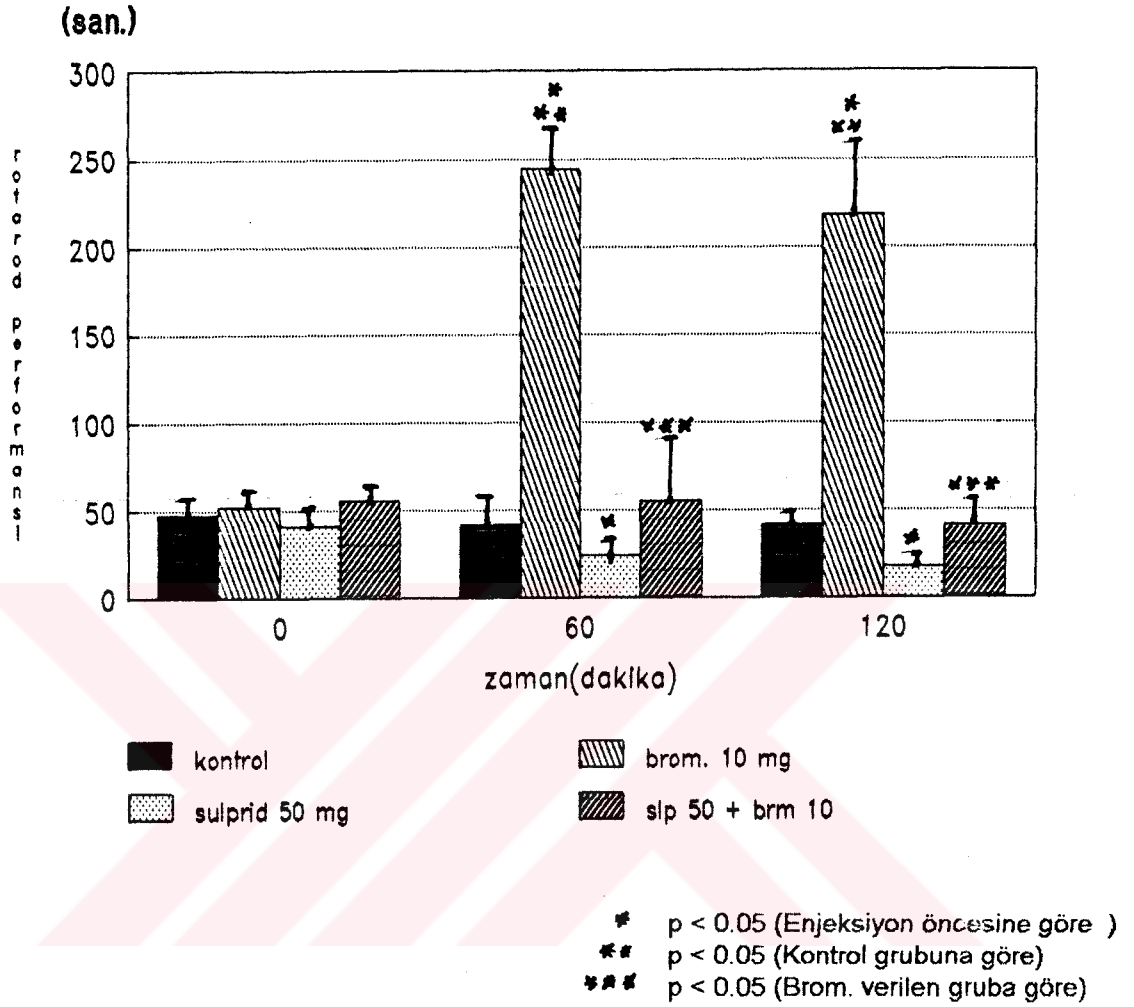
Kontrol grubu ile sulprid (50 mg/kg) + bromokriptin (10 mg/kg) verilen grupların enjeksiyon öncesi rotarod performans değerleri ile enjeksiyon sonrası değerleri arasında anlamlı bir fark görülmedi. Sulprid (50 mg/kg) verilen grupta ise rotarod performansı 60. ve 120. dakikada enjeksiyon öncesine göre anlamlı olarak azaldı ($p < 0.05$).

Bromokriptin (10 mg/kg) verilen grupta enjeksiyondan önce 52.67 ± 5.09 saniye olan rotarod performansının, enjeksiyondan 60 ve 120 dakika sonra hem enjeksiyon öncesine, hem de kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı saptandı ($p < 0.05$).

Tablo 9. Bromokriptine bağlı rotarod performans artışı üzerine sulpridin etkileri.

Zaman (Dakika)	Rotarod performansı (saniye)		
	0'	60'	120'
Kontrol (n=8)	48 \pm 4.24	42.12 \pm 9.01	42 \pm 2.95
Bromokriptin 10 mg/kg (n=8)	52.62 \pm 5.09	244.62 \pm 13.88 [#] **	218.75 \pm 26.90 [#] ***
Sulprid 50 mg/kg (n=8)	41.62 \pm 8.06	24 \pm 3.67 [*]	18.05 \pm 3.64 [*]
Sulp(50mg) +Brom.(10mg) (n=8)	56.75 \pm 4.87	55.37 \pm 31.97 ^{***}	41.5 \pm 14.78 ^{***}

$p < 0.05$ (Enj. öncesine göre)
** $p < 0.05$ (Kontrol grubuna göre)
*** $p < 0.05$ (Brom. grubuna göre)



Şekil 11. Bromokriptine bağlı rotarod performans artışı üzerine sulpridin etkileri

Önce 50 mg/kg sulprid, 60 dakika sonra 10 mg/kg bromokriptin verilen grupta 60. ve 120. dakika rotarod performans değerlerinde, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmedi. Bromokriptin (10 mg/kg) verilen grup ile karşılaştırıldığında ise anlamlı bir azalma olduğu görüldü ($p < 0.05$).

H- α -metil-p-tirozinin rotarod performansı üzerine etkileri:

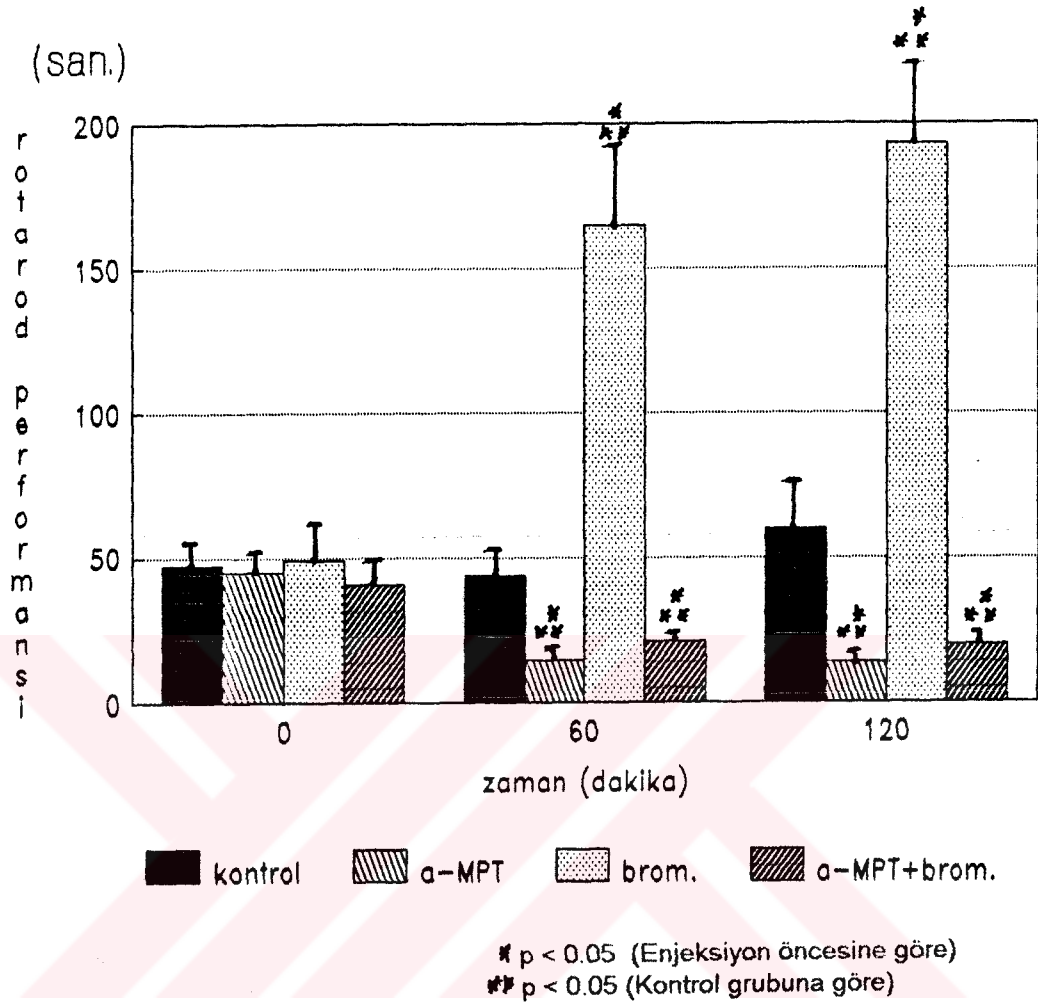
100 mg/kg (ip) dozunda verilen α -metil-p-tirozin, 90 ve 150 dakika sonra yapılan ölçümlerde rotarod performansını kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalttı ($p < 0.05$). Önce α -metil-p-tirozin (100 mg/kg), 30 dakika sonra bromokriptin (10 mg/kg) verilen grupta ise bromokriptinden 60 ve 120 dakika sonra ölçülen rotarod performans değerlerinin kontrol grubundan anlamlı olarak düşük olduğu görüldü ($p < 0.05$). Tek başına verilen bromokriptin ise rotarod performansını 60. ve 120. dakikalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artırdı ($p < 0.05$). Tablo 10' da α -metil-p-tirozinin rotarod performansı üzerine etkileri özetlenmiştir.

Tablo 10. α -metil-p-tirozin verilen sıçanlarda bromokriptinin rotarod performansı üzerine etkileri.

Zaman (Dakika)	Rotarod performansı (saniye)		
	0'	60'	120'
Kontrol (n=8)	47.37±7.14	44.37±8.63	60.87±20.70
α -metil-p-tirozin (100mg/kg) (n=8)	45.5±7.12	15.62±3.59 * **	14.25±3.87 * **
Bromokriptin (10mg/kg) (n=8)	49.25±12.79	165.87±29.26 * **	193.12±32.02 * **
α -metil-p-tirozin + Brom. (n=8)	41.87±8.62	21.12±3.24 * **	20.37±3.14 * **

* $p < 0.05$ (İnjeksiyon öncesine göre)

** $p < 0.05$ (Kontrol grubuna göre)



Şekil 12. α-metil-p-tirozinin rotarod performansı üzerine etkileri

V - TARTIŞMA VE SONUÇ

Bazal ganglionların önemli fonksiyonu olan motor eşgüdümün düzenlenmesinde dopamin (DA), GABA, glutamik asit, asetilkolin ve enkefalinler gibi birçok nöromediatörün katkısı vardır. Bazal ganglionlarda nöromodülatör işlevi olan dopaminin bu düzenleme için önemli bir nöromediatör olduğunu gösteren birçok gözlem ve deneysel çalışma mevcuttur. İstemli hareketlerle ilgili birçok impulsun bazal ganglionlardan geçerken dopamin tarafından modüle edildiği ileri sürülmektedir(96). Parkinson hastalığında görülen bradikinezi, postür bozukluğu gibi motor fonksiyon bozuklukları, nigrostriatal dopaminerjik yolağın dejenerasyonu sonucu striatumda dopamin düzeyinin azalması ile oluşmaktadır(5). Bu hastalığın semptomatik tedavisinde santral sinir sistemi (SSS) 'nde dopaminerjik aktiviteyi artıran ilaçlar kullanılmaktadır. Limbik sistemdeki dopaminerjik aktivitenin artması ile seyereden psikozların tedavisinde kullanılan dopamin reseptör blokörlerinin (nöroleptikler) limbik sistemle birlikte bazal ganglionlarda bulunan dopamin reseptörlerini de bloke ederek ekstrapiramidal sistemle ilgili yan etkiler oluşturdukları bilinmektedir.

SSS 'de dopaminerjik aktiviteyi artıran ilaçlar lokomotor aktivite artışı ve stereotipik hareketlerin oluşmasına neden olmaktadır. Farelere verilen nomifensin (1-10 mg/kg i.p.) ve metamfetamin (1-10mg/kg ,i.p.) açık alan yöntemi ile ölçülen ambulator aktivite (gezicilik) 'nin artmasına neden olmaktadır(97). Sıçanlara verilen d-amfetamin (0.1 - 3 mg/kg) lokomotor aktiviteyi artırmaktadır(98). Dopamin reuptake inhibitörü olan GBR-12909 adlı madde (10-20 mg/kg , ip.) dopamin konsantrasyonunu ve farelerdeki ambulator aktiviteyi artırmaktadır(99).

Kedilere verilen apomorfin (2 mg/kg, sc.) ve amfetamin (2.5 mg/kg, sc.) yalanmayı artırmaktadır(100).

Deney hayvanlarına verilen 6-hidroksidopamin, 1-metil, 4 fenil, 1, 2, 3, 6 tetrahidropiridin (MPTP) gibi bazı nörotoksinler(101), katekolamin depolarını boşaltan reserpin(6 ; 102), katekolamin sentez inhibitörü alfa-metil-p-tirozin(103) ile sulprid ve SCH 23390 gibi dopamin reseptör antagonisti ilaçlar (104) ise SSS 'de dopaminerjik aktiviteyi azaltarak motor aktivitenin azalmasına neden olmaktadır.

Apomorfin, D1 ve D2 benzeri dopamin reseptörlerine eşit afinite gösteren kısa etki süreli bir agonist olup, dopaminerjik sistemle ilgili deneysel çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Apomorfinin deney hayvanlarında spontan lokomotor aktivite üzerine olan etkisinin doza bağlı olarak değiştiği bildirilmektedir. Düşük dozlarda (<0.25 mg/kg) spontan lokomotor aktiviteyi değiştirmez veya azaltırken, 0.5 mg ve daha yüksek dozlarda lokomotor aktiviteyi belirgin olarak artırmaktadır. Svensson ve arkadaşları apomorfinin düşük dozlarda spontan lokomotor aktiviteyi azalttığını, yüksek dozlarda ise stereotipik hareketleri ve lokomotor aktiviteyi artırdığını göstermişlerdir(105). Zarrindost ve arkadaşları, lokomotor aktivitenin 0.125 ve 0.25 mg/kg apomorfin ile azaldığını, buna karşılık 0.5 mg/kg apomorfin ile arttığını bildirmişlerdir(79). 0.5 mg/kg apomorfinin (sc.) Ichihara ve arkadaşları(4) farelerdeki ambulatuar aktiviteyi, Davis ve arkadaşları(7) da sıçanlardaki tırmanma davranışını artırdığını bildirmişlerdir.

Apomorfin ile yapılan spontan lokomotor aktivite çalışmalarından elde edilen bulgular ile zorunlu lokomotor aktiviteyi ölçtüğümüz bu çalışmada aldığımız sonuçların uyumlu olduğu görülmektedir. Yaptığımız bu çalışmada, 0.125 ve 0.25 mg/kg dozlarında verilen (sc) apomorfinin sıçanlardaki rotarod performansını enjeksiyon öncesine ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır (p<0.05). 0.5 ve 1 mg/kg dozlarında verilen apomorfinin ise enjeksiyondan 15, 30 ve 45 dakika sonra, rotarod performansını enjeksiyon öncesine ve kontrol grubuna

göre anlamlı olarak artırdığı görülmüştür($p<0.05$). Buna karşılık 1.5 mg/kg dozunda verilen apomorfinin ise rotarod performansında anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı bulunmuştur.

Daha önce yapılan bazı çalışmalarda, dolaylı etkili dopamin agonisti olan amfetaminin motor eşgüdüm üzerine olan etkisi incelenmiştir. Amfetamin dopaminerjik sinir uçlarından dopamin salıverilmesini artırıp seçici olmayan DA agonistleri gibi etkiler oluşturmaktadır. Gerald ve arkadaşları, akselere rotarod yöntemi kullanarak yaptıkları çalışmada d-amfetaminin (20-30 mg/kg) enjeksiyondan sonraki 15. ile 90. dakikalar arasında rotarod performansını anlamlı olarak artırdığını bildirmişlerdir(93). Çelik ve arkadaşları da amfetaminin sıçanlarda motor eşgüdümü enjeksiyondan sonra 15. ve 90. dakikalar arasında anlamlı olarak artırdığını bildirmişlerdir(106). Bu çalışmaların her ikisinde de rotarodun hızı belirli bir ivme ile artırılmış ve dolaylı etkili dopamin agonisti kullanılmış olmakla birlikte, dopaminerjik aktivite artışının motor eşgüdümü artırdığı görülmektedir. İvmeli rotarod yöntemi ve amfetamin kullanılan yukarıdaki çalışmaların bulguları ile ivmesiz rotarod yöntemi ve apomorfin kullanarak yaptığımız bu çalışmanın sonuçları, düşük doz apomorfin ile alınan sonuçlar dışında birbiri ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Apomorfinin spontan lokomotor aktivite gibi rotarod performansını da doza bağlı bir şekilde, düşük dozlarda azaltıp yüksek dozlarda artırması, dopamin reseptörlerinin hem presinaptik hem de postsinaptik yerleşim göstermesi ve agonistlere farklı afinite göstermelerinden kaynaklanmaktadır. Dopaminerjik sisteme ait D1, D4 ve D5 reseptörleri sadece postsinaptik yerleşim gösterirken D2 ve D3 reseptörleri hem presinaptik hemde postsinaptik yerleşim göstermektedirler(18). Dopaminerjik nöronlardan dopamin salıverilmesi, dopamine afinitesi daha fazla olan presinaptik reseptörlerinin aktive olması ile azalmakta, buna karşılık inhibe olması ile artmaktadır. Postsinaptik reseptörlere göre fazla olan bu duyarlılık nedeniyle, düşük konsantrasyonlarda verilen dopamin agonistleri öncelikle ve daha fazla olmak üzere presinaptik reseptörleri aktive ederek presinaptik uçtan

dopamin saliverilmesinin azalmasına neden olmaktadır. Bu şekilde nigrostriatal yolağın striatumdaki aksonlarında bulunan otoresptörlerin aktive olması striatumda dopamin konsantrasyonunu azaltmaktadır. Presinaptik dopamin reseptör antagonistlerinin presinaptik reseptörleri bloke edip, DA saliverilmesini artırarak dopamin agonistleri gibi etki gösterdikleri bilinmektedir. Presinaptik (otoresptör) dopamin antagonisti olan AJ 76 adlı maddenin 12.5-400 umol/kg dozlarında verildiğinde sıçanlarda doza bağlı olarak lokomotor aktiviteyi ve striatumda dopamin metabolitlerini (HVA, DOPAC) artırdığı bildirilmiştir(107). Svensson ve arkadaşları AJ 76 ve UH 232 gibi presinaptik dopamin reseptör antagonistlerinin 0.8-204 umol/kg dozlarında sıçanlardaki lokomotor aktiviteyi doza bağlı olarak artırdığını bildirmişlerdir(105). Aynı çalışmada söz konusu maddelerin düşük doz (0.25 mg/kg) apomorfine bağlı spontan lokomotor aktivite azalmasını önlediğini de bildirmişlerdir(105).

Bu çalışmada düşük dozlarda (0.125 ve 0.25 mg/kg) kullandığımız apomorfinin rotarod performansını azaltması presinaptik reseptörleri aktive ederek dopamin saliverilmesini azaltması ile, daha yüksek dozlarda rotarod performansını artırması ise postsinaptik dopamin reseptörlerini aktive etmesi ile açıklanabilir. Sıçanlarda 6-hidroksidopamin (6-OHDA) verilerek nigrostriatal dopaminergic yolda lezyon oluşturduktan sonra, dolaylı etkili dopamin agonisti olan amfetamine bağlı yanıtın kaybolup, direkt etkili apomorfine bağlı yanıtın kaybolmaması(6) motor aktivite artışının postsinaptik DA reseptörleri aracılığı ile gerçekleştiğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada 0.5 ve 1 mg/kg dozlarında verilen apomorfinin rotarod performansını anlamlı olarak artırdığı bulunmuştur($p < 0.05$). Bu artışlar karşılaştırıldığında; her iki dozun enjeksiyonundan 15 dakika sonra ölçülen rotarod performans değerleri maksimum olmakla birlikte 0.5 mg/kg ile alınan yanıt (288.12 ± 7.43)' in, 1 mg/kg ile alınan yanıt (256.25 ± 20.61)' tan anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır($p < 0.05$). Enjeksiyondan 30, 45 ve 60 dakika sonra

yapılan ölçümlerde ise 1 mg/kg apomorfine ile alınan yanıtlarda bir miktar azalma görülmekle birlikte 0.5 mg/kg ve 1 mg/kg apomorfine ile alınan yanıtlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p < 0.05$).

İlaç etkisinin maksimum olduğu 15. dakikada alınan yanıtlar göz önüne alındığında, sıçanlarda yapılan rotarod performans testinde apomorfine için düşük dozun 0.125 ve 0.25 mg/kg, optimum dozun 0.5 mg/kg yüksek dozun ise 1 mg/kg olduğu görülmektedir. Bu nedenle dopamin reseptör antagonistleri ile yapılan çalışmalarda agonist olarak öncelikle 0.5 mg/kg, apomorfine kullanılmıştır.

Apomorfine kısa etki süreli ve seçici olmayan bir agonisttir. Bu çalışmanın bulguları apomorfine motor eşgüdüm üzerine olan etkilerinin 45 dakika sürdüğünü göstermektedir. Bu sonucun daha önce apomorfine ile yapılan spontan lokomotor aktivite çalışmaları ile uyumlu olduğu görülmektedir Davis ve arkadaşları 0.5 mg/kg apomorfine ile sıçanlarda oluşan lokomotor aktivite, rearing ve stereotipik hareketlerdeki artışın 45 dakika devam ettiğini bildirmişlerdir(9). Zarrindost ve arkadaşları ise farelerde lokomotor aktivite artışının 45 dakika sürdüğünü bildirmişlerdir(79). Yaptığımız bu çalışmada rotarod performans değerlerinin apomorfine (0.5 ve 1 mg/kg) enjeksiyonundan sonra sadece 15. 30. ve 45. dakikalarda artması, 60. dakikada değişmemesi, apomorfine etki süresi ile ilgili bulgularımızın yukarıda sözü edilen çalışmaların verileri ile uyumlu olduğunu göstermektedir.

SSS ' de D1 ve D2 dopamin reseptörlerini bloke eden ve şizofreni tedavisinde kullanılan klasik nöroleptiklerden olan flufenazin, dopamin agonistleri ve dopamin reseptörleri aracılığı ile etkili olan diğer ilaçlara bağlı yanıtları önlemektedir. Alesdatter ve ark. opioid agonistlerinin dopaminergic reseptörler aracılığı ile oluşturduğu lokomotor aktivite artışının mikroenjeksiyon yöntemi ile ventral palliduma verilen flufenazin ile önlendiğini bildirmişlerdir(65). Yaptığımız bu çalışmada intraperitoneal yolla verilen flufenazin (0.125 mg/kg), apomorfine (0.5 mg/kg) bağlı rotarod performans artışını tamamen önlemiştir. Ayrıca tek başına verilen flufenazinin de rotarod performansını kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde azalttığı saptanmıştır.

Flufenazinin dozu (0.125 mg/kg) sabit kalıp, apomorfinin dozu artırıldığında ise rotarod performansının artmaya başladığı görülmüştür. 1.5 mg/kg apomorfin tek başına rotarod performansını artırmazken, 0.125 mg/kg flufenazin tedavisinden sonra verilen 1.5 mg/kg apomorfin rotarod performansını anlamlı olarak artırdığı gözlenmiştir.

Nöroleptiklerin antipsikotik ve ekstrapiramidal sistemle ilgili yan etkilerinde D2 DA reseptörlerinin rolü olduğu bilinmektedir. Hareket sistemi ile ilgili bozukluklar ve nöroleptik ilaçların yan etkileri ile ilgili önemli yapılardan olan striatumda D2 DA reseptörleri yoğun olarak bulunmaktadır(108).

Apomorfine bağlı rotarod performans artışının seçici olmayan DA antagonisti flufenazin ile önlenmesi, motor eşgüdümün düzenlenmesinde hem D1 hem de D2 DA reseptörlerinin rolü olabileceğini düşündürmektedir. D2 dopamin reseptörlerinin olası rolünü araştırmak için, 0.5 mg/kg apomorfin verilmesi ile oluşan rotarod performans artışı üzerine seçici D2 dopamin reseptör antagonistleri olan spiperon ve sulpridin etkileri incelenmiştir. Sulpridin apomorfine bağlı rotarod performans artışını tamamen önlediği saptanmıştır. Sulprid (50 mg/kg) + apomorfin (0.5 mg/kg) verilen grupta rotarod performans değerlerinin kontrol grubundan farklı olmadığı ve tek başına apomorfin verilen grubun değerlerinden anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür. Spontan lokomotor aktivite ölçülerek değişik tür hayvanlar ile daha önce yapılan çalışmalarda da sulpridin apomorfinin etkilerini tamamen önlediği bildirilmiştir. Motles ve arkadaşları kedilerde apomorfin (2 mg/kg) ile oluşan motor aktivite artışının sulprid (20 mg/kg ip.) ile önlendiğini (100), Akai ve arkadaşları MPTP verilen maymunlarda apomorfin ile oluşan hiperaktivitenin sulprid ile anlamlı olarak azaldığını (102), Zarrindost ve arkadaşları farelerde apomorfinin oluşturduğu spontan lokomotor aktivite artışının 25 mg/kg sulprid ile tamamen önlendiğini(79) göstermişlerdir. Zarrindost ve arkadaşları başka bir çalışmalarında 0.5, 0.7 ve 1 mg/kg apomorfin ile oluşan straub kuyruğunun

apomorfinden 90 dakika önce verilen sulprid (25 mg/kg ip.) ile önlendiğini göstermişlerdir(109).

Çalışmada kullandığımız diğer D2 dopamin reseptör antagonisti spiperon (10, 20 ve 40 ug/kg) ' un da, tıpkı sulprid gibi apomorfine bağlı rotarod performans artışlarını tamamen önlediği gözlenmiştir. Swerdlow ve arkadaşları sıçanlardaki ürkme davranışının apomorfin (0.5 mg/kg, sc.) ile azaldığını ve apomorfinin bu etkisinin spiperon(0.05, 0.5 mg/kg) ile önlendiğini bildirmişlerdir(110).

Ayrıca hem sulprid (50 mg/kg), hem de spiperon (40 ug/kg) ' un tek başına verilmesi sıçanlarda rotarod performansını anlamlı olarak azaltmaktadır. Bu iki antagonistin apomorfin verilen ve normal sıçanlardaki rotarod performansı üzerine etkileri, dopaminerjik sistemin ve özellikle D2 dopamin reseptörlerinin motor eşgüdümde rolü olduğunu açıkça göstermektedir.

Seçici olmayan DA agonisti apomorfin ile oluşan rotarod performans artışının spesifik D2 antagonistleri ile önlenmesinden sonra, spesifik D2 dopamin agonistinin etkisi incelenmiştir. Santral sinir sisteminde (striatumda) dopaminerjik aktivitenin azaldığı parkinson hastalığındaki semptomları tek başına düzeltten bromokriptinin deney hayvanlarında spontan lokomotor aktivite üzerine etkileri birçok çalışmada incelenmiştir. Hoffman ve arkadaşları 5, 10 ve 20 mg/kg bromokriptin verilerek yaptıkları bir çalışmada; lokomotor aktivitenin enjeksiyondan sonraki ilk 30 dakika içinde azaldığını, fakat daha sonra arttığını ve bu artışın 5-6 saat kadar devam ettiğini bildirmişlerdir(111). Fredriksson ve arkadaşları MPTP verilen farelerde 10 mg/kg bromokriptin uygulamasından sonra motor aktivitenin arttığını bildirmişlerdir(102). Zarrindost ve arkadaşları 8 mg/kg bromokriptin verilen farelerde spontan lokomotor aktivitenin anlamlı olarak arttığını bildirmişlerdir(79). Diğer selektif D2 DA agonistleri ile yapılan çalışmaların sonuçları da D2 reseptör aktivasyonunun motor aktiviteyi artırdığını göstermektedir. Davis ve arkadaşları bir seçici D2 reseptör agonisti olan LY 141865 (0.125-0.5 mg/kg) ile sıçanlarda tırmanma davranışının (7),

Eliam ve arkadaşları 0.5 mg/kg quinpirol ile spontan lokomotor aktivitenin(8) arttığını bildirmişlerdir.

Bu çalışmamızda Bromokriptinin uygulanan tüm dozlarda (5, 10, 20 ve 30 mg/kg) rotarod performansını hem enjeksiyon öncesine, hem de kontrol grubuna göre anlamlı olarak artırdığı saptanmıştır. Fakat 10 mg/kg 'lık dozun en istikrarlı etkiyi oluşturduğu ve ölçümlerin hepsinde artış oluşturduğu gözlenmiştir.

Bromokriptin bu çalışmada kullanılan bütün dozlarda 2. saatte maksimum rotarod performans artışı oluşturmuştur. 4. ve 6. saatlerde rotarod performans değerlerinin genellikle 2. saat değerinin altında kaldığı bulunmuştur. Yine bu çalışmada 20 mg/kg bromokriptin ile rotarod performansında maksimum artış olduğu bulunmuştur. Bütün bu veriler motor eşgüdümün değerlendirildiği rotarod performans testinde optimum dozun 10 mg/kg ve optimum zamanın ise enjeksiyon sonrası 2. saat olduğunu göstermektedir. Bu nedenle bromokriptin ile yapılan diğer çalışmalarda 10 mg/kg ilaç verilmiş ve rotarod performans ölçümleri enjeksiyondan 2 saat sonra yapılmıştır.

10 mg/kg bromokriptin ile oluşan rotarod performans artışının bir spesifik D2 dopamin reseptör antagonisti olan sulpridin önceden verilmesi ile önlendiği görülmüştür. D2 agonisti quinpirolün lokomotor aktivite üzerine etkilerini araştıran Yue ve arkadaşları, tek başına uygulandığında lokomotor aktiviteyi artırdığını fakat önceden α -metil-p-tirozin verildiğinde bu etkisinin önlendiğini bildirmişlerdir(112). α -metil-p-tirozin tirozin hidrosilaz enzimini inhibe ederek endojen dopamin sentezini önlemektedir. Bizim çalışmamızda da α -metil-p-tirozinle birlikte bromokriptin verildiğinde bromokriptinin rotarod performansını artıramadığı saptanmıştır. Zarrindost ve arkadaşları da amin depolarını boşaltan reserpin verildikten sonra bromokriptine bağlı lokomotor aktivite artışının kaybolduğunun bildirmişlerdir(79).

D1 DA agonistleri ile daha önce yapılan spontan lokomotor aktivite çalışmalarının sonuçları oldukça farklılık göstermektedir. Spontan lokomotor aktivitenin, çalışmaların bir bölümünde azaldığı(8), bir bölümünde arttığı(79) ve bir

bölümünde ise değişmediği (4) bildirilmektedir. Seçiciliği az olan SKF 38393 gibi D1 agonistleri ile alınan sonuçların çelişkili olmasına karşılık, yeni bulunan SKF 81297 gibi daha selektif D1 agonistlerinin motor aktiviteyi artırdığı(113) ve Parkinson tedavisinde yararlı olabileceği ileri sürülmektedir(114). Çalışmamızda SKF 81297 ' in rotarod performansını anlamlı olarak artırdığı saptanmıştır.

Sonuç olarak D1 ve D2 agonisti apomorfin ile seçici D1 agonisti SKF 81297 ve seçici D2 agonisti bromokriptin sıçanlarda rotarod performansını anlamlı olarak artırdığı saptanmış; antagonist maddelerle birlikte uygulandıklarında bu artışların önlendiği bulunmuştur. Bulgular motor eşgüdünde hem D1 hem de D2 reseptörlerin işlevleri olabileceğini göstermektedir. LaHoste ve arkadaşları SNr ' de D1 , striatumda D2 reseptörlerinin motor davranışlar için belirleyici olduğunu ileri sürmektedirler(84). Bununla birlikte diğer dopamin reseptörlerinin bu konuda işlevlerinin olmadığını öne sürebilecek durumda değiliz. D1 ve D2 dışındaki dopaminerjik reseptörlerinin dağılımları ve işlevleri hakkındaki bilgilerin artması, spesifik agonist ve antagonistlerin bulunması ve bu maddelerle çalışmalar yapılması konunun daha aydınlanmasını sağlayacaktır.

VI- ÖZET

Çalışmada, dopaminerjik sisteme etkili ilaçların motor eşgüdüm üzerine etkileri incelenmiştir. Araştırma; Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji anabilim dalında, ağırlıkları 120 -200 g olan 304 adet , her iki cinsten beyaz sıçanlarda yapılmıştır.

Motor eşgüdümün değerlendirilmesi, sabit hızla dönen rotarod cihazı üzerinde deney hayvanlarının düşmeden kaldıkları süre (saniye) olarak rotarod performans değeri ölçülmek suretiyle yapılmıştır.

Bu çalışmada, seçici olmayan DA agonisti apomorfin, seçici olmayan DA antagonisti flufenazin, seçici D1 agonisti SKF 81297, seçici D2 agonisti bromokriptin, seçici D2 antagonistleri sulprid ve spiperon ile dopamin sentez inhibitörü α -m-p-tirozin kullanılmıştır.

Apomorfin verilen hayvanlarda rotarod performansının düşük dozlarda(0.125 , 0.25 mg/kg) azaldığı buna karşılık yüksek dozlarda (0.5, 1 mg/kg) anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir($p<0.05$). Apomorfinin, maksimum rotarod performans artışını 0.5 mg/kg dozunda oluşturduğu saptanmıştır. Apomorfinin yaklaşık 45 dakika devam eden bu etkileri, flufenazin (0.125 mg/kg), sulprid (50 mg/kg) ve spiperon (10-40 ug/kg) ile tamamen önlenmiştir.

Seçici D1 DA reseptör agonisti SKF 81297 (10 mg/kg ip.) rotarod performansını anlamlı olarak artırmış ve bu artış flufenazin (0.125 mg/kg) ile önlenmiştir.

Seçici D2 agonisti bromokriptin (5, 10, 20, 30 mg/kg ip.) rotarod performansı anlamlı olarak artırmıştır($p<0.05$). Bromokriptine bağlı rotarod performans artışları sulprid(50 mg/kg) tarafından önlenmiştir. Ayrıca α -m-p-tirozin (100 mg/kg , ip.) tedavisinden sonra verilen bromokriptinin hayvanların rotarod performansını değiştirmedeği saptanmıştır.

Bulgular hem D1 hem de D2 dopaminerjik resptörlerin motor eşgüdümde rol oynayabileceklerini göstermektedir.

VII - KAYNAKLAR

- 1- Robins TW, Everitt BJ. Functions of dopamine in the dorsal and ventral striatum. **Seminers in Neurosc.** 1992 ; 4 :119 -127.
- 2- Gingrich JA, Caron MG. Recent advances in the molecular biology of dopamine receptors. **Annual Rev. Neuroscience** 1993 ; 16 :299 -321.
- 3- Iverson L. Which D4 do you have? **Nature** 1992 ; 358 :109.
- 4- Ichihara K, Nabeshima T, Kameyama T. Effects of dopamine receptor agonists on passive avoidance learning in mice: interaction of dopamine D1 and D2 receptors. **Europ. J. Pharm.** 1992 ; 213 :243 -249.
- 5- DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. **Trends in Neurosciences** 1990 ; 13 (7) : 281 - 285.
- 6- Sakai K, Gash DM. Effect of bilateral 6-OHDA lesions of the substantia nigra on locomotor activity in the rat. **Brain Research** 1994 ; 633 :144 -150.
- 7- Davis A, Jenner P, Marsden CD. Differential ability of selective and nonselective dopamine agonists to induce climbing in the rat indicates the involvement of both D-1 and D-2 receptors in this behaviour. **Psychopharmacology** 1990 ; 100 :19 - 26.
- 8- Eliam D, Talanbayan H, Canaran G. Dopaminergic control of locomotion, mouthing, snout contact, and grooming : opposing roles of D1 and D2 receptors. **Psychopharmacology** 1992 ; 106 : 447 - 454.
- 9- Davis AS, Jenner P, Marsden CD. A comparison of motor behaviours in groups of rats distinguished by their climbing response to apomorphine . **B. J. Pharm.** 1986 ; 87 : 129 -137.
- 10- Meyer ME. Effects of intraaccumbens dopamine agonist SKF 38393 and antagonist SCH 23390 on locomotor activities in rats. **Pharm. Biochem. and Behav.** 1993 ; 45 : 843 - 847.
- 11- Moore KE. Dopaminergic agonists and antagonists. In Pradhan SN, Dutta SN, Maichel RP. (ed.) **Pharmacology in Medicine** 1st ed. 1986.

- 12- Hoffman B, Lefkowitz RJ. Catecholamines and sympathomimetic drugs. In Gilman AG. (ed.) **The Pharmacological basis of Therapeutics** 8th ed. New York, Pergamon press, 1990 ; 187-220.
- 13- Seiden SL, Sabol EK. Amphetamine : Effects on catecholamine systems and behaviour. **Annual Rev. Pharmacol. and Toxicol.** 1993 ; 32 : 639 - 677.
- 14- Hitri A, Hurd YL. Molecular , functional and biochemical characteristics of the dopamine transporter: Regional differences and clinical relevance. **Clinical Neuropharmacology.** 1994 ; 17 (1) : 1 - 24.
- 15- Karoum F, Egan MF, Dopamine release and metabolism in the rat frontal cortex, nucleus accumbens, and striatum : a comparison of acute clozapine and haloperidol. 1992 ; **Brit. J. Pharm.** 1992 ; 105 : 703 - 707.
- 16- De Erausquin G, Costa E, Hanbauer I. Calcium homeostasis, Free radikal formation , and trophic factor dependence mechanism in parkinson's disease. **Pharmacological Reviews** 1994 ; 46 (4) : 467 - 482.
- 17- Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tibbi Farmakoloji. 7. baskı, 2. cilt, sayfa 1617-2074 , Feryal matbası , Ankara 1995.
- 18- Civelli O, Bunzow JR and Grandy D. Molecular diversity of the dopamine receptors. **Annual Rev. Pharmacol. and Toxicol.** 1993 ; 32 :281 - 307.
- 19- Bunzow J, VanTol HHM, Grandy DK. Cloning and expression of a rat D2 dopamine receptor cDNA. **Nature** 1988 ; 336 :783 -787.
- 20- Zhou QY, Grandy DK, Thambi L, Kushner JA. et al. Cloning and expression of human and rat D1 dopamine receptors. **Nature** 1990 ; 347: 76-79.
- 21- Sokoloff P, Giros B, Martres MP, Bouthenet ML. and Schwartz JC. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for antipsychotics. **Nature** 1990 ; 347 : 146 -151.
- 22- VanTol HHM, Bunzow JR, Guan HC. Cloning of the gene for a human dopamine D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine **Nature** 1991; 350 : 610 - 614.

- 23- Sunahara RK, Guan HC, O'Dowd BF, Seeman P, Laurier LG et al. Cloning of the gene a human dopamine D5 receptor with higher affinity for dopamine than D1. *Nature* 1991; 350: 614-619.
- 24- Schwartz JC, Giros B, Martres MP, Sokoloff P. The dopamine receptor family : Molecular biology and pharmacology. *Seminars in Neurosciences*. 1992 ; 4 : 99-108.
- 25- Deary A, Gingrich JA, Falardeau P, Fremeau RT. Molecular cloning and expression of the gene for a human D1 dopamine receptors. *Nature* 1990 ; 347: 72-75.
- 26- Sokoloff P, Andrieux M, Besançon R. et al. Pharmacology of the human D3 receptor expressed in a mammalian cell line : comparison with D2 receptors. *Europ. J. Pharm.* 1992; 225: 331-337.
- 27- Sibley DR, Monsma FJ. Molecular biology of dopamine receptors. *Trends in Pharmacol. Science* 1992; 13:61-69.
- 28- Stoof JC, Keabian JW. The dopamine receptors : Biochemistry, pharmacology. *Life Sciences* 1984 ; 35 (23) : 2281-1296
- 29- Cameron DL, Williams JT. Dopamine D1 receptors facilitate transmitter release. *Nature* 1993 ; 366 :344-347.
- 30- Seabrook GR, Kemp JA, Freedman SB. et al. Functional expression of human D3 dopamine receptors in differentiated neuroblastoma glioma NG 108-15 cells. *B. J. Pharm.* 1994 ; 111: 391-393.
- 31- Sasaki K, Sato M. A single GTP-binding protein regulates K-channels coupled with dopamine, histamine and acetylcholine receptors. *Nature* 1987; 325 : 259-263.
- 32- Piomelli D, Pilon C, Giros B, Sokoloff P. et al. Dopamine activation of the arachidonic acid cascade as a basis of D1/D2 receptor synergism. *Nature* 1991; 353:164-167.
- 33- Landwehrmeyer B, Mengod G, Palacios JM. Dopamine D3 receptor mRNA and binding site in human brain. *Brain Research* 1993; 18:187-192.

- 34- Nissbrand H, Ekman A, Eriksson E. Dopamine D3 receptor antisences influences dopamine syntehesis in the rat brain. **Neuroreport**. 1995; 6 : 573 - 576.
- 35- Schwartz JC, Levesque D, Martres MP, Sokoloff P. Dopamine D3 receptor : Basic and clinical aspects. **Clinical Neuropharm.** 1993; 16(4): 295- 314
- 36- Sautel F, Griffon N, Levesque D, Pilon C. A functional test identifies dopamine agonists selective for D3 versus D2 receptors. **Neuroreport** 1995 ; 6 : 329 - 332.
- 37- Caine SB, Koob FG. Modulation of cocaine self-administration in rat throught D3 dopamine receptors. **Science** 1993 ; 260 : 1814 - 1816.
- 38- Freedman SB, Patel S, Marwood R, Emis F. Expression and pharmacological characterization of the human D3 dopamine receptor . **The Journal of Pharm. and Therapeutics** 1994 ; 268(1) : 417- 426.
- 39- Waters N, Svensson K, Svensson SRH, Smith M W, Charsson. The dopamine D3 receptor: a postsynaptic receptor : inhibitory on rat locomotor activity. **J. Neural Transm.** 1993; 94: 94:11-19
- 40- Seeman P, Guan HC, VanTol HHM. Dopamine D4 receptors elevated in schizophrenia. **Nature** 1993 ; 365 : 444 - 445.
- 41- VanTol HHM, Wu CM, Guan HC, Ohara K. et al. Multipl D4 dopamine receptors variants in the human population **Nature** 1992 ; 358 : 149 -151.
- 42- Iversen L. The D4 and schizophrenia. **Nature** 1993 ; 365 : 363.
- 43- Sunahara RK, Seeman P, VanTol HHM. Dopamine receptors and antipsychotic drug response. **British J. Pharmacol.** 1993 ; 63 (suppl. 22) : 31-28.
- 44- Sunahara RK, Niznik HM. et al. Human dopamine D1 receptor encoded by an intronless gene on chromosome 5. **Nature** 1990 ; 347 : 80 - 83.
- 45- Lees AJ. Dopamine agonists in Parkinson's disease: a look at apomorphine. **Fundamen. clin. pharmmacol.** 1993 ; 7 : 121 -128.

- 46- Seeman P, Grigoriadas D. Dopamine receptors in the brain and periphery .
Neurochemistry Int. 1987 ; 10 (1) : 1-25.
- 47- Ghez C. Motor Systems of the brain: Reflex and voluntary control of movement.
In Kandel ER, Schwartz J, Jessel TM. (ed.) **Principles of Neural Science** 3rd.
ed. New York ,1991, 533 - 680.
- 48- Pearson KG. Common principles of motor control in vertebrates and
invertebrates. **Annual Review of Neurosciences** 1993 ; 16 : 265 -297.
- 49- Graybiel AM. Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia.
Trends in Neurosciences 1990 ; 13 (7) : 244 - 257.
- 50- Dere F. Nöroanatomı. 1. baskı, Ç.Ü. Basımevi , Adana, 1990.
- 51- Kopin IJ. The pharmacology of Parkinson's disease therapy : an update. **Annual
Rev. Pharm. and Tox.** 1993 ; 32 : 467- 493.
- 52- Guyton AC. Textbook of Medical Physiology. 8th ed. Philadelphia, 1991, 602-631
- 53- Grillner S, Dubuc R. Control of locomotion in vertebrates : Spinal and
supraspinal mechanism. **Advances in Neurology** 1988 ; 47 : 425 - 453.
- 54- Welsh JP, Lang EJ, Sugihara LI. Dinamic organization of motor control
within the olivocerebellar system. **Nature** 1995 ; 347 : 453 - 457.
- 55- Hoover J, Strick P. Multipl output channels in the basal ganglia. **Science**
1993; 259:819-821.
- 56- Aosaki T, Graybiel AM, Kimura M. Effect of the nigrostriatal dopamine system
on acquired neural responses in the striatum of behaving monkeys. **Science**
1994 ; 265 : 412 - 415.
- 57- Graybiel AM, Aosaki T, Flaherty MK. The basal ganglia and adaptive motor
control **Science** 1994 ; 265 : 1826 -1831.
- 58- Cummings JL. Frontal - subcortical circuits and human behavior. **Archive
Neurology** 1993 ; 50 : 573 - 588.
- 59- Bhatia KP, Marsdan CD. The behavioural and motor consequences of focal
lesions of the basal ganglia in man. **Brain** 1994 ; 117 : 859 - 876.

- 60- Schenk S, Worly CM, MCMamara C. Blockade of the acquisition of cocaine self-administration by the NMDA antagonist MK801 (Dizocilpine) **Behav. Pharm.** 1993 ; 4 : 652 - 659.
- 61- Di Chiara G, Morelli M, Consolo S. Modulatory functions of neurotransmitters in the striatum : Ach / dopamine / NMDA / interaction **Trends in Neurosciences** 1994 ; 17 (6) : 228 -233.
- 62- Gerfen CP. The neostriatal mosaic : multiple levels of compartmental organization. **Trends in Neurosciences** 1992 ; 15(4) : 133 -139.
- 63- Smith AD, Bolam J. The neural network of the basal ganglia as revealed by the study of synaptic connections of identified neurones. **Trens in Neurosciences** 1990 ; 13 (7) : 259 -265.
- 64- Middleton F.A, Strick PL. Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement higher cognitive function. **Science** 1994 ; 266 : 458 - 461.
- 65- Alesdatter JE, Kalivas PW. Inhibition of mu opioid-induced motor activity in the ventral pallidum by D1 receptor blockad. **Behavioural Pharmacology** 1993 ; 4 : 445 - 451.
- 66- Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MP. Basal ganglia-thalamocortical circuits: Parallel substrates for motor, oculomotor, prefrontal and limbic functions. **Progress in Brain Research** 1990 ; 85 :119 -146.
- 67- Carlsson M, Carlsson A. Interactions between glutamergic and monoaminergic systems within the basal ganglia-implications for schizophrenia and Parkinson's disease. **Trends in Neurosciences** 1990 ; 13 (7) : 272 - 276.
- 68- Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. **Trends in Neurosciences** 1990 ; (7) : 263 -271.
- 69- Marsden CD. Dopamine and basal ganglia disorders. **Seminerss in Neurosciences** 1992 ; 4 :171 -178.
- 70- Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. **Trends in Neurosciences** 1989 ; 12 (10) : 366 - 375.

- 71- Campbel K, Björklund A. Prefrontal corticostriatal afferents maintain increased enkephalin gene expression in the dopamine-denervated rat striatum. **Euro. J. of Pharm.** 1994 ; 6 :1371 -1383.
- 72- Gerfen CR, Engber TM, Mahan LC.et al. D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigrial and striatopallidal neurons. **Science** 1990 ; 250:1429-1432.
- 73- Robertson HA. Dopamine receptor interactions: some implications for the treatment of Parkinson's disease . **Trends in Neurosciences** 1992 ; 5 (6) : 201-206.
- 74- Obeso JA, Grandas F, Herero MT, Horowski. The role of pulsatile versus continuous dopamine receptor stimulation for functional recovery in Parkinson's disease . **European J. of Pharm.** 1994 ; 6 : 889 - 897.
- 75-Vincent SL, Khan Y, Benes F. Cellular distribution of dopamine D1 and D2 receptors in rat medial prefrontal cortex. **The Journ. of Neurosciences.** 1993 ; 13 (6) : 2551-2564.
- 76- Damsma G, Robertson GS, Tham CS, Fibigel HC. Dopaminergic regulation of striatal acetylcholine release : importance of D1 and N-Methyl-D-Aspartat receptors. **The Journ. of Exper. Therap.** 1991 ; 259 (3) :1064 -1072.
- 77- Werling LL, Jacoks M, McMahon PN. Regulation of dopamine releasae from guina pig striatum by NMDA receptor/channel activators and inhibitors. **The Journ. of Exper. Therap.** 1990 ; 255 (1) : 40 - 45.
- 78- Gerfen CR D1 and D2 dopamine receptor regulation of striatonigreal and striatopallidal neurons. **Seminers in Neurosciences** 1992 ; 4 : 109 -118.
- 79- Zarrindost M.R, Ffusse A. Differential effects of dopamine agonists on locomotion in intact and reserpine-treated mice. **Gen. Pharmacol.** 1991 ; 22(6) : 1027-1031.
- 80- Kimura K, Nomikos GG, Svensson TH. Effects of amperozide on psychostimulant-induced hyperlocomotion and dopamine release in the

- nucleus accumbens. **Pharmacology, Biochemistry and behavior** 1993 ; 44 : 27- 36.
- 81- Emmi A, Crescimanno T, Amato G. Accumbens microinjection of LY 171555 and sulpiride: effects on circling behaviour, in the rat. **Neuroscience Letters** 1994 ; 180 : 51 - 54.
- 82- Amalric M, Koob GF. Functionally selective neurochemical afferents and efferents of the mesocorticolimbic and nigrostriatal dopamine system. **Progress in Brain Research** 1993 ; 99 :209 -226.
- 83- Beninger RJ. The role of dopamine in locomotor activity and learning . **Brain Research Reviews** 1983 ; 6 :173 -176.
- 84- LaHoste GJ, Marshall JF. Nigral D1 and striatal D2 receptors mediate the behavioral effects of dopamine agonist. **Behavioral Brain Research** 1990; 38 : 233 - 242.
- 85- Churchill L, Austin MC, Kalivas PW. Dopamine and endogenous opioid regulation of picrotoxin-induced locomotion in the ventral pallidum after dopamine depletion in nucleus accumbens. **Psychopharmacology** 1992 ; 108 :141-146.
- 86- Amalric M. and Koob GF. Dorsal pallidum as a functional motor output of the corpus striatum. **Brain Research** 1989 ; 483 : 389 -394.
- 87- Al-Naser HA, Cooper SJ. A-68930 , a novel potent dopamine D1 receptor antagonist: a microstructural analysis of its effects on feeding and other behavior in the rat. **Behav. Pharm.** 1994 ; 5 : 210 - 218.
- 88- Dood FS. Distinct effects of d-amphetamine and phencyclidine on the social behavior of rat. **Behav. Pharm.** 1995 ; 6 : 55 - 65.
- 89- Fujiwara H. Comparative studies of sulpirid and classical neuroleptics on induction of catalepsy, locomotor activity, brain dopamine metabolism in mice. **Pharm. Bioch. and Behav.** 1992 ; 41 : 301 - 308.
- 90- Miaskowski C, Sutters K, Taiwo YO. Antinociceptive and motor effects of delta / mu and kappa / mu combinations of intrathecal opioid agonists. **Pain** 1992 ; 49 : 137-144.

- 91- Bugo V. Comparison of accelerod and rotarod sensitivity in detecting ethanol and acrylamid performance decrement in rats: Review of experimental considerations of rotating rod systems. *Neurotoxicology* 1981 ; 2 : 765 - 787.
- 92- Suzuki T, Lu MS, Motegi H, Yoshii T. Genetic differences in the development of physical dependence upon diazepam in Lewis and Fischer 344 inbred rat strains. *Pharmacology, Biochem. and Behav.* 1992 ; 43 : 387-393.
- 93- Gerald MC, Gupta TK. The effects of amphetamine isomers on rotarod performans. *Psychopharmacology* 1977 ; 55 : 83 - 86.
- 94- Taylor DR, Rech RH. Cellular and learned tolerances to chlordiazepoxide hypothermia and ataxia . *Pharma. Biochem. and Behav.* 1993 ; 44: 717-725.
- 95- Kehne JK, Kane JM, Miller FP. MDL 27,531 selectively reverses strychnine induced seizures in mice. *Brit. J. Pharmacol.* 1992 ; 106 : 910 - 916.
- 96- Kiyatkin EA, Rebec GV. Dopaminergic modulation of glutamate-induced excitations of neurons in the neostriatum and nucleus accumbens of awake. *Journaal of Neurophysiology* 1996 ; 75 (1) : 142 - 153.
- 97- Khatip IMH, Dökmeci I, Fujiwara M. Differential role of nukleus accumbens and caudate-putamene in mediating the effect of nomifensine and metamphetamine on ambulation and rearing of rats in the open-field test. *Japan J. Pharmacol.* 1995 ; 67 : 69 - 77.
- 98- Garret BE, Holtzman SG. D1 and D2 dopamine receptor antagonists block caffeine-induced stimulation of locomotor activity in rats. *Pharmac. Biochem. and Behav.* 1994 ; 47 : 89 - 94.
- 99- Hirate K, Kuribara H, Characteristics of the ambulation-increasing effect of GBR-12909, selective dopamine uptake inhibitor, in mice. *Japan J. Pharmacology.* 1991 ; 55 : 501 - 511.
- 100- Motles E, Gomez R, Tetas M, Gonzales M, Effects of SCH 23390 and sulpirid on the behaviours evoked by amphetamine and apomorphine in adult cats. *Prog. Neuro-Psychopharmacology and biol. psychiat.* 1993 ; 17 :1005 -1022

- 101- Akai T, Ozawa M, et al. Behavioral involvement of central dopamine D1 and D2 receptors in 1-methyl-4-phenyl-1,2,4,6-tetrahydropyridine (MPTP) lesioned parkinsonian cynomolgus monkeys. *Japan J. Pharmacol.*, 1995. 67:117-124.
- 102- Fredricksson A, Plaznik A., et al., Effects of D1 and D2 agonists on spontan motor activity in MPTP treated mice. *Pharmacol and Toxicol.* 1994, 75:36-41
- 103- Hirotsu I, Horikawa Y, Kihara T, Reversal of α -methyltyrosine-induced hypoactivity by 6-(R)-5,6,8-tetrahydro-L-eritrobiopterin (R-THBP) in mice. *Japan J. Pharmacol.* 1992 ; 58 : 67-73
- 104- Mattingly BA, Rowlet JK, Graff JT. Effects of selective D1 and D2 dopamine antagonists on the development of behavioral sensitization to apomorphine. *Psychopharmacology* 1991 ; 105 : 501 - 507.
- 105- Svenson K, Johansson AM, Magnusson T, Carlsson A. (+)-AJ76 and (+) UH232: Central stimulants acting as preferential dopamine autoreceptor antagonists. *Nauyn-Schimiedeberg's Arch. Pharmac.* 1986, 334 : 234 - 245.
- 106- Çelik S, Kabasakal L, Cevheroğlu Ş, Çetin A. Hareket hastalığına karşı kullanılan bazı ilaçların eşgüdümlü motor performans üzerine etkileri. *GATA bülteni* 1989 ; 31:129 -139.
- 107- Kulingsjö H, Carlsson A, Svenson K, Effects of repeated administration of the preferential dopamine autoreceptor antagonists, (+)-AJ76, on locomotor activity and brain DA metabolism in the rat, *Eur. J. Pharm.* 1991 ; 205 :241-246.
- 108- Johnson AE, Coirini H, Kallstrom L, Wiesel FA. Characterization of dopamine receptor binding sites in the subthalamic nucleus. *Neuroreport.* 1994, 5;1836-1838.
- 109- Zarrindost M R, Bayat A, Shafaghi B, Involvement of dopamine receptor subtypes in straub tail behaviour in mice. *Gen. Pharmacol.* 1993 ; 24 (1) :127-130.
- 110- Swerdlow NR, Keith VA, Braff DL and Geyer MA. Effects of spiperone , raclopride , SCH 23390 and clozapine on apomorphine inhibition of

- sensorimotor gating of the startle response in the rat. **The Journal of Pharm. and Exper. Therap.** 1991; 256 (2) : 530 - 536 .
- 111- Hofman DC, Wise RA. Locomotor-activating effects of the D2 agonist bromokriptine show environment-specific sensitization following repeated injections. **Psychopharmacology** 1992 ; 107 : 277 - 284.
- 112- Yue JL, Nakamura S, Ueda H, Misu Y. Endogenously released L-Dopa itself tonically functions to potentiate postsynaptic D2 receptor mediated locomotor activities of conscious rats. **Neuroscience Letter** 1994 ; 170 :107-110.
- 113- Vermeulen RJ, Drucarch B, Sahadat MCR. et al. the selective D1 receptor agonist , SKF 81297 , stimulates motor behaviour of MPTP-lesioned monkeys . **European J. of Pharmacology** 1993 ; 235 :143 -147.
- 114- Stoof JC, Vermeulen RJ, Van Royen EA. Dopaminergic system and Parkinson's disease: some latest developments in pathogenetic, diagnostic and pharmacotherapeutic investigations. **Neuroscience Research Communications** 1996 ;18 (3) : 133 -142.