

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL ŞİZOFRENİ BENZERİ MODEL
OLUŞTURULAN FARELERDE DEXMEDETOMİDİNE
(DEX)' NİN ÖĞRENME VE BELLEK ÜZERİNE
ETKİSİNİN DAVRANIŞSAL VE MOLEKÜLER
İNCELENMESİ**

E. Deniz BARÇ

**TIBBİ BİYOLOJİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMANI
Doç Dr. M. Bertan YILMAZ**

ADANA-2017

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL ŞİZOFRENİ BENZERİ MODEL
OLUŞTURULAN FARELERDE DEXMEDETOMİDİNE
(DEX)' NİN ÖĞRENME VE BELLEK ÜZERİNE
ETKİSİNİN DAVRANIŞSAL VE MOLEKÜLER
İNCELENMESİ**

E. Deniz BARÇ

**TIBBİ BİYOLOJİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

DANIŞMANI

Doç Dr. M. Bertan YILMAZ

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonu Tarafından TYL2015-4329 numaralı
proje tarafından desteklenmiştir.

Tez No:.....

ADANA-2017

KABUL ve ONAY

TIIBİ BİYOLOJİ Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Programı Çerçevesinde yürütölmüş olan

“Deneysel Şizofreni Benzeri Model Oluşturulan Farelerde Dexmedetomidine (DEX)'in Öğrenme ve Bellek Üzerine Etkisinin Davranışsal ve Moleküler İncelenmesi”
adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tarihi: 20 / 07 / 2017

TEZ SINAV JÜRİSİ

Doç. Dr. M. Bertan YILMAZ
Çukurova Üniversitesi
Başkan


Prof. Dr. Ümit Lüleyp
Çukurova Üniversitesi
Üye


Prof. Dr. Davut ALPTEKİN
Çukurova Üniversitesi
Üye


Prof. Dr. Ayfer PAZARBAŞI
Çukurova Üniversitesi
Üye


Doç. Dr. Deniz TAŞTEMİR KORKMAZ
Adıyaman Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Tez, Yönetim Kurulunun / / tarih ve
edilmiştir.

sayılı kararı ile kabul

Prof.Dr. Behice DURGUN
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS / DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI
ETİK BEYANI

Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesini okuduğumu ve anladığımı ve Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Tez olarak sunduğum bu çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda bu konuda hakkımda yapılacak tüm yasal işlemleri ve aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim. 20/07/2017

İMZA
E. Deniz BARÇ

Kayıtlı olunan Program : Tıbbi Biyoloji ABD Yüksek Lisans Programı
Tezin Konusu : “Deneyisel Şizofreni Benzeri Model Oluşturulan Farelerde Dexmedetomidin (DEX)’in Öğrenme ve Bellek Üzerine Etkisinin Davranışsal ve Moleküler İncelenmesi”

Tezin Türü : Yüksek Lisans : ☒ Doktora: ☐

Danışmanın Adı-Soyadı : Doç Dr. M. Bertan YILMAZ
Danışmanın İletişim Bilgileri
Telefon : 05327143320
E-Posta : mbyilmaz@cu.edu.tr

Öğrencinin İletişim Bilgileri
Telefon : 05336623113
E-Posta : dnzbr7@gmail.com
Adresi : Y.yurt mh. 59 sk. No:14/19
Seyhan- ADANA

**Bu belgenin Lisansüstü eğitim tezleri savunmaya alınmadan önce öğrenci tarafından doldurularak imzalanarak Enstitü Müdürlüğüne teslim edilmesi gerekmektedir.*

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince yanımda olan, aynı süreç içerisinde tez konumun seçilmesinde bana yardımcı olan, beni destekleyen, anlayış gösteren Saygıdeğer Danışman Hocam Sayın Doç.Dr. M. Bertan YILMAZ'a en içten dileklerimle teşekkür ederim.

Bu tez çalışmasının yürütülmesinde yardım ve desteklerini esirgemeyen Saygıdeğer Hocam Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ümit LÜLEYAP'a, yüksek lisans eğitimime katkıda bulunan, tez çalışmam sırasında değerli zamanlarını benden esirgemeyen Anabilim Dalımızın Değerli Öğretim Üyelerinden Prof. Dr. Ayfer PAZARBAŞI, Prof. Dr. Davut ALPTEKİN ve Prof. Dr. Osman DEMİRHAN'a, tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Fizyoloji Anabilim Dalı Bölüm Başkanı Prof. Dr. Ayşe DOĞAN'a ve öğretim üyelerinden Uzm. Dr. Kübra AKILLIOĞLU'na değerli zamanını ayırıp, benimle ilgilendiği, beni her koşulda desteklediği ve çalışmamın istatistiksel analizleri sırasında yardımını esirgemediği için tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Çalışmamın laboratuvar kısmında yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Sabriye Sel'e ve beni destekleyen Uzm. Dr. Erdal TUNÇ'a, Uzm. Dr. Nilgün TANRIVERDİ'ye, çalışmalarımın her aşamasında bana yardımcı olan sevgili arkadaşlarım Yük. Lis. Öğr. Eylül AKBAL'a, Yük. Lis. Öğr. Hale ÖKSÜZ'e, Ar. Gör. Lütfiye ÖZPAK'a, Ar. Gör. Nur USLU'ya, Ar. Gör. Seda ILGAZ'a, Ar. Gör. Gamze CÖMERTPAY'a, Dok. Öğr. Gülşah EVYAPAN'a, sevgili masa arkadaşım Ar. Gör. Gülsevinç AY'a, Dok. Öğr. Leyla ATAÇ'a, Dok. Öğr. Mehmetali ERKOÇ'a, bu yolda benimle beraber yürüyüp yardımlarını esirgemeyen ve beni asla yalnız bırakmayan Yük. Lis. Öğr. Nesrin ÇETİNEL'e ve bölümümüz çalışanları Mustafa BAŞDİNÇ, Ömer DEMİR, Şafak KAYA ve Murat ÖNAL'a teşekkür ederim.

Son olarak, her zaman yanımda olan gerektiğinde destek veren gerektiğinde arkamda duran ve bunu yaparken maddi manevi yardımlarını esirgemeyen bitanecik annem Seniha BARÇ'a, beni cesaretlendiren kardeşlerim Derya BARÇ ve Işık BARÇ'a çok teşekkür ederim.

Bu tez çalışması TYL2015-4329 numaralı proje ile Ç.Ü. Rektörlüğü Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÇİZELGE LİSTESİ.....	viii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	ix
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Beyin Gelişimi	3
2.1.1. Beyin Gelişim Dönemleri	5
2.1.2. Gelişim Dönemleri	5
2.2. Sinir Sistemi	6
2.3. Limbik Sistem	6
2.3.1. Limbik sistemin Bölümleri:	7
2.3.2. Limbik Sistemin En Önemli Transmitterleri:	8
2.3.2.1. Glutamat	8
2.3.2.2. Dopamin	9
2.3.2.3. Asetilkolin	10
2.3.2.4. Serotonin	11
2.3.2.5. Nörepinefrin	11
2.4. Şizofreni	12
2.4.1. Şizofreni Tarihi	12
2.4.2. Şizofreni Kavramı	13
2.4.3. Şizofreni Tanısı ve Belirtileri	13
2.4.3.1. Pozitif belirtileri:	14
2.4.3.2. Negatif Belirtileri:	14
2.4.4. Şizofreni Aday Genleri	14
2.4.5. Deneysel Şizofreni Hayvan Modelleri	16

2.4.5.1. Hastalıklara göre Özel Hayvan Modelleri.....	16
2.4.5.2. Sık Kullanılan Deney Hayvanlarının Biyolojik Özellikleri	17
2.4.5.2.1. Fare.....	17
2.4.5.2.2. Sıçan (RAT)	17
2.4.5.3. Farmakolojik Modeller.....	18
2.4.5.3.1. Glutamaterjik Modeller.....	18
2.4.5.3.1.1. Dizosiplin (MK-801).....	18
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	20
3.1. Etik	20
3.2. Deneklerin Bakımı ve Üretilmesi.....	20
3.3. Yetişkin Balb/c Erkek Farelerde NMDA Reseptör Blokajı Yapılan Pencereleer .	20
3.4. Yetişkin Balb/c Erkek Farelerde DEX Yapılan Pencereleer	21
3.5. Yetişkin Balb/c Erkek Farelerde MK-801+DEX Yapılan Pencereleer	21
3.6. Bilişsel Davranış Testi	21
3.6.1. Morris Su Havuzu Testi	21
3.6.2. Morris Su Havuzu Çalışmalarında Kullanılan Ölçütler	23
3.6.2.1. Morris Su Havuzu Eğitim Denemelerinde Kullanılan Ölçütler	23
3.6.2.2. Morris Su Havuzu Testlerinde Kullanılan Ölçütler	24
3.6.3. Morris Su Havuzu Testi İstatistiksel Analizi	24
3.7. Gen Ekspresyon Çalışmaları	24
3.7.1. Hipokampus Dokusunda RNA İzolasyonu ve Ekspresyon Çalışmaları	24
3.7.1.1. RNA İzolasyonu.....	24
3.7.1.2. Total RNA Konsantrasyonunun Hesaplanması:	25
3.7.1.3. Total RNA’lardan cDNA Sentezlenmesi:.....	25
3.7.1.4. Real Time PCR Analizi.....	26
3.7.2. İstatistiksel Değerlendirme.....	28
4. BULGULAR.....	29
4.1. Bilişsel Davranış Bulguları	29
4.1.1. Hedef Kadran Süreleri.....	29
4.1.2. Yüzme Hızları	30
4.1.3. Platformu Bulma Süreleri	30
4.1.4. Eğitim Denemelerinde Yüzme Hızı.....	31

4.2. Gen Ekspresyon Bulguları	32
4.2.1. COMT Geni	32
4.2.2. RELN Geni.....	33
4.2.3. DISC-1 Geni.....	34
4.2.4. DTNBP-1 Geni.....	34
4.2.5. BDNF Geni	35
4.2.6. NRG-1 Geni	36
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	42
KAYNAKLAR	43
ÖZGEÇMİŞ	50

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1. Sinir hücresi (Nöron) ³³	3
Şekil 2. İnsan ve farenin gelişim dönemleri ⁵	6
Şekil 3. Limbik sistemin yapıları ³³	8
Şekil 4. NMDA Reseptörü ⁵	9
Şekil 5. Serotonin Reseptörleri ³⁰	11
Şekil 6. Nörepinefrin Reseptörleri ³⁰	12
Şekil 7. Morris su havuzu ⁵	22
Şekil 8. Morris Su Havuzu Kaçış platformu ⁵	22
Şekil 9. PCR- Amplifikasyon Eğrisi	27
Şekil 10. Morris su havuzu testinde hedef kadranda geçirilen süre (sn.)	29
Şekil 11. Morris su havuzu testinde yüzme hızı (cm/sn.)	30
Şekil 12. Morris su havuzu testinde eğitim denemelerinde platformu bulma süresi (sn.)	31
Şekil 13. Morris su havuzu testinde eğitim denemelerinde yüzme hızı (cm/sn.)	32
Şekil 14. Gen Ekspresyon bulgularında COMT Geni	33
Şekil 15. Gen Ekspresyon bulgularında RELN Geni	33
Şekil 16. Gen Ekspresyon bulgularında DISC-1 Geni	34
Şekil 17. Gen Ekspresyon bulgularında DTNBP-1 Geni	35
Şekil 18. Gen Ekspresyon bulgularında BDNF Geni	36
Şekil 19. Gen Ekspresyon bulgularında NRG-1 Geni	37

ÇİZELGE LİSTESİ

<u>Çizelge No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Çizelge 1. Deney grupları ve ilaç dozları.....	21
Çizelge 2. cDNA Karışım Miktarı	26
Çizelge 3. RT-PCR da kullanılan Taqman Assay Katalog Bilgileri.	26
Çizelge 4. Gruplar, Genler ve Ortalama CT Değerleri	28



KISALTMALAR LİSTESİ

BDNF	: Beyin kökenli büyüme faktörü
COMT	: Catechol-O-methyltransferas
DEX	: Dexmedetomidine
DISC1	: Disrupted in schizophrenia-1
DTNBP-1	: Dysbindin-1
GABA	: γ -amino bütirikasit
MK-801	: Dizocilpine hydrogen maleate
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MWM	: Morris Su Havuzu Testi
NMDA	: N-metil D-aspartat
NRG1	: Neuregulin-1
OSS	: Ototnom Sinir Sistemi
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PSS	: Periferik Sinir Sistemi
RELN	: Reelin

ÖZET

Deneyisel Şizofreni Benzeri Model Oluşturulan Farelerde Dexmedetomidine (DEX)' nin Öğrenme ve Bellek Üzerine Etkisinin Davranışsal ve Moleküler İncelenmesi

Çalışmamız Deksmetedomidinin Şizofreni hastalığı için davranışsal ve moleküler düzeyde iyileştirici rolünün değerlendirmektir.

Bu amaçla altı grup oluşturulmuştur. Her bir grupta kullanılacak ilaçlar intraperitoneal olarak enjekte edilmiştir. (MK-801, DEX1, DEX2, SF, MK801+DEX1, MK801+DEX2). Yetişkin Balb/c farelerde bilişsel işlevler Morris su havuzu testi ile değerlendirilmiştir. Daha sonra servikal dislokasyonla limbik sistemdeki Hipokampus çıkarılıp COMT, RELN, DISC-1, DTNBP-1, NRG-1, BDNF genlerin mRNA ekspresyon düzeyleri moleküler düzeyde değerlendirilmiştir.

MK-801 grubunda bilişsel işlevler için uygulanan Morris su havuzu testinde (MWM) platformu bulma sürelerinde artış meydana gelmiştir. DEX uygulanan grup ve kontrol grubunda benzer sonuçlar saptanmıştır. MK801-DEX gruplarında bu süre azalarak bilişsel işlevdeki bozulmayı onarıcı yönde etki göstermiştir.

MK-801 grubunda COMT, RELN, BDNF, NRG-1, DISC-1 genlerinin mRNA ekspresyon düzeylerinde azalma meydana gelirken, DTNBP-1 geni mRNA ekspresyon düzeyinde değişiklik gözlenmemiştir. DEX1 ve DEX2 gruplarında bu genlerin mRNA ekspresyon düzeyleri kontrol grubuyla benzer sonuçlar vermiştir. MK-801+DEX1 ve MK-801+DEX2 grupları ile MK-801 grubu karşılaştırıldığında bu genlerin mRNA ekspresyon düzeylerinde artış meydana gelmiştir.

Bilişsel işlev ve moleküler düzeyde değerlendirme ışığında DEX'in onarıcı etkisinin ileriki dönemlerde şizofreni hastalığının tedavisinde yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: MK-801, DEX, Şizofreni, MWM

ABSTRACT

Behavioral And Molecular Investigation Of The Effect Of Dexmedetomidine (DEX) On Learning And Memory In Experimental Schizophrenia-Like Model Mice.

Assessment of the therapeutic role of DEX at the behavioral and molecular level in schizophrenia in our study.

Six groups were formed for this purpose. Intraperitoneal injections were made for the drugs to be used in each group (MK-801, DEX1, DEX2, SF, MK801 + DEX1, MK801 + DEX2). The Morris water maze test for cognitive functions in adult Balb / c mice was evaluated. Then, mRNA expression levels of COMT, RELN, DISC-1, DTNBP-1, NRG-1 and BDNF genes were evaluated at the molecular level by removing the hippocampus in the limbic system with cervical dislocation.

In the Morris water maze test (MWM) applied to the cognitive functions in the MK-801 group, there was a prolongation of the time to find the platform. Similar results were obtained with the DEX group and control group. This time was shortened in the MK801-DEX group and had a restorative effect on cognitive function impairment. It is thought that the restorative effect of DEX on evaluation of cognitive function and molecular level may be helpful in the treatment of schizophrenia in the future.

In the MK-801 group, mRNA expression levels of the COMT, RELN, BDNF, NRG-1 and DISC-1 genes decreased, while no change in the DTNBP-1 gene mRNA expression level was observed. The mRNA expression levels of these genes in the DEX1 and DEX2 groups gave similar results to the control group. When the MK-801 + DEX1 and MK-801 + DEX2 groups were compared with the MK-801 group, the mRNA expression levels of these genes increased. It is thought that the restorative effect of DEX on evaluation of cognitive function and molecular level may be helpful in the treatment of schizophrenia in the future.

Keywords: MK-801, DEX, Schizophrenia, MWM

1. GİRİŞ

Şizofreni, dünyada yaklaşık olarak 26 milyon kişide görülen mental bir hastalık olup genellikle 16-25 yaş arasında görülür¹. Erkekleri ve kadınları eşit derecede etkiler ancak kadınlarda erkeklere göre daha erken görülebilir. Kişilerden veya durumlardan etkilenip, gerçeklerden uzaklaşarak düşünme, duyu ve davranışlarda bozukluklarla ortaya çıkan ağır bir mental rahatsızlıktır². Genel anlamda şizofreni hastalarında beyin, bilgi işlem görevini yerine getiremez. Bu nedenle psikozlar ortaya çıkar³. Günümüzde Şizofreni hastalığının tam olarak nedeni belirlenemese de bu konuda birçok çalışma yapılmıştır⁴.

Merkezi sinir sisteminde fiziksel, sosyal ve çevresel faktörler ile gen ekspresyonu arasındaki ilişkinin beyin fizyolojik ve davranış yapısı üzerine etkisi yapılan klinik ve laboratuvar çalışmalarla gösterilmektedir⁵. Sinir sisteminde tecrübeye bağlı plastisitenin tanımlanmasından sonra deney hayvanlarının beyinlerinde biyokimyasal ve yapısal değişiklikler araştırılmaya başlanmıştır⁶. Öğrenme ve bellek üzerine yapılan çalışmalarda moleküler düzeyde N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin aracılık ettiği gözlenmiştir^{5,7}. Beyinde eksitator nörotransmitter olan glutamatın NMDA reseptör aracılı iletimi bilişsel işlevler ve duygusal yanıtlar ile ilgili süreçlerde temel rol oynamaktadır⁸. Haberny ve arkadaşları NMDA reseptörlerinin bu etkileri nedeniyle NMDA reseptörlerini, “bellek yapıcısı (memory maker) olarak tanımlamaktadırlar⁹. Duyu ve belleğin düzenlenmesinde yeralan Limbik sistemin yapılarından biri olan hipokampus, özellikle bellek izlerinin oluşturulmasında sorumludur¹⁰. Hipokampusdaki nöronlarda bulunan NMDA reseptörlerinin blokajı sayesinde şizofreni benzeri hayvan modeli çalışmaları yapılmaktadır. Ketamin ve Dizosiplin gibi NMDA antagonistleri genellikle bu çalışmalarda kullanılmaktadır¹¹.

Deney hayvanlarında şizofreninin fizyopatolojisini ve şizofreni tedavisinde kullanılan yeni ilaçların etkilerini değerlendirmeye olanak veren modeller kullanılmaktadır. Davranış testleri şizofreninin hayvan modellerinin geçerliliğini belirlemek için yaygın olarak yapılır. Bunlardan bazıları lokomasyon ve stereotipi modelleri, koşullanmış sakınma cevabı, katatoni testi, sıçan pençe testi, kendini uyarma paradigmaları, ürkme refleksinin zayıf bir ön uyarı aracılığı ile inhibisyonu, latent inhibisyon paradigmaları, rodentlerde sosyal etkileşme testi ile şizofreninin

değerlendirilmesi, bilişsel modeller, hücresel ve moleküler modeller, farmakolojik modeller, gelişimsel modeller, genetik modeller olarak sınıflandırılabilir¹².

Glutamaterjik sistem reseptörü NMDA blokajı ile şizofreninin bağlantılı olabileceği düşünülse de şizofreninin sadece bu sistemle değil aynı zamanda nörotransmitterlerin kimyasal yapılarına göre oluşturduğu diğer nörotransmitter gruplarıyla da ilişkili olabileceği düşünülmektedir^{13,14}. Örneğin Dopamin Hipotezi denilen Endokrin sistemin önemli hormonlarından biri olan hipersekresyonu nedeniyle de Şizofreni oluşabileceği şeklinde bir açıklama zamanla çalışmalarda yer almaya başlamıştır. Bu süreçte dopamin hormonu salınımının fazla olmasının nedenleri gen ekspresyonundaki bozukluklar olarak gösterilmiştir³. D2 reseptör denilen özellikle öğrenme ve bellek performansı üzerine etkilerde aracılık eden ve Dopamin salgılamada görev alan bu reseptörlerin blokajı sayesinde bu hormonun normal düzeyde salgılanmasının sağlanabilmektedir^{15,16}. Klozapin, DEX gibi ilaçların hem sedatif etki göstermesi hemde şizofreni hastalarında davranışsal yanıtları inhibe etmesiyle amacıyla çeşitli çalışmalarda kullanılmaktadır¹⁷.

Dopamin birçok beyin işlevinde yeralan ayrıca motor koordinasyon ve hareketlerin kontrolünde hayati önem taşıyan bir nörotransmitterdir^{3,15,16}. Dopamin yolları duyguların ve belleğin düzenlenmesinde önemli bir yere sahip Limbik sistemin Hipokampusünde bulunurken davranış, motivasyon, duygu ve planlamayı düzenleyen kısım frontal kortekste de yer alır^{3,15,16,18}.

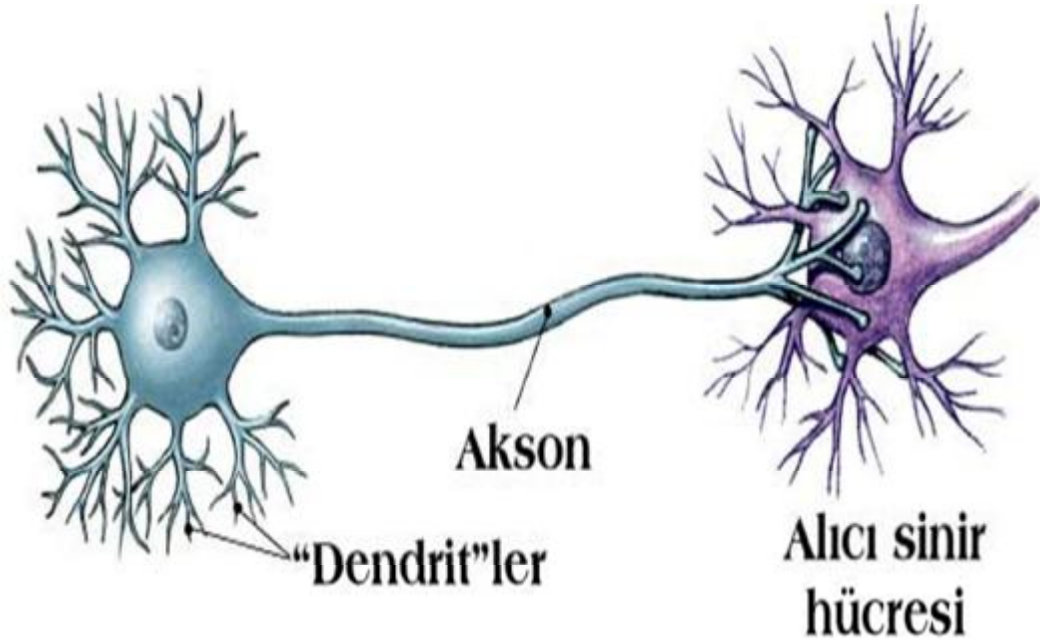
Genelde şizofreni ile ilgili yapılan çalışmalarda dişi farelerin menstrual siklusları nedeniyle hormon dengesizliği meydana geldiği için net bir sonuç alınamayabilir. Bu nedenle çalışmalar için daha çok erkek fare tercih edilmektedir. Bizde çalışmamızda 25-30 gr ağırlığında 8-10 haftalık yetişkin Balb/c erkek farelerde NMDA reseptör blokajı yapılarak Şizofren benzeri fare modelinde DEX'in öğrenme-bellek performansı üzerine etkileri araştırılmıştır. Hafıza ve öğrenme Morris su havuzu testi ile değerlendirilmiştir. Farelerin Hipokampus dokusu çıkarılarak moleküler düzeyde COMT, RELN, DISC-1, BDNF, NRG-1, DTNBP-1 genlerinin ekspresyon düzeyleri için Real Time PCR yöntemi kullanılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Beyin Gelişimi

Beyin gelişimi, doğum öncesi dönemden okul çağına kadar iç içe geçmiş çeşitli basamaklardan oluşmaktadır. Bunlar sinir hücrelerinin oluşumu (nörogenez), sinir hücrelerinin göçü (migrasyon), sinir hücrelerinin birbiri ile iletişimini sağlayacak akson ve dendritlerinin oluşumu, sinaps oluşumu (sinaptogenez), sinapsların artırılması, olgunlaşması ve sonuç olarak sinir hücrelerinin çevresinde destek dokuların ve etkili iletişimi sağlayacak dokuların oluşmasıdır (gliagenez ve miyelinizasyon)^{19,20}.

Sinir hücresi oluşumu: Sinir sistemi oluşumu, nöral tüpün şekillenmeye başlamasından kısa bir süre sonra (yaklaşık gebeliğin 3. haftası) nöron hücre sayısındaki artışa bağlı olarak gebeliğin 7. haftasında tepe noktasına ulaşır ve yaklaşık olarak 8. haftada büyük bir kısmı tamamlanmış olur. Bir kısım sinir hücresi oluşumu ise, fetal yaşamın son dönemleri ve doğumdan sonraki ilk birkaç ayda da devam eder. Gebeliğin 4. ayında beyin büyük bir kısmı şekillenmiştir²¹.



Şekil 1. Sinir hücresi (Nöron)³³

Sinir hücresi göçü: Nörogenez ile birlikte oluşan milyonlarca hücrenin kaynak yerlerinden merkezi sinir sistemindeki asıl yerlerine göçleri, gebeliğin ilk haftaları ile başlar ve gebeliğin 3-4. aylarında en yüksek seviyeye ulaşır. Sinir hücrelerinde görülen bu hareket normal bir beynin şekillenmesi için gereklidir^{5,22,23}.

Akson ve dendritlerin oluşumu: Beyin gelişimi sırasında göçlerini tamamlayan sinir hücreleri, genellikle iki yol izlerler. Bir kısım hücre farklılaşarak, akson ve dendritleri meydana getirirken, sinapsis kuramayan nöron hücrelerinin bir kısmı ise gerileyerek programlanmış hücre ölümüne (apoptozise) uğrar²⁰. Sinir hücresi oluşumu birincil olarak doğum öncesi gelişim sırasında görülür. Ancak akson ve dendritlerin oluşumu doğumdan sonra da devam eder. Yeterli sayıya ulaşan akson ve dendritlerin aşırı miktarda yapılan kısmı elenir²⁰.

Sinaps oluşumu ve sinaptik plastisite: Beyin gelişiminde asıl olan sinaps oluşumu genellikle gebeliğin 23. haftasından itibaren görülmeye başlar^{20,21}. Merkezi sinir sisteminde sinirsel ağın kurulması, aksonların büyümesi, postsinaptik hedefine ulaşması sinapsların şekillenmeye başlaması sonucunda gerçekleşir⁵. Sinir hücresi oluşumu ve göçünden farklı olarak sinaps oluşumu ve gelişimi çok uzun süre devam eder. Serebral kortekste sinaps yapımı tüm gebelik boyunca devam ederken en fazla yapım yaşamın ilk yıllarında olur. Sinapsların en fazla yapıldığı dönemde kortikal bölgede yer alan her bir nöron hücresi yaklaşık 15 bin sinaps yapar. Bu gebeliğin ilk 2 ayı ve doğumdan sonraki ilk 2 yılda her saniyede 1,8 milyon sinaps yapımına karşılık gelmektedir²¹. Beynin birçok bölgesinde aşırı sinaps yapımını takiben sinaps yapımında azalma meydana gelir. Gelişim sırasında sinaps yapımı yetişkin döneme göre % 40 daha fazladır. Yoğun sinaps oluşum dönemi, beynin farklı bölgelerinde farklı zamanlarda gerçekleşmektedir⁵.

Sinaps yapımı büyük oranda genetik kontrol altında olmasına karşın sinaps oluşumunu düzenleyen genlerin küçük bir kısmı bilinmektedir. Sinapsların final sayısına ulaşmaya kadar gerileme olayları sinir hücreleri arasında kurulan iletişime göre değişir. Sinaptik dallanma Hebbian prensiplerine göre yani kullanma/kullanmamaya bağlıdır. Buna göre, daha aktif sinapslar güçlenirken, aktivitesi az olan sinapslar zayıflar ve yok edilirler. Sinir hücrelerinin organizasyonu ve sinapsların desteklenmesi, presinaptik hücredeki nörotransmitter reseptörleri ve postsinaptik hücrede ortaya çıkan nörotrofinlerle ilişkilidir. Nörotrofinlerin; sinir

hücrelerinin varlığını sürdürmesi, aksonal ve dendritik büyüme, sinaptik yapı ve iletimi, nörotransmitter salınımı, sinaptik plastisite de görev alan bir proteindir^{8,24}.

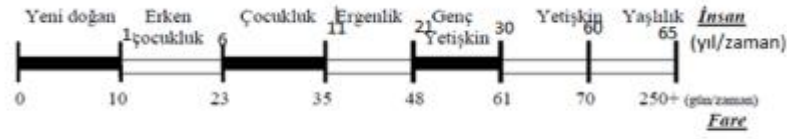
Beyinde sinirsel ağın oluşması için önemli bir yere sahip olan plastisite; duygusal-bilişsel davranışların, öğrenme ve belleğin temelinde yer almaktadır. Yeni sinapsların gelişimi, mevcut sinapsların aktiviteye bağlı olarak güçlendirilmesi ve sinapsların eliminasyonu, plastisitenin temel biçimlerinden olduğu kabul edilmektedir. Bu özelliklerin en iyi gözlemlendiği model, öğrenme ve bellek mekanizmaları olup, NMDA reseptörlerinin; sinaptik plastisite, öğrenme ve bellek için çok önemli olduğu gösterilmiştir^{5,7,9,13,14,19,20,22,23}.

2.1.1. Beyin Gelişim Dönemleri

Beyin gelişimi için kritik periyot, gelişime bağlı olarak bir seri hızlı kökten değişikliğin olduğu bir dönemdir. Bu dönem özellikle aksonal büyüme, dendritik olgunlaşma, sinir hücresi ağlarının kurulması, yeni sinapsların oluşması, glia hücrelerinin çoğalması ve miyelinizasyon gibi değişiklikleri kapsamaktadır. Kritik beyin gelişim periyodu nörotransmitter sistemlerin farklılaştığı, değişikliğe uğradığı zaman dilimidir. Memelilerde beynin gelişim döneminin başlangıcı ve süresi türe göre değişim gösterir. Bu dönem insanda, gebeliğin 3. trimestrinde başlar ve yaşamın ilk 2 yılına kadar devam eder, fare ve sıçan gibi kemirgenlerde ise yaşamın ilk 3-4 haftasını kapsarken tepe noktasına doğumdan sonraki 10. günde ulaşır^{5,25}.

2.1.2. Gelişim Dönemleri

Gelişim; kalıtım, çevre ve yaşam tarzı sonucunda bireyde görülen, döllemeden ölüme kadar devam eden düzenli ve sürekli değişikliklerdir. Gelişim sırasında belirli özelliklerin öne çıktığı dönemler bulunmaktadır. İnsanda fiziksel olarak gelişim dönemleri yaşa bağlı olarak 0-2 yaş bebeklik, 2-6 yaş oyun dönemi, 7-11 yaş okul dönemi, 12-18 yaş ergenlik dönemi, 18-30 yaş genç yetişkinlik dönemi, 30-60 yetişkinlik dönemi, 60 yaş ve üzeri yaşlılık olarak adlandırılmaktadır. Kemirgenlerde ise bu dönemler doğum sonrası 0-10. günler yeni doğan, 11-23. günler erken çocukluk dönemi, 24-35. günler çocukluk dönemi, 36-48. günler ergenlik dönemi, 49-61. Günler genç yetişkin dönem, 62-250. günler yetişkin, 250. günden sonrası ise yaşlılık olarak tanımlanmaktadır²⁶.



Şekil 2. İnsan ve farenin gelişim dönemleri⁵.

2.2. Sinir Sistemi

Canlıların dış çevreden gelen uyarılara karşı göstermiş olduğu ve vücudun kendini korumak için oluşturduğu iç dengenin sağlanması olayına Homeostazis denir. Sinir sistemi, Endokrin sistemle beraber çalışarak iç dengeyi korur ve olaylara cevap verir. Endokrin sistemdeki yapılardan salınan nörotransmitter maddeler yaşamsal faaliyetleri devam ettirmemizi sağlarlar. Nöronlar arasında veya bir nöron ile başka bir (tür) hücre arasında iletişimi sağlayan kimyasallara nörotransmitter (uyarıcılara tepki) denir²⁷⁻²⁹. Nörotransmitterler üç bölüme ayrılır:

Küçük Nörotransmitterler: Asetilkolin, glisin, GABA, glutamat içerirler.

Yoğun-küçük Nörotransmitterler: Epinefrin ve norepinefrin gibi katekolaminleri içerirler.

Yoğun-büyük Nörotransmitterler: Nöropeptidleri içerirler.

Sinir sisteminde hücrelerarası iletişimi sağlayan bu maddeler sistemin üç ana bölümünde de görev almaktadır. Sistem görevlerin işleyişine göre Merkezi sinir sistemi (MSS), Periferik sinir sistemi (PSS) ve Otonom sinir sistemi (OSS) olmak üzere üçe ayrılır. Merkezi Sinir Sistemi ile organ ve oluşumların bağlantısına innervasyon adı verilir. Sinir sisteminin innervasyonu sağlayan bölümü Periferik Sinir Sistemidir. Bu sistem, orta beyinde bulunan kafa çiftleri (kraniyal sinirler), omurilikte bulunan spinal sinirler (omurilik sinirleri) ve Otonom sinirler aracılığıyla bütün vücudun innervasyonunu sağlar³¹.

2.3. Limbik Sistem

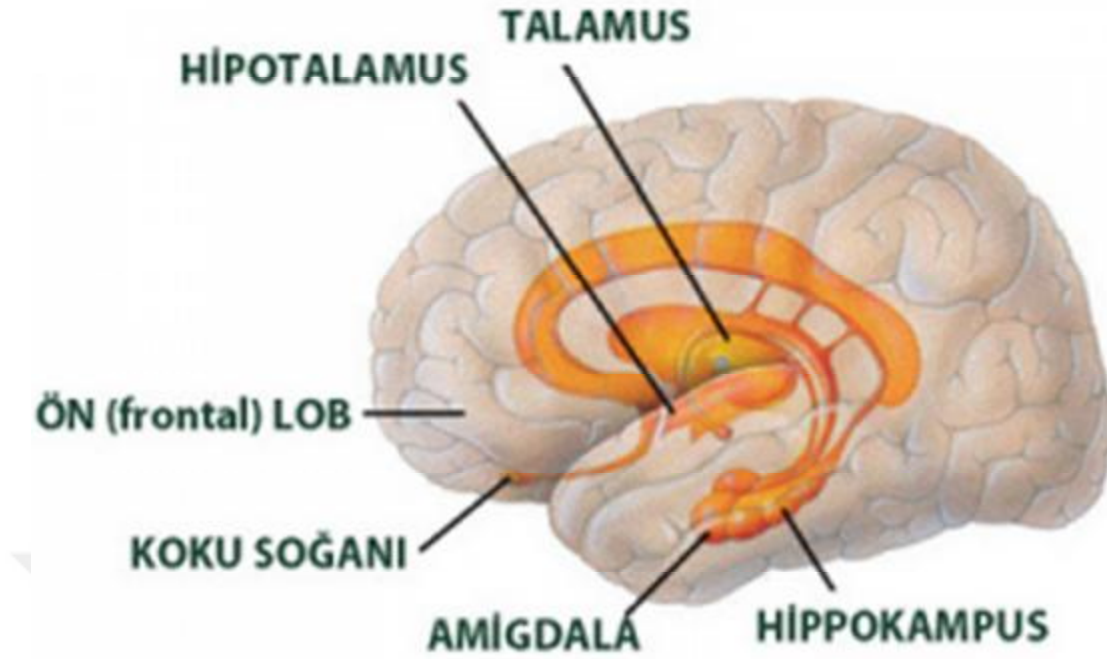
Merkezi sinir sisteminin belirli bölümleri duygusal davranışlardan daha fazla sorumludurlar. Sinir sisteminin en karmaşık bölümü olarak bilinen bu sistem filogenetik

olarak en eski kısmı olup Hipotalamusu çevreler. Heyecanlanma, aşk, korku, heyecan, zihinsel faaliyetler gibi duygularla ilişkilidir^{3,18,33}. Bu sistemin görevleri :

- a. Bellek oluşumu ve depolanması
- b. Öğrenme
- c. Davranışlara duygusal cevaplar
- d. Seksüel aktivite
- e. Motivasyon
- f. Hormonal salgı
- g. Ağrı ve haz duyusu
- h. Vücut metabolizması
- i. İç organların kontrolüdür.

2.3.1. Limbik sistemin Bölümleri:

1. Hipokampus: Uzun süreli belleğin oluşturulup, gerektiğinde yeniden ortaya çıkarılmasını sağlar. “Kayda değer” duyuşal bilgiyi belirler^{18,33} (Aşırı Uyarılabilirlik, Halüsinasyonlar, Psikomotor Etkiler, Öğrenme-Anterograd Amnezi vb.).
2. Amigdala: Limbik sistemin başta koku olmak üzere duyuşların denetiminden sorumlu parçasıdır^{18,33} (Kişinin dünyadaki yeri).
3. Talamusun ön çekirdekleri: Gelen emosyonel uyarıların, ilgili üst korteks merkezlerine iletilmeden önce toplandığı, duyuşal iletim istasyonudur^{18,33}.
4. Hipotalamus: Heyecansal durumlarda istemsiz hareketlerden sorumludur. Otonom sinir sistemini kontrol eder^{18,33}.

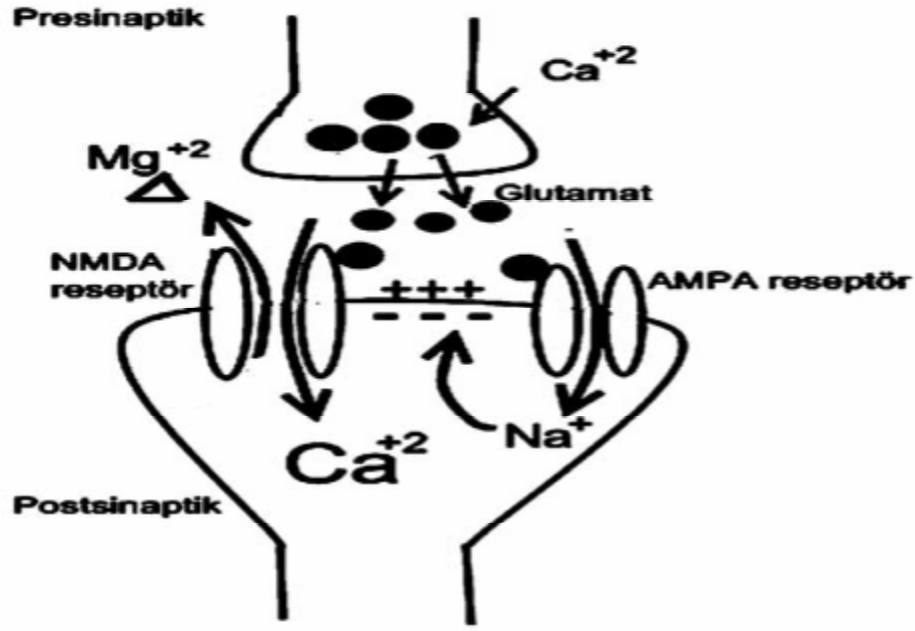


Şekil 3. Limbik sistemin yapıları³³.

2.3.2. Limbik Sistemin En Önemli Transmitterleri:

2.3.2.1. Glutamat

Merkezi sinir sistemindeki eksitator aminoasitlerden olan glutamat, NMDA reseptörleri aracılığı ile beyin gelişiminde anahtar bir rol oynamaktadır. Eksitator iletide önemli bir rol oynayan glutamatın NMDA, AMPA (α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol-propionat) ve Kainat reseptörleri bulunmaktadır. Bu reseptörler ayrıca iyonotropik glutamat reseptör ailesinin iyonotropik alt grubu olarak da sınıflandırılmaktadır. Glutamat, sinir hücresi farklılaşmasının çeşitli evrelerini etkileyen 36'dan fazla büyüme faktöründen birisi olarak tanımlanmaktadır^{5,7,9}. Gelişen sinir hücrelerinin yaşamları için NMDA reseptörleri ile uyarılmaları gerekir ve eğer sinaps oluşumu sırasında birkaç saat NMDA reseptörleri ile uyarılmaları engellenirse programlanmış hücre ölümüne uğrarlar. Programlanmış hücre ölümü, doğal bir durum olmasına rağmen, beyin gelişimi döneminde NMDA reseptörlerinin blokajı sonucu normal olmayan bir şekilde apoptotik nörodejenerasyon ile milyonlarca sinir hücresinin ölümüne neden olabilir^{13,14,22,23}.



Şekil 4. NMDA Reseptörü⁵.

2.3.2.2. Dopamin

Hipotalamustan salgılanan ve beyin işlevinde rol alan bir nörotransmitterdir. Bu hormonun görevi nöronlar arasındaki iletişimi sağlamaktır. Hormonun fonksiyonları; hareket, hafıza, davranış ve kavrama, prolaktin üretiminin engellenmesi, uyku ve öğrenme ile duygu durumunun kontrolüdür^{15,16}. Hormonun fazlalığı ya da eksikliği ciddi rahatsızlıkların yaşanmasına neden olur. Hormonun fazla salınımı Şizofreni, az salınımı Parkinson rahatsızlığına neden olur. Dopamin yolları duygu ve bellek (hafıza) düzenlenmesinde önemli bir bölge olan Limbik sisteme dahildir. Dopaminin iki önemli reseptörü D1 ve D2 adı verilen reseptörlerdir. Farklı etki mekanizmalarına ve merkezi sinir sistemindeki farklı dağılım bölgelerine göre birbirlerinden ayrılmışlardır. Daha sonra antipsikotik ilaçların tedavi etkinliğinin D2 reseptör afiniteleri ile güçlü bağlantıları olduğu bulunmuştur¹⁶. Son zamanlara kadar D1 ve D2 belirlenmiş tek dopamin reseptörleri iken, moleküler klonlama çalışmaları sayesinde D3, D4 ve D5 reseptörlerini kodlayan üç ayrı dopamin reseptör geni gösterilmiştir²⁷. Dopaminin hipersekresyonu nedeniyle Şizofreni, hiposekresyonu nedeniyle Parkinson hastalığı ortaya çıkmaktadır. Şizofrenide dopamin artışı varsayımı, dopaminerjik sistem üzerindeki ilaç etkilerine dair gözlemlerden doğmuştur. Dopaminerjik sistem

aktivitesini arttıran amfetamin, kokain, ve metilfenidat (ritalin) gibi ilaçlar, şizofreni benzeri klinik tablolara yol açabilir ya da şizofreni hastalarının belirtilerinde alevlenmeye neden olabilir. Görüntüleme çalışmalarıyla elde edilen bulgular; dopaminin şizofrenideki rolüne dair daha kesin kanıtlar sağlamıştır. Bu çalışmalar şizofreni hastalarında artmış dopamin salınımı pozitif psikotik belirtiler arasındaki ilişkiyi göstermektedir.

1970'li yıllarda Şizofrenide Dopaminin Teorisi üzerine çalışılmaya başlansa da destekleyen ve desteklemeyen kanıtlar bulunmaktadır. Dopamin sistemlerinin Şizofreni için önemli olduğunu düşündüren bulgular; şizofrenide kullanılan antipsikotik ilaçların dopamin salınımını bloke etmesi, dopamin reseptörlerini bloke etme yeteneklerinin ilaçların klinik gücüyle bağlantılı olması, kokain gibi uyuşturucu maddelerin şizofreniye benzer sendrom yaratması, şizofreni hastalarının beyinde yüksek oranda dopamin salınımının olması şeklinde ifade edilmektedir^{3,16}.

Bunların yanında desteklemeyen çalışmaların varlığı da bu yaklaşımın hipotez olarak kalmasına neden olmuştur. Dopamin reseptörlerini etkileyen bazı ilaçların hastaları iyileştirememesi, halüsinasyon gibi ciddi negatif semptomların devam ediyor olması ve etkileşimin beyin çeşitli bölgelerinde meydana gelmesi şizofreni ile Dopamin Teorisini desteklememektedir³.

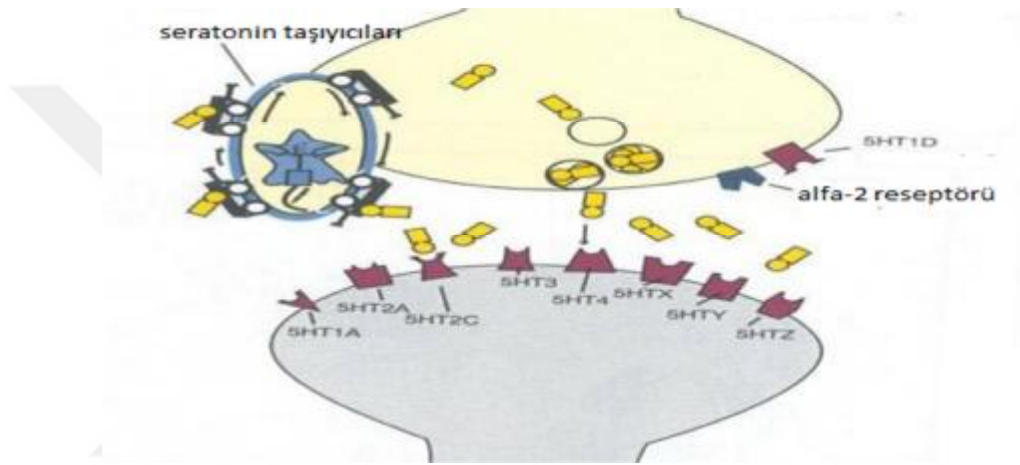
Bunun yanı sıra bazı hayvan çalışmalarında limbik sistemdeki beyin yapılarının (Hipokampus gibi) uyarılması ya da hasarı diğer beyin bölgelerindeki dopamin reseptörlerinin yoğunluğunu artırabileceğini göstermiştir^{3,18,33}.

2.3.2.3. Asetilkolin

Tanımlanan ilk nörotransmitter olarak bilinmektedir. Kolinergik sistemin (uyarıları ileten hücrelerin sistemi) nörotransmitteridir. Dikkat, hafıza, bilgi işlem hızı ve hareket kontrolü gibi süreçlerin işleminde görevlidir. Nikotinik, Muskarinik adı verilen iki reseptörü vardır. Asetilkolin preganglionik nöronlarda ve otonom sistemin bazı postganglionik nöronlarında sinaptik transmitter olarak görev yapar. Kalp atışlarını yavaşlatma, arteriyolları genişletme, bronşları daraltma gibi çeşitli farmakolojik etkileri vardır^{27, 29}.

2.3.2.4. Serotonin

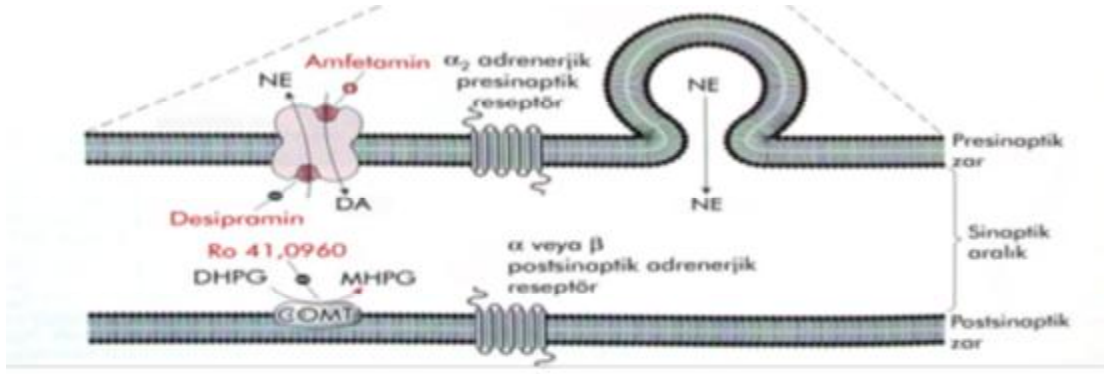
Frontal korteks ve limbik sistemde serotonerjik nöronlar bulunur. Bu nöronların dopaminerjik nöronlar üzerinde düzenleyici etkisi vardır. Reseptörleri 5HT_{1-A} (B, D, E, F), 5HT_{2-A} (B, C), 5HT₃, 5HT₄'dür. Serotoninin beyin hücrelerinin haberleşmesini sağlayan nörotransmitter özellikle kimyasallardan oluşmuştur. İşlevi beyinle sınırlı değildir. Sindirim ve dolaşım sisteminde de önemli görevler üstlenmektedir. Ayrıca kasların kasılmasında da aktif rol oynamaktadır^{27,28}.



Şekil 5. Serotonin Reseptörleri³⁰.

2.3.2.5. Nörepinefrin

Postsynaptik hücre membranında organ veya dokuya göre değişen alfa ve beta reseptörleri stimüle eder. Reseptörleri α -adrenerjik ve β -adrenerjik reseptörlerdir. Nörepinefrin reseptörü olan α -2 adrenerjik reseptörü sayesinde dopamin inhibisyonun meydana gelmesine yardımcı olur^{27,28}. Limbik sistemde görev alır.



Şekil 6. Nörepinefrin Reseptörleri³⁰.

2.4. Şizofreni

Şizofreni (schizo-phrenia) kelime olarak zihin bölünmesi anlamına gelmekle birlikte dünyada yaklaşık olarak 26 milyon kişide görülen mental bir hastalıktır¹. Genellikle 16-25 yaş arasında teşhis edilmekle beraber kadınlarda erkeklerden daha fazla görülür. İnsanın kişiler arası ilişkilerden, gerçeklerden uzaklaşıp kendi iç dünyasında yaşadığı düşünce, algılama, duygu ve davranışta bir dizi bozukluğa yol açan; belirti, bulgu, gidiş, sonlanım ve tedavi bakımından çeşitlilikler gösteren, hastalar ve yakınları için ciddi maddi- manevi külfetler oluşturan mental bir hastalıktır²⁻⁴.

2.4.1. Şizofreni Tarihi

Emil Kraepelin, Eugen Bleuler, Sigmund Freud'un da içine bulunduğu psikiyatrinin öncüleri şizofreni kavramı üzerinde derin etkiler bırakmıştır³. Kraepelin nöropatoloji alanında araştırma geçmişi olan Alman bir psikiyatristtir. Alanda yeni ve kapsamlı bir bakış açısını yansıtan bu hastalık modelini tanıtmıştır. Öncelikle "Dementia praecox" olarak adlandırıldığı bir grup tanımlamıştır^{3,27}. Kraepelin'in detaylı ve klinik olarak ortaya koyarak psikopatolojinin iki prensibiyle şizofreniyi hem süreç olarak hem de hastalarda tanımlanan bir kavram olarak açıklamıştır³.

Eugen Bleuler, İsveçli bir psikiyatrist ve şizofreni içinde önemli bir tarihsel figürdür. Kraepelin'in bu hastalığa katkılarını ve bu rahatsızlığın özelliklerini kabul etmiştir²⁷. Temel olarak görülen semptomları için düşünce sürecinde dışlanma, karışık, tuhaf, yanlış düşüncenin olmasıyla, bunların haricinde "otizm" hem hareket hem de düşünce ile gerçeklikten bir şekilde kaçma şeklinde bulunmaktaydı. Otistik düşünce

biçimi mantığı sınırlayan korkuları gerçeklikle karıştıran ve doğrularla eş tutan semptomlardı. Bunun haricinde sanrılar belirgin özelliklerden biriydi. Yani Şizofrenisi olan hastalarda insanların peşinde olduğu hissi kendisi için bir gerçeklik haline geldiğinden takip edildiğine inanmaya yönelimlidir. Aynı zamanda ambivalans olgusunu (iki karşıt hissi bir arada yaşama ve bu duygunun varlığının veya yokluğunun abartılması durumu) Bleuler tanımlamıştır. Grup haline bu belirtilere bazen Bleuler'in “4 A”sı denir: Asosiasyon (Çağırışım), Autizm (Otizm), Ambivalans, Affekt (duygu durumunun abartılıp- yokolması)³¹.

Freud'un şizofreniye katkısı çok büyüktür. Nevrotik durumların şizofreniyle bağlantılı olabileceğini düşünmüş, Nevrozu ve şizofrenisi olan hastaları farklı açıklamaya çalışan Freud özgün bir teoriyle nevrozu şizofreniden ayıran davranış modelleri ortaya çıkarmış ancak emin olamamıştır. Kendisinin işlevsellik hakkındaki psikolojik teorileri, kavramsal odağı, şizofreninin psikolojik bir bozukluk olarak algılanmasına yardımcı olmuştur^{3,27,31}.

2.4.2. Şizofreni Kavramı

Şizofreni, içinde psikotik belirti ve bulguları da barındıran, fakat salt psikotik belirti ve bulgulardan ibaret olmayan, bunların yanında pek çok beyin işlevi bozukluğunu da birlikte içeren nörogelişimsel bir bozukluktur^{3,6,15,24,27,29,31,32}. Pek çok araştırmacı, şizofreninin sadece psikotik bulgularına odaklanmanın, hastalığa ait diğer sorun alanlarını gözden kaçırılabilmesine işaret etmektedir. Bu vurgu, şizofreninin tanısı kadar korunma, bakım, tedavi ve rehabilitasyon sorunları açısından da büyük önem taşımaktadır. Bu alanda, şizofreninin klinik bir tablo mu olduğu, şizofreninin biyolojik göstergelerinin neler olduğu, şizofreni ve duygulanım bozuklukları arasında net bir sınır olup olmadığı; yoksa bu bozuklukların bir psikotik spektrum içinde mi yer alacağı, halen yanıt bekleyen sorulardandır^{27,32}.

2.4.3. Şizofreni Tanısı ve Belirtileri

Tanı klinik belirtiler ve hastalık süreci ile konulur. Şizofrenideki belirtileri pozitif ve negatif belirtiler olarak iki ana başlık altında toplayabiliriz²⁷.

2.4.3.1. Pozitif belirtileri:

1. Sanrılar: Gerçek bir temeli olmayan, mantık dışı, alışılmamış, garip inanç ve düşüncelerdir.
2. Varsanılar: Bireyin ortada bir dış uyaran yokken beş duyu ile ilgili uyarılarını algıladığını ifade etmesidir.
3. Düşüncede ve davranışlarda dağınıklık.

2.4.3.2. Negatif Belirtileri:

1. Duygulanımda Küntleşme: Bireyin duygusal yanıtında yüz ifadesinde ve duygularının düzenlenmesindeki azalmayla birlikte iletişim kurma amacıyla kullandığı el kol hareketlerindeki azalmayla kendini gösteren bir bulgudur.
2. Anhedoni: Bireyin haz alma, zevk alma yetisini yitirmesi ve bu tür etkinliklerden uzaklaşmasıdır.
3. Toplumdan uzaklaşma: İlişki kurmada güçlük ortaya çıkar. Hastanın kişiler arası ilişkilerinde kendisini başkalarının yerine koyamaması, görüştüğü kişiyle yakınlık kuramaması ya da bu kişiye karşı ilgisiz kalmasıdır.
4. Avolüsyon: Bireyin bir işi başlama, sürdürme ve sonlandırma yetisinin ortadan kalkmasıdır.
5. Aloji: Konuşmanın kendiliğinden ve akıcı olmasının kaybı; bireyin konuşma sürecinde akıcılığı ve üretkenliğinde azalma ortaya çıkar.

2.4.4. Şizofreni Aday Genleri

Şizofreninin nedenlerini tam bilemiyor olsak da, aile, ikiz ve evlat edinme araştırmalarının sonuçları genetik etkenlerin şizofreninin oluş nedenleri içinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Genetik bağlantı çalışmaları sonucunda bazı bağlanma bölgeleri (1q21-22, 6p22-24, 6p21-22, 8p21-22, 10p11-15, 13q14-32, 15q13-15, ve 22q11-13) için güçlü kanıtlar bulunmuştur. Bu kromozomal bölgelerin ileri analizleri özgül aday genlerin tanımlanmasına yol açmıştır. Bir hastalıktan sorumlu genin saptanmasına yönelik yaklaşımlardan en yaygın olarak kullanılanları, DNA markırlarının hastalıkla ilişkisini test eden bağlantı ve ilişkilendirme çalışmalarıdır³⁶. Bu çalışmalar sayesinde şizofreni için aday genler arasında alfa-7- nikotinik reseptör, DISC 1, GRM 3, DTNBP1, COMT, NRG 1, RGS 4, RELN, BDNF yer almaktadır^{36,54-82}.

Genellikle çalışılan genlerin konumları ve görevleri:

Catechol-O-methyltransferas (COMT): 22. kromozomda bulunmaktadır (22q11-q12). Dopamin salınımını sağlayan postsinaptik bir metilasyon enzimidir ve dopamin taşıyıcılarının düşük seviyelerde ifade edildiği prefrontal kortekste dopamin için büyük bir metabolik süreçtir. Dopamin yıkımında görev alır. Polimorfizme göre hem durumsal hem de fonksiyonel olarak şizofreniye yatkındır. Memeli beyinde yaygın olarak bulunan dopamin katabolizması üzerine etkisinin önemi beyin bölgelerine göre farklılık da göstermektedir. Bu genin prefrontal korteksde dopaminerjik hattaki önemi çeşitli çalışmalarda doğrulanmıştır⁵⁴⁻⁶⁰.

Neuregulin-1 (NRG-1): 8. Kromozomda konumlanmıştır (8p22-p21). Sinaps gelişimi, glial farklılaşma, myelinizasyon ve glutamerjik nörotransmisyonunda rol alır. Hücreler arası iletişim ve sistemlerdeki büyümede ve olgunlaşan sinapsların nörotransmitter reseptörlerin oluşumunun düzenlenmesinde önemli rol oynar. NMDA reseptör işlevini baskılayarak şizofreni ile ilişkilendirilebilir⁷⁸⁻⁸⁶.

Dysbindin-1 (DTNBP-1): 6. Kromozomda konumlanmıştır (6p22). Sinaps oluşumu ve korunmasının yanı sıra sinyal iletimi ve dönüştürülmesinde etkilidir. Beynin 12 farklı bölgesinde bulunmaktadır. Kişiler arasında aynı doku örneklerinde bile farklılık gösterdiği ile ilgili çalışmalar mevcuttur⁸⁶⁻⁹¹. Çoğunlukla Serebellum ve Hipokampus'de bulunmaktadır. Sinir hücresinin dayanıklılığında etkilidir. Hem kas hem de beyinde bulunur.

Disrupted in schizophrenia-1 (DISC-1-P300): 1. Kromozomda konumlanmıştır. Transkripsiyonel koaktivatördür. Aktive edildiklerinde DNA üzerindeki tanıma dizilerine bağlanırlar. Hücreler arası taşımada farklı şekilde etkileşime geçen multifonksiyonel bir proteindir. Mikrotubuller ile bağlantılı fosfoproteindir. Hücresel görevlerinin ve DISC-1 disfonksiyonunun şizofreni ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır⁷⁷⁻⁸². Reseptör transportu, lokalizasyonu ve sinyal transdüksiyon fonksiyonlarını düzenler.

Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): 11. Kromozomda bulunmaktadır (11p13). Beyin kökenli nörotrofik faktör ve reseptörleri psikiyatride önemli moleküler hedeflerdir. BDNF geninin (11p13), Val66met polimorfizmi ile şizofreni, yapısal (hipokampal ve ventriküler hacim) ve işlevsel (bilişsel işlevler) beyin değişiklikleri arasında ilişkili olduğu belirtilmiştir⁷⁰⁻⁷⁷. Hafızayı destekleyen kısmında

ömür boyu üretilmektedir. Etnik gruplara göre de şizofreninin BDNF geniyle ilişkisi farklılık göstermektedir.

Reelin (RELN): 7. Kromozomda konumlanmıştır. Bu genle ilgili çalışmalar son zamanlarda dikkati çekmektedir. RELN beyin gelişiminde ve fonksiyonunda görev alan sinyal yolunda sinir hücrelerinin hangi bölgeye göç etmesi gerektiğini belirleyen özel spesifik hücrelerden üretilen glikoproteini salgılanmasını sağlayan gen proteini olan Reelin kodlamaktadır. Reelin ise serebral korteks, hipokampus, serebellum ve beyin sapı çekirdeklerinin gelişiminde önemli rol oynamakta ve birçok çalışmada şizofreni ile ilişkilendirilmektedir⁶¹⁻⁶⁹.

2.4.5. Deneysel Şizofreni Hayvan Modelleri

Deney hayvanlarında şizofreninin fizyopatolojisi ve şizofreni tedavisinde kullanılan yeni ilaçların etkileri değerlendirilmesine olanak veren bazı modeller oluşturulmaya başlanmıştır³⁷⁻⁴². Kullanılacak ilacın etki mekanizmasına, araştırılacak dokunun yapısına ve işlevine göre değişiklik gösteren bu modellerden bazıları lokomasyon ve stereotipi modelleri, koşullanmış sakınma cevabı, sıçan pençe testi, kendini uyarma paradigmaları, ürkme refleksinin zayıf bir ön uyarı aracılığı ile inhibisyonu, bilişsel modeller, hücresel ve moleküler modeller, farmakolojik modeller, gelişimsel modeller, genetik modeller olarak sınıflandırılabilir¹².

Hayvanlarda lokomotor aktivite değişiklikleri hem şizofreni modellerinde hem de antipsikotik tedavinin etkilerinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Locomotor aktivitenin değerlendirilmesi, şizofreninin dopamin hipotezine dayanan modellerinden köken almaktadır^{3,27,37,39}. Bu model şizofreninin bazı semptomları ile uyum göstermektedir. Hayvanlarda yapılan çalışmalar insanlarda gözlenen tipik davranışlarla benzeşmektedir^{37,39}. Şizofrenik hastalar tipik olarak hiperaktif olmamalarına rağmen, genellikle inatçı ve stereotipik (bazı davranışların anlamsızca tekrarlanması) davranışlar gösterirler. Kemirgenlerde yapılan pek çok çalışma stereotipik şekilleri üzerine odaklanmıştır¹².

2.4.5.1. Hastalıklara göre Özel Hayvan Modelleri

İmmün sistem fonksiyonu bakımından farenin insana oldukça yakın olduğu, kardiyovasküler ve diyabet mekanizmaları söz konusu olduğunda ise insana en yakın

benzerlik gösteren türün köpek olduğu bilinmektedir. Hipertansiyon çalışmalarında ise çoğunlukla sıçan, kedi ve köpekler tercih edilmektedir. Yeni doğan ölümünün araştırmasında ise deney hayvanı olarak koyunlar kullanılmaktadır. Kistik fibrozis modeli olarak özellikle domuz seçilirken, genetik bazlı çalışmalarda fare modelleri sıklıkla tercih edilmektedir. Obezite araştırmalarında, fare soyları hızlı kilo artışı ile birlikte diyabete yatkınlıkları ve kısa ömürlü oluşları nedeniyle iyi birer model olarak kabul edilirken aynı türün soyları yaşam sürelerinin kısalığı nedeniyle uzun süreli toksisite çalışmaları için uygun görülmezler^{12,37}.

2.4.5.2. Sık Kullanılan Deney Hayvanlarının Biyolojik Özellikleri

2.4.5.2.1. Fare

Biyomedikal araştırmalarda en çok kullanılan memeli türüdür. Ev faresinden (*Mus musculus*) türetilmiştir. Çok sayıda mutasyona sahip olmalarından dolayı genetik çalışmalarda en çok tercih edilen tür olmuştur. Dünyada araştırma amacıyla yetiştirilen, 400 değişik fare soyu bulunmaktadır. Farelerin soyları arasında anatomik ve fizyolojik farklar bulunur. Yapılacak olan araştırmalar doğrultusunda çeşitli özelliklere sahip özelleşmiş fare soyları üretilmiştir^{5,12}. Bu fareler başlıca; kanser, immünoloji, aşı yapımı gibi alanlarda kullanılmaktadırlar. Fertil bir çiftleşme sonrası gerçekleşen gebelik; 19-21 gün sürer. Yeni doğanlar yaklaşık olarak 3 hafta süt emerler. Fare soyları yapılan çalışmalara göre değişiklik göstermektedir^{5,41,42} (C57BL/6j, Balb/c, Albino). Özellikle Balb/c fare ırkı; hipertansiyon, cerrahi müdahaleler, şizofreni, anksiyete gibi rahatsızlıklarda model olarak kullanılmaktadır⁴⁰.

2.4.5.2.2. Sıçan (RAT)

Deneyisel araştırmalarda kullanılan sıçanlar, *Rattus norvegicus*'tan köken almışlardır. Bu amaçla üretilen ilk sıçan soyu Philedelpihia'da bulunan Wistar Enstitüsü'nde üretilmiştir. Günümüzde araştırmalarda kullanılan soyların büyük bölümü Wistar Albino soyundan köken almıştır. Sıçanlar; temel tıp, farmakoloji, gıda, davranış gibi alanlarda yapılan araştırmalarda kullanılmaktadır⁵. Genetik olarak tanımlanmış yaklaşık 450 soy bulunmaktadır. Sıçan ırkları da yapılan araştırmalara göre değişiklik göstermektedir^{5,12} (Sprague dawley, HBV Transgenik, Copenhagen).

2.4.5.3. Farmakolojik Modeller

2.4.5.3.1. Glutamaterjik Modeller

Glutamat nörotransmisyonunun disfonksiyonu şizofreni ile ilişkilidir. Fensiklidin, MK-801 ve ketamin gibi glutamat reseptörlerinin NMDA alt tipinin nonkompetitif antagonistleri normal insanlarda şizofrenin semptomlarını taklit eden bir durum ortaya çıkartır, bu durum akut şizofreni tablosu olarak adlandırılabilir^{5,11,12}. NMDA antagonistlerinin aracılı inhibisyon-bozucu etkileri tipik antipsikotikler tarafından veya selektif D1 veya D2 antagonistleri tarafından geri çevrilmez³. NMDA blokajı meydana gelerek şizofreni semptomlarına benzer davranışlar gözlemlenir.

2.4.5.3.1.1. Dizosiplin (MK-801)

Kuvvetli analjezik özellikleri olan ve hızlı etki eden anestetik bir ajandır. Karakteristik hafif kokulu, beyaz, kristalize bir tozdur. Etki mekanizması komplekstir. Madde, beyinde NMDA, muskarinik, kolinerjik ve nikotinik reseptörler gibi çeşitli reseptörler ile etkileşir. MK-801, akut kullanımda, şizofreni benzeri semptomlar oluşumuna yol açar ve kognitif fonksiyonları bozar⁴³⁻⁴⁹. Neden olduğu psikozda pozitif ve negatif şizofreni semptomlarının her ikisi de görülür. Bu nedenle Şizofren benzeri hayvan modeli oluşturmak için kullanılır. NMDA reseptörlerini blokajlıyarak dopamin salınımının baskılanmasını sağlar³. MK-801 'in sistemik ya da lokal verilmesi, dopamin nöronlarında ciddi bozukluğa sebep olmuş, davranış değerlendirmelerinde ise kaçınma cevapları, lokomotor aktivasyon ve stereotipik davranışlarda anlamlı değişiklikler tespit edilmiştir^{43,44}.

2.4.5.3.2. Dopamin Agonist Modelleri

Şizofreninin ilaçla indüklenen modeli, özellikle Amfetamin, DEX gibi psikostimülan ilaçların davranış üzerine etkilerine dayanmaktadır. Şizofreninin dopamin hipotezine göre, dopamin sistemi, şizofreni ile ilgilidir^{15,16}. Bu ilaçlar lokomotor aktive edici etkilerini yönlendirmektedir. Hayvanlardaki davranışsal etkileri, lokomasyon artışı veya stereotipi gibi, şizofreninin tedavisinde kullanılan dopamin antagonistlerinin etkinliğinin belirlenmesi açısından da önemlidir. Ancak bu modellerin geçerliliği dopaminerjik tedaviler ile sınırlanmaktadır.

2.4.5.3.2.1. Deksmetomidin (DEX)

Deksmetomidin, geniş farmakolojik özelliklere sahip selektif bir alfa-2 reseptör agonistidir⁵¹. Sempatik sinir uçlarından nöradrenalin salınmasını azaltarak etki gösterir. Deksmetomidinin analjezik ve anestetik/analjezik koruyucu etkileri vardır. Kardiyovasküler etkiler doza bağlıdır; baskın olarak kalp atım hızı ve kan basıncında azalmaya neden olur^{17,49-53}. Sahip olduğu analjezik etkileri sayesinde anestezi pratiğinde kendine yer edinmiştir. İlk klinik çalışmaların 1990'da yayınlanmaya başlamasından sonra değişik alanlarda kullanılmaya ve yaygınlaşmaya başlamıştır.



3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. Etik

Çalışmanın, etik kurul onayı, Çukurova Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 06.06.2007 tarihli 2. oturumun 7 numaralı kararıyla alınmıştır.

3.2. Deneklerin Bakımı ve Üretilmesi

Deneylerde erkek Balb/c fareler kullanıldı. Davranış testlerine 8-10 haftalık, yaklaşık $31 \pm 0,2$ gr ağırlığında fareler alındı. Deneklerin barındırıldıkları odanın ısısı klima yardımı ile (22 ± 1 °C) olacak şekilde sabit tutuldu. Oda camları ışık geçirmeyecek şekilde boyanmış olup aydınlık-karanlık döngüsü otomatik olarak denetleyici bir cihaz ile 12 saat aydınlık, 12saat karanlık olacak şekilde (05:00-17:00 aydınlık, 17:00 -05:00 karanlık) ayarlandı. Deneklerin yemleri, TAVAŞ® tarafından özel olarak deney hayvanları için üretilmekte olup, bu yemler deneklere herhangi bir kısıtlama olmadan verildi. Su ihtiyaçları içinde herhangi bir kısıtlama olmadan çeşme suyu kullanıldı. Üreme kafesleri, 30x20x13 cm boyutlarında taban ve kenar kısımlar şeffaf polietilen malzemeden, üst kısmı ise paslanmaz krom tellerden yapıldı. Yemler ve suluk tellerin üzerine yerleştirildi. Kafeslerde Balb/c fareler, 3 dişi 1 erkek olacak şekilde üremeye alındı. Yavrular doğumdan itibaren 21 gün süre ile annelerinin yanında barındırıldı.

3.3. Yetişkin Balb/c Erkek Farelerde NMDA Reseptör Blokajı Yapılan Pencereleler

Çalışmamızda, NMDA reseptör blokajı yapmak için, (+)-MK-801 hidrojen maleat (Dizocilpine hydrogen maleate, (5R, 10S)-(+)-5-Methyl-10,11-dihydro-5Hdibenzo[a,d] cyclohepten-5, 10-imine hydrogen maleate) (SİGMA-ALDRICH M107,USA.), kontrol gruplarında ise serum fizyolojik kullanılmıştır. MK-801, 0,5 mg/kg olacak şekilde serum fizyolojikte sulandırılarak stok solüsyon hazırlanmıştır. Stok solüsyon 1ml'lik ependorflara ayrılarak -30 °C'de saklanmıştır. Enjeksiyondan önce stok solüsyon serum fizyolojik ile sulandırılarak enjeksiyon günlerinde +4 °C'de saklanmıştır. NMDA reseptör blokajı yapılan gruplarda, MK-801, günde bir kez (9:00) periton içine, 0,5 mg/kg dozda (0,1ml/10gr vücut ağırlığı hacminde) 5 gün süre ile

uygulanmıştır. Kontrol gruplarında ise, MK-801 ile aynı hacimde günde bir kez periton içine serum fizyolojik (SF) enjeksiyonu yapılmıştır.

3.4. Yetişkin Balb/c Erkek Farelerde DEX Yapılan Pencereleler

Çalışmamızda DEX, 10 µg/kg ve 20 µg/kg olacak şekilde iki ayrı grupta serum fizyolojikte sulandırılarak stok solüsyon hazırlanmıştır. Günde bir kez (9:00) periton içine, 5 gün süre ile uygulanmıştır.

3.5. Yetişkin Balb/c Erkek Farelerde MK-801+DEX Yapılan Pencereleler

Çalışmamızda MK-801 0,5mg/kg serum fizyolojikte sulandırılarak stok solüsyon hazırlanmış, hemen arkasından DEX 10µg/kg serum fizyolojikle sulandırılarak stok solüsyon hazırlanmıştır. Diğer grupta aynı şekilde hazırlanarak MK-801 0,5mg/kg + DEX 20µg/kg günde bir kez (09:00) periton içine, 5 gün süre ile uygulanmıştır.

Çizelge 1. Deney grupları ve ilaç dozları

Kontrol Grubu(SF) (0,5mg)	15 Yetişkin Erkek Balb/c Fare
MK-801 (0,5mg)	15 Yetişkin Erkek Balb/c Fare
DEX (10µg)	15 Yetişkin Erkek Balb/c Fare
DEX (20µg)	15 Yetişkin Erkek Balb/c Fare
MK-801(0,5mg) + DEX (10µg)	15 Yetişkin Erkek Balb/c Fare
MK-801(0,5mg) + DEX (20µg)	15 Yetişkin Erkek Balb/c Fare

3.6. Bilişsel Davranış Testi

Davranış testi olarak Morris Su Havuzu Testi (MWM) aşağıdaki şekilde uygulanacaktır:

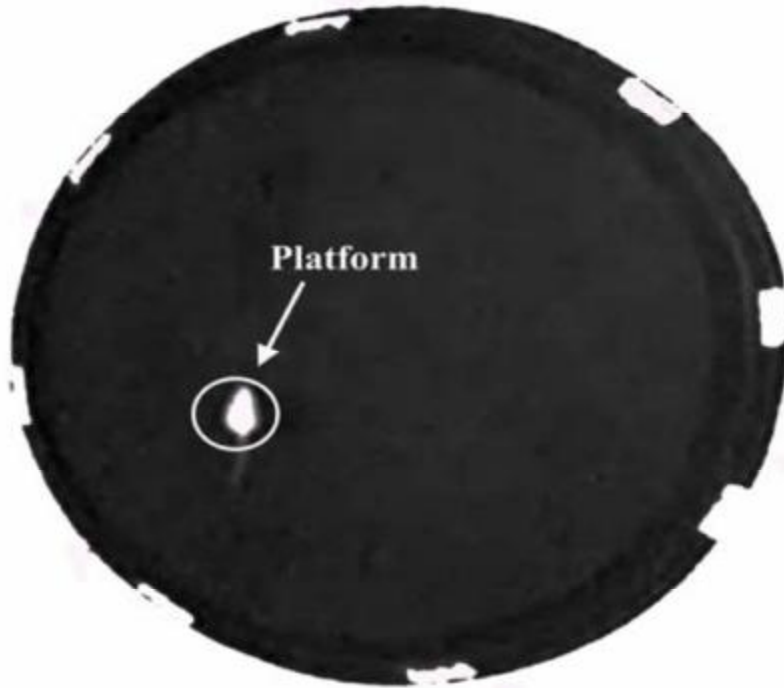
3.6.1. Morris Su Havuzu Testi

Morris su havuzu, 42,5 cm yarıçapında, 45 cm derinliğinde, galvaniz kaplama saçtan yapılmış, iç kısmı siyah, silindirden yapılmıştır. Havuzun içinde hareket

ettirilebilen 27 cm yüksekliğinde, 5 cm yarıçapında bir kaçış platformu bulunmaktadır. Görme netliği testi sırasında platform 20 cm uzunluğunda bir çubukla işaretlenmektedir. Deneyler sırasında havuzun içi platform seviyesini 1cm asacak kadar çeşme suyu ile doldurulmuştur. Suyun sıcaklığı $21 \pm 1.^{\circ}\text{C}$ olacak şekilde ayarlanmıştır. Havuzda yüzen farelere uzaysal ipucu olması için, farelerin görüş alanı içinde laboratuvar duvarlarına, açık renk duvara zıt şekilde, siyah renkli geometrik şekiller asılmıştır⁵.



Şekil 7. Morris su havuzu⁵.



Şekil 8. Morris Su Havuzu Kaçış platformu⁵.

Morris su havuzu eğitim denemeleri ve testi ile farelerin öğrenmeleri ve bellekleri değerlendirildi. Morris su havuzunda denekler 5 gün üst üste günde 4 kez eğitim denemelerine tabi tutuldu. Her denemede, hayali olarak bölünmüş dört kadranın herhangi birinden havuza bırakılarak denekler kaçış platformunu bulmaları için 60 sn. süresince yüzdürüldü. Denekler platforma geldiklerinde burada 15 sn. bekletildikten sonra havuzdan alındı. Eğitim denemeleri sırasında denekler, platformu 60 sn. süresince bulamazlarsa el yardımı ile yönlendirilerek platformun yerini öğrenmeleri sağlanarak ve 15 sn. platformda bekletilerek havuzdan alındı. Platformun yeri, denemelerin hepsinde aynı kadranda sabit şekilde tutuldu. Eğitim denemeleri arasında denekler, uygun ortam sıcaklığı sağlanarak kafeslerinde 30 sn. bekletildi. Beşinci günde denekler eğitim denemelerinden 30 dk. sonra teste tabi tutuldu. Test sırasında platform havuzdan uzaklaştırıldı ve denekler platformun uzaklaştırılmadan önce bulunduğu kadranın karşısındaki kadrandan havuza bırakıldı. Denekler test için 60 sn. süresince havuzda yüzdürülüp, platform uzaklaştırılmadan önce bulunduğu kadranda (hedef kadrana) geçirdikleri süre video-kamera ile kaydedilerek ETHOVISION XT (NOLDUS, sürüm 4.1) ile değerlendirildi.

Davranış testlerinin tamamlanması sonrasında her gruptan ortalama 10 denekte servikal dislokasyon yapıldı. Deneklerin beyin dokularından hızlıca hipokampusleri izole edilerek daha sonra gen ekspresyon çalışmaları yapılmak üzere -80 °C'de muhafaza edildi.

3.6.2. Morris Su Havuzu Çalışmalarında Kullanılan Ölçütler

3.6.2.1. Morris Su Havuzu Eğitim Denemelerinde Kullanılan Ölçütler

1. Platformu bulma süresi: Eğitim denemelerinde 60 sn. içinde kaçış platformunu bulma süresi (sn.).
2. Yüzme mesafesi: Platform bulunana kadar katedilen mesafe (cm).
3. Yüzme hızı: Platform bulunana kadar yüzme hızı (cm/sn.).

3.6.2.2. Morris Su Havuzu Testlerinde Kullanılan Ölçütler

1. Platformun bulunduğu kadranda (hedef kadranda) geçirilen süre:
2. Platform kaldırıldıktan sonra 60 sn. süresince platformun bulunduğu kadranda geçirilen süre (sn.).
3. Yüzme mesafesi: Platform kaldırıldıktan sonra 60 sn. süresince kat edilen mesafe (cm).
4. Yüzme hızı: Platform kaldırıldıktan sonra 60 sn. süresince yüzme hızı (cm/sn.).

3.6.3. Morris Su Havuzu Testi İstatiksel Analizi

Veriler ortalama $\pm$ S.E olarak ifade edilmiştir. İstatiksel analizde, SPSS 11.5 bilgisayar programı kullanılarak iki yönlü ANOVA ve grup karşılaştırmalarında Student-t testi, kesikli verilerde Kruskal-Wallis testi ve grup karşılaştırmalarında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tekrarlı ölçüm yapılan verilerde ise; tekrarlı ölçümlerde iki yönlü ANOVA kullanılmış ve grup içi değişimde, eşleştirilmiş örneklerde t- testi, gruplar arası karşılaştırmalarda ise bağımsız örneklerde t- testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

3.7. Gen Ekspresyon Çalışmaları

Real-time PCR yöntemi ile hipokampus dokusunda COMT, RELN, DISC-1, BDNF, DTNBP-1 ve NRG-1 genlerinin ekspresyon düzeylerinin saptanması için her gruptan 10 örnek alındı. Bu genlerin mRNA ekspresyonunda herhangi bir değişiklik olup olmadığı araştırıldı.

3.7.1. Hipokampus Dokusunda RNA İzolasyonu ve Ekspresyon Çalışmaları

3.7.1.1. RNA İzolasyonu

Bu çalışmada incelenecek hipokampus dokuları izole edildi. Hipokampus dokusundan RNA izolasyonu Trizol protokolü uygulanarak yapıldı. Deneye başlamadan önce RNAaz enzimini inhibe etmek için RNA izolasyon sırasında kullanılacak ependorf tüpler %0,5'lik dietilpirokarbonat (DEPC) içeren saf su ile muamele edildi. Total RNA izolasyonu Laminar flow kabini içinde yapıldı. İzolasyon işleminde tek kullanımlık filtreli free RNAaz pipet uçlarından faydalanarak yapıldı.

Uygulanacak protokolda doku buz üzerinde soğuk petri içerisinde parçalanıp ependorfa aktarıldı. Sonra doku üzerine 1000 µl Trizol eklenip vorteksle iyice homojenize edildi. Trizolün amacı dokuyu tamamen parçalamayı sağlamaktır. Buz üzerinde toplamda 15 dk. inkübe edildi. Sonrasında 14.000 rpm’de 10 dk. santrifüjlendi. Süpernatantı başka bir ependorfa aktarılıp üzerine 200 µl kloroform eklenerek 15 sn.vortekslendi. Sonrasında 10 dk. Buz üzerinde tutulup ve akabinde 15 dk. 14.000 rpm’de santrifüjlendi. Süpernatantın %70’lik saydam kısmı başka bir tüpe aktarılıp eşit hacimde izopropanol eklenerek vortekslendi. 10dk buz üzerinde bekletilip 10 dk. 14.000 rpm’ de santrifüj yapıldı. Dipteki pelleti gördükten sonra süpernatantı atıldı ve 1 ml %75’lik etil alkol ilave edilerek vortekslendi. 5 dk. 14.000 rpm’de santrifüjlenerek süpernatantı atıldı. 6 dk. buz üzerinde kapakları açık bekletilerek, DEPC’li sudan 20 µl eklenip sonrasında buz üzerinde 15 dk. ağzı açık bekletildi ve pipetajlanarak 10 µL olacak şekilde steril ve free RNAaz 200 µL’lık iki eppendorf tüplerinde deney gününe kadar -80 °C’ de saklandı.

3.7.1.2. Total RNA Konsantrasyonunun Hesaplanması:

RNA konsantrasyonu spektrofotometrik olarak RNA miktarı µg/ml olarak ölçüldü. cDNA sentezi için RNA miktarlarının eşitlenmesi amacıyla okunan en düşük RNA değeri standart alındı.

3.7.1.3. Total RNA’lardan cDNA Sentezlenmesi:

Doku örneklerinden izole edilen High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kiti kullanarak, belirtilen protokole göre cDNA’ya çevrildi. cDNA sentezi için RNA örneklerinden 10 µl kullanıldı. cDNA sentezi toplam 20µl hacimde gerçekleştirildi. Sentez için 10µl RNA örneği, 2 µl 10XRT random primer, 2 µl 10XRT buffer, 0.8 µl 25XdNTP mix, 4.2 µl nükleaz içermeyen su ve en son olarak 1µl MultiScribe™Reverse Transcriptase enzimi kullanıldı. Örnekler termal döngü cihazına yerleştirildi. 25°C’de 10 dk., 37°C’de 120 dk., 85°C’de 5 dk. ve 4°C’de ∞ olacak şekilde cihazda bekletildi. Oluşan cDNA örnekleri -20°C’de saklandı.

Çizelge 2. cDNA Karışım Miktarı

Bileşik	Hacim	Katalog No
10X RT Tamponu	2.0	00369361
25XdNTP karışımı (100mM)	0.8	1605088
MultiScribe™Revers Transkriptaz	1.0	00389685
10XRT Random Primer	2.0	00379625
Nükleaz içermeyen H ₂ O	4.2	
Reaksiyon toplamı	10.0	

3.7.1.4. Real Time PCR Analizi

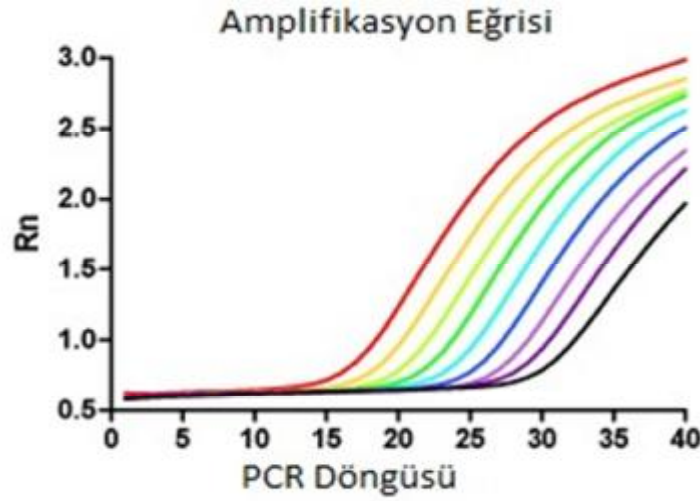
Revers transkripsiyon ile elde edilen cDNA'lar sekans spesifik Taqman'ler varlığında Real Time-Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PZR) ile amplifiye edildi. Ekspresyon standardizasyonu tüm hücre tiplerinde iyi korunmuş ACTB geni Taqman assay (Assay ID: Rn00667869_m1) ile gerçekleştirildi. COMT, RELN, DISC1, BDNF, DTNBP1 ve NRG1 geni için ise Taqman prob sistemleri kullanıldı. TaqMan Probları (5' Nuclease Assay): En yüksek sinyali veren prob sistemidir Sadece spesifik hedeflere bağlanır. Tasarlaması Primer Express™ ve Beacon Designer gibi hazır bilgisayar programları ile çalışmaktadır.

Çizelge 3. RT-PCR da kullanılan Taqman Assay Katalog Bilgileri.

TaqMan Gene Expression Assay Gex: AB Applied Biosystems, ABD, 250µl	
ACTB	Mm00607939_s1
COMT	Mm00514377_m1
RELN	Mm00465200_m1
DISC-1	Mm00533313_m1
NRG-1	Mm01212130_m1
BDNF	Mm04230607_s1
DTNBP-1	Mm00458743_m1

Çalışmamızda Real Time PCR duplike olarak gerçekleştirildi. RT-PCR Plate hazırlanırken cDNA örneklerinde her bir kuyucuğa 2µl kondu. Her bir örnek için 10 µl TaqMan Master Mix, 6 µl nükleaz içermeyen su ve 1 µl TaqMan Gen Ekspresyon Assay olacak şekilde örnek sayısına göre hesaplanan bileşen miktarları ependorflara kondu ve vortekslendi. Plate'deki cDNA örneklerinin üzerine 18µl hazırlanan karışımdan bırakılarak plate'in üzeri optik yapıştırıcı filmle kapatıldı. Plate örneklerin tamamen dibe çökmesi ve oluşan kabarcıkların yok edilmesi amacıyla Mini plate spin cihazında 1 dakika santrifüj edildi.

Hipokampus dokularından elde edilen cDNA'lar kalıp olarak kullanılarak ilgili genlerinin ekspresyon profilleri RT-PCR ile analiz edildi. RT-PCR Life sciences Taqman sistemi kullanıldı. Reaksiyon hacmi 20 µl, reaksiyon koşulları ise 50 °C 2 dakika, 95 °C 10 dakika, sonrasında 40 döngü 95 °C 15 saniye - 60 °C 1 dakika olarak uygulandı. İşlem bittikten sonra cihazda amplifikasyon eğrisi görüldü ve CT değerleri kaydedildi.



Şekil 9. PCR- Amplifikasyon Eğrisi

PCR ürünü ile floresan yoğunluğu arasında korelasyon vardır. Örnekler arasındaki farklılık örnek eğrilerinin belirli bir eşik floresan sinyal seviyesi elde etmek için gerekli olan amplifikasyon (Bir DNA dizisinin yaklaşık 10 üzeri 9 kez kopyasının yapılması) döngü sayılarının karşılaştırılmasıyla belirlenir. Eşik değeri elde etmek için

gerekli olan döngü sayısı CT Değeri (treshhold cycle) olarak adlandırılır⁹⁷. Çalışmamızda tüm gruplara göre COMT, RELN, DISC1, BDNF, DTNBP1 ve NRG1 genlerinin ekspresyon düzeylerinin hesaplanması için CT değerlerinin ortalaması alınarak istatistiksel analiz yapılmıştır.

Çizelge 4. Gruplar, Genler ve Ortalama CT Değerleri

GRUPLAR	COMT	RELN	DISC-1	NRG-1	BDNF	DTNBP-1
SF	21,170	22,572	26,065	23,710	25,599	22,392
MK-801	22,264	23,696	27,502	24,721	26,267	23,232
DEX I	21,688	23,741	27,239	23,697	25,846	22,590
DEX II	22,735	24,792	28,532	25,534	28,313	24,238
MK-801+ DEX I	21,897	24,167	27,647	24,086	26,103	20,600
MK-801+ DEX II	24,678	27,154	29,720	26,453	30,056	23,999

3.7.2. İstatistiksel Değerlendirme

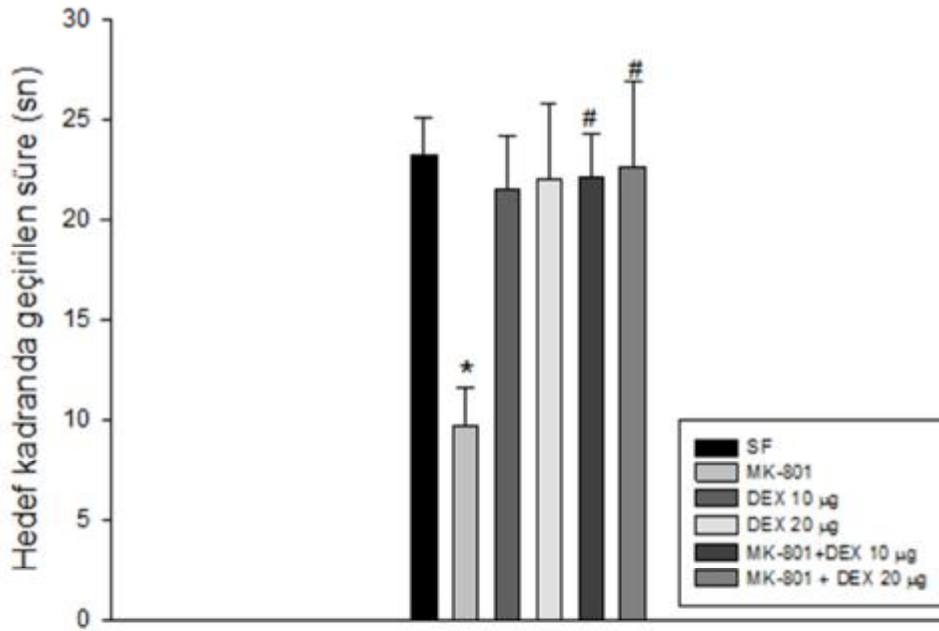
Veriler ortalama $\pm$ S.E olarak ifade edilmiştir. İstatiksel analizde, SPSS 11.5 bilgisayar programı kullanılarak iki yönlü ANOVA ve grup karşılaştırmalarında Student-t testi, kesikli verilerde Kruskal-Wallis testi ve grup karşılaştırmalarında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tekrarlı ölçüm yapılan verilerde ise; tekrarlı ölçümlerde iki yönlü ANOVA kullanılmış ve grup içi değişimde, eşleştirilmiş örneklerde t- testi, gruplar arası karşılaştırmalarda ise bağımsız örneklerde t- testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Bilişsel Davranış Bulguları

4.1.1. Hedef Kadran Süreleri

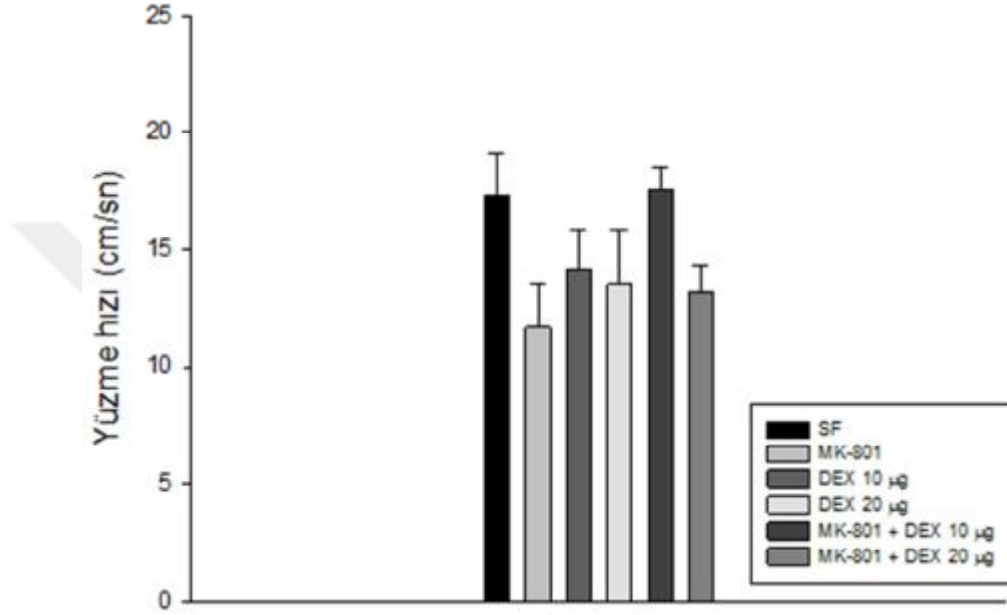
Yetişkin Balb/c farelere uygulanan MK-801 ilaç enjeksiyonunu takiben kontrol grubuna aynı hacimde serum fizyolojik (NaCl) uygulandı. Bu iki grup arasında hedef kadran sürelerinde anlamlı fark bulundu ($p=0,27$). DEX 10 μg ve 20 μg ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. MK-801+DEX 10 μg - 20 μg grupları ile MK-801 grubuyla kıyaslandığında hedef kadranda geçirilen süre kısalmış olup istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görüldü ($p=0,32$). Ancak kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı (Şekil.10).



Şekil 10. Morris su havuzu testinde hedef kadranda geçirilen süre (sn.). Veriler ortalama $\pm$ standart hata olarak ifade edilmiştir. * $p<0,05$ kontrol grubuna göre, # $p<0,05$ MK-801 grubuna göre. İstatistiksel analizde ANOVA takiben Tukey HSD kullanıldı. Gruplarda N=7-11 arasında değişmektedir.

4.1.2. Yüzme Hızları

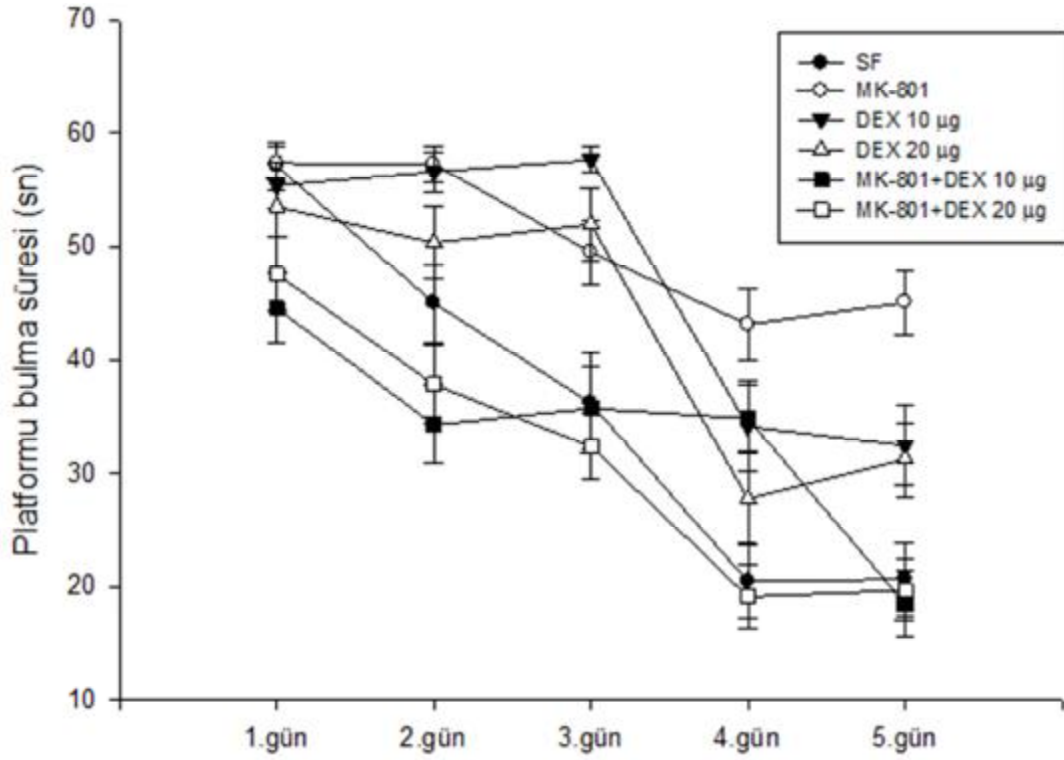
Yetişkin Balb/c farelere uyguladığımız MK-801, DEX 10 µg- 20 µg, MK-801+DEX 10 µg- 20 µg ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiki açıdan önemli bir fark tespit edilmemiştir (Şekil.11).



Şekil 11. Morris su havuzu testinde yüzme hızı (cm/sn.). Veriler ortalama $\pm$ standart hata olarak ifade edilmiştir. * $p < 0,05$ kontrol grubuna göre, # $p < 0,05$ MK-801 grubuna göre. İstatistiksel analizde ANOVA takiben Tukey HSD kullanıldı. Gruplarda N=7-11 arasında değişmektedir.

4.1.3. Platformu Bulma Süreleri

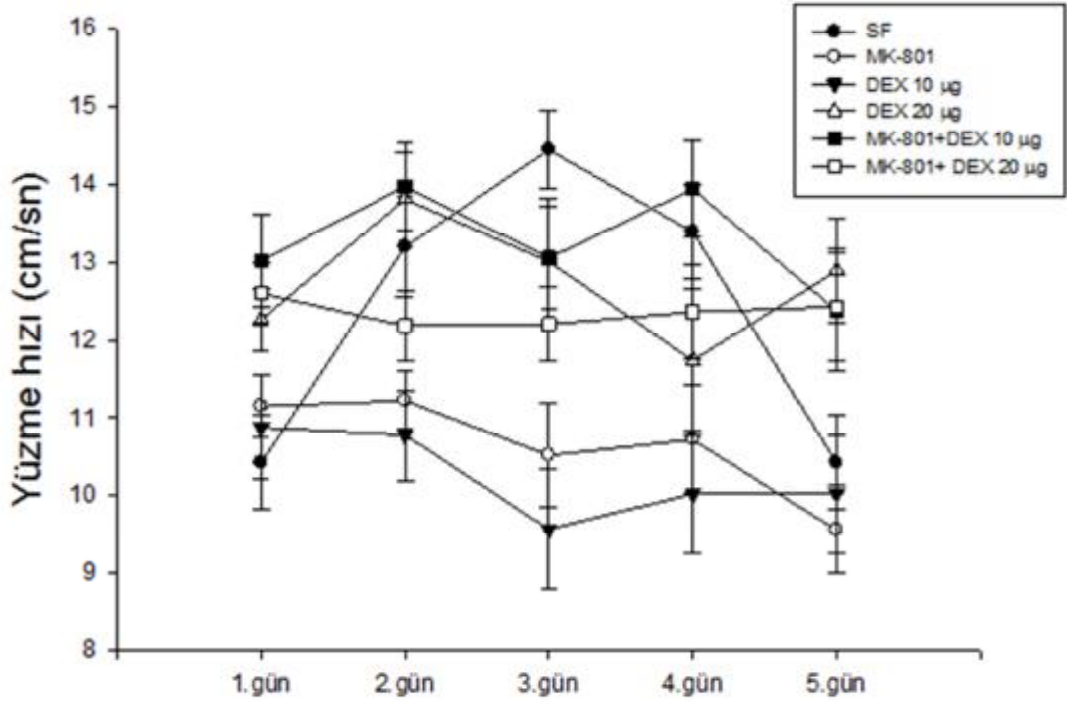
Yetişkin Balb/c farelere uygulanan MK-801 ve kontrol grubunun platformu bulma sürelerinde beş gün boyunca kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p=0,23$). Bu beş gün süresince kontrol grubunda platformu bulma süresinde bir azalma meydana gelirken MK-801 grubunda sabit kaldı. Kontrol grubuyla DEX grubunun 10 µg ve 20 µg grubu karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan bir fark gözlenmedi. MK-801 grubuyla MK-801+DEX 10 µg ve 20 µg karşılaştırıldığında MK-801 grubunun bu süreçte sabit ilerlediği ancak MK-801+DEX gruplarının sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulundu ($p=0,28$) (Şekil.12).



Şekil 12. Morris su havuzu testinde eğitim denemelerinde platformu bulma süresi (sn.). Veriler ortalama $\pm$ standart hata olarak ifade edilmiştir. * $p < 0,05$ kontrol grubuna göre, # $p < 0,05$ MK-801 grubuna göre. İstatistiksel analizde ANOVA takiben Tukey HSD kullanıldı. Gruplarda N=7-11 arasında değişmektedir.

4.1.4. Eğitim Denemelerinde Yüzme Hızı

MK-801 uygulanan grupta beş günlük süre boyunca yüzme hızı, MK-801 + DEX 10 µg ve 20 µg uygulanan gruplar ile karşılaştırıldığında beş günlük sürede istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma gözlenmiştir ($p=0,33$). Kontrol grubu, DEX 10µg ve 20µg grupları arasında ise bu süre boyunca anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir (Şekil.13).

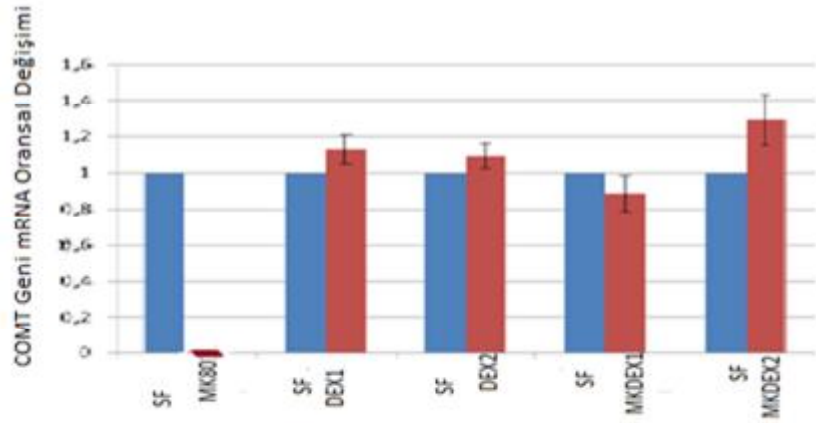


Şekil 13. Morris su havuzu testinde eğitim denemelerinde yüzme hızı (cm/sn.). Veriler ortalama $\pm$ standart hata olarak ifade edilmiştir. * $p<0,05$ kontrol grubuna göre, # $p<0,05$ MK-801 grubuna göre. İstatistiksel analizde ANOVA takiben Tukey HSD kullanıldı. Gruplarda N=7-11 arasında değişmektedir.

4.2. Gen Ekspresyon Bulguları

4.2.1. COMT Geni

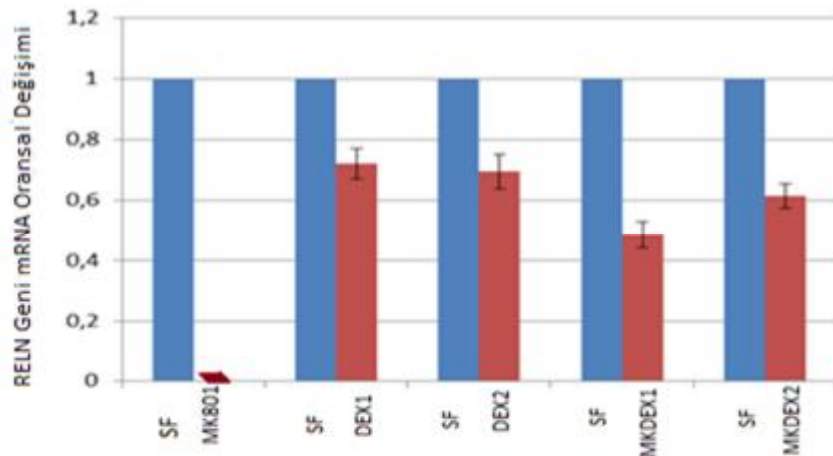
Moleküler düzeyde gen ifadelerinde yapılan çalışmamızda COMT geninin mRNA ekspresyon düzeyi MK-801 enjeksiyonu yapılan grupta kontrol grubuna göre azalma meydana geldiği ve bu aday geninin Şizofren hastalığında önem kazandığı tespit edildi ($p=0,17$). DEX grubunun her iki dozu kontrolle kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunmazken, MK-801 + DEX 10 µg ve 20 µg uygulanan grupla MK-801 grubuyla kıyaslandığında COMT geninin mRNA ekspresyon düzeyinde anlamlı bir artış meydana geldiği tespit edildi ($p=0,29$) (Şekil.14).



Şekil 14. Gen Ekspresyon bulgularında COMT geninin her bir grup için kontrol grubuyla kıyaslanması. Veriler ortalama $\pm$ standart hata olarak ifade edilmiştir ($p < 0,05$).

4.2.2. RELN Geni

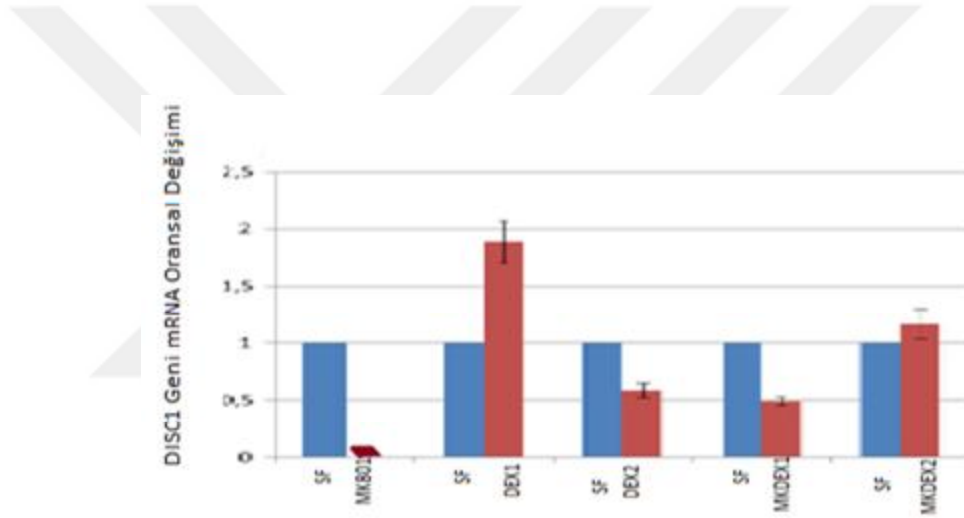
RELN geni mRNA ekspresyon düzeyinde MK-801 grubuyla kontrol grubu kıyaslandığında anlamlı bir fark gözlenirken ($p=0,21$); DEX 10 μg dozu uygulanan grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı bir artış meydana gelmiştir ($p=0,35$). DEX 20 μg dozu uygulanan grupta bu sonuç gözlenmemiştir. MK-801 + DEX 10 μg ve 20 μg uygulanan her iki grupta MK-801 grubuna göre bu gen ekspresyon düzeyinde anlamlı bir artış meydana gelmiştir ($p=0,19$) (Şekil.15).



Şekil 15. Gen Ekspresyon bulgularında RELN geninin her bir grup için kontrol grubuyla kıyaslanması. Veriler ortalama $\pm$ standart hata olarak ifade edilmiştir ($p < 0,05$).

4.2.3. DISC-1 Geni

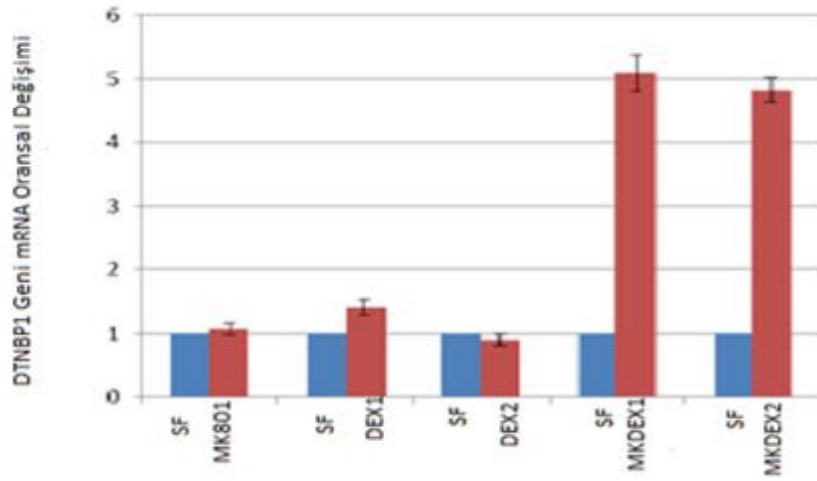
Moleküler düzeyde gen ifadelerinde yapılan çalışmada DISC-1 geninin mRNA ekspresyon düzeyinde MK-801 enjeksiyonu yapılan grupta kontrol grubuna göre azalma meydana geldiği ve bu aday geninin Şizofreni hastalığında önem kazandığı tespit edilmiştir ($p=0,17$). DEX grubunun her iki dozu kontrolle kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hatta DEX 10 µg dozu uygulanan grupta diğerine göre de artış gözlenmiştir. MK-801 + DEX 20 µg grubu MK-801+DEX 10 µg grubuna göre kıyaslandığında istatistiksel bir artış gözlenirken, MK-801 grubuyla kıyaslandığında DISC-1 geninin ekspresyon düzeyinde anlamlı bir artış meydana geldiği tespit edilmiştir ($p=0,30$) (Şekil.16).



Şekil 16. Gen Ekspresyon bulgularında DISC-1 geninin her bir grup için kontrol grubuyla kıyaslanması. Veriler ortalama $\pm$ standart hata olarak ifade edilmiştir ($p<0,05$).

4.2.4. DTNBP-1 Geni

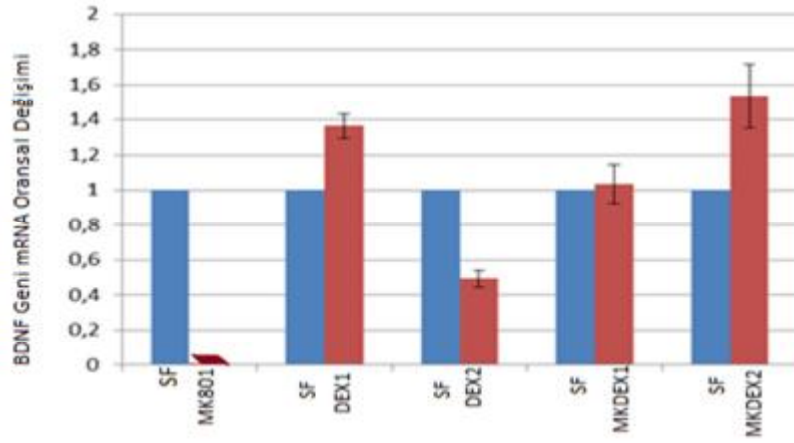
DTNBP-1 geni mRNA ekspresyon düzeyinde MK-801 grubuyla kontrol kıyaslandığında anlamlı bir fark gözlenmemiş, bunun yanı sıra DEX 10 µg dozu, DEX 20 µg dozuna göre kontrol grubuyla karşılaştırıldığında mRNA gen ifadesi düzeyinde artış bulunmuştur. MK-801 + DEX 10 µg ve 20 µg uygulanan her iki grupta MK-801 grubuna göre anlamlı bir artış tespit edilmiştir ($p=0,31$) (Şekil.17).



Şekil 17. Gen Ekspresyon bulgularında DTNBP-1 geninin her bir grup için kontrol grubuyla kıyaslanması. Veriler ortalama $\pm$ standart hata olarak ifade edilmiştir ($p < 0,05$).

4.2.5. BDNF Geni

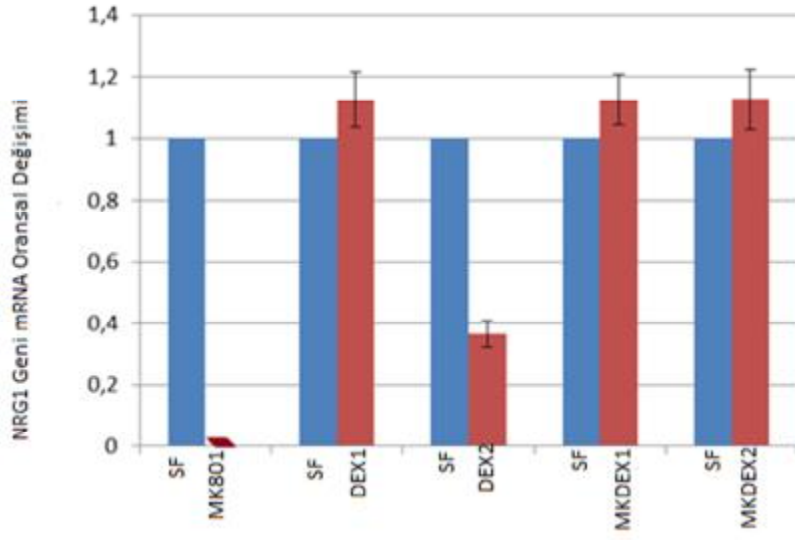
Moleküler düzeyde gen ifadelerinde yapılan çalışmada BDNF geni mRNA ekspresyon düzeyinde MK-801 enjeksiyonu yapılan grupta kontrol grubuna göre azalma meydana geldiği ve bu aday geninin Şizofren hastalığında önem kazandığı tespit edilmiştir ($p=0,28$). DEX grubunun her iki dozu kontrolle kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunmuştur. Hatta DEX 10 μ g dozu uygulanan grupta diğerine göre de artış gözlenmiştir. MK-801 + DEX 20 μ g grubu MK-801+DEX 10 μ g grubuna göre kıyaslandığında istatistiksel bir artış gözlenirken, MK-801 grubuyla kıyaslandığında BDNF gen ekspresyon düzeyinde anlamlı bir artış meydana geldiği tespit edilmiştir ($p=0,26$) (Şekil.18).



Şekil 18. Gen Ekspresyon bulgularında BDNF geninin her bir grup için kontrol grubuyla kıyaslanması. Veriler ortalama $\pm$ standart hata olarak ifade edilmiştir ($p < 0,05$).

4.2.6. NRG-1 Geni

NRG-1 geni mRNA ekspresyon düzeyinde MK-801 enjeksiyonu yapılan grupta kontrol grubuna göre azalma meydana geldiği ve bu aday geninin Şizofren hastalığında önem kazandığı tespit edilmiştir ($p=0,29$). DEX grubunun her iki dozu kontrolle kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunmuştur. Hatta DEX 10 μg dozu uygulanan grubunda diğerine göre de artış gözlenmiştir. Hatta DEX 10 μg dozu uygulanan grubunda diğerine göre de artış gözlenmiştir. MK-801 + DEX 20 μg grubu MK-801+DEX 10 μg grubuna göre kıyaslandığında istatistiksel bir artış gözlenirken, MK-801 grubuyla kıyaslandığında NRG-1 geninin düzeyinde anlamlı bir artış meydana geldiği tespit edilmiştir ($p=0,34$) (Şekil.19).



Şekil 19. Gen Ekspresyon bulgularında NRG-1 geninin her bir grup için kontrol grubuyla kıyaslanması. Veriler ortalama $\pm$ standart hata olarak ifade edilmiştir ($p < 0,05$).

5. TARTIŞMA

Deney hayvanlarıyla şizofreni üzerine yapılan çalışmaların davranışsal ve moleküler boyutları ele alındığında limbik sistemde ve prefrontal korteksde meydana gelen değişikliklerin hastalığa neden olduğu görülmektedir. Şizofreni, model alınarak deney hayvanlarının oluşturulmasına ilişkin çalışmalar, daha çok fare ve sıçan üzerinde yoğunlaşmıştır. Şizofreni modeli oluşturmak için farklı alternatif yollar bulunmakla birlikte, deney hayvanlarına belirli dozlarda ilaç verilerek de, insanlarda davranışsal şizofreni modeli oluşturulabilmektedir. Nitekim farklı amaçlarla kemirgenlerin kullanıldığı şizofreni modelleri, hastalıkla ilgili olarak ortaya çıkan kognitif bozuklukların değerlendirilmesinde ve ilaç geliştirilmesinde oldukça yararlı olmuştur⁸. İnsan ile kemirgen beyin yapısı ve işlev farklılıklarına rağmen, genetik fare modelleri, bilişsel süreçlerde yer alan beyin mekanizmaları hakkında önemli bilgilere ulaşılmasını sağlamıştır^{16,17}.

Balb/c ırkı farelerle yaptığımız çalışmamızın sonuçları bunu desteklemektedir. Balb/c farelerin günlük ağırlık takibi yapılarak ilaç dozları ayarlanmıştır. Ancak farelerin, davranış testi ve moleküler düzeydeki gen ekspresyon testinde vücut ağırlığının çalışma üzerine önemli etkisi olmadığı saptanmıştır⁹.

Şizofreni hastalığının kognitif bozukluğu kısa süreli hafızanın uzun süreli hafızaya aktarılamaması şeklinde açıklanmıştır. Morris su havuzu testi değerlendirmesi bilişsel davranışların durumunu ortaya koymaktadır. Çalışmamızda Morris su havuzu testi platformu bulma süresinde kontrol grubunda azalma meydana gelirken MK-801 grubunda platformu bulma süresinde artış meydana gelmiştir. Balb/c erkek farelerde MK-801 uygulanarak yapılan çalışmalarda MK-801 grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında su labirenti performansı, hedef 15 saniyede harcanan zaman, platforma olan ortalama mesafe ve yüzme hızında azalma meydana geldiğini saptamışlardır^{9,10,12,14,15,42-44}.

Balb/c farelerin çalışmamızda kullanılmasının nedeni hipertansiyon, kanser, şizofreni ve cerrahi müdahaleler için üretiliyor olmasıydı. Farklı ırka sahip farelerde öğrenme ve hafızanın değerlendirilerek aynı sonuçlara ulaşılmıştır^{13,16}. Morris su havuzu testi bulgularına göre platformu bulma süresinde artış meydana geldiği gözlenmiştir⁴²⁻⁴⁴. C57BL/6, DBA/2, Balb/c, CD1 ve diğer birçok yakın cins farelerle

çalışılabileceğini, öğrenme ve bellek görevleri, saldırganlık, cinsel ve ebeveyn davranışları ve etanol, nikotin, kokain, antipsikotikler ve anksiyolitiklerin davranışsal eylemler için kullanılabileceği saptanmıştır^{13,16,42}.

Çalışmamızda MK-801'in öğrenme ve hafıza üzerine yarattığı olumsuz etkinin, DEX sayesinde giderilebileceği gözlenmiştir. DEX'in, sedatif, analjezik ve sempatolitik özelliklere sahip bir α -2 adrenerjik reseptör agonisti olması dopamin reseptörlerinin inhibisyonunu sağlayarak dopaminin normal düzeyde salgılanmasına yardımcı olması sebebiyle şizofreni hastalığı için tedavi edici olarak düşünülmektedir²⁰⁻²³. DEX'in prefrontal korteks ve hipokampüsteki 5-HT, nörepinefrin ve asetilkolin salınımını diğer atipik antipsikotiklerle benzer şekilde arttırdığını gösteren çalışmalarda bulunmaktadır^{23,24}. Şizofreni hastalığında DEX gibi belirteçlerin, hastalığın erken tanısı ve gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir¹⁹.

Şizofreni hastalığı üzerine davranışsal çalışmalara ek olarak moleküler düzeyde çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalar gen düzeyinde olup aday genlerin ekspresyon düzeyleri üzerindeki etkileri değerlendirilmektedir. Çalışmamızda MK-801 grubundaki COMT geninin mRNA ekspresyon düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığı görülmüştür. COMT geninin şizofreni için bir aday gen olarak dikkat çekici hale gelmesi kromozom 22q11 üzerindeki mikrolelesyonun katekolamin nörotransmitterlerinin metabolizmasındaki biyokimyasal fonksiyonu etkileyerek şizofreni ile ilişkili bir sendroma yol açtığı gözlenmiştir²⁸. COMT gen ekspresyon düzeyinin şizofreni ile doğrusal bir ilişkisinin olduğunu Wisconsin Kart Tarama Testi de göstermiştir³¹. Şizofreni aday genleriyle ilgili bir raporda RELN geni ekspresyon düzeyinde şizofreni benzeri model oluşturulan yetişkin farelerde kontrol grubuna göre %50 azalma tespit edilmiştir³⁶. Yaptığımız çalışmada MK-801 grubunun RELN geni ekspresyon düzeyi kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir azalmanın meydana gelmesi sonucunda şizofreniyle ilişkilendirilmiş ve yapılan araştırmaları destekler niteliktedir. Spesifik şizofreni riski taşıdığı bilinen RELN geninin, cinsiyet hormonların kortikal yapısını değiştirerek psikoza duyarlılığı arttırdığı gözlenmiştir³². Fare modelleriyle yapılan çalışmalarda RELN gen ekspresyon düzeyindeki ve protein düzeyindeki azalmanın anksiyete benzeri davranışlarda azalma, öğrenme ve bellek yetersizliği gibi şizofreni hastalarında görülen anormal davranışlara neden olabileceği tespit edilmiştir³³⁻⁴⁰. Postmortem çalışmalarda hastalardan alınan dokularda hem RELN

hem de BDNF gen ekspresyon düzeylerindeki azalmaların, hipokampus ve anterior korteksde nörotrofinler arasında BDNF protein düzeyinin artmış olması şizofreni ile ilişkilendirilmiştir⁴¹⁻⁴³. Beyin türevi nörotrofik faktörün (BDNF) merkezi sinir sistemindeki kolinerjik, dopaminerjik ve seratonerjik nöronların plastisitesinde görev aldığı ve şizofrenide kognitif iyileştirme yöntemlerinde biyobelirteç olarak görev alabileceği düşünülmektedir^{46,47}. BDNF, NRG-1, RELN, DRD1, HTR4, GABR1, GRIN1, GRM7, CHRM1 ve ATXN2 gibi bir dizi hedef genlerin varlığı ve bu genlerin aşırı ekspresyonuyla şizofreni ve bipolar bozukluk ile ilişkilendirilmiştir^{44,45,48}. NRG-1 geniyle ilgili bir çok çalışma yapılmış ve birbirinden farklı sonuçlar da bulunmuştur. Çalışmamızda NRG-1 geninin mRNA ekspresyon düzeyindeki azalma şizofreni benzeri model oluşturduğumuz grup olan MK-801 grubunda meydana geldiği için şizofreni ile ilişkilendirilmiştir. Balb/c farelerde oluşturduğumuz şizofreni benzeri modelin aksine mutant farelerde tam bir şizofreni modeli olmadığı halde lokomotor ve duyuşsal davranışların şizofreni hastalığının belirli yönlerini ortaya çıkarmıştır⁶³. NRG-1 geninin miyelizasyonu kontrol etmesi ve şizofreni fizyopatolojisindeki etkisi bilinmektedir^{65,67}. Şizofreni hastalarında NRG-1 geninin ekspresyon düzeyinin artışı veya NRG-1 geninin bireysel olarak şizofreni ile ilişkili olmadığını ileri süren çalışmalar bulunmaktadır^{64,66}.

DISC-1 geninin ağırlıklı olarak hipokampüste yer alması nedeniyle hipokampus yapısı ve fonksiyonu üzerinde spesifik etkisi vardır⁴⁹. Beyin gelişimi sırasında nöronal migrasyonda görev aldığı, sinyal iletimi ve glutamat iletimini modüle ettiği bilinmektedir⁵⁰. Çalışmamızda MK-801 grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında DISC-1 gen mRNA ekspresyon düzeyinin azalması şizofreni ile ilişkilendirilmiştir. DISC-1 geninin beyin gelişiminde kritik rol oynaması deneysel fare modeli çalışmalarında farelerin gelişim evrelerinin, beyindeki aktif nörogenez periyodu ergenlik dönemine karşılık geldiği için şizofreninin etiyolojisinin nörogelişimsel hipotezle uyumlu olduğu ortaya çıkmaktadır⁵². DISC-1 mutasyonunun gelişimsel anatomik endofenotiplere etkileri ile şizofreni, otizm gibi hastalıkların davranışsal bağıntılarını içerdiği gözlenmiştir^{51,53,54}. Otizm ve Şizofreni hastalarında dil anomalileriyle ilgili yapılan çalışmalarda FOXP2, COMT, GABRB3 ve DISC-1 gibi birçok fonksiyonel genin aslında her iki hastalıkta da rol aldığı, bu iki hastalığın ortaya çıkmasının genom ve çevre arasındaki etkileşim yoluyla düzenlendiği bildirilmiştir^{55,56}.

DTNBP-1 geninin yanı sıra CNTF, COMT, DDR1, DISC-1, DRD2, DRD3 genleri de şizofreni aday genleri olarak tanımlanmıştır^{57,58,62}. DTNBP-1 mutasyonunun şizofrenide stresle ilişkili anksiyete davranışlarını ve strese duyarlılığı belirleyen nöronal devreleri doğrudan veya dolaylı olarak etkilemesinin mümkün olduğu bilinmektedir⁵⁹. Sinaptik olgunlaşma, bağlantı ve glutamatın dahil olması DTNBP-1 geninin etki mekanizmasını anlamamıza ve şizofreni etiyolojisi için bir bağlantı kurmamıza yardımcı olmaktadır⁶⁰. Şizofreninin patogeneğinde DTNBP-1 ve BDNF genlerinin beyin bölgesi ve hücre tipine özgü işlevleri şizofreni için potansiyel bir tedavi stratejisi olarak düşünülebileceği bildirilmiştir⁶¹. Ancak çalışmamızda MK-801 uygulaması yapılan grup ile kontrol grubu arasında DTNBP-1 geninin mRNA ekspresyon düzeyinin hastalıkla ilişkisi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Yaptığımız çalışmanın sonuçlarına göre; şizofren benzeri fare modeli ile bunun kontrol grubu arasında COMT, RELN, NRG-1, DISC-1, BDNF genlerine ait gen ekspresyon düzeylerinde azalma meydana gelirken, DTNBP-1 geninin ekspresyon düzeyinde herhangi bir değişiklik meydana gelmemiştir. DEX enjeksiyonu yapılan gruplarda kontrol grubuna yakın değerler gözlenirken, MK801+DEX gruplarında MK801 gruplarına göre anlamlı düzeyde bir artış meydana gelmiştir.
2. Bilişsel davranış testinde kontrol grubuna göre MK801 grubunda uzun süreli hafızada meydana gelen etki nedeniyle yüzme hızlarında azalma, platformu bulma süreleri sabitken, hedef kadranda geçirilen sürede anlamlı bir fark bulunmuştur. Bunu takiben DEX gruplarında kontrol grubuyla benzer sonuçlar verirken, MK801+DEX gruplarında kontrol grubuna benzer sonuçlar bulunmuştur. Eğitim denemelerindeki yüzme hızı parametresine göre, MK801 ile MK801+DEX grupları karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma gözlenmiştir.
3. Yaptığımız çalışma sadece Real-Time PCR da yapıldığı için ancak gen düzeyleri çalışılmıştır. Farklı olarak bu çalışmaya protein düzeyleri de eklenebilir ve Western-Blot yöntemiyle çalışılabilir.
4. Şizofreni hastalığında çalışılan aday genlerinin sayısı artırılıp prefrontal korteks ve hipokampus dışında beyin diğer bölümlerindeki etki mekanizmasına bakılabilir.
5. Çalışmamızda bilişsel ve moleküler düzeyde yapılan çalışmalar hem gen sayısı artırılarak hem de bilişsel testler farklılaştırılarak yapılabilir.
6. Bilişsel işlev ve moleküler düzeyde değerlendirme ışığında DEX'in onarıcı etkisinin ileriki dönemlerde şizofreni hastalığının tedavisinde yardımcı olabileceği düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. **Fleischhacker WW., Arango C., Arteel P., Barnes TRE., Carpenter W., Duckworth K., Galderisi S., Halpern S., Knapp M., Marder SR., Moller M., Sartorius M., Woodruff P.** Schizophrenia—Time to Commit to Policy Change. *Schizophr Bull.* **2014**; 40: 165–194.
2. **Cüceloğlu, D.** İnsan ve Davranışı. Psikolojinin Temel Kavramları. 7, *Remzi Kitapevi*, **2007**
3. **Yalom ID.** Şizofreni Terapisi. 1, *Prestij Yayınları*, **2008**.
4. **Davidson, G.C., Neale, J.M.** Anormal Psikolojisi. 7. *Türk Psikologlar Derneği Yayınları*, **2004**
5. **Akillioğlu K.** Balb/c Farede Sinir Sisteminin Farklı Kritik “Gelişim Pencerelerinde” NMDA Reseptör Blokajının Yetişkin Dönemde Çevresel Faktörlere Bağlı Beynin Bilişsel ve Duygusal İşlevleri Üzerine Etkisi. Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana, **2010**.
6. **Arıhan AG.** Şizofreni Epidemiyolojisi. *Şizofreni Dizisi*, **1998**; 2: 64-74.
7. **Ramis M., Sarubbo F., Sola J., Aparicio S., Garau C., Miralles A., Esteban S.** Cognitive improvement by acute growth hormone is mediated by NMDA and AMPA receptors and MEK pathway. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **2013**; 45:11-20.
8. **Pryce C, Mohammed A, Feldon J.** Environmental manipulations in rodents and primates: Insights into pharmacology, biochemistry and behaviour. *Pharmacol Biochem Behav*, **2002**; 73:1-5.
9. **Haberny KA, Paule MG, Scallet AC, Sistare FD, Lester DS, Haning JP, Slikker W Jr.** Ontogeny of the N-methyl-D-aspartat (NMDA) receptor system and susceptibility to neurotoxicity. *Toxicol Sci*, **2007**; 68: 9-17.
10. **Tasdemir F.** Hipobarik Hipoksinin Öğrenme ve Bellek Üzerine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, Ankara, **2010**.
11. **Liua Y., Lina D., Wua B., Zhoua W.** Ketamine abuse potential and use disorder. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.05.016>.
12. **Mutlu O., Kaya H.** DeneySEL Şizofreni Modelleri. *Journal of Health Sciences of Kocaeli University*, **2015**, 1:12-20.
13. **Özdemir O., Özdemir PG.** Glutamat Sistemi ve Şizofreni. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry*, **2016**; 8(4):394-405.
14. **Tural Ü., Önder E.** Glutamaterjik Sistem, N-Metil-D-Aspartik Asit Reseptörleri ve Depresyon. *Klinik Psikiyatri*, **2002**; 4:30-34
15. **Köknel Ö.** Şizofreni Psikofarmakolojisine Giriş Dopamin Hipotezi. *Psikofarmakolojide Yenilikler Sempozyumu*, İstanbul, **1991**.
16. **Sayın A.** Dopamin Reseptörleri ve Sinyal İletim Özellikleri. *Klinik Psikiyatri* **2008**;11:125-134.
17. **Anıl E., Turgut T., Rezaki M., Göğüş A.** Klopazapin Tedavisini Güçlendirme: Bir Gözden Geçirme. *Türk Psikiyatri Dergisi*, **2002**; 13(1):65-77.
18. **Doruk A., Uzun Ö.** Limbik Sistem. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 1997; 7(1 -4):17-29.

19. **Bois TM, Huang XF.** Early brain development disruption from NMDA receptor hypofunction: relevance to schizophrenia. *Brain Res Rev* **2007**; 53(2): 260-270.
20. **Nelson AC, Haan M, Thomas KM.** Neuroscience of Cognitive Development: The Role of Experience and The Developing Brain. Canada: *John Wiley & Sons* **2006**.
21. **Eliot L.** What's Going On In There?. Canada: *Laurie Jewell* **2000**.
22. **Lujan R, Shigemoto R, Lopez-Bendito G.** Glutamate and GABA receptor signalling in the developing brain . *Neuroscience* **2005**; 130: 567-580.
23. **Maskos U, McKay RD.** Neural cells without functional N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors contribute extensively to normal postnatal brain development in efficiently generated chimeric NMDA R1 -/- ↔ +/+ mice. *Dev Biol* **2003**; 262: 119-136.
24. **Uzbay T.** Şizofreni Tedavisinde Yeni Farmakolojik Yaklaşımlar. *Türk Psikiyatri Dergisi* **2009**; 20(2): 175-182
25. **Viberg H, Ponten E, Eriksson P, Gordh T, Fredricksson A.** Neonatal ketamine exposure results in changes in biochemical substrates of neuronal growth and synaptogenesis, and alters adult behavior irreversibly. *Toxicology* **2008**; 249: 153-159.
26. **Adriani W, Granstrem O, Macri S, Izykenova G, Dambinova S, Laviola G.** Behavioral and neurochemical vulnerability during adolescence in mice: studies with nicotine. *Neuropsychopharmacology* **2004**; 29(5): 869-78.
27. **Taş C.** Şizofreni Hastalarında Dürtüsellik Ve Uyku Bozukluğu Arasındaki İlişki. Uzmanlık Tezi. Dicle Üniversitesi, Diyarbakır, **2015**.
28. **Gill Sj., Pıllai Sk., Koh Oh., Jambunathan S.** Ölümcül Olmayan Paliperidon Doz Aşımı Üzerine Bir Olgu Sunumu. *Türk Psikiyatri Dergisi*, **2010**; 21(4): 331-34.
29. **Yavaşcı EÖ., Akkaya C.** Şizofrenide Serotonin Rolü. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry*, **2012**; 4(2): 237-259.
30. **Canan S.** Sinir Dokuda Aracı Maddeler Sunumu. Başkent Üniversitesi, Ankara
31. **Çetin M, Ceylan ME.** Şizofrenin tarihçesi. *Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri*. İstanbul, **2009**; 83-86.
32. **Kokurcan A.** Şizofreni Genetiğinde Yeni Gelişmeler ve bunların Klinik Uygulamaya Etkisi. *New Symposium Journal*, **2014**; 52(1): 17-23.
33. Merkezi Sinir sisteminin Yapısı.
Erişim:(<http://www.estanbul.com/merkezi-sinir-sistemi-yapisi-ve-isleyisi-188454.html#.WWKdN-ILffU>)
Erişim Tarihi:29/06/2011
34. Şizofreni Hastalığı ve Belirtileri
Erişim:(<https://www.medikalakademi.com.tr/sizofreni-nedir-kimlerde-gorulur-belirtileri-ve-tedavi-yontemleri>)
Erişim Tarihi: 23.07.2017
35. Limbik sistem ve Bölümleri
Erişim:(<https://www.guncelpsikoloji.net/fizyolojik-psikoloji/limbik-sistem-bolumleri-ve-gorevleri-h6183.html>)
Erişim Tarihi:21.12.2016

36. Benkovits J1, Magyarosi S, Pulay AJ, Makkos Z, Egerhazi A, Balogh N, Almos P, Liko I, Schizobank Consortium H, Nemeth G, Molnar JM, Nagy L, Rethelyi JM. Investigation of CNTF, COMT, DDR1, DISC1, DRD2, DRD3, and DTNBP1 Candidate Genes In Schizophrenia: Results From The Hungarian SCHIZOBANK Consortium. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2016; (4): 181-187.
37. Craig M. Powell and Tsuyoshi Miyakawa. Schizophrenia-Relevant Behavioral Testing in Rodent Models: A Uniquely Human Disorder? *Biol Psychiatry*, 2006; 59(12): 1198–1207.
38. Amann LC, Gandal MJ, Halene TB, Ehrlichman RS, White SL, Mccarren HS, Siegel S. Mouse behavioral endophenotypes for schizophrenia. *Brain Research Bulletin*, 2010; 83 147-161.
39. Jones CA, Watson DJG, and Fone KCF. Animal models of schizophrenia. *Br J Pharmacol*, 2011; 164(4): 1162–1194.
40. Distler MG, Opal MD, Dulawa SC, Palmer AA. Assessment of Behaviors Modeling Aspects of Schizophrenia in Csm1 Mutant Mice. 2011. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051235>.
41. Skeltona MR, Ponniahb S, Wangb DZ, Doetschmanc T, Vorheesa CT, Pallen CJ. Protein tyrosine phosphatase alpha (PTPα) knockout mice show deficits in Morris water maze learning, decreased locomotor activity, and decreases in anxiety. *Brain Research*, 2003; 984(1): 1–10.
42. Patila SJ, Sunyera B, Högerb H, Lubeca G. Evaluation of spatial memory of C57BL/6J and CD1 mice in the Barnes maze, the Multiple T-maze and in the Morris water maze. *Behavioural Brain Research*, 2009; 98(1): 58–68.
43. Mutlu O, Ulak G, Komsuoglu-Celikyurt İ, Akar FY, Erden F. Effects of olanzapine, sertindole and clozapine on learning and memory in the Morris water maze test in naive and MK-801-treated mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2011; 98(3): 398–404.
44. Enomoto T, Ishibashi T, Tokuda K, Ishiyama T, Toma S, Ito A. Lurasidone reverses MK-801-induced impairment of learning and memory in the Morris water maze and radial-arm maze tests in rats. *Behavioural Brain Research*, 2008; 186(2): 197–207.
45. Crawley-John JN, Allan KB, Crabbe JC, Frankel W, Henderson N, Hitzemann RJ, Maxson RJ, Miner LL, Silva AJ, Wehner JM, Wynshaw-Boris A, Paylor R. Behavioral phenotypes of inbred mouse strains: implications and recommendations for molecular studies. *Psychopharmacology*, 1997; 132(2): 07–124.
46. Derek C. Rogers E.M.C. Fisher S.D.M. Brown J. Peters A.J. Hunter J.E. Martin. Behavioral and functional analysis of mouse phenotype: SHIRPA, a proposed protocol for comprehensive phenotype assessment. *Mammalian Genome*, 1997; 8(19): 711–713.
47. Rogersa J, Churilova L, Hannana AJ, Renoira T. Search strategy selection in the Morris water maze indicates allocentric map formation during learning that underpins spatial memory formation. *Neurobiology of Learning and Memory*, 2017; 139: 37–49.
48. Kanekoa G, Sanganahallia BG, Gromand SM, Wanga S, Comana D, Raoa J, Hermana P, Jianga L, Richd K, Graaf AR. Hypofrontality and Posterior Hyperactivity in Early Schizophrenia: Imaging and Behavior in a Preclinical Model. *Biological Psychiatry*, 2017; 81(6): 503–513.

49. **Pui Kin Lam R, Lam Yip W, Keung Wan C, Sik Hon Tsui M.** Dexmedetomidine use in the ED for control of methamphetamine-induced agitation-Case Report. *The American Journal of Emergency Medicine*, **2017**; 35(4): 665–665.
50. **Aksay SS, Bumb JM, Remennik D, Thiel M, Kranaster L, Sartorius A, Janke C.** Dexmedetomidine for the management of postictal agitation after electroconvulsive therapy with S-ketamine anesthesia. *Neuropsychiatr Dis Treat*, **2017**; 13: 1389–1394.
51. **Maletic V, Eramo A, Gwin K, Offord SJ, Duffy AR.** The Role of Norepinephrine and Its α -Adrenergic Receptors in the Pathophysiology and Treatment of Major Depressive Disorder and Schizophrenia: A Systematic Review. *Front Psychiatry*, **2017**; 8: 42.
52. **Franklin AD, Sobey HJ, Stickles ET.** Anesthetic considerations for pediatric electroconvulsive therapy. *Pediatric Anesthesia*, **2017**; 27(5): 471–479.
53. **Delcourte S, Abrial E, Etievant A, Rovera R, Arnt J, Didriksen M, Haddjeri N.** Asenapine modulates mood-related behaviors and 5-HT_{1A/7} receptors-mediated neurotransmission. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **2017**; 23(6): 518–52.
54. **Wonodi I, Stine OC, Mitchell BD, Buchanan RW, Thaker GK.** Association between Val108/158 met polymorphism of the COMT gene and schizophrenia†. *American Journal of Medical Genetics*, **2003**; 120(11): 47–50.
55. **Munafò MR, Bowes L, Clark TG, Flint J.** Lack of association of the COMT (Val158/108 Met) gene and schizophrenia: a meta-analysis of case–control studies. *Molecular Psychiatry*, **2005**; 10, 765–770.
56. **González-Castro TB, Hernández-Díaz Isela Y, Juárez-Rojop María E, López-Narváez Carlos L, Tovilla-Zárate A, Fresan A.** The Role of a Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met Genetic Polymorphism in Schizophrenia: A Systematic Review and Updated Meta-analysis on 32,816 Subjects. *NeuroMolecular Medicine*, **2016**; 18(2): 216–231.
57. **Shifman S, Bronstein M, Sternfeld M, Pisante´-Shalom A, Lev-Lehman E, Weizman A, Reznik I, Spivak B, Grisaru N, Karp L, Schiffer R, Kotler M, Strous RD, Swartz-Vanetik M, Knobler HY, Shinar E, Beckmann JS, Yakir B, Risch N, Zak NB, Darvasi A.** A Highly Significant Association between a COMT Haplotype and Schizophrenia. *Am. J. Hum. Genet.*, **2002**; 71: 1296–1302.
58. **Egan MF, Goldberg ET, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, Goldman D, Weinberger DR.** Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **1998**; 1: 6917–6922
59. **Williams HJ, Owen MJ, O'Donovan MC.** Is COMT a Susceptibility Gene for Schizophrenia? *Schizophr Bull*, **2007**; 33 (3): 635–641.
60. **Rosa A, Peralta V, Cuesta MJ, Zarzuela A, Serrano F, Martínez-Larrea A, Fañanás L.** New Evidence of Association Between COMT Gene and Prefrontal Neurocognitive Function in Healthy Individuals From Sibling Pairs Discordant for Psychosis. *The American Journal of Psychiatry*, **2006**; 161(6): 1110–1112.

61. Shifman S, Johannesson M, Bronstein M, Chen SX, Collier DA, Craddock NJ, Kendler KS, Li T, O'Donovan M, O'Neill FA, Owen MJ, Walsh D, Weinberger DR, Sun C, Flint J, Darvasi A. Genome-Wide Association Identifies a Common Variant in the Reelin Gene That Increases the Risk of Schizophrenia Only in Women. *PLOS Genetics*, **2008**; 4(2): 28.
62. Goldberger C, Gourion D, Leroy S, Shürhoff F, Bourdel MC, Leboyer M, Krebs MO. Population-based and family-based association study of 5'UTR polymorphism of the reelin gene and schizophrenia. *American Journal of Genetics*, **2008**; 137: 51–55.
63. Tremolizzo L, Carboni G, Ruzicka WB, Mitchell CP, Sugaya I, Tueting P, Sharma R, Grayson DR, Costa E, Guidotti A. An epigenetic mouse model for molecular and behavioral neuropathologies related to schizophrenia vulnerability. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **2002**; 99(26): 17095–17100.
64. Dong E, Agis-Balboa RC, Simonini MV, Grayson DR, Costa E, Guidotti A. Reelin and glutamic acid decarboxylase67 promoter remodeling in an epigenetic methionine-induced mouse model of schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **2005**; 102(35): 12578–12783.
65. Fatemi SH. Reelin mutations in mouse and man: from reeler mouse to schizophrenia, mood disorders, autism and lissencephaly. *Molecular Psychiatry*, **2001**; 6(2): 129–33.
66. Wedenoja J, Loukola A, Tuulio-Henriksson A, Paunio T, Ekelund J, Silander J, Varilo T, Heikkilä K, Suvisaari J, Partonen T, Lönngqvist J, Peltonen L. Replication of linkage on chromosome 7q22 and association of the regional Reelin gene with working memory in schizophrenia families. *Molecular Psychiatry*, **2008**; 13, 673–684.
67. Guidotti A, Grayson DR, Caruncho HJ. Epigenetic RELN Dysfunction in Schizophrenia and Related Neuropsychiatric Disorders. *Front Cell Neurosci*. **2016**; 10: 89.
68. Negrón-Oyarzo I, Lara-Vásquez A, Palacios-García I, Fuentealba P, Aboitiz F. Schizophrenia and reelin: a model based on prenatal stress to study epigenetics, brain development and behavior. *Biological Research*, **2016**; 49: 16.
69. Imai H, Shoji H, Ogata M, Kagawa Y, Owada Y, Miyakawa T, Sakimura K, Terashima T, Katsuyama Y. Dorsal Forebrain-Specific Deficiency of Reelin-Dab1 Signal Causes Behavioral Abnormalities Related to Psychiatric Disorders. *Cereb Cortex*, **2016**; 12: 334.
70. Pillai A, Mahadik SP. Increased truncated TrkB receptor expression and decreased BDNF/TrkB signaling in the frontal cortex of reeler mouse model of schizophrenia. *Schizophr Res*, **2008**; 100: 325–33.
71. Takahashi M, Shirakawa O, Toyooka K, Kitamura N, Hashimoto T, Maeda K, Koizumi S, Wakabayashi K, Takahashi H, Someya T, Nawa H. Abnormal expression of brain-derived neurotrophic factor and its receptor in the corticolimbic system of schizophrenic patients. *Molecular Psychiatry*, **2000**; 5(3): 293–300.
72. Hill RA, Wu YW, Gogos A, van den Buuse M. Sexdependent alterations in BDNF/TrkB signaling in the hippocampus of reelin heterozygous mice role of sex steroid hormones. *J Neurochem.*, **2013**; 126(3): 389–99.
73. Beveridge NJ, Gardiner E, Carroll AP, Tooney PA, Cairns MJ. Schizophrenia is associated with an increase in cortical microRNA biogenesis. *Molecular Psychiatry*, **2010**; 15, 1176–1189.
74. Donga E, Ruzickab WR, Graysona DR, Guidottia A. DNA-methyltransferase1 (DNMT1) binding to CpG rich GABAergic and BDNF promoters is increased in the brain of schizophrenia and bipolar disorder patients. *Schizophrenia Research*, **2015**; 167(1): 35–41.

75. **Angelucci F, Brenè S, Mathé AA.** BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models. *Molecular Psychiatry*, **2005**; 10, 345–352.
76. **Vinogradova S, Fishera M, Hollanda C, Shellyc W, Wolkowitza O, MelloncSH.** Is Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor a Biomarker for Cognitive Enhancement in Schizophrenia? *Biological Psychiatry*, **2009**; 66(6): 549–553.
77. **Neves-Pereira M, Cheung JK, Pasdar A, Zhang F, Breen G, Yates P, Sinclair M, Crombie C, Walker N, St Clair DM.** BDNF gene is a risk factor for schizophrenia in a Scottish population. *Molecular Psychiatry*, **2005**; 10, 208–212.
78. **Callicott JH, Straub RE, Pezawas L, Egan MF, Mattay VS, Hariri AR, Verchinski BA, Meyer-Lindenberg A, Balkissoon R, Kolachana B, Goldberg TE, Weinberger DR.** Variation in DISC1 affects hippocampal structure and function and increases risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **2005**; 102(24): 8627-8632.
79. **Millar JK, Christie S, Porteous DJ.** Yeast two-hybrid screens implicate DISC1 in brain development and function. *Biochem Biophys Res Commun*, **2003**; 311: 1019–1025.
80. **Gamo NJ, Duque A, Paspalas CD, Kata A, Fine R, Boven L, Bryan C, Lo T, Anighoro K, Bermudez L, Peng K, Annor A, Raja A, Mansson E, Taylor SR, Patel K, Simen AA, Arnsten AF.** Role of disrupted in schizophrenia 1 (DISC1) in stress-induced prefrontal cognitive dysfunction. *Transl Psychiatry*, **2013**; 3: 28.
81. **Schurov IL, Handford EJ, Brandon NJ, Whiting PJ.** Expression of disrupted in schizophrenia 1 (DISC1) protein in the adult and developing mouse brain indicates its role in neurodevelopment. *Mol Psychiatry*, **2004**; 9(12): 1100-1110.
82. **Kirsty-Millar J, Pickard BS, Mackie S, James R, Christie S, Buchanan SR, Malloy MP, Chubb JE, Huston E, Baillie GS, Thomson PA, Hill EV, Brandon NJ, Rain JC, Camargo LM, Whiting PJ, Houslay MD, Blackwood DHR, Muir WJ, Porteous DJ.** DISC1 and PDE4B Are Interacting Genetic Factors in Schizophrenia That Regulate cAMP Signaling. *Science*, **2005**; 310(5751): 1187-1191.
83. **Wonga AHC, Josselyn SA.** Caution When Diagnosing Your Mouse With Schizophrenia: The Use and Misuse of Model Animals for Understanding Psychiatric Disorders. *Biological Psychiatry*, **2016**; 79(1): 32–38.
84. **Kockelkorna TTJP, Araia M, Matsumotoa H, Fukudaa N, Yamadab K, Minabec Y, Toyotab T, Ujiked H, Sorae I, Moric N, Yoshikawab T, Itokawaa M.** Association study of polymorphisms in the 5' upstream region of human DISC1 gene with schizophrenia. *Neuroscience Letters*, **2004**; 368(1): 41–45.
85. **George-Wang H, Joel-Jeffries J, Frank-Wang T.** Genetic and Developmental Perspective of Language Abnormality in Autism and Schizophrenia. One Disease Occurring at Different Ages in Humans? *The Neuroscientist*, **2016**; 22: 2.
86. **Farrell MS, Werge T, Sklar P, Owen MJ.** Evaluating historical candidate genes for schizophrenia. *Mol Psychiatry*, **2015**; 20: 555–562.
87. **Ito H, Morishita R, Nagata KI.** Schizophrenia susceptibility gene product dysbindin-1 regulates the homeostasis of cyclin D1. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, **2016**; 1862(8): 1383-1391.
88. **Moran P, Stokes J, Marr J, Bock G, Desbonnet L, Waddington J, O'Tuathaigh C.** Gene × Environment Interactions in Schizophrenia: Evidence from Genetic Mouse Models. *Neural Plasticity*, **2016**; 23.

89. **Pratsa C, Ariasa B, Moya-Higuerasb J, Pomarol-Clotetb E, Parelladab M, González-Pintob A, Peraltai V, Ibáñezb MI, Martínl M, Fañanása L, Fatjó-Vilasa M.** Evidence of an epistatic effect between Dysbindin-1 and Neurtin-1 genes on the risk for schizophrenia spectrum disorders. *European Psychiatry*, **2017**;40: 60–64.
90. **Zhang w, Daly KM, Liang B, ZhangL, Li X, Li Y, Lin DT.** BDNF rescues prefrontal dysfunction elicited by pyramidal neuron-specific DTNBP1 deletion in vivo. *J Mol Cell Biol*, **2017**; 9 (2): 117-131.
91. **Mladinov M, Sedmak G, Fuller HR, Leko MB, Mayer D, Kirincich J, Štajduhar A, Borovečki F, Hof PR, ŠimićG.** Gene expression profiling of the dorsolateral and medial orbitofrontal cortex in schizophrenia. *Translational Neuroscience*, **2016**;7: 1.
92. **Schneidera S, Götza K, Birchmeierb C, Schweglera H, Roskodena T.** Neuregulin-1 mutant mice indicate motor and sensory deficits, indeed few references for schizophrenia endophenotype model. *Behavioural Brain Research*, **2017**; 322: 177–185.
93. **Papaleo F, Yang F, Paterson C, Palumbo S, Carr GV, Wang Y, Floyd K, Huang W, Thomas CJ, Chen J, Weinberger DR, Law AJ.** Behavioral, Neurophysiological, and Synaptic Impairment in a Transgenic Neuregulin1 (NRG1-IV) Murine Schizophrenia Model. *Journal of Neuroscience*, **2016**; 36 (17): 4859-4875.
94. **Chavarria-Siles I, White T, de-Leeuw C, Goudriaan A, Lips E, Ehrlich S, Turner JA, Calhoun VD, Gollub RL, Magnotta VA, Ho BC, Smit AB, Verheijen MHG, Posthuma D.** Myelination-related genes are associated with decreased white matter integrity in schizophrenia. *European Journal of Human Genetics*, **2016**; 24, 381–386.
95. **Mostaid S, Llyod D, Liberg B, Sundram S, Pereira A, Pantelis C, Karl T, Weickert CS, Everall IP, Bousman CA.** Neuregulin-1 and schizophrenia in the genome-wide association study era. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **2016**; 68: 387-409.
96. **O’Tuathaigh CMP, Fumagalli F, Desbonnet L, Perez-Branguli F, Moloney G, Loftus S, O’Leary C, Petit E, Cox R, Tighe O, Clarke G, Lai D, Harvey RP, Cryan JF, Mitchell KJ, Dinan TG, Riva MA, Waddington JL.** Epistatic and Independent Effects on Schizophrenia-Related Phenotypes Following Co-disruption of the Risk Factors Neuregulin-1 × DISC1. *Schizophr Bull*, **2017**; 43 (1): 214-225.
97. **Ceylan GG.** İnsan Mesane Kanserlerinde Transient Reseptor Potansiyel Melastatin (Trpm) İyon Kanalı Genlerinin Ekspresyonlarının Araştırılması. Doktora Tezi. Fırat Üniversitesi, Elazığ, **2015**.

ÖZGEÇMİŞ

Denizlide doğdu. 2002-2006 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesinde Fen Edebiyat Fakültesinde Biyoloji bölümünü bitirdi. 2006-2008 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Temel Tıp Bilimleri Anatomi Anabilim Dalında Yüksek Lisans yaptı. Danışmanı Prof Dr. Ferruh Yücel ve tez konusu “MS’li Hastalara ait MRI bulgularının Morfometrik Olarak Değerlendirilmesi”dir.

2008-2011 yılları arasında Philadelphia State Üniversitesinde dil eğitimi aldı. 2012 yılında Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans programına başladı.

