



Olanzapin ve Klozapinin Farelerde Depresyon ve Anksiyete Üzerine Etkileri: Beyin Nörotrofik Faktörlerin Ekspresyon Seviyesindeki Değişiklikler

Effects of Olanzapine and Clozapine on Depression and Anxiety in Mice: Alterations in Brain Neurotrophic Factor Expression Levels

Esen Gümüşlü¹ , Oğuz Mutlu²

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Cite this article as: Gümüşlü E, Mutlu O. Effects of Olanzapine and Clozapine on Depression and Anxiety in Mice: Alterations in Brain Neurotrophic Factor Expression Levels. JAREM 2019; 9(2): 97-101.

ÖZ

Amaç: Şizofreni toplumun %1'inde görülen ciddi bir nörolojik hastalıktır. Klasik antipsikotik ilaçlar şizofreninin özellikle pozitif semptomları üzerine etkilidirler ve ekstrapiramidal semptomlar gibi birçok yan etki gösterirler. Yeni jenerasyon antipsikotikler daha az yan etki gösterirler ve ayrıca duygudurum ve bellek bozukluğu gibi şizofreninin negatif semptomları üzerine etkilidirler. Olanzapin ve klozapin klinikte sıklıkla kullanılan yeni nesil atipik antipsikotik ilaçlardır.

Yöntemler: Olanzapin ve klozapinin sıçanlarda depresyon ve anksiyete üzerine etkileri zorunlu yüzme testi (ZYT) ve yükseltilmiş artı labirent testinde (YALT) araştırılmıştır. Şizofreninin patofizyolojisinde nörotrofik faktörlerin rolü üzerine ilgi arttığından, bu ilaçların fare hipokampusunda beyin nörotrofik faktörlerin (BDNF, CREB, NGF, sinapsin ve FGF2) ekspresyon seviyeleri üzerindeki etkileri de araştırılmıştır. Farelere kronik olarak intraperitoneal olanzapin (1 ve 2 mg/kg) veya klozapin (1,25 ve 2,5 mg/kg) 10 gün boyunca ve 11. günde ZYT ve YALT'den sırasıyla 60 ve 30 dakika önce uygulanmıştır.

Bulgular: ZYT'de olanzapin (1 ve 2 mg/kg; $p>0,05$) hareketsizlik zamanı üzerine anlamlı etki göstermezken, klozapin (2,5 mg/kg; $p<0,05$) hareketsizlik zamanını anlamlı olarak azaltmıştır. YALT'de olanzapin (2 mg/kg; $p<0,01$) ve klozapin (1,25 ve 2,5 mg/kg; sırasıyla $p<0,01$ ve $p<0,05$) hem % açık alanda harcanan zamanı hem de % açık alana giriş sayısını anlamlı olarak artırmıştır. Klozapin sıçan hipokampusunda BDNF, CREB, NGF, sinapsin ve FGF2 ekspresyonunu artırmıştır. Olanzapin ise NGF, sinapsin ve FGF2 ekspresyon seviyelerini anlamlı olarak artırırken, BDNF ve CREB ekspresyonunu azaltmıştır.

Sonuç: Klozapin, olanzapin ile karşılaştırıldığında, daha fazla nörotrofik faktör artışına neden olduğundan, şizofreni ve psikozda görülebilecek negatif semptomlar üzerine daha etkili olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Antipsikotikler, davranış, nörotrofik faktörler

ABSTRACT

Objective: Schizophrenia, is an important brain neurodevelopmental disorder observed in 1% of the global population. Classical antipsychotics cause extrapyramidal side effects and are less effective on the negative symptoms of schizophrenia. New-generation atypical antipsychotics have been developed as alternatives to typical antipsychotics for more effective on negative symptoms of schizophrenia such as mood and memory disorders or safer therapy. Olanzapine and clozapine are new atypical antipsychotics that are frequently used in clinics.

Methods: Effects of olanzapine and clozapine on depression and anxiety in the forced swimming (FST) and elevated plus maze (EPM) test were examined in mice. Since there is a growing interest in the role of neurotrophins in the pathophysiology of schizophrenia, the effects drugs on the expression levels of brain neurotrophic factors (BDNF, CREB, NGF, synapsin and FGF2) in the hippocampus of mice were also investigated. Mice were treated chronically and intraperitoneally with olanzapine (1 and 2 mg/kg,) or clozapine (1.25 and 2.5 mg/kg) for 10 days and 60 and 30 minutes respectively before FST and EPM tests on the 11th day.

Results: In the FST test, clozapine (2.5 mg/kg; $p<0.05$) significantly decreased immobility time while olanzapine (1 ve 2 mg/kg; $p>0.05$) had no significant effect on this parameter. In the EPM test, olanzapin (2 mg/kg; $p<0.01$) and clozapine (1.25 ve 2.5 mg/kg; $p<0.01$ and $p<0.05$ respectively) significantly increased both % time spent in open arms ($p<0.001$) and % open arm entries ($p<0.01$). Clozapine up-regulated the expression of BDNF, CREB, NGF synapsin and FGF2 in the mice hippocampus. Olanzapine up-regulated the expression of NGF, synapsin and FGF2 but it down-regulated the expression of BDNF and CREB.

Conclusion: Clozapine seems to possess superior effects compared to olanzapine on negative symptoms of schizophrenia since it up-regulates more neurotrophic factors than olanzapine in the brain.

Keywords: Antipsychotics, behaviour, neurotrophic factors

ORCID IDs of the authors: E.G. 0000-0002-8990-342X; O.M. 0000-0003-0952-0742.



Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Esen Gümüşlü,
E-posta / E-mail: dr_esenulak@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received Date: 08.06.2018 Kabul Tarihi / Accepted Date: 16.09.2018
© Telif Hakkı 2019 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.
© Copyright 2019 by University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org
DOI: 10.5152/jarem.2019.2209

GİRİŞ

Şizofreni toplumun %1'inde görülen önemli bir beyin nörogelişimsel bozukluğudur. Antipsikotik ilaçlar şizofreni, psikotik bozukluklar ve psikotik depresyon gibi hastalıklarda kullanılırlar. Haloperidol gibi klasik antipsikotik ilaçlar ekstrapiramidal yan etkilere yol açarlar ve şizofreninin negatif semptomları üzerine az etkilidirler; bu nedenle daha etkili ve güvenli tedavi için tipik antipsikotiklere alternatif olarak atipik antipsikotik ilaçlar geliştirilmiştir (1).

Olanzapin şizofreni ve diğer psikoza tedavisinde yaygın olarak kullanılan atipik bir antipsikotik ilaçtır (2). Olanzapin gibi atipik antipsikotikler çeşitli nörotransmitter reseptörleri üzerinde daha az selektif aktivite gösterir (yani 5HT₂ reseptörleri üzerinde orta dereceli antagonist, D₁, D₂, ve α₁ reseptörleri üzerinde ise daha az ve eşit dereceli antagonistik aktivite gösterir) (3). Radyoligand bağlama çalışmalarında olanzapin dopamine D₁, D₂, D₄, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, α₁-adrenerjik, histaminik H₁ ve muskarinik reseptörleri içeren birçok nöronal reseptör için yüksek afinite gösterir (4). Klopapin atipik antipsikotiklerin referans ilacıdır, özellikle diğer antipsikotiklere dirençli vakalarda kullanılır ve beyinde dopamin D₄, serotonin 5-HT_{2A} ve 5-HT_{2C}, norepinefrin α₁ ve α₂, asetilkolin, muskarinik ve histamin H₁ reseptörlerini içeren birçok reseptör üzerinde etki gösterir (5).

İlaçların duygudurum üzerine etkisi, özellikle şizofreni ve psikoza eşlik eden depresyon ve anksiyete gibi hastalıkların tedavisinde ve hastaların yaşam kalitesinin artırılmasında önemlidir. Bu durum gözönüne alındığında, antipsikotik ilaçların depresyon ve anksiyete üzerine etkisinin değerlendirilmesi ilaçların klinik yararlılığının değerlendirilmesi açısından önemli bir yaklaşım olacaktır. Bu çalışmada, atipik antipsikotik olan olanzapin ve klopapinin depresyon ve anksiyete üzerine etkisini zorunlu yüzme testi (ZYT) ve yükseltilmiş artı labirent testinde (YALT) incelemeyi amaçladık. Son yıllarda şizofreninin patofizyolojisinde nörotrofik faktörlerin rolü sorgulanmaya başlanmıştır. Depresyon ve şizofreni gibi hastalıklarda beyin-kökenli nörotrofik faktör (BDNF) ve siklik adenosin monofosfat (sAMP) cevap elemanı bağlayıcı protein (CREB) haberci ribonükleik asit (mRNA) seviyeleri azalır, ayrıca nöronların yapısı bozulur ve hücre ölümü gözlenir. Erişkin beyinde yaygın olarak bulunan bir trofik faktör olan fibroblast büyüme faktörü (FGF2), CREB i aktive eder ve CREB i fosforile ederek hücre proliferasyonunu regüle eder. FGF2 sinaptik plastisite de rol oynar ve ekspresyonu psikoaktif ilaçlar tarafından değiştirilebilir. Sinir büyüme faktörünün de (NGF) birçok biyolojik olayda rol oynadığı bildirilmiştir. Sinapsin, sinaptik transmisyon ve nöronal gelişimde önemli olduğundan hipokampal kökenli davranışlarda önemli bir rol oynar (6,7,8). Kronik antipsikotik ve antidepresan tedavi nörotrofik faktörlerin seviyesini artırır, nöronlardaki hücre ölümünü azaltır ve sinaptik plastisite ve nörojeniz üzerine olumlu etkiler gösterir (9,10,11). Bazı atipik antipsikotiklerin nörojenizi artırdıkları bildirilmiştir. Bu nedenle çalışmamızda farelere kronik olarak uygulanan olanzapin ve klopapinin hipokampusta beyin nörotrofik faktörleri üzerine etkisini kantitatif RT-PCR yöntemi ile inceledik.

YÖNTEMLER

Deney Hayvanları

Bu çalışmada laboratuara geldiklerinde 7-8 haftalık olan erkek, aynı soydan türemiş BALB/c ByJ fareler kullanıldı. Deneye başlamadan önce 2 hafta boyunca laboratuarda muhafaza edilen fare-

ler standard laboratuvar koşullarında yaşamlarını sürdürdüler (12 saat aydınlık: 12 saat karanlık siklusu, ışıklar saat 07:00'de açılır, sıcaklık=21±1°C). Tüm hayvanlar yiyecek ve suya istedikleri zaman ulaşabiliyordu. Belirtilen tüm prosedürler için etik kurul onayı 1/6/2014 tarihinde alınmış ve Avrupa Topluluğu Konsey Direktifi (86/609/EEC) hayvan etiği doğrultusunda yapılmıştır.

Deney Grupları ve İlaç Uygulaması

Olanzapin (Biofarma®, İstanbul, Türkiye), klopapin (Adeka®, Samsun, Türkiye) az miktarda 0.1 M hidroklorik asid eklenmiş salin içinde çözündü. İlaçlar her gün taze olarak hazırlandı ve farelerin vücut ağırlığının 0,1 mL/10 g hacim olacak şekilde uygulandı. Kontrol gruplarına aynı hacimde çözücü uygulandı. BALB/c farelere intraperitoneal ve kronik olarak olanzapin (1 ve 2 mg/kg; n=9-10), klopapin (1,25 ve 2,5 mg/kg; n=8-10) veya çözücü (az miktarda 0,1 M hidroklorik asid eklenmiş salin; n=10) 10 gün boyunca ve 11. günde ZYT ve YALT'lerinden sırasıyla 60 ve 30 dakika önce uygulandı. 14 gün boyunca kronik olanzapin (2 mg/kg; n=7) ve klopapin (2,5 mg/kg; n=7) uygulanmış ve davranış deneyine maruz kalmamış bir diğer grup fare kurbanı edildi ve hipokampal BDNF, CREB, NGF, sinapsin ve FGF2 gen ekspresyon seviyeleri değerlendirildi. İlaçların dozları önceki davranış ve nörokimyasal çalışmalara göre seçildi (12, 13).

Zorunlu Yüzme Testi (ZYT)

Fareler tek başlarına 23-25°C sıcaklığında 10 cm su içeren Pleksiglas silindirlere (yükseklik 25 cm, çap 10 cm) bırakılır ve orada 6 dakika boyunca tutulurlar. Bu durum kaçamayacakları bir durum olduğu için, hayvanlar çabucak hareketsiz hale gelir, dikey pozisyonda su üstünde durur ve sadece kafalarını su üstünde muhafaza etmelerini sağlayacak küçük hareketler yaparlar. 6 dakikalık test süresinin son 4 dakikasındaki hareketsizlik zamanı kaydedilir (14).

Tablo 1. Çalışılan genlerin primer sekansları

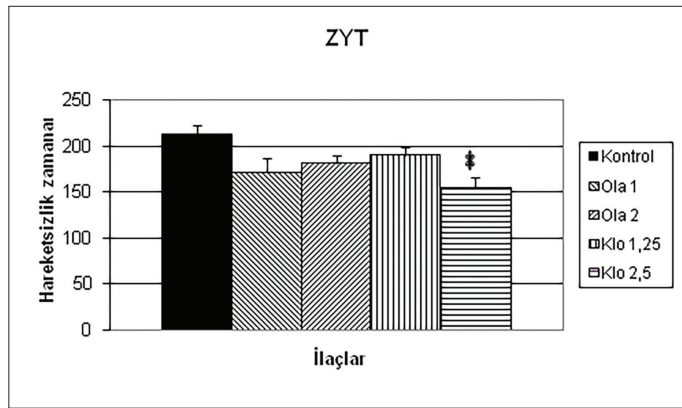
GEN	PRİMER SEKANS
Beta2 microglobulin-F	5' TGA CTT TGT CAC AGC CCA AGA TA 3'
Beta2 microglobulin-R	5' AAT CCA AAT GCG GCA TCT TC 3'
BACT-F	5' AGC CAT GTA CGT AGC CAT CCA 3'
BACT-R	5' TCT CCG GAG TCC ATC ACA ATG 3'
CREB-F	5' AGC TGG CCT GTC CCA CTG CT 3'
CREB-R	5' ACC ATT CTG AAC ACA AAG CAG CCA 3'
BDNF-F	5' GCC CAA CGA AGA AAA CCA TAA 3'
BDNF-R	5' GGA GGC TCC AAAGGC ACT T 3'
NGF-F	5'- AGT TTT GGC CTG TGG TC- 3'
NGF-R	5'- CTC ACT GCG GCC AGT ATA- 3'
FGF2-F	5'- TGT TTC TTC TTT GAA CGA CT-3'
FGF2-R	5'- TCA GCT CTT AGC AGA CAT TGG A-3'
SYNAPSIN1-F	5'- ATT GCA AGT GTT GTG GCA C- 3'
SYNAPSIN1-R	5'- GCC TTG TAG TTC TGC CCA AT- 3'

Yükseltilmiş Artı-Labirent Testi (YALT)

Anksiyete ile ilişkili davranış YALT ile ölçülür. Deneyler hafif aydınlık, yarı ses-geçirgen, masa lambası ile aydınlatılmış (80 lux) odada yapılır. Tahtadan yapılmış ve yerden 40 cm yükseklikte olan labirentin iki açık (29 cm uzunluk x 5 cm genişlik) ve iki kapalı kolları (29 cmx5 cmx15 cm yükseklikte duvarları olan) birbirlerini çaprazlar ve 5cm'lik kare şeklinde merkez kısmı oluştururlar. Her bir fare yüzü açık kollarından birine bakacak şekilde labirentin merkezine yerleştirilir, ve labirenti incelemesine izin verilir. Açık kol aktivitesi aşağıdaki şekilde değerlendirilir: 1) açık alanda harcanan zaman, artı labirentte harcanan toplam zamana göre (300s) yüzde olarak ifade edilir 2) açık kollara toplam giriş sayısı, hem açık hem kapalı kollara toplam giriş sayısına göre yüzde olarak ifade edilir. Bu değerler farede anksiyete göstergesi olarak kabul edilir.

RNA İzolasyonu ve Kantitatif RT-PZR

Total RNA, her bir fareye ait beyin dokusundan RNeasy Mini Kit® (QIAGEN, Valencia, CA, USA) kullanılarak izole edildi ve DNase I ile muamele edildi. RevertAid First Strand® cDNA sentez kiti (Fermentas Inc., Maryland, USA) ile cDNA sentezi yapıldı. Kantitatif RT-PZR, daha önceki metoda göre gerçekleştirildi (15, 16). Standart eğriler, beta-globulin geninin seri dilüsyonları ile elde edildi. Çalışılan genlere özgü primerler (Tablo 1) Integrated DNA Technologies (Iowa, USA) ve IONTEK Inc. (Merter, İstanbul, Turkey)'den temin edildi. Elde edilen gen ekspresyon değerleri, BACT housekeeping geni kullanılarak normalize edildi. Gen ekspresyon düzeyleri, REST (Relative Expression Software Tool) programı kullanılarak hesaplandı. CREB, BDNF, NGF, synapsin, FGF2 gen ekspresyon seviyelerinin değişimi, kontrol grubu ile karşılaştırılarak hesaplandı.



Şekil 1. Farelere intraperitoneal olarak 10 gün boyunca uygulanan olanzapin (1 ve 2 mg/kg; n=9, 10 sırasıyla) ve klopapinin (1,25 ve 2.5 mg/kg; n=8, 10 sırasıyla) ZYT'de hareketsizlik zamanı üzerine etkileri. Veriler ortalama değerler ± standard ortalama hata olarak ifade edilmiştir. *p<0,01, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

İstatistiksel Analiz

Zorunlu yüzme testi (ZYT) ve YALT sonuçları tek-yönlü ANOVA testi ile ve anlamlı farklılıklar bulunduğu post-hoc Tukey's testi ile değerlendirildi. CREB, BDNF, NGF, synapsin, FGF2 gen ekspresyonlarının istatistiksel değerlendirilmesi REST (Relatif Ekspresyon Yazılım Aracı) programı ile yapıldı. Data control değerlerine göre kat değişiklikleri şeklinde ifade edildi. Veriler ortalama değerler ± standard ortalama hata olarak ifade edildi. Sonuçlar istatistiksel olarak p<0,05 olduğu zaman anlamlı kabul edildi.

BULGULAR**Olanzapin ve Klopapinin ZYT'de Depresyon-Benzeri Davranış Üzerine Etkileri**

Olanzapin ve klopapinin ZYT testinde hareketsizlik zamanı üzerine etkileri değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık vardı [F(4,42)=3.88; p=0.0090; Şekil 1]. Klopapin (2.5 mg/kg; p<0.01) hareketsizlik zamanını kontrol grubuna göre anlamlı olarak kısaltırken olanzapin anlamlı etki göstermedi (Şekil 1).

Olanzapin ve Klopapinin YALT'de Anksiyete Üzerine Etkileri

YALT'de, olanzapin ve klopapinin % açık kollarında harcanan zaman üzerine etkisi değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık vardı [F(4,42)=12.55; p<0,0001; Şekil 2a]. Hem olanzapin (2 mg/kg, p<0,001) hem de klopapin (1,25 ve 2,5 mg/kg; sırasıyla p<0,001, p<0,01) YALT'de % açık kollarında harcanan zamanı anlamlı olarak artırdı [Şekil 2a]. YALT'de, olanzapin ve klopapinin % açık kol girişi üzerine etkisi değerlendirildiğinde de gruplar arasında anlamlı farklılık vardı [F(4,42)=8.25; p<0,0001; Şekil 2b]. Hem olanzapin (2 mg/kg, p<0,001) hem de klopapin (1.25 ve 2.5 mg/kg; sırasıyla p<0,001, p<0,01) YALT'de % açık kol girişini anlamlı olarak artırdı (Şekil 2b).

Olanzapin ve Klopapinin Hipokampal Nörotrofik Faktör Gen Ekspresyon Seviyeleri Üzerine Etkisi

Klopapin, nörotrofin ailesi üyeleri olan BDNF, CREB, NGF, synapsin ve FGF2 gen ekspresyon seviyelerini fare hipokampusunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak artırdı. Olanzapin ise NGF, synapsin ve FGF2 gen ekspresyon seviyelerini anlamlı olarak artırırken, BDNF ve CREB gen ekspresyon seviyelerini kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak azalttı. Çalışılan genlerin primer sekansları Tablo 1 ve her bir gruptaki gen ekspresyon düzeyi Tablo 2'de gösterilmiştir.

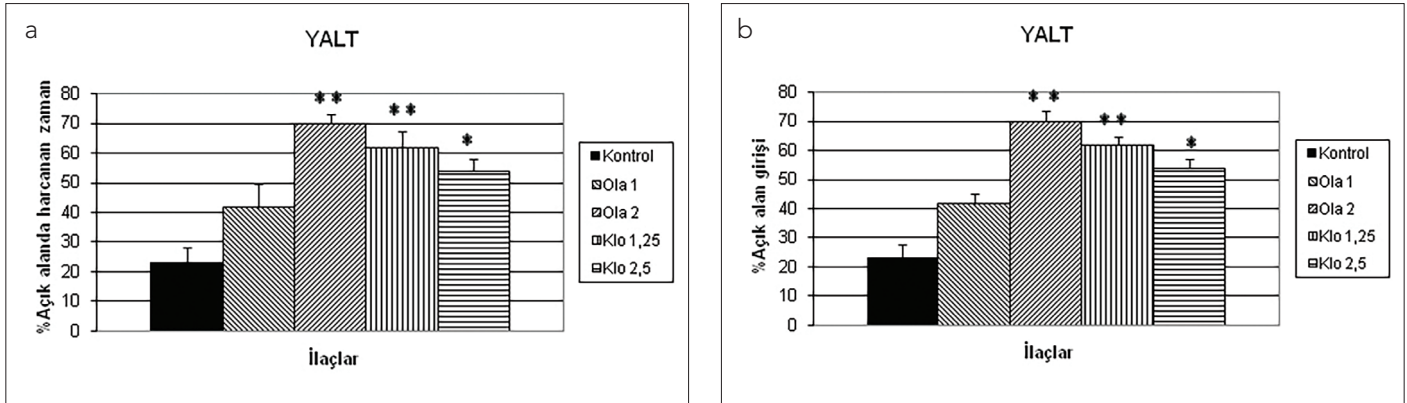
TARTIŞMA

Bulgularımıza göre klopapin (2.5 mg/kg) ZYT'de hareketsizlik zamanını kısaltırken, olanzapin (1 ve 2 mg/kg) hareketsizlik zamanı üzerine anlamlı bir etki göstermemiştir. YALT'de hem olanzapin (2 mg/kg) hem de klopapin (1.25 ve 2.5 mg/kg) %açık alanda harcanan zamanı ve % açık alana giriş sayısını anlamlı olarak artırmış-

Tablo 2. Olanzapin ve klopapinin farelerde nörotrofik faktörlerin gen ekspresyon seviyeleri üzerine etkileri. İlaçlar intraperitoneal olarak 14 gün boyunca uygulanmıştır (n=7/grup)

GRUPLAR	BDNF	CREB	NGF	SİNAPSİN	FGF2
Kont.+ Klo .	1.981↑	3.553↑	1.762↑	6.242↑	20.793↑
Kont.+ Ola.	1.424↓	2.018↓	2.013↑	6.552↑	28.880↑

(↓ ekspresyonda azalma; ↑ ekspresyonda artma; CREB: cyclic adenosin monofosfat (cAMP) response element binding protein; BDNF: beyin-kökenli nörotrofik faktör; NGF: Sinir büyüme faktörü; FGF2: fibroblast büyüme faktörü 2)



Şekil 2. a, b. Farelere intraperitoneal olarak 10 gün boyunca uygulanan olanzapin (1 ve 2 mg/kg; n=9, 10 sırasıyla) ve klorazepinin (1.25 ve 2,5 mg/kg; n=8, 10 sırasıyla) YALT'de (a) % açık kollarda harcanan zaman (b) % açık kollara giriş üzerine etkileri. Veriler ortalama değerler ± standard ortalama hata olarak ifade edildi (*p<0,01, **p<0,001 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında)

tır. Genetik analizler sonucunda fare hipokampusunda klorazepin BDNF, CREB, NGF, sinapsin ve FGF2 gen ekspresyon seviyelerini anlamlı olarak artırmış, olanzapin ise NGF, sinapsin ve FGF2 ekspresyon seviyelerini artırırken BDNF ve CREB ekspresyon seviyelerini azaltmıştır.

Şizofreni pozitif ve negatif semptomları olan, beyinde nörotransmitter değişikliklerine, nöronal dendritlerin yapı ve fonksiyonlarında değişikliklere ve hipokampus, amigdala, prefrontal korteks ve striatum gibi önemli beyin alanlarının hacim ve yapısında histopatofizyolojik değişikliklere neden olan önemli bir beyin hastalığıdır (17). Tüm bu değişiklikler intihar düşüncelerine, depresyon, anksiyete ve öğrenme-bellek bozukluklarına neden olur. Olanzapin ve klorazepin klinikte sıklıkla kullanılan atipik antipsikotik ilaçlar olup atipik antipsikotikler klasik antipsikotikler ile karşılaştırıldığında bu semptomları düzeltmede daha iyidirler.

Yapılan çalışmalarda bazı antipsikotiklerin antidepresan, ve anksiyolitik etkili olduğu bildirildiğinden, bu çalışmada olanzapin ve klorazepinin depresyon ve anksiyete üzerine etkisini ve bu etkide rol oynayan nörotrofik faktörleri araştırdık. Önceki çalışmalarda klasik bir antipsikotik olan haloperidolün ZYT'de hareketsizlik zamanını artırdığı (18), artı labirent testinde diazepamla indüklenen anksiyolitik etkiyi artırdığı bildirilmiştir (19). Diğer çalışmalarda klorazepin ve olanzapin ZYT'de hareketsizlik zamanını kısaltmış (18); klorazepin anksiyete üzerine etki göstermemiş (20); olanzapin yükseltilmiş artı-labirent testinde anksiyolitik-benzeri etki göstermiştir (21). Risperidon düşük dozlarda ZYT'de farelerde hareketsizlik zamanını değiştirmemiş fakat antidepresanların aktivitesini artırmıştır (22). Risperidon veya fluoksetin YALT'de anksiyolitik-benzeri etki göstermiştir (21). Ketiyapin tedaviye dirençli depresyonda antidepresan tedaviye eklenebilir (23) ve YALT'de açık alanda kalma zamanını ve açık alana girişini artırmıştır (24). Siyamemazin YALT'de anksiyolitik benzeri etki göstermiştir (25). Ziprasidon antidepresan ve anksiyolitik etki göstermiştir (26, 27). Tüm bu sonuçlar atipik antipsikotiklerin şizofreninin negatif semptomları üzerine iyileştirici etkilerini desteklemektedir. Çalışmamızda da atipik antipsikotik ilaçlardan klorazepin hem antidepresan hem de anksiyolitik etki gösterirken, olanzapin sadece anksiyolitik etki göstermiştir.

Şizofreni ve psikotik bozuklukların hipokampal nöronlarda BDNF gibi nörotrofik faktörlerin ekspresyonunda değişikliklere neden

olduğu bilinmektedir (6-8, 11). Çalışmamızda klorazepin davranış testlerindeki antidepresan ve anksiyolitik etkisini açıklayacak şekilde tüm nörotrofik faktörlerin ekspresyonunu artırdı. Diğer taraftan olanzapin NGF, sinapsin ve FGF₂ ekspresyon seviyesini artırırken BDNF ve CREB ekspresyonunu azalttı. Nörotrofin ailesi üyesi BDNF santral sinir sisteminde nöronal fonksiyonların gelişimi, rejenerasyonu ve sürdürülebilirliğinde önemli rol oynar (7). Hipokampal BDNF ekspresyonunun değişmesi hipokampusta antidepresan yanıt ile ilişkilidir. Bu nörotrofik faktörün ekspresyon seviyelerinde meydana gelen artış klorazepinin antidepresan ve anksiyolitik etkilerini açıklayabilir. Kronik olanzapin uygulanmasından sonra ortaya çıkan hipokampal BDNF ve CREB seviyelerindeki azalma olanzapinin çalışmamızda antidepresan etki göstermemesini açıklayabilir. Olanzapine bağlı oluşan NGF, sinapsin ve FGF₂ ekspresyon seviyelerindeki artış ise olanzapinin anksiyolitik etkilerini açıklayabilir.

SONUÇ

Klorazepin, olanzapinle karşılaştırıldığında hem antidepresan hem anksiyolitik etki göstermiştir. Olanzapin ise çalışmamızda uygulanan dozlarda sadece anksiyolitik etki göstermiş, antidepresan etki göstermemiştir. Ayrıca klorazepin fare hipokampusunda tüm nörotrofik faktörleri artırırken, olanzapin BDNF ve CREB ekspresyonunu azaltmıştır. Bu sonuçlar klorazepinin, olanzapinle karşılaştırıldığında şizofreni ve psikozun negatif semptomlarının düzeltilmesinde daha etkili bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Kocaeli Üniversitesi Etik Kurulu (1/6/2014)' onayı ile alınmış ve Avrupa Topluluğu Konsey Direktifi (24 Kasım 1986) hayvan etiği doğrultusunda yapılmıştır.

Hasta Onamı: Deney uygulanabilir değil.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - E.G., O.M.; Tasarım - E.G., O.M.; Denetleme - E.G., O.M.; Kaynaklar- E.G., O.M.; Malzemeler - O.M., E.G.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - O.M., E.G.; Analiz ve/veya Yorum - E.G., O.M.; Literatür Taraması - E.G., O.M.; Yazıyı Yazan - O.M., E.G.; Eleştirel İnceleme - E.G., O.M.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee: Ethics approval for this study was granted by the Kocaeli University Ethics Committee (Number: AEK 1/6/2014, Kocaeli, Turkey) and all procedures involving animals were in compliance with the European Community Council Directive of 24 November 1986.

Informed Consent: N/A.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - E.G., O.M.; Design - E.G., O.M.; Supervision - E.G., O.M.; Resources - E.G., O.M.; Materials - O.M., E.G.; Data Collection and/or Processing -O.M., E.G.; Analysis and/or Interpretation - E.G., O.M.; Literature Search - E.G., O.M.; Writing Manuscript - O.M., E.G.; Critical Review - E.G., O.M.

Conflict of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

- Nandra KS, Agius M. The differences between typical and atypical antipsychotics: the effects on neurogenesis. *Psychiatr Danub* 2012; 24: 95-9.
- Fulton B, Goa KL. Olanzapine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia and related psychoses. *Drugs* 1997; 53: 281-98. [\[CrossRef\]](#)
- Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry* 2002; 47: 27-38. [\[CrossRef\]](#)
- Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF, Marsh RD, Moore NA, Tye NC, et al. Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14: 87-96. [\[CrossRef\]](#)
- Coward DM. General pharmacology of clozapine. *Br J Psychiatry* 1992; 160: 5-11. [\[CrossRef\]](#)
- Fumagalli F, Molteni R, Bedogni F, Gennarelli M, Perez J, Racagni G, et al. Quetiapine regulates FGF-2 and BDNF expression in the hippocampus of animals treated with MK-801. *Neuroreport* 2004; 15: 2109-12. [\[CrossRef\]](#)
- Martinotti G, Di Iorio G, Marini S, Ricci V, De Berardis D, Di Giannantonio M. Nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor concentrations in schizophrenia: a review. *J Biol Regul Homeost Agents* 2012; 26: 347-56.
- Branchi I, Francia N, Alleva E. Epigenetic control of neurobehavioral plasticity: the role of neurotrophins. *Behav Pharmacol* 2004; 15: 353-62. [\[CrossRef\]](#)
- Halim ND, Weickert CS, McClintock BW, Weinberger DR, Lipska BK. Effects of Chronic Haloperidol and Clozapine Treatment on Neurogenesis in the Adult Rat Hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1063-9. [\[CrossRef\]](#)
- Garcia LS, Comim CM, Valvassori SS, Réus GZ, Andreazza AC, Stertz L, et al. Chronic Administration of Ketamine Elicits Antidepressant-Like Effects in Rats without Affecting Hippocampal Brain-Derived Neurotrophic Factor Protein Levels. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 103: 502-6. [\[CrossRef\]](#)
- Xua H, Qing H, Lub W, Keegana D, Richardson JS, Chlan-Fourneya J, et al. Quetiapine attenuates the immobilization stress-induced decrease of brain-derived neurotrophic factor expression in rat hippocampus. *Neuroscience Letters* 2002; 321: 65-8. [\[CrossRef\]](#)
- Skarsfeldt T. Differential effect of antipsychotics on place navigation of rats in the Morris water maze. *Psychopharmacology* 1996; 124: 126-33. [\[CrossRef\]](#)
- Didriksen M, Kreilgaard M, Arnt J. Sertindole, in contrast to clozapine and olanzapine, does not disrupt water maze performance after acute or chronic treatment. *Eur J Pharmacol* 2006; 542: 108-15. [\[CrossRef\]](#)
- Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1977; 229: 327-36.
- Savli H, Aalto Y, Nagy B, Knuutila S, Pakkala S. Gene expression analysis of 1,25(OH)2D3-dependent differentiation of HL-60 cells: a cDNA array study. *Br J Haematol* 2002; 118: 1065-72. [\[CrossRef\]](#)
- Savli H, Karadenizli A, Kolaylı F, Gundes S, Ozbek U, Vahaboglu H. Expression stability of six housekeeping genes: A proposal for resistance gene quantification studies of *Pseudomonas aeruginosa* by real-time quantitative RT-PCR. *J Med Microbiol* 2003; 52: 403-8. [\[CrossRef\]](#)
- Halim ND, Weickert CS, McClintock BW, Weinberger DR, Lipska BK. Effects of Chronic Haloperidol and Clozapine Treatment on Neurogenesis in the Adult Rat Hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1063-9. [\[CrossRef\]](#)
- Weiner I, Schiller D, Gaisler-Salomon I, Green A, Joel D. A comparison of drug effects in latent inhibition and the forced swim test differentiates between the typical antipsychotic haloperidol, the atypical antipsychotics clozapine and olanzapine, and the antidepressants imipramine and paroxetine. *Behav Pharmacol* 2003; 14: 215-22. [\[CrossRef\]](#)
- Taukulis HK1, Fillmore MT, Ruggles JL. Neuroleptic-induced changes in the anxiolytic and myorelaxant properties of diazepam in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1992; 41: 13-21. [\[CrossRef\]](#)
- Cao BJ, Rodgers RJ. Dopamine D4 receptor and anxiety: behavioural profiles of clozapine, L-745,870 and L-741,742 in the mouse plus-maze. *Eur J Pharmacol* 1997; 24: 117-25. [\[CrossRef\]](#)
- Rogó Z, Skuza G. Anxiolytic-like effects of olanzapine, risperidone and fluoxetine in the elevated plus-maze test in rats. *Pharmacol Rep* 2011; 63: 1547-52. [\[CrossRef\]](#)
- Rogó Z, Kabzi-ski M. Enhancement of the antiimmobility action of antidepressants by risperidone in the forced swimming test in mice. *Pharmacol Rep* 2011; 63: 1533-8. [\[CrossRef\]](#)
- Wang Y, Chang T, Chen YC, Zhang RG, Wang HN, Wu WJ, et al. Quetiapine add-on therapy improves the depressive behaviors and hippocampal neurogenesis in fluoxetine treatment resistant depressive rats. *Behavioural Brain Research* 2013; 253: 206-11. [\[CrossRef\]](#)
- McLelland AE, Martin-Iverson MT, Beninger RJ. The effect of quetiapine (Seroquel™) on conditioned place preference and elevated plus maze tests in rats when administered alone and in combination with (+)-amphetamine. *Psychopharmacology* 2014; 231: 4349-59. [\[CrossRef\]](#)
- Bourin M, Dailly E, Hascöet M. Preclinical and clinical pharmacology of cyamemazine: anxiolytic effects and prevention of alcohol and benzodiazepine withdrawal syndrome. *CNS Drug Rev* 2004; 10: 219-29. [\[CrossRef\]](#)
- Rajkumar R, Pandey DK, Mahesh R, Radha R. 1-(m-Chlorophenyl)pi-perazine induces depressogenic-like behaviour in rodents by stimulating the neuronal 5-HT2A receptors: Proposal of a modified rodent antidepressant assay. *Eur J Pharmacol* 2009; 608: 32-41. [\[CrossRef\]](#)
- Wilner KD, Anziano RJ, Johnson AC, Miceli JJ, Fricke JR, Titus CK. The anxiolytic effect of the novel antipsychotic ziprasidone compared with diazepam in subjects anxious before dental surgery. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 206-10. [\[CrossRef\]](#)