

Şizofrenide Serotonin Rolü

Role of Serotonin in Schizophrenia

Ebru Öztepe Yavaşçı, Cengiz Akkaya

ÖZET

Nörokimyasal değişikliklerin şizofreni etiolojisindeki rolü çok belirgindir. Bu nörokimyasal değişiklikler dört kimyasal iletili ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar, dopaminerjik, serotonerjik, glutamaterjik ve noradrenerjik sistemlerdir. Günümüzde bozukluğun oluşumunun açıklanmasında en yaygın kabul gören düşünce olan dopamin hipotezine göre şizofreni, dopaminerjik işlevlerde bir artışla sonuçlanan dopamin iletim ve metabolizmasının denge bozukluğundan kaynaklanır. Atipik antipsikotikler olarak adlandırılan yeni ilaçların etki mekanizmaları şizofreni etiolojisinde serotonerjik sistemin de rol oynadığını göstermiştir. Şizofrenide serotonin hipotezinde postsinaptik serotonin reseptörlerindeki duyarlılık artışının şizofreninin bir kısım belirtilerinden sorumlu olduğunu ileri sürülmüştür. Bu duyarlılık artışı muhtemelen merkezi serotonin işlevindeki azalmayla ilişkilidir. Her bir nörotransmitter sistemdeki olası bozuklukların birbirlerinden bağımsız olmadıkları, iki sistem arasındaki dinamik etkileşimlerle ilişkili olarak düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Şizofreni, serotonin, serotonerjik ajanlar

ABSTRACT

Neurochemical changes in neurotransmitter systems are the most common factors emphasized in the etiology of schizophrenia. The neurotransmitter systems involved are dopaminergic, serotonergic, glutamatergic and noradrenergic systems. According to dopamine hypothesis, schizophrenia is caused by imbalance in dopamine transmission and metabolism which resulted in elevated dopaminergic functioning. However, the mechanism of actions of novel atypical antipsychotics support the role of serotonergic system in the etiology of schizophrenia. Serotonin hypothesis in schizophrenia suggests that increased sensitivity in postsynaptic serotonin receptors is responsible from several symptoms of schizophrenia. This sensitivity increase possibly depends on decrease in central serotonergic function. A possible dynamic interaction between these two systems has been proposed.

Keywords: Schizophrenia, serotonin, serotonergic agents

Sizofreni genç yaşlarda başlayıp kronik gidiş gösteren, ileri derecede yeti yitimine yol açan, kanserden daha fazla tedavi masrafına ve iş gücü kaybına sebep olan önemli bir toplum ruh sağlığı sorunudur. Üzerinde uzun yıllardır araştırmalar yapılmasına karşın, şizofrenin nedenleri, oluşum mekanizmaları ve tedavi şekilleri üzerindeki tartışmalar halen devam etmektedir.[1]

Şizofreni pozitif, negatif, dezorganize, bilişsel ve depresif belirtilerin bir araya gelmesiyle tanımlanan bir sendromdur. Böylesine renkli bir semptomatolojinin birçok beyin bölgesi ile ilişkili olabileceği ya da bu belirtilerin birden fazla temel nöronal devredeki bozukluktan kaynaklandığı artık bilinmektedir. Şizofreni etyolojisinde çok sayıda faktör rol oynamaktadır. Bu bağlamda, şizofreni etyolojisinde eski bilgilerin aksine birden çok nörokimyasal iletili şizofreni ile ilişkilendirilmektedir.[1] Şizofreni ile ilişkilendirilen dört temel nörotransmitter sistemi dopamin, serotonin, noradrenalin ve glutamat sistemleridir.[2]

Atipik antipsikotikler olarak adlandırılan yeni ilaçların devreye girmesi, şizofreni etyolojisinde bugün de önemini koruyan dopamin sisteminin yanında, serotonerjik sistemin etkinliği konusunu da gündeme getirmiştir. Gerek atipik antipsikotik tedavilerinden elde edilen olumlu sonuçlar, gerekse serotonerjik sistem ile ilgili teorilerin ortaya atılması bizi bu yönde yayınlanan bilgilerin bir derlemesini yapmaya ve bu derleme sonucunda ortaya çıkabilecek noktalara işaret etmeye yönlendirmiştir. Bu amaçla çeşitli çevrimiçi arama motorları taranmış, elde edilen veriler temel kitaplardaki bilgilerle birleştirilmiştir.

Serotonin

Serotoninin bir nörotransmitter olarak işlevselliğine ilişkin ilk bulgular 1950'lerin başında elde edilmiştir.[3] Beyin serotonin reseptörleri başlangıçta serotonin reseptörü-1 (5-HT1) ve 5-HT2 reseptörleri olmak üzere iki sınıfa ayrılmıştır. Bugüne dek değişik ve bazen birbirine zıt etkileri olan 15'e yakın serotonin reseptörü tanımlanmış olup, biyokimyasal çalışmalar sonucunda beyinde yedi farklı serotonin reseptör ailesinin bulunduğu gösterilmiştir (5-HT1-7).[4] Bu reseptörler aşağıda tanımlanmıştır:

5-HT1 Reseptörleri

En geniş reseptör alt grubunu oluşturur. 5-HT1'in insanlarda beş alt tipinin olduğu (5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT1E, 5-HT1F) saptanmıştır. 5-

HT1C reseptörleri ise 5-HT2 reseptörlerine benzerliği nedeniyle 5-HT2C olarak yeniden adlandırılmıştır.[7]

5-HT1 reseptörleri içinde üzerinde en çok çalışılanı 5-HT1A reseptörüdür. 5-HT1A reseptörleri özellikle limbik yapılarda daha yoğun olarak bulunur. Ayrıca otoreseptör olarak da görev yapar. 5-HT1A reseptörleri depresyon ve anksiyetenin kontrolünde çok önemli bir role sahiptir. Atipik antipsikotiklerin şizofreni hastalarındaki bilişsel sorunlarda düzelme sağlamanın, 5-HT1A reseptörleri ile bağlantılı olan bir düzenek aracılığı ile prefrontal korteksten dopamin salıverilmesinde artışa bağlı olduğu ileri sürülmüştür. 5-HT1B ve 5-HT1D reseptör genlerinin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. 5-HT1B reseptörlerinin saldırganlık davranışının düzenlenmesinde rolü bulunmaktadır. Hayvan çalışmalarında 5-HT1A ve 5-HT1B agonisti uygulanan farelerin saldırganlık davranışlarının azaldığı gözlenmiş, ancak bununla birlikte klinik etkilerinin sınırlı olduğu da görülmüştür.[5]

Şizofrenideki bilişsel değişikliklerden 5-HT1A reseptörlerinin sorumlu olduğunu bildiren birçok prelinik ve klinik çalışmalar bulunmaktadır.[6] Genetik çalışmalarda şizofreni hastalarında 5-HT1D ve 5-HT1F reseptörlerinin rol oynadığı ortaya çıkmıştır. 5-HT1D reseptörünün özellikle depresyon ve özkiyım ile ilişkili olduğu bildirilmektedir.[7]

5-HT2 Reseptörleri

5-HT2 reseptörlerinin 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C olmak üzere üç alt tipi bulunmaktadır. 5-HT2B reseptörleri beyinde sınırlı bir bölgede yerleşim gösterir, ağırlıklı olarak düz kas hücrelerinde bulunur. 5-HT2A ve 5-HT2C reseptörleri ise neokortekste ve periferal olarak da trombositlerde ve düz kaslarda bol miktarda bulunur.[5] 5-HT2A reseptörlerinin farelerin korteksinde piramidal nöronlarda, presinaptik aksonlarda ve daha az oranda GABAerjik internöronlarda yerleşim gösterdiği bildirilmiştir.[5] 5-HT2C reseptörlerinin önemli bir kısmının frontal korteksteki internöronlarda bulunduğu belirtilmekle birlikte yerleşim yerleri kesin değildir.

5-HT2A ve 5-HT2C reseptörlerinin bazı antipsikotiklerin ve antidepresanların (mianserin ve mirtazapin) terapötik etkilerinin ortaya çıkmasında önemli rol oynadığı anlaşılmıştır. 5-HT2A reseptörünün şizofrenide bozulmuş olan işleyen belleğin bilişsel sürecinde de etkili olduğu düşünülmektedir. Nukleus akkümbeşte dopamin iletiminin azaltılması, antipsikotiklerin şizofreninin pozitif belirtilerine etkilerinin temelini oluşturmaktadır. 5-HT2C

reseptör agonistlerinin ventral tegmental alanda ve nükleus akkümbeşte dopamin iletimini azalttığı gösterilmiştir.[5]

Bir deneysel çalışmada, seçici 5-HT_{2C} reseptör agonistinin (WAY-63909) antipsikotik etkisinin olduğu gözlenmiştir. 5-HT_{2C} reseptör antagonistlerinin, nöroleptikler ile ortaya çıkan katalipsinin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiş ve atipik antipsikotiklerin ekstrapiramidal sistem yan etkilerinin az olması, bu ilaçların 5-HT_{2C} blokajı yapımları ile ilişki bulunmuştur.[5]

5-HT₃ Reseptörleri

5-HT₃ reseptörlerinin, 5-HT_{3A} ve 5-HT_{3B} olmak üzere iki alt birimi tanımlanmıştır. 5-HT₃ reseptörü hipokampusta, neokortekste, amigdalada, hipotalamusta ve beyin sapında; periferde ise enterik sinir sisteminde bulunur. 5-HT₃ reseptör antagonistlerinin ventral tegmental alandaki dopamin nöronlarının aktivitesini baskıladığı, 5-HT₃ reseptör agonistlerinin ise somatodendritik dopamin salınımını uyardığı bildirilmiştir.[8]

5-HT₃ reseptörleri beyin ödül sisteminin düzenlenmesinde önemli rol alır. 5-HT₃ reseptörlerinin, alkol bağımlılarının elektroensefalogramlarında (EEG) saptanan düşük alfa aktivitesinden sorumlu olabileceği saptanmıştır. Ondansetron gibi antiemetik etkisi olan 5-HT₃ reseptör agonistlerinin erken başlayan alkolizmin tedavisinde ve morfin, eroin gibi uyuşturucu maddelerin yoksunluk semptomlarının giderilmesinde etkili olabileceği ileri sürülmüştür. Antianksiyete ve bilişsel etkinliği artırıcı etkileri ise araştırma konusudur.[8]

5-HT₄ Reseptörleri

Birçok izoformu olan 5-HT₄ reseptörleri hipokampus, striatum, substantia nigra ve superior kollikulusta yerleşim gösterir. 5-HT₄ reseptörlerin depresyon ve bipolar bozuklukla olan ilişkisi araştırılmaktadır.[9]

5-HT₅ Reseptörleri

5-HT₅ reseptörlerinin 5-HT_{5A} ve 5-HT_{5B} olmak üzere iki alt birimi tanımlanmıştır.[10] Serebral korteks, hipokampus, amigdala, talamus, bazal ganglionlar, beyin sapı ve serebellum başta olmak üzere merkezi sinir sisteminde yaygın olarak bulunur. 5-HT_{5A} reseptörlerinin sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde ve özellikle REM dönemi olmak üzere uyku yapısında rolü olabileceği belirtilmiştir. Genetik çalışmalarda, 5-HT_{5A} reseptör genindeki polimorfizmin şizofrenide potansiyel bir rolü olabileceği ileri sürülmektedir.[10]

5-HT6 Reseptörleri

5-HT6 reseptörleri özellikle serebral korteks, olfaktör tuberküller, nukleus akkübens, hipokampus ve striatumda bulunmaktadır.[11] Serebral korteks ve hipokampusta serotonerjik nöronlar tarafından innerve edilen GABAerjik nöronlarda da 5-HT6 reseptörlerinin bulunduğu gösterilmiştir. Bu bulgu 5-HT6 reseptörlerinin GABAerjik nöronlar yoluyla diğer nörotransmitter sistemler ile etkileşim içinde olduğunu göstermektedir. Birçok antipsikotik ve antidepressan ilacın 5-HT6 reseptörlerine etkisi olduğu gösterilmiştir. Yeni çalışmalarda 5-HT6 antagonistlerinin monoaminerjik nörotransmisyonu artırarak antidepressan etki gösterebileceği ileri sürülmektedir.[11]

5-HT7 Reseptörleri

5-HT7 reseptörlerinin 5-HT7a, 5-HT7b, 5-HT7c, 5-HT7d olmak üzere dört farklı izoformu mevcuttur.[7] Ancak dokulardaki dağılımları ve işlevleri henüz gösterilememiştir. 5-HT7 reseptörlerinin depresyon etiolojisinde rolü olabileceği belirtilmiş ve amisülpiridin antidepressan etkilerinin 5-HT7a blokajı ile ilişkili olabileceği çeşitli çalışmalarda ileri sürülmüştür.[12] 5-HT7 reseptörleri özellikle öğrenme, hafıza, hipokampal aktivite, sirkadiyen ritm ve duygudurum ile ilişkilidir. Şizofreni tanısı alan hastalarla yapılan çalışmalarda 5-HT7 reseptörlerinin azaldığı ve antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen şizofreni hastalarında ise kortekste 5-HT7 reseptörlerinin arttığı bulunmuştur.[7]

Şizofrenide Serotonin Hipotezi

Şizofreninin serotonerjik sistem ile ilişkisine işaret eden hipotez dopaminerjik hipotezden daha eskidir. 1950'li yıllarda ortaya atılan bu hipotez bir halüsinojen olan liserjik asid dietil esterinin (LSD) serotonin aracılığıyla etki göstermesine dayanır.[13] Ayrıca Gaddum, Wolley ve Shaw birbirlerinden bağımsız olarak ruhsal bozuklukların beyinde yetersiz serotonin aktivitesinden kaynaklanabileceğini öne sürmüşlerdir.[3,14] Ancak, 1962 yılında Wolley kanıtların kapsamlı bir analizini yapmış beyinde serotonin düzeyinin artışı değişken psikotik durumları şiddetlendirilebileceğini öne sürmüştür. Metiserjid ve sinanserin gibi serotonin antagonistleri şizofrenlerde terapötik etki göstermediği gibi psikotik belirtileri arttırabilmektedir. Bu çelişkili sonuçlar üzerine 1970'e kadar şizofrenide serotonin hipotezi önceliği, halen de önemini koruyan dopamin hipotezine bırakmıştır. Ancak ilerleyen yıllar içinde bu ajanların serotonerjik reseptörler üzerinde, LSD tipi karma agonist-

antagonist etkiler göstermelerinin bu çelişkili sonuçlara neden olduğu anlaşılmıştır.[3,14]

Şizofreni hastalarında postmortem tetkiklerle beynin bazı bölgelerinde serotoninin farklı yoğunlukta bulunması, serotonerjik nöronların birbirlerinden farklı yapı ve etkilerinin olması ve çeşitli reseptör alt tiplerinin ortaya konması sonuçları daha karmaşık bir hale getirmiştir.[16] Serotonin sistemi beyinde yaygın dağılım gösteren sistemlerden birisidir. Rafe çekirdeklerindeki nöron gövdelerinden çıkan aksonlar bütün kortekse ve birçok subkortikal yapıya ulaşırlar. Araştırmalarda en sık tekrarlanan sonuç, özellikle negatif belirtili şizofreni hastalarında postsinaptik serotonin reseptörlerinde duyarlılık artışı ve buna bağlı serotonin etkinliğindeki artıştır.[15]

Klozapin ve yeni atipik antipsikotiklerin serotonin reseptörlerine olan ilgisi ve halüsinojen bir madde olan LSD'nin serotonin ile benzerliği bu nörotransmitterinde şizofreni patofizyolojisinde rolü olduğunu tezini desteklemiştir. Fakat LSD ile oluşan varsanılar görsel niteliktedir ve şizofreninin diğer belirtileri tabloya eşlik etmemektedir. Serotonin depolarını boşaltıcı bir ajan olan fenfluraminle şizofrenideki negatif belirtiler düzelir. Bu noktadan hareketle güçlü ve seçici 5-HT₂ antagonistleri şizofreninin negatif belirtilerinde yararlı olabileceği söylenebilir. Bu düşüncüyü serotonin antagonistlerinin (ritanserin) özellikle negatif belirtili şizofrenide yararlı olduğunun bulunması desteklemektedir.[16] Bunlar şizofrenide serotonin hipotezini destekleyen bulgulardır. Fakat dopamin işlevini arttıran L-Dopa ve amfetamin de şizofreninin negatif belirtilerini azaltır. O halde bu belirtiler dopamin işlevlerinin azalmasına da bağlanabilir. Bu bağlamda serotoninin şizofreni ve tedavisindeki rolü dopamin sisteminin etkinliğini düzenlemesi ile ilişkili olabileceği savlanmıştır.[17] Öte yandan beyin işlevini düzenleyen dopamin ve serotoninin, şizofreniyi ortaya çıkaran birincil patolojiyi gidermeye yönelik değişikliklere uğramış olması da muhtemeldir.

Serotonin ve Dopamin İlişkisi

Şizofrenide serotonerjik ve dopaminerjik sistemler ile ilişkili bozukluklar birbirinden bağımsız süreçlerden çok iki sistem arasındaki dinamik etkileşimlerle açıklanmaktadır. Serotonin çeşitli beyin bölgelerinde farklı etkiler ortaya çıkararak dopamin nöronları üzerinde düzenleyici bir etki göstermektedir. Bu etki teorik olarak bir taraftan ekstrapiramidal yan etki riskinin azalmasına yol açarken, diğer taraftan da atipik antipsikotiklerin negatif belirtilere etkisini düzenlemektedir.[18,19]

Serotoninin mezokortikal dopamin nöronlarında baskılayıcı bir etkisi vardır. 5-HT2 blokajı sonucunda bu baskılanma tersine çevrilebilmekte ve frontal loblarda dopamin işlevlerinde artma olabilmektedir. Dopamin işlevlerinin frontal loblarda azalması negatif belirtilerin gelişimi ile ilgili gözükmektedir. 5-HT2 blokajı ya da başka bir yolla sağlanan frontal loblardaki dopamin artışı negatif belirtilerde azalmaya yol açar.[20] Ayrıca, 5-HT2 blokajı basal gangliyonlarda ve nigrostriyal sistemde dopamin salınımını arttırıcı etki gösterir. 5-HT2 reseptörleri, dopamin nöronlarında presinaptik yerleşimli olarak bulunmakta olup bu reseptörlerin serotonin ile uyarılması tonik inhibitör etkinin ortaya çıkması ve dopamin salınımının azalmasına neden olur. Atipik antipsikotik ilaç kullanımı ile gözlenen 5-HT2 blokajı ise bu etkiyi tersine çevirerek dopaminin artmasını sağlar. Bu etkileşim klinik uygulamaya ekstrapiramidal sistem belirtilerinin azalması şeklinde yansımaktadır.[13,21]

Tedavide Serotonin-Dopamin Antagonizması

Yapılan çalışmalar ve atipik antipsikotiklerin kullanıma girmesi sonucu serotonin-dopamin antagonizmasının önemi ortaya çıkmıştır. Serotonin-dopamin antagonizması varsayımına göre, bir antipsikotik ilacın atipikliğini belirleyen unsur 5-HT2A reseptörüne ilgisinin, dopamin reseptörü 2'ye (D2) ilgisinden daha yüksek olmasıdır. Bu varsayım paralelinde ilk atipik antipsikotik olan klozapinden sonra benzeri özellikler taşıdığı düşünülen diğer serotonin-dopamin antagonistleri ketiyapin, olanzapin, risperidon ve ziprasidon gibi atipik antipsikotik ilaçlar geliştirilmiştir.[22]

Seçici 5-HT2A reseptör antagonisti olan M-100907'nin haloperidol ile kıyaslandığında şizofreninin monoterapisinde etkisiz olması sadece 5-HT2A antagonizmasının, atipik antipsikotiklerinin etkisini tek başına açıklayamayacağı göstermektedir. Bununla birlikte hayvan çalışmalarında, 5-HT2A ve D2 reseptörünün birlikte antagonize edilmesinin şizofreninin pozitif, negatif ve bilişsel belirtilerini düzelttiğine dair sınırlı sayıda olmasına rağmen kanıtlar bulunmaktadır. Bu çalışmalara hayvan modellerinde 5-HT2A/2B/2C reseptör antagonisti ritanserin ve seçici D2/D3 reseptör antagonisti olan raklopridin birlikte verilmesi örnek olarak verilebilir.[23]

Beyinde dopamin salınımı üzerine tek başına etkisi bulunmayan ritanserin, rakloprid ile birlikte verildiğinde prefrontal kortekste dopamin salınımını arttırdığı, striatumda ise dopamin salınımını etkilemediği gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada, sıçanlara M-100907 ve 0,1 mg/kg gibi düşük doz (%80'den düşük D2 işgali oluşturacak şekilde) haloperidolün bir arada verilmesiyle

kortikal dopamin salınımıyla ilgili sinerjik bir etki sağlanmış, haloperidol yüksek doza çıkıldığında ise kortikal dopamin salınımında bu tür bir etki gözlenmemiştir. Bu çalışma güçlü 5-HT_{2A} antagonizmasının zayıf D₂ reseptörü blokajı ile bir arada olmasının önemine işaret etmektedir.[24]

Şizofreni hastalarında yapılan çift kör plasebo kontrollü bir diğer çalışmada ise düşük doz haloperidole ritanserin eklenmesinin negatif belirtilerin düzelmesine de katkısı olduğu gösterilmiştir. 5-HT_{2A} antagonizmasının olası rolünü incelemek açısından D₂ antagonistleri ve M-100907 gibi seçici 5-HT_{2A} reseptör antagonistlerinin beraber kullanımlarını araştıran ileri çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.[25]

5-HT_{2A}/D₂ antagonizması varsayımına yönelik çeşitli eleştiriler bulunmaktadır.[26] Bu eleştiriler şu şekilde sıralanabilir:

1. Remokspirid, atipik özellikler gösteren bir antipsikotik olmakla beraber serotonin reseptörlerini işgal etmemekte ve diğerlerinden ayrılmaktadır. Buradan yol çıkarak serotonin reseptör blokajının antipsikotik etki için gerekli olmadığı iddia edilebilir.
2. M-100907 ile seçici 5-HT_{2A} reseptör blokajının, raklopid ile oluşturulan D₂ reseptör blokajına bağlı katelepsiye arttırdığı yönünde bulgular bulunmaktadır.
3. 5-HT_{2A}/D₂ antagonizması varsayımı doğrultusunda tipik antipsikotik ve atipik antipsikotikler arasında keskin bir sınır çizilememektedir. Bu varsayımına göre atipik olarak nitelendirilen antipsikotikler arasında da fazla sayıda kural dışı kalan antipsikotik bulunmaktadır.
4. Yüksek 5-HT_{2A}/D₂ oranı ekstrapiramidal sistem bulgularını tamamen ortadan kaldırmamaktadır. Örneğin risperidon (6 mg/gün) ile yüksek 5HT_{2A} reseptör işgali (%95) gözlenmekle beraber hastaların çoğunda ekstrapiramidal yan etki oluşması önlenememiştir. Benzer şekilde klorpromazin 5-HT_{2A} reseptörlerini bloke etmekle birlikte yine de ekstrapiramidal yan etkilere neden olabilmektedir.
5. Yapılan pozisyon emisyon tomografisi (PET) çalışmalarında 5-HT_{2A} reseptörlerindeki blokajın, antipsikotik etki için gerekli olan veya ekstrapiramidal sistem bulgularının ortaya çıktığı D₂ işgali aralığını değiştirmedığı gösterilmiştir.
6. 5HT_{2A}/D₂ oranı, sadece D₂ reseptörlerine olan ilginin artırılması veya azaltılması ile değiştirilen ve oluşturulan izomerlerle atipik özellikler sağlanabilmekte veya atipik özellikler yok edilebilmektedir. Örneğin bir atipik antipsikotik olan klozapinin izomeri olan izoklozapin ile D₂ reseptör ilgisi artırılarak 5HT_{2A}/D₂ oranı düşürülmekte ve atipik özel-

likler ortadan kalkmaktadır. Tersine, bir tipik antipsikotik olan loksapinin izomeri olan izoloksapin ile D2 reseptör ilgisi azaltılarak 5HT2/D2 oranı yükseltilebilmekte ve atipik özellikler sağlanabilmektedir.[26]

Bu eleştiriler yüksek 5HT2/D2 oranının atipik özellikler için gerekli ve yeterli olmadığını, antipsikotik etki için esas belirleyici ögenin ilacın D2 reseptörlerine olan ilgisi olduğunu göstermektedir.

Tedavide Serotonin

5-HT2A Reseptörleri ve Antagonizması

5-HT2A reseptörleri beyinde yaygındır ve en yüksek konsantrasyonda kortekste bulunur.[27] Kortikal ve hipokampal piramidal glutamaterjik nöronlarda ve GABAerjik ara nöronlarda da bulunurlar. GABAerjik ara nöronlardaki etkileriyle GABA salınımını arttırabildikleri gibi, piramidal nöronlardaki etkileriyle GABA-A akımının etkisini de azaltabilirler. Nigrostriatal ve mezokortikolimbik dopamin nöronlarının kaynaklandığı ve terminallerinin bulunduğu substantia nigra ve ventral tegmentumda da 5-HT2A reseptörleri bulunur. [27,28] 5-HT2A reseptörleri üzerinden olan serotonerjik uyarım, dopamin ve noradrenalin nöronları üzerinden dopamin ve noradrenalin salınımını azaltırken, 5-HT2A antagonizması bu dolaylı azalmanın (disinhibisyonun) ortadan kalkmasını sağlayarak dopamin ve noradrenalin salınımını arttırmaktadır. Yapılan çok sayıdaki laboratuvar çalışmasında 5-HT2A antagonistleri verilen sıçan prefrontal korteksinde dopamin ve noradrenalin salınımının arttığı gösterilmiştir. 5-HT2A antagonizmasının prefrontal kortekste sağladığı etki negatif, bilişsel ve depresif belirtilerde düzelleme açısından önem taşımaktadır.[22]

5-HT2A antagonizması ve dopaminerjik etkinliğinin ilişkisini, 4 ana dopaminerjik sistem olan mezolimbik, nigrostriatal, mezokortikal ve tüberoinfundibuler sistemler üzerinde ayrı ayrı incelemek gerekir.[22] Striatumda D2 reseptörleri 5-HT2A reseptörlerine göre daha fazla miktarda bulunmaktadır. Atipik antipsikotikler %70-80'den daha düşük D2 blokajı yapmaktadırlar ve nigrostriatal sistemde D2 blokajını geri çevirerek ekstrapiramidal sistem bulgularında azalmaya neden olurlar. Kortekste ise 5-HT2A reseptörleri D2 reseptörlerinden daha fazla miktarda bulunur. Bu nedenle, mezokortikal dopamin yolağında, atipik antipsikotik ilaçların yüksek yoğunlukta bulunan kortikal 5-HT2A reseptörlerini bloke ederek dopamin salınmasını arttırıcı etkisi, sayıca az olan kortikal D2 reseptörleri üzerindeki

etkisinden daha belirgindir. Bu durum bilişsel ve negatif belirtilerin düzelmesine katkıda bulunur.[5,22] Mezokortikal dopamin yetersizliği, şizofrenideki negatif belirtilere katkıda bulunan nedenler arasındadır. Bu nedenle, atipik antipsikotikler mezokortikal dopamin yolağında eksik olduğu düşünülen dopamini artırıp negatif belirtileri tedavi ederken, bir yandan da mezolimbik dopamin yolağında dopamini azaltarak pozitif belirtileri tedavi ederler. Tüberoinfundibuler sistemde ise bütün 5-HT_{2A} antagonisti antipsikotikler, aynı düzeyde olmamakla beraber D₂ blokajını geri çevirerek hiperprolaktinemi oluşumunu azaltabilirler.[29]

Farklı atipik antipsikotik ilaçların 5-HT_{2A} ve D₂ reseptörlerine bağlanma ilgileri karşılaştırıldığında ziprasidon, risperidon, olanzapin, ketiyapin ve aripiprazolün 5-HT_{2A} reseptörüne D₂ reseptörüne göre oldukça güçlü ve yüksek ilgi gösterdikleri görülmüştür.[22]

5-HT_{2C} Reseptörleri ve Antagonizması

5-HT_{2C} reseptörü postsinaptik yerleşimli ve 5-HT_{2A} reseptörleri ile yapısal benzerlik gösteren bir reseptördür. Substantia nigra ve ventral tegmental alanda daha yoğun olarak bulunurlar.[28] 5-HT_{2C} reseptörleri üzerinden olan serotonerjik uyarım, GABA ara nöronları aracılığıyla dopamin ve noradrenalin nöronları üzerinden nörotansmitter salınımını azaltırken, 5-HT_{2C} antagonizması tam tersine dopamin ve noradrenalin salınımını artırır. 5-HT_{2A} antagonistleri ile olduğu gibi, 5-HT_{2C} antagonistlerinin de sıçan prefrontal korteksinde dopamin ve noradrenalin salınımı arttırdığı gösterilmiştir. 5-HT_{2C} antagonizmasının bu özelliği ile atipik antipsikotiklerin prefrontal kortekste etkisinin belirgin olması negatif, bilişsel ve depresif belirtilerdeki düzelme açısından önem taşımaktadır.[5,22]

5-HT_{2A} ve 5-HT_{2C} antagonizmasının prefrontal kortekste benzer etkilerinin birbirine eklenmesiyle antipsikotiklerin negatif, bilişsel ve depresif belirtiler üzerindeki olumlu etkilerinin güçlendiği öne sürülmektedir.[27] Farklı atipik antipsikotiklerin 5-HT_{2C} ve D₂ reseptörlerine ilgileri karşılaştırıldığında ziprasidon, olanzapin ve klozapinin 5-HT_{2C} reseptörüne D₂ reseptörüne göre oldukça güçlü ilgi gösterdikleri saptanmıştır.[27]

5-HT_{2C} reseptörü ile beslenme davranışı ve obezite arasında güçlü bir ilişki olduğu saptanmıştır.[22] 5-HT_{2C} reseptör geni silinmiş (knockout) farelerde obezite ve artmış yeme davranışı gözlenirken, fenfluramin, meta-chlorophenylpiperazine (mCPP) gibi 5-HT_{2C} agonistlerinin laboratuvar çalışmalarında kilo alımını ve gıda tüketimini azalttığı gözlenmiştir. 5-HT_{2C}

antagonizmasının atipik antipsikotik ilaç kullanımına bağlı kilo alımında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Ziprasidonun güçlü 5-HT_{2C} antagonizması yapmasına rağmen kilo alımına neden olmaması, kilo alımı açısından önemli olan diğer farmakolojik özelliklerinin (örneğin antihistaminik, antikolinergik etki) belirgin olmaması ile açıklanmaya çalışılmaktadır.[22]

5-HT_{1A} Reseptörleri ve Kısmi (Parsiyel) Agonizması

Rafe nükleusunda presinaptik yerleşim gösteren somatodendritik otoreseptörler ve korteks piramidal nöronları ile hipokampusta yerleşimi yoğun olan postsinaptik reseptörler aracılığıyla 5-HT_{1A} reseptör etkinliği, serotonerjik nöronların baskılanmasına yol açar. Atipik antipsikotiklerle gözlenen 5-HT_{1A} parsiyel agonizmasının, presinaptik serotonin depolarını doldurarak ve 5-HT_{1A} reseptörlerini desensitize ederek, özetle serotonin nöronal disinhibisyonu artırarak anksiyolitik ve antidepresan etkiye katkı sağladığı düşünülmektedir.[28] Postsinaptik olarak da 5-HT_{2A} antagonistlerine benzer şekilde prefrontal kortekste dopamin iletimini artırarak negatif ve bilişsel belirtilerde etkiye katkı sağlarlar.[5,28]

5-HT_{1A} reseptör etkinliğinin prefrontal kortekste dopamin iletimine etkisini incelemeyi amaçlayan bir çalışmada; klozapin, risperidon ve olanzapin uygulanmakta olan sıçanlara ek olarak bir 5-HT_{1A} antagonisti olan WAY-100635 verilmiştir. Bu çalışmada uygulanan atipik antipsikotiklerle sağlanan 5-HT_{2A} ve D₂ reseptör blokajının prefrontal kortekste dopamin salınımı arttırdığı, WAY-100635 eklenerek sağlanan 5-HT_{1A} reseptör blokajının ise dopamin salınımını daha da fazla artırdığı görülmüştür. Sonuç olarak 5-HT_{2A} ve D₂ reseptör blokajının prefrontal kortekste dopamin salınımını, kısmen de olsa 5-HT_{1A} reseptörü üzerinden sağladığı yorumu yapılmıştır.[30,31] Bu amaçla şizofreni tedavisinde kullanılmak üzere, 5-HT_{1A} reseptörlerine etkili F156063, SLV313, SSR181507 gibi yeni antipsikotikler geliştirilmeye çalışılmaktadır.[6] Ayrıca 5-HT_{1A} parsiyel agonisti olan tandospiron ve buspiron güçlendirme tedavisi olarak verildiğinde, şizofreni hastalarının bilişsel işlevlerinde olumlu yönde gelişmeler olduğu görülmüştür.[6] Sumiyoshi ve arkadaşları, randomize çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada 49 şizofreni hastasına mevcut antipsikotik ilaçlarına ek olarak, plasebo ya da buspiron vermiş ve buspiron eklenen grupta bilişsel işlevlerde olumlu değişiklikler olduğunu saptamışlardır.[32]

Farklı atipik antipsikotiklerin 5-HT_{1A} ve D₂ reseptörlerine bağlanma ilgileri karşılaştırıldığında ziprasidon, ketiyapin, klozapin ve aripiprazolün 5-

HT1A reseptörüne D2 reseptörüne göre oldukça güçlü ve yüksek ilgi gösterdikleri belirlenmiştir.[22]

5-HT6 ve 5-HT7 Reseptörlerinin Antagonizması

Klozapinin hem 5-HT6 hem de 5-HT7 reseptörlerine yüksek ilgi göstermesi nedeniyle bu reseptörlerinde antipsikotik etki ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Amisülpiridin antidepresan etkileri 5-HT7a blokajı ile ilişkilendirilmiştir.[13] Kemirgen çalışmalarında 5-HT6 reseptör antagonizmasının bilişsel işlevler üzerine olumlu etkisi olabileceği gösterilmiştir.[5]

Antiserotonerjik Etkinliği Olan İlaçlar

Antidopaminerjik etkinliği daha az, antiserotonerjik ve antiadrenerjik etkinliği daha yüksek olan ilaçlar atipik antipsikotik ilaçlardır. Atipik antipsikotikleri tipiklerden ayıran temel özellik 5-HT2 ve D2 reseptörlerini farklı oranlarda bloke etmeleridir. Ortaya çıkan farklı etkiler bu iki reseptörün birbirleriyle etkileşimi ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Eşzamanlı olarak serotonin reseptörleri bloke edildiğinde, antipsikotik etki için daha az D2 blokajı yeterli olmaktadır. Tek başına 5-HT2 blokajının yeterli antipsikotik etki sağlamadığı ritanserin ile yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Atipik antipsikotikler mezolimbik D2 reseptörlerini bloke ederek antipsikotik etki göstermektedirler.[21] Ayrıca, eş zamanlı olarak bir taraftan nigrostriyal sistemde D2 reseptörlerini bloke ederek dopamin işlevlerini azaltırken, diğer taraftan 5-HT2 reseptörlerini de bloke ederek dopamin salınımını arttırmakta ekstrapiramidal belirti riskini azaltmaktadırlar.

Klozapin

Klozapin, 1958 yılında imipramin benzeri olarak sentez edilmiş tetrasiklik bir bileşiktir. Hayvan deneylerinde ortaya çıkan ilaca bağlı katelepsi, antipsikotik etkinliğin ve bazal gangliyadaki antidopaminerjik tutulumun göstergesidir. Bu bileşik katelepsiye yol açmadan güçlü antikolinerjik ve santral antiadrenerjik etki sağlamıştır. İlerleyen çalışmalarla apomorfın benzeri etkisi ve antipsikotik özelliği olduğu fark edilmiştir.[33] Klozapin klinik denemelerde alınan olumlu sonuçlar doğrultusunda, Avrupa'da 1960'lı yıllarda psikotik hastaların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Ancak, 1975 yılında 13 Finli hastada agranülositoz gelişmesi ve 8'inin ikincil enfeksiyonlardan ölmesi nedeniyle, bu ilaç klinik uygulamadan büyük ölçüde geri çekilmiştir. Sonraki on yıl içinde Avrupa'da klozapin kullanımı, seçilmiş olgularda devam etmiş ve ilacın klasik antipsikotik ilaçlara oranla üstün klinik etkisinin olduğu, ekstrapiramidal yan

etki oluşturmadığı, agranülositoz riskinin ise %1-2 arasında olduğu ancak ilacın kesilmesiyle beyaz küre sayısının normale döndüğü bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) kronik ve tedaviye dirençli 268 hastada elde edilen olumlu sonuçlar ve 1990 yılında FDA (Food and Drug Administration) onayı almasıyla, kullanımı belli kurallara bağlanmış ve dünyada yaygın olarak kullanılır hale gelmiştir.[33]

Klozapinin formülü 8- kloro- 11- (4-metil-1-piperazinil)- H-dibenzodiazepindir.[34] Tipik antipsikotiklere göre, D2 reseptörlerine zayıf (%30-60) antagonist etki gösterirken, D1, D3, D4, 5-HT₂, asetilkolin, histaminerjik (H), α 1 ve α 2 adrenerjik reseptörlerde daha güçlü blokaj yaptığı saptanmıştır.[35] Sigma reseptörlerine ilgisi ise haloperidolden daha azdır. Klasik antipsikotiklerle karşılaştırıldığında antipsikotik etki spektrumu oldukça geniştir. Dirençli, şiddetli pozitif belirtiler, dezorganizasyonun bulunması, sosyal işlevsellikte şiddetli bozulma ve dirençli negatif belirtilerle birlikte hafif/orta derecede pozitif belirtilerin olması klozapin kullanımı için endikasyon oluşturmaktadır. Klasik antipsikotiklere dirençli, ekstrapiramidal yan etkileri tolere edemeyen ve geç diskinezi gelişen hastalarda uygun bir seçenek olarak kabul edilmektedir. Ancak agranülositoz riski nedeniyle sürekli kan tablosunun izlenmesi zorunluluğu yüksek düzeyde terapötik uyum gerektirdiğinden ilacın kullanımını sınırlandırmaktadır.[34]

Bir çalışmada, bir grup ergen şizofreni hastasında antipsikotik ilaç tedavisi, biyojenik aminler (serotonin, epinefrin, noreadrenalin, 3-metoksi 4-hidroksi fenilglükol (MHPG)) ve şizofreni belirtileri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.[35] Klozapinle tedavi sırasında biyojenik amin düzeyleri, tipik antipsikotiklerle tedavi sırasında elde edilen düzeylerden anlamlı derecede daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu bulgular şizofreni patofizyolojisinde ve klozapinin terapötik etkinliğinde noradrenalin ve serotonin bağlantısı olduğunu göstermektedir.[35] Klozapin prefrontal kortekste dopamin ve noradrenalin salınımını artırmaktadır. Mezolimbik sistemde görece daha az dopamin reseptör blokajına ve 5-HT_{2A} reseptörlerinin down-regulasyonuna neden olarak, dopamin ve serotonin işlevlerini normale döndürmektedir. Klozapinin nörotransmitter ve reseptör düzeyinde ortaya çıkardığı bu düzenlemenin özkıyım oranındaki azalmanın biyolojik temelini oluşturabileceği düşünülmektedir.[36]

Şizofrenideki yeti yitiminin en önemli nedeni negatif belirtilerin varlığıdır. Klasik antipsikotiklerin bu belirtiler üzerindeki etkisi sınırlıyken, klozapin negatif belirtilerde düzelmeye sağlar. Ancak, negatif belirtileri baskın pozitif

belirtileri silik olan hastalarda negatif belirtilerdeki düzelme sınırlı kalmaktadır. Klozapinin kalıcı negatif belirtileri değil, depresyon, ekstrapiramidal yan etkilere ve psikoza ikincil gelişen negatif belirtileri düzelttiği fikri kabul görmektedir.[34]

Risperidon

Risperidon, klozapinden sonra kullanıma girmiş ikinci atipik antipsikotik ilaçtır.[36] Bir benzisoksazol türevi olan risperidon D₂, H₂ ve 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}'ye yüksek afinite ile bağlanırken, düşük D₁ afinitesine sahiptir. Düşük dozlarda katelepsi oluşturmaz, ekstrapiramidal yan etki riski azdır. Yüksek dozlarda ise haloperidole benzer düzeyde ekstrapiramidal yan etkilere neden olmaktadır. Seçici bir antagonist olan ritanserinin haloperidol ile kombine edilmesiyle şizofrenin negatif belirtilerinin ve ekstrapiramidal sisteme belirtilerinin düzeldiğini gösteren çalışmalara takiben geliştirilmiştir.[37,38]

Özcan ve arkadaşları, risperidonun şizofreninin pozitif ve negatif belirtileri ile bilişsel işlevler üzerinde etkilerini araştırmak üzere bir çalışma yapmıştır.[39] Bu çalışmaya 20 şizofren hasta alınmış ve tedaviye başlanmadan önce Pozitif ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (PANSS), Kısa Psikiyatrik Muayene Ölçeği (BPRS) ve bilişsel işlevleri ölçmek amacıyla Wechsler Memory Scale (WMS-R) alt testleri uygulanmıştır. Altı hafta süre ile ortalama 5.6 mg/gün dozunda risperidon verilmiş ve altıncı hafta sonunda testler yenilenmiştir. Yapılan değerlendirmelere göre tedavi öncesi PANSS, BPRS puanlarının tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı görülmüştür. Bellek işlevindeki değişimini değerlendiren WMS-R'ın tüm alt testlerindeki farklılık da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde çıkmıştır. Bu sonuçlar risperidonun şizofreninin hem pozitif ve negatif belirtileri üzerinde, hem de bellek işlevi üzerine olumlu etkileri olduğu biçiminde yorumlanmıştır.[39]

Olanzapin

Bir tiyenobenzodiyazepin türevi olan olanzapin 1982 yılında bir klozapin türevi olarak üretilmiştir. Serotonin, muskarinik (M), asetilkolin ve dopamin reseptörlerinin güçlü antagonistidir. Özgül olarak 5-HT_{2A} ve D₂ reseptörlerini bloke eder. Serotonin reseptör blokajı dopamin reseptör blokajına göre 8 kez daha güçlüdür. Ek olarak M₁, H₁, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₆, α ₁, D₁ ve D₄ reseptörlerini bloke eder. 5-HT_{1A} reseptörleri üzerine agonist etki yapar.[21]

Şizofrenide olanzapin kullanımı ile ilgili ilk klinik deneyim İngiltere, Londra'da St Mary Hastanesi'nde yapılmış olan dört haftalık, açık klinik bir çalışmadır.[40] Bu çalışmada DSM-III-R tanı ölçütlerine göre şizofre-

ni/şizofreniform bozukluk tanısı konulan 10 hastaya günlük 5-30 mg dozunda olanzapin uygulanmıştır. Hastalardan beşinde BPRS toplam puanı %66-87 oranında azalma gösterirken, negatif ölçek puanlarında tedavinin 4. haftasında %81.3 oranında azalma izlenmiştir. Öte yandan 7 hastada ise tüm tedavi süresince negatif ölçek puanlarında en az %40 oranında bir azalma olduğu bildirilmiştir.[40]

Şizofreninin hem pozitif hem de negatif belirtilerini düzelttiği bildirilmektedir.[41] Bilişsel işlevlerde diğer atipik antipsikotiklerden daha fazla iyileşme yaptığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.[42,43] Şizofreniye eşlik eden anksiyete ve depresif belirtiler üzerine etkili olduğuna ve şizofrenide özkıyım riskini azalttığına yönelik veriler de bulunmaktadır. Bütün bu bulguların serotonerjik sistem üzerindeki etkisi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.[43]

Ziprasidon

Ziprasidon, benzothiazol piperazin grubundan bir ilaçtır. Ziprasidon, monoaminerjik reseptörler ve nörotransmitterlerde antagonist aktivite ve 5-HT1A reseptörlerinde potent agonist aktivitenin kombinasyonu ile etkili bir antipsikotiktir.[44] 5-HT1A reseptör agonizması, ziprasidonun klinik etkisinde önemli bir özelliktir. Çünkü 5-HT1A reseptör agonistleri kortikal dopamin salınımını artırır, bu da negatif belirtileri ve D2 antagonistlerinin yol açtığı ekstrapiramidal yan etkileri azaltmaya yarar. Sıçanlarda ziprasidonun yol açtığı kortikal dopamin salınımıyla 5-HT1A reseptör aktivitesi arasında doğrusal bir ilişki saptanmıştır.[44,45] 5-HT1A reseptörüne agonistik etkisi diğer atipik antipsikotiklerden belirgin şekilde yüksektir. Bu etkiyi dorsal rafe hücre ateşlemesini baskılayarak oluşturduğu düşünülmektedir.[46]

Ziprasidon, potent serotonin ve dopamin reseptör antagonisti olan bir ilaçtır.[47] En potent etkisi, 5-HT2A reseptör antagonizmasıdır. 5-HT2A/D2 reseptör ilgisi oranı diğer antipsikotik ilaçlardan daha yüksektir. İn vitro çalışmalar sonucunda ziprasidonun 5-HT2A/D2 değerinin 11 olduğu, diğer antipsikotiklerin değerlerinin ise 6.9 (risperidon), 5.5 (klozapin), 0.3 (klorpromazin) ve 0.016 (haloperidol) olduğu saptanmıştır. Güçlü bir 5-HT1A agonisti olması yanında noradrenalin ve serotonin geri alımını engelleyici etkisi de bulunmaktadır. Noradrenalin ve serotonin geri alımını engelleyen tek atipik antipsikotik ilaçtır. Noradrenalin ve serotonin geri alımını orta derecede etkiler. Ayrıca 5-HT1D, 5-HT7 ve 5-HT2C reseptörlerine ilgisi yüksektir. [47]

Ziprasidonun iki gün 20-40 mg arasında uygulanması sonucunda yapılan bir görüntüleme çalışmasında, 5-HT₂ reseptör yoğunluğunun %80-90 ve D₂ reseptör yoğunluğunun ise %45-75 oranlarında olduğu belirlenmiştir.[48] Daniel ve arkadaşlarının, şizofreni ve şizoafektif bozukluk akut ataktaki hastalar ile yaptığı çift-kör plasebo kontrollü 6 haftalık faz III araştırmasında, ziprasidon uygulanan hasta grubunda PANSS toplam ve negatif puanlarında ve klinik global izlem puanlarında iyileşmenin plasebo uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur.[48] Ayrıca ziprasidon alan hasta grubunda plasebo grubuyla karşılaştırıldığında Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeğine (MADRS) göre depresyon belirtilerinde de klinik olarak anlamlı bir iyileşme gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda, ziprasidonun plaseboya göre negatif belirtilerde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşmeye neden olduğu gözlenmiştir.[47]

Ketiapin

Ketiapin bir dibenzotiyazepin piperazin türevidir.[28] D₁ ve D₂ reseptörlerine düşük/orta, 5-HT_{1A} ve 5-HT_{2A} reseptörlerine düşük/orta, α_1 ve α_2 reseptörlerine orta/yüksek ve H₁ reseptörlerine yüksek düzeyde afinitesi vardır. 5-HT_{2A} reseptörlerine olan afinitesi D₂ reseptörlerine olan affinitesinden görece daha fazladır. D₂ reseptörlerine ilaç alımından sonraki 2-3 saat içerisinde yüksek oranda bağlandığı ancak bunun geçici olduğu ve son dozdan 12 saat sonra en az düzeye indiği saptanmıştır.[24,36] Bir PET çalışması ile günde 3 kez 150 mg doz uygulandığında D₂ reseptörüne %27 oranında bağlanırken, 5-HT₂ reseptörlerine %58 oranında bağlandığı saptanmıştır.[21]

Yapılan altı hafta süreli bir çalışmada, haloperidol (12 mg), plasebo ve çeşitli dozlarda ketiapin karşılaştırılmış ve pozitif belirtilerde 150-700 mg/gün dozlarda haloperidole eşdeğer etki saptanırken, negatif belirtilerde 300 mg/gün doz etkili bulunmuştur. Bir başka çalışmada ise 50 ve 450 mg/gün dozlar arasında etkinlik açısından önemli bir fark saptanmamıştır.[21]

Sertindol

Sertindol bir arilpiperidilindol türevidir. D₁, D₂, D₃, 5-HT₂ ve α_1 adrenerjik reseptörlerine afinitesi vardır, D₂ ve 5-HT_{2A} reseptörlerine güçlü olarak bağlanır. Şizofrenide hem negatif hem de pozitif belirtilerde etkili olduğu ve ektstrapiramidal yan etki profili yönünden plaseboyla benzerlik gösterdiği bildirilmektedir.[22,34]

Klinik olarak plasebo kontrollü çalışmalarda antipsikotik etkisi teyit edilmiştir. Haloperidol (16 mg), plasebo ve sertindolün (20 ve 24 mg) karşılaştırıldığı ve her grupta 110-120 şizofreni hastası bulunan bir çalışmada pozitif

belirtiler üzerine haloperidole eşdeğer etkisi olduğu, negatif belirtilere ise haloperidolün iki katı güçlü etkisi olduğu tespit edilmiştir. Benzer desenli bir diğer çalışmada ise yalnızca sertindol 20 mg/gün alan grupta negatif belirtilerde düzelme saptanmışken, haloperidol ve plasebo ile belirgin bir etki ortaya çıkmamıştır.[21]

Aripiprazol

Aripiprazol şizofreni tedavisinde klinisyenlere farklı bir tedavi seçeneği sağlayan yeni bir atipik antipsikotiktir.[49] D2 reseptörleri üzerinde parsiyel agonist etkilidir ve yeni kuşak antipsikotiklerin ilk örneği olarak kabul edilmektedir. Aripiprazol, 2002'den beri A.B.D.'de, 2004'ten beri Avrupa Birliği ülkelerinde ve 2005'ten beri de Türkiye'de kullanılmaktadır.[49] D3 reseptörüne güçlü, D4 reseptörüne ise orta düzeyde ilgisi vardır. Parsiyel serotonin 5-HT1A ve 5-HT2C agonisti ve 5-HT2A reseptör antagonistidir.[50] 5-HT1A reseptörleri üzerindeki parsiyel agonistik etkisi nedeniyle buspirona benzer şekilde anksiyolitik etki gösterir. 5-HT2A reseptörlerindeki antagonistik etkisi negatif belirtilerin iyileşmesini sağlayabilir.[51]

Parsiyel D2 reseptör agonizmasının şizofrenide mezolimbik ve mezokortikal yollarda dopaminerjik iletimi stabilize ettiği düşünülmektedir. 5-HT1A reseptör parsiyel agonizması aracılığıyla şizofreninin negatif, duygudurum ve bilişsel belirtilerine etki eder. 5-HT2A reseptör antagonizması ise negatif belirtiler üzerinde etkinlik, ajitasyon ve agresyon kontrolü ve daha az ekstrapiramidal yan etki ile ilişkilidir.[52] Aripiprazolün reseptör bağlanma profili hem negatif hem de pozitif belirtiler üzerinde etkin olduğunu ve düşük yan etki riski bulunduğunu telkin etmektedir.

Melperon

Bir butirofenon türevi olan melperon, D2 reseptörlerine afinitesinin zayıf olması, akut ve yinelenen uygulamalardan sonra dopamin reseptörlerinde aşırı duyarlılığa yol açmaması, kataleptik özelliklerinin olmaması nedeniyle atipik bir antipsikotik olarak kabul edilmektedir.[34] D2 reseptörlerine zayıf/orta derecede ilgisi varken, frontal kortekste 5-HT2 reseptörlerine belirgin, adrenerjik reseptörlere ise orta derecede afinitesi vardır. 5-HT3 ve D2 reseptörlerini bloke ettiği yönünde bulgular da vardır. Klasik antipsikotiklere göre prolaktin düzeylerinde daha az ve kısa süreli bir artış yapar. Yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular, antipsikotik etkinliğinin klasik antipsikotiklere eşdeğer olmakla birlikte düşük oranda ekstrapiramidal yan etkilere yol açtığını desteklemektedir.[34]

Serotonin Reseptör Antagonistleri

Amperozid

Bir difenil-butil-piperazin türevi olan amperozidin, güçlü 5-HT₂ reseptör antagonisti özelliği yanında D₁, D₂ ve 5-HT_{1A} reseptörlerine minimal afinitesi vardır. Düşük oranlarda ekstrapiramidal yan etkilere neden olur. Klasik antipsikotiklerle tedaviye dirençli hastalarda etkili olduğu yönünde veriler vardır. Ön veriler amperozidin etkili bir antipsikotik olduğunu ortaya koymakla birlikte klinik etkisini ve etki düzeneğini açıklığa kavuşturmak için daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.[34]

Ondansetron

5-HT₃ reseptör antagonistidir. Pozitif psikotik belirtiler yanında anksiyete ve depresyon belirtilerinde de etkili olduğu, ekstrapiramidal sistem belirtilerine yol açmadığı yönünde bulgular vardır.[37,53] Ondansetron ile ilgili 6 klinik çalışma, 3 çift kör randomize kontrollü çalışma ve 2 olgu sunumu mevcuttur. Ondansetron şizofrenide monoterapi olarak verildiğinde etkili olmamaktadır. Klozapine, haloperidole, risperidona ek olarak ondansetron (Zofran) verilen çalışmalarda özellikle negatif belirtilere etkili olduğu gözlenmiştir. Fakat zor tolere edildiği ve yan etkilerinin şiddetli olduğu bildirilmiştir.[53]

Ritanserin

Saf 5-HT₂ antagonistidir. Pozitif ve negatif belirtileri düzelttiği, ayrıca psikotik olmayan anksiyete ve depresyon üzerinde de olumlu etkileri olduğu bildirilmektedir. Antiparkinson etkisi vardır.[34]

Serotonin Üzerinden Etkili Olan Atipik Antipsikotikler

Zotepin

Trisiklik dibenzotiyepin türevi bir antipsikotik ilaçtır. Serotoninerjik etkileri 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} üzerindedir. Yapılan çalışmalar özellikle negatif belirtili şizofreni hastalarında etkili olduğunu göstermektedir.[54]

İloperidon

Biperidinil-benzisokkazol türevi bir atipik antipsikotiktir. Serotonerjik etkileri 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆ ve 5-HT₇ reseptörleri üzerindedir. İloperidon (Fanapt) Mayıs 2009'da FDA onayı almıştır.[54]

Asenapin

Dibenzo-oksepiro-pirol türevi bir atipik antipsikotiktir. Serotonerjik etkileri 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆ ve 5-HT₇ reseptörleri üze-

rindendir. Yapılan çalışmalar özellikle negatif belirtili şizofreni hastalarında etkili olduğunu göstermektedir. Asenapin (Saphris) Ağustos 2009'da FDA onayı almıştır.[54]

Perospiron

Perospiron, 5-HT_{2A} reseptör antagonist ve 5-HT_{1A} reseptör agonist olan atipik bir antipsikotiktir. Japonya'da geliştirilmiş ve Lullan adıyla 2001 yılında piyasaya sürülmüştür. Yapılan çalışmalarda özellikle negatif belirtili şizofrenlerde etkili olduğu görülmüştür.[54]

Sonuç

Şizofreni tedavisinde D₂ reseptör antagonizması vazgeçilmez olmakla birlikte, pozitif belirtilere ek olarak var olan negatif, bilişsel, depresif ve anksiyete belirtileri serotoninerjik dizge üzerinden etki eden ilaçlar ile tedavi edilebilmektedir. Dopamin ve serotoninin etkilerini birbirinden bağımsız olarak değerlendirmek yerine iki sistemin dinamik bir etkileşim içinde olduğunu göz önünde bulundurmak daha doğru bir yaklaşım olacaktır. Günümüzde hangi şizofreni hastasında hangi antipsikotiğin öncelikle yararlı olacağını öngörebilmek henüz mümkün değildir. Farmakogenetik alanındaki gelişmelerle böyle bir öngörü belki de gelecekte mümkün olabilecektir. Gelecekte bu doğrultuda kişiye özel ilaç üretimi de söz konusu olabilir keza şizofreni tek bir hastalığı temsil eden bir tanım olmadığı gibi her şizofreni hastasında hastalığın klinik temsili de diğerine benzememektedir.

Kaynaklar

1. Rezaki M. Şizofreni nörobiyolojisine kısa bir bakış. Klinik Psikiyatri Dergisi 1998; 1:31-34.
2. Balım ÖE. Erken başlangıçlı şizofreni. Klinik Psikiyatri Dergisi 2001; 4:60-70.
3. Baumeister A, Hawkins M. The serotonin hypothesis of schizophrenia: a historical case study on the heuristic value of theory in clinical neuroscience. J History Neurosci 2004; 13:277-291.
4. Fiş N, Merkem M. Nörotransmitter sistemlerinin gelişimi ve psikopatolojiye yansımaları. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009; 19:312-321.
5. Algül A, Alpay MA, Semiz ÜB, Çetin M. Reseptörler. In Temel Psikofarmakoloji (Ed N Yüksel):66-71. Ankara, Türkiye Psikiyatri Derneği, 2010.
6. Sumiyoshi T, Horacek J, Bert B. Serotonin 1A receptors in the pathophysiology of schizophrenia: development of novel cognition-enhancing therapeutics. Adv Ther 2008; 25:1037-1056.

7. Dean B, Pavey G, Thomas D, Scarr E. Cortical serotonin₇, 1D and 1F receptors: effect of schizophrenia, suicide and antipsychotic drug treatment. *Schizophr Res* 2006; 88:265-274.
8. Mikicks E, Vas J, Aliczki M, Halasz J, Haller J. Interactions between the anxiogenic effect of CB1 genedisruption and 5-HT₃ neurotransmission. *Behav Pharmacol* 2009; 20:265-272.
9. Lucas G, Rymar VV, Du J, Mnie-Filali O, Bisgaard C, Manta S et al. Serotonin 4 receptor agonist are putative antidepressants with a rapid onset of action. *Neuron* 2007; 55:712-725.
10. Birkett JT, Arranz MJ, Munro J, Osbourn S, Kerwin RW, Collier DA. Association analysis of the 5-HT_{5A} gene in depression, psychosis and antipsychotic response. *Neuroreport* 2000; 11:2017-2010.
11. Hirano K, Piers TM, Searle KL, Miller ND, Rutter AR, Chapman PF. Procognitive 5-HT₆ antagonist in the that forced swimming tes: potential therapeutic utility in mood disorders associated wih Alzheimer's disease. *Life Sci* 2009; 84:558-562.
12. Abbas A, Hedlund P, Huang XP, Tran TB, Meltzer HY, Roth BL. Amisulpride is a potent 5-HT₇ antagonist: relevance for antidepressant actions in vivo. *Psychopharmacology* 2009; 205:119-128.
13. Uzbay T. Şizofreni tedavisinde yeni farmakolojik yaklaşımlar. *Turk Psikiyatri Derg* 2009; 20:175-182.
14. Tuğlular I. Atipik antipsikotik kavramı ve şizofreninin ilaçla tedavisinde yeni ufuklar. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 1999; 9:1-13.
15. Mita T, Hanada S, Nishino N, Kuno T, Nakai H, Yamadori T et al. Decreased serotonin S₂ and increased dopamine D₂ receptors in chronic schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1986; 24:1407-1414.
16. Kırılı S, Yargıcı N. Şizofrenide serotonin hipotezi ve serotonerjik ajanlar. *Düşünenadam Dergisi* 1996; 46-51
17. Abi-Dargham A, Laruelle M, Aghajanian GK, Charney D, Krystal J. The role of serotonin in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997; 9:1-17.
18. Pilowsky LS, Busatto GF, Taylor M, Costa C, Sharma T, Siqmundsson T et al. Dopamine D₂ receptor occupancy in vivo by the novel atypical antipsychotic olanzapine: a 123I IBZM single photon emission tomography study. *Psychopharmacology* 1996; 124:148-153.
19. Davis JM, Janicak PG. Risperidone: a new, novel (and better?) antipsychotic. *Psychiatr Ann* 1996; 26:78-87.
20. Soykan A, Şarman C. Şizofrenide heterojenite sorunu üzerine. *Turk Psikiyatri Derg* 1993; 1:47-53.
21. Soykan A. Atipik antipsikotiklere genel bakış. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2000; 1:13-21.
22. Yağcıoğlu E. Antipsikotik ilaçların etki mekanizmaları: şizofreni tedavisinde "atipiklik" bir üstünlük mü?. *Turk Psikiyatri Derg* 2007; 18:364-374.

23. Wadenberg ML, Salmi P, Jimenez P, Svensson T, Ahlenius S. Enhancement of antipsychotic-like properties of the dopamine D2 receptor antagonist, raclopride, by the additional treatment with the 5-HT2 receptor blocking agent, ritanserin, in the rat. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996; 6:305-310.
24. Liégeois JF, Ichikawa J, Meltzer HY. 5-HT(2A) receptor antagonism potentiates haloperidol-induced dopamine release in rat medial prefrontal cortex and inhibits that in the nucleus accumbens in a dose-dependent manner. *Brain Res* 2002; 947:157-165.
25. Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry* 2005; 10:79-104.
26. Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry* 2002; 47:27-38.
27. Nocjar C, Roth BL, Pehek EA. Localization of 5-HT(2A) receptors on dopamine cells in subnuclei of the midbrain A10 cell group. *Neuroscience* 2002; 111:163-176.
28. Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y, Ichikawa J. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27:1159-1172.
29. Leuner K, Muller WE. The complexity of the dopaminergic synapses and their modulation by antipsychotics. *Pharmacopsychiatry* 2006; 39:15-20.
30. Ichikawa J, Ishii H, Bonaccorso S, Fowler WL, O'lauqhlin IA, Meltzer HY. 5-HT(2A) and D(2) receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT(1A) receptor activation: a possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release. *J Neurochem* 2001; 76:1521-1531.
31. Rollema H, Lu Y, Schmidt AW, Zorn SH. Clozapine increases dopamine release in prefrontal cortex by 5-HT1A receptor activation. *Eur J Pharmacol* 1997; 338:3-5.
32. Sumiyoshi T, Park S, Jayathilake K, Roy A, Ertugrul A, Meltzer HY. Effect of buspirone, a serotonin 1A partial agonist, on cognitive function in schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2007; 95:158-168.
33. Güven M, Birsöz S. Klozapin ve şizofreni sağaltımındaki yeri. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2001; 4:124-128.
34. Gülseren L, Erol A. Şizofrenide ilaç sağaltımı. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2000;10:213-227.
35. Kayahan B, Veznedaroğlu B. Şizofrenide depresif belirtilerin önemi ve psikofarmakolojik sağaltımı. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2006; 16:52-62.
36. Yazıcı A, Yazıcı K, Taneli B, Tot Ş, Kanık A. Şizofreni tanısı almış hastaların tedavisinde olanzapin ve risperidonun etkililiğinin karşılaştırılması: bir açık klinik çalışma. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2002; 12:115-120.
37. Oğuz A. Atipik antipsikotikler. *Şizofreni Dizisi*, 2000; 1:58-63.
38. Rattahalli RD, Jayaram MB, Smith M. Risperidone versus placebo for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2010; 36:448-449.

39. Özcan Y, Özişik R, Ünal S, Özcan M. Risperidonun şizofreninin pozitif ve negatif belirtileri ve bellek işlevi üzerine etkisi. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2000; 10:182-188.
40. Coşar B, Candansayar S. Olanzapin ve şizofrenide kullanımı. Klinik Psikiyatri Dergisi 2003; 1:15-23.
41. Hamilton SH, Revicki DA, Genduso LA, Beasley CM Jr. Olanzapine versus placebo and haloperidol: quality of life and efficacy results of the North American double blind trial. Neuropsychopharmacology 1998; 18:41-49.
42. Purdon SE, Jones BD, Stip E, Labelle A, Addington D, David SR et al. Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone or haloperidol. Arch Gen Psychiatry 2000; 57:249-258.
43. Keck PE Jr, Strakowski SM, McElroy SL. The efficacy of atypical antipsychotics in the treatment of depressive symptoms, hostility, and suicidality in patients with schizophrenia. J Clin Psychiatry 2000; 61(Suppl 3):4-9.
44. Deveci A, Danacı AE. Ziprasidon: yeni bir atipik antipsikotik ilaç. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2001; 11:276-282.
45. Rollema H, Lu Y, Schmidt AW, Sprouse JS, Zorn SH. 5-HT_{1A} receptor activation contributes to ziprasidone-induced dopamine release in the rat prefrontal cortex. Biol Psychiatry 2000; 48:229-237.
46. Sprouse JS, Reynolds LS, Braselton JP, Rollema H, Zorn SH. Comparison of the novel antipsychotic ziprasidone with clozapine and olanzapine: inhibition of dorsal raphe cell firing and the role of 5-HT_{1A} receptor activation. Neuropsychopharmacology 1999; 21:622-631.
47. Monkul S, Akdede B. Yeni kuşak antipsikotiklerden aripiprazol: bir gözden geçirme. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2005; 15:198-203.
48. Daniel DG, Zimbroff D, Potkin SG, Reeves KR, Harrigan EP, Lakshminarayanan M. Ziprasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 6-week placebo-controlled trial. Neuropsychopharmacology 1999; 20:491-505.
49. Jordan S, Koprivica V, Chen R, Tottori K, Kikuchi T, Altar CA. The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT_{1A} receptor. Eur J Pharmacol 2002; 441:137-140.
50. Doksat MK, Ulubil İ, Erdoğan A, Doksat N. Psikofarmakolojideki yeniliklerin tanıtılmasıyla ilgili eleştirel bir gözden geçirme. Yeni Symposium 2011; 49:3-18.
51. Soygür H. Aripiprazol'ün farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2008; 18(Suppl 1):1-6.
52. Alptekin K. Şizofreni tedavisinde yeni kuşak antipsikotikler: dopamin sistemi dengeleyicileri ve aripiprazol. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2008; 18(Suppl 1):21-26.
53. Bennett A, Vila T. The role of ondansetron in the treatment of schizophrenia. Ann Pharmacother 2010; 44:1301-1306.
54. Yağcıoğlu AEA, Gürel ŞC. Atipik antipsikotikler. In Temel Psikofarmakoloji (Ed N Yüksel):806-865. Ankara, Türkiye Psikiyatri Derneği, 2010.

Ebru Öztepe Yavaşçı, Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Bursa; **Cengiz Akkaya**, Doç.Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Bursa

Yazışma Adresi/Correspondence: Ebru Öztepe Yavaşçı, Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Bursa, Turkey. E-mail: e.yava@yahoo.com

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

The authors reported no conflict of interest related to this article.

Çevrimiçi adresi / Available online at: www.cappsy.org/archives/vol4/no2/

Çevrimiçi yayım / Published online 02 Nisan/April 02, 2012; doi:10.5455/cap.20120415
