



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI



**ASETİLKOLİNESTERAZ İNHİBİTÖRLERİNİN BAZAL VE
SKOPOLAMİN İLE BOZULMUŞ ÖN UYARAN ARACILI
İNHİBİSYON (ÖUAI) DEĞERLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

BERFU MERGEN

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

BURSA-2018



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI



**ASETİLKOLİNESTERAZ İNHİBİTÖRLERİNİN BAZAL VE
SKOPOLAMİN İLE BOZULMUŞ ÖN UYARAN ARACILI
İNHİBİSYON (ÖUAI) DEĞERLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Berfu MERGEN

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

DANIŞMAN:

Prof. Dr. Gökhan GÖKTALAY

BURSA-2018

**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

ETİK BEYANI

Yüksek Lisans tezi olarak sunduğum “Asetilkolinesteraz İnhibitörlerinin Bazal ve Skopolamin ile Bozulmuş Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon (ÖUAI) Değerleri Üzerine Etkileri” adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.

**Adı Soyadı
Berfu Mergen
Tarih ve İmza
28/08/2018**

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Berfu Mergen tarafından hazırlanan “Asetilkolinesteraz İnhibitörlerinin Bazal ve Skopolamin ile Bozulmuş Ön Uyaran Aracılı İnhibisyon (ÖUAI) Değerleri Üzerine Etkileri” konulu Yüksek Lisans tezi 28/08/2018 günü, 10.00-11.00 saatleri arasında yapılan tez savunma sınavında jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Adı-Soyadı

İmza

Tez Danışmanı

Prof. Dr.Gökhan Göktalay

Üye

Prof. Dr. Sinan Çavun

Üye

Dr. Öğr. Ü. Nuri Cenk Coşkun

Üye

Üye

Bu tez Enstitü Yönetim Kurulu'nun tarih ve sayılı toplantısında alınan numaralı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ali AYDOĞDU
Enstitü Müdürü

TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

11/07/2018

Adı Soyadı: Berfu Mergen

Anabilim Dalı: Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Tez Konusu: Asetilkolinesteraz İnhibitörlerinin Bazal ve Skopolamin ile Bozulmuş Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon (ÖUAI) Değerleri Üzerine Etkileri

<u>ÖZELLİKLER</u>	<u>UYGUNDUR</u>	<u>UYGUN DEĞİLDİR</u>	<u>ACIKLAMA</u>
Tezin Boyutları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dış Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
İç Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kabul Onay Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Düzeni	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
İçindekiler Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yazı Karakteri	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Satır Aralıkları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Başlıklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Numaraları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Eklerin Yerleştirilmesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Tabloların Yerleştirilmesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kaynaklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

DANIŞMAN ONAYI

Unvanı Adı Soyadı: Prof. Dr. Gökhan Göktalay

İmza:

İÇİNDEKİLER

Dış Kapak	
İç Kapak	
ETİK BEYAN.....	II
KABUL ONAY.....	III
TEZ KONTROL BEYAN FORMU.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
TÜRKÇE ÖZET.....	VII
İNGİLİZCE ÖZET.....	VIII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Şizofreni Hastalığı.....	3
2.2. Şizofrenide Nörotransmitter Sistemler	5
2.3. Şizofreni ve Kolinerjik Sistem İlişkisi	8
2.3.1. Şizofrenide Nikotinik Asetilkolin Reseptörlerinin Rolü.....	8
2.3.2. Şizofrenide Muskarinik Asetilkolin Reseptörlerinin Rolü.....	9
2.4. Asetilkolinesteraz İnhibitörleri ve Şizofreni.....	11
2.5. Galantamin.....	13
2.5.1. Galantaminin Farmakolojik Etkileri.....	14
2.5.2. Galantaminin Farmakokinetik Özellikleri.....	15
2.5.3. Galantaminin Metabolizması.....	15
2.5.4. Galantaminin Klinik Kullanımı.....	16
2.6. Fizostigmin.....	16
2.6.1. Fizostigminin Farmakolojik Etkileri.....	17
2.6.2. Fizostigminin Farmakokinetik Özellikleri.....	17
2.6.3. Fizostigminin Metabolizması.....	18
2.6.4. Fizostigminin Klinik Kullanımı.....	18
2.7. Ön Uyarıcı İnhibisyon Fenomeni.....	18
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	21
3.1. Deney Hayvanları.....	21
3.2. Deneylerde Kullanılan İlaçlar ve Uygulanış Yolları.....	21
3.3. Ön Uyarıcı İnhibisyonun Ölçümü.....	21
3.4. Deney Prosedürü	23
3.5. Deney Çalışma Planı.....	25
3.6. İstatistiksel Analizler	27
4. BULGULAR.....	28
4.1. Sıçanların ÖUAİ Değerlerine Göre Düşük ve Yüksek Olarak İki Gruba Ayrılması.....	28
4.2. Düşük ÖUAİ Grubunda Galantaminin Etkileri.....	29
4.3. Düşük ÖUAİ Grubunda Fizostigminin Etkileri.....	31
4.4. Yüksek ÖUAİ Grubunda Galantaminin Etkileri.....	32
4.5. Yüksek ÖUAİ Grubunda Fizostigminin Etkileri.....	34
4.6. Skopolamin ile İndüklenmiş ÖUAİ Bozukluğu Modelinde Galantaminin Etkileri.....	36
4.7. Skopolamin ile İndüklenmiş ÖUAİ Bozukluğu Modelinde Fizostigminin Etkileri.....	39
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	42

6. KAYNAKLAR.....	50
7. SİMGELER ve KISALTMALAR.....	63
8. EKLER.....	64
9. TEŞEKKÜR.....	66
10. ÖZGEÇMİŞ.....	67



TÜRKÇE ÖZET

Kolinerjik sistemin şizofreni hastalığı ile ilişkili pozitif ve bilişsel bozukluklarda önemli rolü olduğu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışma, şizofreni hastalığında gözlemlenen pozitif ve bilişsel patolojiyi yansıtan duyuşsal-motor süzme fonksiyon bozukluğu üzerine asetilkolinesteraz inhibitörlerinden (AChEİ) galantamin ve fizostigminin etkilerini araştırmayı amaçlamıştır. Çalışmada galantamin ve fizostigminin etkileri bireysel farklılığa dayanan Düşük-Yüksek şizofreni modeli ve deneysel farmakolojik şizofreni modeli ile araştırılmıştır.

Çalışmamızda duyuşsal-motor süzme fonksiyonu ölçümü için Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon (ÖUAİ) testi kullanıldı. İlk modelde ÖUAİ değerlerine göre düşük ve yüksek inhibisyonlu olarak ayrılan deney hayvanlarına galantamin (1 mg/kg; i.p) ve fizostigmin (0,4 mg/kg; i.p.) uygulanarak ÖUAİ değerlerindeki değişimler gözlemlendi. Galantamin düşük grupta ÖUAİ değerlerini bazal değerlere göre yükseltirken fizostigminde anlamlı bir değişiklik elde edilmedi. Yüksek grupta ise her iki ilaçta da anlamlı bir etki gözlemlenmedi. İkinci aşamada skopolamin (0,4 mg/kg; i.p) ile farmakolojik model oluşturularak ÖUAİ değerleri düşürüldü. Galantamin ve fizostigmin skopolaminin oluşturduğu ÖUAİ değerlerindeki azalmayı geri çevirdi.

Sonuç olarak bulgularımız AChEİ'lerinden galantamin ve fizostigminin farmakolojik olarak oluşturulan ÖUAİ bozukluğunu geri çevirdiğini, doğal ayırma ile elde edilen düşük ÖUAİ'li hayvanlarda bulunan bozukluğu ise sadece galantaminin düzeltebildiğini göstermektedir. Doğal ayırma ile düşük inhibisyonlu olarak elde edilen grupta bulunan patolojinin, skopolamin ile oluşturulan modele göre daha karmaşık olması; galantaminin fizostigmine göre daha geniş spektrumlu bir etkisinin olduğunu düşündürmektedir. Sonuçlarımız asetilkolinesteraz inhibitörlerinin başta şizofreni olmakla birlikte ÖUAİ bozukluğu gözlemlenen hastalıkların tedavisinde yararlı etkiler meydana getirebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon (ÖUAİ), galantamin, fizostigmin, bilişsel bozukluk

İNGİLİZCE ÖZET

Effects of Acetylcholinesterase Inhibitors on Baseline and Scopolamine-Induced Disruption of Prepulse Inhibition (PPI)

Previous studies have shown that the cholinergic system has an important role in positive and cognitive disorders associated with schizophrenia. This study aimed to investigate the effects of acetylcholinesterase inhibitors (AChEI) galantamine and physostigmine on sensorimotor gating dysfunction, which reflects the positive and cognitive pathology observed in schizophrenia. Effects of galantamine and physostigmine in the study were investigated with both Low-High schizophrenia model based on individual differences and experimental pharmacological schizophrenia model.

In our study, the PPI test was used to measure sensorimotor gating function. In the first model, changes in PPI values were observed by treating galantamine (1 mg / kg; i.p) and physostigmine (0,4 mg / kg; i.p.) to the experimental animals which were separated to have low and high inhibition levels according to the PPI values. No significant change in PPI was obtained with physostigmine while galantamine increased the PPI in the low group compared to baseline values. In the high group, no significant effect was observed with either drug. In the second step, in which the pharmacological model was performed using scopolamine (0,4 mg / kg; i.p.) galantamine and physostigmine reversed the decrease in PPI values induced by scopolamine.

In conclusion, our findings show that the AChEIs; galantamine and physostigmine reversed the pharmacologically-induced disruption, while the disruption in experimental animals caused by natural separation could only be reversed by galantamine. That pathology of low inhibition in animals determined by natural separation is more complex than that in the scopolamine-induced model; galantamine has a broader spectrum effect than physostigmine. Our results suggest that acetylcholinesterase inhibitors may exhibit beneficial effects in the treatment of diseases in which PPI disruption is observed, particularly schizophrenia.

Key words: Schizophrenia, Prepulse Inhibition (PPI) ,galantamine, physostigmine, cognitive impairments

1. GİRİŞ

Şizofreni düşünce, algı ve duygulanım semptomlarının bulunduğu, kişinin uyum ve işlevsellik düzeyini belirgin olarak bozan, dünya nüfusunda %1 sıklıkla görülen kronik ve ilerleyici bir nöropsikiyatrik hastalıktır. Şizofreni hastalarında görülen pozitif ve negatif semptomlar antipsikotik ilaçlarla tedavi edilirken bilişsel fonksiyonlar için etkin tedavi protokolleri henüz geliştirilememiştir. Amerikan İlaç ve Gıda Denetimi Kurumu yeni geliştirilecek antipsikotik ilaçlarda bilişsel düzelme sağlayamayan ilaçlara ruhsat vermeyeceğini deklare ettiğinden, özellikle yeni geliştirilecek ilaçlarda bilişsel fonksiyonları düzeltecek tedavi yaklaşımları araştırma konuları arasında önemli bir hale gelmiştir.

Kolinerjik sistem özellikle bilişsel fonksiyonların sürdürülmesinde ve gerçekleştirilmesinde son derece önemli bir rol oynamaktadır (Ripoll ve ark., 2004). Şizofreni hastalığında da özellikle kolinerjik sistemin reseptör düzeyinde etkilendiği çeşitli araştırmalarla gösterilmiştir (Scarr ve Dean, 2008). Ayrıca asetilkolinesteraz inhibitörlerinin (AChEI) kolinerjik nörotransmisyonu artırarak bilişsel fonksiyonları düzeltebildiği çok önceden beri bilinmektedir. Şizofreni hastalığında görülen bilişsel bozukluklar üzerinde de AChEI'lerinin faydalı etkileri olduğu gösterilmiştir (Friedman, 2004).

Bozulmuş Ön Uyaran Aracılı İnhibisyon (ÖUAİ) testi günümüzde şizofreni hastalığının biyolojik belirteçlerinden biri olup gerek hayvanlarda gerekse insanlarda araştırma amaçlı olarak kullanılmaktadır (Geyer ve ark., 2001). Şizofreni hastalarında beynin duyuşal-motor süzme fonksiyonunun bozulmuş olduğu gösterilmiştir. ÖUAİ testi de şizofrenide bozulan bu duyuşal-motor süzme fonksiyonunu göstermeye yönelik kullanılan testlerden birisidir (Braff ve ark., 1978; Swerdlow ve ark., 2006). “Duyuşal-motor süzme fonksiyonunda bozulma” durumu, şizofreni hastalarında görülen önemli bir biyolojik belirteçtir. İnsanlarda ve deney hayvanlarında bu biyolojik belirteci test etmek için ÖUAİ fenomeni kullanılmaktadır.

Bizim laboratuvarımızda yapılan çalışmalarda da kolinerjik sistem-şizofreni

ilişkinini araştıran deneyler yapılmıştır. Daha önceden yapılan bir çalışmamızda şizofreni hastalığı deneysel olarak; ölçülen ÖUAİ değerlerine göre homojen bir şekilde gruplandırılan sıçanlarda muskarinik antagonist skopolamin ve dopamin agonisti amfetamin ile farmakolojik olarak modellenmiş ve ardından uygulanan kolinerjik sistemi aktive eden CDP-kolin'in etkileri test edilmiştir. Her iki model sonucu ölçülen bozulmuş ÖUAİ değerlerini CDP-kolin 250 mg/kg dozunda geri çevirmiştir. Yine aynı çalışmada CDP-kolin'in etki mekanizmasının araştırılması için non-spesifik nikotik asetilkolin reseptör (nAChR) antagonisti mekamilamin ve spesifik $\alpha 7$ nAChR antagonisti metilnikotin kullanılarak CDP-kolin'in düzeltici etkisine aracılık eden mekanizmalar araştırılmış ve yapılan deneylerin sonuçları bu etkiden nikotik reseptörlerin $\alpha 7$ alt tipinin sorumlu olduğu gösterilmiştir (Uslu, 2013).

Laboratuvarımızda yapılan bir diğer çalışmada ÖUAİ değerlerinin deney hayvanları arasında bireysel farklılıklar gösterdiği tespit edilmiştir. Bu farklılıklara göre deney hayvanları ölçülen ÖUAİ değerlerine göre düşük ve yüksek olarak gruplanabilmekte ve bu gruplar uygulanan farmakolojik maddelere farklı yanıtlar vermektedirler. Yapılan çalışmada bazal değerlerine göre gruplandırılan sıçanlarda apomorfine, MK- 801, skopolamin ve nikotinin sadece yüksek inhibisyonlu grubun ÖUAİ değerlerinde bozucu etki gösterdiği; amfetaminin hem düşük hem de yüksek grupta ÖUAİ değerlerini düşürücü etki gösterdiği tespit edilmiştir. Kafein'in 10 mg/kg ve 30 mg/kg dozları yüksek grupta düşürücü etki gösterirken; 10 mg/kg dozu düşük grupta yükseltici etki göstermiştir. ÖUAİ değerlerine göre deneysel gruplandırma yaparak endofenotipik model oluşturmanın mümkün olabileceği bu çalışmada gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar özellikle düşük grubun yeni bir şizofreniye yatkınlık modeli olabileceğine işaret etmektedir (Oral ve Göktalay, 2012).

Bu çalışmamız bazal ÖUAİ değerlerine göre düşük ve yüksek olarak ayrılmış deney hayvanlarında ve skopolamin ile oluşturulmuş kolinerjik şizofreni modelinde AChE'lerinden fizostigmin ve galantaminin etkilerini araştırmayı ve şizofreni hastalığında görülen bilişsel bozuklukların tedavisine farklı bir hayvan modeli üzerinden katkı sunabilmeyi hedeflemektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Şizofreni Hastalığı

Şizofreni algı, bilişsel işlevler, düşünce, duygulanım ve bellek gibi beynin neredeyse tüm işlevlerinde sorun yaratarak karmaşık bir tablo ortaya çıkarır. Bunun sonucunda şizofreni hastalarında halüsinasyonlar, bilişsel işlevlerde bozulma, düşünce bozuklukları ve delüzyonlar gibi beynin önemli işlevleri ile ilgili birçok belirti birlikte ortaya çıkmaktadır (Kayır, 2007).

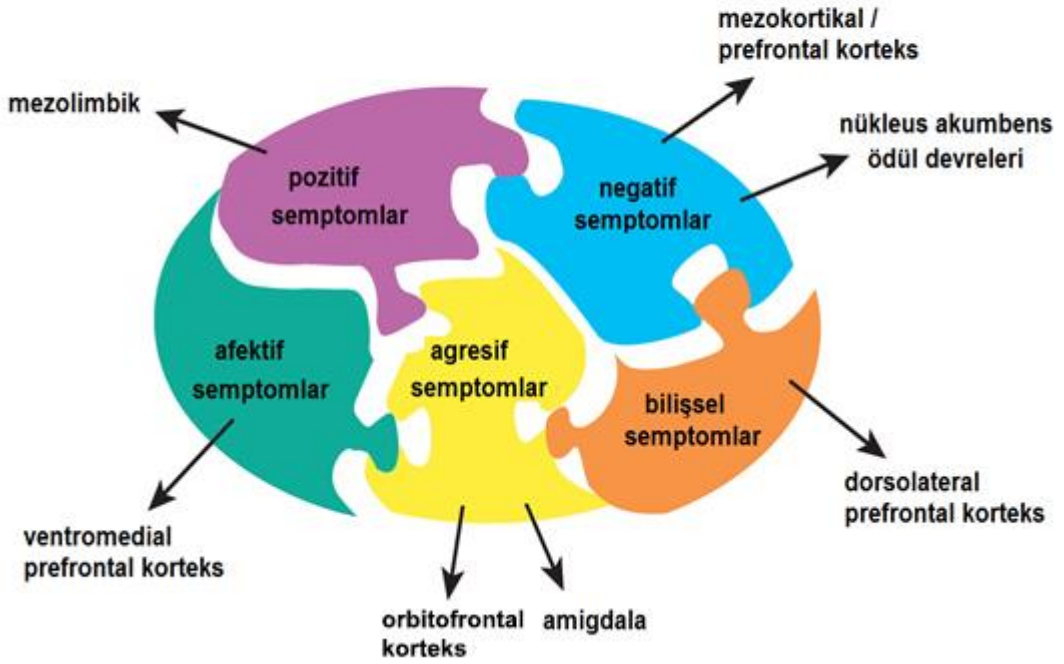
Genellikle ergenlik döneminden 25 yaşa kadar olan gençlik döneminde başlayan şizofreni, toplumda görece sık görülen bir psikozdur. Erkeklerde ve kadınlarda şizofreni gelişme riski yaklaşık olarak eşit olmakla birlikte hastalığın başlamasında cinsiyet farklılıkları etkili olabilmektedir (Riecher-Rössler ve Hafner, 2000). Erkeklerde şizofreni semptomları 15-25 yaşları arasında başlarken, kadınlarda 19-35 yaşları arasında başlamaktadır (Parle ve Sharma, 2013). Bu hastalığın diğer psikozlardan ayırt edici en belirgin özelliği, hastalarda genellikle düşünme bozukluğu ve negatif semptomlar göstermesidir. Düşünme bozukluğu ise bilinç bulanıklığı, bellek ve oryantasyon bozukluğu olmadan meydana gelir. Düşünme bozukluğu kendini gerçeğin belirgin derecede yanlış yorumlanması ve saptırılması şeklinde gösterir.

Şizofreni hastalığında görülebilen semptomlar oldukça karmaşıktır ve kendi içlerinde çakışmalar mevcuttur. Şizofreninin semptomları şu şekilde sınıflandırılabilir;

A- Pozitif semptomlar: Delüzyonlar, halüsinasyonlar, dil ve iletişimde bozulma ve abartılı tutum, dezorganize konuşma, dezorganize davranış, katatonik davranış ve ajitasyon

B- Negatif semptomlar: Küntleşmiş duygulanım, duygusal geri çekilme, zayıf sosyal etkileşim, pasiflik, ilgisiz sosyal çekilme, soyut düşüncede zorlanma, spontanlıkta azalma, stereotip düşünme, aloji, avölüsyon, anhedoni ve dikkatte azalma

- C- Bilişsel semptomlar: Hedefleri ortaya koyma ve ulaşmaya çalışmada problemler, dikkati yönlendirme ve toplamada problemler, işlevleri değerlendirmede, performansı takip etmede, öncelikleri belirlemede, sosyal ipuçlarına göre davranışları düzenlemede problemler, seri öğrenme ile ilgili problemler, sözel akıcılıkta azalma, problem çözmede güçlük
- D- Agresif semptomlar: Saldırganlık, kendine veya mülke zarar verme
- E- Afektif semptomlar: Depresif ruh hali, huzursuz ruh hali, suçluluk, gerilim, asabiyet, endişe (Stahl, 2012).



Şekil-1 Semptom boyutlarının yerleşim yerleri (Stahl, 2012)

Diğer psikiyatrik hastalıklarda olduğu gibi şizofrenide de değişik semptomların özgül beyin bölgeleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Şekil 1). Özellikle pozitif semptomların nükleus akumbensi de içeren mezolimbik devrelerin yanlış çalışması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Prefrontal korteks şizofreninin geriye kalan semptomlarının her birinden sorumlu işlevselliği bozulmuş

kortikal devrelerin bağlantılarında anahtar bir nokta olarak değerlendirilir. Negatif semptomlar, mezokortikal devreler ve beyin ödüllendirme sisteminin bir parçası olan, dolayısıyla motivasyonda rol oynayan nükleus akumbensi de içeren mezolimbik bölgelerdeki işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmektedir. Nükleus akumbensin şizofrenide rastlanan artmış madde bağımlılığı ve madde kötüye kullanımı ile de ilişkili olabileceği ile ilgili araştırmalar yapılmıştır.

Ventromedial prefrontal korteksdeki bozukluklar afektif semptomlarla, orbitofrontal korteks ve amigdalada bilgi işlemenin bozulması agresif semptomlarla (dürtüsellik ile ilişkili olarak), dorsolateral prefrontal kortekste sorunlu bilgi işleme bilişsel semptomlarla ilişkilendirilmektedir. Farklı beyin bölgelerinin işlevleri arasında bir örtüşme olsa da özgül bir semptom için ağırlıklı olarak hangi beyin bölgesinin sorumlu olduğunu anlamak her bir şizofreni hastasının kendine özgü semptom profili için tedavi düzenlenmesinde yardımcı olacaktır (Stahl, 2012). Şizofreninin patofizyolojisi nörokimyasal değişikliklere (Javitt ve Zukin 1991; Goff ve Coyle 2001; Laruelle ve ark., 2003; Madras, 2013; Davis ve ark., 2014), oksidatif stresörlere (Ng ve ark., 2008), mitokondriyal disfonksiyonlara (Prabakaran ve ark., 2004; Marazziti ve ark., 2011), nöroinflamasyona (Monji ve ark., 2009) veya çeşitli enzim aktiviteleri değişikliklerine dayandırılarak kategorize edilebilmektedir (Bodkin ve ark., 1996; Schmidt ve Chapin., 2008; Kontis ve ark., 2013).

2.2. Şizofrenide Nörotransmitter Sistemler

Şizofreni hastalığında etkili olan nörotransmitter sistemler başlıca; dopaminerjik, glutamaterjik, kolinerjik, serotonerjik, adrenerjik ve GABAerjik sistemlerdir. Şizofreni hastalığında mezokortikal ve mezolimbik dopaminerjik uyarılar arasında bir dengesizliğin varlığı tesbit edilmiştir (Weinberger, 1987). Beyinde bir tarafta prefrontal kortekse ulaşan mezokortikal dopaminerjik iletimin hipoaktivasyonuna, diğer tarafta ise mezolimbik dopaminerjik hiperaktivasyona rastlanılmaktadır. Kortikal D₁ reseptörlerindeki dopaminerjik uyarının yetersizliği bilişsel yetilerdeki azalma ve negatif belirtileri açıklarken subkortikal yapılardaki D₂ reseptörlerinin artmış uyarılması da şizofreninin pozitif belirtilerini açıklamaktadır (Davis ve ark., 1991). Bu bulgular şizofrenide dopamin hipotezinin temelini

oluşturmaktadır. Şizofrenide dopamin hipotezini pekiştiren birçok bulgulara ulaşılmıştır. Bunlardan ilki amfetamin gibi merkezi sinir sisteminde dopamin salınımını artıran bir maddenin sağlıklı bireylerde psikotik belirtilere benzer bir tablo oluşmasına neden olması ve şizofreni hastalarındaki belirtileri kötüleştirmesidir (McKetin R ve ark., 2013; Farren ve ark., 2000). D₂ reseptörlerine antagonistik etki gösteren antipsikotiklerin şizofreni tedavisinde kullanılmaları, bu antipsikotiklerin D₂ reseptör afinitesi ile klinik (özellikle pozitif semptomlar) etkinlik arasında doğrusal bir ilişki bulunması dopamin hipotezini destekleyen bulgulardan bir diğerini teşkil etmektedir (Lindenmayer, 1995; Abi-Dargham, 2004; Swerdlow ve ark., 2003). D₂ reseptör blokajı yolu ile etki eden antipsikotiklere verilen tedavi yanıtı ve psikostimulanların psikotik etkileri dopaminerjik teori ile uyumlu bulunmaktadır. Şizofreni patojenezinde muhtemel NMDA iletimindeki azalmaya ikincil olarak gelişen azalmış prefrontal aktivitenin, mezokortikal dopaminerjik aktivitede azalma ile sonuçlandığı, buna ek olarak gelişen stres durumlarında ise prefrontal korteksin subkortikal bölgelerdeki dopaminerjik aktiviteyi düzenleyemediği hipotezi de araştırılmaktadır (Javitt, 2006). Antipsikotik olarak kullanılan anti-dopaminerjik ilaçların mezolimbik ve mezokortikal yolların ucundaki dopaminerjik sinaptik aşırımı inhibe ederek terapötik etki oluşturdukları bilinmektedir. Antipsikotik ilaçlar, etki mekanizmaları açısından klasik (tipik) antipsikotikler ve atipik antipsikotikler olarak gruplandırılabilirler. Klasik antipsikotik ilaçların ortak özellikleri, nöronların dopaminerjik reseptörlerini bloke ederek dopaminerjik sinapslarda iletimi inhibe etmeleridir. Klorpromazin, flufenazin, haloperidol vb. klasik antipsikotik ilaçların ekstrapiramidal sistem ile ilgili yan etkilerini ve sedatif etkilerini azaltmak amacıyla yapılan çalışmalarda şu iki özelliğe sahip yeni ilaçlar geliştirilmiştir;

1- D₂ reseptörlerine ileri derecede selektif

2- D₂ reseptörler üzerinden oluşan antidopaminerjik etkinliği azaltılmış ve anti-serotonerjik etkinliği artırılmış ilaçlar.

Bu ilaçlar atipik antipsikotikler olarak adlandırılmıştır. Klozapin, risperidon, olanzapin ve aripiprazol vb. klasik antipsikotiklerde görülen yan etkileri azaltmak amacıyla son 20 yıldır geliştirilmekte olan atipik antipsikotik ilaçlardır. Bu ilaçların ekstrapiramidal yan etkileri, klasik antipsikotiklere göre belirgin derecede azdır. Etki spektrumları daha geniştir ve özellikle negatif semptomlu ve dirençli şizofreni

hastalarında etkinlikleri daha yüksektir. Birçok deney hayvanı modeli çalışmalarında; dopaminerjik etkinliği bulunan amfetamin, apomorfin, kokain gibi ilaçların psikoz benzeri tablo ortaya çıkarması şizofrenide dopamin hipotezini desteklemektedir. Şizofreni patojenezinde; pozitif belirtilerden subkortikal alanda dopamin transmisyonunun artışı, negatif ve bilişsel semptomlardan kortikal bölgedeki dopaminerjik yetersizliğin sorumlu olduğu ile ilgili bulgular elde edilmiştir (Joyce, 1993). Sıçanlara amfetamin verildiğinde ortaya çıkan psikoz modelinin, şizofreniye benzer olduğu gösterilmiştir (Bilge, 2008). Amfetaminin ayrıca deney hayvanlarında şizofreniyi modellemede kullanılan ÖUAİ’u bozduğu ile ilgili sonuçlara ulaşılmıştır (Ming ve ark., 2011).

Glutamat merkezi sinir sisteminin ana uyarıcı nörotransmitteridir. Beyinde prefrontal korteksden başlayıp beyin sapına giden glutamaterjik yollar mevcuttur ve bu glutamaterjik yollar diğer nörotransmitterlerin salınımında ana düzenleyici rol oynamaktadırlar. Glutamaterjik sistemin beynin fonksiyonlarının düzenlenmesinde ve diğer nörotransmitterlerle olan ilişkisinde bu derece etkin rol oynaması, araştırmacıları glutamaterjik sistemin şizofreniyle bağlantısını aydınlatma çalışmalarına yöneltmiştir. Günümüzde şizofreni-glutamaterjik sistem ilişkisi üzerinde en kabul gören hipotez glutamat hipoaktivitesidir. Bu hipotezi destekleyen çalışmalar özellikle glutamaterjik NMDA reseptörleri üzerinden yapılmaktadır (Nakazawa ve ark., 2012).

NMDA/glutamat reseptör antagonisti olan fensiklidin (PCP), ketamin ve dizosilpin gibi maddeler sağlıklı insanlarda şizofreninin pozitif belirtilerine benzer psikotik tablo meydana getirirken, şizofreni hastalarında pozitif belirtileri alevlendirirler (Luby ve ark., 1959; Mansbach ve Geyer, 1991). NMDA fonksiyonundaki hipoaktivite, glutamatın mezolimbik sistemde GABA nöronları aracılığıyla dopaminerjik sistem üzerine olan baskılayıcı etkisini ortadan kaldırdığından, mezolimbik dopaminerjik hiperaktivite tablosu ortaya çıkmakta ve şizofreninin pozitif semptomları meydana gelebilmektedir. NMDA’nın mezokortekste ise dopamin üzerine olan tonik uyarıcı etkisi NMDA hipoaktivitesiyle ortadan kalkınca dopaminerjik hipoaktivite olur ve şizofreninin negatif bulguları açığa çıkar (Faludi ve ark., 2011; Rubesa ve ark., 2011; Lodge ve Grace, 2006). Glutamaterjik sistem üzerinden etki gösteren; fensiklidin (PCP), dizosilpin (MK-

801) ve ketamin gibi non- kompetitif NMDA reseptör antagonisti ilaçların ÖUAI'da bozulma meydana getirmesi şizofreni hastalığının etiyopatogenesinde glutamaterjik sistemin rolü olabileceğini düşündürmektedir (Geyer ve ark., 2001; Mansbach ve Geyer,1989). Bölümümüzde NMDA reseptör antagonisti MK-801 ile yapılan çalışmalar da daha önce yapılan çalışmalarını desteklemiş, MK-801 bazal ön uyaran aracılı inhibisyondan bağımsız olarak tüm hayvanlarda ÖUAI değerlerini bozmuştur (Oral ve Göktalay, 2012).

2.3. Şizofreni ve Kolinerjik Sistem İlişkisi

Kolinerjik sistem bilişsel, duyuşsal ve motor fonksiyonların düzenli yürütülmesinde önemli görevleri olan bir nörotransmisyon sistemidir. Daha önce yapılan çalışmalarda kolinerjik sistemin, şizofreni hastalığı ile ilişkili pozitif semptomlar ve bilişsel bozukluklarda önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Şizofrenideki bilişsel bozuklukların patolojisi birçok çalışmada kolinerjik disfonksiyon ile ilişkilendirilmiştir (Bymaster ve ark., 2002; Dean ve ark., 1996; Freedman ve ark., 2000; Yeomans, 1995). Şizofreni hastalarının beyin dokularından yapılan post-mortem çalışmalarda muskarinik ve nikotinik asetilkolin reseptörlerinde azalma olduğunu göstermektedir (Scarr ve Dean, 2008). Ayrıca şizofreni hastalarında gözlemlenen dikkat, hafıza, işleme hızı ve duyuşsal motor süzme fonksiyonu bozukluklarında kolinerjik sistemde gözlemlenen patolojilerin önemli rolü olduğu düşünölmektedir (Furey ve ark., 2000). Şizofreni hastalarında kolinerjik sistemde görölen bu patolojiler, kolinerjik sistem üzerinden tedavi geliştirilmesine yönelik çalışmaları hızlandırmıştır. Şizofreni hastalığında kolinerjik iletiyi artırmak için; muskarinik ACh reseptörleri (M₁, M₄ agonistleri), nikotinik ACh reseptörleri (α 7, α 4 β 2 agonistleri) ve AChE inhibitörleri ile ilgili çalışmalarda yapılarak, bu bozukluğun giderilmesine katkı sağlayabilmek hedeflenmiştir.

2.3.1. Şizofrenide Nikotinik Asetilkolin Reseptörlerinin Rolü

Nikotinik sistem şizofreni patojenezinde önemli rol oynamaktadır. Nikotinik reseptörlerin α 7 altbirimini kodlayan gen (CHRNA7) ile şizofreni arasında bir ilişki

bulunduğu bilinmektedir (Leonard ve ark., 2002). Şizofreni hastalarında, hipokampus, korteks ve talamusta reseptör proteinlerinde azalma tespit edilmiştir. Şizofreni hastalığında sigara kullanımının yaygın olması da nikotinik sistem ile şizofreni arasındaki bir diğer önemli bulgudur. Şizofreni hastalarının diğer psikiyatrik hastalara göre daha fazla sigara kullanmasını hastalıklarının negatif ve bilişsel semptomlarını kendi kendilerini tedavi etme çabası olarak hipotez edilmektedir (Ripoll, 2004). Şizofreni hastalarında sigara kullanımı genel popülasyona göre %20-35 daha fazladır. Kendi kendini tedavi etme çabasıyla alınan nikotinin, bazı antipsikotiklerin yan etkisi olan bilişsel bozuklukları da ortadan kaldırdığı görülmüştür (Kumari ve ark., 2005). Şizofreni hastalarında transdermal nikotin uygulamasının haloperidolün neden olduğu bilişsel bozuklukları doza-bağlı geri çevirdiği (Levin ve ark., 1996) ve bu ilacın neden olduğu bradikinezi ve rijiditeyi plaseboya göre azalttığı tespit edilmiştir (Yang ve ark., 2002).

Şizofreni hastalığında gözlemlenen önemli bulgulardan birisi duyuşsal motor süzme fonksiyonun bozuk olmasıdır. Gerek insanlarda EEG ölçümleri ile yapılan P50 baskılanması, gerekse deney hayvanlarında yapılan ÖUAİ ölçümleri $\alpha 7$ nikotinik agonistlerin bu bozuklukları düzelttiğini göstermektedir (Knott ve ark., 2014; Kucinski ve ark., 2012; Suemaru ve ark., 2004).

Laboratuvarımızda yapılan çalışmalarda kolin donörü olan CDP-kolin'in, sıçanlarda farmakolojik ajanlarla bozulmuş ÖUAİ değerlerini kolinerjik iletiyi artırarak geri çevirdiği ve sonrasında uygulanan nikotinik antagonist ajanların da ÖUAİ değerleri tekrar bozduğu gösterilmiştir. Bu sonucun ÖUAİ değerlerine göre oluşturulan Düşük-Yüksek modelinde CDP-kolin'in bilişselliği $\alpha 7$ nAChR'leri üzerinden artırdığı gösterilmiştir (Uslu, 2013).

2.3.2. Şizofrenide Muskarinik Asetilkolin Reseptörlerinin Rolü

Muskarinik reseptörler G-protein kenetli reseptör ailesinden olup M_1 , M_2 , M_3 , M_4 ve M_5 olmak üzere beş alt birimden oluşmaktadırlar. nAChR'lerine göre daha yavaş aktive edilirler ve bu reseptörlerin etkileri daha uzun sürmektedir (Raedler ve ark., 2007). Şizofreni hastalarının post-mortem prefrontal kortekslerinde yapılan çalışmalarda muskarinik reseptör sayılarında azalma görülmüştür (Dean ve ark.,

2002; Raedler ve ark., 2003). Skopolamin gibi muskarinik antagonistler bilişsel fonksiyonlarda bozulma meydana getirirken, muskarinik agonistlerin bilişsel fonksiyonlarda düzelme meydana getirdiklerini gösteren çalışmalar yapılmıştır (Fredrickson ve ark., 2008).

Antimuskarinik ajanlardan atropin ve skopolaminin yüksek dozları “antimuskarinik psikoz” adı verilen klinik bir tabloya yol açmaktadır (Yeomans, 1995). Ayrıca skopolamin bilişsel bozuklukları modellemek için (Klinkenberg ve Blokland, 2010) ve şizofrenide oluşan nörokimyasal tabloya benzer bir etki oluşturduğundan, hastalarda bilişsel semptomları düzeltmek amacıyla yeni ilaçlar geliştirirken farmakolojik modellemede kullanılmaktadır (Barak ve Weiner, 2011).

Post mortem reseptör bağlanma çalışmalarından elde edilen veriler özellikle M_1 ve M_4 reseptörlerde azalma olduğunu göstermektedir. Bu bulgu M_1/M_4 seçici reseptör agonisti xanomelinin psikoz ile seyreden durumlarda denenmesi ile sonuçlanmıştır. M_1/M_4 seçici muskarinik reseptör agonisti olan xanomelinin, Alzheimer hastalarındaki psikotik bozuklukları azalttığı; şizofreni hastalarındaki psikotik semptomlarda ise tedavi edici etkisi olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Xanomelin sıçan koşullanmış yer tercihi testinde skopolamin tarafından bloke edilen kaçınma yanıtını haloperidol, olanzapin ve klozapin gibi inhibe etmiştir. Böylece xanomelinin özellikle olanzapin ve klozapin gibi atipik antipsikotiklere benzer etkiler gösterdiği ve şizofreninin psikotik semptomlarının tedavisine yönelik yeni tedavi yaklaşımı olabileceği düşünülmektedir (Shannon ve ark., 2000).

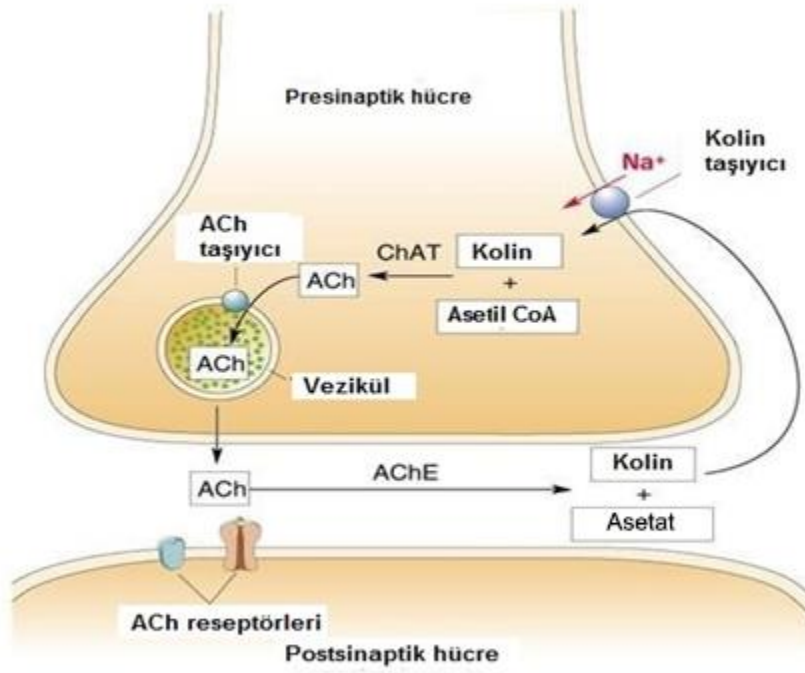
İki yeni M_1 allosterik agonisti VU0357017 ve VU0364572 ile yapılan bir çalışmada, bu agonistlerin sıçan hipokampal beyin dilimlerinde güçlü elektrofizyolojik etki oluşturdukları gözlenirken striatumda daha az etki ve medial prefrontal kortikal hücrelerde hiç cevap oluşturmadıkları gözlenmiştir. Her iki M_1 agonisti de hipokampal aktiviteye bağlı bilişsel fonksiyonu artırmış, amfetaminin indüklediği lokomotor aktivite artışını geri çevirememiştir. Sonuç olarak çalışma M_1 allosterik agonistlerinin farklı M_1 reseptör sinyal yollarına bağlanabildiğini ve bu durumun öğrenme, hafıza ve psikoz ile ilgili spesifik beyin devrelerini dramatik bir şekilde değiştirebildiğini göstermiştir (Digby ve ark., 2012).

Muskarinik reseptörleri çıkarılmış farelerde yapılan deneylerde M_4

muskarinik reseptörler ile dopaminerjik sistem arasında ilişki bulunduğuna dair bilgilere ulaşılmıştır. Bu bilgi M₄ muskarinik reseptörlerinin apomorfinin indüklediği bozulmuş ÖUAI değerlerini geri çevirmesine aracılık etmesinde direk rolü olabileceğini göstermektedir (Gomez ve ark., 1999; Karasawa ve ark., 2003). Yine de multipl muskarinik reseptörlerdeki agonist ve/veya antagonist aktivite olası kombinasyonunun rolü unutulmamalıdır.

2.4. Asetilkolinesteraz İnhibitörleri ve Şizofreni

Asetilkolin kolinerjik nöronlarda kolin ve asetil koenzim A (AcCoA) isimli iki prekürsörden oluşmaktadır. Kolin diyet ve nöron içi kaynaklardan, AcCoA ise nöron mitokondrisinde glukozdan elde edilir. Bu iki substrat kolin asetil transferaz (CAT) ile nörotransmitter asetilkolini (ACh) oluştururlar. ACh asetilkolinesteraz (AChE) ve butirilkolinesteraz (BuChE) enzimlerinden biri ile parçalanabilir. Açığa çıkan kolin sonra ACh sentezi için presinaptik kolinerjik nörona geri taşınır. AChE beyinde, özellikle nöronlarda yüksek düzeyde; BuChE ise beyinde özellikle glial hücrelerde bulunmaktadır. AChE'nin kolinerjik sinapslarda ACh'in inaktif hale gelmesinde anahtar enzim olduğu düşünülmektedir. AChE ayrıca bağırsaklarda, iskelet kasında, eritrositlerde, lenfositlerde ve trombositlerde bulunur. SSS nöronlarından salıverilen ACh oldukça hızlı bir şekilde, tamamı AChE tarafından yıkılır ve presinaptik nöronlara geri dönüşüm için uygun halde transfer edilir. Açığa çıkan kolin, presinaptik nöronda sentezlenen ACh veziküler taşıyıcı (VAcHT) ile taşınarak sinaptik veziküllerde depolanır (Şekil 2).



Şekil-2 Asetilkolinin döngüsü şekilden modifiye edilmiştir (Harvey, 2011)

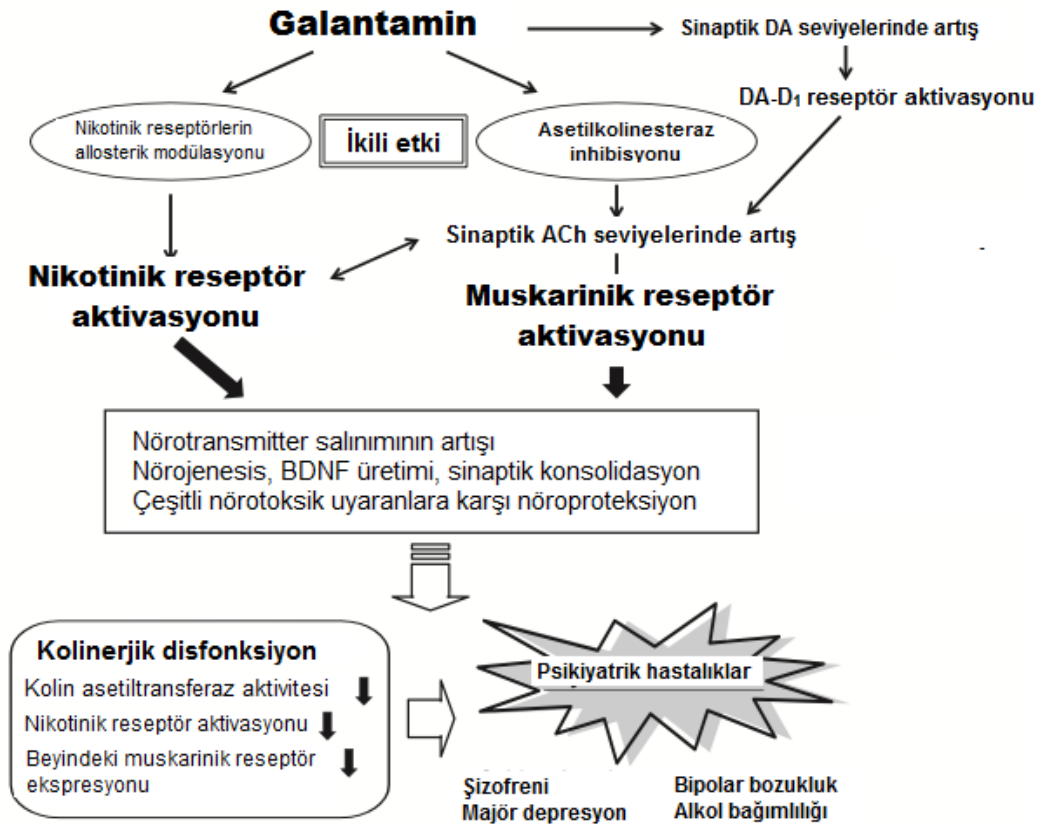
ACh'in bağlanabildiği başlıca reseptör tipleri nikotinik ve muskarinik alt tiplerdir. Muskarinik reseptörler mantar alkaloidi muskarin; nikotinik reseptörler sigara alkaloidi nikotin tarafından uyarılırlar. Nikotinik reseptörlerin hepsi liganda duyarlı, hızlı yanıt veren ve kürar tarafından bloke edilen uyarıcı iyon kanallarıdır. Muskarinik reseptörler G-protein bağlantılıdır ve çoğu atropin, skopolamin ve diğer iyi bilinen "antikolinergikler" tarafından bloke edilir. Postsinaptik M_1 alt tipi, kolinerjik sinapslarda ACh'in bazı bellek işlevlerindeki etkisinin düzenlenmesinde anahtar rol oynamaktadır. M_2 alt tipi ise presinaptiktir ve ACh sinaptik düzeylerinin artırılması için aktive edildiğinde ACh salıverilmesini bloke ederek bir otoreseptör işlevi görür.

AChE inhibitörlerinin, özellikle prefrontal korteksteki kolinerjik sistem disfonksiyonu sonucu görülen bilişsel fonksiyonlar üzerine Alzheimer hastalığında olduğu gibi şizofreni hastalığında da etkili olabileceği düşünülmektedir (Lewis, 2013). Bunun dışında AChE inhibitörlerinin şizofreni hastalarında bozuk olan duyuşsal-motor süzme fonksiyonunu düzelttiği bilimektedir. AChE inhibitörleri ile

yapılmış klinik çalışma sayısı oldukça az olmak ile birlikte genellikle antipsikotikler ile birlikte kullanımının bilişsel fonksiyonlar üzerine etkileri araştırılmıştır. Ayrıca AChE inhibitörlerinden rivastigminin görsel halüsinasyonu düzelttiğine dair bir olgu sunumu da bulunmaktadır (Abad ve ark., 2011).

2.5. Galantamin

Bir AChEI'ü olan galantaminin aynı zamanda nACh reseptörler üzerine pozitif allosterik modüle edici etkisi bulunmaktadır. 2001 yılında Amerikan İlaç ve Gıda Denetimi Kurumu Alzheimer hastalığında endike olmak üzere galantamine onay vermiştir. Oral biyoyararlanımı % 80-100 olup oldukça yüksektir. Yarılanma ömrü ise 7 saattir.



Şekil-3 Galantaminin psikiyatrik hastalıklardaki kolinerjik bozukluklara olası etki mekanizması (Ago ve ark., 2011) (Şekil modifiye edilmiştir)

Şizofreni, Alzheimer hastalığı, major depresyon, bipolar bozukluk ve alkol kötüye kullanımında kolinerjik fonksiyonlarda bozukluklar görülebilmektedir. Araştırmalar sonucu elde edilen veriler, galantaminin bu hastalıklara potansiyel faydalar sağlayabileceğini göstermektedir (Hohnadel ve ark., 2007). Bu konuda daha geniş gruplarla yeni klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Galantamin, dual etkisinden dolayı nörotoksik uyarılara karşı nöroprotektif etki göstermekle kalmaz, aynı zamanda dopamin, noradrenalin, glutamat ve GABA gibi bazı nörotransmitterlerin salınımını da artırır. İlâveten beyin ACh seviyelerindeki artış muskarinik reseptör aktivasyonunu da artıracığından, galantaminin kolinerjik bozuklukları düzeltmesi yanında antipsikotik etkiye de aracılık edebileceği düşünülmektedir. Böylece galantamin, psikiyatrik bozuklukların tedavisinde çok özel bir konuma gelebilecektir (Şekil 3).

2.5.1. Galantaminin Farmakolojik Etkileri

Galantamin sadece bir AChEİ'ü değil, aynı zamanda $\alpha 4\beta 2$ ve $\alpha 7$ nikotinic reseptörlerin pozitif allosterik modülatörüdür (Samochocki ve ark., 2003). Galantamin dopaminerjik aktiviteyi ve prefrontal korteksteki DA salınımını doza-bağlı olarak artırır (Schilstrom ve ark., 2007). Galantamin hipokampüsteki dopamin çıkışını da artırır ve bu etki Alzheimer hastalığı fare modelinde bilişsel fonksiyonların iyileşmesi ile ilişkilendirilmiştir (Wang ve Moyzis, 2007).

Yirmidört şizofreni hastasıyla yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, galantamin geleneksel antipsikotiklerle kombine edilerek kullanıldığında Hopkins Verbal Learning Test Recognition (kelime öğrenme ve hafıza testi) ve Stroop Color subtest (dikkat ölçme testi) bilişsel fonksiyon ölçme testleri değerlerinde iyileşme gösterici performans sergilemiştir (Lee ve ark., 2007). Bir başka randomize kontrollü deneyde ise risperidon ile tedavi edilen şizofreni hastalarında galantaminin gecikmiş hafızayı ve dikkati iyileştirici etkileri gözlenmiştir (Schubert ve ark., 2006).

Oniki hafta süren ve 86 şizofreni hastası ile yapılan bir başka randomize kontrollü çalışmada; galantaminin işleme hızı ve kelime hafızası üzerine belirgin fayda gösterdiği ve bazı negatif semptomlar üzerine de olumlu etkilerinin olabileceği ile ilgili bazı sonuçlara ulaşıldığı bildirilmiştir (Buchanan ve ark., 2008). Yine 52-

haftalık uzun-etkili enjektabl risperidon tedavisinde olan 32 şizofreni hastası katılımcı ile yapılan bir başka çalışmada; deney başlangıcından itibaren 12 haftaya kadar ilave galantamin alan hastaların, plasebo kullanan hastalara göre sosyal bilişselliklerinin arttığı izlenmiştir (Lindenmayer ve Khan., 2011). Bu çalışmalar, galantaminin şizofrenideki bilişsel fonksiyonlar üzerine potansiyel düzeltici etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

2.5.2. Galantaminin Farmakokinetik Özellikleri

Galantamin (hidrobromür) oral yoldan kullanılır. Oral yoldan absorpsiyonu iyidir. Sistemik biyoyararlanımı % 90'dır. Terminal Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 7 saattir. Farmakokinetiği 8-32 mg/gün aralığında doğrusaldır. Sağlıklı erkek deneklerde oral yoldan tek doz 8 mg uygulandıktan bir saat sonra asetilkolinesteraz aktivitesindeki maksimum inhibisyon yaklaşık % 40'tır. Galantamin hızlı ve tam olarak absorbe olur. Doruk konsantrasyona ulaşma süresi 1 saattir. Tablet ve oral çözeltisinin biyoyararlanımları birbirine eşittir. Besinlerle birlikte alınması AUC (eğri altında kalan alan) değerini etkilememesine rağmen, Cmax değerinin % 25 azalmasına ve Tmax süresinin 1,5 saat kısalmasına neden olur. Galantaminin ortalama sanal dağılım hacmi 175 L'dir. Galantamin terapötik konsantrasyonlarda plazma proteinlerine % 18 bağlanır. Tam kanda esas olarak kan hücrelerine % 52,7 oranında bağlanır. Kan-plazma konsantrasyon oranı 1:2'dir (RxMediaPharma, 2017).

2.5.3. Galantaminin Metabolizması

Galantamin hepatik sitokrom P450 enzimleri ile metabolize edilir. Glukuronidasyona uğrar ve idrarla elimine olur. In vitro araştırmalar galantaminin metabolizması ile ilgili esas enzimlerin sitokrom CYP2D6 ve CYP3A4 olduğunu ortaya koymuştur. Bu iki grup enzimi inhibe eden ilaçlar galantaminin biyoyararlanımını orta derecede artırır. CYP2D6 enzimi O-demetil-galantamin ve CYP3A4 enzimi galantamin-N-oksit metabolitinin oluşumundan sorumludur (RxMediaPharma, 2017).

2.5.4. Galantaminin Klinik Kullanımı

Galantamin (hidrobromür) hafif-orta şiddette Alzheimer hastalığı belirtilerinin tedavisinde kullanılan bir asetilkolin esteraz inhibitörüdür. Asetilkolin enzimini reversibl ve kompetitif bir şekilde inhibe eder. Alzheimer hastalığı olan bireylerin beyinlerindeki asetilkolin üreten kolinerjik nöronlarda ilerleyici nitelikte bir dejenerasyon tespit edilmiştir. Alzheimer hastalığındaki bilişsel zafiyetin etiyojisi tam olarak anlaşılammış olmasına rağmen, sorunun beyinde asetilkolin üreten nöronların bu dejenerasyonu olduğu düşünülmektedir. Kolinerjik kaybın düzeyi ile bilişsel bozukluğun düzeyi ve Alzheimer hastalığının en önemli biyolojik belirteci olan amiloid plakların yoğunluğu ilişkilidir. Galantaminin Alzheimer hastalığının hücre hasarı sürecine olumlu bir katkısı olmayıp, hastalığın belirtilerinin düzelmesine katkı sağlayabilmektedir.

Galantaminin maksimum doz sınırlaması yetişkinlerde 24 mg/gün po'dur. Olası yan etkileri idrar çıkış sayısında artma, üriner sistem enfeksiyonu, abdominal ağrı, bulantı, dispepsi, diyare, kusma, bitkinlik, anemi, bradikardi, kas krampları, anoreksi, kilo kaybı, depresyon, uykusuzluk, baş ağrısı ve baş dönmesidir (RxMediaPharma, 2017).

2.6. Fizostigmin

Reversible AChE inhibitörlerinin prototipi olan fizostigmin 1864 yılında Jobst ve Hesse tarafından Calabar fasulyesinden izole edilmiştir. İlk terapötik kullanımı Laquer tarafından 1877 yılında glokom tedavisinde gerçekleştirilmiştir. Percy Lavon Julian ve Josef Piki tarafından 1935 yılında kimyasal olarak ilk defa sentezlenmiştir.

Günümüzde Alzheimer hastalığındaki klinik kullanımı ve kimyasal savaş ajanlarına karşı potansiyel profilaktik antidot olması nedeniyle önem kazanmıştır. Reversibl kolinesteraz inhibitörü olup kısa sürede etki gösterir. Tersiyer amin yapısından dolayı lipide çözünür böylece kan-beyin bariyerini geçerek santral etkiler oluşturur.

Fizostigmin, sıçan beynine intraserebroventriküler enjeksiyonla

uygulandığında; deney hayvanlarının keşifsel aktivitelerinin (uzamsal keşif) arttığı gözlemlenmiştir (Sienkiewicz- Jarosz ve ark., 2003).

2.6.1. Fizostigminin Farmakolojik Etkileri

Fizostigmin asetilkolinin yıkımından sorumlu enzim olan asetilkolinesterazi inhibe ederek etki göstermektedir. Dolaylı olarak hem nikotinik hem de muskarinik asetilkolin reseptörlerini uyarıcı etkisi bulunmaktadır. Antikolinergik zehirlenmelerin tedavisinde ve nöromüsküler blokajı geri döndürmede de kullanılmaktadır.

Fizostigmin alkaloid yapıda olup, klinikte salisilat ve sülfat tuzları kullanılır. Sudaki solüsyonu oldukça dayanıksızdır. Mide-bağırsak kanalından ve tüm mukozalardan kolaylıkla absorbe edilir. Vücutta hidroliz suretiyle çabuk inaktivasyona uğrar. Sistemik uygulandığında etki süresi 30-60 dakikadır. Lipofilik olması nedeniyle, santral sinir sistemine (SSS) girebilen bir ilaçtır. SSS ve periferik sinir sistemindeki kolinerjik sinapslarda asetilkolinesteraz enzimini reversibl olarak bloke ederek kolinerjik transmisyonu artırır. Barbitüratlar ve diğer hipnotik ilaçlar ile genel anesteziğin yaptığı depresyonu etkilemez, ancak benzodiazepinlerin ve nöroleptiklerin oluşturduğu depresyonu azaltır. Atropin ve benzeri ilaçlar ile trisiklik antidepressanların yüksek dozlarda oluşturdukları ajitasyon, konfüzyon ve dezorientasyonu azaltır (Kayaalp, 1998). Fizostigmin, asetilkolin prekürsörleri ile birlikte demans tedavisinde kullanıldığında, bellek ve davranışta istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağlamış ancak bu bulgular tekrarlanamamış ve hastaların klinik iyileşmesinde bir gelişim gözlenememiştir (Deutsch, 1971; Petersen, 1979).

2.6.2. Fizostigminin Farmakokinetik Özellikleri

Oral absorpsiyonu % 5,2 ve 11,7 olarak ölçülmüştür. Oral biyoyararlanımı % 1-8 arasında olup oldukça düşüktür. Yarılanma ömrü 15-40 dakikadır. Plazma eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 20 dakika kadardır (RxMediaPharma, 2017).

2.6.3. Fizostigminin Metabolizması

Fizostigmin vücutta plazma esterazları aracılığıyla yıkılır. Metabolizması sonucu farmakolojik aktivitesi sonlanır. Çok az bir kısmı vücuttan değişmeden idrar yoluyla atılmaktadır (RxMediaPharma, 2017).

2.6.4. Fizostigminin Klinik Kullanımı

Fizostigmin (salisilat) glokom, Alzheimer hastalığı, Miyastenia Gravis ve GIS boşaltımı tedavisinde kullanılır. Etki süresi 1-2 saattir. Fizostigmin, antimuskarinik ilaçların (benztropin, atropin, difenhidramin) ve bitkilerin (Datura stromonium) oluşturduğu ciddi antikolinergik bulguların (ajitasyon, deliryum, idrar retansiyonu, ciddi sinüs taşikardisi, terlemenin eşlik etmediği ateş yüksekliği) tedavisinde kullanılır.

Fizostigmin seyrek olarak, antikolinergik deliryum ve fonksiyonel psikozun ayırt edilmesinde tanısal amaçlı kullanılır. Fizostigmin aynı zamanda antikolinergik etkileri olan ilaçların aşırı dozlarının oluşturduğu toksik tabloların tedavisinde de kullanılır (fenotiyazinler). Yüksek dozlarda konvülsiyonlara neden olur. Bradikardi ve kardiyak çıkışta azalma da görülebilir. Ayrıca iskelet kaslarında da felçlere neden olabilir. Bu etkilerin terapötik dozlarda görülme olasılığı düşüktür. Asetilkolin, santral sinir sisteminde ve parasempatik sinir sisteminde önemli rol oynar. Yüksek konsantrasyonlardaki ACh nöromusküler transmisyonun bloke olmasına ve yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olur.

Yüksek dozlarda diğer yan etkilerle birlikte SSS üzerine depresan etkisi ve konvülsiyonlar ortaya çıkar. Fizostigmin, siklik antidepresan zehirlenmesinde, kalpte bradikardi ya da asistoli oluşturabildiği ve konvülsiyon oluşumunu tetikleyebildiğinden antidot olarak kullanılmamalıdır (RxMediaPharma, 2017).

2.7. Ön Uyarı Aracılı İnhibisyon Fenomeni

Ön uyarı aracılı inhibisyon, irkilme refleksi oluşturabilecek kadar kuvvetli bir işitsel, görsel ya da dokunsal uyarı öncesinde verilen daha düşük şiddette ve

kısa süreli bir ön uyarının (prepulse) irkilme refleksinde azalmaya neden olmasıdır (Graham, 1975). Ön Uyarın Aracılı İnhibisyon fenomeni, şizofreni hastalığının etiopatojenezinin incelenmesinde ve yeni ilaç geliştirme deneylerinde günümüzde sıklıkla kullanılmakta olan yöntemlerden biridir (Powell ve ark., 2012; Geyer ve ark., 2001; Geyer ve Swerdlow, 2001; Uzbay, 2005).

Ön Uyarın Aracılı İnhibisyon fenomenine dayanarak geliştirilen Ön Uyarın Aracılı İnhibisyon testinin; şizofreni hastalığının endofenotipik ve biyolojik bir göstergesi olması ve bu testin insanlar üzerinde de uygulanabilmesi önemini daha da artırmaktadır (Gould ve Gottesman, 2006; Ishii ve ark., 2012). ÖUAİ beyinde kortiko-striato-pallido- talamik halka döngüsü ile düzenlenmektedir (Swerdlow ve ark., 2008). Şizofreni hastalarında ÖUAİ değerlerinin azaldığı gözlenmiştir (Braff ve ark., 1978). Hafıza, dikkat, problem çözme ve mental yorgunluğun derecelendirilmesi gibi yetilerle korelasyon gösterir (Bitsios ve ark., 2006; Giakoumaki ve ark., 2006; Light ve ark., 2007; Van der Linden ve ark., 2006). Bu fenomen özellikle akut ilaç uygulamalarında oldukça hassastır (Swerdlow ve ark., 2009; Talledo ve ark., 2006).

Ön Uyarın Aracılı İnhibisyon bozulmasının, şizofrenide bozulmuş olan beynin duyuşal-motor süzme fonksiyonunu yansıttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (Perry ve ark., 2001; Swerdlow ve ark., 1995). Yine son yıllarda yapılan birçok çalışma, kolinerjik agonistlerin bozulmuş olan ÖUAİ değerleri üzerinde düzeltici etkisi olduğunu göstermiştir (Geyer ve ark., 2001; Giakoumaki, 2012; Perry ve ark., 2001; Swerdlow ve ark., 1995; Koda ve ark., 2008).

Ön Uyarın Aracılı İnhibisyon fenomeninin önemli bir parçası beyne gelen duyuşal uyarınların aşırı yüklenmesini engelleyerek bilişsel bozulmayı da engellemesi varsayımdır (Thomsen ve ark., 2010). Antikolinerjik maddelerin, randomize deney hayvanları üzerinde ÖUAİ değerlerinde bozucu etki gösterdiği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (Ukai ve ark., 2004; Barak ve Weiner, 2009). Bu antikolinerjik maddelerden en yaygın kullanılanı skopolamindir. Ayrıca diğer muskarinik kolinerjik reseptör antagonisti olan triheksifenidil ve benztropinin de ÖUAİ'ü bozduğu önceki çalışmalarda ortaya konmuştur (Geyer ve ark., 2001; Jones ve ark., 2000).

Daha önce ifade edildiği gibi şizofreni bilişsel, duygulanım, algı ve davranış gibi bozukluklarla seyreden kronik bir beyin hastalığıdır. Ortaya çıkan önemli belirteçleri duyuşal-motor süzme işlevinde bozulma, bilişsel fonksiyonlarda bozulmadır. Duyusal-motor süzme işlevi dışarıdan gelen uyarıların işlenerek uygun bir motor cevaba dönüştürülmesi sürecinde rol oynayan filtre edici zihinsel fonksiyonları kapsamaktadır (Braff ve ark., 2001; Braff ve Geyer, 1990; Grillon ve ark., 1992; Parwani ve ark., 2000; Ludewig ve ark., 2003). Şizofrenide kullanılan ÖUAİ fenomeninin hem insanlarda hem de deney hayvanlarında ölçülen bir parametre olması önemini ve uygulanabilirliğini artırmaktadır.

Şizofrenideki kolinerjik sistem hipotezi son zamanlarda üzerinde en fazla çalışılan konulardandır. Tipik ya da atipik bir antipsikotiğin etkinliğini araştırmak için de ÖUAİ değerleri skopolaminle bozularak şizofreni modellenmesi oluşturulmaktadır (Singer ve Yee, 2012; Koda ve ark., 2011). Yapılan bir çalışmada skopolaminle bozulan ÖUAİ değerleri, tipik antipsikotik olan haloperidolle düzeltilmiş ve dopaminerjik agonist olan apomorfin ile bozulan ÖUAİ değerlerinin de muskarinik agonistle antagonize edildiği gösterilmiştir (Jones ve ark., 2005).

Asetilkolinesteraz inhibitörlerinin kolinerjik agonistler gibi şizofreni hastalarında olumlu etkiler ortaya çıkarması dikkatleri kolinerjik sistem üzerine çekmiştir. Bu çalışma kolinerjik iletiyi artırdığı bilinen asetilkolinesteraz inhibitörlerinden galantamin ve fizostigminin etkilerini iki farklı deneysel şizofreni modeli üzerinde araştırmayı amaçlamıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

Çalışmada Sprague-Dawley türü, 8-10 haftalık, yaklaşık 200-250 gram ağırlığında, erkek sıçanlar (Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezi, Uludağ Üniversitesi, Bursa) kullanılmıştır. Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK) çalışmadaki tüm deneysel işlemlere onay vermiştir (Onay no: 2014-03/03 nolu karar).

Deney hayvanları çalışmaya başlanmadan en az bir hafta önce deney hayvanları yetiştirme merkezinden alınarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda bulunan 12 saat aydınlık-12 saat karanlık döngüsünün sağlandığı (ışıklı zaman dilimi 07.00:19.00), sıcaklığın (22 ± 2 °C), bağıl nemin 60 ± 5 'te sabit tutulduğu dinlendirme ve hayvan bakım odasında su ve yemek alımı serbest bırakılarak barındırıldılar.

3.2. Deneylerde Kullanılan İlaçlar ve Uygulanış Yolları

- Skopolamin (0,4 mg/kg; i.p.) Sigma-Aldrich® (St.Louis, USA)
- Fizostigmin (0,4 mg/kg; i.p.) Sigma-Aldrich® (St.Louis, USA)
- Galantamin (1 mg/kg; i.p.) Sigma-Aldrich® (St.Louis, USA)
- Haloperidol (1 mg/kg; i.p.) Sigma-Aldrich® (St.Louis, USA)

3.3. Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyonun Ölçümü

ÖUAİ testi ölçümleri irkilme refleksi ölçüm cihazı aracılığı ile yapılmaktadır. Bu cihaz dört adet kabin, kabinlerin bağlandığı bir bilgisayar ve yazılım programından oluşmaktadır. Kabinlerin içerisinde irkilme yanıtını oluşturmak üzere

geniş ses aralığına sahip bir hoparlör bulunmaktadır. Hayvanların rahat hareket edebildiği ve irkilme yanıtlarını ölçmeye yarayan ses yalıtımlı kafesin içinde piezoelektrik sensörün üzerine yerleştirilmiş pleksiglas üniteler bulunmaktadır (şekil 4-5).



şekil-4 İrkilme refleksi ölçüm cihazı pleksiglas üniteler (laboratuvarımızda kullanılan cihaz)



Şekil-5 İrkilme refleksi ölçüm cihazı (laboratuvarımızda kullanılan cihaz)

3.4. Deney Prosedürü

Deney prosedürüne bazal ÖUAİ değerlerinin ölçüldüğü üç etap ile başlandı. İlk etapta, sıçanların deneyden beş gün önce deneyin yapılacağı psikofarmakoloji laboratuvarına getirilerek laboratuvara ve deneyi yapacak kişiye alışması sağlandı (handling). İkinci etapta deneyden bir gün önce 15 dakika süren alıştırma periyodu yapıldı. Son etapta ise sıçanların bazal irkilme değerleri ve ÖUAİ değerleri ölçüldü. Uyarın verilmesi ve irkilme refleksinin ölçüm basamakları tamamen bilgisayar yazılımı tarafından otomatik olarak kontrol edilen çalışma prosedürü yardımıyla şu şekilde gerçekleştirilmiştir;

Kafeslerin içindeki bazal gürültü 70 dB olacak şekilde ayarlandı ve sıçanlar cihaza yerleştirildikten sonra 5 dakika süresince ortama alışmaları için beklendi. Daha sonra peş peşe beş kez 120 dB'lik uyarı verildi. Deney sırasında sıçanlara geliş güzel on set halinde sesli uyarınlar verildi ve irkilme yanıtları SR-LAB destekli

programla kayıt alındı. Her bir sette;

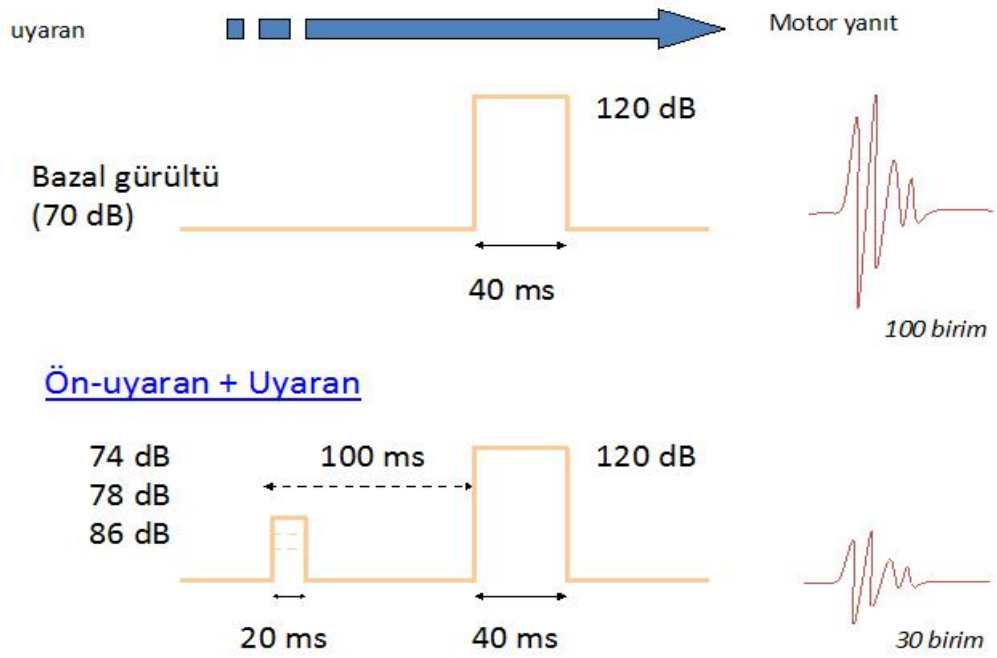
I) 40 ms süreli 120 dB şiddetinde uyarı

II) 20 ms süreli 74 dB şiddetinde ön uyarı takiben 100 ms sonra 40 ms süren 120 dB şiddetinde uyarı

III) 20 ms süreli 78 dB şiddetinde ön uyarı takiben 100 ms sonra 40 ms süren 120 dB şiddetinde uyarı

IV) 20 ms süreli 86 dB şiddetinde ön uyarı takiben 100 ms sonra 40 ms süren 120 dB şiddetinde uyarı olacak şekilde uyarılar verildi (Şekil 6). Setler bittikten sonra beş kez 120 dB'lik uyarı verildi ve deney sonlandırıldı. Her bir uyarının arası rastgele olarak değiştirildi. İki uyarı arasındaki ortalama süre 15 saniye olarak ayarlandı.

ÖUAİ hesaplaması her 3 ön uyarı için ayrı ayrı hesaplandı:

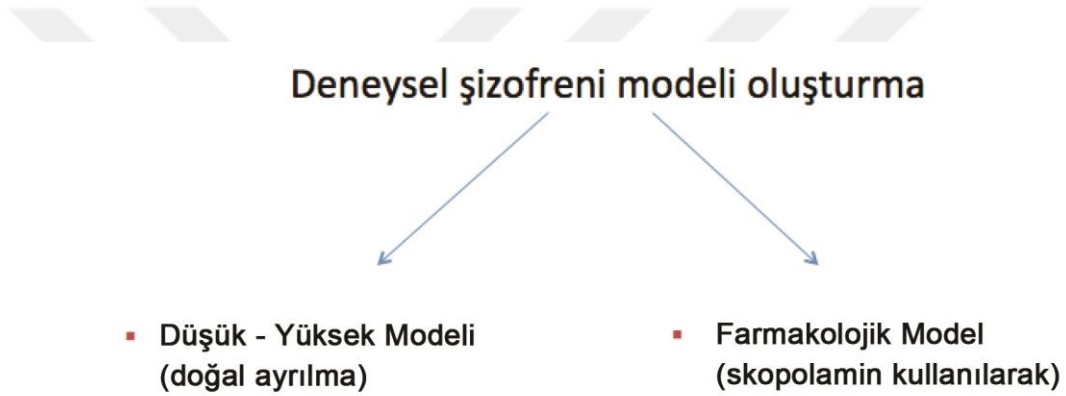


$$\% \text{ PPI} = 100 - \left[\frac{\text{Ön Uyaranlı Denemelerdeki İrkilme Şiddetinin Ortalaması}}{\text{Ön Uyaransız Denemelerdeki İrkilme Şiddetinin Ortalaması}} \right] \times 100$$

Şekil-6 Ön Uyarı Aracılı İnhibisyon değeri hesaplanması

3.5. Deney Çalışma Planı

Sosyal etkileşimin bozulması bu çalışmalar için önemli olduğundan, deney hayvanları merkezinden alındığı şekilde üçerli ve dörderli gruplar halinde aynı kafeslerde tutulan sıçanlar, deneye başlamadan önce laboratuvara ve araştırmacıya alıştırdı (habituation). Deneyi yapacak araştırmacıya alışma süresi verildi (handling). ÖUAİ testi ölçümlerine başlamadan önce kabinlerin her birinin ses ve titreşim kalibrasyonları her ölçüm öncesi yapıldı.



Şekil-7 Deneylerimizde kullandığımız modeller

Yapılan deneyler ile iki farklı deney hayvanı şizofreni modeli kullanılarak; galantamin ve fizostigminin etkileri test edildi (Şekil 7). Çalışma başlangıcında sıçanlar, deney hayvanlarında doğal bir şizofreni modeli olarak kabul edilen Düşük – Yüksek Modeli ile Ön Uyarın Aracılı İnhibisyon değerlerine göre düşük değerli ÖUAİ’lu grup (n=8) ve yüksek değerli ÖUAİ’lu grup (n=8) istatistiksel açıdan anlamlı olarak ayrıldı (n=16). Ölçümler Ön Uyarın Aracılı İnhibisyon testi cihazı ile yapıldı.

ÖUAİ Değerleri düşük olarak ayrılmış bazal gruba galantamin 1mg/kg; i.p. yolla enjekte edildi ve sıçanlar 15 dakika bekletildikten sonra ÖUAİ test cihazına yerleştirilerek ölçümleri yapıp galantaminin etkisi test edildi (n=8). Bir hafta sonra ÖUAİ değerleri düşük aynı gruba haloperidol 1mg/kg; i.p. yolla enjekte edildi ve sıçanlar 30 dakika bekletildikten sonra ÖUAİ test cihazına yerleştirilerek ölçümleri

yapılıp haloperidolün etkisi test edildi (n=8). 74 dB, 78 dB ve 86 dB de ÖUAİ değerleri karşılaştırıldı.

ÖUAİ Değerleri düşük olarak ayrılmış bazal gruba fizostigmin 0,4 mg/kg; i.p. yolla enjekte edildi ve sıçanlar 15 dakika bekletildikten sonra ÖUAİ test cihazına yerleştirilerek ölçümleri yapıp fizostigminin etkisi test edildi (n=8). Bir hafta sonra ÖUAİ değerleri düşük aynı gruba haloperidol 1mg/kg; i.p. yolla enjekte edildi ve sıçanlar 30 dakika bekletildikten sonra ÖUAİ test cihazına yerleştirilerek ölçümleri yapıp haloperidolün etkisi test edildi (n=8). 74 dB, 78 dB ve 86 dB de ÖUAİ değerleri karşılaştırıldı.

ÖUAİ Değerleri yüksek olarak ayrılmış bazal gruba galantamin 1mg/kg; i.p. yolla enjekte edildi ve sıçanlar 15 dakika bekletildikten sonra ÖUAİ test cihazına yerleştirilerek ölçümleri yapıp galantaminin etkisi test edildi (n=8). Bir hafta sonra ÖUAİ değerleri yüksek aynı gruba haloperidol 1mg/kg; i.p. yolla enjekte edildi ve sıçanlar 30 dakika bekletildikten sonra ÖUAİ test cihazına yerleştirilerek ölçümleri yapıp haloperidolün etkisi test edildi (n=8). 74 dB, 78 dB ve 86 dB de ÖUAİ değerleri karşılaştırıldı.

ÖUAİ Değerleri yüksek olarak ayrılmış bazal gruba fizostigmin 0,4 mg/kg; i.p. yolla enjekte edildi ve sıçanlar 15 dakika bekletildikten sonra ÖUAİ test cihazına yerleştirilerek ölçümleri yapıp fizostigminin etkisi test edildi (n=8). Bir hafta sonra ÖUAİ değerleri yüksek aynı gruba haloperidol 1mg/kg; i.p. yolla enjekte edildi ve sıçanlar 30 dakika bekletildikten sonra ÖUAİ test cihazına yerleştirilerek ölçümleri yapıp haloperidolün etkisi test edildi (n=8). 74 dB, 78 dB ve 86 dB de ÖUAİ değerleri karşılaştırıldı.

Skopolamin ile oluşturulan farmakolojik şizofreni modelinde galantaminin test edildiği birinci deneyde 74 dB, 78 dB ve 86 dB de sıçanların ÖUAİ değerleri ölçüldü. Bazal olarak ayrılan grup için n=11 idi. Sıçanlara ikinci deneyde skopolamin 0,4 mg/kg; i.p. yolla uygulandı ve ardından 15 dakika sonra tuzlu su i.p. yolla enjekte edildi. Son enjeksiyondan 15 dakika sonra sıçanlar test cihazına yerleştirilerek ÖUAİ değerleri ölçüldü (n=11). Sıçanlara üçüncü deneyde skopolamin 0,4 mg/kg; i.p. yolla uygulandı ve ardından 15 dakika sonra galantamin 1 mg/kg; i.p. yolla enjekte edildi. Son enjeksiyondan 15 dakika sonra sıçanlar test cihazına yerleştirilerek ÖUAİ değerleri ölçüldü (n=10). Dördüncü deneyde sıçanlara tuzlu su

i.p. yolla enjekte edildi. Ardından 15 dakika sonra galantamin 1 mg/kg; i.p. yolla enjekte edildi ve 15 dakika sonra da ÖUAİ değerlerini ölçmek için sıçanlara ÖUAİ testi uygulandı (n=11). 74 dB, 78 dB ve 86 dB de ÖUAİ değerleri karşılaştırıldı.

Skopolamin ile oluşturulan farmakolojik şizofreni modelinde fizostigminin test edildiği birinci deneyde 74 dB, 78 dB ve 86 dB de sıçanların ÖUAİ değerleri ölçüldü. Bazal olarak ayrılan grup için n=11 idi. Sıçanlara ikinci deneyde skopolamin 0,4 mg/kg; i.p. yolla uygulandı ve ardından 15 dakika sonra tuzlu su i.p. yolla enjekte edildi. Son enjeksiyondan 15 dakika sonra sıçanlar test cihazına yerleştirilerek ÖUAİ değerleri ölçüldü (n=11). Sıçanlara üçüncü deneyde skopolamin 0,4 mg/kg; i.p. yolla uygulandı ve ardından 15 dakika sonra fizostigmin 0,4 mg/kg; i.p. yolla enjekte edildi. Son enjeksiyondan 15 dakika sonra sıçanlar test cihazına yerleştirilerek ÖUAİ değerleri ölçüldü (n=11). Dördüncü deneyde sıçanlara tuzlu su i.p. yolla enjekte edildi. Ardından 15 dakika sonra fizostigmin 0,4 mg/kg; i.p. yolla enjekte edildi ve 15 dakika sonra da ÖUAİ değerlerini ölçmek için sıçanlara ÖUAİ testi uygulandı (n=8). ÖUAİ değerleri 74 dB, 78 dB ve 86 dB de karşılaştırıldı.

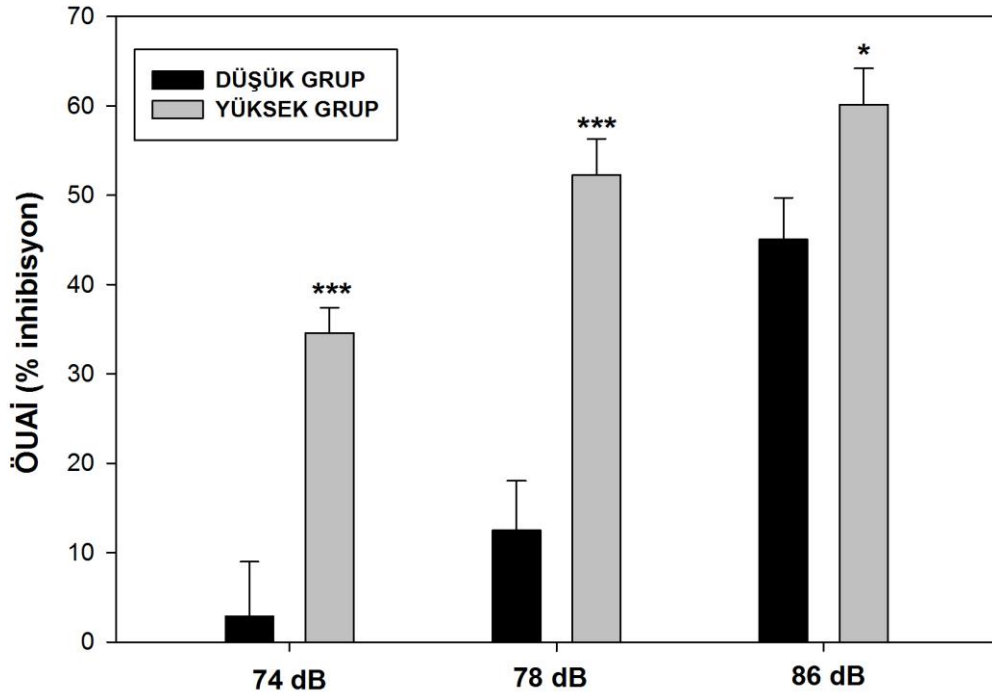
3.6. İstatistiksel Analizler

Çalışmamızda istatistiksel işlemlerde SigmaPlot ® (versiyon 11.0) bilgisayar programı kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü ANOVA'yı takiben Student-Newman-Keuls testi ile aritmetik ortalamaların alındığı durumlarda ise tek yönlü ANOVA kullanılarak yapılmıştır. Elde edilen veriler ortalama \pm standart hata şeklinde ifade edilmiştir. Anlamlılık p değeri ile gösterilerek, karşılaştırılan gruplar arasındaki değerlerin istatistiksel ölçüsü olarak sunulmuştur. Çalışmamızdaki tüm analizlerde p değerinin 0,05'ten küçük olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Sıçanların ÖUAI Değerlerine Göre Düşük ve Yüksek Olarak İki Gruba Ayrılması

Çalışma başlangıcında deney hayvanlarında doğal bir şizofreni modeli olarak kabul edilen Düşük – Yüksek Modeli'nin oluşturulması için sıçanların bazal ÖUAI değerleri ölçüldü (n=29). Ölçümler Ön Uyarın Aracılı İnhibisyon testi cihazı ile yapıldı. Ölçüm sonucunda sıçanların istatistiksel olarak düşük (n=8) ve yüksek (n=8) gruplara ayrıldığı gözlemlendi.



Şekil-8 Ön Uyarın Aracılı İnhibisyon değerlerine göre sıçanların yüksek ve düşük olarak gruplandırılması. Her iki grupta ÖUAI değerleri 74 dB, 78 dB ve 86 dB de test edildi. *** p<0,001, * p<0,05 düşük ve yüksek grup arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

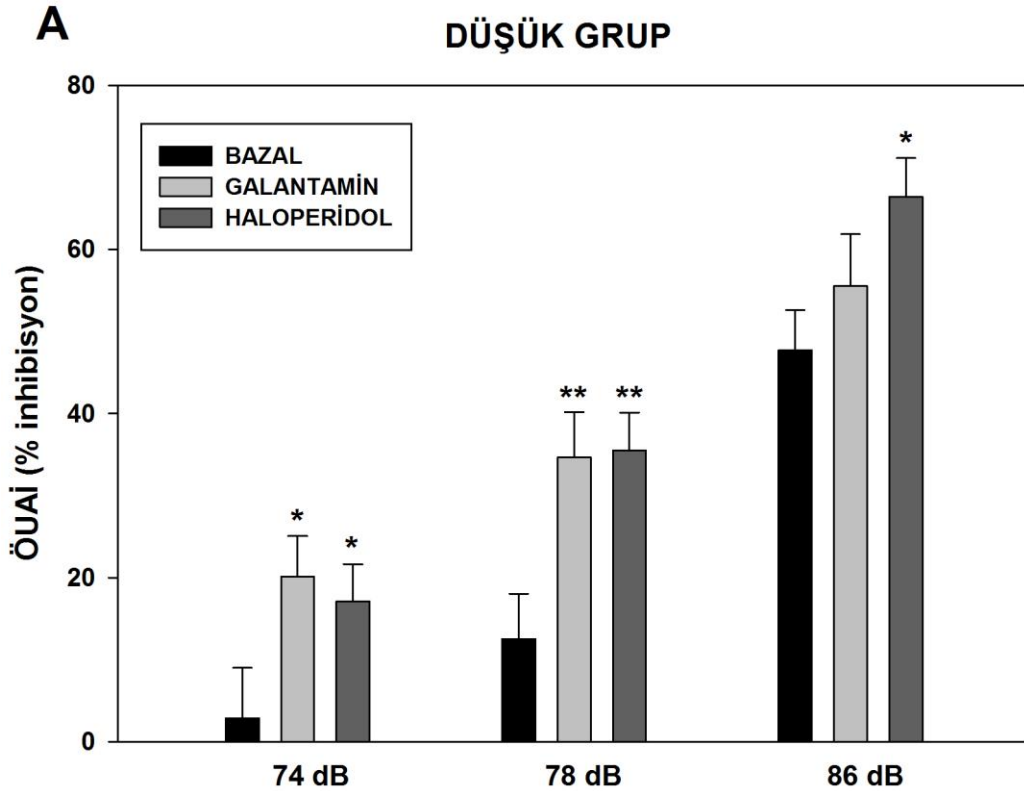
Deneyde test edilen sıçanlar, daha önceki çalışmalarda da gösterildiği üzere

ÖUAI değerleri açısından düşük ve yüksek olarak iki gruba ayrıldı. Sonuçlar, sıçanların ÖUAI değerlerine göre bireysel farklılık gösterdiğini ve düşük-yüksek olarak gruplandırılabilildiğini göstermektedir.

4.2. Düşük ÖUAI Grubunda Galantaminin Etkileri

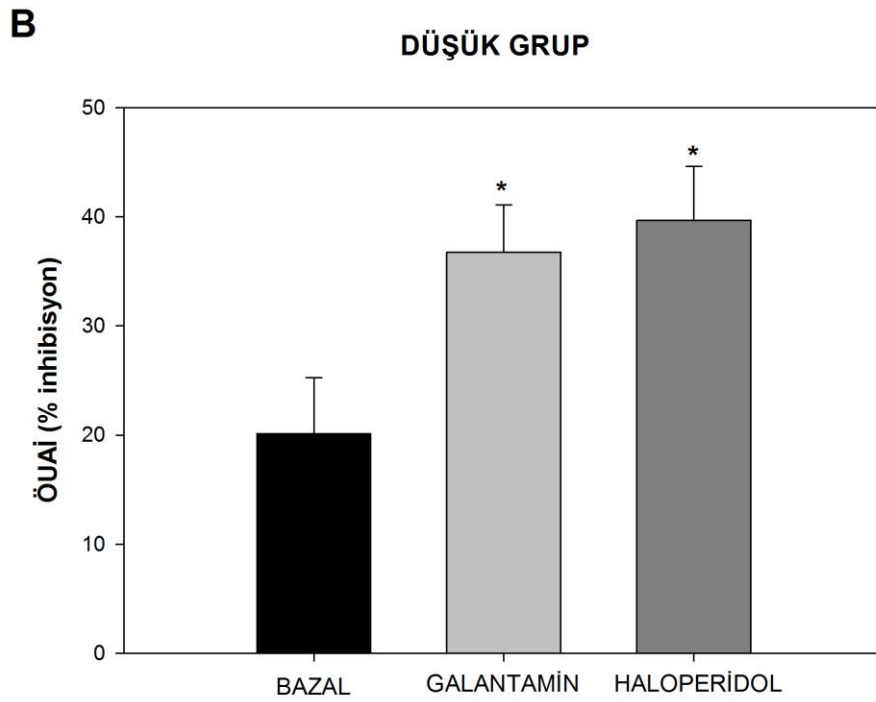
Düşük ve yüksek ÖUAI değerlerine göre ayrılmış olan sıçanlardan, deney hayvanlarında doğal bir şizofreni modeli olarak kabul edilen ve şizofreniye yatkınlık olarak değerlendirilebilen düşük ÖUAI değerlerine sahip sıçanlara galantamin 1 mg/kg; i.p. yolla enjekte edildi (n=8). Sıçanlar 15 dakika bekletildikten sonra test cihazına yerleştirildi ve ÖUAI ölçümleri yapıldı (n=8).

Deney araları en az 7 gün olmak üzere, ÖUAI değerleri düşük olarak ölçülen aynı gruba haloperidol 1 mg/kg; i.p. yolla enjekte edildi, 30 dakika sonra Ön Uyarın Aracılı İnhibisyon testi cihazı ile ölçümleri yapıldı (n=8).



Şekil-9A ÖUAI Değerleri düşük grupta galantamin ve haloperidolün etkileri. ÖUAI değerleri 74 dB, 78 dB ve 86 dB de test edildi. ** p<0,01, * p<0,05 düşük bazal grubuna göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

Düşük ÖUAI'lu sıçanlara uygulanan galantamin, 74 dB ve 78 dB de ÖUAI değerlerini bazal değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yükseltmiş, 86 dB' de yükseltme eğiliminde olmasına rağmen istatistiki anlamlılık bulunamamıştır. Pozitif kontrol olarak kullanılan haloperidol ise 74 dB, 78 dB ve 86 dB de ÖUAI değerlerini bazal değerlere göre yükseltmiştir. Sonuçlar galantaminin pozitif kontrol haloperidolde olduğu gibi düşük grupta düzeltici etki oluşturduğunu göstermektedir (Şekil 9A).



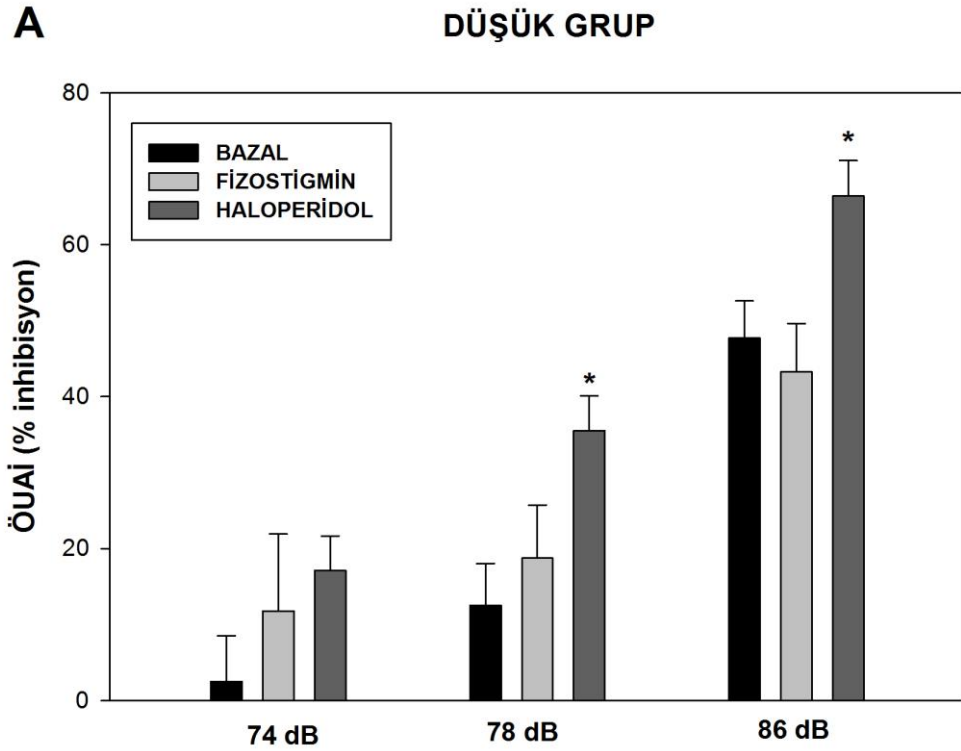
Şekil-9B Galantamin ve haloperidolün düşük grupta her üç desibel (74 dB, 78 dB ve 86 dB) ortalamasına göre etkileri. 74 dB, 78 dB ve 86 dB değerlerinin ortalaması alınıp ÖUAI değerleri karşılaştırıldı. * $p < 0,05$ düşük bazal grubuna göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

Sonuçlarımız; 74 dB, 78 dB ve 86 dB değerlerinin ortalaması alındığında, düşük grupta galantaminin ve pozitif kontrol haloperidolün bazala göre ÖUAI değerlerini istatistiksel açıdan anlamlı olarak yükselttiğini göstermektedir (Şekil 9B).

4.3. Düşük ÖUAİ Grubunda Fizostigminin Etkileri

Deney hayvanlarında doğal bir şizofreni modeli olarak kabul edilen ve şizofreniye yatkınlık olarak değerlendirilebilen düşük ÖUAİ'lu sıçanlara fizostigmin 0,4 mg/kg; i.p. yolla enjekte edildi (n=8). Sıçanlar 15 dakika bekletildikten sonra test cihazına yerleştirildi ve ÖUAİ ölçümleri yapıldı (n=8).

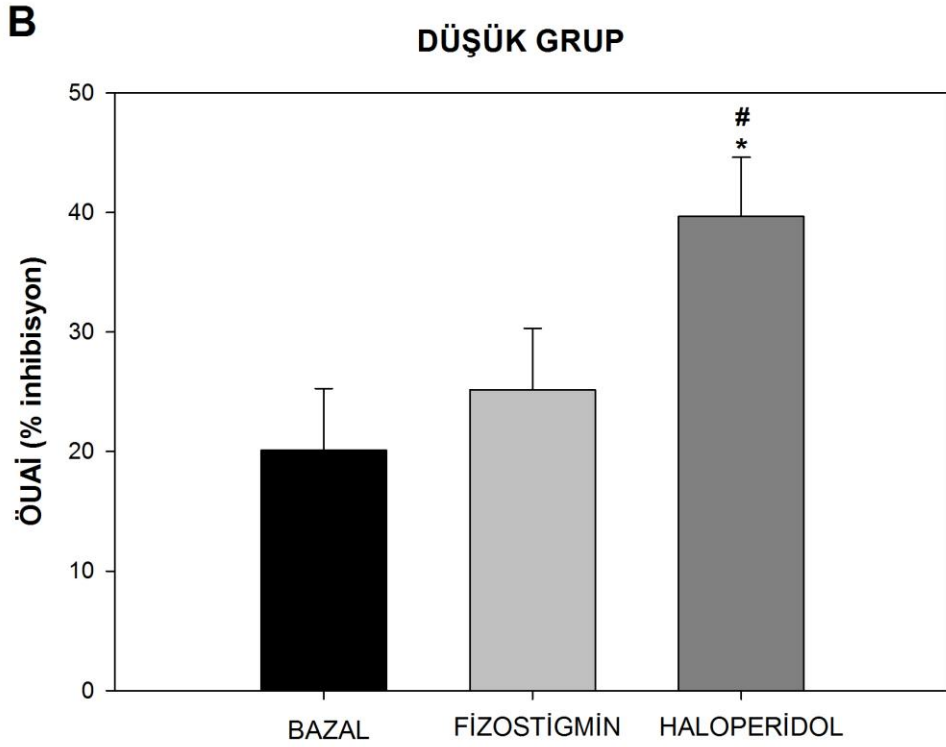
Deney araları en az 7 gün olmak üzere, ÖUAİ değerleri düşük olarak ölçülen aynı gruba haloperidol 1 mg/kg; i.p. yolla enjekte edilip, 30 dakika sonra Ön Uyarın Aracılı İnhibisyon Testi cihazı ile ölçümleri yapıldı (n=8).



Şekil-10A ÖUAİ Değerleri düşük grupta fizostigmin ve haloperidolün etkileri. ÖUAİ değerleri 74 dB, 78 dB ve 86 dB de test edildi. * $p < 0,05$ düşük bazal grubuna göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

Düşük ÖUAİ'lu sıçanlara uygulanan fizostigmin, 74 dB, 78 dB ve 86 dB de ÖUAİ değerlerini düzeltme eğiliminde olmasına rağmen, istatistiksel bir anlamlılık bulunamadı. Haloperidol ise 78 dB ve 86 dB de ÖUAİ değerlerini bazal değerlere

göre yükseltmiştir (Şekil 10A).



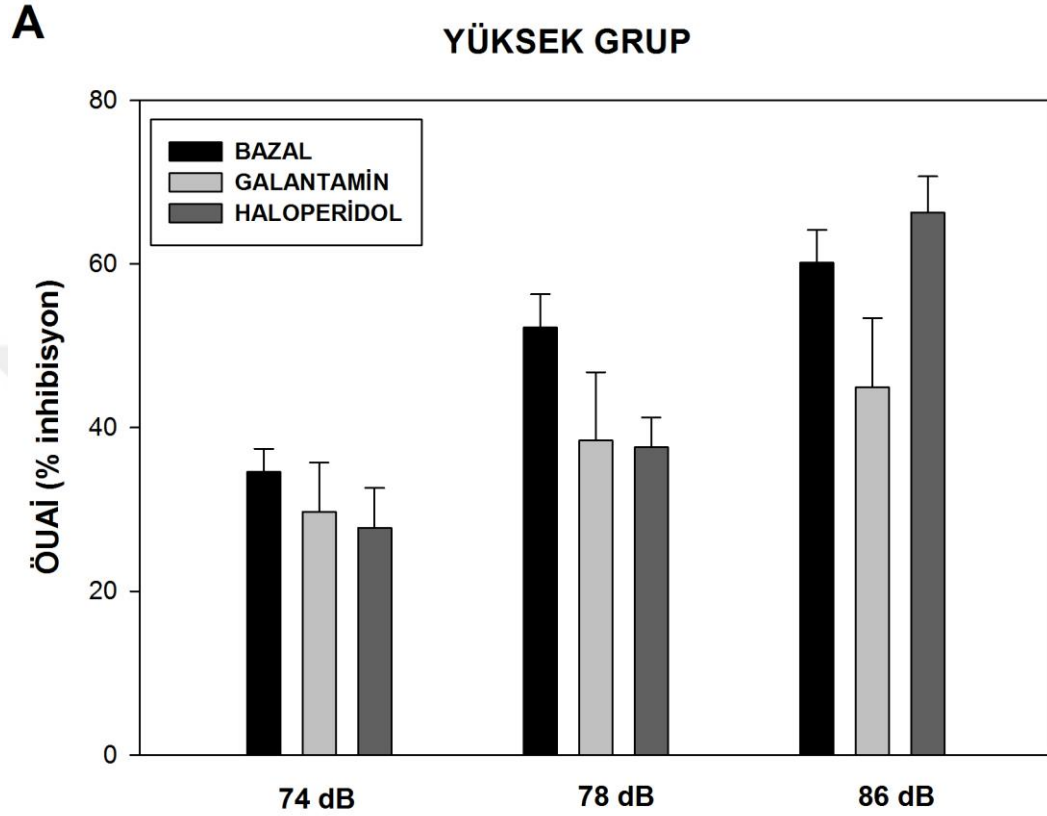
Şekil-10B Fizostigmin ve haloperidolün düşük grupta her üç desibel (74 dB, 78 dB ve 86 dB) ortalamasına göre etkileri. 74 dB, 78 dB ve 86 dB değerlerinin ortalaması alınıp ÖUAI değerleri karşılaştırıldı. * p<0,05 düşük bazal grubuna; # p<0,05 düşük fizostigmin grubuna göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

74 dB, 78 dB ve 86 dB değerlerinin ortalaması alındığında, düşük fizostigmin grubu, düşük bazal gruba göre ÖUAI değerlerini yükseltme eğiliminde olmasına rağmen, istatistiksel bir anlamlılık bulunamadı. Haloperidol ise ÖUAI değerlerini hem düşük bazal gruba hem de düşük fizostigmin grubuna göre yükseltmiştir (Şekil 10B).

4.4. Yüksek ÖUAI Grubunda Galantaminin Etkileri

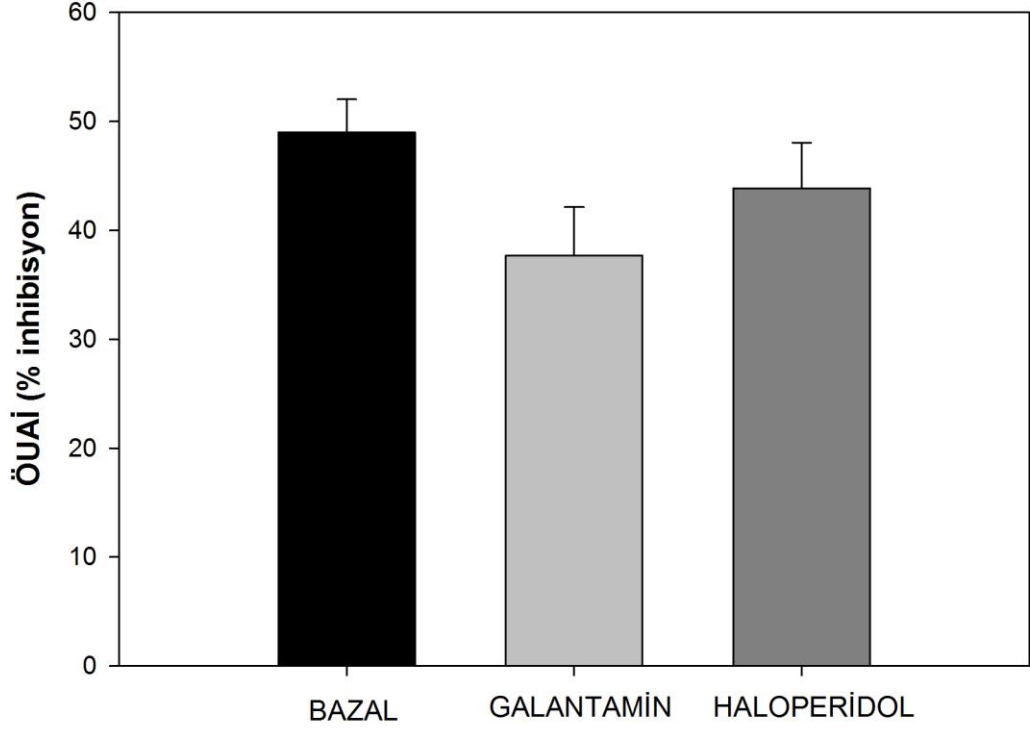
Yüksek ÖUAI'lu sıçanlara galantamin 1 mg/kg; i.p. yolla enjekte edildi (n=8). Sıçanlar 15 dakika bekletildikten sonra test cihazına yerleştirildi ve ÖUAI ölçümleri yapıldı (n=8).

Deney araları en az 7 gün olmak üzere, ÖUAI değerleri yüksek olarak ölçülen aynı gruba haloperidol 1 mg/kg; i.p. yolla enjekte edilip, 30 dakika sonra Ön Uyaran Aracılı İnhibisyon Testi cihazı ile ölçümleri yapıldı (n=8).



Şekil-11A ÖUAI Değerleri yüksek grupta galantamin ve haloperidolün etkileri. ÖUAI değerleri 74 dB, 78 dB ve 86 dB de test edildi.

Yüksek ÖUAI'lu sıçanlara uygulanan galantamin ve haloperidol ÖUAI değerlerini düşürme eğiliminde olmasına rağmen, istatistiksel bir anlamlılık bulunamadı (Şekil 11A).

B**YÜKSEK GRUP**

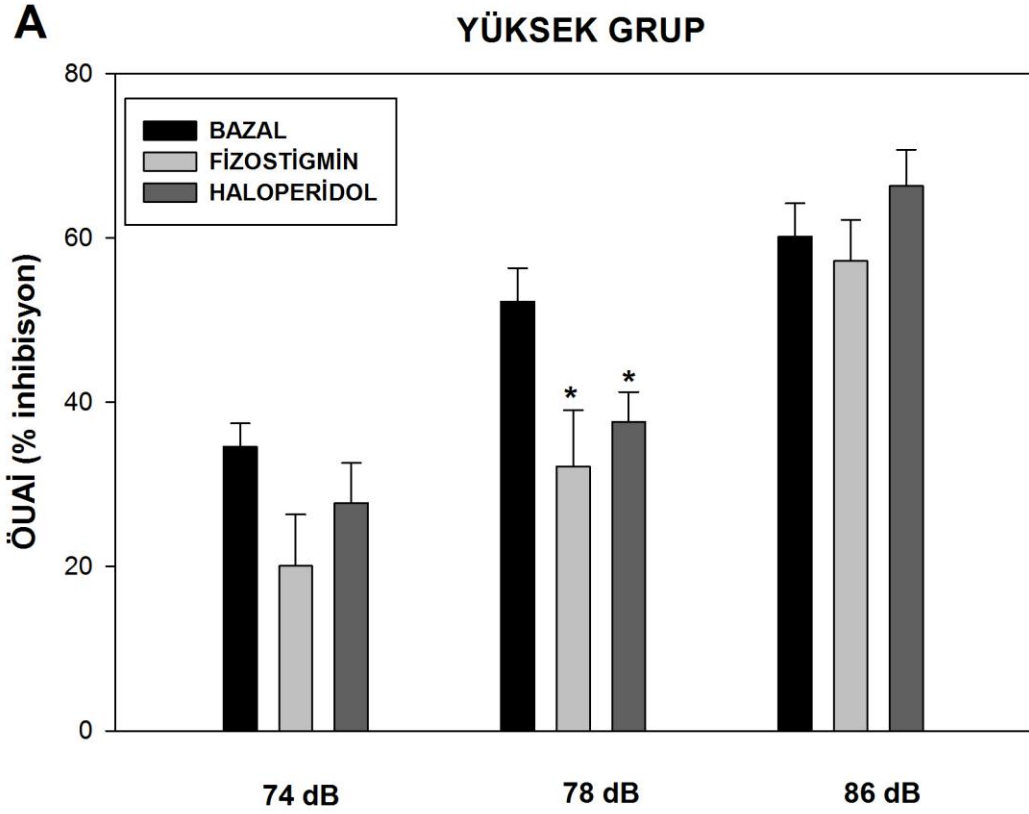
Şekil-11B Galantamin ve haloperidolün yüksek grupta her üç desibel (74 dB, 78 dB ve 86 dB) ortalamasına göre etkileri. 74 dB, 78 dB ve 86 dB değerlerinin ortalaması alınıp ÖUAİ değerleri karşılaştırıldı.

74 dB, 78 ve 86 dB değerlerinin ortalaması alındığında, galantaminin ve haloperidolün bazala göre ÖUAİ değerlerini düşürme eğiliminde olmasına rağmen, istatistiksel bir anlamlılık bulunamadı (Şekil 11B).

4.5.Yüksek ÖUAİ Grubunda Fizostigminin Etkileri

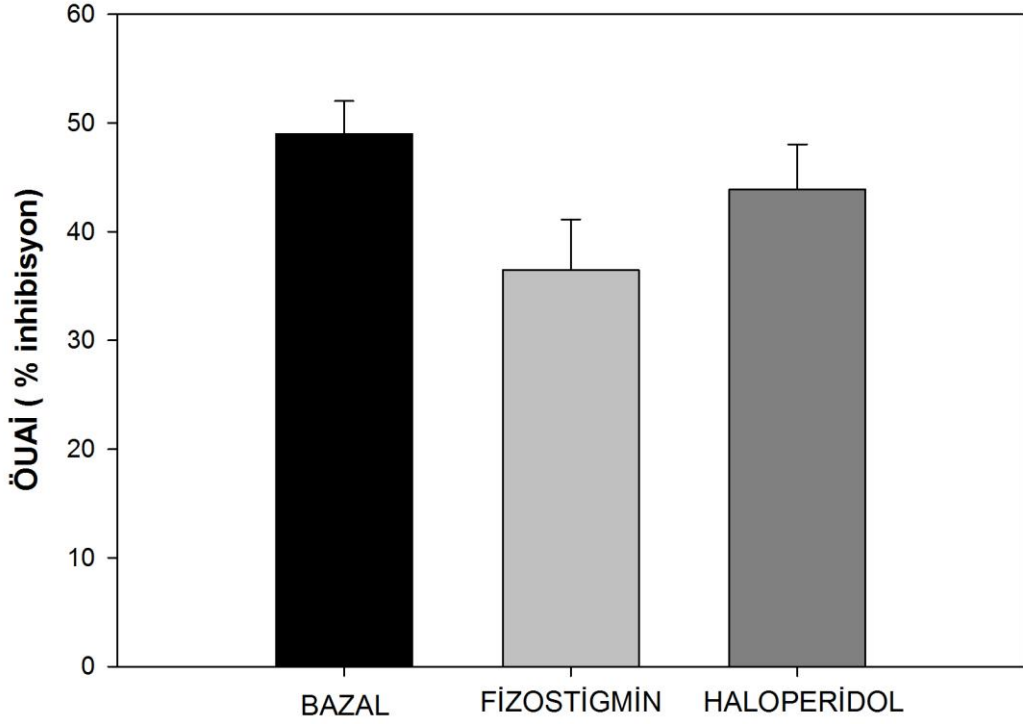
Yüksek ÖUAİ'lu sıçanlara fizostigmin 0,4 mg/kg; i.p. yolla enjekte edildi (n=8). Sıçanlar 15 dakika bekletildikten sonra test cihazına yerleştirildi ve ÖUAİ ölçümleri yapıldı (n=8).

Deney araları en az 7 gün olmak üzere, ÖUAİ değerleri yüksek olarak ölçülen aynı gruba haloperidol 1 mg/kg; i.p. yolla enjekte edilip, 30 dakika sonra Ön Uyarıcı İnhibisyon Testi cihazı ile ölçümleri yapıldı (n=8).



Şekil-12A ÖUAI Değerleri yüksek grupta fizostigmin ve haloperidolün etkileri. ÖUAI değerleri 74 dB, 78 dB ve 86 dB de test edildi. * $p < 0,05$ yüksek bazal grubuna göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

Yüksek ÖUAI'lu sıçanlara uygulanan fizostigmin ve haloperidol 78 dB de bazala göre ÖUAI değerlerini istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşürürken, 74 dB ve 86 dB de istatistiksel bir anlamlılık bulunamadı (Şekil 12A).

B**YÜKSEK GRUP**

Şekil-12B Fizostigmin ve haloperidolün yüksek grupta her üç desibel (74 dB, 78 dB ve 86 dB) ortalamasına göre etkileri. 74 dB, 78 dB ve 86 dB değerlerinin ortalaması alınıp ÖUAI değerleri karşılaştırıldı.

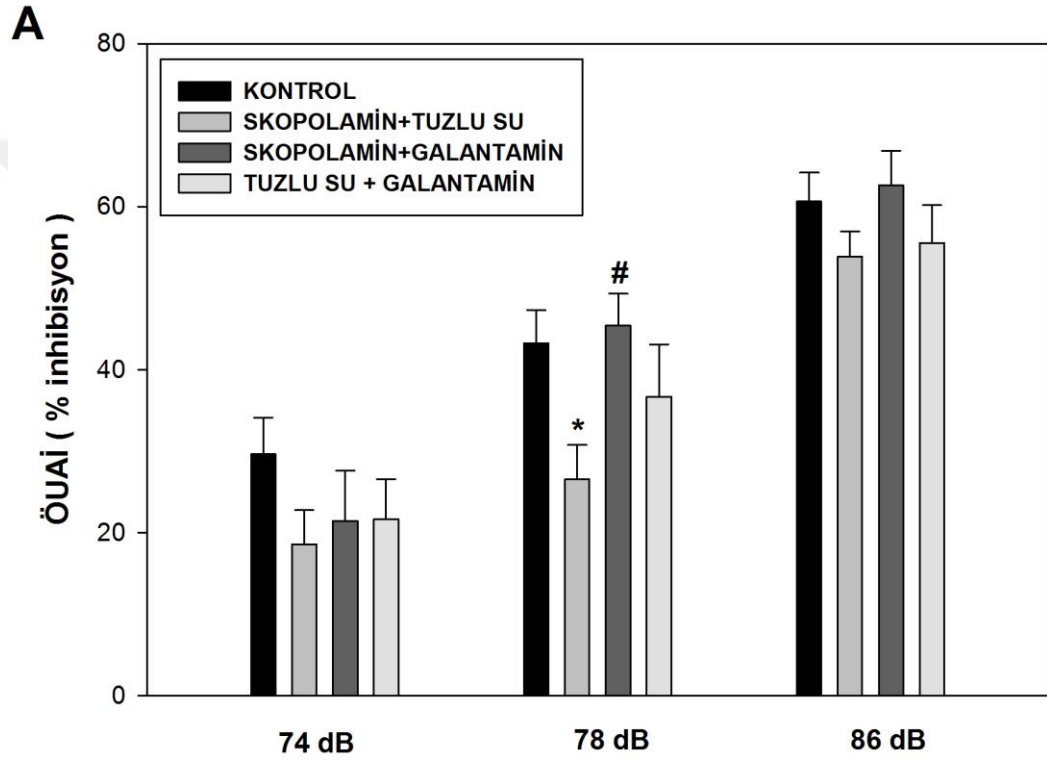
74 dB, 78 ve 86 dB değerlerinin ortalaması alındığında, fizostigminin ve haloperidolün bazala göre ÖUAI değerlerini düşürme eğiliminde olmalarına rağmen, istatistiksel bir anlamlılık bulunamadı (Şekil 12B).

4.6. Skopolamin ile İndüklenmiş ÖUAI Bozukluğu Modelinde Galantaminin Etkileri

Çalışmamızda deney hayvanlarında şizofreni modeli oluşturmak için kullanılan muskarinik bir antagonist olan skopolamin kullanıldı. İlk önce sıçanların ÖUAI değerleri ölçülerek bazal değerleri belirlendi. Sonra sıçanlara skopolamin 0,4 mg/kg; i.p. yolla uygulandı ve ardından 15 dakika sonra tuzlu su i.p. yolla enjekte edildi. Son enjeksiyondan 15 dakika sonra sıçanlar test cihazına yerleştirilerek ÖUAI değerleri ölçüldü (n=11).

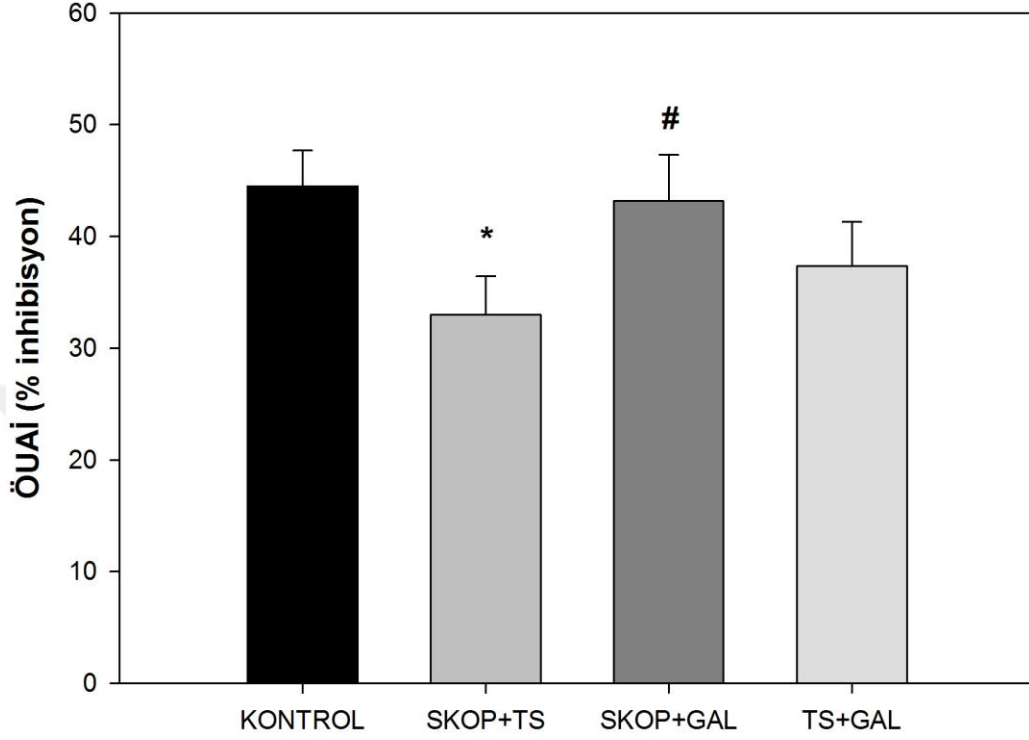
Sıçanlara üçüncü aşamada skopolamin 0,4 mg/kg; i.p. yolla uygulandı ve ardından 15 dakika sonra galantamin 1 mg/kg; i.p. yolla enjekte edildi. Son enjeksiyondan 15 dakika sonra sıçanlar test cihazına yerleştirilerek ÖUAI değerleri ölçüldü (n=10).

Dördüncü aşamada ise sıçanlara tuzlu su i.p. yolla enjekte edildi. Ardından 15 dakika sonra galantamin 1 mg/kg; i.p. yolla enjekte edildi ve 15 dakika sonra da ÖUAI değerlerini ölçmek için sıçanlara ÖUAI testi uygulandı (n=11).



Şekil-13A Skopolamin ile oluşturulan farmakolojik şizofreni modeli üzerine galantaminin etkileri. ÖUAI değerleri 74 dB, 78 dB ve 86 dB de test edildi * p<0,05 kontrol grubuna göre ; # p<0,05 skopolamin + tuzlu su grubuna göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

74 dB, 78 dB ve 86 dB de kontrol grubuna kıyasla, şizofreni modeli oluşturmakta kullandığımız muskarinik antagonist skopolamin, kısmen bozucu bir etki göstermesine rağmen, yalnızca 78 dB ölçümlerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark oluşturmuştur. Skopolamin+galantamin uygulaması ise, skopolamin ile bozulmuş ÖUAI değerlerini (78 dB) istatistiksel açıdan anlamlı olarak geri çevirmiştir (Şekil 13A).

B

Şekil-13B Skopolamin ile oluşturulan farmakolojik şizofreni modelinde her üç desibel (74 dB, 78 dB ve 86 dB) ortalamasına göre galantaminin etkileri. 74 dB, 78 dB ve 86 dB değerlerinin ortalaması alınıp ÖUAI değerleri karşılaştırıldı. * $p < 0,05$ kontrol grubuna göre; # $p < 0,05$ arasındaki skopolamin + tuzlu su grubuna göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir. SKOP kısaltması, skopolamini; TS kısaltması, tuzlu suyu; GAL kısaltması, galantamini ifade etmektedir.

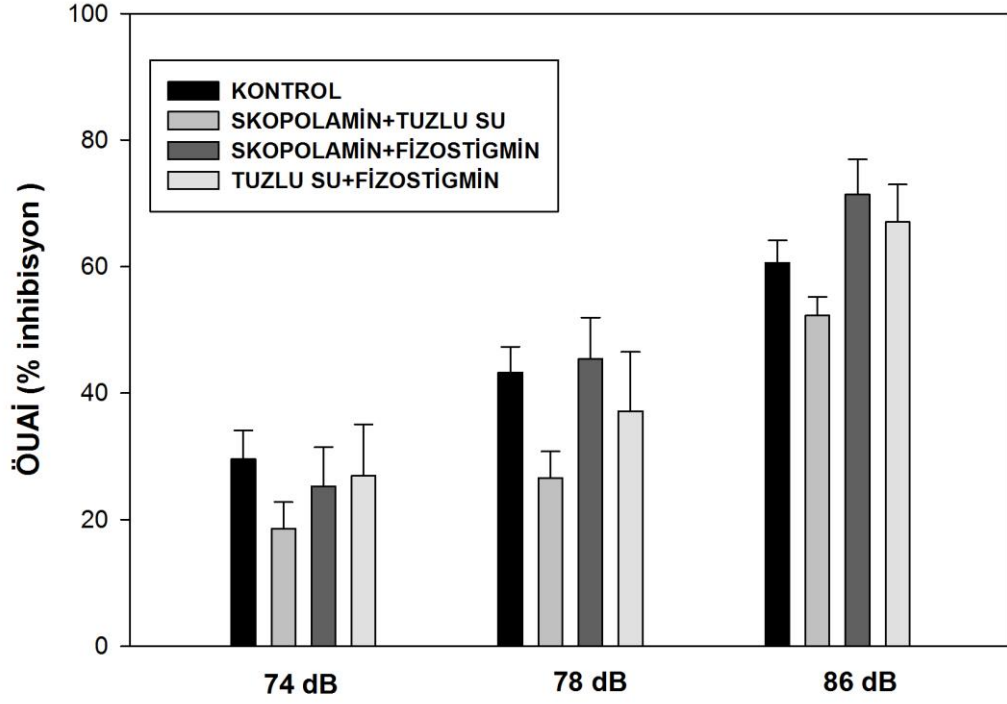
Sonuçlarımız, 74 dB, 78 dB ve 86 dB değerlerinin ortalaması alındığında; Skopolamin +tuzlu su grubunun, kontrol grubuna göre ÖUAI değerlerini bozduğunu göstermiştir. Skopolamin daha önceki literatür ile uyumlu olarak deneysel şizofreni modelini oluşturmuştur. Galantamin ise skopolamin ile oluşturulan ÖUAI bozukluğunu geri çevirmiştir. Sonuç olarak galantamin skopolamin ile oluşturulan deneysel şizofreni modelinde düzelme sağlamıştır (Şekil 13B).

4.7. Skopolamin ile İndüklenmiş ÖUAİ Bozukluğu Modelinde Fizostigminin Etkileri

Çalışmamızda deney hayvanlarında şizofreni modeli oluşturmak için kullanılan muskarinik bir antagonist olan skopolamin kullanıldı. Birinci aşamada sıçanların ÖUAİ değerleri ölçülerek bazal değerleri belirlendi. Bazal grup için n=11 idi. Sıçanlara ikinci aşamada skopolamin 0,4 mg/kg i.p. yolla uygulandı ve ardından 15 dakika sonra tuzlu su i.p. yolla enjekte edildi. Son enjeksiyondan 15 dakika sonra sıçanlar test cihazına yerleştirilerek ÖUAİ değerleri ölçüldü (n=11).

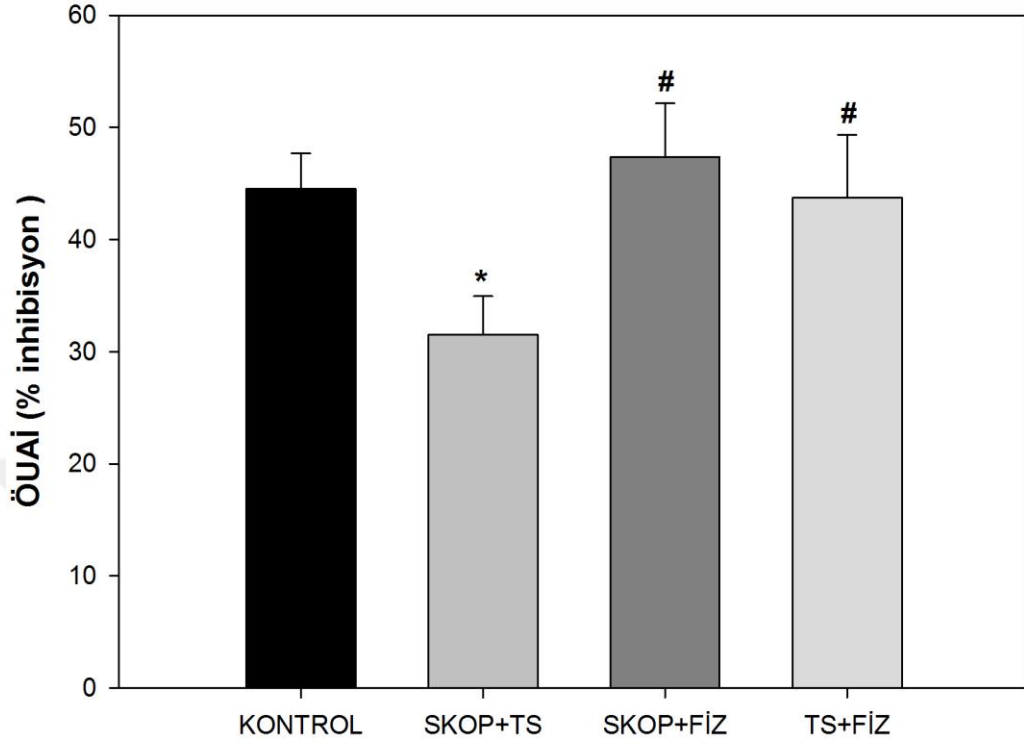
Sıçanlara üçüncü aşamada skopolamin 0,4 mg/kg; i.p. yolla uygulandı ve ardından 15 dakika sonra fizostigmin 0,4 mg/kg; i.p. yolla enjekte edildi. Son enjeksiyondan 15 dakika sonra sıçanlar test cihazına yerleştirilerek ÖUAİ değerleri ölçüldü (n=11).

Son aşamada ise sıçanlara tuzlu su i.p. yolla enjekte edildi. Ardından 15 dakika sonra fizostigmin 0,4 mg/kg; i.p. yolla enjekte edildi ve 15 dakika sonra da ÖUAİ değerlerini ölçmek için sıçanlara ÖUAİ testi uygulandı (n=8).

A

Şekil-14A Skopolamin ile oluşturulan farmakolojik şizofreni modeli üzerine fizostigminin etkileri. ÖUAI değerleri 74 dB, 78 dB ve 86 dB de test edildi.

Şizofreni modeli oluşturmakta kullandığımız muskarinik antagonist skopolamin 74 dB, 78 dB ve 86 dB’de kontrol grubuna kıyasla kısmen bozucu bir etki göstermesine rağmen istatistiksel bir anlamlılık oluşturmadı. Skopolamin+fizostigmin ve tuzlu su+fizostigmin uygulamaları da istatistiksel açıdan anlamlı bir fark oluşturmadı (Şekil 14A).

B

Şekil-14B Skopolamin ile oluşturulan farmakolojik şizofreni modelinde her üç desibel (74 dB, 78 dB ve 86 dB) ortalamasına göre fizostigminin etkileri. 74 dB, 78 dB ve 86 dB değerlerinin ortalaması alınıp ÖUAI değerleri karşılaştırıldı.* p<0,05 kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir. # p<0,05 skopolamin + tuzlu su grubuna göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir. SKOP kısaltması, skopolamini; TS kısaltması, tuzlu suyu; FİZ kısaltması, fizostigmini ifade etmektedir.

Skopolamin+tuzlu su grubunun 74 dB, 78 dB ve 86 dB değerlerinin ortalaması alındığında, kontrol grubuna göre ÖUAI değerlerini istatistiksel olarak anlamlı derecede bozduğu (pozitif kontrol) gözlemlendi. Skopolamin daha önceki literatüre göre de aynı etkiyi göstermiştir. Skopolamin+fizostigmin uygulamasının; skopolamin+tuzlu su grubuna göre ÖUAI değerlerini anlamlı olarak düzelttiği görüldü. Tuzlu su+fizostigmin uygulamasının, skopolamin+tuzlu su uygulaması sonucu bozulan ÖUAI değerlerini düzelttiği gösterildi (Şekil 14B).

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada asetilkolinesteraz inhibitörlerinden fizostigmin ve galantaminin etkileri iki farklı deneysel şizofreni modelinde araştırılmıştır. Çalışmadan elde edilen bulgular, galantaminin her iki deneysel şizofreni modelinde düzeltici etki gösterdiğini fizostigminin ise sadece farmakolojik ilaç modelinde etkili olabildiğini göstermiştir.

Şizofreni hastalığı oldukça karmaşık belirtiler ile seyreden bir hastalıktır. Hastalığın karmaşık belirtilerini bir defada deney hayvanlarında modelleyebilmek oldukça zordur. Bu sebepten belirli semptomları modellemek ve bunun üzerinden araştırma yapılması hem hastalığın patofizyolojisini araştırmak hem de ilaç geliştirmek açısından daha sağlıklı sonuçlara ulaşılmasını sağlamaktadır. Şizofreni hastalarında duyuşal-motor süzme fonksiyonunda bozukluk olduğunun belirlenmesinden sonra deney hayvanlarında da bu bozukluk üzerinden çalışma yapılabilme şansı doğmuştur ve son yıllarda bu model oldukça kabul görmüştür. Ön uyaran aracılı inhibisyon fenomenindeki bu bozukluk deney hayvanlarında değişik yöntemler (ilaç verilmesi, beyin hasarı oluşturma, sosyal izolasyon, doğal yöntem ile ayırma vb.) ile oluşturulabilmektedir. Çalışmamızda iki farklı ÖUAİ bozukluğu modeli oluşturulmuş ve asetilkolinesteraz inhibitörlerinden galantamin ve fizostigminin etkileri bu modellerde test edilmiştir.

Test ettiğimiz ilk model olan Düşük-Yüksek modeli bölümümüzde çok uzun zamandır test edilen bir model olup üzerinde yoğun araştırmalar yapılmıştır. Bu modelde belirli sayıdaki bir deney hayvanı popülasyonundan ÖUAİ değerleri düşük ve yüksek olan deney hayvanları ayrılmakta ve takiben bu gruplar üzerinde araştırma yapılmaktadır. Düşük olarak adlandırılan grup şizofreni hastalığında gözlemlenen patolojiyi yansıtmakta iken yüksek olarak adlandırılan grup sağlıklı kontrolleri temsil etmektedir. Bugüne kadar gerek bölümümüzde yapılan çalışmalar gerekse diğer araştırmacıların verileri bu iki grubun pek çok ilaç uygulamasında ve belirli davranış

testlerinde farklı yanıtlar oluşturduğunu göstermiştir (Uslu, 2013; Oral, 2013; Göktalay ve ark., 2014).

Çalışmanın ilk kısmında galantamin ve fizostigmin Düşük-Yüksek modelinde test edildi. Düşük gruba uygulanan galantaminin, ÖUAİ değerlerini şizofreni hastalığında klinikte tedavi amacı ile kullanılan ve çalışmamızda pozitif kontrol olarak kullandığımız haloperidol seviyesine yükselttiği gösterilmiştir. Bir diğer asetilkolinesteraz inhibitörü fizostigmin ise düşük grubun ÖUAİ değerlerini yükseltme eğiliminde olmasına rağmen anlamlı yanıt oluşturamamıştır. Yüksek grupta ise galantamin, fizostigmin ve haloperidol ÖUAİ değerlerini düşürme eğiliminde olmasına rağmen, istatistiksel bir anlamlılık oluşmamıştır.

Çalışmanın ikinci kısmında farmakolojik model olarak antimuskarinik ajan olan skopolamin kullanıldı. Skopolaminin indüklediği ÖUAİ bozukluğu modeli şizofreni hastalığının özellikle kolinerjik görünüşünü modellemesi açısından oldukça güvenilir bir model olarak uzun yıllardır kullanılmaktadır (Barak ve Weiner, 2009). Çalışmamızda skopolamin modelinin tercih edilme nedeni de bu özelliği olmuştur. Çalışmanın ikinci kısmında daha önce laboratuvarımızda yapılan çalışma (Uslu, 2013) ve literatür ile uyumlu olarak skopolamin ÖUAİ değerlerini düşürerek model oluşturmuştur (Hohnadel ve ark., 2007). Asetilkolinesteraz inhibitörleri galantamin ve fizostigmin ise skopolaminin oluşturduğu ÖUAİ bozukluğunu anlamlı olarak geri çevirmiştir.

Bugüne kadar yapılan pek çok çalışma kolinerjik sistemin normal bilişsel süreçlerde önemli rol aldığını bize göstermiştir (Arendash ve ark., 1995; Alvarez-Jimenez ve ark., 2018). Şizofreni hastalığında görülen önemli semptomlardan birisi bilişsel işlevlerde azalmadır. Şizofreni ile ilişkili bilişsel bozukluklardan özellikle kolinerjik sistemdeki anormal nörotransmisyon sorumlu tutulmaktadır. Şizofreni hastalığında gözlemlenen farklı semptomlar (pozitif ve negatif semptomlar) başlıca kolinerjik patoloji ile ilişkilendirilmemiş olsa da post-mortem şizofreni hastalarında ölçülen düşük kolin asetiltransferaz değerlerinin, hastalardaki ölüm öncesi bilişsel bozuklukların ciddiyetiyle ilişkili olduğu bulunmuştur (Powchik ve ark., 1998). Asetilkolinesteraz inhibitörleri temel olarak asetilkolinin parçalanmasını engelleyerek kolinerjik transmisyonu artırmaktadır. Asetilkolin hem muskarinik hem de nikotinik reseptörlere bağlandığından ve şizofreni hastalığında her iki reseptör

yoğunluklarında azalma bulunduğundan, stratejik olarak asetilkolinesteraz inhibitörlerinin test edilmesi son derece mantıklıdır. Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda kullandığımız fizostigmin ve galantaminin kolinerjik nörotransmisyonu artıran ilaçlar olması ve özellikle skopolamin ile oluşturulan şizofreni modelinde düzeltici etki göstermeleri sürpriz değildir. Ancak Düşük-Yüksek modelinde galantaminin etkili bulunması fizostigminin ise düzeltme eğilimi oluşturmaya rağmen istatistiksel olarak etkili bir sonuç elde edilmemesi son derece önemlidir.

Şizofrenide azalmış duyuşsal-motor süzme fonksiyonu ve ilişkili bilişsel bozukluklar, birçok çalışmada $\alpha 7$ nikotinik reseptörlerin ($\alpha 7$ nAChR) ekspresyonu ve işleviyle ilişkilendirilmiş olup, tedavi potansiyeline sahip olabilecek moleküllerin keşfinin hedeflenmesine neden olmuştur (Knott ve ark., 2014; Koda ve ark., 2008). Kolin, seçici bir $\alpha 7$ nAChR agonistidir ve sağlıklı gönüllülerle yapılan bir çalışmada bir kolin kaynağı olan sitidin 5'-difoskokolin (CDP-kolin)'in duyuşsal-motor süzme fonksiyonu ölçüm sonuçlarına göre sınıflandırılmış deneklerde (P50 Baskılanması), duyuşsal-motor süzme fonksiyonu ve bilişsel fonksiyonları artırıp artırmadığı araştırılmıştır. Düşük ve orta dozda (500 mg, 1000 mg) CDP-kolinin akut uygulanmasını içeren randomize, plasebo kontrollü, çift-kör deney tasarımında; 24 sağlıklı gönüllü, P50 Baskılanması ölçümüyle duyuşsal-motor süzme fonksiyonu değerleri ve CogState Şizofreni Testleri (Groton Maze Öğrenme Testi; GMÖT) ile yönetici işlev değerlendirmeleri araştırılmıştır. Düşük P50 baskılanması olan grupta CDP-kolin, duyuşsal-motor süzme fonksiyonu baskılanmasını düzeltmiştir. Yine düşük grupta GMÖT performansı (500 mg; CDP-kolin) için geçici destek gözlenmiştir. Tespit edilen ön bulgular, sağlıklı bireylerden ayrılan, şizofreni yatkınlığındaki bireylerde, bir $\alpha 7$ nAChR agonisti olan CDP-kolinin, $\alpha 7$ nAChR mekanizması ile tutarlı bir sonuç ortaya koyduğunu ve bilişselliği artırmada hedef olabileceği tezini desteklemektedir (Knott ve ark., 2014). Bu çalışma aynı zamanda deney hayvanlarında uyguladığımız Düşük-Yüksek modelinin insanlarda da bire bir uygulanabildiğini göstermesi açısından son derece önemlidir. Daha önce laboratuvarımızda deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalar bu bulguyu destekler niteliktedir. CDP-kolin farmakolojik olarak skopolamin ve amfetamin ile bozulan ÖUAİ değerlerini geri çevirmiştir. Bu çalışmada CDP-kolinin etkisine; $\alpha 7$

nACh reseptörlerinin katkı sağladığı gösterilmiştir (Uslu ve ark., 2013). Ayrıca bölümümüzde daha önce CDP-kolinin kardiyovasküler, nöro-endokrin, ağrı-analjezi ve nöron koruyucu etkilerinde $\alpha 7$ nACh reseptörlerinin rolü net bir şekilde ortaya konmuştur (Savcı ve ark., 2002; Savcı ve ark., 2003; Cavun ve Savcı, 2004; Cavun ve ark., 2004; Hamurtekin ve Gurun, 2006; Hamurtekin ve ark., 2007; Oral, 2013).

Çalışmamızda akla gelebilecek en önemli sorulardan birisi galantamin Düşük-Yüksek modelinde düzeltici etki meydana getirirken fizostigminin bu modelde istatistiksel yanıt oluşturamamış olmasıdır. Temel olarak her iki ilaç asetilkolinesteraz enzimini inhibe ederek kolinerjik iletiyi artırmaktadır. Ancak galantamin fizostigminde olmayan bir özelliğe sahiptir ve bu özellik galantaminin Düşük-Yüksek modelinde daha etkili olmasını açıklayabilir. Galantaminin sadece bir AChEİ'ü değil aynı zamanda $\alpha 4\beta 2$ ve $\alpha 7$ nikotinik reseptörler için pozitif allosterik özellikleri, direkt olarak asetilkolin çıkışını artırmasına ve postsinaptik nikotinik reseptörleri aktive etmesine sebep olur (Samochocki ve ark., 2003). Çalışmamızdaki veriler daha önce yayınladığımız veriler açısından uyum göstermek ile beraber ilk defa galantaminin düşük ÖUAİ değerleri ölçülen grupta düzelme göstermesi açısından önem arz etmektedir. Literatür dikkatli incelendiğinde galantamin ile ilgili, bizim bulgularımızı destekler pek çok çalışmaya ulaşılmaktadır (Hohnadel ve ark., 2007).

Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada asetilkolinesteraz inhibitörlerinden galantamin ve donepezil farklı ilaçlar ile oluşturulmuş deney hayvanı şizofreni modelinde değerlendirilmiştir (Hohnadel ve ark., 2007). Bu çalışmada dopamin reseptör agonisti apomorfın, NMDA reseptör antagonisti MK-801 ve muskarinik asetilkolin reseptör antagonisti skopolamin ile ÖUAİ değerleri bozulmuş sıçanlarda donepezil ve galantamin deney hayvanlarına uygulanmıştır. Galantamin ÖUAİ değerlerini her üç ilaç ile oluşturulan modelde düzeltirken, donepezil skopolamin ve apomorfın ile indüklenen ÖUAİ değerleri bozukluklarını iyileştirmiş, ancak MK-801 modelinde etkili olamamıştır. Bu sonuçlar, bazı AChEİ'lerin duyusal-motor süzme fonksiyonunu iyileştirerek şizofrenideki bilişsel bozuklukları geliştirme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir (Hohnadel ve ark., 2007). Bu sonuçlar bizim sonuçlarımızı destekler niteliktedir. Yapılan bir başka çalışmada deney hayvanı olarak fare kullanılmış apomorfın, MK-801 ve sosyal izolasyon modelleri ile

şizofreni deney hayvanı modelleri oluşturulmuştur. Bu modeller üzerinde galantamin ve donepezilin ÖUAİ değerleri üzerine etkileri araştırılmıştır. Galantamin ve donepezil; apomorfin ile indüklenen ÖUAİ bozukluğunu düzeltirlerken; NMDA antagonisti MK-801 ile oluşturulan ÖUAİ bozukluğunu düzeltememişlerdir. Sosyal izolasyonla ÖUAİ bozukluğu oluşturulan fareler üzerinde ise sadece galantamin düzeltici etki göstermiştir. Sosyal izolasyon modeli tıpkı bizim Düşük-Yüksek modelimizde olduğu gibi ilaç uygulaması olmadan oluşturulmuş bir modeldir. Aynı deneyde apomorfin ve sosyal izolasyonla indüklenen ÖUAİ bozukluğunu düzelten galantaminin etkisi, mekamilamin ve metillikakonitin tarafından geri döndürülemediği (Koda ve ark., 2008). Bu sonuç bizim daha önce CDP-kolin çalışmasında (Uslu ve ark., 2013) gözlemediğimiz veriler ve aynı zamanda Hohnadel ve arkadaşlarının (2007) yaptığı sonuçlar ile tam olarak örtüşmemektedir. Koda ve arkadaşları (2008) yaptıkları çalışmada galantamin etki oluşturken donepezilin neden etkisiz olduğunu tam olarak açıklamamaktadır ve etkinin muskarinik reseptörler üzerinden olduğunu savunmaktadırlar. Koda ve arkadaşlarının (2008) çalışmasının, bizim ve Hohnadel ve arkadaşlarının (2007) çalışmasından en önemli farkı deney hayvanı olarak fare kullanmış olmalarıdır, belki de bu durum farklı bulguyu açıklamamıza yardımcı olabilir.

Galantaminin, bir antipsikotik olan raklopridin (D_2 reseptör antagonisti) etkisini Koşullu Kaçınma Yanıtı Testinde (KKYT) artırdığı sıçanlarda gösterilmiştir (Wiker ve ark., 2008). Şizofreni hastalarında görülen bilişsel bozuklukları, galantaminin ilave tedavisinin düzelttiği çeşitli deneylerde gösterilmiştir (Ribeiz ve ark., 2010; Deutsch ve ark., 2013; Schubert ve ark., 2006). Galantamin, $\alpha 7$ nikotinik reseptör antagonisti metillikakonitin (MLA) neden olduğu bilişsel bozuklukları ve skopolaminin indüklediği bilişsel bozuklukları farelerde T-maze testinde düzeltmiştir (Andriambelason ve ark., 2014). Yapılan bir diğer çalışmada akut fensiklidin uygulaması sonrası oluşan bozukluklar, Dikkat Seti Değiştirme Testi (DSDT) ile ölçülmüş, galantamin ve galantamin+risperidon uygulaması sonrası bilişsel performansın düzeldiği deney hayvanlarında gösterilmiştir. Selektif bir $\alpha 7$ nAChR antagonisti olan MLA galantaminin düzelttiği etkiyi bozmuştur. Bu bulgu galantaminin düzeltici etkisini $\alpha 7$ nAChR'ler üzerinden gerçekleştirdiğini desteklemektedir. Aynı çalışmada KKYT testi ile $\alpha 7$ PAM yalnız başına

uygulandığında bir etki oluşturmazken, antipsikotik etkili risperidon ile birlikte uygulandığında bozukluğu düzeltmiştir. Bu çalışma, $\alpha 7$ PAM'lerin şizofreni hastalarında görülen bilişsel bozuklukları atipik antipsikotiklerin etkinliklerini artırarak düzeltebileceklerini göstermiştir (Wadenberg ve ark., 2017). $\alpha 7$ nAChR agonistlerinin bazıları DMXB-A (GTS-21), EVP-6124, TC- 5619, ABT-126 vb. yapılan insan çalışmalarında, klinik öncesi hafıza ve bilişsel fonksiyon modellerinde ilerleme göstermişlerdir. Yapılan bazı çalışmalarda galantamin şizofreni hastalığının negatif ve bilişsel fonksiyonlarında düzelme göstermiş (Rosse ve Deutsch, 2002; Allen ve McEvoy, 2002; Bora ve ark., 2005) fakat donepezilde bu etkiler görülmemiştir (Friedman ve ark., 2002). Tüm bu bulgular galantamin tek başına olmasa bile bir antipsikotik ile beraber kullanımında şizofreni hastalığının tedavisine katkı sağlayabileceğini göstermektedir.

Şizofreni hastalarında görülen bilişsel bozukluk ve negatif semptomlarda, $\alpha 7$ nAChR parsiyel agonistlerle yapılan ilave uygulamalarda belirgin düzeltilmeler tespit edilmiştir (Lieberman ve ark., 2013; Preskorn ve ark., 2014). Fakat $\alpha 7$ nAChR agonistlerinin bilişsellikte düzelme gösterebilmesi için oldukça dar bir doz aralığında uygulanmış olması gerekliliği (Castner ve ark., 2011; Sydserff ve ark., 2009) ve $\alpha 7$ nAChR leri tam agonistlerinin yüksek konsantrasyonlarına hızlıca desensitize olarak yanıt vermeleri sebebiyle, $\alpha 7$ nAChR PAM'lerin bu problemlerden kaçınarak alternatif strateji sağlayabilecekleri gösterilmiştir. $\alpha 7$ PAM'leri kanal aktivasyonunda asıl etki göstermezler ve hücre membranındaki reseptörlerin bazal ekspresyon seviyelerini etkilemezler başka bir deyişle $\alpha 7$ PAM'leri, $\alpha 7$ nAChR'lerde $\alpha 7$ agonistlerinde görülen up-regülasyona neden olmazlar (Christensen ve ark., 2010). Dolayısıyla, $\alpha 7$ PAM'ler yalnızca etkililiğini artırarak endojen bir ligand varlığında işlev görür ve böylece ilaç etkilerini ACh salınan alanlara sınırlarlar. Bu nedenle $\alpha 7$ PAM'ler, hastalar için hem nikotin hem de doğrudan etki eden $\alpha 7$ agonistlerinden daha fazla ve önemli bir avantaj sağlayabilirler. Dahası, $\alpha 7$ PAM tedavisi, agonistlerin kronik uygulanmasından sonra ortaya çıkabilecek $\alpha 7$ nAChR'lerinin uzamış dezensitizasyon riskini önemli derecede azaltabilirler (Williams ve ark., 2011). Deneysel olarak, $\alpha 7$ PAM'ü olan PNU-120596 nın farelerde duyuusal-motor süzme işlevindeki bozulmayı düzelttiği ve kısa süreli hafızayı geliştirdiği gösterilmiştir (Ng ve ark., 2008). Bir başka fare deneyinde $\alpha 7$ PAM'ün tekrar tekrar

uygulanması, kısa süreli hafızanın bir ölçütü olan sosyal ayrımcılık testinde bilişsel performans üzerinde olumlu sürekli etkiler üretmiştir (Thomsen ve ark., 2010).

MATRICES (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) Birliği, şizofreni hastalarındaki bilişsel bozuklukların iyileştirilmesi yönünde yeni ilaç moleküllerinin keşfi ve geliştirilmesi için kurulmuştur. Her ne kadar yeni farmakolojik tedavilerin geliştirilmesi yaklaşımı, hastalıklara bağlı zorlukların azaltılmasını hedeflese de şizofreni hastalarındaki bilişsel bozuklukların onaylanmış bir tedavisi henüz yoktur. Alzheimer hastalığının tedavisinde Amerikan İlaç ve Gıda Denetimi Kurumu onaylı memantin, hastalığa bağlı bilişsel bozuklukların tedavisinde yalnız başına kullanıldığında, bir asetilkolinesteraz inhibitörü olan galantamin ile birlikte kullanıldığından daha az etkili olduğu gözlenmiştir. Bu yaklaşım, şizofrenideki bilişsel bozuklukların tedavisinde de galantamin ile memantin kombineli kullanımının etkili olabileceğini düşündürmektedir. Gelecekte şizofreni gibi kompleks hastalıkların tedavisinde de birden fazla hedefe yönelik moleküller (multitarget-directed ligands) önemli rol oynayabilirler (Koola ve ark., 2014). Literatürdeki galantamin ile ilgili sunulan bütün bu bulgular bizim çalışmamızda galantaminin Düşük-Yüksek modelindeki düşük grupta gözlemlenen ÖUAİ düzelmesinin açıklanmasında katkı sağlar niteliktedir.

Literatür incelendiğinde galantaminin gerek şizofreni hayvan modellerinde gerekse şizofreni insan çalışmalarında etkili olabileceğini gösterirken fizostigmin açısından literatürde sınırlı bilgi bulunmaktadır. Fizostigminin 0,4 mg/kg dozda akut olarak deney farelerinde kullanıldığı bir çalışmada, ÖUAİ değerlerini artırdığı ilk defa Clark ve ark. (2005) tarafından gösterilmiştir. Daha öncesinde ise sıçanlar ile yapılan bir çalışmada uygulanan fizostigminin (0,01- 0,1 mg/kg) dozlarında ÖUAİ değerlerinde değişiklik oluşturamadığı gösterilmiştir (Jones ve Shannon, 2000). Bu sonuçlar, fizostigmin ile ilgili doza-bağlı daha fazla ÖUAİ deneyleri yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Şizofrenideki bilişsel semptomları değerlendirmek amacıyla sıçanlarda yapılan bir çalışmada skopolamin uygulaması sonrası latent inhibisyon bozulmuş, haloperidol, klozapin ve fizostigmin bu etkiyi geri çevirmiştir (Barak ve Wiener, 2010). Farelerde yapılan bir başka çalışmada fizostigminin akut uygulanmasından sonra doza bağlı motor aktivite azalmış, akustik startle refleksini azaltmış fakat fizostigmin, ÖUAİ değerlerine etki etmemiştir (Mach ve ark., 2004).

Bizim çalışmamızda fizostigmin 0,4 mg/kg dozunda skopolaminin bozduğu ÖUAI değerlerini geri çevirmiştir. Ancak fizostigmin Düşük-Yüksek modelinde istatistiksel olarak anlamlı yanıt oluşturamamıştır. Galantamin ve fizostigmin ilaç olarak karşılaştırıldığında bu veriyi açıklayabilecek tek teori yukarıda galantaminin diğer çalışmalar ile de üstünlüğünü ortaya koyduğu nikotinik reseptörler üzerine pozitif allosterik modülör etki gösteriyor olmasıdır. Ancak elimizdeki veriler bunu kesin olarak kanıtlar nitelikte olmayıp ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Sonuç olarak bu tez çalışması, kolinerjik nörotransmisyonun asetilkolinesterazlar ile artırılmasının şizofreni hastalığında gözlemlenen bilişsel fonksiyonları düzeltebildiğini, özellikle galantaminin daha geniş ve yaygın bir etki oluşturduğunu ve gelecekte bu ilaçların tek başlarına olmasa bile bir antipsikotik ile birlikte kullanılma potansiyelinin bulunduğunu göstermektedir.

6. KAYNAKLAR

Abad NH, Doulatabad NS, Mohammadi A et al. (2011) Treatment of visual hallucinations in schizophrenia by acetylcholinesterase inhibitors: a case report. *Iran J Psychiatry*. 6(4):161-163.

Abi-Dargham A (2004) Do we still believe in the dopamine hypothesis? New data bring new evidence. *Int J Neuropsychopharmacol. Suppl* 1:1-5.

Ago Y, Koda K, Takuma K et al. (2011) Pharmacological aspects of the acetylcholinesterase inhibitor galantamine. *J Pharmacol Sci*. 116: 6-17.

Allen TB, McEvoy JP (2002) Galantamine for treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 159(7):1244-1245.

Alvarez-Jimenez R, Hart EP, Prins S et al. (2018) Reversal of Mecamylamine-induced effects in healthy subjects by nicotine receptor agonists: Cognitive and (Electro) physiological responses. *Br J Clin Pharmacol*. 84(5): 888-899.

Andriambeloson E, Huyard B, Poiraud E et al. (2014) Methyllycaconitine and scopolamine-induced cognitive dysfunction: differential reversal effect by cognition-enhancing drugs. *Pharmacol Res Perspect*. 2(4):48.

Asevedo E, Gadelha A, Noto C et al. (2013) Impact of peripheral levels of chemokines, BDNF and oxidative markers on cognition in individuals with schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 47(10): 1376-1382.

Arendash GW, Sengstock GJ, Sanberg PR et al. (1995) Improved learning and memory in aged rats with chronic administration of the nicotinic receptor agonist GTS-21. *Brain Res*. 674: 252–259.

Barak S, Weiner I (2009) Towards an animal model of an antipsychotic drug-resistant cognitive impairment in schizophrenia: scopolamine induces abnormally persistent latent inhibition, which can be reversed by cognitive enhancers but not by antipsychotic drugs. *Int J Neuropsychopharmacol*. 12(2): 227-241.

Barak S, Weiner I (2010) Dissociating scopolamine-induced disrupted and persistent latent inhibition: stage-dependent effects of glycine and physostigmine. *Psychopharmacology (Berl)*. 209(2): 175-184.

Barak S, Weiner I (2011) Putative cognitive enhancers in preclinical models related to schizophrenia: the search for an elusive target. *Pharmacol Biochem Behav.* 99(2): 164-189.

Bilge U (2008) Sertralinin deneysel psikoz modelleri üzerine etkileri. Doktora Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Farmakoloji ABD. Eskişehir.s.27.

Bitsios P, Giakoumaki SG, Theou K et al. (2006) Increased prepulse inhibition of the acoustic startle response is associated with better strategy formation and execution times in healthy males. *Neuropsychologia.* 44: 2494-2499.

Bora E, Veznedaroğlu B, Kayahan B et al. (2005) The effect of galantamine added to clozapine on cognition of five patients with schizophrenia. *Clin Neuropharmacol.* 28(3): 139-141.

Bodkin NL, Nicolson M, Ortmeyer HK et al. (1996) Hyperleptinemia: relationship to adiposity and insulin resistance in the spontaneously obese rhesus monkey. *Horm Metab Res.* 28(12): 674-678.

Braff D, Stone C, Callaway E et al. (1978) Prestimulus effects on human startle reflex in normals and schizophrenics. *Psychophysiology.* 15: 339-343.

Braff DL, Geyer MA, Light GA et al. (2001) Impact of prepulse characteristics on the detection of sensorimotor gating deficits in schizophrenia. *Schizophr Res.* 49(1-2): 171-178.

Braff DL, Geyer MA (1990) Sensorimotor gating and schizophrenia. Human and animal model studies. *Arch Gen Psychiatry.* 47(2): 181-188.

Bressan RA, Pilowsky LS (2000) Imaging the glutamatergic system in vivo-relevance to schizophrenia. *Eur J Nucl Med.* 27(11): 1723-1731.

Buchanan RW, Conley RR, Dickinson D et al. (2008) Galantamine for the treatment of cognitive impairments in people with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 165 (1): 82-89.

Buchanan RW, Freedman R, Javitt DC et al. (2007) Recent advances in the development of novel pharmacological agents for the treatment of cognitive impairments in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 33(5): 1120-1130.

Buchanan RW, Javitt DC, Marder SR et al. (2007) The Cognitive and Negative Symptoms in Schizophrenia Trial (CONSIST): the efficacy of glutamatergic agents for negative symptoms and cognitive impairments. *Am J Psychiatry.* 164(10): 1593-1602.

Bymaster FP, Felder C, Ahmed S et al. (2002) Muscarinic receptors as a target for drugs treating schizophrenia. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disorders.* 1(2): 163-181.

- Castner SA, Smagin GN, Piser TM et al. (2011) Immediate and sustained improvements in working memory after selective stimulation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors. *Biol Psychiatry*. 69(1): 12-18.
- Carlsson A, Waters N, Waters S et al. (2000) Network interactions in schizophrenia - therapeutic implications. *Brain Res Brain Res Rev*. 31(2-3): 342-349.
- Cavun S, Savcı V (2004) CDP-choline increases plasma ACTH and potentiates the stimulated release of GH, TSH and LH: the cholinergic involvement. *Fundam Clin Pharmacol*.18(5): 513-523.
- Cavun S, Savcı V, Ulus IH (2004) Centrally injected CDP-choline increases plasma vasopressin levels by central cholinergic activation. *Fundam Clin Pharmacol*.18(1): 71-77.
- Christensen DZ, Mikkelsen JD, Hansen HH et al. (2010) Repeated administration of alpha7 nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) agonists, but not positive allosteric modulators, increases alpha7 nAChR levels in the brain. *J Neurochem*.114(4): 1205-216.
- Clark MG, Sun W, Myers TM et al. (2005) Effects of physostigmine and human butyrylcholinesterase on acoustic startle reflex and prepulse inhibition in C57BL/6J mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 81: 497-505.
- Coyle JT, Tsai G, Goff DC et al. (2002) Ionotropic glutamate receptors as therapeutic targets in schizophrenia. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. 1(2): 183-189.
- Davis KL, Kahn RS, Ko G et al. (1991) Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*. 148: 1474-1486.
- Davis MC, Horan WP, Nurmi EL et al. (2014) Associations between oxytocin receptor genotypes and social cognitive performance in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res*. 159(2-3): 353-357.
- Dean B, Crook JM, Opeskin K et al. (1996) The density of muscarinic M₁ receptors is decreased in the caudate-putamen of subjects with schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 1(1): 54-58.
- Dean B, McLeod M, Keriakous D et al. (2002) Decreased muscarinic1 receptors in the dorsolateral prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 7: 1083-1091.
- Deutsch JA (1971) A cholinergic synapse and the site of memory. *Science*. 174: 788-794.
- Deutsch SI, Schwartz BL, Schooler NR et al. (2013) Targeting alpha-7 nicotinic neurotransmission in schizophrenia: a novel agonist strategy. *Schizophr Res*. 148(1-3): 138-144.

- Digby GJ, Noetzel MJ, Bubser M et al. (2012) Novel allosteric agonists of M1 muscarinic acetylcholine receptors induce brain region-specific responses that correspond with behavioral effects in animal models. *J Neurosci.* 32(25): 8532-8544.
- Egerton A, Reid L, McKerchar CE et al. (2005) Impairment in perceptual attentional set- shifting following PCP administration: a rodent model of set-shifting deficits in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl).* 179(1): 77-84.
- Faludi G, Dome P, Lazary J (2011) Origins and perspectives of schizophrenia research. *Neuropsychopharmacol Hung.* 13(4): 185-192.
- Farren C, Hameedi F, Rosen M et al. (2000) Significant interaction between clozapine and cocaine in cocaine addicts. *Drug Alcohol Depend.* 59: 153-163.
- Finberg JP, Youdim MB. (2002) Pharmacological properties of the anti-Parkinson drug rasagiline; modification of endogenous brain amines, reserpine reversal, serotonergic and dopaminergic behaviours. *Neuropharmacology.* 43(7): 1110-1118.
- Fredrickson A, Snyder PJ, Cromer J et al. (2008) The use of effect sizes to characterize the nature of cognitive change in psychopharmacological studies: an example with scopolamine. *Hum Psychopharmacol.* 23(5): 425-436.
- Freedman R, Adams CE, Leonard S et al. (2000) The alpha7-nicotinic acetylcholine receptor and the pathology of hippocampal interneurons in schizophrenia. *J Chem Neuroanat.* 20(3-4): 299-306.
- Friedman JI, Adler DN, Howanitz E et al. (2002) A double blind placebo controlled trial of donepezil adjunctive treatment to risperidone for the cognitive impairment of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 51(5): 349-357.
- Friedman JI (2004) Cholinergic targets for cognitive enhancement in schizophrenia: focus on cholinesterase inhibitors and muscarinic agonists. *Psychopharmacology (Berl).* 174 (1): 45-53.
- Furey ML, Pietrini P, Haxby JV et al. (2000) Cholinergic enhancement and increased selectivity of perceptual processing during working memory. *Science.* 290(5500): 2315–2319.
- Geyer MA, Krebs-Thomson K, Braff DL et al. (2001) Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. *Psychopharmacology.* 156 (2-3): 117-154.
- Geyer MA, Swerdlow NR (2001) Measurement of startle response, prepulse inhibition and habituation. *Current Protocols in Neuroscience.* 8: 7-8.
- Giakoumaki SG (2012) Cognitive and prepulse inhibition deficits in psychometrically high schizotypal subjects in the general population: relevance to

schizophrenia research. *J Int Neuropsychol Soc.* 18 (4): 643-656.

Giakoumaki SG, Bitsios P, Frangou S et al. (2006) The level of prepulse inhibition in healthy individuals may index cortical modulation of early information processing *Brain Research. J Cogn Neurosci.* 19(10): 1624-1632.

Gomez J, Zhang L, Kostenis E et al. (1999) Enhancement of D1 dopamine receptor-mediated locomotor stimulation in M4 muscarinic acetylcholine receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci.* 96: 10483-10488.

Goktalay G, Kayır H, Ulusoy GK et al. (2014) Social interaction of rats is related with baseline prepulse inhibition level. *Neuroscience Lett.* 582: 125-129.

Goktalay T, Buyukuysal S, Uslu G et al. (2014) Varenicline disrupts prepulse inhibition only in high-inhibitory rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry.* 53: 54-60.

Graham F (1975) The more or less startling effects of weak prestimuli. *Psychophysiology.* 12: 238-248.

Goff DC, Coyle JT (2001) The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 158(9): 1367-1377.

Gould TD (2006) Gottesman II. Psychiatric endophenotypes and the development of valid animal models. *Genes Brain Behav.* 5(2): 113-119.

Grillon C, Ameli R, Charney DS et al. (1992) Startle gating deficits occur across prepulse intensities in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry.* 32(10): 939-943.

Gutteridge JM (1995) Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem.* 41(12 Pt 2): 1819-1828.

Hamurtekin E, Gurun MS (2006) The antinociceptive effect of centrally administered CDP-choline on acute pain models in rats: The involvement of cholinergic system. *Brain Research.* 1117: 92-100.

Hamurtekin E, Bagdas D, Gurun MS (2007) Possible involvement of supraspinal opioid and GABA receptors in CDP-choline-induced antinociception in acute pain models in rats. *Neurosci Lett.* 420(2): 116-121.

Harvey RA, Clark MA, Finkel R et al. (2011) *Pharmacology.* 5. Edition. Lippincott Williams & Wilkins. p:608.

Heresco-Levy U, Javitt DC, Ebstein R et al. (2005) D-serine efficacy as add-on pharmacotherapy to risperidone and olanzapine for treatment-refractory schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 57(6): 577-585.

Hohnadel E, Bouchard K, Alvin V et al. (2007) Galantamine and donepezil attenuate pharmacologically induced deficits in prepulse inhibition in rats. *Neuropharmacology*. 52: 542-551.

Ishii R, Takahashi H, Kurimoto R et al (2012) Endophenotypes in schizophrenia: a review of electrophysiological studies. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*. 114 (6): 629-646.

Javitt DC, Zukin SR (1991) Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 148(10): 1301-1308.

Jones CK, Eberle EL, Shaw DB et al. (2005) Pharmacologic interactions between the muscarinic cholinergic and dopaminergic systems in the modulation of prepulse inhibition in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 312(3): 1055-1063.

Jones CK, Shannon HE (2000) Muscarinic cholinergic modulation of prepulse inhibition of the acoustic startle reflex. *J Pharmacol Exp Ther*. 294(3): 1017-1023.

Joyce JN (1993) The dopamine hypothesis of schizophrenia: limbic interactions with serotonin and norepinephrine, *Psychopharmacology (Berl)*. 112 (1): 16-34.

Karasawa H, Taketo MM, Matsui M (2003) Loss of anti-cataleptic effect of scopolamine in mice lacking muscarinic acetylcholine receptor subtype 4. *Eur J Pharmacol*. 468: 15-19.

Kayaalp SO (1998) *Tıbbi Farmakoloji*, 2. Cilt, 8. Baskı, Hacettepe-TAŞ Ltd.Şti. s.1147.

Kayır H (2007) Deneysel şizofreni ile alkol ve nikotin bağımlılığı arasındaki ilişkinin nöropsikofarmakolojik temellerinin araştırılması. Doktora Tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Tıbbi Farmakoloji ABD. Ankara.

Klinkenberg I, Blokland A (2010) The validity of scopolamine as a pharmacological model for cognitive impairment: a review of animal behavioral studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 34(8): 1307-1350.

Knott V, Smith D, Salle SDL et al. (2014) CDP-choline: Effects of the procholine supplement on sensory gating and executive function in healthy volunteers stratified for low, medium and high P50 suppression. *Journal of Psychopharmacology. Behavioural Brain Research*. 313; 214-218.

Koda K, Ago Y, Kawasaki T et al. (2008) Galantamine and donepezil differently affect isolation rearing-induced deficits of prepulse inhibition in mice. *Psychopharmacology*. 196: 293-301.

Koda K, Ago Y, Yano K et al. (2011) Involvement of decreased muscarinic receptor function in prepulse inhibition deficits in mice reared in social isolation. *Br J Pharmacol*. 162(3): 763-772.

Kontis D, Theochari E, Fryssira H et al. (2013) COMT and MTHFR polymorphisms interaction on cognition in schizophrenia: an exploratory study. *Neurosci Lett.* 537:17-22.

Koola MM, Buchanan RW, Pillai A et al. (2014) Potential role of the combination of galantamine and memantine to improve cognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research.* 157: 84–89.

Kucinski A, Syposs C, Wersinger S et al. (2012) $\alpha 7$ neuronal nicotinic receptor agonist (TC-7020) reverses increased striatal dopamine release during acoustic PPI testing in a transgenic mouse model of schizophrenia. *Schizophr Res.* 136(1-3): 82-87.

Kumar A, Yadav M, Parle M et al. (2017) Potential drug targets and treatment of schizophrenia. *Inflammopharmacology.* 25(3): 277-292.

Kumari V, Postma P (2005) Nicotine use in schizophrenia: the self medication hypotheses. *Neurosci Biobehav Rev.* 29: 1021-1034.

Laruelle M, Kegeles LS, Abi-Dargham A (2003) Glutamate, dopamine, and schizophrenia: from pathophysiology to treatment. *Ann N Y Acad Sci.*1003:138-58. *Arch Gen Psychiatry.* 59(12): 1085-1096.

Lee SW, Lee JG, Lee BJ et al. (2007) A 12-week, double-blind, placebo-controlled trial of galantamine adjunctive treatment to conventional antipsychotics for the cognitive impairments in chronic schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol.* 22(2): 63-68.

Leonard S, Gault J, Hopkins J (2002) Association of promoter variants in the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor subunit gene with an inhibitory deficit found in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 59(12): 1085-1096.

Levin ED, Wilson W, Rose JE et al. (1996) Nicotine-haloperidol interactions and cognitive performance in schizophrenics. *Neuropsychopharmacology.* 6(15): 429-436.

Lewis AS, Picciotto MR (2013) High-affinity nicotinic acetylcholine receptor expression and trafficking abnormalities in psychiatric illness. *Psychopharmacology (Berl).* 229: 477-485.

Lieberman JA, Dunbar G, Segreti AC et al. (2013) A randomized exploratory trial of an alpha-7 nicotinic receptor agonist (TC-5619) for cognitive enhancement in schizophrenia. *Neuro- psychopharmacology.* 38: 968-975.

Light GA, Swerdlow NR, Braff DL (2007) Preattentive sensory processing as indexed by the MMN and P3a brain responses is associated with cognitive and psychosocial functioning in healthy adults. *J Cogn Neurosci.* 9(10): 1624-1632.

Lin B, Zhu X, Wuerthner S et al. (1998) Separation of enantiomers of drugs by capillary electrophoresis Part 8. beta-Cyclodextrin as chiral solvating agent. *Talanta*. 46(4): 743-749.

Lindenmayer JP (1995) New pharmacotherapeutic modalities for negative symptoms in psychosis. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 388: 9-15.

Lindenmayer JP, Khan A (2011) Galantamine augmentation of long-acting injectable risperidone for cognitive impairments in chronic schizophrenia. *Schizophr Res*. 125(2-3): 267-277.

Lodge DJ, Grace AA (2006) The hippocampus modulates dopamine neuron responsivity by regulating the intensity of phasic neuron activation. *Neuropsychopharmacology*. 31: 1356-1361.

Lopez-Coviella I, Agut J, Savcı V et al. (1995) Evidence that 5'-cytidinediphosphocholine can affect brain phospholipid composition by increasing choline and cytidine plasma levels. *J. Neurochem*. 65: 889-894.

Luby ED, Cohen BD, Rosenbaum G et al. (1959) Study of a new schizophrenomimetic drug; sernyl. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. 81: 363-369.

Ludewig K, Ludewig S, Seitz A et al. (2003) . The acoustic startle reflex and its modulation: effects of age and gender in humans .*Biol Psychol*. 63(3): 311-323.

Mach M, Grubbs R, Price W et al. (2004) Behavioral changes after acetylcholinesterase inhibition with physostigmine in mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 79(3): 533-540.

Madras BK (2013) History of the discovery of the antipsychotic dopamine D2 receptor: a basis for the dopamine hypothesis of schizophrenia. *J Hist Neurosci*. 22(1): 62-78.

Mansbach RS, Geyer MA (1989) Effects of phencyclidine and phencyclidine biologs on sensorimotor gating in the rat. *Neuropsychopharmacology*. 2: 299-308.

Mansbach RS, Geyer MA (1991) Parametric determinants in pre-stimulus modification of acoustic startle: interaction with ketamine. *Psychopharmacology (Berl)*. 105: 162-168.

Marazziti D, Baroni S, Picchetti M et al. (2011) Mitochondrial alterations and neuropsychiatric disorders. *Curr Med Chem*. 18(30): 4715-4721.

McKetin R, Lubman DI, Baker AL at al. (2013) Dose-related psychotic symptoms in chronic methamphetamine users: evidence from a prospective longitudinal study. *JAMA Psychiatry*. 70(3): 319-324.

Ming L, Wei HE, Jing C (2011) Time course of prepulse inhibition disruption

induced by dopamine agonists and NMDA antagonists: Effects of drug administration regimen. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 99: 509-518.

Monji A, Kato T, Kanba S et al. (2009) Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 63(3): 257-265.

Nakazawa K, Zsiros V, Jiang Z et al. (2012) GABAergic interneuron origin of schizophrenia pathophysiology. *Neuropharmacology*. 62: 1574-1583.

Ng RM, Pearson V, Lam M et al. (2008) What does recovery from schizophrenia mean? Perceptions of long-term patients. *Int J Soc Psychiatry*. 54(2): 118-130.

Nikiforuk A, Potasiewicz A, Kos T et al. (2007) The combination of memantine and galantamine improves cognition in rats: The synergistic role of the alpha-7 nicotinic acetylcholine and NMDA receptors. *Neuropharmacology*. 52: 542-551.

Oral S ve Göktalay G (2012) Şizofreni Hastalığının Biyolojik Belirteçlerinden Olan Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon Testine (ÖUAI) Göre Gruplandırılmış Sıçanların Dizosilpin (MK-801)'e Verdikleri Yanıt Farklılıkları; Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2(1): 5-10.

Oral S (2013) Bazal ön uyarıcı aracılı inhibisyon değerlerine göre sıralanmış sıçanlardaki farmakolojik yanıt farklılıkları. Uzmanlık Tezi. Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji ABD, Bursa.

Parle M, Sharma K (2013) Biomarker and causative factor of schizophrenia. *Int Res J Pharm*. 4: 78-85.

Parwani A, Duncan EJ, Bartlett E et al. (2000) Impaired prepulse inhibition of acoustic startle in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 47(7): 662-669.

Perry W, Minassian A, Feitel D et al. (2001) Sensorimotor gating deficits in bipolar disorder patients with acute psychotic mania. *Biol Psychiatry*. 50: 418-424.

Petersen RC (1979) Scopolamine state-dependent memory processes in man. *Psychopharmacology*. 64: 309-314.

Piletz JE, Chikkala DN, Ernsberger P (1995) Comparison of the properties of agmatine and endogenous clonidine-displacing substance at imidazoline and alpha-2 adrenergic receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 272(2): 581-587.

Powchik P, Davidson M, Haroutunian V et al. (1998) Postmortem studies in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 24(3): 325-341.

Powell SB, Weber M, Geyer MA (2012) Genetic models of sensorimotor gating: relevance to neuropsychiatric disorders. *Curr Top Behav Neurosci*. 12: 251-318.

Prabakaran S, Swatton JE, Ryan MM et al. (2004) Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: evidence for compromised brain metabolism and oxidative stress. *Mol Psychiatry*. 9(7): 684-697.

Preskorn SH, Gawryl M, Dgetluck N et al. (2014) Normalizing effects of EVP-6124, an α -7 nicotinic partial agonist, on event-related potentials and cognition: a proof of concept, randomized trial in patients with schizophrenia. *J Psychiatr Pract*. 20(1): 12-24.

Raedler TJ, Bymaster FP, Tandon R et al. (2007) Towards a muscarinic hypothesis of schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 12: 232-246.

Raedler TJ, Knable MB, Jones DW et al. (2003) In vivo determination of muscarinic acetylcholine receptor availability in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 160: 118-127.

Rajasekaran A, Venkatasubramanian G, Berk M et al. (2015) Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: pathways, mechanisms and implications. *Neurosci Biobehav Rev*. 48: 10-21.

Ribeiz SR, Bassitt DP, Arrais JA et al. (2010) Cholinesterase inhibitors as adjunctive therapy in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: a review and meta-analysis of the literature. *CNS Drugs*. 24(4): 303-317.

Riecher-Rössler A, Hafner H (2000) Gender aspects in schizophrenia: bridging the border between social and biological psychiatry. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 407: 58-62.

Ripoll N, Bronnec M, Bourin M (2004) Nicotinic receptors and schizophrenia. *Curr Med Res Opin*. 20(7): 1057-1074.

Rosse RB, Deutsch SI (2002) Adjuvant galantamine administration improves negative symptoms in a patient with treatment-refractory schizophrenia. *Clin Neuropharmacol*. 25(5): 272-275.

Rubesa G, Gudelj L, Kubinska N (2011) Etiology of schizophrenia and therapeutic options. *Psychiatr Danub*. 23: 308-315.

RxMediaPharma (2017) Zirve Bilişim Teknolojileri. İstanbul.

Samochocki M, Hoffle A, Fehrenbacher A et al. (2003) Galantamine is an allosterically potentiating ligand of neuronal nicotinic but not of muscarinic acetylcholine receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 305(3): 1024-1036.

Savcı V, Goktalay G, Cansev M (2003) Intravenously injected CDP-choline increases blood pressure and reverses hypotension in haemorrhagic shock: effect is mediated by central cholinergic activation. *Eur J Pharmacol*. 468(2): 129-139.

Savcı V, Cavun S, Goktalay G et al. (2002) Cardiovascular effects of intracerebroventricularly injected CDP-choline in normotensive and hypotensive

animals: the involvement of cholinergic system. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 365(5): 388- 398.

Scarr E, Dean B (2008) Muscarinic receptors: do they have a role in the pathology and treatment of schizophrenia? *J Neurochem.* 107(5): 1188-1195.

Schilstrom B, Ivanov VB, Wiker C et al. (2007) Galantamine enhances dopaminergic neurotransmission in vivo via allosteric potentiation of nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropsychopharmacology.* 32(1): 43–53.

Schmidt CJ, Chapin DS (2008) Preclinical characterization of selective phosphodiesterase 10A inhibitors: a new therapeutic approach to the treatment of schizophrenia. *J Pharmacol Exp Ther.* 325(2): 681-690.

Schubert MH, Young KA, Hicks PB (2006) Galantamine improves cognition in schizophrenic patients stabilized on risperidone. *Biol. Psychiatry.* 60 (6): 530-533.

Shannon HE, Rasmussen K, Bymaster FP et al. (2000) Xanomeline, an M₁/M₄ preferring muscarinic cholinergic receptor agonist, produces antipsychotic-like activity in rats and mice *Schizophrenia Research.*42(3): 249-259.

Sienkiewicz-Jarosz H, Maciejak P, Krzascik P et al. (2003) The effects of central administration of physostigmine in two models of anxiety. *Pharmacology Biochemistry and Behavior.*75(2): 491-496.

Sigma Plot versiyon 11. Systat Software, Inc.

Singer P, Yee BK (2012) Reversal of scopolamine-induced disruption of prepulse inhibition by clozapine in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 101(1): 107-114.

Siuciak JA, Chapin DS, Harms JF et al. (2006) Inhibition of the striatum-enriched phosphodiesterase PDE10A: a novel approach to the treatment of psychosis. *Neuropharmacology.* 51(2): 386-396.

Stahl SM (2012) Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi Nörobilimsel ve Pratik Uygulamalar. Editör: Kayır H, Psikoz ve Şizofreni, 3. Baskı, İstanbul Tıp Kitabevi İstanbul. s: 250-260.

Stahl SM (2012) Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi Nörobilimsel ve Pratik Uygulamalar. Editör: Kayır H, Psikoz ve Şizofreni, 3. Baskı, İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul. s: 262.

Suemaru K, Yasuda K, Umeda K et al. (2004) Nicotine blocks apomorphine-induced disruption of prepulse inhibition of the acoustic startle in rats: possible involvement of central nicotinic alpha7 receptors. *Br J Pharmacol.*142(5): 843-850.

Swerdlow NR, Paulsen J, Braff DL et al. (1995) Impaired prepulse inhibition of acoustic and tactile startle response in patients with Huntington's disease. *Neuro*

Neurosurg Psychiatry. 58: 192-200.

Swerdlow NR, Stephany N, Wasserman LC et al. (2003) Amphetamine effects on prepulse inhibition across- species: replication and parametric extension. *Neuropsychopharmacology*. 28(4): 640-650.

Swerdlow NR, Weber M, Qu Y et al. (2008) Realistic expectations of prepulse inhibition in translational models for schizophrenia research. *Psychopharmacology (Berl)*. 199(3): 331-388.

Swerdlow NR, Lelham SA, Owens ANS et al. (2009) Pramipexole effects on startle gating in rats and normal men. *Psychopharmacology (Berl)*. 204(1): 165-175.

Swerdlow NR, Terry D, Blumenthal TD et al. (2009) Effects of prepulse intensity, duration, and bandwidth on perceived intensity of startling acoustic stimuli. *Psychopharmacology*. 205: 689-698.

Sydserrf S, Sutton EJ, Song D et al. (2009) Selective alpha7 nicotinic receptor activation by AZD0328 enhances cortical dopamine release and improves learning and attentional processes. *Biochem Pharmacol*. 78(7): 880-888.

Talledo JA, Owens ANS, Schortinghuis T et al. (2006) Amphetamine effects on startle gating in normal women and female rats. *Biol Psychiatry*. 60: 597-603.

Thomsen M, Wess J, Fulton BS et al. (2010) Modulation of prepulse inhibition through both M(1) and M (4) muscarinic receptors in mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 208(3): 401-416.

Timmermann DB, Gronlien JH, Kohlhaas KL et al. (2007) An allosteric modulator of the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor possessing cognition-enhancing properties in vivo. *J Pharmacol Exp Ther*. 323: 294-307.

Tsai G and Coyle JT (2002) Glutamatergic mechanisms in schizophrenia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 42: 165-179.

Ukai M, Okuda A, Mamiya T (2004) Effects of anticholinergic drugs selective for muscarinic receptor subtypes on prepulse inhibition in mice. *Eur J Pharmacol*. 492(2-3): 183-187.

Uslu G (2013) Şizofreni hastalığının biyolojik belirteçlerinden biri olan bozulmuş ön uyaran aracılı inhibisyon (ÖUAİ) testi üzerine CDP- kolin'in etkisi. Yüksek Lisans Tezi. Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji ABD. Bursa.

Uzday IT (2005) Şizofreni araştırmalarında kullanılan deneysel hayvan modelleri Şizofreni-I, ME Ceylan, M Çetin (Eds), III. Baskı, İstanbul, Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri A.Ş. s. 147-167.

Uzday IT, Kayır H, Goktalay G et al. (2008) Agmatine induces schizophrenia like-

symptom in Wistar rats. *European Neuropsychopharmacol.* 18 (4): 399.

Van Der Linden D, Massar SAA, Schellekens AFA et al. (2006) Disrupted sensorimotor gating due to mental fatigue: Preliminary evidence. *International Journal of Psychophysiology.* 62(1): 168-174.

Vollenweider FX, Barro M, Csomor PA et al. (2006) Clozapine enhances prepulse inhibition in healthy humans with low but not with high prepulse inhibition levels. *Biol Psychiatry.* 60(6): 597-603.

Wadenberg MG, Manetti D, Romanelli MN et al. (2017) Significance of the nicotinic $\alpha 7$ receptor in cognition and antipsychotic-like behavior in the rat. *Behav Brain Res.* 30(333): 129-134.

Wang ET, Moyzis RK (2007) Genetic evidence for ongoing balanced selection at human DNA repair genes ERCC8, FANCC, and RAD51C. *Mutat Res.* 616: 165-174.

Weinberger DR (1987) Implications of the normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 44: 660-669.

Wiker C, Schilström B, Sandback C et al. (2008) Adjunctive galantamine, but not donepezil, enhances the antipsychotic-like effect of raclopride in rats. *Int J Neuropsychopharmacol.* 11(6): 845-850.

Williams DK, Wang J, Papke RL (2011) Investigation of the molecular mechanism of the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor positive allosteric modulator PNU-120596 provides evidence for two distinct desensitized states. *Mol Pharmacol.* 80(6): 1013-1032.

Yang CR, Chen L (2005) Targeting prefrontal cortical dopamine D1 and N-methyl-D-aspartate receptor interactions in schizophrenia treatment. *Neuroscientist.* 11(5): 452-470.

Yang YK, Nelson L, Kamaraju L et al. (2002) Nicotine decreases bradykinesia-rigidity in haloperidol-treated patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 27: 684-686.

Yeomans JS (1995) Role of tegmental cholinergic neurons in dopaminergic activation, antimuscarinic psychosis and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 12(1): 163-169.

7. SİMGELER ve KISALTMALAR

- $\alpha 7, \alpha 7 \beta 4$ agonistleri:** Nikotirik reseptör tipleri
AcCoA: asetil koenzim A
ACh: asetilkolin
AChEİ: Asetilkolinesteraz inhibitörü
BuChE: butirikolinesteraz
CAT: Kolin asetil transferaz enzimi
CDP-kolin: sitidin 5'-difoskokolin
COMT: Katekol-O-metiltransferaz
D₁, D₂ : dopamin reseptör alt tipleri
dB: desibel
GABA: Gamma aminobutirik asit
GMÖT: Groton Maze Öğrenme Testi
HADYEK: Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
HVLTR: Hopkins Kelime Öğrenme ve Hafıza testi
i.p.:intra peritoneal
KKYT: Koşullu Kaçınma Yanıtı Testi
M₁, M₂, M₃, M₄, M₅ agonistleri: Muskarinik reseptör tipleri
MATRICS: Şizofrenide Bilişsel Semptomları Ölçme ve Tedavi Araştırmaları Birliği (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia)
MK-801: Dizosilpin
MLA: Metilistikakonitin
nAChR: nikotirik asetilkolin reseptörü
NMDA: N-metil-D-aspartat
NOS: Nitrous oxide
ÖUAİ: Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon
PAM: Pozitif allosterik modülatörü
PCP: fensiklidin
SSS: Santral Sinir Sistemi
VACHT: ACh veziküler taşıyıcı

8. EKLER

EK-1

T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
Görükle Yerleşkesi, 16059 Nilüfer/ BURSA-TÜRKİYE

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	<i>Asetilkolinesteraz İnhibitörlerinin Bazal ve Skolpolamin ile Bozulmuş Ön Uyararı Aracılı İnhibisyon (ÖUAI) Değerleri Üzerine Etkileri</i>
	ARAŞTIRMA YÜRÜTÜCÜSÜ KURUMU	Doç. Dr. Gökhan GÖKTALAY UÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ KURUMU	Doç. Dr. Gökhan GÖKTALAY UÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD
	YARDIMCI ARAŞTIRICILAR	Berfu MENGİN
	ARAŞTIRMANIN SÜRESİ	Nisan 2014 – Nisan 2015
	KULLANILACAK HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI	140 Adet Erkek Sıçan
	DESTEKLEYİCİ KURULUŞ	-

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi
		ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU

KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2014 - 03 / 03	Tarih : 04.02.2014
	<p>Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak görüşüldü ve ilgili belgeler incelendi. Projenin etik açıdan uygun olduğuna, çalışmanın aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve sorumlu araştırmacıya iletilmesine oy birliği/oy çokluğu ile karar verildi.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması, 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacılarda değişiklik olduğunda kurulumuzdan onay alınması, 3) Deney hayvanları üzerinde yapılacak girişimin başlangıç ve bitiş tarihinin bildirilmesi, 4) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması, 5) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi. 	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

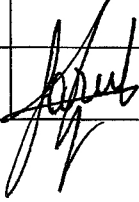
ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	İlişki (*)	İmza		Düşünceler
				Kabul	Ret	
Prof. Dr. Kasım ÖZLÜK Başkan	Tıp- Fizyoloji	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Levent BÜYÜKUYSAL Başkan Yardımcısı	Tıp- Farmakoloji	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. M. Müfit KAHRAMAN Üye	Vet- Patoloji	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Aydın İPEK Üye	Ziraat- Zootekni	Ziraat Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Nevzat KAHVECİ Üye	Tıp- Fizyoloji	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Doç. Dr. Elif ATICI Üye	Tıp -Deontoloji	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Doç. Dr. Sibel TAŞ Üye	Fen Edebiyat - Biyoloji	Fen Edebiyat Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Doç. Dr. Serdal DİKMEN Üye	Vet- Zootekni	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Yrd. Doç. Dr. Bülent EDİZ Üye	Tıp - Biyoistatistik	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
İbrahim YAŞAR Üye	Sivil Toplum Kuruluş Üyesi	Avukat	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			

* Araştırma ile ilişkisi

T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
Görükle Yerleşkesi, 16059 Nilüfer/ BURSA-TÜRKİYE

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

Taner GÜLER Üye	Sivil Toplum Kuruluş Üyesi	Ziraat Yüksek Mühendisi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Faruk KÜÇÜKYILDIZ Üye	Veteriner Hekim	UÜ-DEHYUAM	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			

* Araştırma ile İlişkisi

9. TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince desteğini, bilgisini ve tecrübelerini benimle paylaşan, tezimle ilgili kafamdaki tüm soru işaretlerini gidermek için sorduğum soruları sonsuz sabır ve hoşgörüsüyle yanıtlayan çok değerli tez danışmanım Prof. Dr. Gökhan GÖKTALAY'a, eğitimim boyunca engin tecrübeleri ve bilgileriyle gelişmeye katkıda bulunan başta bölüm başkanımız Prof.Dr. Sinan ÇAVUN olmak üzere herbiri çok değerli Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof.Dr. R. Levent BÜYÜKUYSAL, Prof.Dr.Vahide SAVCI, Prof.Dr. Mine Sibel GÜRÜN, Prof.Dr. Mehmet CANSEV, Doç.Dr. Sertaç YILMAZ'a ve değerli katkıları için Kimyager Sami AYDIN'a, engin bilgisini benimle paylaşan Dr. Zülfiye GÜL'e, sevgili bölüm sekreterimiz Özlem KAYGISIZ'a, yardımlarını gördüğüm anabilim dalının tüm araştırma görevlileri, doktora ve yüksek lisans öğrencilerine ve çalışanlarına, eğitimim sürecinde bana destek olan değerli eşim Kemal Semir MERGEN'e, sevgili kızlarım Ece Su ve Nil Su'ya, sevgili annem Semra KARAKUZU, babam Sinan KARAKUZU ve kardeşim Mehmet Görkem KARAKUZU'ya yürekten teşekkürlerimi sunuyorum.

10. ÖZGEÇMİŞ

8 Ekim 1974 tarihinde İstanbul'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi babamın görevi dolayısıyla Ankara çevre ilçelerinde, lise öğrenimimi Bursa'da Bursa Kız Lisesi'nde tamamladım.

1991 Yılında İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde başladığım lisans eğitimimi 1995 yılında iyi dereceyle bitirdim. Üniversite eğitimim sonrası ilaç sanayiinde üç yıl Steril Solüsyon Üretim Departmanında üretim şefi olarak görev yaptım. İstanbul'da sekiz yıl Maltepe Şifa Eczanesi/İstanbul sahibi ve eczacısı olarak çalıştım. 2006 Yılından beri Berfu Eczanesi/Bursa sahibi ve eczacısıyım.

2013 Yılından bu yana Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans öğrenimi görmekteyim. Evliyim, iki kızım var.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TEZ ÇOĞALTMA VE ELEKTRONİK YAYIMLAMA İZİN FORMU

Yazar Adı Soyadı	Berfu Mergen
Tez Adı	ASETİLKOLİNESTERAZ İNHİBİTÖRLERİNİN BAZAL VE SKOPOLAMİN İLE BOZULMUŞ ÖN UYARAN ARACILI İNHİBİSYON (ÖUAI) DEĞERLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ
Enstitü	Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Tıbbi Farmakoloji
Bilim Dalı	Tıbbi Farmakoloji
Tez Türü	Yüksek Lisans
Tez Danışman(lar)ı	Prof. Dr. Gökhan Göktalay
Çoğaltma (Fotokopi Çekim) İzni	<input checked="" type="checkbox"/> Tezimden fotokopi çekilmesine izin veriyorum <input type="checkbox"/> Tezimin sadece içindekiler, özet, kaynakça ve içeriğinin % 10 bölümünün fotokopi çekilmesine izin veriyorum <input type="checkbox"/> Tezimden fotokopi çekilmesine izin vermiyorum
Yayımlama İzni	<input checked="" type="checkbox"/> Tezimin elektronik ortamda yayımlanmasına izin veriyorum <input type="checkbox"/> Tezimin elektronik ortamda yayımlanmasının ertelenmesini istiyorum 1 yıl <input type="checkbox"/> 2 yıl <input type="checkbox"/> 3 yıl <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Tezimin elektronik ortamda yayımlanmasına izin vermiyorum

Hazırlamış olduğum tezimin yukarıda belirttiğim hususlar dikkate alınarak, fikri mülkiyet haklarım saklı kalmak üzere Bursa Uludağ Üniversitesi Kütüphane ve Dokümantasyon Daire Başkanlığı tarafından hizmete sunulmasına izin verdiğimi beyan ederim.

Tarih:28/08/2018

İmza: