

← Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak  
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya  
(sol yandaki gibi) olacak .

← Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;  
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

**T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**( YÜKSEK LİSANS TEZİ )**

**OKSOTREMORİNİN ZORUNLU YÜZME TESTİNDE  
ÖĞRENME VE BELLEĞE VE AÇLIK SONRASI  
SKOPOLAMİN VE YEM ALIMI İLE OLUŞAN  
KONVÜLSİYONLARA ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**BERNA MİDİLLİ**

**DANIŞMAN  
PROF. DR. NURHAN ENGİNAR**

**TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI  
TIBBİ FARMAKOLOJİ VE KLİNİK FARMAKOLOJİ  
PROGRAMI**

**İSTANBUL-2019**

## TEZ ONAYI

Istanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Programında Yüksek Lisans öğrencisi Berna MİDİLLİ tarafından Prof. Dr. Nurhan ENGİNAR'ın danışmanlığında hazırlanan "Oksotremorinin zorunlu yılmaz testinde öğrenme ve belleğe ve açlık sonrası skopolamin ve yem alımı ile oluşan konvülsiyonlara etkilerinin araştırılması" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 20/08/2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Başkanı**

Prof. Dr. Ali Yağız ÜRESİN  
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi  
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

**Jüri Danışman**

Prof. Dr. Nurhan ENGİNAR  
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi  
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

**Jüri**

Prof. Dr. Aydın BARLAS  
Altınbaş Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

**Jüri**

Prof. Dr. Ayşe Pınar YAMANTÜRK ÇELİK  
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi  
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

**Jüri**

Prof. Dr. Filiz ONAT  
Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

**BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

BERNA MİDİLLİ



## İTHAF

*Bu tez çalışmamı anneme ve babama ithaf ediyorum.*

## TEŞEKKÜR

*Tezimin konusunu belirlerken, deneyler sırasında, yazım aşamasında yanımda olan desteğini hiç esirgemeyen sevgili hocam Prof. Dr. Nurhan Enginar'a, Prof. Dr. Asiye Nurten'e (İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Fizyoloji Anabilim Dalı), Dr. Başak Gürtekin'e (İstanbul Tıp Fakóltesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı), Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ali Yağız Üresin ve Prof. Dr. Pınar Yamantürk Çelik'e ve anabilim dalı çalışanlarına ve annem Sabriye Midilli, babam Kemal Midilli, kardeşim Belma Midilli, amcam Prof. Dr. Kenan Midilli, Dr. Mevlüt Kaya'ya teşekkür ederim.*

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 27204

## İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI .....	2
BEYAN.....	3
İTHAF.....	4
TEŞEKKÜR.....	5
İÇİNDEKİLER .....	6
TABLolar LİSTESİ.....	8
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	9
ÖZET .....	10
ABSTRACT.....	11
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	12
2. GENEL BİLGİLER .....	14
2.1. Öğrenme ve Bellek .....	14
2.1.1. Öğrenme ve Belleğin Nöroanatomi ve Nörobiyolojisi.....	16
2.1.2. Kolinerjik Sistem ve Öğrenme ve Bellek İşlevindeki Rolü.....	17
2.2. Deney Hayvanlarında Öğrenme ve Bellek Ölçümünde Kullanılan Testler.....	18
2.2.1. Yeni Nesne Tanıma Testi.....	19
2.3. Beslenme ve Açlık .....	21
2.3.1. Beslenmenin Düzenlenmesi .....	21
2.4. Deney Hayvanlarında Konvülsiyon Oluşturma Yöntemleri.....	23
2.5. Antidepresan Etkinlik Tarama Testleri .....	24
2.5.1. Zorunlu Yüzme Testi .....	25
2.6. Oksotremorin .....	26
2.7. Skopolamin .....	26
2.8. Amitriptilin .....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Deney Hayvanları .....	28
3.2. Droglar ve Uygulamalar .....	28
3.3. Zorunlu Yüzme Testi .....	28
3.4. Yeni Nesne Tanıma Testi.....	29
3.5. DeneYlerin Yürütülmesi.....	29

3.5.1. Deney 1. Oksotremorinin sıçanlarda öğrenme ve belleğe etkisinin araştırılması .....	29
3.5.1.1. Deney 1a. Oksotremorinin test öncesi verilmesinin yeni nesne tanıma testinde ayırım indeksine ve alıştırma öncesi verilmesinin zorunlu yüzme testinde hareketsizlik süresine etkisinin değerlendirilmesi .....	30
3.5.1.2. Deney 1b. Oksotremorinin test öncesi tek başına veya amitriptilin ile birlikte verilmesinin zorunlu yüzme testinde hareketsizlik süresine etkisinin değerlendirilmesi.....	30
3.5.2. Deney 2. Oksotremorinin 24 saat aç bırakılan farelerde skopolamin ve yem ile oluşan konvülsiyonlara etkisinin araştırılması .....	30
3.5.2.1. Deney 2a. Açlık sırasında oksotremorin uygulanmasının konvülsiyon oluşumuna etkisinin değerlendirilmesi .....	30
3.5.2.2. Deney 2b. Açlık sonrası skopolaminden önce oksotremorin uygulanmasının konvülsiyon oluşumuna etkisinin değerlendirilmesi.....	31
3.6. İstatistiksel Değerlendirme .....	32
4. BULGULAR.....	33
4.1. Deney1. Oksotremorinin öğrenme ve belleğe etkisi.....	33
4.1.1. Deney 1a. Oksotremorinin test öncesi verilmesinin yeni nesne tanıma testinde ayırım indeksine ve alıştırma öncesi verilmesinin zorunlu yüzme testinde hareketsizlik süresine etkisi .....	33
4.1.2. Deney 1b. Oksotremorinin test öncesi tek başına veya amitriptilin ile birlikte verilmesinin zorunlu yüzme testinde hareketsizlik süresine etkisi .....	36
4.2. Deney 2. Oksotremorinin 24 saat aç bırakılan farelerde skopolamin ve yem ile oluşan konvülsiyonlara etkisi.....	37
4.2.1. Deney 2a. Açlık sırasında oksotremorin uygulanmasının konvülsiyon oluşumuna etkisi .....	37
4.2.2. Deney 2b. Açlık sonrası skopolaminden önce oksotremorin uygulanmasının konvülsiyon oluşumuna etkisi.....	38
5. TARTIŞMA .....	40
5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları .....	46
5.2. Sonuç.....	47
KAYNAKLAR .....	48
ETİK KURUL KARARI .....	65
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	66
ÖZGEÇMİŞ .....	67



## TABLULAR LİSTESİ

Tablo 4-1: Deneş 2a'da açlık sırasında oksotremorin uygulanmasının farelerde skopolamin ve yem verilmesi ile konvülsiyon oluşumuna etkisi .....	37
Tablo 4-2: Deneş 2a'da kontrol, skopolamin, oksotremorin gruplarında konvülsiyon evrelerini gösteren hayvan sayısı .....	38
Tablo 4-3: Deneş 2b'de açlık sonrası skopolaminden önce oksotremorin uygulanması ve konvülsiyon oluşumu .....	39
Tablo 4-4: Deneş 2b'de skopolamin ve oksotremorin gruplarında konvülsiyon evrelerini gösteren hayvan sayısı .....	39

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1 : Bellek oluşum (kazanım/pekiştirme) ve hatırlama aşamaları-Quillfeldt (2006)'dan.....	14
Şekil 2-2: Belleğin sınıflandırılması ve deney hayvanlarında ölçüm yöntemleri-Quillfeldt (2006)'dan .....	15
Şekil 2-3: Sıçanın eğitim döneminde iki eş nesneye (solda) ve test döneminde iki farklı (aşına ve yeni) nesneye (sağda) ilgisi. ....	20
Şekil 4-1: Deney 1a'da yeni nesne tanıma testinde sıçanlarda test öncesi oksotremorin uygulanmasının ayırım indeksine etkisi.....	33
Şekil 4-2: Deney 1a'da sıçanlarda test öncesi oksotremorin uygulanmasının lokomotor aktiviteye etkisi. ....	34
Şekil 4-3: Deney 1a'da zorunlu yüzme testinde sıçanlarda alıştırma öncesi oksotremorin uygulanmasının hareketsizlik süresine etkisi.....	35
Şekil 4-4: Deney 1b'de zorunlu yüzme testinde sıçanlarda test öncesi oksotremorin, amitriptilin veya oksotremorin ile birlikte amitriptilin uygulanmasının hareketsizlik süresine etkisi.....	36

## ÖZET

Midilli B. Oksotremorinin zorunlu yüzme testinde öğrenme ve belleğe ve açlık sonrası skopolamin ve yem alımı ile oluşan konvülsiyonlara etkilerinin araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2019.

Kolinerjiklerin depresan, antikolinerjiklerin antidepresan etki gösterdiği zorunlu yüzme testinde, artmış hareketsizliğin davranışsal umutsuzluğu veya depresyonu yansıttığı kabul edilir. Hareketsiz kalmanın stresli durumlara uyum yanıtı veya öğrenme göstergesi olabileceği de öne sürülmüştür. Açlık sonrası antimuskarinik uygulanması ve ardından yem verilmesi fare ve sıçanlarda konvülsiyonlara neden olmaktadır. Açlıkta beyin bölgelerinde  $M_1$  ve  $M_2$  muskarinik reseptör ekspresyonunda artış olduğu gösterilmiştir. Bir muskarinik agonist olan oksotremorinin, öğrenme ve belleği güçlendirici etkisi ile zorunlu yüzme testinde hareketsizliği artırabileceği ve kolinerjik etkisi ile konvülsiyonları önleyebileceği ileri sürülebilir. Bu çalışmada, sıçanlara yeni nesne tanıma testinde test ve zorunlu yüzme testinde alışma öncesi oksotremorin (0,05, 0,1 mg/kg) verilerek ayırım indeksi ve hareketsizlik süresi ölçüldü. Zorunlu yüzme testinde test öncesi tek başına veya antidepresan amitriptilin ile birlikte oksotremorin (0,1 mg/kg) verilerek hareketsizlik süresi saptandı. Farelere 24 saat açlık sırasında 2 kez oksotremorin (0,1 mg/kg) veya açlık sonrasında 1 kez oksotremorin (0,05, 0,1 mg/kg) ardından skopolamin ve yem verildi. Yeni nesne tanıma testinde oksotremorinin bellek üzerine güçlendirici etkisi ortaya çıkmadı. Zorunlu yüzme testinde ise hareketsizliği artırması öğrenmeyi güçlendirici etkisine delil oluşturdu. Oksotremorin aynı testte test öncesi verildiğinde tek başına bir etki oluşturmadı ancak amitriptilinin hareketsizliği azaltan etkisini önleyerek antidepresan-benzeri veya bellek bozukluğunu yansıtan etkide antikolinerjik sistemin katkısına ilişkin görüşleri destekledi. Açlık sırasında oksotremorin verilmesi konvülsiyon oluşumunu önlemezken, açlık sonrası oksotremorin konvülsiyon sıklığını azalttı. Zorunlu yüzme testinde hareketsizlik süresi ile öğrenme ve bellek oluşumu arasındaki ilişkiyi ve aç hayvanlarda antimuskarinik ve yem verilmesi ile oluşan konvülsiyonlarda muskarinik reseptörlerin rolünü gösteren bu bulgular ile daha ileri çalışmalara yeni veri sağlandı.

Anahtar Kelimeler: oksotremorin, konvülsiyon, zorunlu yüzme testi, açlık, bellek

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 27204

## ABSTRACT

Midilli B. Investigation of the effects of oxotremorine on learning and memory in the forced swimming test and on convulsions induced by scopolamine and food intake after fasting. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Medical Pharmacology. Thesis of Master. İstanbul. 2019.

Increased immobility has been considered to reflect behavioral depression in the forced swimming test in which cholinergics display depressant and anticholinergics exhibit antidepressant effects. It has been also suggested that immobility can be a coping strategy to stressful situations or an indicator of learning. Antimuscarinic administration and subsequent food supply after fasting cause convulsions in mice and rats. It has been shown that M<sub>1</sub> and M<sub>2</sub> muscarinic receptor expression is increased in the brain regions during fasting. Oxotremorine, a muscarinic agonist, can increase immobility in the forced swimming test with its learning and memory enhancing effect and prevent convulsions with its cholinergic activity. In the present study, discrimination index and immobility time were measured in rats given oxotremorine (0.05, 1 mg/kg) before the test session in the novel object recognition test and before the pretest session in the forced swimming test. Immobility time was determined in the forced swimming test in animals given oxotremorine (0.1 mg/kg) alone or with amitriptyline before the test session. Mice fasted for 24 h were administered with oxotremorine twice (0.1 mg/kg) during fasting or once (0.05, 0.1 mg/kg) after fasting and were treated with scopolamine and given food. The memory enhancing effect of oxotremorine was not demonstrated in the novel object recognition test. However, increased immobility in the forced swimming test produced evidence for its learning enhancing effect. Oxotremorine did not cause an effect in the same test when given alone, but prevented the immobility decreasing effect of amitriptyline and supported the suggestion that anticholinergic system contributes to the antidepressant-like or memory impairment effect. Oxotremorine administration during fasting did not prevent the development of convulsions, whereas oxotremorine after fasting decreased the frequency of convulsions. Present findings showing the relationship between immobility duration and learning and memory formation in the forced swimming test, and the role of muscarinic receptors in convulsions induced by antimuscarinic administration and food intake in fasted animals provided novel data for further studies.

**Key Words:** oxotremorine, convulsion, forced swimming test, fasting, memory

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 27204

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Muskarinik reseptör agonisti oksotremorin tremor ve rijidite yapıcı etkisi ile deneysel Parkinson modeli oluşturmak için kullanılır (Nomoto 1996). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, oksotremorinin bir kronik stres modelinde sukroz tercih ve zorunlu yüzme testlerinde kaygı giderici- ve antidepresan-benzeri etki gösterdiği bildirilmiştir (Veena ve ark. 2011; Di Liberto ve ark. 2017). Antidepresan etkinliğin taranmasında sık kullanılan zorunlu yüzme testinde, daha önce kurtuluş şanslarının olmadığını öğrendikleri su içeren bir kaptaki tekrar yüzmeye zorlandırılan sıçan ve farelerin hareketsiz kaldıkları süre saptanır. Başlangıçta kaçma ve kurtulma çabalarında bulunurlarken zamanla bu girişimleri azalan hayvanlar, başlarını suyun yüzeyinde tutmalarını sağlayan ufak hareketler dışında hareketsiz kalırlar. Depresyonda etkin çeşitli antidepresan ilaçlar ve yöntemler, davranışsal umutsuzluğu yansıttığı öne sürülen hareketsizlik durumunu azaltırlar (Porsolt ve ark. 1977; Detke ve Lucki 1996). Bununla birlikte, hareketsiz kalmanın öğrenmenin bir göstergesi olabileceği üzerinde de durulmaktadır (Parra ve ark. 1999; Enginar ve ark. 2016). Bu testte muskarinik agonist ve asetilkolinesteraz inhibitörü gibi kolinerjik ilaçlar depresan, antikolinerjik ilaçlar da antidepresan etki gösterir (Chau ve ark. 2001; Addy ve ark. 2015). Bu bulgular, kolinerjik sistem öğrenme ve bellek oluşumunda önemli rol oynadığından (Fibiger 1991) öğrenme ve bellek ile ilişkili veri olarak da yorumlanabilir. İlginçtir, testte davranışsal umutsuzluğu azalttığı gösterilen bazı antidepresanların deney hayvanlarında bellek ve öğrenme bozukluğu yapabildikleri gösterilmiştir (Sansone ve ark. 1985; Kumar ve Kulkarni 1996; Naudon ve ark. 2007; Monleón ve ark. 2009). Klinik çalışmalarda da olasılıkla antikolinerjik etkinlikleri ile ilişkili olarak antidepresanların öğrenme ve bellek bozukluğuna yol açabildikleri bildirilmiştir (Curran ve ark. 1988; Tannenbaum ve ark. 2012). Tüm bu bulgular, testte hareketsizliğin azalmasının, antidepresan etkinlik yanı sıra bellek bozukluğuna bağlı olarak kaçılmayacağını hatırlayamamanın bir göstergesi olabileceğini de işaret etmektedir.

İki gün ve daha kısa süre aç bırakılan fare ve sıçanlara skopolamin, atropin, biperiden ve pirenzepin gibi antimuskariniklerin uygulanması ve ardından yem verilmesi konvülsiyonlara neden olmaktadır (Enginar ve Nurten 2010; Saygı Bacanak ve ark. 2019). Yirmi dört saat aç bırakılan farelerin bazı beyin bölgelerinde M<sub>1</sub> ve M<sub>2</sub> muskarinik reseptör proteinlerinin ekspresyonunda (ifadesinde) artış olması, açlık

sırasında kolinerjik sistemde yemden yoksun kalmanın gereksinimlerini karşılama ya da azalmış asetilkolin salıverilmesi ile başa çıkma şeklinde uyumsal değışikliklerin olabileceğini düşündürmüştür (Saygı Bacanak ve ark. 2019).

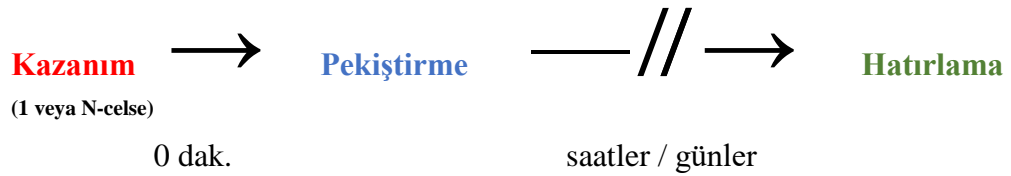
Bu bilgilerin ışığında; oksotremorinin öğrenme ve belleği güçlendirici etkisi (Baratti ve ark. 1979; Power ve ark. 2003; Stiver ve ark. 2015) ile zorunlu yüzme testinde hareketsizliği artırabileceği ve kolinerjik etki ile konvülsiyonları önleyebileceği öne sürülebilir. Bu çalışmada; sıçanlarda ayırım indeksi ve hareketsizlik süresi ölçümleri ile oksotremorinin yeni nesne tanıma testinde test öncesi verilmesinin belleğe ve zorunlu yüzme testinde alıştırma öncesi verilmesinin öğrenmeye ve test öncesi tek başına veya amitriptilin ile birlikte verilmesinin davranışsal umutsuzluğa veya belleğe etkisi araştırıldı. Ayrıca açlık sırasında veya sonrasında oksotremorin verilen farelerde konvülsiyon sıklığı ve konvülsiyon başlama süresi değerlendirildi.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Öğrenme ve Bellek

Öğrenme bilginin ve yeteneklerin kazanılması, bellek ise bilginin kodlanması, depolanması ve daha sonra tekrar hatırlanmasıdır. Genel olarak öğrenme, deneyim ile davranışların değişmesi şeklinde de ifade edilebilir. Genetik özellikler ve çevrenin etkileşimi sonucu davranışlar ortaya çıkmakta, birçok önemli davranış öğrenilmekte ve bellek sayesinde davranış değişiklikleri zihinde tutulup gerektiğinde/istenildiğinde anımsanmaktadır. Öğrenme ve bellek oluşumu süreçlerinde; duyu organları ile bilginin alınması, beyne aktarılması, kodlanması, depolanması, önceden kazanılmış bilgiler ile yeni bilgiler arasında ilişki kurulması ve gerektiğinde hatırlanması gibi olaylar gelişir (Hall 2017 pp.745-750).

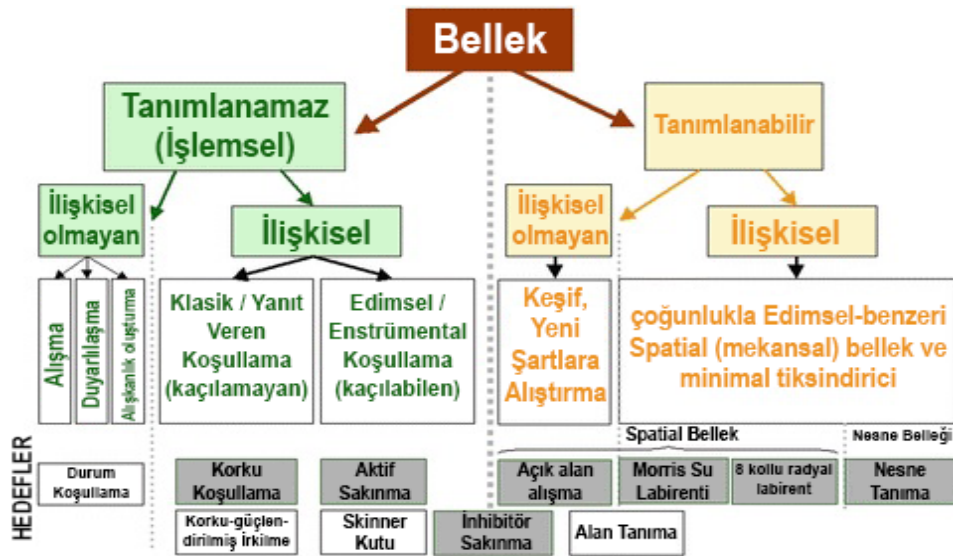
Bellek 3 aşamada oluşur (Şekil 2-1). Birinci aşama kazanım (acquisition) olup öğrenme deneyimi veya eğitim sırasında oluşan ve özel işlemler sonunda belleğe dahil edilecek bilgilerin alınmasıdır. Kazanım daha iyi bilinen adı ile öğrenmedir. İkinci aşama pekiştirme (consolidation) olup bilgilerin bazılarının depolanması işlemlerini içerir. Üçüncü aşama yeniden çağırma/bulup getirme (recall, retrieval) olup bilginin hatırlanmasıdır (Quillfeldt 2006; More ve ark. 2016).



**Şekil 2-1: Bellek oluşum (kazanım/pekiştirme) ve hatırlama aşamaları-Quillfeldt (2006)'dan**

Bellek çeşitli ölçütlere göre farklı biçimlerde sınıflandırılır (Squire ve Cohen, 1984). Bellek süresine göre kısa, orta ve uzun süreli bellek olmak üzere üç tipe ayrılır. Kısa süreli bellek uzun süreli belleğe çevrilmez ise birkaç saniye ile birkaç dakika arasında sürer. Orta süreli bellek günler veya haftalar boyunca varlığını korur, ancak daha sonra silinir. Uzun süreli bellek ise bir kez oluştuğunda varlığı yıllar boyunca sürer, ömür boyu unutulmaz. Bellek işlevine göre çalışma (working) ve referans bellek olmak üzere iki tipe ayrılır. Çalışma belleği bir denemede veya görevde başarılı olarak

tepkide bulunmak için gerekli, ancak sonraki deneme ya da görevde tepkide bulunmada yarar sağlamayan bilginin saklanmasıdır. Süresi sınırlı olan çalışma belleği çok kısa zaman dönemlerinde (saniyeler ve dakikalar) daha önceki kayıtlarla karşılaştırma yaparak, bu kayıtlardan temel alan davranışları ortaya çıkarır. Uzun süreli bir kayıt sağlamaması ile diğer bellek tiplerinden ayırt edilir ve prefrontal kortekste oluşur. Prefrontal lob ile ilişkili zihinsel sorgulama sürecinde kullanılan ve sorun çözümlendikçe her aşamada sonlandırılan kısa süreli bellek niteliindedir. Referans belleği ise yapılacak işin değişmeyen özelliklerine ilişkindir ve çalışma belleğinden daha uzun sürelidir. Bellek içeriğine göre tanımlanabilir (deklaratif) bellek ve işlemsel/tanımlanamaz (prosedural) bellek olmak üzere iki tipe ayrılır. Tanımlanabilir (açık) bellek, gerçekler/bilgi (semantik) ve olaylar (episodik) ile ilgilidir ve zaman, yüzler, yerler ve otobiyografik olaylar ile örneklendirilebilir. Tanımlanamaz (üstü kapalı) bellek motor ve duysal hareketler ve alışkanlıklar ile ilgilidir ve bisiklet sürme, kelime heceleme ile örneklendirilebilir. Bellek doğasına göre ilişkisel (assosiyatif) bellek ve ilişkisel olmayan (non-assosiyatif) bellek olmak üzere iki tipe ayrılır. İlişkisel bellekte uyaran ve yanıt veya iki uyaran arasındaki olasılık ve yanıt deneyimci tarafından düzenlenir ve kontrol edilir. Diğerinde ise belirli yanıt için çevre düzenlenir (klasik koşullanma ve edimsel koşullanma). Bellek güdülemesine (motivasyonuna) göre ödül belleği ve ceza belleği olmak üzere iki tipe ayrılır (Quillfeldt 2006). Tüm bu bellek tipleri için çeşitli hayvan modelleri geliştirilmiştir (Şekil 2-2).



Şekil 2-2: Belleğin sınıflandırılması ve deney hayvanlarında ölçüm yöntemleri-Quillfeldt (2006)'dan



### 2.1.1. Öğrenme ve Belleğin Nöroanatomi ve Nörobiyolojisi

Ön beyin, septohippokampal alan, telensefalon, kaudat putamen öğrenme ve bellek alanlarıdır (Pepeu ve Giovannini, 2004; Calabresi ve ark. 2016). Beyin korteksinde birincil ve ikincil duysal kortikal alanlar ile ve asosiyasyon alanları olarak adlandırılan bazı büyük kortikal alanlar bulunur. Parieto oksipitotemporal asosiyasyon alanı, vücudun mekansal (spatial) koordinatlarının çözümlenmesi, dil kavrama, okuma, nesneleri adlandırma gibi işlevleri olan bölgeleri içerir. Prefrontal asosiyasyon alanı, düşünceleri işleme ve olgunlaştırma için önemli bir yere sahiptir. Temporal ve frontal loplara ön bölümü ve serebral hemisferin mediyal yüzeyindeki singulat girusta bulunan limbik asosiyasyon alanı ise davranış, duygular ve güdülenme ile ilgilidir. Bellek, bağımlılık, stres ve plastisite oluşumunda birbirleri ile etkileşim gösteren nörotransmitterleri içeren özgül bir nöronal ağdır. Sağ ve sol hipokampus ise sözel ve sembolik anıları kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe geçirme ve orta süreli bellekte kalma yetenekleri ile ilişkilidir. Limbik ödülleme ve cezalanma sisteminden çıkan yolların en önemlilerinden biri hipokampus tarafından oluşturulur (Hall 2017 pp. 889-897).

Önbeyin tabanındaki kolinerjik nöronların korteks ve hipokampustaki projeksiyon alanlarının öğrenme ve bellek süreçleri ile yakın ilişkide olduğu kabul edilmektedir. Hipokampus ve kortikal asosiyasyon alanlarında yoğun olarak bulunan glutamat, öğrenme ve belleğin temelini oluşturan sinaptik aşırım ile ilgili değişikliklerde rol oynar (Ozawa 1993). Hipokampusta yoğun serotonerjik innervasyon vardır ve serotonin öğrenme ve bellek oluşumuna katkıda bulunur (Harvey 2003; Glikmann-Johnston ve ark. 2015). Özellikle dopaminerjik innervasyonun olduğu bölgelerde uzun süreli potansiyasyon plastik değişimler ile oluşur (Edelmann ve Lessmann 2018). Beta adrenerjik reseptörler aracılığı ile noradrenerjik etkinliğin artması hipokampusta uzun süreli sinaptik plastisite ve uzun süreli bellek depolanması modülasyonunda büyük öneme sahiptir (O'Dell ve ark. 2010).

Bellek, nöronlar arasında sinaptik iletinin, daha önceki nöral etkinliğe bağlı olarak değişmesi temeline dayanır. Sinaptik iletiyi artıran veya baskılayan yapısal, presinaptik veya postsinaptik membranda ortaya çıkan ve birkaç dakika ile bir hafta arasında süren fiziksel veya kimyasal değişikliklerin bellek oluşumunu sağladığı öne sürülmektedir. Akson sonlanmalarında kalsiyum birikmesi ile sinaptik uyarılmanın

güçlenmesi, sinaptik vezikül ve nörotransmitter salıverilme bölgelerinin ve sinaptik sonlanma sayılarının artması, postsinaptik filizlenmelerin sayı ya da biçimlerinin değişmesi gibi olaylar uygun sinaptik devrelerde yeni, kolaylaştırılmış veya baskılanmış yolların oluşumuna neden olur. Sonuç olarak, sinaptik iletide hızlı, geçici ve protein sentezini gerektiren hücresel yapı ve işlevlerde yavaş ve uzun süreli değişikliklerin olduğu ve uzun süreli potansiyasyonun (long term potentiation) ortaya çıktığı öğrenme ve bellek oluşumunun hücresel/moleküler değişiklikleri olarak kabul görür (Bliss ve Collingridge 1993; Baban ve Siyahhan 1996; Bailey ve ark. 1996).

### **2.1.2. Kolinerjik Sistem ve Öğrenme ve Bellek İşlevindeki Rolü**

Kolinerjik sistem öğrenme ve belleğin modülasyonunda rol alır (Pepeu ve Giovannini 2004; Gold 2003). Bu işleve muskarinik ve nikotinik kolinerjik reseptörler aracılık eder (Hasselmo 2006). Yaşlılığa bağlı Alzheimer hastalığında bilişsel bozukluklar ve demansta bilişsel işlevlerdeki azalma ağırlıklı olarak kolinerjik iletişimdeki azalma ile ilişkilidir (Bartus ve ark. 1982; Blokland 1995). Deney hayvanlarına kolinerjik drogların uygulanması öğrenmeyi ve belleği güçlendirir (Warburton ve Brown 1972), bellek bozukluğunu hafifletir (Xu ve ark. 2019). Hipokampal formasyon bazal ön beyin kolinerjik sisteminden 'input' alır. Striatumda kolinerjik ara nöronlar (Wainer ve ark. 1984) diğer beyin bölgelerine doğal striatal output oluşturma, bilişsel esneklik ve öğrenme ve belleğin değişik tiplerinin altında yatan sinaptik plastisitenin oluşturulmasında büyük öneme sahiptir (Ragazzino 2003).

Kolinerjik sistem asetilkolin aracılığı ile etki gösterir. Asetilkolin santral ve periferik sinir sisteminin başlıca nörotransmitterlerden biri olup kolinerjik sinir uçlarında kolin asetiltransferaz enzimi aracılığı ile asetilkoenzim A ve kolin substratlarından oluşur. Veziküller asetilkolin taşıyıcısı ile veziküllere taşınarak depolanır. Diğer nörotransmitterlerden farklı olarak sinaptik aralıkta geri alıma uğramaz ve asetilkolinesteraz enzimi ile kolin ve asetata yıkılır (Iversen 1971). Yıkım sonucu oluşan, beslenme ile dışarıdan alınan ve vücutta fosfolipidlerin yıkım ürünü olan kolin asetilkolin yapımında kullanılır. Kolinerjik sinir uçlarında bulunan yüksek afiniteli kolin taşıyıcıları, sinaptik aralıktaki kolini sitoplazmaya pompalar (Amenta ve Tayebati 2008).

Asetilkolin etkisini nikotinik ve muskarinik reseptörlere bağlanarak gösterir. Nikotinik reseptörler, daha hızlı bir sinaptik ileti sağlayan ligand kapılı iyon kanalları

niteliğinde reseptörlerdir. Muskarinik reseptörler ise 7 transmembranal segmentli olup G-proteini ile kenetlidirler. Agonist ve antagonist bağlama özelliklerine göre muskarinik reseptörler  $M_1$ ,  $M_2$ ,  $M_3$ ,  $M_4$  ve  $M_5$  olmak üzere 5 alt tip gösterirler (Levey 1993). Tüm alt tipler beyinde yer alırken, periferde salgı bezlerinde  $M_1$ , kalp dokusunda  $M_2$  ve düz kas ve salgı bezlerinde  $M_3$  reseptörler ağırlıklı olarak bulunur. Hücre tipine göre değişmek üzere  $M_1$ ,  $M_3$  ve  $M_5$  reseptörleri fosfolipaz C'yi, fosfolipaz A2'yi ve fosfolipaz D'yi uyarırken,  $M_2$  ve  $M_4$  reseptörleri adenilat siklazı inhibe ederler (Eglen 2005). Muskarinik reseptörler postsinaptik yanı sıra presinaptik uçlarda otoreseptör ve heteroreseptör olarak da eksprese edilirler (Bendor ve ark. 2010). Beyinde en çok bulunan alt tipler  $M_1$  ve  $M_2$  olup,  $M_1$  reseptörleri daha çok postsinaptik (Gonzales ve Crews 1984),  $M_2$  reseptörleri ise presinaptik yerleşim (Nathanson 2008) gösterirler. Otoreseptör niteliğindeki  $M_1$ ,  $M_2$ ,  $M_3$  ve  $M_4$  reseptörleri asetilkolin salıverilmesini frenler (Kawashima ve ark. 1991; Bymaster ve ark. 1993; Zhang ve ark. 2002). Kolinerjik liflerin presinaptik inhibisyon yaptığı nonkolinerjik sinir uçlarında da heteroreseptör olarak nörotransmitter salıverilmesini azaltırlar (Rouse ve ark. 1998). Muskarinik  $M_1$  reseptörleri beyinde hipokampusta, serebral kortekste ve striatumda yoğun olarak bulunur (Levey 1993). Öğrenme ve bellek gibi bilişsel işlev süreçlerinin (Power ve ark. 2003) ve lokomotor aktivitenin (Nathaniel ve ark. 2008) düzenlenmesinde yer alır. Muskarinik  $M_2$  reseptörler ise beyinde özellikle diensefalon ve ponsa bulunur. Sıçan kortikal sinaptozomlarından asetilkolin salıverilmesini modüle ettikleri gösterilmiştir (Meyer ve Otero 1985). Başlıca muskarinik agonistler muskarin, karbakol, metakolin, betanekol ile oksotremorindir. Muskarinik reseptör antagonistleri atropin, skopolamin, biperiden ve pirenzepinin reseptör alt tipine seçicilikleri ve afiniteleri farklılık gösterir (Kayaalp 2012 pp. 668-670).

Asetilkolin; öğrenme ve bellek yanı sıra beyinde motor ve emosyonel çeşitli işlevlere, uyanıklık halinin sürdürülmesi ve bazı işlevlere katkıda bulunur (Kayaalp 2012 pp. 670-671). Kolinerjik etkinliğin muskarinik reseptör agonisti pilokarpin (Turski ve ark. 1984) ile artırılması deney hayvanlarında konvülsiyon oluşumuna yol açar.

## **2.2. Deney Hayvanlarında Öğrenme ve Bellek Ölçümünde Kullanılan Testler**

Deney hayvanlarında öğrenme ve bellek değerlendirmelerinde çeşitli müdahale yöntemleri bulunur. Davranışsal ödev/görev yükleyen testler (yöntemler) ile hem öğrenme ve belleğin oluşum mekanizmalarını araştırabilmek hem de drog veya

maddelerin öğrenme ve belleğe etkilerini değerlendirmek mümkün olabilmektedir. Sık kullanılan testler arasında açık alana alışma testi, pasif sakınma testi, bağlamsal (içeriksel) korku şartlanması testi, iki yönlü aktif sakınma testi, Morris su labirenti testi, 8 kollu radyal (ışınsal) labirent testi ve yeni nesne tanıma testi bulunur. Testler geçerlilikleri, güvenilirlikleri, üstünlükleri, yetersiz veya sakıncalı yanları ile pek çok araştırmacı tarafından gözden geçirilmiştir (More ve ark. 2016; Quillfeldt 2016; Tanila 2018).

### **2.2.1. Yeni Nesne Tanıma Testi**

İlk kez 1988 yılında Ennaceur ve Delacour (1988) tarafından sıçanlarda yeni bir bellek testi olarak tanımlanmıştır. Daha sonraları farelerde de sık kullanılmaya başlanmıştır. Görsel belleğin ölçümünde kullanılan, stres unsurları içermeyen bir testtir (Zhang ve ark. 2012). Öğrenilmiş bir yanıt yerine hayvanın merakı ve yeni'den korkması arasındaki dengeye dayanır. Testin ilgi çekici özellikleri arasında; primatlarda sık kullanılan görsel tanıma testlerine benzemesi ve türler arası karşılaşma yapmaya olanak sağlaması, tamamen hayvanların doğal (kendiliğinden) davranışlarına dayanması ve referans bellek bileşeninden özgür olan bir "saf" çalışma belleği testi olması, yem veya elektrik şoku gibi öncül teşvik edici içermemesi ve insanlarda güncel kullanılan bellek testleri ile karşılaştırılabilmesinin mümkün olması gelir (Ennaceur ve Delacour 1988).

Test, alışma, nesne tanıma ve test celselerinden (dönemlerinden) oluşur. Yeni nesne kutusuna alışma sonrası deney hayvanları birinci celsede (T1), bir veya iki adet eş nesneye ve ikinci celsede biri aşına (örnek) diğeri yeni olan iki farklı nesneye maruz bırakılır (Şekil 2-3). Alışma, nesne tanıma ve test dönemlerinin süre ve sıklıkları ve nesnelerin şekil, sayı, boyut ve yerleşimleri ile ilgili olarak testte çeşitli değişiklikler yapılmıştır (Ennaceur ve Delacour 1988; Ennaceur 2010; Antunes ve Biala 2012).



**Şekil 2-3: Sıçanın eğitim döneminde iki eş nesneye (solda) ve test döneminde iki farklı (aşına ve yeni) nesneye (sağda) ilgisi.**

Test, uzaysal bir ortamda yeni nesnenin algılanma düzeyini belirler. Ayrıca, lokomotor aktivitenin ölçümüne de olanak verir. Tüm görüntünün sabit şekilde belleğe alınması, nesnelerin özgül özellikleri dışında mekansal bilgilerin de kullanılmasını gerektirir (Gaffan ve ark. 2004). Hayvanın görmesi nesnelerin detaylarını incelemeye uygun değildir, bu nedenle olasılıkla bıyıkları (whiskers) veya çok hassas olan koklama duyusu ile nesnelere inceler. Benzer dokuda, farklı renkte olan nesnelere özellikle test için uygun nesnelere değildir. Örneklerin incelenme süresi çalışmalar arasında fark göstermez, ancak bazı araştırmacılar gerçek inceleme süresini değerlendirirken, diğerleri basitçe nesnelerin bulunduğu alanda geçirilen süreyi ölçer. Eğer 10 dakikalık bir celsede inceleme süresi 1-2 saniye ile kısıtlanırsa örnek nesne için uzun süren bir bellekten söz edilemez. Bu nedenle, örnek nesne ile temas süresi göz ardı edilemez bir parametredir. Testin bir üstünlüğü tek celsede öğrenme olmasıdır. Örnek ve test celseleri arasındaki gecikme arttıkça hayvanın performansı bozulur (Tanila 2018). İki celse arasındaki süre kısa çok kısa (birkaç dakika) veya çoğu uygulamada olduğu gibi 24 saattir. Kısa celse aralarında (yaklaşık 1 dakika), çoğu hayvan T2’de iki nesne arasında ayırım yapar; yeni nesneyi aşına olunan nesneye göre incelemede daha fazla zaman harcar (Cai ve ark. 2012).

### 2.3. Beslenme ve Açlık

Beslenme yaşamın (canlılığın) sürdürülmesi için gereklidir. Tüm canlıların bazal metabolizma, fiziksel aktivite, büyüme ve üreme gibi işlevleri için gerekli olan enerjiyi besinler sağlar. Yeme, açlık duygusu ile başlar. Açlık, belirli bir zaman aralığında beslenememe sonucu midede oluşan ritmik kasılmalara bağlı duyumsamalar ile canlının besin aramaya yöneldiği fizyolojik bir durumdur. İştah, besine karşı duyulan iktir. Açlık duygusu ve besin aramaya yönelme davranışı iştah düzenlenmesinde temel unsurlardır. Tokluk, besin arama ve yeme davranışını sonlandıran doyuma ulaşma duygusudur. Bu duygu oluştuğunda ve öğün sonlandırıldığında, açlık uyarıları baskılanır ve/veya bir öğüne yanıt olarak tokluk uyarıları harekete geçer (Hall 2017 pp. 889-897).

#### 2.3.1. Beslenmenin Düzenlenmesi

Beyinde, sindirim kanalında ve yağ dokusunda açlık, tokluk ve iştah ile ilişkili uyarılarının karşılıklı etkileşimleri ile beslenme düzenlenir (Konturek ve ark. 2005; Gao ve Horvath 2007). Beslenmenin düzenlenmesinde ve enerji dengesinin sürdürülmesinde, birçok nörotransmitter ve hormonun görev yaptığı nörohormonal, otonom, ödül ile ilişkili ve metabolik olmak üzere oldukça karmaşık olaylar yer alır (Vettor ve ark. 2002). Hipotalamusun lateral çekirdekleri açlık merkezi, ventromediyal çekirdekleri tokluk merkezi olarak görev yapar. Açlık merkezinin hayvanlarda besin arama dürtüsünü uyararak, tokluk merkezinin hayvanlara doygunluk duygusu vererek ve beslenme merkezini baskılayarak çalışıklarına inanılmaktadır (Anand ve ark. 1964). Hipotalamusun paraventriküler, dorsomediyal ve arkuat çekirdeklerinin de yeme davranışını kontrol eden ve tokluk duygusu veren olayları düzenledikleri düşünülmektedir (Bray 1985; Hall 2017 pp. 889-897).

Mide-barsak kanalından gelen duysal bilgiler (midenin dolu olması gibi), kanda bulunan tokluk duygusu veren besin maddeleri ile ilgili kimyasal (glukoz, amino asitler ve yağ asitleri) ve hormonal uyarılar (insülin, leptin, grelin) ve görme, koku, tat gibi korteks kaynaklı uyarılar hipotalamusta bulunan nöronlar tarafından kontrol edilir (Vettor ve ark. 2002; Rui 2013). Mediyobazal hipotalamusta üçüncü ventriküle bitişik olarak yerleşmiş bulunan arkuat çekirdek enerji homeostazının kontrolünde en önemli çekirdek olup periferden vücudun enerji durumu ile ilgili endokrin ve metabolik bilgiyi alıp işleyerek “metabolik duyarga” işlevi yapar (Vettor ve ark. 2002). Bu çekirdekte

etkinlikleri çeşitli nörotransmitter ve hormon aracılığı ile düzenlenen agouti-ilişkili protein (AgRP) ve nöropeptid Y (NPY) eksprese eden nöronlar (AgRP nöronları) ve proopiomelanokortin (POMK) eksprese eden nöronlar (POMK nöronları) bulunur. POMK nöronları uyarıldığında iştah azaltıcı (anoreksijenik), NPY içeren nöronlar uyarıldığında iştah artırıcı (oreksijenik) yanıtlar ortaya çıkar. Açlıkta AgRP nöronlarının kısmen grelin aracılığı ile uyarıldıkları (Ghose 2012) ve NMDA reseptörleri aracılı uyumsal değişiklikler sonucu ateşleme hızlarının arttığı (Liu ve ark. 2012) gösterilmiştir. Kortikotropin salıverici faktör (CRF) hipotalamustaki başlıca iştah azaltıcı nöropeptiddir. Sempatik sinir sistemini uyararak enerji tüketimini ve lipid yıkımını artırır. Noradrenalin, paraventriküler çekirdekte  $\alpha_2$ -adrenerjik reseptörler aracılığı ile iştah artırıcı etkiye yol açar. Yem yoksunluğunda hipotalamik çekirdeklerde  $\alpha_2$ -adrenerjik reseptör bağlanmasında azalma olduğu gösterilmiştir (Jhanwar-Uniyal ve Leibowitz 1986).

Yemenin otonom sinir sistemi tarafından kontrolünde ve besin alım miktarının ayarlanmasında kaudal beyin sapı önem taşır (Gao ve Horvath 2007). Bu bölge glukozaya duyarlı nöronları aracılığı ile hipoglisemi sonucu ortaya çıkan sempatoadrenal yanıtta da katkıda bulunur (Hall 2017 pp. 889-897). Beyin sapındaki merkezler, yeme sırasında ağız sulanması, salya akıtma, dudak yalama, besin çiğneme ve yutma gibi temel mekanik işleyişi kontrol ederler. İnce barsak endokrin hücrelerinden salıverilen ve etkilerine vagal liflerin aracılık ettiği kolesistokinin, nükleus traktus solitariustaki nöronlar ve vagusun dorsomedial çekirdeği tokluk yanıtını oluşturur. Vagal sinirlerin motor etkilerinin çoğuna besin alımında önemli rol oynayan asetilkolin aracılık eder. Midenin fundus bölgesindeki nöroendokrin hücrelerde yapılan grelin beyne ulaşarak NPY aracılığı ile iştah artırıcı etki gösterir (Ueno ve ark. 2005). Yeme miktarının kısa süreli düzenlenmesinde kolesistokinin ve grelin, uzun süreli düzenlenmesinde ise leptin ve insülin gibi maddeler aracılık eder (Konturek ve ark. 2005). Adipöz dokudaki adipositler tarafından yapılan ve kana salıverilen leptin, geriden düzenleme mekanizması ile hipotalamusu etkiler, yağ dokusu miktarını ve besin alımını azaltarak enerji tüketimini artırır (Stanley ve ark. 2005; Gao ve Horvath 2007).

Besinin doğal bir pekiştirici olmasına bağlı ödüllendirici etkisi ve birtakım güdülenme mekanizmaları ile ilişkisi olduğu bilinmektedir (Barbano ve Cador 2006; de Macedo ve ark. 2016). Amigdala, hipokampus, prefrontal korteks, orta beyinde yer alan

ventral tegmental alan ve beyin sapında bulunan otonom merkezler gibi limbik yapılardan doğan, duygulanım ve güdülenme ile ilgili bilgiyi ileten uyarılar, ödüllendirme merkezi olan nükleus akkümbeşte birleşir. Bu çekirdek iştahın düzenlenmesinde ve besin gibi doğal pekiştiricilere karşı davranışsal yanıtın oluşmasında büyük önem taşır. Besin alımının kontrolünde, amigdala ve prefrontal korteksten lateral hipotalamusa uzanan dopaminerjik sistem önemlidir (de Macedo ve ark. 2016). Serotonin tokluk duygusu oluşturarak beslenmeyi sonlandırdığına ve hipotalamusta NPY ekspresyonunu önleyerek açlığı baskıladığına ilişkin bulgular vardır (Erlanson-Albertsson 2005). Endojen opioid peptidlerin de açlık duygusunu güçlendirerek, besin alımını ve besin arama davranışını artırdığı gösterilmiştir (de Macedo ve ark. 2016).

#### **2.4. Deney Hayvanlarında Konvülsiyon Oluşturma Yöntemleri**

Konvülsiyon, kasların irade dışı, amaçsız, genellikle bilinç kaybı ile birlikte olan tonik veya klonik kasılmalarıdır. Kasların hızla birbirini izleyen ve kısa süren kasılmalarına klonik kasılma, çok şiddetli ve uzun süreli kasılmalarına tonik kasılma adı verilir. Konvülsiyon sıklıkla epileptik nöbetlerin semptomları arasında yer alır. Bazen nöbet (tutarık) ile eş anlamlı olarak kullanılır. Farklı nedenlere bağlı olarak nöronlarda geçici, kontrolsüz ve aşırı elektriksel boşalmalar nöbet oluşumuna yol açar. Beyindeki anormal elektriksel etkinliğin yer ve derecesine göre nöbetler jeneralize veya fokal olarak ortaya çıkar. Jeneralize nöbetler beynin her iki yarısını tutar ve bütün vücuda yayılır. Beynin bir yarısını tutan fokal nöbetler daha çok bir veya daha fazla ekstremiteye, vücudun bir tarafına yerleşebilir (Fischer 1989). Konvülsiyon oluşumunda glutamaterjik eksitator ile GABA'erjik inhibitör sistem arasındaki denge bozulur. Membranın sodyum ve/veya kalsiyum iyonlarına geçirgenliğinin artması sonucu nöronlarda uyarılabilirlik artar (Vaughan ve Delanty 2002). Diğer nörotransmitterler de uyarılabilirliğin düzenlenmesine katkıda bulunur (Turski ve ark. 1983; Kovács ve ark. 2003; Rahimi ve ark. 2017). Konvülsiyonlar idiyopatik veya semptomatik olabilir. Hipokalsemi, hipomagnezemi, hipoksi, çeşitli infeksiyonlar, hipoglisemi, kafaiçi kanamaları vb. durumlara bağlı nedenler ile de ortaya çıkabilir. Konvülsiyonların çoğu akut bir hastalığın belirtisi olarak belirip daha sonra tekrarlamaz iseler epilepsi tanımına girmezler.



Konvülsiyonların altında yatan mekanizmaların ve epilepsi patogenezinin aydınlatılması, antiepileptiklerin keşfi ve tedavi stratejilerinin belirlenmesi ve epilepside yeni teşhis ve tedavi yöntemlerinin öngörülmesi gibi amaçlar ile deney hayvanlarında konvülsiyon (nöbet) veya epilepsi yöntem ve modelleri oluşturulmuştur. Tanımlanan modellerin güçlü ve zayıf yanları bulunmakta, hastalığın kliniğini ve patolojisini tam olarak yansıtamamaları söz konusu olabilmektedir (Fischer 1989; Kasthuri ve ark. 2013; Kandratavicius ve ark. 2014).

Nöbet/konvülsiyon oluşumu veya epilepsi gelişimi ile ilgili modellerde deney hayvanı olarak çoğunlukla fare ve sıçan, seyrek olarak kedi kullanılmaktadır. Modeller arasında beynin elektriksel olarak uyarılması, sistemik veya yerel kimyasal konvülsan uygulanması, fiziksel modeller, genetik modeller ve kendiliğinden gelişen nöbet modelleri ve hücre kesitlerinin kullanıldığı *in vitro* yöntemler/çalışmalar bulunur. (Fischer 1989; Kasthuri ve ark. 2013). Kırk sekiz saat ve daha kısa süre aç bırakılan fare ve sıçanlarda skopolamin ve benzeri antimuskariniklerin uygulanması ve ardından yem verilmesi ile ortaya çıkan konvülsiyonlar da oluşum biçimleri, nöbet tipleri ve antiepileptiklere duyarlılıkları ile yeme epilepsisine benzer özellik gösteren (Koul 1991) yeni bir konvülsiyon yöntemi olarak literatürde yer almıştır (Enginar ve Nurten 2010).

Fare ve sıçanlarda maksimal elektrik şoku (MES) ve pentilentetrazol injeksiyonu ile oluşturulan nöbetler antiepileptik etkinlik taranmasında en eski yöntemlerdir. Jeneralize tonik-klonik epilepside kullanılan antiepileptikler MES yöntemindeki tonik-klonik kasılmalara, absans epilepside yarar sağlayan antiepileptikler pentilentetrazol nöbetlerinde ortaya çıkan klonik ve tonik kasılmalara etkindir. Her iki model de reaktif veya tetiklenmiş nöbet oluşturur. Buna karşın, beyindeki kronik işlevsel bozuklukları yansıtabildikleri için tutuşma ve genetik modeller yeni ve daha güçlü antikonvülsan etkinlik gösteren drogların araştırılmasında değer taşır (Löscher 2002).

## **2.5. Antidepresan Etkinlik Tarama Testleri**

Psikolojik, davranışsal ve fizyolojik belirtileri ile heterojen bir bozukluk olan depresyon için deney hayvanlarında bazı yöntemler/modeller geliştirilmiştir. Modeller, sendrom olarak insandaki depresyonu karşılamaktan çok, belirli belirtilere, daha sık olarak insanlarda geçerli olduğu düşünülen bir takım süreçlere yöneliktir. Örneğin, Overmier ve Seligman tarafından tanımlanan ve bir depresyon modeli olarak geçerlilik

kazanan öğrenilmiş çaresizlik paradigmasında tekrarlayan şekilde öngörülemeyen ve kaçılmayacak şoka maruz bırakılan hayvanların kaçabilecekleri koşullarda kaçmamaları (Overmier ve Seligman 1967), depresyondaki öğrenilmiş çaresizliğin hayvandaki karşılığı olarak kabul edilmektedir (LoLordo 2001). Depresyon yöntem, test ve modelleri arasında zorunlu yüzme testi, kuyruk asma testi, olfaktör bulbektomi, öğrenilmiş çaresizlik, prenatal stres, kronik hafif stres, kimyasal indüklenmiş depresyon bulunur (Cryan ve ark. 2002; Deussing 2006; Razafsha ve ark. 2013). Bu testler arasında kuyruktan asma testi ve zorunlu yüzme testi antidepresan drog tarama testi olarak sık kullanılır (Deussing 2006; Razafsha ve ark. 2013).

### 2.5.1. Zorunlu Yüzme Testi

Porsolt ve ark.'un (1977) öğrenme ile ilgili Morris su tankında, platformu bulamayan sıçanların bir süre sonra hareketsiz kaldıkları gözleminden yola çıkarak geliştirdiği zorunlu yüzme testi, kolay, güvenilir ve özgün bir yöntem olarak tanımlanmıştır (Cryan ve ark. 2002). İçinde su bulunan bir kaptaki 24 saat ara iki kez yüzmeye zorlandırılan hayvanların hareketsiz kaldıkları sürenin ölçüldüğü yöntem, alışma (pretest) ve test aşamalarından oluşur. Hareketsizlik, kaçamayacağı bir strese maruz kalan hayvanın kaçma çabasının sona ermesini yansıtır. Öğrenilmiş çaresizliğe benzer bir yanıt ve 'davranışsal umutsuzluk' gelişmesi olarak nitelendirilir. Genellikle test öncesi tek doz ya da kısa süreli antidepresan uygulamaları hareketsizlik süresini azaltır. Bu sonuç, antidepresanların yüzme stresine karşı aktif başa çıkma yanıtını artırması olarak yorumlanır. Testin geçerliği farklı kimyasal sınıflardan antidepresanlara yanıt vermesinden (Porsolt ve ark. 1978) kaynaklanmakla birlikte, duyarlılığı ile ilgili sorunlar bulunmaktadır. Amfetamin gibi psikostimulanlar yalancı pozitif yanıtı neden olmakta, skopolamin gibi hareketliliği artıran droglar ile alınan sonuçlar başka bir test ile doğrulanmayı gerektirebilmektedir (Browne 1979). Ancak asıl sorun testin serotonin gerialım inhibitörü (SSRI) antidepresanlar ile yapılan çalışmalarda güvenilir sonuç vermemesidir (O'Neil ve Moore 2003). Testte yapılan bazı değişiklikler (15-18 cm arasında değişen su derinliğinin sıçanlarda 30 cm'ye çıkartılması gibi) ile duyarlılık artırılmaya çalışılmıştır (Cryan ve Lucki 2000). Testte başlangıçta sadece hareketsizliğe geçiş ve hareketsizlik süresi dikkate alınırken, daha sonraları yüzme, tırmanma, dibe dalma gibi hareketler de kayıt edilmeye başlanmış, 5 saniyelik dönemlerde hakim olan hareket tipi değerlendirilmeye başlanmıştır (Lucki 1997). Böylece SSRI'lerine yanıtta

güvenilirlik artırılmış, antidepresanların ayırt edici özellikleri de gösterilebilir hale getirilmiştir. Örneğin, norepinefrin gerilim inhibitörleri tırmanma davranışlarını, SSRI'leri yüzmeyi artırmaktadır (Lucki 1997; Cryan ve Lucki 2000).

## 2.6. Oksotremorin

Tremorinin etkin metaboliti olan oksotremorin katerner amin türevi sentetik bir maddedir. Seskifumarat veya metiyodid tuzu halinde kullanılır. Metiyodid tuzu kan beyin engelini az geçer (Sethy ve Francis 1990). Tremor ve rijidite yapıcı etkisi ile deneysel Parkinson modeli oluşturmak için kullanılır (Nomoto 1996). Hipotermi yapıcı etkisi vardır (Overstreet ve ark. 1998). Muskarinik reseptör agonistidir. Beyinde ve periferde güçlü kolinerjik etkinlik gösterir. Postsinaptik ve presinaptik M<sub>1</sub> ve M<sub>2</sub> muskarinik reseptörleri uyarır (Nadal ve ark. 2016). Oksotremorin injeksiyonundan sonra beyinde asetilkolin konsantrasyonunda asetilkolin salıverilmesi ile bağlantılı artış (Holmstedt 1967), asetilkolin yapım ve yıkımında azalma (Trabucchi ve ark. 1975; Meyer ve Otero 1985) gözlenmiştir. Deneysel çalışmalarda belleği güçlendirdiği (Baratti ve ark. 1979), konvülsiyon oluşumunu baskıladığı (Danober ve ark. 1993; Georgiev ve Lambadjieva 1981) veya konvülsiyona neden olabildiği (Olney ve ark. 1983) gösterilmiştir. Etki süresi uzundur (Sethy ve Francis 1990).

## 2.7. Skopolamin

Skopolamin (hyosin) tersiyer amin yapısında bir alkaloiddir. *Atropa belladonna* (güzel avrat otu), *Hyocyamus niger* (ban otu) ve *Datura stramonium* (boru çiçeği) bitkilerinde doğal olarak bulunur. Muskarinik M<sub>1</sub> ve M<sub>2</sub> reseptörlerinde antagonist eylemi ile parasempatolitik etki gösterir. Mide barsak kanalından hızla emilir. Alındıktan sonra 1 saat içinde plazma düzeyi doruğa çıkar. Plazma proteinlerine bağlanma oranı düşüktür. Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 5 saattir. Santral sinir sistemine hızla geçer. Karaciğerde tamamına yakını metabolize olur, metabolitleri idrar ile atılır. Antikolinerjik etkisi ile özellikle periferde çeşitli istenmeyen etkilere neden olur. Beyin sapında vestibüler yollar üzerinde bulunan kolinerjik reseptörleri antagonize ederek bulantı ve kusmayı önlediği için taşıt tutmalarında ve ameliyat sonrası ortaya çıkan bulantı ve kusmalarda kullanılır. Ayrıca idrar tutma zorluğunda yarar sağlar Göz bebeğinde küçülme, göz içi basıncının artması, cillte kuruluk ve kızarma, ağız kuruluğu, mide-barsak kanalında tonus ve motilitenin azalması, işeme güçlüğü gibi istenmeyen etkileri vardır (Katzung 2018 pp. 125-135). Deneysel

çalışmalarda özellikle bellek yitimi (amnezi) yapmak, bellek bozukluğu oluşturmak için kullanılır (Blockland 1995).

## 2.8. Amitriptilin

Eski bir trisiklik antidepresan olan amitriptilin dehidroksibenzosiklohepten türevi bir tersiyer amindir. Santral sinir sisteminde noradrenerjik ve daha belirgin olmak üzere serotonerjik sinapslarda bu nörotransmitterlerin geri alımını güçlü bir biçimde inhibe eder. Böylece sinaptik aralıkta noradrenalin ve serotonin miktarını artırarak antidepresan etkinlik gösterir. Ayrıca H<sub>1</sub> histamin reseptörlerine ve M<sub>1</sub> muskarinik reseptörlere antagonist etki gösterir (Richelson 1979). Mide barsak kanalından iyi emilir. Karaciğerde ilk geçiş eliminasyonu fazladır, alınan dozun %30-60'ı genel dolaşıma ulaşır. Alındıktan 2-12 saat sonra plazma düzeyi doruğa ulaşır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %90'ın üzerindedir. Eliminasyon yarılanma ömrü 8-36 saat arasında (ortalama 25 saat) değişir. Karaciğerde sitokrom P450 enzimleri tarafından demetilasyon ve aromatik hidroksilasyon ile yıkılır, ardından glukuronid konjugasyonuna uğrar. Nortriptilin aktif metabolitidir. Metabolitler büyük oranda idrar ile atılır. Alınan dozun yaklaşık %25-50'si de değişmemiş olarak böbrekler yolu ile vücudu terk eder. Diğer antidepresanlar gibi etkisi 2-4 hafta içinde başlar. Belirgin antikolinerjik etkisi nedeni ile ağız kuruluğu, kabızlık, bulanık görme ve kalpte ileti yavaşlaması yapar. Antihistaminik etkisine bağlı olarak uyuşukluk ve sakinleşme oluşturur (Richelson 1979). Diğer istenmeyen etkileri arasında, tremor, baş ağrısı, ortostatik hipotansiyon, vücut ağırlığında artış ve çeşitli alerjik reaksiyonlar ve karaciğer enzimlerinde hafif ve geçici artış bulunur (Kayaalp 2012 p. 811; Katzung 2018 pp. 540-546).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Deney Hayvanları

Çalışmada İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Laboratuvar Hayvanları Bilimi Anabilim Dalında üretilen 25-28 g ağırlığında 58 adet erişkin Balb-C erkek fare ve 220-250 g ağırlığında 48 adet erişkin Wistar albino erkek sıçan kullanıldı. Fareler 4-6 tanesi ve sıçanlar 4 tanesi bir arada olmak üzere, uygun büyüklükteki şeffaf plastik kafeslerde, sıcaklığı 21-23°C olan ve 12 saat aydınlık-karanlık (07.00-19.00) ritminin uygulandığı bir ortamda su ve yem alımı serbest olmak üzere barındırıldı. Deneyler standart laboratuvar koşullarında yürütüldü. Çalışmanın etik kurul ilkerine uygun olduğu İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 10.07.2017 tarihli 35980450-050.01.04- sayılı kararı ile onaylanmıştır.

#### 3.2. Droglar ve Uygulamalar

Oksotremorin (Sigma, St. Louis, MO), amitriptilin hidroklorür (Sigma, St. Louis, MO) ve skopolamin (Sigma, St. Louis, MO) serum fizyolojik içinde çözüldü. Oksotremorin periton içi (i.p.) veya deri altı (s.c.), skopolamin ve amitriptilin periton içi verildi. Farelerde periton içi ve deri altı uygulama 4 ml/kg ve sıçanlarda periton içi uygulama 2 ml/kg olarak yapıldı.

#### 3.3. Zorunlu Yüzme Testi

Test için içinde 15 cm yüksekliğinde 25°C su olan 41 cm yüksekliğinde, 19 cm çapında bir Pleksiglas kap kullanıldı. Alıştırma (pretest) uygulaması için tek başına kaba konulan hayvanların 15 dakika yüzmeye bırakılarak yüzme kabına ve suya alıştırdılar. Bu uygulama kaçma girişimleri sonuçsuz kalan hayvanın ortamın kaçınılmaz olduğunu öğrenmesini de sağlar. Yirmi dört saat sonra test uygulaması için tekrar aynı kaba alınan hayvanlar 5 dakika izlendi. Hayvanların başlarını suyun yüzeyinde tutmalarını sağlayan ufak hareketler dışında hareketsiz kaldıkları süre saptandı (Porsolt ve ark. 1997). Uygulama sonrası kaptan çıkartılan ve kağıt havlu ile kurulan hayvanların kafeslerinin yakınına konulan bir ısıtıcı ile ısınmaları sağlandı. Yüzme kabı alıştırmaya ve test ölçümlerinde her ölçüm sonrası bol su ile yıkanarak kokudan arındırıldı.

### 3.4. Yeni Nesne Tanıma Testi

Test için 40x40x30 cm boyutlarında üstü açık, tabanı 16 eşit kareye ayrılmış, saydam Pleksiglas bir kutu kullanıldı. Yeni ortama alışmaları, serbestçe incelemeleri için hayvanlar tek başlarına 24 saat ara ile 2 kez 5 dakika kutuya konuldu. Üçüncü gün kutunun kısa kenarının iki köşesine 6,5 cm çapında, 15 cm yüksekliğinde 250 ml'lik birer cam şişe yerleştirildi. Tekrar kutuya konulan hayvanların nesnelere tanınmaları için 10 dakika süre verildi. Dördüncü gün test uygulamasında şişelerden biri taban genişliği 10x10x5 cm ve yüksekliği 15 cm olan dikdörtgen şeklinde Lego parçalarından yapılmış bir nesne ile değiştirildi. Kutuya konulan hayvanların 5 dakika süre içinde eski (aşına) ve yeni nesneyi inceleme ile geçirdikleri süre saptandı. Hayvanların bakma, koklama veya dokunma sırasında nesnelere burunlarını 2 cm'ye kadar yanaştırdığı süre kayıt edildi (Ennaceur 2010). Eski (E) ve yeni (Y) nesneyi inceleme süreleri kullanılarak, her bir hayvan için ayırım indeksi ( $A\dot{I}$ ) hesaplandı. Bunun için  $A\dot{I} = \frac{Y-E}{Y+E}$  formülü kullanıldı (Arque ve ark. 2008).

Test kutusu ile nesnelere her ölçüm sonrası %50 alkol çözeltisi ardından su ile silinerek kokudan arındırıldı. Motor aktiviteyi değerlendirmek için test günü şahlanma (hayvanların arka ayakları üzerinde doğrulması) ve kare geçiş (hayvanların dört ayakları ile geçmeleri) sayıldı.

### 3.5. Deneylerin Yürütülmesi

#### 3.5.1. Deney 1. Oksotremorinin sıçanlarda öğrenme ve belleğe etkisinin araştırılması

Oksotremorin uygulandıktan sonra yeni nesne tanıma testine alınan hayvanlarda belleğe etki değerlendirildi. Aynı hayvanlar testin hemen ardından zorunlu yüzme testinin alıştırmaya uygulamasına alındı. Test uygulamasında öğrenmeye etki değerlendirildi.

Diğer bir grup hayvan zorunlu yüzme testinin alıştırmaya uygulamasına alındı. Test öncesi oksotremorin veya amitriptilin uygulandı ve belleğe veya davranışsal umutsuzluğa etki değerlendirildi.

### **3.5.1.1. Deney 1a. Oksotremorinin test öncesi verilmesinin yeni nesne tanıma testinde ayırım indeksine ve alıştırma öncesi verilmesinin zorunlu yüzme testinde hareketsizlik süresine etkisinin değeriendirilmesi**

Bu test için sıçanlar 1. ve 2. gün alışma, 3. gün nesnelere öğrenme ve 4. gün test uygulamaları için yeni nesne tanıma kutusuna konuldu. Dördüncü gün test uygulamasından 10 dakika önce hayvanlara serum fizyolojik, 0,05 veya 0,1 mg/kg oksotremorin uygulanarak kontrol, oksotremorin 0,05 ve oksotremorin 0,1 grupları oluşturuldu. Teste alınan hayvanlarda eski ve yeni nesneyi inceleme süreleri ve şahlanma ve kare geçiş sayıldı. Testten 5 dakika sonra deneyin ikinci bölümü olan zorunlu yüzme testine geçildi. Hayvanlar alıştırma uygulaması için yüzme kabına konuldu ve 15 dakika yüzmeye bırakıldı. Yirmi dört saat sonra test uygulaması için tekrar yüzme kabına konulan ve 5 dakika izlenen hayvanlarda hareketsizlik süresi bir kronometre yardımı ile saptandı.

### **3.5.1.2. Deney 1b. Oksotremorinin test öncesi tek başına veya amitriptilin ile birlikte verilmesinin zorunlu yüzme testinde hareketsizlik süresine etkisinin değeriendirilmesi**

Bu test için sıçanlar önce 15 dakika alıştırma uygulaması için yüzme kabına konuldu. Yirmi dört saat sonra hayvanlara ard arda 2 injeksiyon ile serum fizyolojik, 0,1 mg/kg oksotremorin veya 15 mg/kg amitriptilin uygulandı. Böylece kontrol (serum fizyolojik+serum fizyolojik), oksotremorin (serum fizyolojik+oksotremorin), amitriptilin (serum fizyolojik+amitriptilin) ve oksotremorin + amitriptilin grupları oluşturuldu. İnjesiyonlardan 30 dakika sonra test uygulaması için yüzme kabına konulan hayvanların 5 dakika içinde hareketsiz kaldıkları süre saptandı.

Deney 1a ve 1b'de gruplarda hayvan sayısı 7-9 oldu. Davranış testleri 09.00-15.30 saatleri arasında yapıldı. İzleme yapan araştırmacıların gruplara kör olması sağlandı.

### **3.5.2. Deney 2. Oksotremorinin 24 saat aç bırakılan farelerde skopolamin ve yem ile oluşan konvülsiyonlara etkisinin araştırılması**

#### **3.5.2.1. Deney 2a. Açlık sırasında oksotremorin uygulanmasının konvülsiyon oluşumuna etkisinin değeriendirilmesi**

Fareler sabah 08.30'da tartılarak yem içermeyen temiz kafeslere konuldu. Hemen ardından ve saat 20.30'da deri altı yolu ile serum fizyolojik veya 0,1 mg/kg oksotremorin uygulandı. Yem yoksunluğu sırasında su alımı serbest bırakıldı. Yirmi

dört saat açlıktan sonra periton içi yol ile serum fizyolojik veya 2,4 mg/kg skopolamin (3 mg/kg skopolamin hidrobromür) uygulandı. Böylece kontrol (serum fizyolojik+serum fizyolojik), skopolamin (serum fizyolojik+skopolamin), oksotremorin (oksotremorin+serum fizyolojik) ve oksotremorin + skopolamin (oksotremorin+skopolamin) grupları oluşturuldu. İnjeksiyonların hemen ardından tek başlarına izleme kafeslerine alınan hayvanlara 20 dakika sonra yaklaşık 2 g yem verildi. Konvülsiyon başlama süresi ve sıklığını (insidansını) ve nöbet evrelerini değerlendirmek için hayvanlar yemeye başladıktan sonra 30 dakika izlendi. Konvülsif nöbet gelişimi; değişiklik yok (evre 0), donma ve çene hareketleri (evre 1), ön ekstremitelerde klonuslar (evre 2), şahlanma ile birlikte ön ekstremitelerde klonuslar (evre 3), şahlanma ve devrilme ile birlikte ön ekstremitelerde klonuslar (evre 4) ve şahlanma, devrilme ve sıçrama ile jeneralize konvülsiyonlar (evre 5) biçiminde evrelendirilerek değerlendirildi.

### **3.5.2.2. Deney 2b. Açlık sonrası skopolaminden önce oksotremorin uygulanmasının konvülsiyon oluşumuna etkisinin değerlendirilmesi**

Fareler sabah 08.30'da tartılarak yem içermeyen temiz kafeslere konuldu. Su alımı serbest bırakıldı. Yirmi dört saat sonra aç hayvanlara periton içi yol ile önce serum fizyolojik veya 0,05 veya 0,1 mg/kg oksotremorin, 10 dakika sonra serum fizyolojik veya 2,4 mg/kg skopolamin verildi. Böylece skopolamin (serum fizyolojik+skopolamin), oksotremorin 0,05 (oksotremorin 0,05 mg/kg+serum fizyolojik), oksotremorin 0,05 + skopolamin (oksotremorin 0,05 mg/kg+skopolamin), oksotremorin 0,1 (oksotremorin 0,1 mg/kg+serum fizyolojik) ve oksotremorin 0,1 + skopolamin (oksotremorin 0,1 mg/kg+skopolamin) grupları oluşturuldu. İnjeksiyonların hemen ardından tek başlarına izleme kafeslerine alınan ve 20 dakika sonra yem verilen hayvanlarda Deney 2a'da olduğu gibi konvülsiyon başlama süresi ve sıklığı ve nöbet evreleri değerlendirildi.

Deney 2a ve 2b'de gruplarda hayvan sayısı 4-9 oldu. Deneyler 08.30-15.30 saatleri arasında yapıldı. İzleme yapan araştırmacıların gruplara kör olması sağlandı.



### 3.6. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmede, verilerin dağılımına uygun olarak ayırım indeksi ve hareketsizlik süresi için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve şahlanma ve kare geçiş için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Tek yönlü varyans analizi sonucuna göre gruplar arasında anlamlı fark ortaya çıktığında, anlamlılığı oluşturan grupların belirlenmesinde ikili karşılaştırmalara göre hareketsizlik süresi için Tamhane veya Tukey testinden yararlandı. Konvülsiyon sıklığı Fisher's Exact Testi ile ve konvülsiyon başlama süresi Mann Whitney testi ile değerlendirildi. Anlamlılık değeri olarak  $p < 0,05$  kabul edildi. Değerler ortalama  $\pm$  standart hata (ort.  $\pm$  SH) olarak verildi.

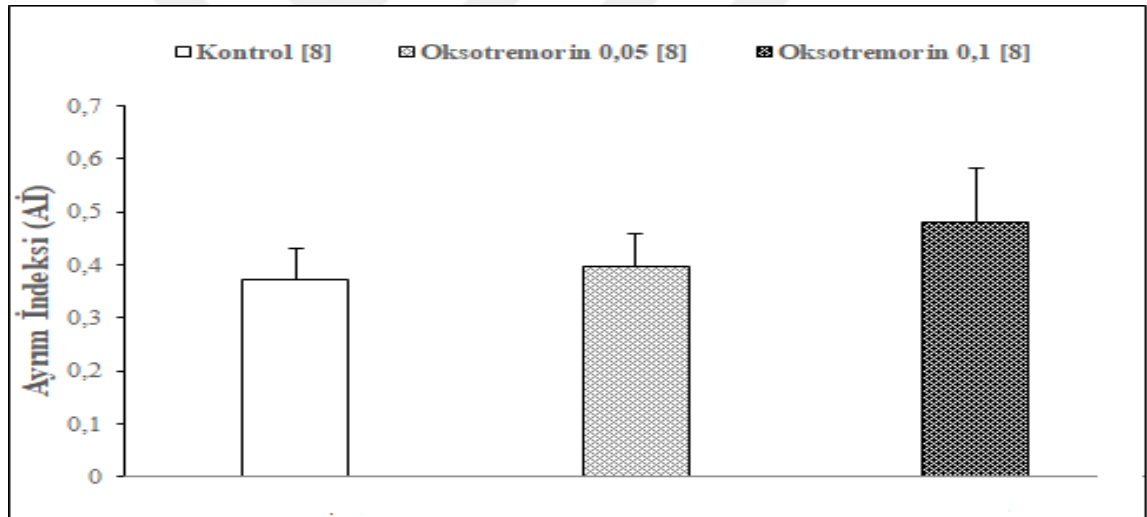


## 4. BULGULAR

### 4.1. Deney1. Oksotremorinin öğrenme ve belleğe etkisi

#### 4.1.1. Deney 1a. Oksotremorinin test öncesi verilmesinin yeni nesne tanıma testinde ayırım indeksine ve alıştırma öncesi verilmesinin zorunlu yüzme testinde hareketsizlik süresine etkisi

Kontrol, oksotremorin 0,05 ve oksotremorin 0,1 gruplarındaki hayvanlarda eski ve yeni nesneyi inceleme sürelerinde ayırım indeksi Şekil 4-1’de ve şahlanma ve kare geçiş Şekil 4-2’de gösterildi. Tek yönlü varyans analizine göre ayırım indeksinde drog uygulamasına bağlı etki ortaya çıkmadı ( $F=0,434$ , s.d.=2;  $p=0,654$ ). Kruskal-Wallis analizine göre şahlanma ( $\chi^2=0,753$ , s.d.=2;  $p=0,686$ ) ve kare geçiş ( $\chi^2=0,001$ , s.d.=2;  $p=0,999$ ) sayılarında da drog uygulamasına bağlı etki görülmedi.

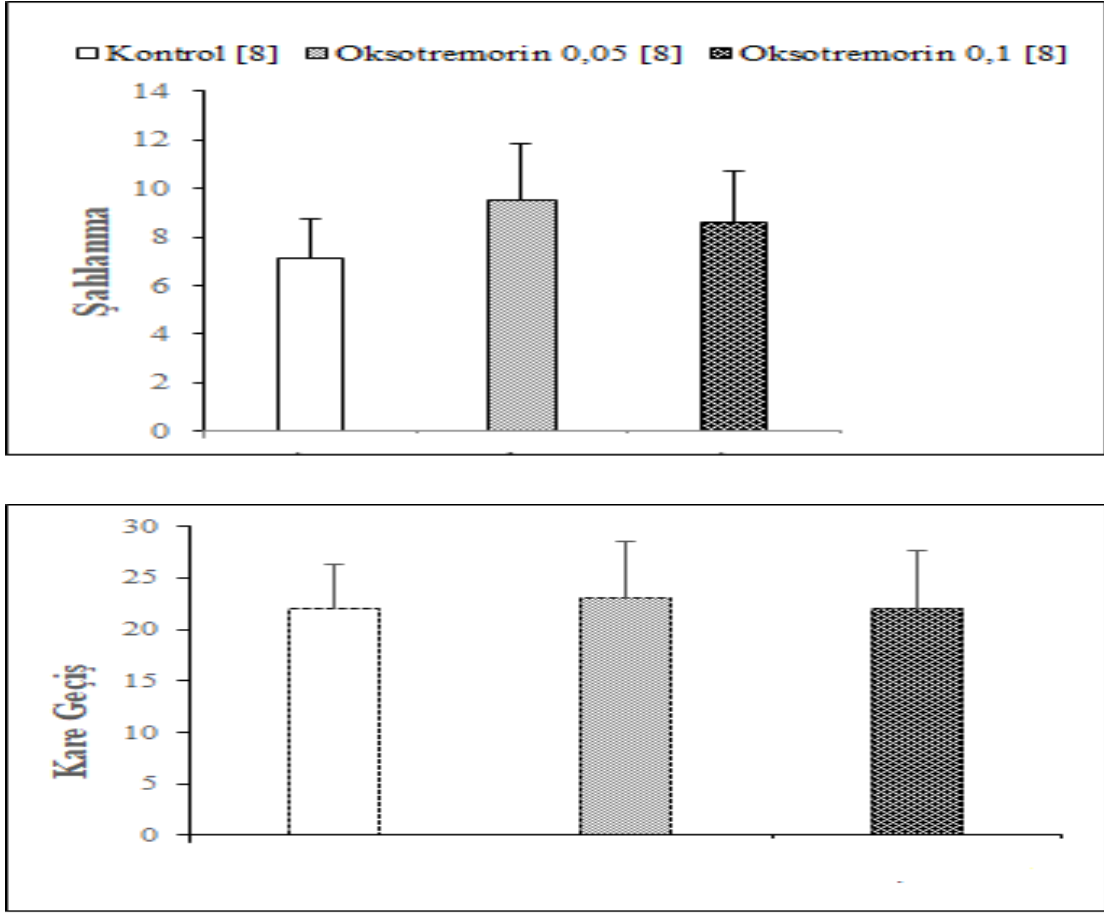


**Şekil 4-1: Deney 1a’da yeni nesne tanıma testinde sıçanlarda test öncesi oksotremorin uygulanmasının ayırım indeksine etkisi.**

Test uygulamasından 10 dakika önce hayvanlara serum fizyolojik, 0,05 veya 0,1 mg/kg oksotremorin uygulandı (i.p.). Beş dakika izlenen hayvanlarda yeni ve eski nesnelere inceleme süreleri ile ayırım indeksi hesaplandı.

Değerler ort.  $\pm$  SH olarak verildi.

[ ] hayvan sayısı



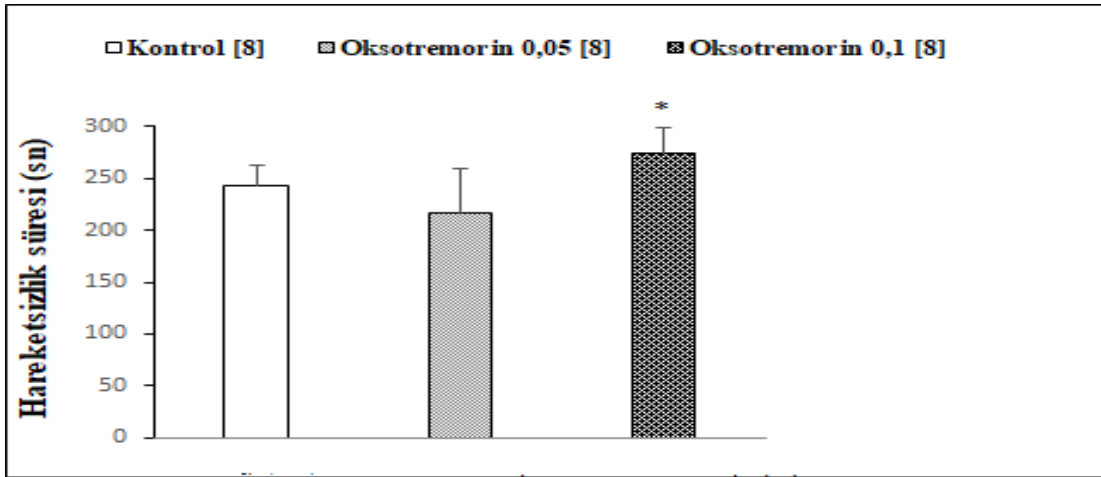
**Şekil 4-2: Deney 1a'da sıçanlarda test öncesi oksotremorin uygulanmasının lokomotor aktiviteye etkisi.**

Serum fizyolojik, 0,05 veya 0,1 mg/kg oksotremorin uygulandıktan (i.p.) sonra 10 dakika sonra yeni nesne tanıma testi kutusuna alınan hayvanlarda 5 dakika test sırasında şahlanma ve kare geçiş sayıldı.

Değerler ort.  $\pm$  SH olarak verildi.

[ ] hayvan sayısı

Kontrol, oksotremorin 0,05 ve oksotremorin 0,1 gruplarındaki hayvanlarda zorunlu yüzme testinde hareketsizlik süresi Şekil 4-3'te gösterildi. Tek yönlü varyans analizine göre hareketsizlik süresinde drog uygulamasına bağlı etki ortaya çıktı ( $F=7,041$ , s.d.=2;  $p=0,005$ ). Kontrol grubuna göre hareketsizlik süresi oksotremorin 0,1 grubunda daha fazla oldu ( $p<0,05$ ), oksotremorin 0,05 grubunda bir fark ortaya çıkmadı. Oksotremorin 0,05 grubu ile karşılaştırıldığında oksotremorin 0,1 grubunda hareketsizlik süresi daha fazla oldu ( $p<0,05$ ).



**Şekil 4-3: Deney 1a'da zorunlu yüzme testinde sıçanlarda alıştırma öncesi oksotremorin uygulanmasının hareketsizlik süresine etkisi.**

Serum fizyolojik, 0,05 veya 0,1 mg/kg oksotremorin uygulandıktan (i.p.) 10 dakika sonra yeni nesne tanıma testine ve 5 dakika izleme sonrası yüzme alıştırmasına alınan hayvanlarda 24 saat sonra hareketsizlik süresi ölçüldü.

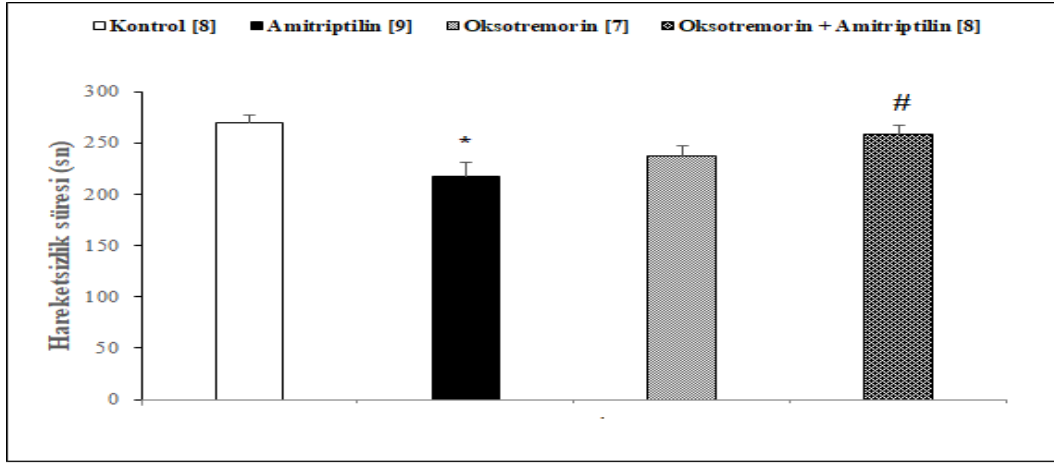
Değerler ort.  $\pm$  SH olarak verildi.

[ ] hayvan sayısı

\* $p<0,05$  kontrol grubuna göre (Tamhane testi)

#### 4.1.2. Deney 1b. Oksotremorinin test öncesi tek başına veya amitriptilin ile birlikte verilmesinin zorunlu yüzme testinde hareketsizlik süresine etkisi

Kontrol, oksotremorin, amitriptilin ve oksotremorin + amitriptilin gruplarındaki hayvanların hareketsizlik süreleri Şekil 4-4'te gösterildi. Tek yönlü varyans analizine göre hareketsizlik süresinde drog uygulanmasına bağlı etki ortaya çıktı ( $F=5,651$ ,  $s.d.=3$ ;  $p=0,004$ ). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, amitriptilin grubunda hareketsizlik süresi daha az oldu ( $p<0,01$ ), oksotremorin ve oksotremorin + amitriptilin gruplarında anlamlı bir fark ortaya çıkmadı. Amitriptilin grubu ile karşılaştırıldığında, oksotremorin + amitriptilin grubunda hareketsizlik süresi daha fazla oldu ( $p<0,05$ ).



**Şekil 4-4: Deney 1b'de zorunlu yüzme testinde sıçanlarda test öncesi oksotremorin, amitriptilin veya oksotremorin ile birlikte amitriptilin uygulanmasının hareketsizlik süresine etkisi.**

Alıştırılmadan 24 saat sonra serum fizyolojik, 15 mg/kg amitriptilin, 0,1 mg/kg oksotremorin veya amitriptilin ile birlikte oksotremorin uygulanan (i.p.) hayvanlar 30 dakika sonra test uygulamasına alındı ve hareketsizlik süresi ölçüldü.

Değerler ort.  $\pm$  SH olarak verildi.

[ ] hayvan sayısı

\* $p<0,01$  kontrol grubuna göre; # $p<0,05$  amitriptilin grubuna göre (Tukey testi)

## 4.2. Deney 2. Oksotremorinin 24 saat aç bırakılan farelerde skopolamin ve yem ile oluşan konvülsiyonlara etkisi

### 4.2.1. Deney 2a. Açlık sırasında oksotremorin uygulanmasının konvülsiyon oluşumuna etkisi

Yirmi dört saat açlıktan sonra farelerin vücut ağırlığı başlangıç ağırlığının ortalama %86'sına düştü. Ağırlık kaybı önceki çalışmalarda elde edilen bulgular ile uyum gösterdi.

Yirmi dört saat yemden yoksun bırakılan ve açlık sırasında sabah akşam 2 kez serum fizyolojik veya 0,1 mg/kg oksotremorin verilen farelere 2,4 mg/kg skopolamin uygulanması ve ardından yem verilmesi klonik konvülsiyon oluşumuna yol açtı. Konvülsiyon oluşumu Tablo 4-1'de gösterildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, skopolamin ve oksotremorin + skopolamin gruplarında konvülsiyon sıklığı anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0,01$ ). Skopolamin ve oksotremorin + skopolamin grupları arasında konvülsiyon sıklığında ve başlama süresinde anlamlı bir fark ortaya çıkmadı.

**Tablo 4-1: Deney 2a'da açlık sırasında oksotremorin uygulanmasının farelerde skopolamin ve yem verilmesi ile konvülsiyon oluşumuna etkisi**

Gruplar	Konvülsiyonlar		Ölen hayvan sayısı <sup>a</sup>
	Sıklık %	Başlama süresi (dk.) (ort. $\pm$ SH)	
Kontrol [6]	0	-	-
Skopolamin [8]	100*	8,13 $\pm$ 2,72	7
Oksotremorin [8]	0	-	-
Oksotremorin + skopolamin [8]	88*	8,43 $\pm$ 2,72	5

Yirmi dört saat aç bırakılan farelere açlık sırasında 2 kez 0,1 mg/kg serum fizyolojik veya oksotremorin uygulandı (s.c.) ve açlık sonrası serum fizyolojik veya 2,4 mg/kg skopolamin (i.p.) ve 20 dakika sonra yem verildi.

[ ] hayvan sayısı

<sup>a</sup>jeneralize konvülsiyonlara (evre 5'e) bağlı

\* $p=0,01$  kontrol grubuna göre (Fisher's exact testi)

Deney gruplarındaki hayvanların konvülsiyon evreleri Tablo 4-2.'de gösterildi. Evrelerde skopolamin ve oksotremorin + skopolamin grupları arasında belirgin bir fark görülmedi.

**Tablo 4-2: Deney 2a'da kontrol, skopolamin, oksotremorin gruplarında konvülsiyon evrelerini gösteren hayvan sayısı**

Gruplar [n]	Evre 0	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	Evre 5
Kontrol [6]	6	0	0	0	0	0
Skopolamin [8]	0	0	0	1	0	7
Oksotremorin [8]	8	0	0	0	0	0
Oksotremorin + skopolamin [8]	1	0	0	2	0	5

[ ] hayvan sayısı

#### **4.2.2. Deney 2b. Açlık sonrası skopolaminden önce oksotremorin uygulanmasının konvülsiyon oluşumuna etkisi**

Yirmi dört saat açlıktan sonra farelerin vücut ağırlığı başlangıç ağırlığının ortalama %87'sine düştü. Ağırlık kaybı önceki çalışmalarda elde edilen bulgular ile uyum gösterdi.

Yirmi dört saat aç bırakılan farelere serum fizyolojik veya 0,05 veya 0,1 mg/kg oksotremorin uygulandıktan sonra 2,4 mg/kg skopolamin ve ardından yem verilmesi konvülsiyon oluşumuna yol açtı. Konvülsiyon oluşumu Tablo 4-3'te gösterildi. Konvülsiyon sıklığı, skopolamin grubuna göre oksotremorin 0,05 + skopolamin grubunda fark göstermezken, oksotremorin 0,1 + skopolamin grubunda daha az oldu ( $p < 0,05$ ). Oksotremorin 0,1 + skopolamin grubunda tek bir hayvanda konvülsiyon oluştuğu için konvülsiyon başlama süreleri değerlendirilmedi.

Serum fizyolojik uygulanan oksotremorin 0,05 ve oksotremorin 0,1 gruplarındaki hayvanlarda konvülsiyon evreleri görülmediği için tablolarda bu gruplara yer verilmedi.

**Tablo 4-3: Deney 2b’de açlık sonrası skopolaminden önce oksotremorin uygulanması ve konvülsiyon oluşumu**

Gruplar	Konvülsiyonlar		Ölen hayvan sayısı <sup>a</sup>
	Sıklık %	Başlama süresi (dk.) (ort. ± SH)	
Skopolamin [9]	67	17 ± 4,52	-
Oksotremorin 0,05 + skopolamin [7]	43	11 ± 2,08	-
Oksotremorin 0,1 + skopolamin [8]	13*	20 ± 0,00	-

Yirmi dört saat aç bırakılan farelere serum fizyolojik, 0,05 veya 0,1 mg/kg oksotremorin ve 2,4 mg/kg skopolamin uygulandı ve 20 dakika sonra yem verildi.

[ ] hayvan sayısı

\*p<0,05 skopolamin grubuna göre (Fisher’s exact testi)

Deney gruplarındaki hayvanların konvülsiyon evreleri Tablo 4-4’te gösterildi. Evrelerde skopolamin ve oksotremorin + skopolamin grupları arasında belirgin bir fark görülmedi.

**Tablo 4-4: Deney 2b’de skopolamin ve oksotremorin gruplarında konvülsiyon evrelerini gösteren hayvan sayısı**

Gruplar [n]	Evre 0	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	Evre 5
Skopolamin (serum fizyolojik + skopolamin) [9]	3	0	0	2	0	4
Oksotremorin 0,05 + skopolamin [7]	4	0	0	1	0	2
Oksotremorin 0,1 + skopolamin [8]	7	0	0	0	0	1

[ ] hayvan sayısı



## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada; muskarinik reseptör agonisti oksotremorinin Deney 1’de yeni nesne tanıma ve zorunlu yüzme testlerinde öğrenme ve belleğe ve Deney 2’de açlık sırasında veya sonrasında verilmesinin skopolamin ve yem verilmesi ile oluşan konvülsiyonlara etkileri değerlendirildi. Oksotremorin, zorunlu yüzme testinde alışma öncesi verildiğinde hareketsizlik süresini uzatarak öğrenmeyi artırırken test öncesi verildiğinde amitriptilinin hareketsizliği azaltan etkisini önledi ve açlık sonrası skopolaminden önce verildiğinde konvülsiyon sıklığını azalttı. Bulgular, zorunlu yüzme testinde hareketsizlik süresinin davranışsal umutsuzluk (depresif-benzeri davranış) ve öğrenme ve bellek ile ilişkisi ve konvülsiyonların oluşumunda muskarinik sistemin katkısı kapsamında tartışıldı.

Oksotremorinin sıçanlarda yeni nesne tanıma testinde belleğe etkisinin araştırıldığı Deney 1a’da, alışma ve öğrenme aşamalarından sonra test öncesi serum fizyolojik, 0,05 veya 0,1 mg/kg oksotremorin uygulanan hayvanlarda eski ve yeni nesnelere geçirilen süre ölçümü ile ayırım indeksi saptandı. Fare ve sıçanların buldukları ortamda daha önceden aşına oldukları bir nesneye karşı yeni nesneye olan doğal ilgilerinin ölçüldüğü bu test, öğrenme ve bellek ile ilgili araştırmalarda sık kullanılan, kolay ve güvenilir bir yöntemdir (Antunes ve Biala 2012). Nesne tanıma, yeni ve aşına olunan nesnelere incelenme süreleri arasındaki fark ile ölçülür. Hayvanların performansı çalışmanın amacına göre ayırım indeksi ve tanıma indeksi gibi indeksler kullanılarak değerlendirilir (Ennaceur ve Delacour 1988; Bevins ve Besheer 2006; Gaskin ve ark. 2010). Öğrenme ve bellek ile ilgili olarak madde veya drog uygulamaları testten önce yapılarak bilginin hatırlanması (Besheer ve ark. 2001), eğitim öncesi yapılarak kazanımı (Assini ve ark. 2009) ve eğitimin hemen ardından yapılarak pekiştirilmesi (Perez ve ark. 2010) araştırılır. Bu çalışmada, ufak değişiklikler yapılarak Bevins ve Besheer (2006) ile Antunes ve Biala (2012) tarafından kullanılan yöntem seçildi ve nesne tanıma performansı ayırım indeksi ile hesaplandı. Oksotremorin, öğrenme ve belleğe etkisinin ortaya çıktığı dozlarda kullanıldı (Monleón ve ark. 2009; Pavesi ve ark. 2013d 2010) ve hayvanın yeni uyarının tehdit mi, ödül mü olduğunu ayırt etmesini gerektiren ödev/görev yüklendiği testte önbeyinde kolinerjik sistemin aktive olduğu (Pepeu ve Giovannini 2004) gösterilmiştir. Yeni nesne tanıma testinde

eğitmeden önce (Assini ve ark. 2009) veya testten (Miyachi ve ark. 2017) önce verilen muskarinik droglar normal veya bellek bozukluğu oluşturulmuş hayvanlarda belleği güçlendirmiştir. Bulgulara göre kontrol ve oksotremorin gruplarındaki hayvanlar eski nesneyi hatırladıklarının göstergesi olarak yeni nesnede daha fazla zaman geçirdiler. Ancak, gruplar karşılaştırıldığında, oksotremorin iki dozda da ayırım indeksinde belleği güçlendirici etkisini (Baratti ve ark. 1979; Castellano ve McGaugh 1991) destekleyecek bir farka yol açmadı. Literatürde, oksotremorinin yeni nesne tanıma testinde etkinliğinin araştırıldığı tek bir çalışmaya rastlanılmıştır. Perez ve ark. (2010) bellek bozukluğu oluşturulmuş sıçanlara öğrenmenin hemen ardından oksotremorin verdiklerinde hatırlamanın güçlendiği göstermişlerdir. Oksotremorin ile aynı sonucun elde edilememesi, sağlam (naive) hayvanlar ile çalışılmış olmasına, kullanılan nesnelere arasında ayırımı zorlaştıracak özelliklerin bulunmamasına (Bevins ve Besheer 2006) ve uygulamanın bellek oluşumunun erken evrelerinde yapılmamış olmasına bağlı olabilir. Öte yandan, öğrenme sonrası teste alınma süresi 1 saat ve daha kısa olabildiğinden (Ennaceur ve Meliani 1992; Besheer ve ark. 2001) 24 saat sonra ölçüm yapılmış olması da oksotremorinin belleğe etkisiz kalmış olmasının nedeni olabilir. Bellek depolanmasının araştırıldığı bir çalışmada, eğitimin hemen ardından 0,005 veya 0,01 mg/kg wa Oksotremorinin belleğin pekiştirilmesi, bilginin depolanması mekanizmalarında rolünün olduğu öne sürülmüştür (Baratti ve ark. 1979; Power ve McGaugh 2002). Öte yandan, asetilkolinesteraz inhibitörü fizostigminin ve muskarinik reseptör antagonisti skopolaminin, yeni nesne tanıma testinde etkisiz oldukları dozlarda radyal-labirent testinde öğrenmeyi etkilemelerine dayanılarak yeni nesne tanıma testinin kolinerjik droglara daha az duyarlı olduğu öne sürülmüştür (Ennaceur ve Meliani 1992). Bu görüşü destekler biçimde eğitmeden (Vannucchi ve ark. 1997) veya testten (Besheer ve ark. 2001) önce skopolamin uygulanan sıçanlar, yeni nesneyi eski nesneden ayırt edememiş, skopolaminin belleği bozucu etkisi öğrenmeden önce uygulandığında ortaya çıkarken testten önce uygulandığında gözlemlenmemiştir (Aigner ve ark. 1991).

Kaygı düzeyi ve lokomotor aktivite gibi teste özgün olmayan etkiler nesnelere yanıtı değiştirebileceğinden (Carey ve ark. 2008; Tian ve ark. 2015), Deney 1a'da test ölçümü sırasında serum fizyolojik ve oksotremorin uygulanmış sıçanlarda şahlanma ve kare geçiş ölçüldü. Yeni ortama alınan hayvanlarda lokomotor aktivite ölçümlerinde şahlanma ve kare geçiş dikey ve yatay hareket olarak değerlendirilir (Enginar ve ark. 2016). Şahlanma (Sestakova ve ark. 2013; Sturman ve ark. 2018) ve kare geçiş (Díaz-

Morán ve ark. 2014) ayrıca kaygı-benzeri davranış ölçümlerinde değer taşır. Bulgulara göre oksotremorin iki dozda da şaşlanma ve kare geçişe etkisiz bulundu. Sıçanlarda 0,2, 0,4, 0,8 mg/kg (Martin ve ark. 1981), farelerde 0,001 ve 0,01 mg/kg (Amodeo ve ark. 2014) oksotremorinin lokomotor aktiviteyi azalttığı gösterilmiştir. Öte yandan, kronik stres uygulanan sıçanlarda zorunlu yüzme testi, yeniliğin baskıladığı beslenme testi, yükseltilmiş artı labirent testi ve aydınlık/karanlık kutu testlerinde 10 gün 0,2 mg/kg oksotremorin uygulanmış sıçanlarda kaygı giderici etki saptanmış olmasına karşın stres uygulanmamış hayvanlarda benzer etkinin ortaya çıkmamış olması bulgular ile uyumludur (Di Liberto ve ark. 2017).

Bu çalışmanın amaçlarından biri “davranışsal umutsuzluk” testi olarak da bilinen zorunlu yüzme testinde öğrenme ve belleğin değerlendirilmesi idi. Porsolt ve ark. (1977) tarafından geliştirilen test, deney hayvanlarında antidepresan etkinlik taramalarında sık kullanılır. Fare ve sıçanlarda tek doz veya kısa süreli tekrarlayan antidepresan uygulamalarında motor aktivite artışı olmaksızın toplam hareketsizlik süresi kısalır. Özellikle bazı seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin etkinliğinin ortaya konamaması (yanlış negatif sonuç) veya antidepresan olmayıp antidepresan gibi davranan drogların/maddelerin saptanabilmesi (yanlış pozitif sonuç), teste yönelik eleştirilerin başında yer almaktadır (Porsolt ve ark. 1978; Borsini ve Meli 1988; Krishnan ve Nestler 2011). Öte yandan, yüzme stres oluşturduğu (Jefferys ve Funder 1987) için hareketsizliğin depresif-benzeri bir davranış olmadığı, kaçınılmaz durumlara karşı gelişen bir uyumsal davranışı yansıttığı ve antidepresanların aktif mücadele yanıtını artırdığı öne sürülmektedir (Krishnan ve Nestler 2011; Molendijk ve de Kloet 2015, 2019; Commons ve ark. 2017). Bu görüşlere uygun olarak ortamın kaçınılmaz olduğunu öğrenme düzeyi ile hareketsizlik süresi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Deney 1a’da, serum fizyolojik, 0,05 veya 0,1 mg/kg oksotremorin uygulandıktan sonra önce yeni nesne tanıma testine ve hemen ardından zorunlu yüzme testinin alıştırmalarına alınan hayvanlarda 24 saat sonra hareketsizlik süresi ölçüldü. Yeni nesne tanıma testinin hiç (Zhang ve ark. 2012) veya çok az (Lueptow 2017) stres oluşturduğu gösterildiğinden yeni bir grup hayvanda çalışmaya gerek görülmedi. Bulgulara göre oksotremorin 0,1 grubunda kontrol grubuna göre hareketsizlik süresi daha fazla oldu. Aynı amaçla yürütülen bir çalışmada, alıştırma öncesi skopolamin veya MK-801 uygulanan sıçanlarda, hareketsizlik süresi kontrol grubuna göre daha az bulunmuş; kaçma, kurtulma girişimlerindeki artışın hayvanların alıştırma sırasında ortamın

kaçınılmaz olduğunu yeterince öğrenemedikleri veya akılda tutamadıkları şeklinde yorumlanmıştır (Enginar ve ark. 2016). Bu yoruma uygun olarak oksotremorin uygulanan hayvanlarda azalmış hareketsizlik, öğrenmeye bağlı bir uyumsal yanıt olabilir. Beş dakika süren yeni nesne tanıma testinden 10 dakika önce verilen oksotremorinin etkisi, yüzme alıştırmaları sonrası öğrenilmiş bilginin belleğe kaydı, pekiştirme aşamasının erken evrelerini de içerecek kadar uzun sürmüş olabilir (Assini ve ark. 2009). Bu yönü ile 0,1 mg/kg oksotremorin verilen hayvanlarda azalmış hareketsizlik bulgusu, eğitimin hemen ardından oksotremorin uygulanan hayvanlarda artmış bellek performansı bulguları ile uyum göstermektedir (Castellano ve McGaugh 1991). Yeni nesne tanıma testinde hatırlama aşamasında etkisi gösterilemeyen ancak zorunlu yüzme testinde öğrenmeye etkili bulunan oksotremorin için stres oluşturan koşullarda öğrenme ve belleğe etkili olabileceği görüşü ortaya atılabilir. Zorunlu yüzme testinin stres değerlendirme yöntemi olarak da kullanılması (Small ve ark. 2016) ve sıçanlarda 10 günlük oksotremorin uygulamasında strese bağlı öğrenme ve bellek kusurlarının 8 kollu radyal-labirentte geriye dönmesi (Srikumar ve ark. 2006) bu görüşü desteklemektedir.

Oksotremorinin test öncesi tek başına veya amitriptilin ile birlikte verilmesinin sıçanlarda zorunlu yüzme testinde hareketsizlik süresine etkisinin araştırıldığı Deney 1b'de, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, amitriptilin grubunda hareketsizlik süresi daha az oldu, oksotremorin ve oksotremorin ile birlikte amitriptilin verilen hayvanlarda anlamlı bir fark ortaya çıkmadı. Ancak amitriptilinin hareketsizliği azaltan etkisini oksotremorin önledi. Test, bir antidepresan etkinlik tarama testi olarak değerlendirildiğinde, amitriptilinin davranışsal umutsuzluğu yansıtan hareketsizliği azaltması 10-15 mg/kg doz aralığında aynı etkiyi elde eden pek çok araştırmacının bulguları ile uyumlu oldu (Overstreet ve ark. 1986; Yamamoto ve ark. 1989; Flores-Serrano ve ark. 2015; Enginar ve ark. 2016). Öğrenilmiş hareketsizlik varsayımını ortaya atan De Pablo ve ark. (1989) antidepresan imipramini alıştırmadan önce ve hemen sonra uyguladıklarında elde ettikleri sonuçlara dayanarak, hayvanların ilk celsede (alıştırmada) hareketsiz kalmayı öğrendiklerini, ikinci celsede (testte) öğrenilmiş bilgiyi geri çağırdıklarını (hatırladıklarını) öne sürmüşlerdir. Belleği güçlendirici etkisi olan fizostigmin ile elde edilen bulgular da bu varsayımı desteklemiştir (Peters ve Levin 1977; Boccia ve ark. 2003). İlgi çekici olarak testte hareketsizliği azaltan skopolamin (Browne 1979), diazepam, pentobarbital (De Pablo ve

ark. 1991) ve MK-801 (Dhir ve Kulkarni 2008; Kordjazy ve ark. 2016) gibi drogların öğrenme ve belleği bozucu etkileri (Harrod ve ark. 2001; Carballo-Márquez ve ark. 2007; Horisawa ve ark. 2011; Soma ve ark. 2014; Wang ve ark. 2015) ve antidepresanların benzer etkileri (Sansone ve ark. 1985; Kumar ve Kulkarni 1996; Naudon ve ark. 2007; Monleón ve ark. 2009) bulunmaktadır. Klinik çalışmalar belirgin antikolinergik etkileri olan antidepresanların bellek oluşumu aşamalarına zararlı etkileri olduğunu ortaya koymuştur (Curran ve ark. 1988; Richardson ve ark. 1994; Tannenbaum ve ark. 2012; Baune ve Renger 2014). Amitriptilinin yükseltilmiş artı labirent ve pasif sakınma testlerinde kazanılmış bilginin geri çağrılmasını bozduğu (Kumar ve Kulkarni 1996), amitriptilin verilen farelerde bozulmuş pasif sakınma yanıtının oksotremorin ile kısmen düzeldiği (Monleón ve ark. 2009) gösterilmiştir. Tüm bu verilere dayanılarak, hareketsizliğin daha az, kaçma, kurtulma girişimlerinin daha fazla olduğu amitriptilin grubunda olasılıkla güçlü antikolinergik etkiye (Goldman ve Erickson 1983) bağlı olarak hayvanların ortamın kaçınılmaz olduğunu hatırlayamadığı öne sürülebilir. Oksotremorinin amitriptilinin etkisini önlemesi antidepresan-benzeri (Overstreet ve ark. 1986) veya bellek bozucu etkide (Monleón ve ark. 2009) antikolinergik sistemin katkısı olduğunu öne süren araştırmacıların görüşlerine koşut bulgudur. Oksotremorinin belleği güçlendirici etkisine bağlı olarak (Baretti ve ark. 1979; Castellano ve McGaugh 1991) hareketsizlik süresinde anlamlı bir artışa yol açmaması ise bir tutarsızlık gibi görünmektedir. Ancak, 0,2 mg/kg dozunda 10 gün oksotremorin uygulanan sıçanlarda da oksotremorin yüzmeye etkisiz bulunmuştur (Veena ve ark. 2011). Öte yandan, kolinerjik etkinliği artıran fizostigminin hareketsizliği artırdığını (Addy ve ark. 2015) veya değiştirmeyip desipramin ve nomifensin gibi antidepresanların hareketsizliği azaltan etkilerini ortadan kaldırdığını (Mancinelli ve ark. 1988) gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.

Açlık sırasında oksotremorin uygulanmasının farelerde skopolamin ve yem ile oluşan konvülsiyonlara etkisi Deney 2a'da araştırıldı. Kırk sekiz saat açlıkta beyinde glutamaterjik reseptörlerde skopolamin ve yem alımı ile kısmen geriye dönebilen değişiklikler saptanmıştır (Enginar ve ark. 2003). Bu değişiklikler, açlık sırasında glutamaterjik sistemde yemden yoksun kalmanın gereksinimlerini karşılamaya veya aşırı glutamat salıverilmesine karşı uyumsal mekanizmalar olarak yorumlanmıştır. Ayrıca 24 saat açlıkta frontal kortekste M<sub>1</sub> ve hipokampüste M<sub>2</sub> reseptörlerinde ekspresyonun arttığı ve yem alımı ile ekspresyon artışının azaldığı gösterilmiştir (Saygı

Bacanak ve ark. 2019). Muskarinik  $M_1$  ve  $M_2$  reseptörlerine afiniteleri değişiklik gösteren (Ohnuki ve Nomura 1996; Odagaki ve ark. 2013) skopolamin yanı sıra atropin, biperiden (Enginar ve Nurten 2010) ve pirenzepin (Saygı Bacanak ve ark. 2019) ile de konvülsiyon oluşmasının reseptörlerdeki antagonist eylemin bir sonucu olduğu açıktır. Ancak beyinde postsinaptik ve presinaptik yerleşimleri ve dağılımları farklılık gösteren, otoreseptör ve heteroreseptör özellikleri değişen bu reseptörlerden hangisinin konvülsiyonlardan sorumlu olduğu henüz aydınlatılamamıştır. Postsinaptik reseptörlerin kapatılması asetilkolinin etkisini azaltırken presinaptik uçtaki otoreseptörlerin kapatılması asetilkolin salıverilmesinde artışa neden olmakta (Bymaster ve ark. 1993), heteroreseptör olarak görev yapan  $M_1$  ve  $M_2$  reseptörlerinin kapatılması da sırası ile dopamin salıverilmesinde azalmaya (Buckley 1988) ve glutamat salıverilmesinde artışa (Rouse ve ark. 1998) yol açmaktadır. Oksotremorin seçici olmayan bir muskarinik agonist olarak iki reseptörü de uyarır (Nadal ve ark. 2016). Beyinde  $M_1$  reseptörleri daha çok postsinaptik,  $M_2$  reseptörleri presinaptik yerleşim gösterir (Nathanson 2008). Bu verilere dayanılarak açlık sırasında oksotremorinin postsinaptik veya presinaptik reseptörleri uyararak kolinerjik etkinlikte artış, asetilkolin salıverilmesinde azalma (Meyer ve Otero 1985) veya artış (Holmstedt 1967; Vannucchi ve Pepeu 1995; Vannucchi ve ark. 1997) yaparak, glutamat veya dopamin salıverilmesini değiştirerek konvülsiyon oluşumunu etkileyebileceği öngörüldü. Bulgulara göre açlık sırasında serum fizyolojik uygulanan grupta olduğu gibi oksotremorin uygulanan grupta da skopolamin uygulandıktan sonra konvülsiyon oluştu. İki grup arasında konvülsiyon sıklığında, başlama süresinde ve nöbet evrelerinde belirgin bir fark ortaya çıkmadı. Bu sonuç, oksotremorinin kolinerjik sistemde açlığa bağlı olası değişikliklere (Groessl ve ark. 2013) etkisiz kaldığını işaret etmektedir. Açlık süresinin konvülsiyon oluşumuna etkisinin değerlendirildiği çalışmada, 2 veya 3 saat açlıkta bile konvülsiyon gösterildiğinden (Enginar ve ark. 2009) 12 saat ara ile 2 kez uygulanan oksotremorin uzun etkili olmasına (Davis ve ark. 1987) karşın 24 saat süresince yeterli kan düzeyleri sağlayamamış olabilir. Yem yoksunluğunda stres ve kaygı oluştuğu (Chaouloff ve ark. 1997), 48 saat (Coppola ve ark. 2005) ve daha kısa süreli (Honma ve ark. 1983) açlıkta stres hormonu kortikosteronun serum düzeyinin arttığı bildirildiğinden, açlık sırasında stresi azaltmak amacı ile diazepam verilen farelerde de benzer şekilde konvülsiyon oluşumu etkilenememiştir (Büget 2009).

Açlık sonrası skopolaminden önce oksotremorin uygulanmasının konvülsiyon oluşumuna etkisi Deney 2b’de değerlendirildi. Tek başına skopolamin verilen hayvanlar ile 0,05 veya 0,1 mg/kg oksotremorin ile birlikte skopolamin verilen hayvanlarda konvülsiyon oluştu. Konvülsiyon başlama süresi ve konvülsiyon evrelerinde gruplar arasında fark ortaya çıkmazken, konvülsiyon sıklığı 0,1 mg/kg oksotremorin verilen hayvanlarda anlamlı olarak azaldı. Oksotremorinin genetik absans nöbetleri olan sıçanlarda 0,25-1 mg/kg dozlarında doza bağımlı biçimde epileptik deşarjları baskılaması (Danober ve ark. 1993) ve pikrotoksin konvülsiyonlarında nöbet eşliğini yükseltmesi (Georgiev ve Lambadjieva 1981) nöbete özgü olmayan bir antikonvülsan etkisinin bulunduğunu göstermektedir. Bu çalışmada ise muskarinik reseptörlerde skopolamin ile zıt yönde etkileşmesinin bir sonucu olarak antikonvülsan eylem gösterdiği söylenebilir. Aç hayvanlara skopolamin uygulandıktan sonra yem verilmediğinde veya skopolamin uygulanmadan yem verildiğinde konvülsiyon oluşmadığından (Enginar ve ark. 1997), oksotremorinin skopolamini antagonize etmesi yanı sıra açlık sonrası yeniden yemeye bağılı değişikliğin konvülsiyon oluşumundaki katkısını da bir biçimde önlemiş olabilir. Bu etkilerde postsinaptik veya presinaptik M<sub>1</sub> veya M<sub>2</sub> reseptörlerinin hangilerinin uyarılmasının yer aldığını öngörmek bu çalışmanın sınırları içinde mümkün değildir.

### 5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Deney 1a’da oksotremorinin belleğe etkisi öğrenmeden 24 saat sonra test öncesi uygulandıktan sonra ölçülmüştür. Bazı araştırmalarda olduğu gibi ölçümü daha kısa süre sonra da yapmak veya oksotremorini öğrenmenin hemen ardından da vermek grup sayısının artmasına yol açarken daha ayrıntılı bir değerlendirmeye olanak sağlayabilirdi.

Deney 2a’da oksotremorin açlık sırasında deri altı uygulama ile 2 kez verildi. Uygulamayı deri altına yerleştirilen bir pompa aracılığı ile sabit hızda oksotremorin veren bir teknolojik sistem aracılığı ile yapmak 24 saat yeterli kan düzeyleri sağlayarak oksotremorinin açlık sırasında kolinerjik sistemdeki olası değişikliklere karşı daha etkin olmasını sağlayabilirdi.

## 5.2. Sonuç

Yeni nesne tanıma testinde test öncesi oksotremorin uygulanan sıçanlarda bellek üzerine güçlendirici etki ortaya çıkmadı. Bu bulgu, oksotremorinin bellek bozukluğu oluşturulmuş hayvanlarda yeni nesne tanıma testinde veya stres oluşturan pasif sakınma testinde öğrenmenin hemen ardından verildiğinde elde edilen bulguları destekler nitelikte değildi. Buna karşın zorunlu yüzme testinde alıştırma öncesi verilmesi hayvanlarda olasılıkla öğrenmeyi güçlendirici etkisine bağlı olarak artmış hareketsizlik ile sonuçlandı. Aynı testte test öncesi verilmesinde bellek üzerine güçlendirici bir etkinin ortaya çıkmamasına karşın amitriptilinin etkisinin önlenmesi, antidepressanbenzeri veya bellek bozucu etkide antikolinerjik sistemin katkısı olabileceği görüşlerine destek oluşturdu. Açlık sırasında farelere oksotremorin verilmesi ise skopolamin ve yem alımı ile oluşan konvülsiyonları önlemeyerek kolinerjik sistemde açlığa bağlı olası değişikliklere karşı etkili olabileceği öngörüsünü desteklemedi. Buna karşın açlık sonrası skopolaminden önce verilmesi konvülsiyon sıklığını azaltarak, konvülsiyonların oluşumunda kolinerjik sistemin katkısını vurguladı. Tüm bu bulgular, zorunlu yüzme testinde öğrenme ve bellek oluşumunun hareketsizlik süresi ile ilişkisini ve aç hayvanlarda antimuskarinik uygulanması ile oluşan konvülsiyonlarda  $M_1$  veya  $M_2$  muskarinik reseptörlerin ve/veya presinaptik, postsinaptik yerleşimlerinin rolünü daha belirgin olarak ortaya koyacak ileri çalışmalar için veri oluşturdu.



## KAYNAKLAR

- Addy, N.A., Nunes, E.J. ve Wickham, R.J. (2015). Ventral tegmental area cholinergic mechanisms mediate behavioral responses in the forced swim test. *Behavioural Brain Research*, **288**, 54-62.
- Aigner, T.G., Walker, D.L. ve Mishkin, M. (1991). Comparison of the effects of scopolamine administered before and after acquisition in a test of visual recognition memory in monkeys. *Behavioral and Neural Biology*, **55**, 61-67.
- Aloisi, A.M., Casamenti, F., Scali, C., Pepeu, G. ve Carli, G. (1997). Effects of novelty, pain and stress on hippocampal extracellular acetylcholine levels in male rats. *Brain Research*, **748**, 219-226.
- Amenta, F. ve Tayebati, S.K. (2008). Pathways of acetylcholine synthesis, transport and release as targets for treatment of adult-onset cognitive dysfunction. *Current Medicinal Chemistry*, **15**, 488-498.
- Amodeo, D.A., Yi, J., Sweeney, J.A. ve Ragozzino, M.E. (2014). Oxotremorine treatment reduces repetitive behaviors in BTBR T+ tf/J mice. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, **6**, 17.
- Anand, B.K., Chhina, G.S., Sharma, K.N., Dua, S. ve Singh, B. (1964). Activity of single neurons in hypothalamic feeding centers: effect of glucose. *American Journal of Physiology*, **207**, 1146-1154.
- Antunes, M. ve Biala, G. (2012). Novel object recognition memory: neurobiology, test procedure, and its modifications. *Cognitive Processing*, **13**, 93-110.
- Arque, G., Fotaki, V., Fernandez, D., de Lagran, M.M., Arbones, M.L. ve Dierssen, M. (2008). Impaired spatial learning strategies and novel object recognition in mice haploinsufficient for the dual specificity tyrosine-regulated kinase-1A (Dyrk1A). *PloS One*, **3**, e2575.
- Assini, F.L., Duzzioni, M. ve Takahashi, R.N. (2009). Object location memory in mice: pharmacological validation and further evidence of hippocampal CA1 participation. *Behavioural Brain Research*, **204**, 206-211.

- Baban, N. ve Siyahhan, A. (1996). *Klinik Biyokimya*. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Kütüphanesi. 3918.
- Bailey, C.H., Bartsch, D. ve Kandel, E.R. (1996). Toward a molecular definition of long-term memory storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **93**, 13445-13452.
- Baratti, C.M., Huygens P., Minö, J., Merlo, A. ve Gardella J. (1979). Memory facilitation with posttrial injection of oxotremorine and physostigmine in mice. *Psychopharmacology*, **64**, 85-88.
- Barbano, M.F. ve Cador, M. (2006). Differential regulation of the consummatory, motivational and anticipatory aspects of feeding behavior by dopaminergic and opioidergic drugs. *Neuropsychopharmacology*, **31**, 1371-1381.
- Bartus, R.T., Dean, R.L. 3rd., Beer, B. ve Lippa, A.S. (1982). The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science*, **217**, 408-414.
- Baune, B.T. ve Renger, L. (2014). Pharmacological and non-pharmacological interventions to improve cognitive dysfunction and functional ability in clinical depression: a systematic review. *Psychiatry Research*, **219**, 25-50.
- Bendor, J., Lizardi-Ortiz, J.E.L., Westphalen, R.I., Brandstetter, M., Hemmings, H.C., Jr., Sulzer, D. ve ark. (2010). AGAP1/AP-3-dependent endocytic recycling of M5 muscarinic receptors promotes dopamine release. *The EMBO Journal*, **29**, 2813-2826.
- Besheer, J., Short, R.K. ve Bevins, R.A. (2001). Dopaminergic and cholinergic antagonism in a novel- object detection task with rats. *Behavioural Brain Research*, **126**, 211-217.
- Bevins, R.A. ve Besheer, J. (2006). Object recognition in rats and mice: a one-trial non-matching-to-sampling learning task to study 'recognition memory'. *Nature Protocols*, **1**, 1306-1311.
- Bliss, T.V. ve Collingridge, G.L. (1993). A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, **361**, 31-39.
- Blockland, A. (1995). Acetylcholine: a neurotransmitter for learning and memory? *Brain Research Brain Research Reviews*, **21**, 285-300.

- Boccia, M.M., Blake, M.G., Acosta, G.B. ve Baratti, C.M. (2003). Atropine, an anticholinergic drug, impairs memory retrieval of a high consolidated avoidance response in mice. *Neurosci Letters*, **345**, 97-100.
- Borsini, F. ve Meli, A. (1988). Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity? *Psychopharmacology*, **94**, 147-160.
- Bray, G.A. (1985). Autonomic and endocrine factors in the regulation of food intake. *Brain Research Bulletin*, **6**, 505-510.
- Browne, R.G. (1979). Effects of antidepressants and anticholinergics in a mouse "behavioral despair" test. *European Journal of Pharmacology*, **58**, 331-334.
- Buckley, N.J., Bonner, T.I. ve Brann, M.R. (1988). Localization of a family of muscarinic receptor mRNAs in rat brain. *The Journal of Neuroscience*, **12**, 4646-4652.
- Büget, B. (2009). Bir gün aç bırakılan farelerde atropin uygulanması ve yem verilmesi ile oluşan konvülsiyonlara yeni antiepileptiklerden levetirasetam ve topiramatin etkilerinin ve yem yoksunluğuna bağlı stresin katkısının araştırılması. *İstanbul Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi*.
- Bymaster, F.P., Heath, I., Hendrix, J.C. ve Shannon, H.E. (1993). Comparative behavioral and neurochemical activities of cholinergic antagonists in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **267**, 16-24.
- Cai, L., Gibbs, R.B. ve Johnson, D.A. (2010). Recognition of novel objects and their location in rats with selective cholinergic lesion of the medial septum. *Neuroscience Letters*, **506**, 261-265.
- Calabresi, P., Picconi, B., Tozzi, A. ve Ghiglieri, V. (2016). Interaction between basal ganglia and limbic circuits learning and memory processes. *Parkinsonism & Related Disorders*, **22**, 65-68.
- Carballo-Márquez, A., Vale-Martínez, A., Guillazo-Blanch, G., Torras-García, M., Boix-Trelis, N. ve Martí-Nicolovius M. (2007). Differential effects of muscarinic receptor blockade in prelimbic cortex on acquisition and memory formation of an odor-reward task. *Learning & Memory*, **14**, 616-624.

- Carey, R.J., Damianopoulos, E.N. ve Shanahan, A.B. (2008). Cocaine effects on behavioral responding to a novel object placed in a familiar environment. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **88**, 265-271.
- Castellano, C. ve McGaugh, J.L. (1991). Oxotremorine attenuates retrograde amnesia induced by posttraining administration of the GABAergic agonists muscimol and baclofen. *Behavioral and Neural Biology*, **56**, 25-31.
- Chaouloff, F., Berton, O., Aquerre, S., Hay M., Mormede, P. (1997). Effects of food deprivation on midbrain 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptors in lewis and SHR rats. *Neuropharmacology*, **36**, 483–488.
- Chau, D.T., Rada P., Kosloff, R.A., Taylor, J.L. ve Hoebel, B.G. (2001). Nucleus accumbens muscarinic receptors in the control of behavioral depression: antidepressant-like effects of local M<sub>1</sub> antagonist in the Porsolt swim test. *Neuroscience*, **104**, 791-798.
- Commons, K.G., Cholanians, A.B., Babb, J.A. ve Ehlinger, D.G. (2017). The rodent forced swim test measures stress-coping strategy, not depression-like behavior. *ACS Chemical Neuroscience*, **8**, 955-960.
- Coppola, A., Meli, R. ve Diano, S. (2005). Inverse shift in circulating corticosterone and leptin levels elevates hypothalamic deiodinase type 2 in fasted rats. *Endocrinology*, **146**, 2827–2833.
- Cryan, J.F. ve Lucki, I. (2000). Antidepressant-like behavioral effects mediated by 5-hydroxytryptamine<sub>2C</sub> receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **295**, 1120-1126.
- Cryan, J.F., Markou, A. ve Lucki, I. (2002). Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. *TRENDS in Pharmacological Sciences*, **23**, 238-245.
- Curran, H.V., Sakulsriprong, M. ve Lader, M. (1988). Antidepressants and human memory: an investigation of four drugs with different sedative and anticholinergic profiles. *Psychopharmacology*, **95**, 520-527.

- Danober, L., Depaulis, A., Marescaux, C. ve Vergnes, M. (1993). Effects of cholinergic drugs on genetic absence seizures in rats. *European Journal of Pharmacology*, **234**, 263-268.
- Davis, K.L., Hollander, E., Davidson, M., Davis, B.M., Mohs, R.C. ve Horvath, T.B. (1987). Induction of depression with oxotremorine in patients with Alzheimer's disease. *The American Journal of Psychiatry*, **144**, 468-471.
- de Macedo, I.C., de Freitas, J.S. ve da Silva, Torres, I.L. (2016). The influence of palatable diets in reward system activation: a mini review. *Advances in Pharmacological Sciences*, 2016, 7238679.
- De Pablo, J., Parra, A., Segovia, S. ve Guillamón, A. (1989). Learned immobility explains the behavior of rats in the swimming test. *Physiology & Behavior*, **46**, 229-237.
- De Pablo, J.M., Ortiz-Caro, J., Sanchez-Santed, F. ve Guillamón, A. (1991). Effects of diazepam, pentobarbital, scopolamine and the timing of saline injection on learned immobility in rats. *Physiology & Behavior*, **50**, 895-899.
- Detke, M.J. ve Lucki, I. (1996). Detection of serotonergic and noradrenergic antidepressants in the rat forced swimming test: the effects of water depth. *Behavioural Brain Research*, **73**, 43-46.
- Deussing, J.M. (2006). Animal models of depression. *Drug discovery today: Disease Models*, **3**, 375-383.
- Dhir, A. ve Kulkarni, S.K. (2008). Possible involvement of nitric oxide (NO) signaling pathway in the antidepressant-like effect of MK-801(dizocilpine), a NMDA receptor antagonist in mouse forced swim test. *Indian Journal of Experimental Biology*, **46**, 164-170.
- Di Liberto, V., Frichi, M., Verdi, V., Vitale, A., Plescia F., Cannizzaro C. ve ark. (2017). Anxiolytic effects of muscarinic acetylcholine receptors agonist oxotremorine in chronically stressed rats and related changes in BDNF and FGF2 levels in the hippocampus and prefrontal cortex. *Psychopharmacology*, **234**, 559-573.

- Díaz-Morán, S., Estanislau, C., Cañae, T., Blázquez, G., Ráez, A., Tobeña, A. ve ark. (2014). Relationships of open-field behaviour with anxiety in the elevated zero-maze test: focus on freezing and grooming. *World Journal of Neuroscience*, **4**, 1-11.
- Edelmann, E. ve Lessman, V. (2018). Dopaminergic innervation and modulation of hippocampal networks. *Cell Tissue Research*, **373**, 711-727.
- Eglen, R.M. (2005). Muscarinic receptor subtype pharmacology and physiology. *Progress in Medicinal Chemistry*, **43**, 105-136.
- Enginar, N., Nurten, A., Yamantürk, P. ve Koyuncuoğlu, H. (1997). Scopolamine-induced convulsions in food given fasted mice: effects of physostigmine and MK-801. *Epilepsy Research*, **28**, 137-142.
- Enginar, N., Yamantürk, P., Nurten, A., Nurten, R. ve Koyuncuoğlu, H. (2003). Scopolamine-induced convulsions in fasted mice after food intake: determination of blood glucose levels, [<sup>3</sup>H]glutamate binding kinetics and antidopaminergic drug effects. *Neuropharmacology*, **44**, 199-205.
- Enginar, N., Nurten, A., Ozünal, Z.G. ve Zengin, A. (2009). Scopolamine-induced convulsions in fasted mice after food intake: the effect of duration of food deprivation. *Epilepsia*, **50**, 143-146.
- Enginar, N. ve Nurten, A. (2010). Seizures triggered by food intake in antimuscarinic-treated fasted animals: evaluation of the experimental findings in terms of similarities to eating-triggered epilepsy. *Epilepsia*, **51**, 80-84.
- Enginar, N., Yamantürk-Çelik, P., Nurten, A. ve Güney, D.B. (2016). Learning and memory in the forced swimming test: effects of antidepressants having varying degrees of anticholinergic activity. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **389**, 739-745.
- Ennaceur, A. ve Delacour, J. A. (1988). A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behavioural Brain Research*, **31**, 47-59.
- Ennaceur, A. (2010). One-trial object recognition in rats and mice: methodological and theoretical issues. *Behavioural Brain Research*, **215**, 244-254.

- Ennaceur, A. ve Meliani, K. (1992). Effects of physostigmine and scopolamine on rats' performances in object-recognition and radial-maze tests. *Psychopharmacology*, **109**, 321-330.
- Erlanson-Albertsson, C. (2005). How palatable food disrupts appetite regulation. *Basic Clinical Pharmacology and Toxicology*, **97**, 61-73.
- Fibiger, H.C. (1991). Cholinergic mechanisms in learning, memory and dementia: a review of recent evidence. *Trends in Neurosciences*, **14**, 220-223.
- Fischer, R.S. (1989). Animal models of the epilepsies. *Brain Research Reviews*, **14**, 245-278.
- Flores-Serrano, A.G., Zaldívar-Rae, J., Salgado, H. ve Pineda, J.C. (2015). Immobility time during the forced swimming test predicts sensitivity to amitriptyline, whereas traveled distance in the circular corridor indicates resistance to treatment in female Wistar rats. *Neuroreport*, **26**, 233-238.
- Gaffan, E.A., Healey, A.N. ve Eacott, M.J. (2004). Objects and positions in visual scenes: effects of perirhinal and postrhinal cortex lesions in the rat. *Behavioral Neuroscience*, **118**, 992-1010.
- Gao, Q. ve Horvath, T.L. (2007). Neurobiology of feeding and energy expenditure. *Annual Review of Neuroscience*, **30**, 367-398.
- Gaskin, S., Tardif, M., Cole, E., Piterkin, P., Kayello, L. ve Mumby, DG. (2010). Object familiarization and novel-object preference in rats. *Behavioural Processes*, **83**, 61-71.
- Georgiev, V.P. ve Lambadjieva, N.D. (1981). Interactions between cholinergic drugs, gamma-aminobutyric acid and cyclic guanosine monophosphate on picrotoxin-induced convulsive-seizure threshold. *Neuropharmacology*, **20**, 813-817.
- Ghose, P. (2012). Fasting, feasting and the glutamatergic system. *Disease Models and Mechanisms*, **5**, 574-575.
- Glikmann-Johnston, Y., Saling, M.M., Reutens, D.C. ve Stout, J.C. (2015). Hippocampal 5-HT<sub>1A</sub> receptor and spatial learning and memory. *Frontiers in Pharmacology*, **6**, 289.

- Gold, P.E. (2003). Acetylcholine modulation of neural systems involved in learning and memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, **80**, 194-2110.
- Goldman, M.E. ve Erickson, C.K. (1983). Effects of acute and chronic administration of antidepressant drugs on the central cholinergic nervous system. Comparison with anticholinergic drugs. *Neuropharmacology*, **22**, 1215-1222.
- Gonzales, R.A. ve Crews, F.T. (1984). Characterization of the cholinergic stimulation of phosphoinositide hydrolysis in rat brain slices. *Journal of Neuroscience*, **4**, 3120-3127.
- Groessl, F., Jeong, J.H., Talmage, D.A., Role, L.W. ve Jo, Y.H. (2013). Overnight fasting regulates inhibitory tone to cholinergic neurons of the dorsomedial nucleus of the hypothalamus. *PLoS One*, **8**, e60828.
- Hall, J. E (2017). Guyton ve Hall, Tıbbi Fizyoloji. (Ed.), B. Çağlayan Yeğen, İ. Alican, Z. Solakoğlu. (13th ed.), İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri.
- Harrod, S.B., Flint, R.W. ve Riccio, D.C. (2001). MK-801 induced retrieval, but not acquisition, deficits for passive avoidance conditioning. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **69**, 585-593.
- Harvey, J.A. (2003). Role of the serotonin 5-HT(2A) receptor in learning. *Learning & Memory*, **10**, 355-362.
- Hasselmo, M.E. (2006). The role of acetylcholine in learning and memory. *Current Opinion in Neurobiology*, **16**, 710-715.
- Holmstedt, B. (1967). Mobilization of acetylcholine by cholinergic agents. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **144**, 433-458.
- Honma, K.I., Honma, S. ve Hiroshige, T. (1983). Critical role of food amount for prefeeding corticosterone peak in rats. *The American Journal of Physiology*, **245**, 339-344.
- Horisawa, T., Ishibashi, T., Nishikawa, H., Enomoto, T., Toma, S., Ishiyama, T. ve ark. (2011). The effects of selective antagonists of serotonin 5-HT<sub>7</sub> and 5-HT<sub>1A</sub> receptors on MK-801-induced impairment of learning and memory in the passive avoidance and Morris water maze tests in rats: mechanistic implications for the



- beneficial effects of the novel atypical antipsychotic lurasidone. *Behavioural Brain Research*, **220**, 83-90.
- Ihalainen, J., Sarajärvi, T., Kemppainen, S., Keski-Rahkonen, P., Lehtonen, M. ve Tanila, H. (2010). A novel delayed non-match to sample object recognition task that allows simultaneous in vivo microdialysis. *Journal of Neuroscience Methods*, **189**, 210-215.
- Iversen, L.L. (1971). Role of transmitter uptake mechanisms in synaptic neurotransmission. *British Journal of Pharmacology*, **41**, 571-591.
- Jefferys, D. ve Funder, J.W. (1987). Glucocorticoids, adrenal medullary opioids, and the retention of a behavioral response after stress. *Endocrinology*, **121**, 1006-1009.
- Jhanwar-Uniyal, M. ve Leibowitz, S.F. (1986). Impact of food deprivation on alpha 1- and alpha 2-noradrenergic receptors in the paraventricular nucleus and other hypothalamic areas. *Brain Research Bulletin*, **17**, 889-896.
- Kandratavicius, L., Balista, P.A., Lopes-Aguiar, C., Ruggiero, R.N., Umeoka, E.H., Garcia-Cairasco, N. ve ark. (2014). Animal models of epilepsy: use and limitations. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **10**, 1693-1705.
- Kasthuri, S., Karthigadevi, K., Manjulakshmi, P. ve Kavimani, S. (2013). Review: animal models used in the screening of antiepileptic drugs. *International Research Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences*, **3**, 18-23.
- Katzung, B.G. (2018). *Basic & Clinical Pharmacology*. (15th ed.). New York: McGraw-Hill Education.
- Kayaalp, S.O. (2012). *Tıbbi Farmakoloji*. (13th ed.). Ankara: Pelikan Yayıncılık.
- Kawashima, K., Hayakawa, T., Kashima, Y., Suzuki, T., Fujimoto, K. ve Oohata, H. (1991). Determination of acetylcholine release in the striatum of anesthetized rats using in vivo microdialysis and a radioimmunoassay. *Journal of Neurochemistry*, **57**, 882-887.
- Konturek, P.C., Konturek, J.W., Czesnikiewicz-Guzik, M., Brzozowski, T., Sito, E. ve Konturek, S.J. (2005). Neuro-hormonal control of food intake: basic mechanisms and clinical implications. *Journal of Physiology and Pharmacology*, **56**, 5-25.

- Kordjazy, N., Haj-Mirzaian, A., Amiri, S., Ostadhadi, S., Amini-Khoei, H. ve Dehpour, A.R. (2016). Involvement of N-methyl-D-aspartate receptors in the antidepressant-like activity of 5-hydroxytryptamine 3 antagonists in mouse forced swimming test and tail suspension test. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **141**, 1-9.
- Koul, R.L. (1991). Eating epilepsy. *The Journal of the Association of Physicians of India*, **39**, 392-395.
- Kovács, A., Mihály, A., Komáromi, A., Gyngési, E., Szente, M., Weizner, R. ve ark. (2003). Seizure, neurotransmitter release and gene expression are closely related in the striatum of 4-aminopyridine-treated rats. *Epilepsy Research*, **55**, 117-129.
- Krishnan, V. ve Nestler, J. (2011). Animal models of depression: molecular perspectives. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, **7**, 121-147.
- Kumar, S. ve Kulkarni, S.K. (1996). Influence of antidepressant drugs on learning and memory paradigms in mice. *Indian Journal of Experimental Biology*, **34**, 431-435.
- Levey, A.I. (1993). Immunological localization of m1-m5 muscarinic acetylcholine receptors in peripheral tissues and brain. *Life Science*, **52**, 441-448.
- Liu, T., Kong, D., Shah, B.P., Ye, C., Koda, S., Saunders, A. ve ark. (2012). Fasting activation of AgRP neurons requires NMDA receptors and involves spinogenesis and increased excitatory tone. *Neuron*, **73**, 511-522.
- LoLordo, V.M. (2001). Learned helplessness and depression. İçinde M. E. Carroll ve J. B. Overmier (Eds.), *Animal Research and Human Health: Advancing Human Welfare Through Behavioral Science*. Washington: American Psychological Association; 63-77.
- Löscher, W. (2002). Animal models of epilepsy for the development of antiepileptogenic and disease-modifying drugs. A comparison of the pharmacology of kindling and post-status epilepticus models of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, **50**, 105-123.
- Lucki, I. (1997). The forced swim test as a model for core and component behavioral effects of antidepressant drugs. *Behavioural Pharmacology*, **8**, 523-532.
- Lueptow, L.M. (2017). Novel object recognition test for the investigation of learning and memory in mice. *Journal of Visualized Experiments*, **126**, 55718.

- Mancinelli, A., Borsini, F., d'Aranno, V., Lecci, A. ve Meli, A. (1988). Cholinergic drug effects on antidepressant-induced behaviour in the forced swimming test. *European Journal of Pharmacology*, **158**, 199-205.
- Martin, J.R., Overstreet, D.H., Discoll, P. ve Bättig, K. (1981). Effects of scopolamine, pilocarpine, and oxotremorine on the exploratory behavior of two psychogenetically selected lines of rats in a complex maze. *Psychopharmacology*, **72**, 135-142.
- Meyer, E.M. ve Otero, D.H. (1985). Pharmacological and ionic characterizations of muscarinic receptors modulating [<sup>3</sup>H]acetylcholine release from rat cortical synaptosomes. *The Journal of Neuroscience*, **5**, 1202-1207.
- Miyauchi, M., Neugebauer, N.M., Sato, T., Ardehali, H. ve Meltzer, H.Y. (2017). Muscarinic receptor signaling contributes to atypical antipsychotic drug reversal of the phencyclidine-induced deficit in novel object recognition in rats. *Journal of Psychopharmacology*, **31**, 1588-1604.
- Molendijk, M.L. ve de Kloet, E.R. (2015). Immobility in the forced swim test is adaptive and does not reflect depression. *Psychoneuroendocrinology*, **62**, 389-391.
- Molendijk, M.L. ve de Kloet, E.R. (2019). Coping with the forced swim stressor: current state-of-the-art. *Behavioural Brain Research*, **364**, 1-10.
- Monleón, S., Urquiza, A., Vinader-Caerols, C. ve Parra, A. (2009). Effects of oxotremorine and physostigmine on the inhibitory avoidance impairment produced by amitriptyline in male and female mice. *Behavioural Brain Research*, **205**, 367-371.
- More, S.V., Kumar, H., Cho, D.Y., Yun, Y.S. ve Choi, D.K. (2016). Toxin-induced experimental models of learning and memory impairment. *International Journal of Molecular Sciences*, **17**, 1447.
- Nadal, L., Garcia, N., Hurtado, E., Simó, A., Tomàs, M., Lanuza, M.A. ve ark. (2016). Presynaptic muscarinic acetylcholine autoreceptors (M1, M2 and M4 subtypes), adenosine receptors (A1 and A2A) and tropomyosin-related kinase B receptor (TrkB) modulate the developmental synapse elimination process at the neuromuscular junction. *Molecular Brain*, **9**, 67.

- Nathanson, N.M. (2008). Synthesis, trafficking, and localization of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacology & Therapeutics*, **119**, 33-43.
- Nathaniel, T.I., Umesiri, F.E. ve Olajuyigbe, F. (2008). Role of M1 receptor in the locomotion behavior of the African mole-rat (*Cryptomys* sp). *Journal of Integrative Neuroscience*, **7**, 1-16.
- Naudon, L., Hotte, M. ve Jay, T.M. (2007). Effects of acute and chronic antidepressant treatments on memory performance: a comparison between paroxetine and imipramine. *Psychopharmacology*, **191**, 353-364.
- Nomoto, M. (1996). Recent progress in development of psychotropic drugs (3): Antiparkinsonian agents applied in the treatment of Parkinson's disease or are under investigation for patients or model animals. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*, **16**, 113-122.
- Odagaki, Y., Kinoshita, M. ve Toyoshima, R. (2013). Pharmacological characterization of M1 muscarinic acetylcholine receptor-mediated Gq activation in rat cerebral cortical and hippocampal membranes. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **386**, 937-947.
- O'Dell, T.J., Connor, S.A., Gelinas, J.N. ve Nguyen, P.V. (2010). Viagra for your synapses: enhancement of hippocampal long-term potentiation by activation of beta-adrenergic receptors. *Cellular Signalling*, **22**, 728-736.
- Ohnuki, T. ve Nomura, Y. (1996). Effects of selective muscarinic antagonists pirenzepine and AF-DX 116, on passive avoidance tasks in mice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **19**, 814-818.
- Olney, J.W., de Gubareff, T. ve Labruyere, J. (1983). Seizure-related brain damage induced by cholinergic agents. *Nature*, **301**, 520-522.
- O'Neil, M.F. ve Moore, N.A. (2003). Animal models of depression: are there any? *Human Psychopharmacology*, **18**, 239-254.
- Overmier, J.B. ve Seligman, M.E. (1967). Effects of inescapable shock upon subsequent escape and avoidance responding. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, **63**, 28-33.

- Overstreet, D.H., Janowsky, D.S., Gillin, J.C., Shiromani, P.J. ve Sutin, E.L. (1986). Stress-induced immobility in rats with cholinergic supersensitivity. *Biological Psychiatry*, **21**, 657-664.
- Overstreet, D.H., Daws, L.C., Schiller, G.D., Orbach, J. ve Janowsky, D.S. (1998). Cholinergic/serotonergic interactions in hypothermia: implications for rat models of depression. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **59**, 777-785.
- Ozawa, S. (1993). Glutamate receptor channels in hippocampal neurons. *The Japanese Journal of Physiology*, **43**, 141-159.
- Parra, A., Vinader-Caerols, C., Monleón, S., Simon, V.M. (1999). Learned immobility is also involved in the forced swimming test in mice. *Psicothema*, **11**, 239-246.
- Pavesi, E., Gooch, A., Lee, E. ve Fletcher, M.L. (2013). Cholinergic modulation during acquisition of olfactory fear conditioning alters learning and stimulus generalization in mice. *Learning & Memory*, **20**, 6-10.
- Pepeu, G. ve Giovannini, M.G. (2004). Changes in acetylcholine extracellular levels during cognitive processes. *Learning & Memory*, **11**, 21-27.
- Perez, V.P., de Lima, M.N., da Silva, R.S., Dornelles, A.S., Vedana, G., Bogo, M.R. ve ark. (2010). Iron leads to memory impairment that is associated with a decrease in acetylcholinesterase pathways. *Current Neurovascular Research*, **7**, 15-22.
- Peters, B.H. ve Levin, H.S. (1977). Memory enhancement after physostigmine treatment in the amnesic syndrome. *Archives of Neurology*, **34**, 215-219.
- Porsolt, R.D., Le Pichon, M. ve Jalfre, M. (1977). Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*, **266**, 730-732.
- Porsolt, R.D., Anton, G., Blavet N. ve Jalfre, M. (1978). Behavioural depression in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *European Journal of Pharmacology*, **47**, 379-391.
- Power, A.E. ve McGaugh, J.L. (2002). Phthalic acid amygdalopetal lesion of the nucleus basalis magnocellularis induces reversible memory deficits in mice. *Neurobiology of Learning and Memory*, **77**, 372-388.

- Power, A.E., McIntyre, C.K., Litmanovich, A. ve McGaugh, J.L. (2003). Cholinergic modulation of memory in the basolateral amygdala involves activation of both m1 and m2 receptors. *Behavioural Pharmacology*, **14**, 207-213.
- Ragazzino, M.E. (2003). Acetylcholine actions in the dorsomedial striatum support the flexible shifting of response patterns. *Neurobiology of Learning and Memory*, **80**, 257-267.
- Rahimi, N., Delfan, B., Motamed-Gorji, N. ve Dehpour, A.R. (2017). Effects of oleuropein on pentylentetrazol-induced seizures in mice: involvement of opioidergic and nitrenergic systems. *Journal of Natural Medicines*, **71**, 389-396.
- Razafsha, M., Behforuzi, H., Harati, H., Wafai, R.A., Khaku, A., Mondello, S., ve ark. (2013). An updated overview of animal models in neuropsychiatry. *Neuroscience*, **240**, 204-218.
- Richardson, J.S., Keegan, D.L., Bowen, R.C., Blackshaw, S.L., Cebrian-Perez, S., Dayal, N. ve ark. (1994). Verbal learning by major depressive disorder patients during treatment with fluoxetine or amitriptyline. *International Clinical Psychopharmacology*, **9**, 35-40.
- Richelson, E. (1979). Tricyclic antidepressants and histamine H<sub>1</sub> receptors. *Mayo Clinic Proceedings*, **54**, 669-67674.
- Rouse, S.T., Glimor, M.L. ve Levey, A.L. (1998). Differential presynaptic and postsynaptic expression of m1-m4 muscarinic acetylcholine receptors at the perforant pathway/granule cell synapse. *Neuroscience*, **86**, 221-232.
- Rui, L. (2013). Brain regulation of energy balance and body weight. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, **14**, 387-407.
- Quillfeldt, J.A. (2006). Behavioral methods to study learning and memory in rats. İçinde M.L. Andersen ve S. Tufik (Ed.), *Rodent Models as Tools in Ethical Biomedical Research*. Springer. eBook; 341-383.
- Sansone, M., Melzacka M., Ammassari-Teule, M., Renzi P. ve Vetulani J. (1985). The effect of chronic administration of trazodone on the acquisition of avoidance behavior in mice. *Polish Journal of Pharmacology and Pharmacy*, **37**, 173-178.

- Saygı Bacanak, M., Aydın B., Cabadak, H., Nurten, A., Gören, M.Z. ve Enginar, N. (2019). Contribution of M1 and M2 muscarinic receptor subtypes to convulsions in fasted mice treated with scopolamine and given food. *Behavioural Brain Research*, **364**, 423-430.
- Sestakova, N.S., Puzserova, A., Kluknavsky, M. ve Bernatova, I. (2013). Determination of motor activity and anxiety-related behaviour in rodents: methodological aspects and role of nitric oxide. *Interdisciplinary Toxicology*, **6**, 126-135.
- Sethy, V.H. ve Francis, J.W. (1990). Pharmacokinetics of muscarinic cholinergic drugs as determined by ex vivo (3H)-oxotremorine-M binding. *Journal of Pharmacological Methods*, **23**, 285-296.
- Small, K.M., Nunes, E., Hughley, S. ve Addy Nii, A. (2016). Ventral tegmental area muscarinic receptors modulate depression and anxiety-related behaviors in rats. *Neuroscience Letters*, **616**, 80-85.
- Soma, S., Suematsu, N. ve Shimegi, S. (2014). Blockade of muscarinic receptors impairs the retrieval of well-trained memory. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **6**, 63.
- Srikumar, B.N., Raju, T.R., Shankaranarayana Rao, B.S. (2006). The involvement of cholinergic and noradrenergic systems in behavioral recovery following oxotremorine treatment to chronically stressed rats. *Neuroscience*, **143**, 679-688.
- Squire, L.R. ve Cohen, N. (1984). Human memory and amnesia. İçinde Lynch G., McGaugh J.L. ve Weinberger N.M. (Eds.) *The Neurobiology of Learning and Memory*. New York: Guilford Press; pp.3-64.
- Stanley, S., Wynne, K., McGowan, B. ve Bloom, S. (2005). Hormonal regulation of food intake. *Physiological Reviews*, **85**, 1131-1158.
- Stiver, M.L., Jacklin, D.L., Mitchnick, K.A., Vicic, N., Carlin, J., O'Hara M. ve ark. (2015). Cholinergic manipulations bidirectionally regulate object memory destabilization. *Learning & Memory*, **22**, 203-214.
- Sturman, O., Germain, P.L. ve Bohacek, J. (2018). Exploratory rearing: a context- and stress-sensitive behavior recorded in the open-field test. *Stress*, **21**, 443-452.
- Tang, Y. ve Aigner, T.G. (1996). Release of cerebral acetylcholine increases during visually mediated behavior in monkeys. *Neuroreport*, **7**, 2231-2235.

- Tanila, H. (2018). Testing cognitive functions in rodent disease models: present pitfalls and future perspectives. *Behavioural Brain Research*, **352**, 23-27.
- Tannenbaum, C., Paquette, A., Hilmer, S., Holroyd-Leduc, J. ve Camahan, R. (2012). A systematic review of amnesic and non-amnesic mild cognitive impairment induced by anticholinergic, antihistamine, GABAergic and opioid drugs. *Drugs Aging*, **29**, 639-658.
- Thiel, C.M., Huston, J.P. ve Schwarting, R.K. (1998). Hippocampal acetylcholine and habituation learning. *Neuroscience*, **85**, 1253-1262.
- Tian, S., Pan, S. ve You, Y. (2015). Nicotine enhances the reconsolidation of novel object recognition memory in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **129**, 14-18.
- Trabucchi, M., Cheney, D.L., Susheela, A.K. ve Costa, E. (1975). Possible defect in cholinergic neurons of muscular dystrophic mice. *Journal of Neurochemistry*, **24**, 417-423.
- Turski, W.A., Czuczwar, S.J., Kleinrok, Z. ve Turski, L. (1983). Cholinomimetics produce seizures and brain damage in rats. *Experientia*, **39**, 1408-1411.
- Turski, W.A., Cavalheiro, E.A., Bortolotto, Z.A., Mello, L.M., Schwarz, M. ve Turski, L. (1984). Seizures produced by pilocarpine in mice: a behavioral, electroencephalographic and morphological analysis. *Brain Research*, **321**, 237-253.
- Ueno, H., Yamaguchi, H., Kangawa, K. ve Nakazato, M. (2005). Ghrelin: a gastric peptide that regulates food intake and energy homeostasis. *Regulatory Peptides*, **126**, 11-19.
- Vannucchi, M.G. ve Pepeu, G. (1995). Muscarinic receptor modulation of acetylcholine release from rat cerebral cortex and hippocampus. *Neuroscience Letters*, **190**, 53-56.
- Vannucchi, M.G., Scali, C., Kopf, S.R., Pepeu, G. ve Casamenti, F. (1997). Selective muscarinic antagonists differentially affect in vivo acetylcholine release and memory performances of young and aged rats. *Neuroscience*, **79**, 837-846.
- Vaughan, C.J. ve Delanty, N. (2002). Pathophysiology of acute symptomatic seizures. Delanty N. (Ed.), *Seizures. Medical Causes and Management*. Humana Press. eBook: 7-23.



- Veena, J., Srikumar, B.N., Mahati, K., Raju, T.R. ve Shankaranarayana Rao, B.S. (2011). Oxotremorine treatment restores hippocampal neurogenesis and ameliorates depression-like behaviour in chronically stressed rats. *Psychopharmacology*, **217**, 239-253.
- Vettor, R., Fabris, R., Pagano, C. ve Federspil, G. (2002). Neuroendocrine regulation of eating behavior. *Journal of Endocrinological Investigation*, **25**, 836-854.
- Wainer, B.H., Bolam, J.P., Freund, T.F., Henderson, Z., Totterdell, S. ve Smith, A.D. (1984). Cholinergic synapses in the rat brain: a correlated light and electron microscopic immunohistochemical study employing a monoclonal antibody against choline acetyltransferase. *Brain Research*, **308**, 69-76.
- Wang, W., Tan, T., Tu, M., He, W., Dong, Z. ve Han H. (2015). Acute pentobarbital treatment impairs spatial learning and memory and hippocampal long-term potentiation in rats. *Physiology & Behavior*, **149**, 169-173.
- Warburton, D.M. ve Brown, K. (1972). The facilitation of discrimination performance by physostigmine phosphate. *Psychopharmacologia*, **27**, 275-284.
- Xu, Z., Adilijiang, A., Wang, W., You, P., Lin, D., Li, X. ve ark. (2019). Arecoline attenuates memory impairment and demyelination in a cuprizone-induced mouse model of schizophrenia. *Neuroreport*, **30**, 134-138.
- Yamamoto, T., Shibata, S., Shimazoe, T., Iwasaki K., Ohno, M., Minamoto, Y. ve ark. (1989). Behavioral pharmacological properties of the novel antidepressant paroxetine, a selective 5-HT uptake inhibitor. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, **94**, 189-206.
- Zhang, W., Basile, A.S., Gomeza, J., Volpicelli, L.A., Levey, A.I. ve Wess, J. (2002). Characterization of central inhibitory muscarinic autoreceptors by the use of muscarinic acetylcholine receptor knock-out mice. *Journal of Neuroscience*, **22**, 1709-1717.
- Zhang, R., Xue, G., Wang, S., Zhang, L., Shi, C. ve Xie, X. (2012). Novel object recognition as a facile behavior test for evaluating drug effects in A $\beta$ PP/PS1 Alzheimer's disease mouse model. *Journal of Alzheimers Disease*, **31**, 801-812.

## ETİK KURUL KARARI



T.C  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU



Sayın Prof. Dr. Nurhan ENGİNAR  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

**Basvuru** : 14.02.2017

**Toplantı Tarihi** : 10.07.2017

Sorumluluğunu üstlendiğiniz, aşağıda çalışma materyali belirtilen, **Yüksek Lisans Öğrencisi Berna MİDİLLİ**'ye ait "Oksotremorinin zorunlu yılmaz testinde öğrenme ve belleğe ve açlık sonrası skopolamin ve yem alımı ile oluşan konvülsiyonlara etkilerinin araştırılması" isimli projeniz Kurulumuz tarafından incelenmiş ve Etik Kurul ilkelerine uygun bulunmuştur.

Çalışılacak Hayvanın	Türü	Sıçan (48) Fare (58)
	Cinsiyeti	Erkek
	Sayısı	48+58=106
Proje Başlangıç/Bitiş Tarihi		15.07.2017/15.07.2018

Prof. Dr. Alev AKDOĞAN KAYMAZ  
İÜ HADYEK Başkanı

Prof. Dr. Mehmet YALTIK  
Üye

Prof. Dr. Ufuk ÇAKATAY  
Üye

Prof. Dr. İhan İLKILIÇ  
Üye

Doç. Dr. Alper OKYAR  
Üye

Doç. Dr. Aygül EKİCİ  
Üye

Doç. Dr. Uğur AKSU  
Üye

Yard. Doç. Dr. Altan ARMUTAK  
Üye

Yrd. Doç. Dr. Aydın ÇEVİK  
Üye

Uzm. Vet. Hek. Fatma TEKELİ  
Üye

## İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

OKSOTREMORİNİN ZORUNLU YÜZME TESTİNDE ÖĞRENME VE BELLEĞE VE AÇLIK SONRASI SKOPOLAMİN VE YEM ALIMI İLE OLUŞAN KONVÜLSİYONLARA ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

### ORJİNALLIK RAPORU

% <b>12</b>	% <b>3</b>	% <b>2</b>	% <b>11</b>
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

### BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<b>Submitted to Istanbul University</b> Öğrenci Ödevi	% <b>9</b>
<b>2</b>	<b>www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</b> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>3</b>	<b>adudspace.adu.edu.tr:8080</b> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>4</b>	<b>link.springer.com</b> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>5</b>	<b>Submitted to Marmara University</b> Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>
<b>6</b>	<b>Merve Saygı Bacanak, Banu Aydın, Hülya Cabadak, Asiye Nurten, Mehmet Zafer Gören, Nurhan Enginar. "Contribution of M1 and M2 muscarinic receptor subtypes to convulsions in fasted mice treated with scopolamine and given food", Behavioural Brain Research, 2019</b>	<% <b>1</b>

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	Berna	<b>Soyadı</b>	Midilli
<b>Doğ.Yeri</b>	Fatih/İstanbul	<b>Doğ.Tar.</b>	02/01/1990
<b>Email</b>	bernamidilli@hotmail.com	<b>Uyruğu</b>	T.C.

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
<b>Doktora</b>		
<b>Yük.Lis.</b>		
<b>Lisans</b>	İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi	2014
<b>Lise</b>	Vefa Lisesi	2008

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Veteriner hekim	Doğa Veteriner Kliniği	2018-
2.	Proje Müdürü	Turkas Gıda	09.2017-11.2017
3.	Sorumlu veteriner hekim	Metin Et Mamülleri	2014-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	İyi	İyi		56,250

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
<b>LES Puanı</b>	70,59	73,82	75,99
<b>(Diğer) Puanı</b>			

### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Word	İyi
Microsoft Excel	İyi
Microsoft Power Point	İyi

### Yayımları/Tebligleri Sertifikaları/Ödülleri:

1. Enginar, N., Nurten, A. ve Midilli, B. (2018). Evaluation of the contribution of anticholinergic activity to the antidepressant-like and learning and memory impairing effects of ketamine in rats. *European Neuropsychopharmacology*, **29**, S613-S614.

**Özel İlgi Alanları (Hobileri):** Kitap okumak, resim yapmak, yüzmek.