



**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Sıçanlarda *Euterpe oleracea*'nin öğrenme – bellek  
üzerindeki etkileri**

**DOKTORA TEZİ**

**Cafer YILDIRIM**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. FATMA SULTAN KILIÇ**

**2017**



**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Sıçanlarda *Euterpe oleracea*'nın öğrenme – bellek  
üzerindeki etkileri**

**DOKTORA TEZİ**

**Cafer YILDIRIM**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. FATMA SULTAN KILIÇ**

**2017**

**BAP Proje No: 2016-1168**

## KABUL VE ONAY SAYFASI

Cafer YILDIRIM'ın Doktora Tezi olarak hazırladığı "Sıçanlarda *Euterpe oleracea*'nın öğrenme-bellek üzerindeki etkileri" başlıklı bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddesi uyarınca değerlendirilerek "KABUL" edilmiştir.

04.08.2017

Üye: Prof. Dr. Kevser EROL



Üye: Prof. Dr. Fatma Sultan KILIÇ (Danışman)



Üye: Doç. Dr. Engin YILDIRIM



Üye: Doç. Dr. Rana ARSLAN



Üye: Yrd. Doç. Dr. Yasemin ÖZATİK



Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 08/08 2017 tarih ve 136/5519 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hasan Veysi GÜNEŞ  
Enstitü Müdürü

<

## Özet

**Başlık:** Sıçanlarda *Euterpe oleracea*(EO)'nın öğrenme–bellek üzerindeki etkileri

**Amaç:** EO özellikle fenolikler, flavanoidler ve antosiyaninler gibi biyoaktif maddelerle antioksidan özellikli geniş polifenolik yapılar içermektedir. Aynı zamanda antiinflamatuvar, kardiyoprotektif, vazodilatör ve antitümoral etkilerinin olduğu da ortaya konmuştur. Beyin hücrelerindeki inflamasyon ve oksidatif zararın azaltılmasında da başarısı kanıtlanmıştır. Antioksidan etkileri nedeniyle de yaşlanma ve yaş ile ilişkili nörodejeneratif hastalıklarda olumlu katkı sağlamıştır. Antioksidan maddeler; serbest radikallerle savaşıma, yaşlanmayı geciktirme gibi özelliklere sahiptir. Öğrenme ve bellek bozukluğu oluşturan kognitif fonksiyon bozukluklarını önleme özelliğine de sahiptirler. Bu özellikleri nedeni ile öğrenme ve bellekle ilgili durumlara katkı sağlayacağını düşünülerek bu etkisinin incelenmesi amaçlanmaktadır.

**Gereç-Yöntem:** Bu çalışmada erişkin,  $250 \pm 25$  gram ağırlıklarında 72 adet erişkin Wistar albino cinsi erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar 9 grupta 8 sıçan olacak şekilde ayrıldı. Deney Hayvanları etik kurulu onayı alındıktan sonra deneysel çalışmalar başlamıştır. (Etik Onay: 18-2-2016; 503-1) Gruplar: Kontrol (Serum fizyolojik), EO 100 ve 300 mg/kg, Skopolamin 1,5 mg/kg, Mekamilamin 7,5 mg/kg, ayrıca EO 100, 300, ve Rivastigmin 1,5 mg/kg in skopolamin ve EO100mg/kg nin mekamikamin kombinasyonları şeklinde ayrıldı. SF, EO100 ve 300mg/kg, Rivastimin 1,5 mg/kg, 5 gün boyunca 09.00-16.00 arasında oral yolla, 6.gün ise kombinasyon gruplarına intraperitoneal skopolamin ve mekamilamin uygulamasından 30 dakika sonrası gavaj ile verildi. 85 dakika sonra 5 dakika sürecek lökomotor aktivite testi ve bitiminde ise Morris water maze (MWM) testi uygulanmıştır. Deney bitiminde sıçanların hipokampusları izole edilerek dokuda asetilkolin düzeyi tayinleri yapılmıştır. İstatistiksel değerlendirme için tek ve çift yönlü ANOVA kullanılmış olup,  $p < 0.05$  anlamlı kabul edilmiştir.

**Bulgular:** EO100 ve 300mg/kg'lık dozlarının kontrol ile karşılaştırıldığında dozdan bağımsız olarak öğrenme ve bellekle ilgili olarak istatistiksel her hangi bir farkı yoktur ( $p > 0.05$ ). Mekamilamin ve skopolamin gruplarında belleği değerlendirdiğimiz platformu bulma süreleri uzarken, platformda geçirdikleri zaman kontrole göre kısalmıştır ( $p < 0.05$ ). Mekamilamin ile EO 100mg/kg dozu ve skopolaminin EO100, 300mg/kg dozları ile rivastigmin kombinasyonlarının kontrole göre farkı yoktur ( $p > 0.05$ ). Lökomotor aktivite değerlendirmesini yaptığımız total aktivite açısından ise gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur ( $p > 0.05$ ). Öğrenmeyi değerlendirdiğimiz 1. ve 5. günler arasında da tüm gruplarda ileri düzeyde bir fark varken ( $p < 0.001$ ),

grupların kendi içlerinde bir farklılık yoktur ( $p>0.05$ ). Hipokampus asetil kolin düzeyleri ise bellek ile ilgili sonuçlarımızı desteklemiştir.

**Sonuç:** Çalışmamızda kullandığımız EO'nun her iki dozunda bellek ve öğrenmeye fazladan bir katkısının olmadığı, ancak nikotinik ve muskarinik reseptörler aracılı özellikle bozulmuş belleği düzelttiği ve bu etkisinin rivastigmin kadar olduğunu söyleyebiliriz.

**Anahtar Kelimeler:** Euterpe olerecea, Öğrenme, Bellek, Sıçan, Morris water maze



## SUMMARY

### **The effects of *Euterpe oleracea*(EO) on learning and memory in rats**

**Objective:** EO is especially include a large amount of polyphenolics bioactive components such as phenolics, flavonoids and anthocyanins with antioxidant properties. It has been also reported that EO has antiinflammatory, cardioprotective, vasodilator and antitumoral effects. In addition, it has proven effects in reducing the inflammation and oxidative damage in brain cells. Furthermore, EO with its antioxidant properties give positive contributions on aging and age-related neurodegenerative diseases. Antioxidant agents protect against free radicals, aging process and prevent cognitive function disorders. Taken together, we aimed to investigate the effects of EO on learning and memory.

**Materials and Methods:** Adult, male Wistar albino rats were used in the study (250±25g). Rats were randomly divided into 9 groups (n:8 in each group) as following: Control (saline), EO100, 300mg/kg, scopolamine 1,5mg/kg, mecamylamine 7,5mg/kg, the combinations of EO100, 300 and rivastigmine 1,5mg/kg with scopolamine, the combination of EO100mg/kg with mecamylamine. All the experiments were performed with approve of Local Ethics Committee of Animal Experimentation (number: 18-2-2016; 503-1). Saline, EO100, 300mg/kg, rivastigmine were given to rats by oral gavage for 5 days between 09.00-16.00 hours. On the sixth day. In the combination groups, Saline, EO100, 300mg/kg, rivastigmine were give by oral gavage 30 minutes after the intraperitoneal injections of scopolamine and mecamylamine. 85 minutes later, rats were subjected to locomotor activity, Morris Water Maze (MWM) tests consecutively. At the end of the tests, rats were sacrificed and brain hippocampi were isolated for acetylcholine determination. Statistical analysis were performed with One and Two-Way ANOVA and  $p < 0.05$  was accepted as statistically significant.

**Results:**EO100, 300mg/kg doses made no significant alterations on learning and memory compared to control ( $p > 0.05$ ). Mecamylamine and scopolamine increased the latency to escape platform and decreased time spent in escape platform quadrant on memory tests compared to control ( $p < 0.05$ ). Scopolaminin and mekamilamin combinations of EO100,300mg/kg doses and rivastigmin were restored memory. On the other hand, There was a significant difference between the first and the fifth days on learning tests in all groups ( $p < 0.001$ ). But no significant difference was occurred between groups ( $p > 0.05$ ). There was no significant difference between groups on total number of movements in locomotor activity test ( $p > 0.05$ ). Asetylcholine levels in hipocampi were supported to all memory tests

**Conclusion:** We suggest that both doses of EO made no alteration on learning and memory, however, restored the memory disruptions induced with nicotinic and muscarinic receptor antagonists and this effects of EO was comparable to rivastigmin.

**Key words:** *Euterpe oleracea*, learning, memory, rat, Morris water maze

## İÇİNDEKİLER

## Sayfa No

BAŞLIK.....	(i)
KABUL VE ONAY SAYFASI.....	(ii)
ÖZET .....	(iii)
SUMMARY .....	(v)
ŞEKİL DİZİNİ .....	(viii)
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	(ix)
1-GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2-GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Öğrenme ve Bellek .....	2
2.2. Öğrenme Nöroanatomisi .....	2
2.2.1.Serebral Korteks .....	2
2.2.2.Limbik Sistem .....	3
2.2.3.Bellek Sürecinde Hipokampusun Rolü.....	5
2.3. Morris Su Labirenti Testi (Morris Water Maze).....	6
2.4. Öğrenme ve Bellek İle İlgili Kavramlar.....	7
2.4.1. Kazanım .....	7
2.4.2. Aktif Sakınma.....	7
2.4.3. Pasif veya İnhibitör Savunma.....	7
2.4.4. Alışma .....	7
2.4.5. Kaçma .....	7
2.4.6.Pekiştirme .....	7
2.4.7.Eğitim Öncesi Tedavi.....	7
2.5. Bellek .....	8
2.5.1. Kısa Süreli Bellek .....	8
2.5.2.Orta Uzun Süreli Bellek .....	8
2.5.3. Uzun Süreli Bellek .....	9
2.5.4. Belleğin Nöral Mekanizmaları .....	10
2.5.4.1. Bellek ve nörotransmitter sistemleri incelendiğinde .....	11
2.5.4.2. Santral kolinerjik sistem ve öğrenme .....	11
2.5.4.3. Glutamaterjik sistem .....	12
2.5.4.4. Serotonerjik Sistem .....	12
2.5.4.5. Dopaminerjik Sistem .....	13
2.5.4.6. Noradrenerjik Sistem .....	13
2.5.4.7. Gabaerjik Sistem.....	14
2.5.4.8. Sinaptik Plastisite .....	14

2.5.4.9. Asetilkolin .....	15
2.5.4.10. Asetilkolinesteraz .....	17
2.6. Antioksidanlar .....	18
2.7. Euterpe Olerecea .....	19
3-GEREÇ VE YÖNTEM .....	23
3.1.Hayvanlar .....	23
3.2. İlaçlar ve Kimyasal Maddeler.....	23
3.3. Lökomotor Aktivite Testi .....	24
3.4. Morris Su Labirenti Testi .....	25
3.5. Beyin Dokusunda Asetilkolin Tayini.....	27
3.6. İstatistiksel değerlendirme.....	28
4-BULGULAR.....	29
5-TARTIŞMA .....	40
6-SONUÇ .....	46
7-KAYNAKLAR DİZİNİ .....	47
8-ÖZGEÇMİŞ .....	57



## ŞEKİL DİZİNİ

ŞEKİL 1. "Serebral korteksin fonksiyonel ve yapısal bölgeleri"

ŞEKİL 2. "Limbik sistem komponentleri"

GRAFİK 1. "Kontrol, EO 100 ve 300 mg/kg dozları ile skopolamin ve kombinasyonlarının platformu bulma hızları"

GRAFİK 2. "Tüm grupların platformu bulma hızları açısından 1. ve 6. günlerinin skopolaminle karşılaştırılması"

GRAFİK 3. "Kontrol, EO 100 ve 300 mg/kg dozları ile mekamilamin ve kombinasyonlarının platformu bulma hızları"

GRAFİK 4. "Tüm grupların platformu bulma hızları açısından 1. ve 6. günlerinin mekamilaminle karşılaştırılması"

GRAFİK 5. "Skopolamin ile Mekamilamin ve kombinasyonlarının platformu bulma hızları açısından 1. ve 6. günlerinin karşılaştırılması"

GRAFİK 6. "Hafızanın değerlendirildiği 6. günde sıçanın platform bölgesinde bulunma süresi"

GRAFİK 7. "Hafızanın değerlendirildiği 6. günde sıçanın platform bölgesine olan uzaklığı"

GRAFİK 8. "Sıçanların lökomotor aktivitesi için total hareketlilikleri"

GRAFİK 9. "Tüm grupların asetil kolin düzeyleri"

RESİM 1. "Lökomotor aktivite testi kayıt sistemi"

RESİM 2. "Morris su tankı"

RESİM 3. "Beyinden hipokampus izolasyonu"

RESİM 4. "ELİSA yıkama-okuma ve inkubatör laboratuvarı"

## **Simge ve Kısaltmalar Dizini**

**GABA:** Gamma aminobütirik asit

**MWM:** Morris water maze

**EO:** Euterpe olerecea

**ACh:** Asetilkolin

**AChE:** Asetilkolinesteraz

**Acetyl-CoA:** Asetil -Koenzim A

**Riva:** Rivastigmin

**Mek:** Mekamilamin

**Skop:** Skopolamin

**SF:** Serum fizyolojik

**USP:** Uzun süreli potansiyalizasyon

**USD:** Uzun süreli depreyon

**SOD:** Süperoksit dismutaz

**ESOGÜ:** Eskişehir Osmangazi Üniversitesi

**TICAM:** Tıbbi ve cerrahi deney hayvanları araştırma ve uygulama merkezi

**NMDA:** N-metil-D-aspartat

**sAMP:** Siklik adenzin monofosfat

**DPPH:** 2,2-diphenyl-1-picryl-hydrazyl- hydrate

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Öğrenme ve bellek, çevreden gelen uyarıların değerlendirilmesi ve uygun davranışların geliştirilmesi gibi gereken temel zihinsel süreçleri düzenler. İnsanlar gerçekleştirdikleri her işlemde bilinçli veya bilinçsiz olarak bellek işlevlerine başvururlar. Çevre ile etkileşimle gerçekleşen her durumla ortaya çıkan tecrübeler, davranışların değişmesine ve şekillenmesine yol açar. Böylece farklı davranışsal olguların öğrenilmesi gerçekleşmektedir (Pittenger ve Kandel, 2003).

Bellek ise öğrenilen bu davranışsal bilgilerin depolanması ve gerekli olduğu zaman kullanılmasını sağlamaktadır. Dolayısıyla santral sinir sistemi, memelilerde büyük oranda bilgi depolamaya ve işlem yapma yeteneğine sahiptir (Gasparini vd, 1998).

Duyu organlarıyla alınan bilgilerin merkezi sinir sistemi hücrelerine aktarılması, depolanması ve önceden öğrenilen bilgiler ile etkileşimi ve gerektiğinde hatırlanması öğrenme ve bellek sürecini oluşturan temel döngüdür. Bu döngüde beynin serebral korteks ve limbik sistemi etkindir. Özellikle asosiyasyon alanları, primer ve sekonder motor ve duyu alanlarından oluşan serebral korteksin önemli işlevleri vardır. Düşüncelerin işlenmesi ve olgunlaştırılması için prefrontal asosiyasyon alanı, okuma, nesnelere tanıma, dil kavrama, mekânsal koordinat çözüm alanı olarak; parietookspitotemporal asosiyasyon alanı, motivasyon, duygular ve davranışlar ile ilgili; serebral hemisfer, frontal lobun ön yüzü, limbik asosiyasyon alanı, temporal lob ön kısmı önemli işlevde öne çıkmaktadır (Gasparini vd, 1998).

Öğrenme ve bellek üzerine etkileri olan, çok sayıda kognitif fonksiyon bozukluğuna yol açan etmenlerin patolojisi yeterince aydınlatılmamıştır.

Çalışmamızda ana amaç; antioksidan etkinliği bilinen ve farklı hastalıkların tedavisinde güncel kullanımı olan *Euterpe oleracea*'nın sıçanlarda öğrenme ve bellek üzerindeki etkilerini saptamaktır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Öğrenme ve Bellek**

Öğrenme; kazanılan bilgi, bellek ise; kodlanarak depolanması ve gerektiğinde tekrar hatırlanması sürecidir. Santral sinir sistemi memelilerde büyük oranda bilgi depolama ve icra etme potansiyeline sahiptir. Genotipik özelliklerimize çevresel faktörlerle etkileşimle ortaya çıkan davranışlarımız farklı tecrübelerle değişmekte ve öğrenmeyi meydana getirmektedir. Zaman içinde de birçok davranış öğrenilmektedir. Bu davranışların zaman içinde zihinsel olarak saklanması ve gerektiğinde kullanılması ise bellek olarak tanımlanmaktadır (Pittenger ve Kandel, 2003).

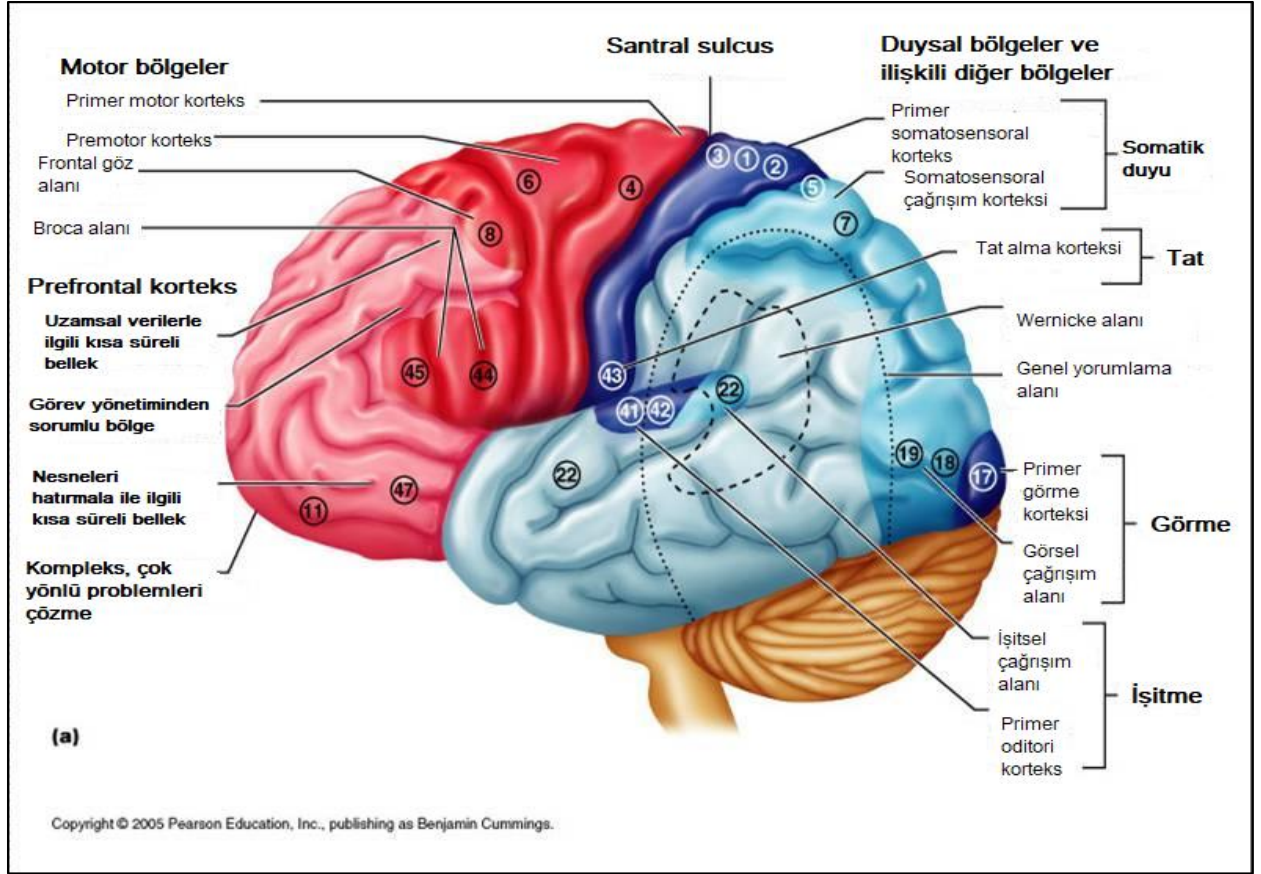
Öğrenme ve bellek sürecinde; duyu organlarıyla bilgilerin alınması, bu bilgilerin santral sinir sistemi hücrelerine alınması, işlenmesi, depolanması, kodlanması, güncel bilgiler ile daha önce kazanılan bilgiler arasında ilişki kurulması, ihtiyaç duyulduğunda da bu bilgilerin anımsanması olayları gerçekleşir.

### **2.2. Öğrenmenin Nöroanatomi**

Yapılan çalışmalar öğrenme ve bellek sürecinde korteks ve limbik sistemin rol oynadığını göstermektedir.

#### **2.2.1. Serebral korteks**

Serebral korteksteki primer ve sekonder motor ve duysal alanlar olan spesifik kortikal alanların önemli fonksiyonları bulunmaktadır. Primer ve sekonder motor ve duysal alanların klasik sınıflandırmasına uymayan bazı büyük serebral korteks alanları vardır. Bunlara asosiyasyon alanları adı verilir. Bu alanlardan parieto-okspito-temporal asosiyasyon merkezinin, mekânsal koordinatları çözümleme, dili kavrama, görsel dili ön işleme (okuma), nesnelere adlandırma gibi işlevsel alt bölgeleri vardır. Prefrontal asosiyasyon alanı düşüncelerin işlenmesi ve olgunlaştırılması için önemli bir yapı olarak tanımlanmaktadır.



**Şekil 1.** Serebral korteksin fonksiyonel ve yapısal bölgeleri (2011 *Pearson Education* Inc. Kaynağından alınarak düzenlenmiştir).

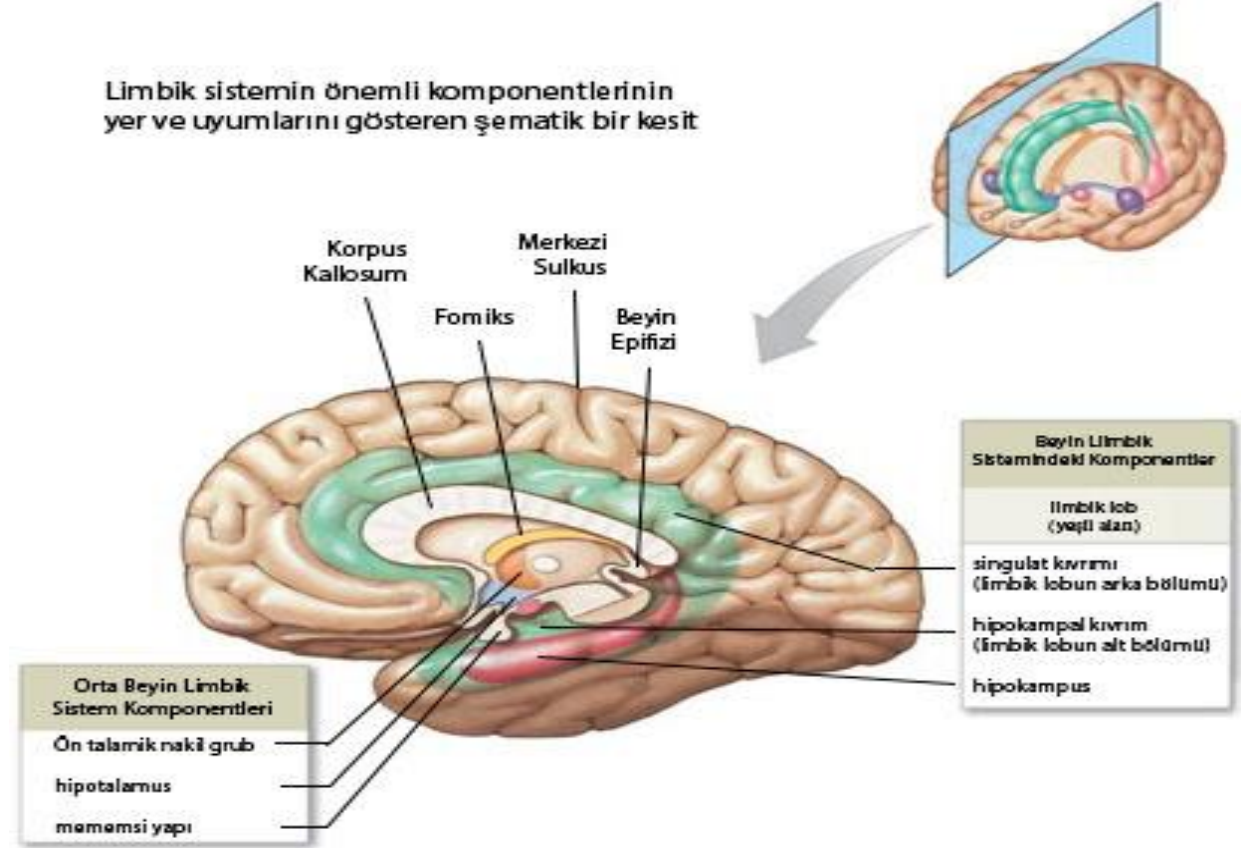
## 2.2.2. Limbik sistem

Limbik sistem, kişinin korunması ve türün devamlılığının sağlanmasına yardımcı bir sistemdir (Morgane, Galler ve Mokler, 2005).

Bu sistem bellek, bağımlılık, stres ve plastisite oluşumunda birbiriyle etkileşimde olan ve serotonin, dopamin, noradrenalin, gamma aminobütirik asit (GABA), glutamat, asetilkolin gibi nörotransmitter sistemlerini barındıran spesifik bir nöronal ağıdır.

Limbik sistem, hipokampus, hipotalamus, parahipokampal alan, girus singuli, subkallozal oluşumlar, talamusun ön çekirdekleri, septum ve amigdaladan oluşur. Temel fonksiyonları, yeme davranışı, saldırma ya da kaçma reaksiyonu, agresyon ve cinsel içgüdülerin duygusal, otonomik ve endokrin yönünün sergilenmesine yöneliktir. Limbik sistem içerisinde bulunan hipokampus, özellikle hafıza ve mekânsal (üç boyutlu) problem çözmede önemli rol oynar.

Hipokampal formasyon dental girus, hipokampus ve subikulumun oluşturduğu, parahipokampus tarafından sarmalanan, kendi çevresinde katlanmış primitif kortikal bir yapıdır (Waxman, Chugani ve Seibyl, 2002).



**Şekil 2:** Limbik sistem (2011 Pearson Education Inc. Kaynağından alınarak düzenlenmiştir.)

Amigdaloid nukleus kompleksi (amigdala), bir gri madde kitlesi olup, unkus ve parahipokampus arasında yerleşmiş medial temporal lob yapılarından birisidir. Amigdalanın, insan ve hayvan çalışmalarında özellikle korkunun öğrenilmesi ve duygusal işlemlerde, koşullu deneyimlerin ve korku cevabının oluşumunda, belleğin depolanması ve kazanımı için gerekli olduğu gösterilmiştir (Phelps ve LeDoux, 2005).

Deneyel çalışmalarda, limbik sistem hasarının davranışlar üzerinde belirgin etkileri olduğu görülmüştür. Limbik sistemin belirli alanlarının hasarı ile hafıza da zarar görmektedir (Waxman, Chugani ve Seibyl, 2002).

Limbik sistemde davranışları etkileyen iki merkez bulunmaktadır. Ödül merkezi, ceza ve kaçma alanları yer almaktadır. Hayvan deneyleri ödül veya cezaya yol açmayan davranışların çok zor anlaşıldığını göstermiştir (Phelps ve LeDoux, 2005).

Eğer uyarın ödül ya da cezaya neden olursa, kortikal yanıt tekrarlayan stimulusla sönmez ve gittikçe güçlenir; bu durum tekrar kuvvetlendirilmiş yanıt olarak adlandırılır (Morgane vd., 2005).

### **2.2.3. Bellek sürecinde hipokampusun rolü**

Korteksin medial kısmında bulunan hipokampus, beynin altına kıvrıldıktan sonra lateral ventrikülün alt yüzeyine doğru yükselir. Hipokampus, yeni bilgilerin depolanmasında çok önemlidir. Çünkü limbik ödüllendirme ve cezalandırma sisteminden çıkan yolların en önemlilerinden birini oluşturmaktadır. Limbik ödüllendirme merkezi, haz, mutluluk ve ödüllendirme duygusu tarafından uyarılır. Limbik ceza merkezi ise, ağrı ve rahatsızlığa neden olan uyarınlar ve düşünceler tarafından uyarılır. Özellikle hipokampus, daha az derecede de başka bir limbik yapı olan talamus dorsa-medial çekirdek, hangi düşüncelerin ödüllendirme ve cezalandırma bazında anı olarak saklanacak derecede önemli olduğuna karar vermede etkilidirler (Cevik vd., 2017).

Sol ve sağ hipokampusu çıkarılmış hastalarda belleğe daha önce kaydedilmiş bilgiler üstünde ciddi bir etki görülmez iken, bu hastalarda sözel ve sembolik anıları kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe geçirme yeteneği ve bu anıların birkaç dakika depolandığı orta süreli bellekte kalma yeteneği büyük ölçüde bozulur. Bu hastalar zekanın temelini oluşturacak biçimde yeniden uzun süreli bellek oluşturamazlar. Buna anterograd amnezi denilmektedir. Hipokampus, olfaktor korteksin bir parçası olarak gelişmiştir. En ilkel hayvanlarda hangi besinlerin yeneceğini, hangi objelerin kokularından tehlikeli olabileceğini, kokunun seksüel olarak davet ediciliğini belirlemede ve hayati önemli birçok kararın alınmasında önemli rol oynamaktadır (Mineur, Obayemi ve Wigstrand, 2013).

### 2.3. Morris Su Labirenti Testi (Morris Water Maze)

Görünür platformlu su labirenti testinde mekansal olmayan öğrenme denemeleri yapılır. Platformun yüzeyi su yüzeyinden 1 cm aşağıdadır ve platformun üzerine, deney hayvanının dikkatini çekebilecek ve dışarıdan görülebilecek nesnelere konur. Platformun yerini bulmak için harcanan süre tespit edilir. Gizli platformlu su labirenti testi ise, mekansal (spatial) öğrenme ve belleğin değerlendirilmesinde kullanılır. Burada platforma tutturulmuş dışarıdan görülebilecek bir silindir yoktur. Hayvan platformun yerini havuz dışındaki objeler yardımı ile bulur (Morris, 1984; Brandeis, 1989; Abeliovich, 1993).

Bu test opaklaştırılmış su ile dolu, dairesel, genişçe bir su tankı ve bu tank içine yerleştirilmiş bir platformdan oluşan düzenek kullanılarak yapılır. Deney hayvanı su tankına yerleştirildiğinde en kısa sürede ve en kısa yoldan platforma ulaşmaya çalışacaktır. Deney hayvanının izlediği yol ve harcadığı süre tespit edilebilir. Tekrarlayan denemeler sonucunda deney hayvanı gizlenmiş platformu daha kısa sürede ve/veya daha az yol alarak bulmaya başlar. Bu test mekansal (spatial) öğrenme, belleğin değerlendirilmesi ve nörobilişsel bozuklukların araştırılmasında kullanılmaktadır.

Limbik alan, temporal lobun ön kutbu, frontal lobun ön bölümü ve serebral hemisferin mediyal yüzeyindeki singulat girusta bulunur. Davranış, duygular ve motivasyon ile ilgilidir. Somatik, görsel ve işitsel asosiyasyon alanları temporal lobun arka kısmında bir araya gelirler. Burada temporal, pariyetal ve oksipital loblar birleşir. Farklı duyu alanlarının birleştiği bu alan gelişmiştir ve zeka gibi yüksek düzey beyin işlevi gerektiren durum için başlıca rolü oynar. Bu bölgeye Wernicke alanı adı verilmiştir.



## **2.4. Öğrenme ve Bellek ile ilgili Kavramlar**

**2.4.1. Kazanım (Acquisition):** Öğrenme deneyimleri veya eğitim dönemi sırasında oluşan ve özel işlemler sonunda belleğe dahil edilecek bilginin beyine girmesidir (Yu ve Sharp, 2015).

**2.4.2. Aktif Sakınma (Active Avoidance):** Ağrı gibi ızdırap verici veya hoş olmayan bir stimulustan özel bir cevap vererek çekinme veya sakınma yapılmasının öğrenilmesidir (Maehara vd., 2017).

**2.4.3. Pasif veya İnhibitör Sakınma (Passive avoidance):** Genellikle bir eğitim döneminde kazanılabilen ve daha çok bellek deneylerinde kullanılan ızdırap verici veya hoş olmayan stimulustan kendini tutarak sakınmadır (Yu ve Sharp, 2015).

**2.4.4. Alışma (Habituation):** En ilkel öğrenme şeklidir. Birçok kez belirli bir zaman süresinde tekrarlanarak verilen stimulus veya stimulus gruplarına ürkme, korkma veya araştırma gibi davranışlarda azalma olması veya bu stimuluslara alışma durumudur (Yu ve Sharp, 2015).

**2.4.5. Kaçma (Escape):** ızdırap verici bir uyarıdan kurtulmak için uyarı geldikten sonra verilen özel bir cevaptır (Yu ve Sharp, 2015).

**2.4.6. Pekiştirme (Consolidation):** Kazanmanın hemen sonrasında bilgilerin bazılarının depolanmasına yönelik, mekanizması bilinmeyen bir işlemdir (Yu ve Sharp, 2015).

**2.4.7. Eğitim Öncesi Tedavi (Pre-training treatments):** Eğitim döneminden önce verilen ve kazanma ile pekiştirme işlemlerini etkileyen tedavi şekli (Yu ve Sharp, 2015).

## **2.5. Bellek**

Memeli SSS (Santral sinir sistemi)'nin en önemli özelliği büyük miktarda bilgi depolama ve işleme yeteneğinin olmasıdır. Modern davranışsal ve biyolojik çalışmalar, öğrenme ve belleğin tek bir süreçten oluşmadığını göstermiştir. İnsan belleği olmasaydı, belirli bir deneyimden öğrendikleri davranışları saklayamaz, her defasında aynı davranışları yeni baştan öğrenmek zorunda kalırlardı. Bazı anılar birkaç saniye, bazıları saatler, günler, aylar ya da yıllarca devam eder. Kısa-süreli bellek, uzun süreli belleğe dönüştürülmedikçe, anılar saniyeler veya en çok dakikalar sürer (Dere,Kart-Teke, Huston ve DeSouza Silva, 2006).

Kısa süreli belleği (en fazla 60 dk) uzun süreli belleğe (birkaç gün veya daha uzun) dönüştürmede, hipokampus önemli rol oynar. Uzun-süreli bellek, bir anı bir kez saklandıktan sonra yıllar boyunca veya bir yaşam boyu hatırlanabilir (Pittenger ve Kandel, 2003).

### **2.5.1. Kısa Süreli Bellek**

Kısa süreli bellek, bir telefon numarasında ki 7 ila 10 rakamı birkaç saniye veya birkaç dakika süre boyunca hatırd tutmak gibi, kişinin bu rakamları veya olayları sürekli düşünerek hatırlayabilmesini sağlayan bellektir. Kısa süreli belleğin diğer olası bir açıklaması; presinaptik fasilitasyon veya inhibisyonudur. Bu olaylar, presinaptik uçlar üzerinde yer alan sinapslarda gerçekleşir. Bu gibi uçlardan salınan nörotransmitterler çoğu zaman saniyelerce hatta dakikalarca süren bir fasilitasyona veya inhibisyona neden olurlar. Bu tip devreler kısa süreli belleğe yol açabilir (Mutlu, Ulak ve Belzung, 2011).

### **2.5.2. Orta uzun süreli bellek**

Orta uzun-süreli bellek dakikalarca hatta haftalarca sürebilir. Bu bellekte saklanan anılar, bellekteki izleri daha sürekli hale getirilemezse zamanla kaybolur; sürekli hale getirilirse uzun süreli bellek olarak sınıflandırılırlar. Yapılan çalışmalar, bu tür belleklerin ya presinaptik uçlarda ya da postsinaptik uçlarda yer alan ve birkaç dakikadan birkaç haftaya kadar sürebilen geçici kimyasal veya fiziksel değişikliklerden veya her ikisinden kaynaklanabileceğini göstermiştir (Albright, Kandel ve Posner, 2000).

### 2.5.3. Uzun Süreli Bellek

Uzun süreli bellek genel olarak iki kategoriye bölünür: Explicit veya deklaratif bellek (insanlar, yerler ve şeyler hakkındaki bilginin bilinçli olarak hatırlanması) ve implisit veya nondeklaratif bellek. Deklaratif bellek bilinçli olarak kazanılan hafızadır. Bu bellek tipi çok esnek olup çoklu alanlar ve bilgi parçalarının ilişkisini içerir. Medial temporal lobla ilgilidir (Albright vd., 2000).

Deklaratif bellek ayrıca, episodik (olaylar ve kişisel deneyimlerle ilgili bellek) ve semantik (gerçekler için bellek tipi) olarak ikiye ayrılmıştır. Episodik bellek, dün ilkbaharın ilk çiçeklerini gördüğümüzü ya da birkaç ay önce Beethoven'ın bir sonatını dinlediğimizi hatırladığımız zaman kullanılır. Semantik bellek ise, okulda ya da kitaptan öğrendiğimiz objektif bilgiyi hatırlamak ve depolamak için kullanılır (kurşun sudan ağırdır). Episodik bellek, kişisel olarak deneyimlenen olaylar veya nerede, ne zaman, ne olduğunun hatırlanması için bir bellek tipidir. Semantik bellek, dünyadaki genel durumlar için bir bellek tipidir. Geçen Salı Londra'da yağmurdan ıslandığını hatırlamak episodik bellek, İngiltere'de sık sık yağmur yağdığını bilmek ise semantik bellekle ilgilidir. Episodik bellek otobiyografiktir, kişisel olarak deneyim edilen olayları otobiyografik olarak hatırlamaya yarar. Spatial ve temporal bilgileri gerektirir. Semantik bellek ise durumların, kuralların depolanması ve geri çağırılmasına yarar; spatiotemporal ve otobiyografik özelliği yoktur. Semantik ve episodik bellek anatomik olarak farklı beyin sistemleri aracılığıyla oluşur (Dere vd., 2006).

Fakat episodik bellek, semantik bilgi olmadan ortaya çıkmaz. Bu yüzden semantik sistemin hasarı hem semantik hem episodik belleği bozan İmplicit veya nondeklaratif belleğin (motor yetenek ve diğer görevlerin bilinçsiz olarak hatırlanması) klasik koşullama gibi basit assosiyatif formları ve sensitizasyon gibi non-assosiyatif formları vardır. Non-deklaratif bellek bilinçsiz olarak hatırlanabilir. Deklaratif belleğin aksine daha rijiddir ve öğrenmenin meydana geldiği orijinal stimulus koşullarıyla sıkı temas halindedir (Pittenger ve Kandel, 2003).

Bu sebeplerden ötürü bellek tek bir anatomik yapıda lokalize olamaz. Farklı bellek proseslerinin beyinde farklı yollar içermesi olasıdır (Gasparini vd., 1998).

Kısa süreli belleğin haftalar veya yıllar sonra hatırlanabilecek uzun süreli belleğe dönüştürülebilmesi için "pekiştirilmesi" gerekir. Yani bellek, sinapslarda uzun süreli

bir bellek için gerekli kimyasal, fiziksel ve anatomik değişikliklerin gerçekleşmesini bir şekilde başlatılmalıdır. Bu süreç minimal bir pekiştirme için 5 ila 10 dakikalık bir süreyi, güçlü bir pekiştirme için ise 1 saat veya daha uzun bir süreyi gerektirir.

Psikolojik çalışmalardan alınan sonuçlara göre, aynı bilgilerin zihinde defalarca prova edilmesi, kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe aktarılmasını sağlar; dolayısıyla pekiştirmeyi hızlandırır ve güçlendirir (Guyton ve Hali, 2001).

#### **2.5.4. Belleğin Nöral Mekanizmaları**

Bellek oluşumu sırasında çeşitli biyokimyasal ve yapısal nöral değişimler olur. Omurgasız ve kemirgenlerde yapılan deneysel çalışmalar belleğin aktif sinaps alanı ve sayısında morfo-fonksiyonel değişimler sonucu oluştuğunu göstermiştir. Uzun süreli bellekte konsolidasyon periyodunda moleküler olaylar kaskadı gerçekleşir. Kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe dönüşümü sırasında önceden var olan proteinler daha kararlı uzun süreli forma dönüşür, bu duruma yeni sinaptik bağlantıların oluşması eşlik eder (Gasparini vd., 1998).

Omurgasız hayvanlardan elde edilen elektron mikrograflar, uzun süreli bellek gelişmesi esnasında sinaps yapısında pek çok fiziksel değişikliğin yer aldığını göstermiştir. Bu fiziksel değişikliklerin en önemlileri şunlardır:

(Mutlu vd., 2011)

- 1-Transmitter taşıyan veziküllerin sayısında artış
- 2-Presinaptik uç sayısında artış
- 3-Sinaptik aralığa boşalan nörotransmitter sayısında artış
- 4-Dendritlerde yapısal değişiklik (Mutlu, 2011)

### **2.5.4.1. Bellek ve nörotransmitter sistemleri incelendiğinde:**

### **2.5.4.2. Santral kolinerjik sistem ve öğrenme**

Uzun yıllardan beri kolinerjik sistemin kognitif fonksiyonlar üzerindeki rolü bilinmekle, özellikle ön beyin tabanındaki kolinerjik nöronların "korteks" ve "hipokampustaki" projeksiyon alanlarının "öğrenme ve bellek süreçleri" ile sıkı bir ilişki içinde oldukları kabul edilmektedir (Mutlu, 2011).

Asetilkolin normal bellek işlevinde temel bir role sahiptir. örneğin: antikolinerjik etkili ilaçlar bellek bozukluğuna yol açabilmekte veya var olan bozukluğu artırmaktadır. Deney hayvanlarında kolinomimetik ilaçlar (fizostigmin ve intraventriküler verilen asetilkolin gibi) öğrenmeyi yani bilginin kazanılmasını bu arada pasif sakinmanın öğrenilmesini ve bilginin retansiyonunu kolaylaştırır; skopolamin ve diğer antikolinerjik ilaçlar ise kazanmayı bozarlar; fakat retansiyona dokunmazlar. Yapılan incelemeler, deney hayvanlarında, muskarinik reseptörler aracılığı ile çalışan septohipokampal kolinerjik yolağın öğrenme ve kısa süreli bellek yönünden önemli olduğunu göstermiştir. Kolinerjik muskarinik reseptör blokajının Morris su labirenti (MWM) testinde yer öğrenmeyi zayıflatığı bildirilmiştir (Mutlu, 2011; Warburton ve Rusted, 1993).

MWM testi ile yapılan ayrıntılı çalışmalarda; kolinerjik sistemin mekansal haritalamada (spatial mapping) etkili olduğu gösterilmiştir. Deney hayvanı, havuzun dışındaki ipuçlarından faydalanarak, suyun altında gizli bulunan platformun yerini zihninde yeniden tasarlayabilir. Bu şekilde; havuza hangi noktadan bırakılırsa bırakılsın, platformun yerini doğru olarak tahmin edecektir (mekansal haritalama). Mekansal yer belirlemede ise kolinerjik sistem etkili bulunmamıştır. Çünkü, bu testte belirli bir hedefe doğru gitme ya da belirli hareketleri ardışık olarak tekrarlama türünden mekansal olmayan araştırma stratejileri de etkilidir (Brandeis, Brandys ve Yehuda, 1989).

Kolinerjik merkezlerin bulunduğu ön beyin tabanının projeksiyon bölgelerinin; öğrenme-hatırlama süreçlerinde önemli bir yer tuttukları görülmektedir. Bu bölgenin lezyonu; serebral korteksteki kolin asetil transferaz aktivitesinde azalmaya neden olurken; bir yandan da pasif ve aktif sakinme, T-labirent, ışmsal kollu labirent ve MWM gibi testlerde öğrenme ve hafızaya ilişkin performans bozukluklarını ortaya çıkarmaktadır (Karabeg vd., 2013).

Asetilkolinesteraz inhibitörü fizostigmin ile enzimatik yıkımların azalması sonucu kolinerjik aktivitenin artması sağlanarak; reseptör blokajı oluşur, kolin alımının blokajı sağlanır ve kolinerjik nükleus lezyonları ile oluşan yer öğrenme defektleri azalır. Bununla birlikte fizostigminin tek başına yüksek dozlarda uygulandığı zaman yer öğrenmeyi zayıflattığı bulunmuştur (Jin, Germann, Shin, Akk ve Steinbach, 2017).

#### **2.5.4.3. Glutamaterjik sistem**

Glutamat; beyinde yaygın olarak bulunan ve eksitator özellikler gösteren, amino asit yapısında bir nörotransmitterdir. Hipokampus ve kortikal asosiyasyon alanlarında yoğun olarak bulunmaktadır. Öğrenme ve bellek temelinde bulunan sinaptik transmisyonun etkinliğindeki değişikliklerde rol oynar (Ozawa, 1993).

Glutamat reseptörlerinin öğrenme ve hafızadaki rolü; NMDA reseptör antagonistleri kullanılarak araştırılmıştır. Çeşitli çalışmalar Morris su labirenti testinde NMDA reseptör blokajının yer öğrenmeyi zayıflattığını göstermiştir.

#### **2.5.4.4. Serotonerjik Sistem**

Beyin sapının dorsal ve median raphe çekirdeğine yerleşen nöronlar; beyindeki primer serotonin kaynaklarıdır. Kognitif fonksiyonlara önemli katkısı olan hipokampus; yoğun bir serotonerjik innervasyona sahiptir. Serotoninin bellek ve öğrenmeyi artırıcı etkisine 5-HT<sub>2a</sub> ve/veya 5-HT<sub>2c</sub> reseptörlerinin aracılık ettiğine inanılmaktadır. İlginç olarak, ağır bellek bozukluğuna yol açan Alzheimer tipi demansda, beyinde 5-HT<sub>2a</sub> reseptörlerin azaldığı bulunmuştur.

Serotonerjik sistemin hafıza ile ilişkisini incelemek amacıyla fluoksetin verilen sıçanlarda serotonin geri alımının inhibe edilerek serotonerjik transmisyonun arttırılması, şartlı cevapta öğrenmeyi arttırmıştır. Pindolol ve propranolol uygulaması ile 5-HT<sub>1A</sub> ve 5-HT<sub>1B</sub> reseptörlerinin blokajı; fluoksetinin etkilerini bloke etmiştir. Bu bulgular 5-HT<sub>1A</sub> ve 5-HT<sub>1B</sub> reseptör alt tiplerinin öğrenme olayları ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Meneses ve Hong, 1994).

#### **2.5.4.5. Dopaminerjik Sistem**

Uzun süreli potansiyalizasyon çeşitli beyin bölgelerinde, özellikle de dopamin innervasyonu olan bölgelerde, plastik değişimlerle gerçekleşir. Dopamin gibi nöromodülatörler sinapslarda, (siklik adenozin monofosfat) ve/veya  $Ca^{+2}$  düzeylerinde değişimlere yol açıp, Uzun süreli polarizasyon(USP) ve uzun süreli depresyon(USD) oluşumunu etkiler.

Postsinaptik piramidal nöronlar ve mezoprefrontal terminallerde dopamin D<sub>1</sub> reseptörlerinin postsinaptik aktivasyonu NMDA reseptörünün aktivasyonunu modüle ederek USP'de rol oynar. D<sub>2</sub> reseptörleri ise NMDA reseptörleri ile etkileşerek sAMP düzeyini azaltırlar ve USD' nin gerçekleşmesini sağlarlar.

Dopamin öğrenme ve belleğin nöronal aktivitesinin modülasyonunda kritik bir rol oynar. Aktive ettiği sistemler: hipokampal dopaminerjik sistem (spatial bellek), striatal dopaminerjik sistem (Parkinsondaki kognitif bozukluklar) ve prefrontal dopaminerjik sistemdir (çalışan bellek) (Jay, 2003).

6-Hidroksidopamin ile oluşturulan lezyonlar sonucu, nigrostriatal veya mezokortikolimbik yolaklarda V080'den fazla dopamin depleasyonu yapılmasının yer öğrenmeyi bozmadığı ancak yer hatırlamayı bozduğu gösterilmiştir (McNamara ve Skeleton, 1993).

#### **2.5.4.6. Noradrenerjik Sistem**

Beyinde noradrenerjik nöronların hücre gövdelerinin çoğu beyin sapındaki locus ceruleus adlı çekirdekte bulunur. Azalmış noradrenerjik aktivitenin; depresyonun yanı sıra dikkat ve konsantrasyon azalması, işlevsel bellekte yetersizlik, bilgi işleme süreçlerinde yavaşlama, psikomotor yavaşlama ve yorgunlukla ilişkili olduğu bilinmektedir (Uzay vd., 2004).

Yapılan çalışmalarda hafızasının, düşük ve orta düzeyde uygulanan adrenerjik agonistler ile arttığı, yüksek dozlarda ise genellikle hafızada bozulmalara neden olduğu; adrenerjik antagonistlerin ise deney koşullarına bağlı olarak ya etkisiz kaldığı yada bozulmalara neden olduğu bildirilmiştir (Dalmaz, Introini-Collison ve McGaugh, 1993).

#### **2.5.4.7. Gabaerjik sistem**

Gama aminobütirik asit (GABA), memeli santral sinir sisteminde önemli bir inhibitör nörotransmitterdir. Hafıza ve öğrenmede GABA'nın rolü ile ilgili yapılan çalışmalarda, konvülsif dozun altında eğitim sonrası uygulanan pikrotoksin ve bikukullin'in labirent öğrenmede, aktif sakınma ve pasif sakınmada retansiyonu arttırdığı gösterilmiştir. Muskimolün sistemik enjeksiyonu doza bağlı olarak pasif sakınmada bellekte zayıflama oluşturmuş ve bu zayıflama etanol ile artmıştır. Aksine; GABA da intraventriküler enjeksiyon aydınlık-karanlık ayırım testinde öğrenmeyi düzeltmiştir. Benzer olarak; GABA transaminaz inhibitörü sodyum valproat ve aminooksiasetik asidin eğitim sonrası i.c.v. enjeksiyonu aktif ve pasif sakınmada retansiyonu arttırmıştır (Izquierdo ve Medina, 1993).

GABA-B reseptörleri stimülasyonunun öğrenme üzerindeki etkilerini incelemek için eğitim sonrası baklofen uygulanmış ve pasif sakınma denemesinde retansiyonu bozduğu bildirilmiştir (Paredes ve Agmo, 1992).

#### **2.5.4.8. Sinaptik plastisite**

Sinir sistemi; organizmanın içinde gerçekleşen değişiklikler kadar, çevresel değişikliklere de adapte olabilecek bir yapıya sahiptir. Çevresel değişikliklere uyum ise ancak "öğrenme" yolu ile sağlanabilir. Öğrenme de sinaptik plastisite yolu ile gerçekleşir (Uzbay vd., 2004).

Plastisite terimi Yunancada "plaistikos" kelimesinden kaynaklanır; biçimlendirmek, şekil vermek anlamına gelir. Nöroplastisite ise beyin öğrenme, hatırlama ve unutma yeteneklerine işaret eder (Kulak ve Sobaniec 2004). Beyindeki nöronlar ve oluşturdukları sinapsların iç ve dış uyaranlara bağlı olarak gösterdikleri yapısal ve işlevsel değişiklikleri kapsar. Nöroplastisite ile dendritlerde dallanmanın artması ve boylarında uzama, yeni sinaps oluşumu, var olan sinapsların etkinliğinin değişmesi, yeni nöron oluşumu ve var olan nöronların hayatta kalma ve stres altında bozulmaya karşı dirençlerinin artması sağlanabilir. Hipokampus nöroplastisitesi en yüksek beyin bölgelerinden biridir. Her türlü zihinsel egzersiz ile hipokampal hacimde ve nöroeneziste artma görülürken, sürekli stres durumları hipokampal hacimde ve hipokampal nöronların nörojenezisinde azalmaya neden olur. Hipokampus neokortekste kısa süreli bellek uzun süreli belleğe dönüştüren işlem olan "bellek birleştirilmesinde" de oldukça önemli bir role sahiptir (Wittenberg ve Tsien, 2002).

Prefrontal korteks ile birlikte çalışarak bilgileri birleştirir, belleğe kaydeder. Yapılan araştırmalarda nöroenezisin yanı sıra dendritlerin



büyümesi ve dallanması, sinapsların yeniden yapılanması gibi süreçlerin erişkinlikte de devam ettiği, erişkin beyninin önceden inanılanın aksine daha çok plastisite kapasitesine sahip olduğu gösterilmiştir. Nöroplastisitenin gerçekleşebilmesi için beynin bilgi elde edebilmesi, bu bilgilere dayanarak geleceğe yönelik uygun yanıtları verebilmesi gerekmektedir. Bellekte bilginin depolanması, birleştirilmesi ve filtre edilmesi gibi mekanizmaların sinapslarda bazı plastik değişimlere yol açtığı sanılmaktadır (Yasui, Fujisawa, Tsukamoto, Matsuki ve Ikegaya, 2005).

#### **2.5.4.9. Asetilkolin**

Asetilkolin preganglionik nöronlarda ve otonom sistemin bazı postganglionik nöronlarında sinaptik transmitter olarak görev yapar. Asetilkolin kolin asetiltransferaz etkisiyle kolin ve asetil CoA'dan oluşur. Sinir ucuna aksiyon potansiyelinin ulaşmasından sonra voltaj-bağımlı  $Ca^{+2}$  kanalları açılmakta ve hücre içinde artan  $Ca^{+2}$  iyonları veziküllerin membranı ile birleşerek veziküllerin içeriğinin salıverilmesine yol açmaktadır. Ekzositoz sonucunda asetilkolin vezikül içeriği ile birlikte sinaptik aralığa dağılır. Polarize durumda olan postsinaptik membran, çevresine asetilkolinin girmesiyle lokal olarak depolarize olur. Sinapsa ulaşan bir aksiyon potansiyeli, ikiyüz-üçyüz kadar vezikül içeriğinin ekzositoz sonucu boşalmasına neden olmaktadır (Parnavelas, Kelly ve Burnstock, 1985).

Presinaptik kabarcıktaki veziküllerden sinaptik aralığa boşalan asetilkolin, diffüzyonla postsinaptik membrana ulaşır ve buradaki reseptörlerine bağlanır. Asetilkolinin postsinaptik membrandaki asetilkolin reseptörlerine bağlanması, yeterli sayıda kanal açılmasına yol açarak  $Na^{+}$  iyonlarının hücre içine girmesine, postsinaptik membranın depolarizasyonuna neden olmakta ve postsinaptik hücrenin fizyolojik fonksiyonunu yerine getirmesini sağlamaktadır (Zhou, Gao ve Picciotto, 2015). Asetilkolinin kalp atışlarını yavaşlatma, arteriyelleri genişletme, bronşları daraltma gibi çeşitli farmakolojik etkileri vardır. Kolinergic sinapsların postsinaptik membranlarında nikotinik reseptörler ve muskarinik reseptörler olmak üzere iki türlü asetilkolin reseptörü vardır. Muskarinik reseptörler beyinde yaygın olarak bulunmaktadır. Asetilkolin, uyarının iletilmesinde sonra reseptörden ayrılır. Reseptörden ayrılan asetilkolin, pre- ve postsinaptik membranlarda bulunan asetilkolinesteraz

tarafından hidrolize edilir ve böylece asetilkolinin etkisi sonlandırılır (Ruch ve Koelle, 1976).

Muskarinik reseptörler G protein kenetli reseptör ailesinin üyesidirler. Moleküler klonlama çalışmaları ile beş intronsuz gen tarafından kodlandığı ve beş farklı glikoproteini kodladığı belirlenmiştir. Muskarinik reseptör genleri türler arasında oldukça benzerlik göstermektedir. Muskarinik reseptörler ( $M_1, M_3, M_5$ ) ve ( $M_2, M_4$ ) olmak üzere iki fonksiyonel kategoriye ayrılmaktadır:  $M_1, M_3$  ve  $M_5$  reseptörleri öncelikle Gq/11 proteinleri aracılığı ile fosfolipaz C'yi aktive ederken  $M_2, M_4$  reseptörleri Gi/o proteinleri aracılığıyla adenilat siklazı inhibe etmektedir. Muskarinik reseptörler merkezi ve periferel dokularda yaygın olarak bulunmaktadır.  $M_1$  reseptörleri önbeyinde özellikle hipokampus ve serebral korteksde,  $M_2$  reseptörleri kalp ve beyin kökünde,  $M_3$  reseptörleri düz kas, ekzokrin salgı bezleri ve serebral korteksde,  $M_4$  reseptörleri neostriatumda ve  $M_5$  reseptörleri substantia nigra'da bulunmaktadır. Merkezi sinir sisteminde fazla bulunan  $M_1$  reseptörleri asetilkolinle indüklenen MAP kinaz aktivasyonuna aracılık etmektedir. MAP kinaz hafıza için gereklidir. Beyin  $M_2$  reseptörleri "antinosiseptiv" etki için önemli rol oynamaktadır. Ayrıca  $M_2$  reseptörleri muskarinik asetilkolin reseptörü bağımlı bradikardi ve mide, trakea ve idrar kesesi düz kaslarının agonistle uyarılması için gereklidir.  $M_3$  reseptörleri tükürük salgılanması, pupil daralması ve idrar kesesi detrüsör kasının kasılmasında fonksiyonel rol oynar. Beyin  $M_4$  reseptörleri merkezi dopaminerjik cevapların ve periferel düz kas tonusunun düzenlenmesine katılmaktadır.  $M_5$  reseptörlerinin dopamin salınımının düzenlenmesine katıldığı bilinmektedir, fakat bu düzenlenme mekanizması henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Muskarinik reseptörlerin kalp fonksiyon bozukluğu, Alzheimer, astım gibi hastalıklarda rolü olduğu belirtilmektedir (Nathanson, 2001).

Farmakolojik çalışmalarda  $M_1$  (Nathanson, 2001; Messer, Bohnett, Stibbe, 1990) Alzheimer'lı hastalarda görülen algılama eksikliklerinde mAChR'lerinin önemli rolü olduğu düşünülmektedir. İnsanda dörtyüz altmış amino asit uzunluğundaki  $M_1$  reseptörü, merkezi sinir sisteminde asetilkolinle indüklenen MAP kinaz aktivasyonuna aracılık eden tek muskarinik reseptördür. Asetilkolinle MAP kinaz aktivasyonu hafızada önemlidir (Nathanson, 2001; English, Sweatt, 1997). Yetişkin memeli sinir sistemindeki nöronlar arasında sinaptik bağlantıların modifikasyonunda MAP kinaz yolağının rolü vardır (English ve Sweatt, 1997). Striatumda  $M_1$  eksikliğinin dopaminerjik aktarımını anlamlı düzeyde arttırdığı ve

lokomotor etkinliğin arttığı belirtilmektedir (van Koppen ve Kaiser, 2003). Muskarinik asetilkolin reseptörleri çeşitli hastalıkların tedavisinde hedef reseptörlerdir. Muskarinik reseptör sayısının değişimi ve işlevinin bozulmasının Alzheimer, Down sendromu ve Parkinson gibi nörolojik hastalıkların oluşumunun nedenlerinden biri olduğu bilinmektedir (Nathanson, 2001; Caulfield ve Birdsall, 1998).

Örneğin Alzheimer hastalığında, bilişsel kavramadaki eksiklikler beyinde asetilkolin düzeyinin yükselmesiyle azaltılabilir. Alzheimer'lı hastaların beyinde ölüm sonrası yapılan çalışmalar ile muskarinik reseptör ekspresyonlarında değişim belirlenmiştir.

#### **2.5.4.10. Asetilkolinesteraz**

Asetilkolin beyin bellek ile ilgili bölgelerinde önemli bir nörotransmitterdir. Asetilkolinesteraz sinaptik aralıkta bulunur ve Asetilkolini kolin ve asetat'a parçalar. Alzheimer hastalığında asetilkolin azalması bellek bozukluğu ile paraleldir. Kolinerjik fonksiyonda düzelleme sağlayan ajanlar kognitif fonksiyonlarda stabilizasyon veya düzelleme sağlayabilir. Alzheimer hastalığının tedavisinde asetilkolinesteraz inhibitörleri çeşitli mekanizmalarla yararlı olabilir. Erken tedavi faydaları postsinaptik nöronların stimülasyonu ve presinaptik hücrelerden nörotransmitter salınımını arttırarak olur. Asetilkolin miktarını arttırmak nöronların genel aktivitesini arttırarak nöroprotektif etki oluşturabilir. Dahası, nöronal aktivasyonu ve nörotransmisyonu arttırarak Alzheimer hastalığı patofizyolojisinden sorumlu olan proteinlerin degradasyonlarını da arttırıyor olabilirler. Alzheimer hastalığında bazal nükleusdaki kolinerjik nöronların sayısı önemli oranda azalır ve kolinerjik fonksiyonun bir göstergesi olarak kabul edilen kolin asetil transferaz miktarı önce kortekste, ardından da hipokampusta ve neokorteksin diğer bölgelerinde düşme gösterir (Hake, Farlow, 2001; Davies, Maloney, 1976). Alzheimer hastalığı vakalarının beyinlerindeki santral kolinerjik fonksiyon kaybı ile bellek kullanımı ve diğer kognitif fonksiyonlarda gözlenen defisitler arasında paralellikler kurulmuştur (Perry vd., 1978).

Beyindeki asetilkolin düzeylerinin arttırılması veya kolinerjik sistemin diğer yöntemlerle uyarılması yoluyla kolinerjik fonksiyonun güçlendirilmesinin, teorik olarak öğrenme becerisi ve bellek üzerinde olumlu etkileri olmalıdır (kolinerjik hipotez). Bu hipotezi sınamak amacıyla prekürsörlerinin, asetilkolinesteraz inhibitörlerinin ve muskarinik ve nikotinik agonistlerin

kullanımı gibi bazı tedavi yaklaşımları denenmiştir. Şimdiye kadar ki tedavi yaklaşımları içerisinde gelişimin en yüksek noktasına varmış ve en fazla başarı göstermiş olanı asetilkolinesteraz inhibityonudur. Asetilkolinesteraz inhibitörleri arasında takrin, fizostigmin, metrifonat ve galantamin asetilkolinesteraz ve bütirikolinesteraz üzerinde nonspesifik inhibisyona yol açarken, donepezil ve rivastigmin asetilkolinesteraza spesifiktir (Tayebati, Di Tullio ve Amenta, 2004).

## **2.6.Antioksidanlar**

Hücreleri serbest radikallere karşı koruyan, bitkiler, flavonoidler, antosiyaninler, karotenoidler, vitaminler ve endojen metabolitler gibi çok çeşitli fenolik çekirdeğe sahip kaynaklardan alınan maddelerdir. Oksidatif stres ve serbest radikaller kanser patolojisinde, arterosklerozda, nörodejeneratif hastalıklarda ve yaşlanma sürecinde olduğu gibi çok sayıda hastalıkta rol oynar. Antioksidan maddeler; serbest radikallerle savaşıma, yaşlanmayı geciktirme ve birçok tipteki hastalığı önleme gibi pek çok özelliğe sahiptir. Antioksidanların hastalıklardan korunmada nasıl anahtar rol oynadığını anlayabilmek için serbest radikallerin ve oksijenin vücudumuz üzerine olan etkilerini ve antioksidanların çalışma mekanizmasını bilmemiz gerekmektedir (Wani ve Kumar, 2015).

Hayvan, bitki ve bakteri gibi aerobik organizmaların enerji ihtiyaçlarını karşılamak için son derece gerekli ve hayati öneme sahip oksijen elementi, aynı zamanda bu organizmalar için toksik, zararlı, mutajenik ve hatta ölümcül olabilir ( Cahill-Smith ve Li, 2014).

Oksijenin vücut için zararlı olan molekülleri oluşturması karşısında, vücutta kendi antioksidan savunma mekanizmasını geliştirmiştir. Bu sistem pek çok endojen ve ekzojen kaynaklara bağlı kompleks bir sistemdir (De Flora ve Ferguson, 2005).

## 2.7. *Euterpe oleracea*

*Euterpe oleracea* dünyada yaygın olarak kullanılan çok popüler işlevsel bir gıdadır. Özellikle bir çok faydalı çalışmada ortaya konan kapsül benzeri doğal ürünlerde yer alması ile büyüyen bir alandadır. Amazon bölgesinde yetişen palm ağacından elde edilir. Ekvator, Kolombiya, Gine ve Venezeulla da bulunur. Mayıs ve Ağustos arasında elde edilir. *Euterpe oleracea* içinde; %31'i flavonoidler, %23 'ü fenolik maddeler, %11'i lignoidler ve %9'u antosiyanin ve yağ asidi, kinonlar, terpenler, norisoprenoidler vardır (Yamaguchi, Pereira, Lamarão, Lima ve Veiga Junior, 2015).

100gr *Euterpe Oleracea* özünde; 45,9 gr su, 247 kcal, 36,6 gr karbonhidrat, 3,8 gr Protein 12,2 gr yağ, 0,36 mg B1 Vitamini, 0,01 mg B2 Vitamini, 0,40 mg B3 Vitamini, 9 mg C vitamini, 58 mg fosfor, 118 mg kalsiyum, 11,8 mg demir bulunmaktadır.

Son çalışmalarda görülmektedir ki; *Euterpe Oleracea*, potansiyel antioksidan olduğu için yaralı doku ve karsinojenik aktiviteden korunmak için antitümoral bir ajan olabilir. Özellikle sıçanlarda yapılan kolon karsinogenezisine yönelik çalışmalarda *Euterpe Oleracea* nin potansiyel koruyucu etkisi ortaya konmuştur (Yamaguchi vd., 2015).

*Euterpe oleracea*; sigaraya maruz sıçanlarda amfizeme karşı pulmoner hasarı, oksidatif stresi ve TNF-alfa salınımını azaltarak sağlamıştır (Moura vd., 2011)

*Euterpe oleracea* ile ilgili diğer bilimsel çalışmalar göstermektedir ki; DPPH radikallerine, eksi yüklü süperoksidlere, peroksil radikal, hidroksil radikallere ve liposomların oksidasyonun inhibisyonuna karşı yüksek antioksidan kapasitelidir. Özellikle hücrel modellerde *Euterpe oleracea* özü; serebral korteks, hipokampus ve serebellumda hidrojen peroksid ile okside sıçanlarda antioksidan etki göstermiştir. Bu antioksidan etki ile yaşlanma ile ilişkili nörodejeneratif hastalıklarda olumlu gelişmeye katkı sağlamıştır (Yamaguchi vd., 2015).

*Euterpe oleracea* ekstraktı içinde tanımlanan Dihidrokoniferil alkol, larisiresinol, pinosresinol, siringoresinol ve protokatekhik metil esterinin sitoprotektif etkisi hidrojen peroksid ile streslenen MCF-7 hücreleri kültüründe de ortaya konmuştur (Yamaguchi vd., 2015).

*Euterpe oleracea* özü beyin hücrelerinde yaşlanma bağlantılı nörodejeneratif bozukluklarda oksidatif zarar ve inflamasyon azalmasında etkili olmuştur (Yamaguchi vd., 2015). Farmakoloji endüstrisinde çok sayıda üründe tablet, kapsül ya da enerji içeceği olarak kullanılırken konsantre meyve sularında, çaylarda, yoğurtlarda ve gıda takviyelerinde yüksek antioksidan özelliği, renk verici özelliği ve ürün raf ömrünü uzatmaya yönelik katkısı nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır (Yamaguchi vd, 2015).

*Euterpe oleracea*; antioksidan, anti-proliferatif (Cesar vd, 2014), anti-inflamatuvar ( Xie vd, 2012), hasarlı doku koruması, hidroalkolik özü ile sigara içenlerde pulmoner zararı azaltan (de Bem GF vd, 2014), karsinogenik aktivite için antitümör ajan ve kardiyoprotektif etkileri ile ortaya çıkmaktadır (Dias vd, 2014; Silva vd., 2014; Fragoso, Romualdo, Ribeiro ve Barbisan, 2013; Fragoso, Prado, Barbosa, Rocha ve Barbisan, 2012; Zapata-Sudo vd., 2014; Silva Santos, Almeida Teixeira ve Barbosa, 2014). Yapılan son çalışmalar göstermiştir ki; *Euterpe oleracea* beyin hücrelerindeki inflamasyon ve oksidatif zararın azaltılmasında da başarı sağlamıştır (Wong, Musgrave, Harvey ve Smid, 2013).

Deneyisel çalışmalarda, *Euterpe oleracea* serebral korteksde, hipokampüste ve serebellumda anti-oksidan etki göstermiş ve yaş ile bağlantılı nörodejeneratif hastalıklarda gelişmeye olumlu katkı sağlamış, oksidatif hasarı azaltmıştır (Spada vd., 2009).

*Euterpe oleracea* bitkisinin, Antosiyaninden zengin olduğu, sıçanlarda C-6 beyin glia hücreleri ve MDA-468 insan meme kanseri hücrelerine karşı hücre büyümesini engelleyici nitelikte etki gösterdiği konusunda çalışmalar da mevcuttur (Pozo-Insfran, Percival ve Talcott, 2006). *Euterpe oleracea* daki en önemli içeriklerden antosiyanin; siyanidin-3-O glukosid dir. Bu antosiyanin doku ve deri koruma sürecine anti-inflamatuvar etkili olabilir.

*Euterpe oleracea* yaş ile yaşlanma ile ilgili gelişen nörodejeneratif hastalıkların önlenmesinde de pozitif yönde katkı sağlamaktadır (Cevik, 2015; Soztutara, Colak ve Ulupinar, 2016).

Hidrojen peroksit ile doku tedavisi yapılan çalışmalarda sıçanların serebellum, serebral korteks ve hipokampuslarında protein ve doku hasarı oluşmuş, hidrojen peroksit; süperoksit dismutaz ve katalaz enziminin her

ikisini stimüle etmiştir. *Euterpe oleracea* ile tedavide ise enzimler değişmemiştir, protein ve lipidlerde oksidatif hasar olmamıştır. Bununla birlikte önceden *Euterpe Oleracea* ile işleme tutulmuş sonra hidrojen peroksitle maruz kalmış dokularda protein ve lipid hasarı önemli ölçüde azalmıştır ve süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz aktivitesinde artış gözlemlenmiştir (Spada vd., 2009).

Gözlemlenen lipid hasarı azalması serebral korteksde yaklaşık %48, hipokampusta %64 ve serebellumda %72 olmuştur. Protein zararı azalması serebral korteksde %55, hipokampusta %36, serebellumda %42 olmuştur (Wong vd., 2013).

Beyninde, serebral korteks, hipokampus ve serebellumda oksidatif stresle, beyinin bu bölgelerinde spesifik nöron kaybı ve hücre ölümünden dolayı motor fonksiyon kaybı olur (Wong vd., 2013). Alzheimer hastalığındaki nörotoksisite beyindeki  $\beta$ -amiloid peptid seviyelerinin artışıyla ilgilidir. *Euterpe oleracea* önemli bir nörotoksisite yapan bu  $\beta$ -amiloidlere karşı nöronal hücreleri korumaktadır. Ayrıca *Euterpe oleracea*, hidrojen peroksidin neden olduğu hücre zararından hücrenin korunmasında, nötrofillerdeki düşük oksidatif stresin ve mikroglial hücrelerdeki inflamatuvar sinyalin azalmasında etkili görülmüştür ve in vitro nöron koruyuculuk sağlamıştır. Bu etkisi,  $\beta$ -amiloidlerin fibril yapısında hem mikroskopik hem de biyokimyasal olarak ortaya konmuştur (Wong vd., 2013).

Reaktif oksijen radikalleri, miyokardiyal hasarla ilgili ve oksidatif streste önemli bir rol oynamaktadır. Kalp iskemisi sırasında süperoksit anyonları ve hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijen radikallerinin miktarının artması, antioksidatif savunma sistemi zararına, lipid peroksidlerin artmasına ve hücre membranının yıkımına sebep olur. Deneysel ve klinik çalışmalar göstermektedir ki; myokard enfaktüsünün büyümesi, endojen antioksidan enzimlerin ve serbest radikal üretiminin önlenmesi ile sınırlandırılabilir (Zapata-Sudo vd., 2014).

Yapılan bir çalışmada myokard enfaktüslü sıçanlarda ekzersiz intoleransı, kalp hipertrofisi, fibrozis ve kalp yetmezliğinin gelişimi 4 hafta *Euterpe Oleracea* tedavisi ile önlenmiştir. Bu koruyucu etkilerin oluşmasında, *Euterpe oleracea'nın* antioksidan, vazodilatör ve anti-inflamatuvar özelliklerinin katkısı olabileceği düşünülmüştür (Zapata-Sudo vd., 2014).

Son yıllarda yapılan başka bir çalışma göstermektedir ki; *Euterpe oleracea*, bulundurduğu antosiyanin ve fenolik içerikten dolayı diğer antosiyaninden zengin meyveler olan yaban mersini, böğürtlen, kızılıcık ve diğerlerine göre daha yüksek düzeyde antioksidan bir özellik taşımaktadır (Cesar vd., 2012).

Sonuç olarak; *Euterpe oleracea'* nin antiinflamatuvar, vazodilatör ve antioksidan özelliklerinin olması nedeni ile öğrenme ve bellekle ilgili durumlara katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.





### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada sıçanlarda *Euterpe oleracea* (EO)' nın öğrenme ve hafıza üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Buna yönelik olarak yapılan literatür taraması sonucunda bu testte EO nun 100 ve 300 mg/kg olmak üzere 2 farklı dozunun denenmesi, bu dozlar içinden uygun bir etkin doz saptanması amaçlanmıştır. Bu çalışmada EO'nun, akut etkisi sıçanlarda uzaysal-mekansal haritalama (spatial navigation task) ile araştırılmıştır. Uzaysal-mekansal öğrenmenin gerçekleştirilmesinde MWM testi kullanılmıştır.

#### 3.1.Hayvanlar

Bu çalışmada erişkin, 250±25 gram ağırlıklarında 72 adet erişkin Wistar albino cinsi erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar ESOGÜ bünyesindeki TICAM dan temin edilmiş olup deneye başlamadan bir hafta önce deneyin yapılacağı Farmakoloji anabilim dalı nöropsikofarmakoloji laboratuvarında hayvan evinde adaptasyona tutuldu. 12 saat aydınlık/karanlık döngüsüne maruz bırakıldılar. Deney gününe kadar su ve yem tüketimi serbest bırakıldı. Her bir grupta yedi sıçan olup, uygulamalar aşağıda belirtilen protokoller çerçevesinde yapıldı. Deney Hayvanları etik kurulu onayı alındıktan sonra deneysel çalışmalar başlamıştır (Etik Onay: 18-2-2016; 503-1).

#### 3.2. İlaçlar ve Kimyasal Maddeler

Bu çalışmada EO (Mountain Fresh Herbal Capsules), Rivastigmin (Exelon, Novartis), mekamilamin hidroklorid (Santa Cruz Biotechnology), (-)-skopolamin hidrobromid trihidrat (Acros Organics) kullanılmıştır. Bunlardan EO etkisi araştırılacak asıl kimyasal maddedir. Rivastigmin, asetilkolinesteraz inhibisyonu yaptığı bilinen ve Alzheimer hastalığı gibi demansiyel durumlarda bilişsel fonksiyonları iyileştirmede kullanılan bir ilaçtır. Bu çalışmada EO nun etkisi referans ilaç olan rivastigmin ile karşılaştırılmıştır. Rivastigmin sıçanlara 1,5 mg/kg dozunda verilmiştir. Mekamilamin hidroklorid 7,5 mg/kg (nikotinik reseptör antagonisti), (-)-skopolamin hidrobromid trihidrat 1,5mg/kg (muskarinik reseptör antagonisti) EO ile kombine edilerek uygulanmıştır. Beyin asetilkolin düzeylerinin ölçümü için asetilkolin ELİSA kiti (Bioassay Systems Enzychrome TM Acetylcholine Assay Kit-EACL-100, CA, USA) kullanılmıştır. Tüm kimyasal maddeler % 0.9'luk serum fizyolojikte çözdürülmüştür. EO

ve rivastigmin oral yolla uygulanmıştır. Mekamilamin hidroklorid ve (-)-skopolamin hidrobromid trihidrat hayvanların periton içine uygulanmıştır.

Gruplar:

Grup 1: Kontrol (Serum fizyolojik)

Grup 2: *Euterpe oleracea* 100 mg/kg

Grup 3: *Euterpe oleracea* 300 mg/kg

Grup 4: Skopolamin 1,5 mg/kg

Grup 5: *Euterpe oleracea* 100 mg/kg± 1,5 Skopolamin mg/kg

Grup 6: *Euterpe oleracea* 300 mg/kg+1,5 Skopolamin mg/kg

Grup 7: Rivastigmin 1,5 mg/kg + 1,5 Skopolamin mg/kg

Grup 8: Mekamilamin 7,5 mg/kg

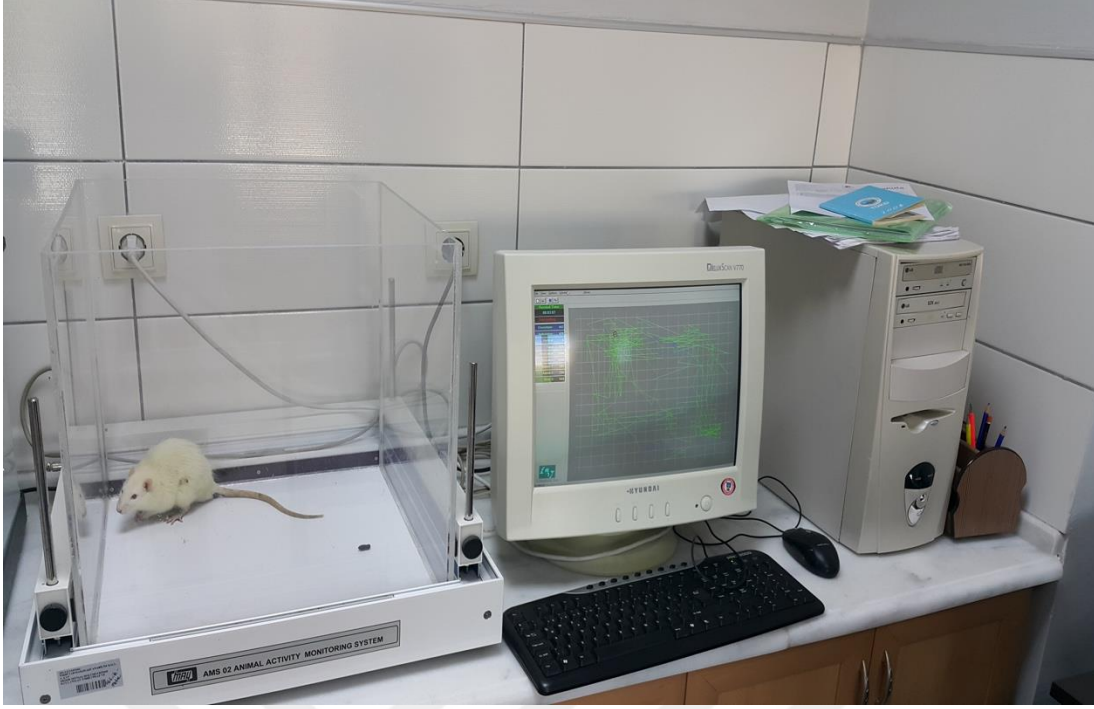
Grup 9: *Euterpe oleracea* 100 mg/kg± 7,5 Mekamilamin mg/kg

SF, *Euterpe oleracea* (EO) 100 ve 300 mg/kg, Rivastigmin 1,5 mg/kg, 5 gün boyunca 09.00-16.00 arasında oral yolla, 6.gün ise intraperitoneal skopolamin ve mekamilamin uygulamasından 30 dakika sonrası gavaj ile SF, EO 100 ve 300 mg/kg, Rivastigmin 1,5 mg/kg verilmesi sonrasında 85 dakika sonra 5 dakika sürecek lökomotor aktivite testi ve lökomotor aktivite testi bitiminde ise Morris water maze testi uygulanmaya başlamıştır. Öğrenmeyi değerlendirmek için her gün madde ve SF uygulamaları yapılmış olup, hafızayı değerlendirmede de Platforma olan uzaklık ve platformun olduğu kadranda bulunma süreleri kaydedilmiştir.

Bu kayıt sistemi için ise; Ethovision XT version 9.0 (Noldus,Wageningen,Netherlands) sistemi kullanılmıştır.

### **3.3. Lökomotor Aktivite testi**

Aktivite kafesi deneyinde ,sıçanların lökomotor aktiviteleri 5 dakika süre ile kayıt altına alındı. Deney hayvanının bu kafes içerisindeyken gerçekleştirmiş olduğu yatay ve dikey yöndeki hareketleri fotoseller üzerine ulaşan IR ışık demetlerini kesintiye uğratmak suretiyle bir bilgisayar programı aracılığıyla otomatik olarak sayılarak kaydedildi (Pirondi vd., 2005; Sonkusare, Srinivasan, Kaul ve Ramarao, 2005). Hareket sayımları tüm deney gruplarında 6. günde madde uygulamasından 85 dakika sonra yapıldı.



Resim 1:Lökomotor aktivite testi kayıt sistemi.

### 3.4. Morris Su Labirenti Testi (Morris Water Maze, MWM)

MWM, fare ve sıçan gibi hayvanlarda mekânsal uzun süreli belleği araştırmak için kullanılan bir testtir. Test, stres stimülasyonu ile hipokampusta uzun süreli potansiyalizasyon (USP) oluşumuna neden olmaktadır. USP, hipokampus aracılı öğrenmenin esas unsurudur. MWM, hipokampus fonksiyonlarının normal olup olmadığını ölçer.

Test, 90cm çapında 30cm yükseklikte dairesel bir su havuzu içinde ses izolasyonlu bir ortamda yapıldı. Su tankının içi 21-23 derece sıcaklıkta su ile dolduruldu (Mutlu vd., 2016). Suyu opak hale getirmek için içine küçük renkli boncuklar koyuldu. Havuzun bulunduğu ortam loş halojen lambalar ile aydınlatıldı. Havuzun etrafında hayvanların görebileceği şekilde duvarlara siyah beyaz renkte ve değişik şekillerden oluşan sabit posterler yerleştirildi. Deneyi yapan kişi de deney boyunca hep aynı pozisyonda durmaya özen gösterdi.

Havuz sanal olarak B, H, G, D olmak üzere 4 kadrana bölündü ve B kadrana havuz kenarından 20 cm uzaklıkta ve üst kısmında hayvanların durabileceği 10x10 cm'lik kare bir bölüm bulunan bir kaçış platformu yerleştirildi.

Hayvanlara 5 gün boyunca MWM'de eğitim seansları uygulandı:

1. gün : alıştırma eğitimi (familiarisation session: S<sub>1</sub>) ile diğer 4 gün öğrenme eğitimleri (acquisition sessions: S<sub>2</sub>, S<sub>3</sub>, S<sub>4</sub>, S<sub>5</sub>): Bu seanslarda sıçanlar 5 gün boyunca her gün, günde 3 defa ve her defasında farklı noktalardan (D,H,G: Bu harfler her bir kadranın orta noktalarını ifade etmektedir) havuza bırakıldılar. Havuza bırakılma yerleri her gün sistematik olarak değiştirildi: 1.gün. H-G-D, 2.gün: D-H-G, 3.gün: G-D-H, 4.gün: D-G-H, 5.gün: G-H-D 1.gün platform suyun 1 cm üzerinde tutuldu. 2. İle 5. günlerde ise platform suyun 1 cm altına indirildi.

5 gün boyunca yapılan eğitim seanslarında hayvanlar suya bırakıldıktan sonra 60 saniye içinde platformu bulması beklendi. Bu süre içinde bulursa platform üzerinde 30 saniye oturması beklendi. 60 saniye içinde platformu bulamazsa deneyi yapan kişi hayvanı el yardımıyla platformu bulmasına yardımcı oldu ve platform üzerinde 30 saniye oturması beklendi.

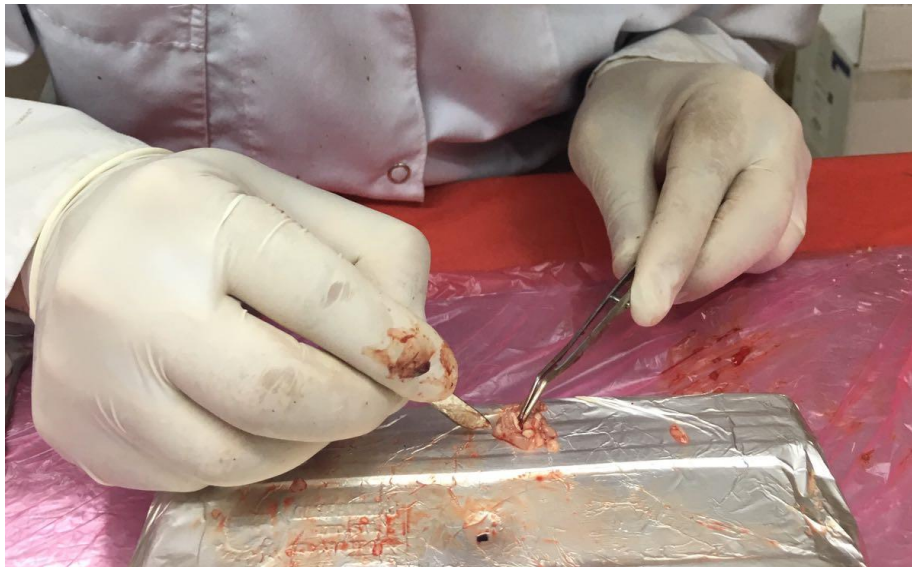
6. gün (son öğrenme eğitiminden 24 saat sonra) hayvanların öğrendikleri bilgileri ne ölçüde hafızaya aldıklarını ölçmek için platform tamamıyla havuzdan çıkarılarak hafıza-akılda tutma testi (retention test) yapıldı. Bu testte galangin veya diğer ilaçlar verildikten 30 dakika sonra sıçanlara hafızayı bozucu maddeler olan skopolamin veya mekamilamin verilerek sıçanlar havuza bırakıldı. Sıçanların platformun bulunduğu kadranda geçirdikleri süre (time spent in escape platform quadrant), platformun bulunduğu kadrana olan ortalama mesafe (distance to zone platform), hızları (speed), katettikleri mesafe (distance moved) tavana monte edilmiş bir video kamera ve bilgisayarlı izleme sistemi (Noldus Ethovision XT, Version 9, Wageningen, The Netherlands) ile monitörize edildi.



Resim 2: Morris Su Tankı.

### 3.5. Beyin Dokusunda Asetilkolin Tayini:

Beyin dokusunda asetilkolin tayini için uzaysal-mekansal haritalamaya tabi tutulan sıçanlar deneylerinin sonunda öldürülerek beyin dokuları çıkarıldı. Bir serebral hemisfer fosfat tamponlu salin içinde homojenize edildikten sonra asetilkolin Kit kullanılarak ELISA-okuyucu ile spektrofotometrik yöntemle ölçüldü.



Resim 3: Beyinden hipokampus izolasyonu.



Resim 4 :ELİSA yıkama-okuma ve inkubatör laboratuvarı.

### 3.6. İstatistiksel Değerlendirme:

Verilerin analizi IBM SPSS 21 paket programı ile yapıldı. Öğrenme ve bellek ile ilgili değerlendirmelerde tek ve çift yönlü varyans analizi (ANOVA), Asetilkolin enzim sonuçları ise tek yönlü varyans analizi ile değerlendirildi. Sonuçlar ortalama ve standart hata olarak gösterildi. Verilerin geneli değerlendirildiğinde, gruplar ve ölçüm zamanları arasında anlamlı fark bulundu. Zaman içerisindeki değişimlerin gruplara göre farklılık göstermediği belirlendi. Ancak grupların zamana göre değişimi anlamlı bulundu ( $P < 0.001$ ). Genel bakıldığında ise,  $P < 0.05$  olarak bulunan sonuçlar anlamlı kabul edildi.

## 4.BULGULAR

Öğrenmeyi değerlendirdiğimiz, platformu bulma sürelerinin; tüm gruplarda 1.güne göre belirgin azaldığı ve sonuç olarak öğrenmenin güne bağlı olarak arttığını gözlemledik ( $p<0,05$ )

EO'nun ise; hem 100mg/kg hem de 300mg/kg dozlarının kontrole göre bir farkı olmadığı ( $p>0,05$ ) ortaya konmuştur (Grafik 1,3).

1. ve 5. günlerde öğrenmeyi değerlendirdiğimizde ise; skopolamin ve mekamilamin gruplarında platforma gitme süresinin uzadığı platformda kalma süresinin diğer gruplara göre kısalacağı ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $p<0,05$ ) (Grafik 2,4,6,7) bulunmuştur.

Kontrol ile EO 100 mg/kg ve 300 mg/kg dozları, Skopolamin+EO100mg/kg, Skopolamin + EO300 mg/kg, Skopolamin+Rivastigmin ve Mekamilamin + EO100mg/kg gruplarının platforma olan mesafe ve platformda kalma süreleri arasında istatistiksel bir fark olmamıştır ( $p>0,05$ ) (Grafik 2,4,6,7).

Skopolamin + EO 100mg/kg, Skopolamin + EO 300mg/kg ve Mekamilamin + EO 100mg/kg grupları bu değerleri kontrol grubuna getirmiştir. Bu açıdan bakıldığında ise; Skopolamin ve mekamilamin ile bozulmuş olan hafızayı EO 100mg/kg ve EO 300mg/kg dozları düzeltmiştir (Grafik 5).

Rivastigminin, skopolamin ile kombinasyonu bozulmuş hafızayı düzelttiği, hatta kontrole göre kıyaslandığında istatistiksel bir fark olmadığı ( $p>0,05$ ) görülmüştür. Skopolaminin rivastigmin ile kombinasyonu, skopolaminin, EO100mg/kg ve EO300mg/kg kombinasyonları gibi etki göstermiştir. Bu açıdan bakıldığında EO'nun her iki dozunda, rivastigmin gibi bozulmuş olan hafızayı düzeltmiştir (Grafik 2,4, 6, 7). Bu açıdan alternatif bir ilaç olarak kullanılabilir. Antioksidan ve antiinflamatuvar etkisinin de olduğu düşünülür ise tercih sebebi olabilir.

Akut etkiler açısından bakıldığında bozulmamış hafıza (bellekte) EO'nun her iki dozu kontrol grubu etkisi gösterirken skopolamin (Muskarinik reseptör antagonisti) ve mekamilamin (Nikotinik reseptör antagonisti) ile bozulmuş hafızayı düzelttiğini istatistiksel olarak destekledik ( $p<0,05$ ) (Grafik;6,7). Bu etkileri rivastigmin kadardır ( $p>0,05$ ) (Grafik;6,7).

Öğrenme açısından bakıldığında ise; tüm gruplarda (1-5 gün) güne bağımlı olarak öğrenme artmıştır ( $p < 0,05$ ) (Grafik;1 ve 3).

Skopolamin ve mekamilamin gruplarında da öğrenme hızlanmış görülmekle birlikte burada sadece SF (Serum Fizyolojik)'in etkisi olduğu, yani kontrol grubu gibi ancak 6. Günde ise bozucu ajanların kullanıldığını söylemeliyiz.

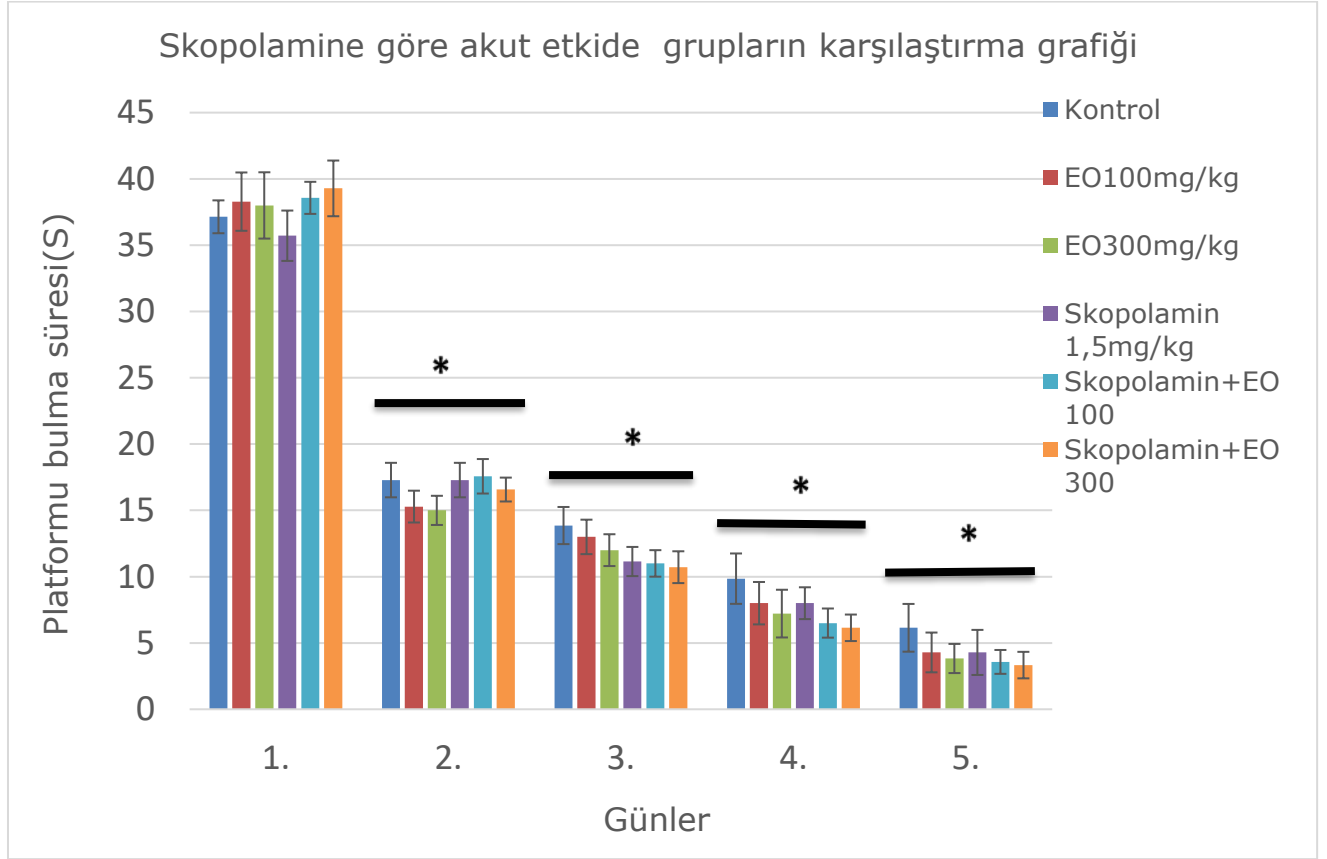
EO100 mg/kg ve EO 300mg/kg ise öğrenmede istatistiksel açıdan fazladan bir katkısının olmadığını gözlemledik ( $p > 0,05$ ) (Grafik;1 ve 3).

Lökomotor aktivite açısından değerlendirdiğimizde ise; grupların tümünde istatistiksel bir anlamlılık yoktur ( $p > 0,05$ ) (Grafik;8). Yani bozucu ajanlar olan skopolamin ve mekamilinin de lökomotor aktiviteyi değiştirmedini gözlemledik.

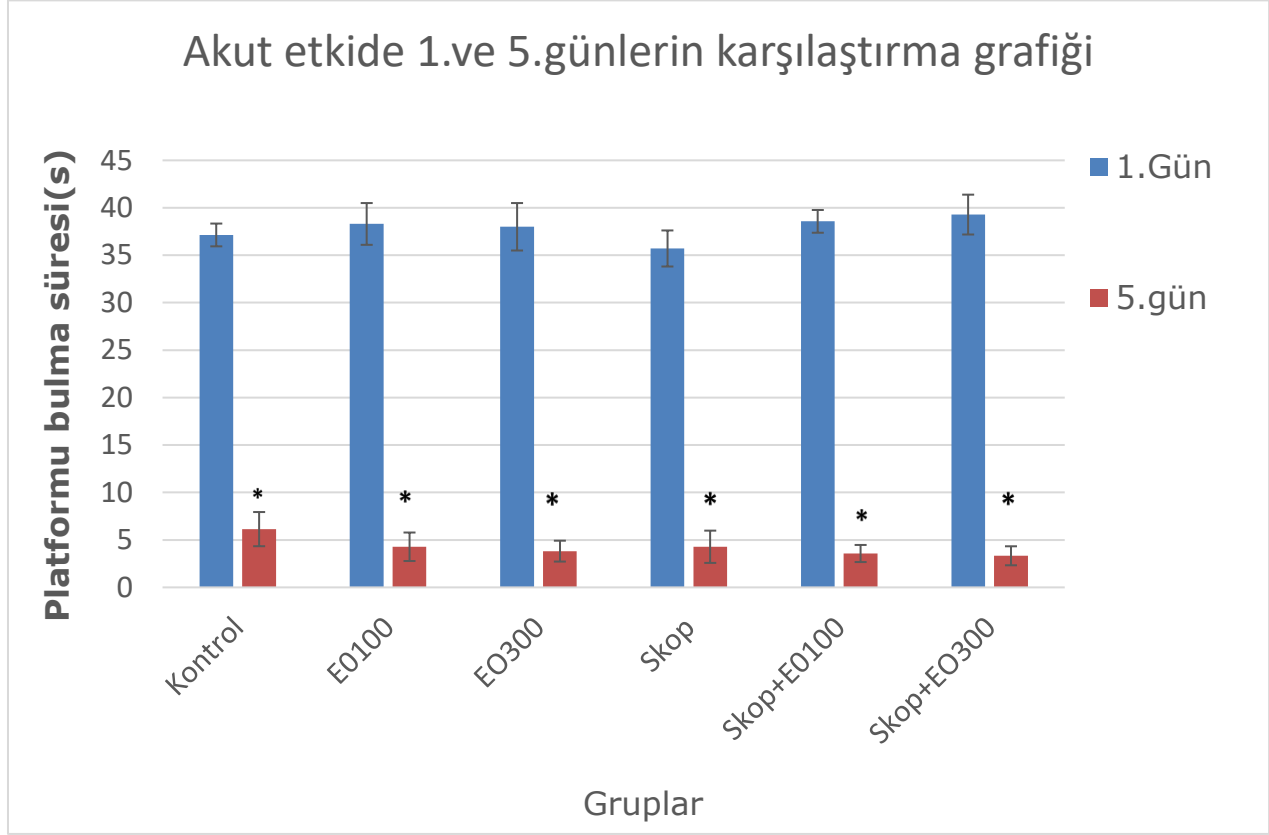
Hipokampusta asetilkolinini değerlendirdiğimizde ise; hem skopolamin hem de mekamilamin gruplarında kontrole göre asetilkolinin (pg/ml) anlamlı düzeyde azaldığı ( $p < 0,05$ ), ancak EO 100 ve 300mg/kg dozları hem de zaten kognitif bozuklukların tedavisinde kullanılan rivastigmin kombinasyonlarda ise bu düzeyleri kontrole yaklaştırdığı ve kontrole göre bir anlamlılığı olmadığı sonucu gözlenmiştir. Bu sonuçlara göre de EO nun gerçekten özellikle bellek açısından hem de bunu destekleyen hipokampus asetil kolin düzeyleri açısından rivastigmin gibi etki gösterdiğini gözlemledik ( $p > 0,05$ ) (Grafik 9).

Genel olarak; Skopolamin ve mekamilaminin öğrenme ve bellekle ilgili veriler açısından birbirleri ile değerlendirdiğimizde; bu etkilerinde istatistiksel olarak ise herhangi bir fark gözlemlenmemiştir ( $p > 0,05$ ). (Grafik 5) Gerek hafızayı bozması, gerekse EO 100mg/kg, EO 300mg/kg ve rivastigmin ile kombinasyonları arasında bir fark yoktur. Sonuç olarak; EO'nun, hafızanın bozulmasına hem muskarnik hem de nikotinik antikolinergik etkisinin katkısı vardır.

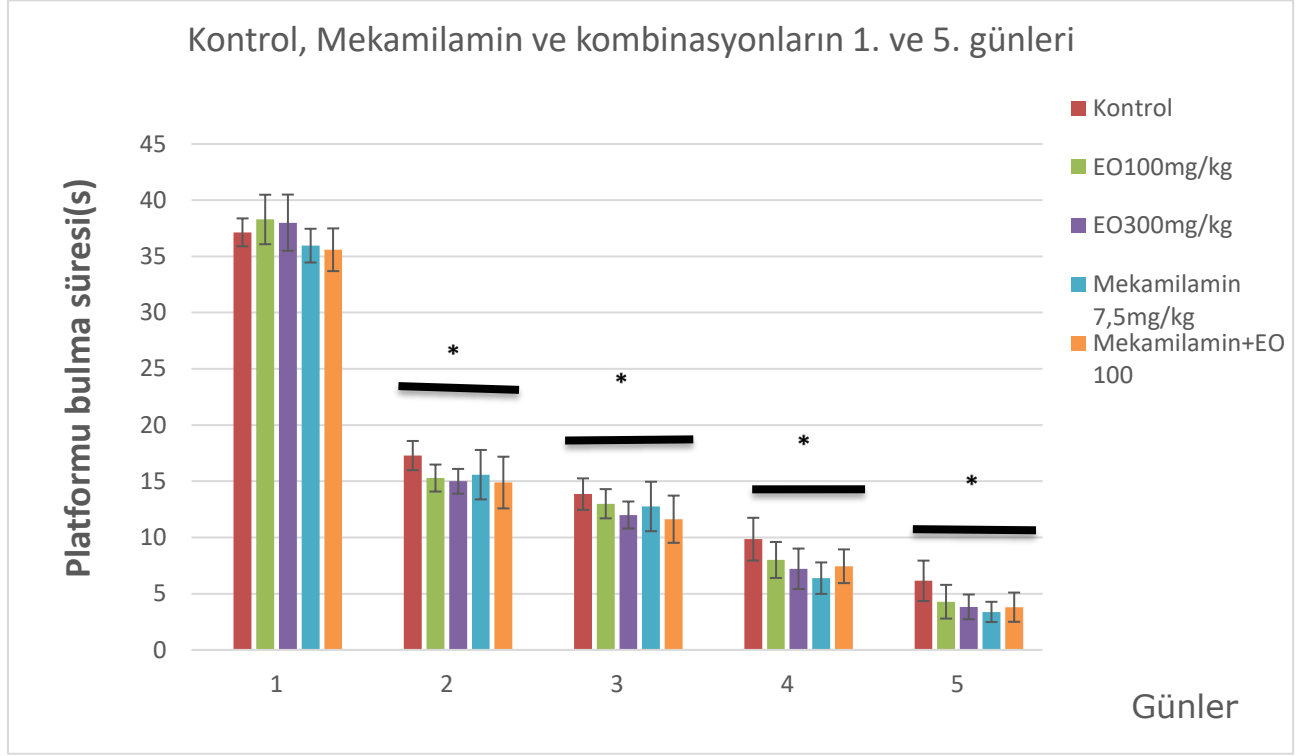




**Grafik 1:** Kontrol, EO100 ve 300 mg/kg dozları ile skopolamin ve kombinasyonlarının platformu bulma hızları (saniye) Öğrenme güne bağlı olarak tüm gruplarda hızlanmıştır \* $p < 0.05$  Tüm grupların 1. Güne göre karşılaştırılması,

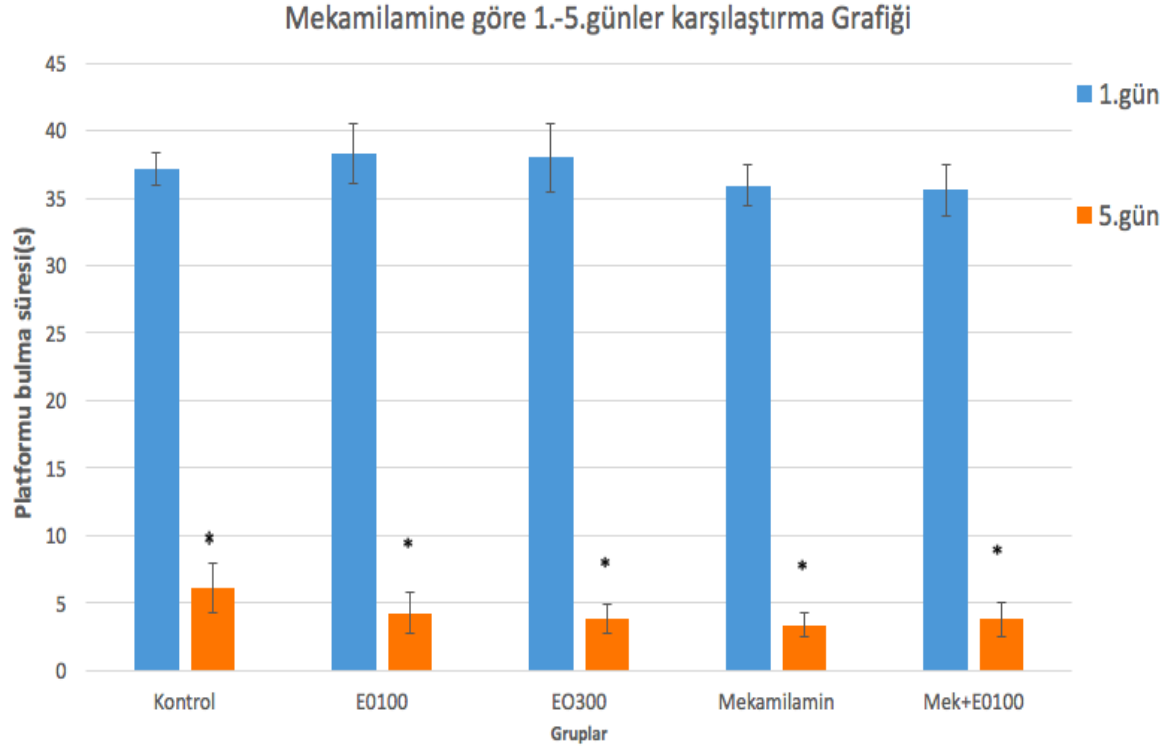


**Grafik 2:** Tüm grupların platformu bulma hızları skopolamin açısından 1. ve 5. günlerinin karşılaştırılması EO (*Euterpe oleracea*), Skop: Skopolamin, \* $p < 0.05$  Tüm grupların 1. güne göre karşılaştırılması,

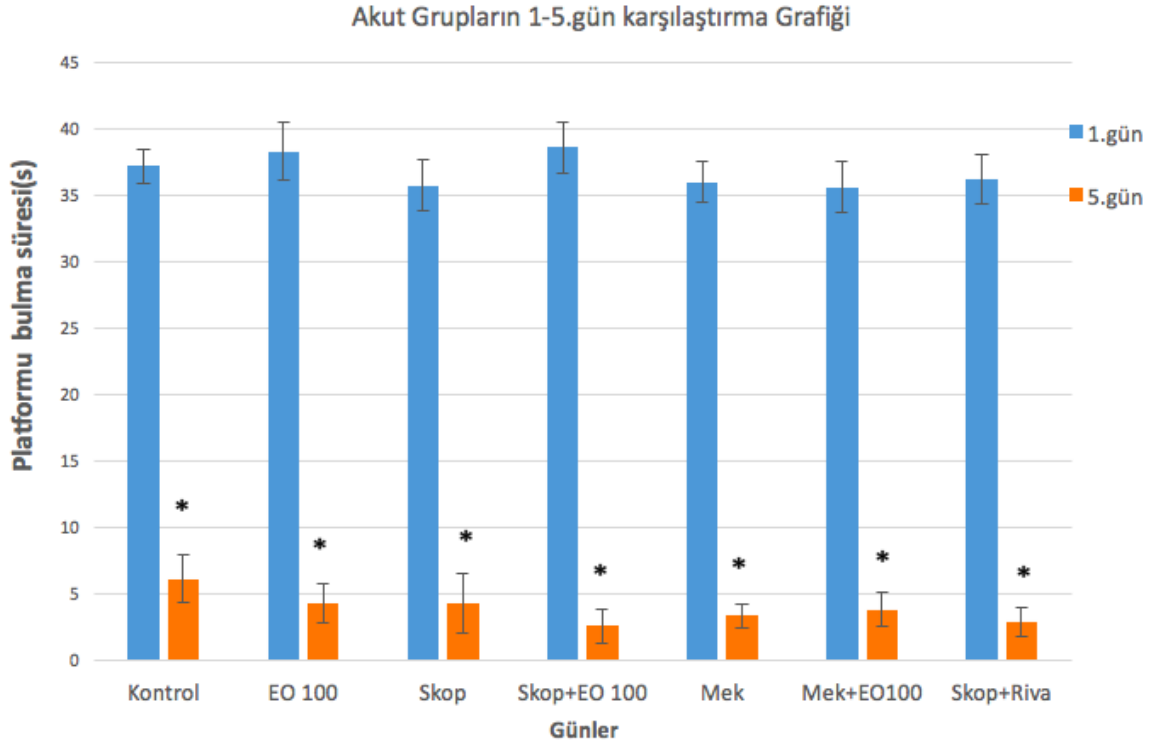


**Grafik 3:** Kontrol, EO 100 ve 300 mg/kg dozları ile mekamilamin ve kombinasyonlarının platformu bulma hızları (saniye) EO(*Euterpe oleracea*), öğrenme güne bağlı olarak tüm gruplarda hızlanmıştır.

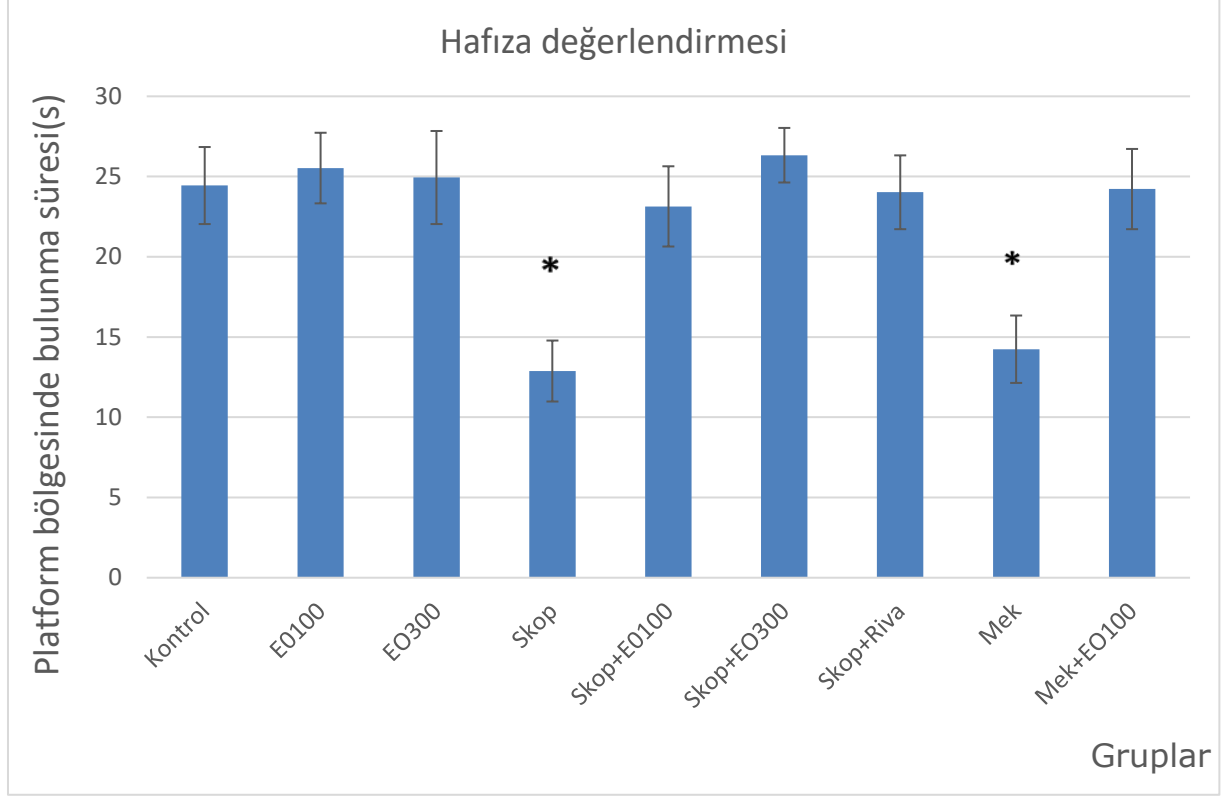
\* $p < 0.05$  Tüm grupların 1. güne göre karşılaştırılması,



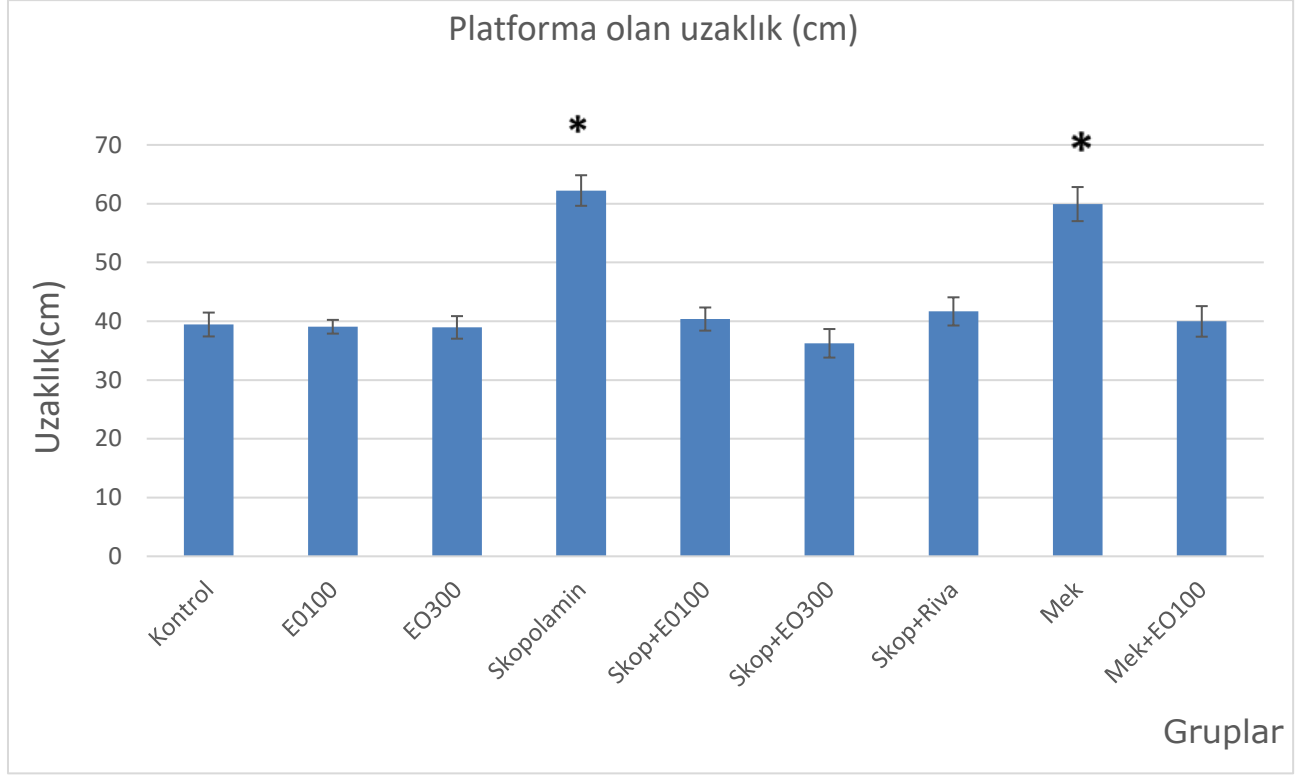
**Grafik 4:** Tüm grupların platformu bulma hızları mekamilamin açısından 1. ve 5. Günlerinin karşılaştırılması EO (*Euterpe oleracea*), Mek: mekamilamin  
\* $p < 0.05$  Tüm grupların 1. güne göre karşılaştırılması,



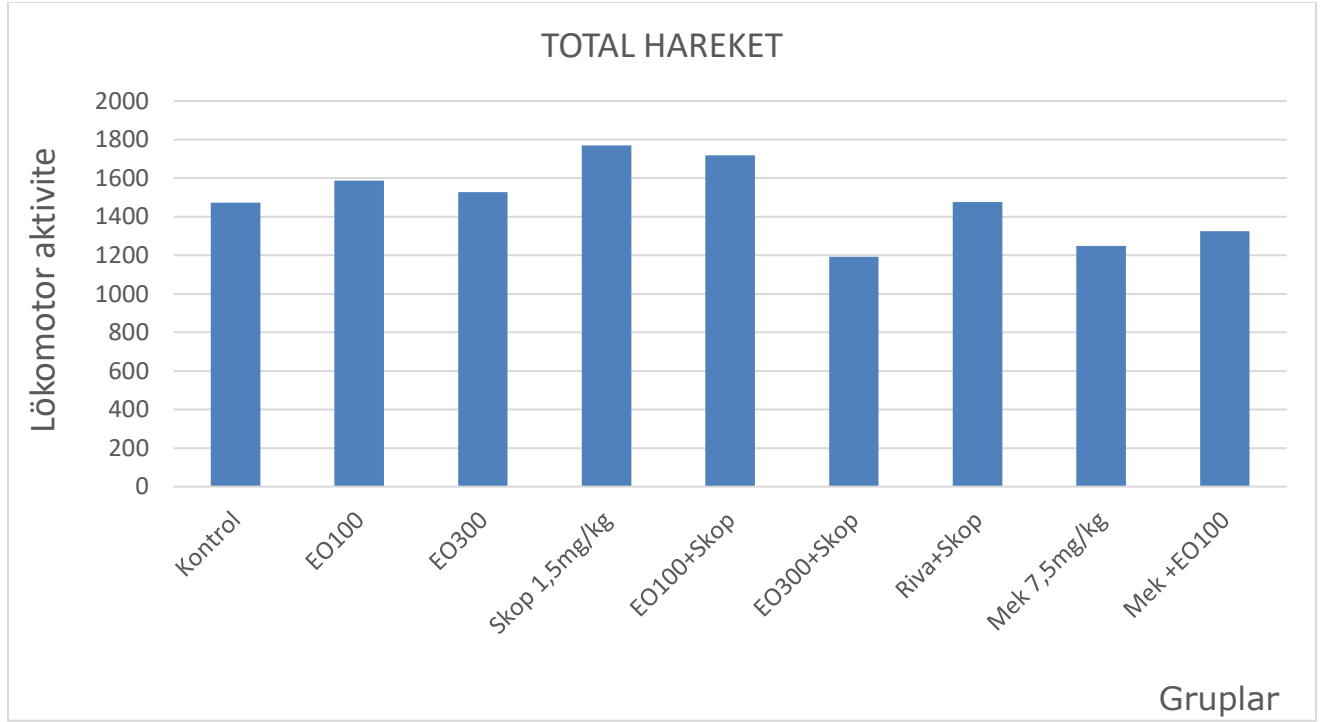
**Grafik 5:** Skopolamin ile mekamilamin ve kombinasyonlarının platformu bulma hızları açısından 1. ve 5. günlerinin karşılaştırılması EO(*Euterpe oleracea*), Skop:Skopolamin, Mek: Mekamilamin, Riva: Rivastigmin,  
\*  $p < 0.05$  Tüm gruplarda 1.güne göre karşılaştırılması,



**Grafik 6:** Hafızanın değerlendirildiği 6. günde sıçanın platform bölgesinde bulunma süresi (sn) EO (*Euterpe oleracea*), Skop: Skopolomin, Mek: Mekamilamin, Riva: Rivastigmin, \*  $p < 0.05$  Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında,

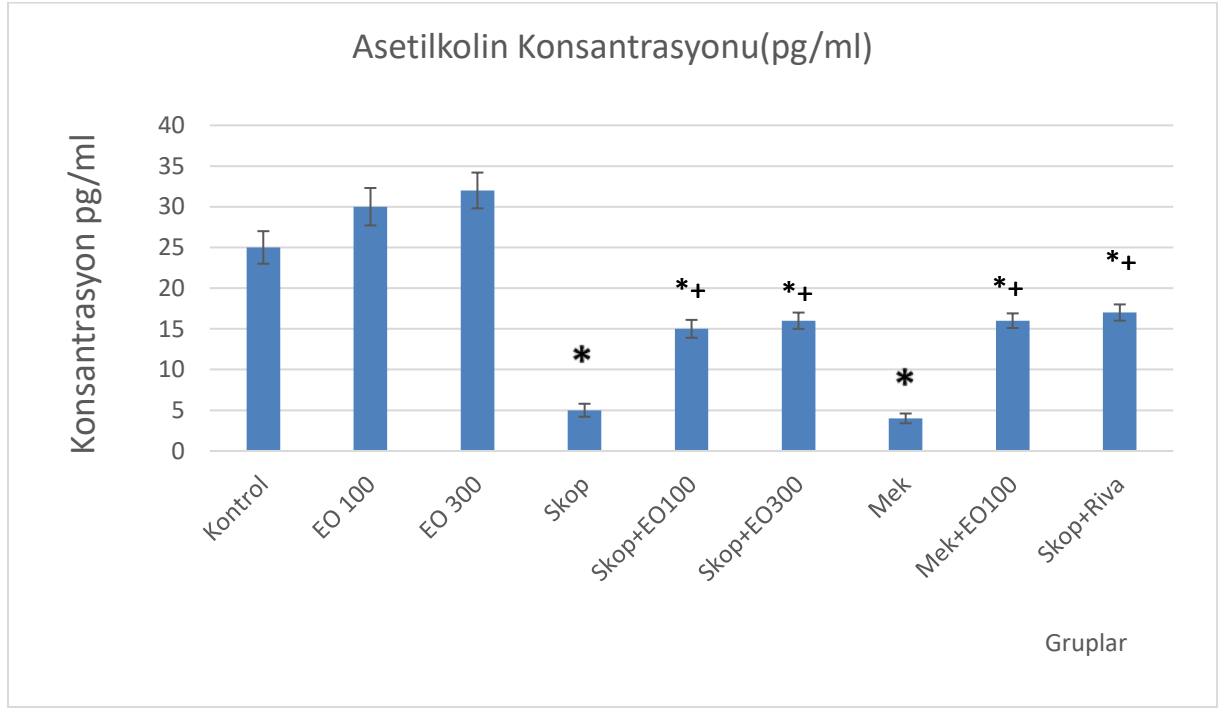


**Grafik 7:** Hafızanın değerlendirildiği 6. günde sıçanın platform bölgesine olan uzaklığı (cm) EO(*Euterpe oleracea*), Skop:Skopolamin, Mek: Mekamilamin, Riva: Rivastigmin, \*  $p < 0.05$  Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında,



**Grafik 8:** Sıçanların lökomotor aktivitesi için total hareketlilikleri ( $p>0.05$ )  
EO(*Euterpe oleracea*), Skop:Skopolomin, Mek: Mekamilamin, Riva: Rivastigmin,





**Grafik 9:** Tüm grupların asetilkolin (pg/ml) düzeylerinin karşılaştırılması  
 EO(*Euterpe oleracea*), Skop: Skopolomin, Mek: Mekamilamin, Riva: Rivastigmin,  
 \*  $p < 0.05$  Kontrol, EO100 ve 300mg/kg gruplarına göre diğer tüm grupların asetilkolin düzeylerinin karşılaştırılması.  
 +  $p < 0.05$  skopolamin ve mekamilamine göre kombinasyonlarının asetilkolin düzeylerinin karşılaştırılması.

## 5-TARTIŞMA

Dünya genelinde 24.3 milyon kişide demans olduğu ve bu rakamın 2040 yılında 81.1 milyona ulaşacağı öngörülmektedir. Tüm demansların dörtte üçünü Alzheimer hastalığı oluşturmaktadır. Demansın ikinci sık sebebi vasküler hastalıktır (Meng ve D'Arcy, 2012). Demans, öğrenme ve hafıza başta olmak üzere bilişsel fonksiyonlarda azalma, davranış değişiklikleri ve günlük işlevsellikte azalma ile karakterizedir (Knopman, 1998, s.2-12). İlerleyen dönemlerde uzaysal-mekansal işlemlerde ve kendini idare etme becerisinde bozulmalar ve anlamsal hatalar ortaya çıkar. Beyinde hipokampal bölgenin uzaysal-mekansal öğrenmede rol oynadığı gösterilmiştir (Murty, LaBar, Hamilton ve Adcock, 2011). Bu bölge, yaşanan bir deneyimin farklı öğelerinin birbirine bağlanmasındaki benzersiz görevi nedeniyle hafızada çok önemli bir rol oynamaktadır (Kumaran vd., 2007).

Merkezi sinir sisteminde karmaşık bir iletişim ağı oluşturan kolinerjik sistem bilişsel, emosyonel ve davranışsal fonksiyonların normal bir şekilde sürdürülebilmesinde temel unsurdur (Luchicchi, Bloem, Viaña, Mansvelder ve Role, 2014). Kolinerjik sistemin işlevleri muskarinik ve nikotinik reseptörler aracılığıyla asetilkolin tarafından gerçekleştirilir (Scarr, Gibbons, Neo, Udawela ve Dean, 2013). Kolinerjik sistem ayrıca, uzaysal-mekansal öğrenmede rol oynayan en önemli nörotransmitter sistemlerinden birisidir (D'Hooge ve De Deyn, 2001). Beyinde kolinerjik iletimin güçlendirilmesi bilişsel fonksiyonlarda iyileşmeye yol açar (Zhou, Gao ve Picciotto, 2015). Kolinerjik iletimin güçlendirilmesi için üzerinde durulan stratejilerden birisi asetilkolinin enzimatik olarak yıkılmasını katalizleyen asetilkolinesteraz enziminin inhibe edilmesidir (Chambon, Jatzke, Wegener, Gravius ve Danysz, 2012).

Bu nedenle asetilkolinin yıkılmasını önleyerek kolinerjik iletimi güçlendiren kolinesteraz inhibitörleri olan donepezil, galantamin ve rivastigmin Alzheimer ve diğer demans tiplerinde bilişsel fonksiyonların semptomatik tedavisi için kullanılmak üzere onay almış ve standart tedavide yaygın olarak kullanılmaktadırlar (Pohanka, 2014).

Demansiyel hastalıkların ileri dönemlerinde bozulan bilişsel fonksiyonlardan birisi de uzaysal-mekansal öğrenme ve hafızadır. Uzaysal-mekansal kapasitenin bozulmasına bağlı olarak topografik dezoryantasyon meydana gelir (Levy ve Chelune, 2007).

Morris Su Labirenti (Morris Water Maze) (MWM) nörobiyoloji ve nörofarmakolojide uzaysal-mekansal öğrenme ve hafıza çalışmalarında kullanılan bir modeldir. Bu modelde deney hayvanı içi su dolu dairesel bir havuza konulur. Birkaç denemeden sonra hayvanlar havuzdan çıkmayı sağlayan gizli platformu bulmayı öğrenirler ve havuzdan kaçmazlar (Yau vd. 2002).

*Euterpe oleracea* (EO) ile yapılan çalışmalarda görülmektedir ki; *Euterpe Oleracea*, potansiyel antioksidan (Cesar vd., 2014), antiinflamatuvar (Xie vd., 2012), kardiyoprotektif ve antitümoral (Dias vd., 2014; Silva vd., 2014; Fragoso, Romualdo, Ribeiro ve Barbisan, 2013; Fragoso, Prado, Barbosa, Rocha ve Barbisan, 2012; Zapata-Sudo vd., 2014; Silva Santos, Almeida Teixeira ve Barbosa, 2014) etkileri nedeniyle EO'nun bu hastalıklarda potansiyel koruyucu etkisini ortaya koymuştur (Yamaguchi vd., 2015). Beyin hücrelerindeki inflamasyon ve oksidatif zararın azaltılmasında da başarı sağlamıştır (Wong, Musgrave, Harvey ve Smid, 2013).

Özellikle hücre kültürlerinde EO özü; serebral korteks, hipokampus ve serebellumda hidrojen peroksit ile okside sıçanlarda antioksidan etki göstermiştir. Bu antioksidan etki nedeniyle de yaşlanma ve yaş ile ilişkili nörodejeneratif hastalıklarda olumlu gelişmeye katkı sağlamıştır (Yamaguchi vd., 2015). EO içindeki maddelerden %31'i flavonoid olup, (Yamaguchi vd., 2015) buradaki antioksidan etkiden sorumludur. Antioksidan maddeler; serbest radikallerle savaşma, yaşlanmayı geciktirme ve birçok tipteki hastalığı önleme gibi pek çok özelliğe de sahiptirler (Wani ve Kumar, 2015).

Genel olarak bakıldığında öğrenme; kazanılan bilgi, bellek ise; bilginin kodlanarak depolanması ve gerektiğinde tekrar hatırlanması sürecidir. Santral sinir sistemi özellikle hipokampus ve amigdalanın büyük oranda bilgi depolama ve kullanma potansiyeli vardır. Ancak genetik alt yapımız ve epigenetik yani çevresel uyarılarında öğrenme ve hafızamızın kullanılmasına büyük katkısı vardır. Çünkü zaman içinde de bulunduğumuz ortamlardan da davranış kalıbı oluştururuz (Pittenger ve Kandel, 2003).

Öğrenme ve bellek sürecinde; duyu organlarıyla bilgilerin algılanması, bu bilgilerin santral sinir sistemi hücrelerine alınması, işlenmesi, depolanması, kodlanması, güncel bilgiler ile daha önce kazanılan bilgiler arasında ilişki kurulması, ihtiyaç duyulduğunda da bu bilgilerin anımsanması olayları gerçekleşir (Pittenger ve Kandel, 2003). Yaptığımız çalışmada da Morrisin su tankının etraflarında resimler, objeler

yerleştirerek sıçanların bunu öğrenme ve bellek davranışı oluşturmasında kullanmaları sağlanmıştır.

Limbik sistem ise, bellek, bağımlılık, stres ve plastisite oluşumunda oldukça önemli olan ve serotonin, dopamin, noradrenalin, gamma aminobütirik asit (GABA), glutamat, asetilkolin gibi nörotransmitter sistemlerini barındıran spesifik bir nöronal ağdır. Bu sistemin temel görevleri arasında yeme davranışı, saldırma ya da kaçma reaksiyonu, agresyon ve cinsel içgüdülerin duygusal, otonomik ve endokrin modülasyonu olması yanısıra, özellikle bu sistem içinde olan hipokampusun, hafıza ve mekânsal (üç boyutlu) problem çözmede önemli rolü vardır (Waxman, Chugani ve Seibyl, 2002). Kısa süreli hafızayı, uzun süreli hafızaya (birkaç gün veya daha uzun) dönüştürmek de, hipokampus önemli bir görevidir. Uzun-süreli bellek, bir anı bir kez saklandıktan sonra yıllar boyunca veya bir yaşam boyu hatırlanabilir (Pittenger ve Kandel, 2003). Bu nedenle de çalışmamızın sonunda özellikle öğrenme ve hafızada katkısının olduğu bilinen asetilkolin düzeyleri için sıçanların hipokampusları çıkarılmıştır.

Hipokampusda asetilkolin değerlendirdiğimizde; Asetilkolin, uzun yıllardan beri kolinerjik sistemin kognitif fonksiyonlar üzerindeki rolü bilinmekle, özellikle ön beyin tabanındaki kolinerjik nöronların "korteks" ve "hipokampustaki" projeksiyon alanlarının "öğrenme ve bellek süreçleri" ile sıkı bir ilişki içinde oldukları kabul edilmektedir (Mutlu, 2011). Ayrıca antikolinerjik etkili ilaçların da bellek ile ilgili bozukluklara yol açtığı, var olan bozuklukları da artırdığı bilinmektedir.

Yapılan bazı çalışmalar da, deney hayvanlarında muskarinik reseptörler aracılığı ile çalışan septohipokampal kolinerjik yolağın öğrenme ve kısa süreli bellek yönünden önemli olduğunu göstermiştir (Nathanson, 2000). Skopolaminle kolinerjik muskarinik reseptör blokajının Morris'in su labirenti (MWM) testinde özellikle mekânsal öğrenmeyi zayıflattığı bildirilmiştir (Mutlu, 2011; Warburton ve Rusted, 1993).

MWM testi ile yapılan çalışmalarda da; kolinerjik sistemin mekansal haritalamada (spatial mapping) etkili olduğu gösterilmiştir. MWM kognitif fonksiyonlarda öğrenme ve bellekte kullanılması, MWM ile insan öğrenme belleği arasındaki ilişkiye dayanarak gerçeleştirilmiştir

(Hamilton, Driscoll ve Sutherland, 2002). Deney hayvanı, havuzun dışındaki ipuçlarından faydalanarak, suyun altında gizli bulunan platformun yerini zihninde yeniden tasarlayabilir. Bu şekilde; havuza hangi noktadan bırakılırsa bırakılsın, platformun yerini doğru olarak tahmin edecektir (mekansal haritalama). Mekanı (platformu) belirlemede kolinerjik sistem, hem muskarinik, hem de nikotinik etkili bulunmuştur. Bu uygulamalar sırasında bir hedefe gitme ve ya belirli hareketleri ardışık olarak tekrarlama türünden mekansal olmayan durumlarda etkili bulunmuştur (Brandeis vd., 1989).

Bir çalışmada da, asetilkolinesteraz inhibitörü, fizostigmin ile kolinerjik aktivitenin artması; öğrenme ve hafıza bozukluklarını azalttığı görülmektedir. Bununla birlikte fizostigminin tek başına yüksek dozlarda uygulandığı zaman da mekanı bulmayı zayıflattığı bulunmuştur (Jin vd., 2017).

Muskarinik asetilkolin reseptörleri çeşitli hastalıkların tedavisinde hedef reseptörlerdir. Muskarinik reseptör sayısının değişimi ve işlevinin bozulmasının Alzheimer (Pepeu ve Grazia Giovannini, 2017), Down sendromu ve Parkinson gibi nörolojik hastalıkların oluşumunun nedenlerinden biri olduğu bilinmektedir (Nathanson, 2001; Caulfield ve Birdsall, 1998). Bu nedenle de muskarinik asetilkolin reseptör antagonisti olan skopolaminle belleği bozduğumuz çalışmamızda EO'nun bu reseptörler üzerinden katkısı araştırılmıştır. Bu sonuca göre bizim çalışmamızda skopolaminle bozulan belleğin EO 100 ve 300mg/kg dozları ile dozdan bağımsız olarak düzelttiği görülmüştür. Bu da bize EO'nun muskarinik kolinerjik reseptörler üzerinden olumlu bir katkısının olduğunu göstermiştir. Beş gün boyunca verilen EO'nun özellikle öğrenme ve bellek üzerinde kontrol grubu ve EO ların 100 ve 300 mg/kg dozlarının tek tek sıçanlara uygulanmaları açısından bir fark olmamakla beraber bu grupların tümünde ise zamana bağlı öğrenmenin hızlandığı gözlenmiştir.

Nikotinik asetilkolin reseptör antagonisti olan mekamilaminle belleği bozduğumuz (Javadi, Rezayof, Sardari ve Ghasemzadeh, 2017) bu çalışmamızda, EO' nun bu reseptörler üzerinden katkısı da araştırılmıştır. Çalışma sonucumuza göre mekamilaminle bozulan belleği EO nın, 100 mg/kg dozu düzeltmiştir. Bu da bize EO nun nikotinik kolinerjik reseptörler üzerinden olumlu bir katkısının olduğunu göstermiştir.

Öğrenme ve bellek faaliyetlerindeki kolinerjik katkının da araştırıldığı bu çalışmamızda hem skopolamin (Deb, Bairy, Nayak ve Rao , 2015) hem

de mekamilaminin her ikisinde kognitif fonksiyonları bozduğu (Newman ve Gold, 2016) ve EO nun bozulan bu fonksiyonları yeniden normalleştirdiği gözlenmiştir.

Beyindeki asetilkolin düzeylerinin arttırılması veya kolinerjik sistemin diğer yöntemlerle uyarılması yoluyla kolinerjik fonksiyonun güçlendirilmesinin, teorik olarak öğrenme becerisi ve bellek üzerinde olumlu etkileri olmalıdır (kolinerjik hipotez). Bu hipotezi sınamak amacıyla prekürsörlerinin, asetilkolinesteraz inhibitörlerinin ve muskarinik ve nikotinik agonistlerin kullanımı gibi bazı tedavi yaklaşımları denenmiştir (Wilson, Lee ve Mc Carron, 2016). Bu tedavi denemelerinden en fazla başarı göstermiş olanı asetilkolinesteraz inhibisyonudur. Asetilkolinesteraz inhibitörleri arasında takrin, fizostigmin, metrifonat ve galantamin asetilkolinesteraz ve bütirikolinesteraz üzerinde nonspesifik inhibisyona yol açarken, donepezil ve rivastigmin asetilkolinesteraza spesifiktir (Perry vd., 1978). Rivastigmin ile yapılan başka bir çalışmada da asetilkolinesteraz inhibitörü olarak Asetilkolinin sinaptik salıverilmesini stimüle ederek hipokampus ve korteksde artmasına neden olduğu da gösterilmişdir (Yamaguchi, Takeda ve Hino, 2013).

Bu nedenle rivastigmin Alzheimer hastalığında yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Elmegeed, Ahmed, Hashash, Abd-Elhalim ve El-Kady, 2015). Bizde çalışmamızda referans ilaç olarak rivastigmin kullandık. Yaptığımız çalışmanın sonucuna göre özellikle skopolaminle bozulmuş bellek üzerinde belirgin düzenleyici etkisi olurken, bu öğrenme ve bellek sonuçlarımız EO nu skopolamin kombinasyonları kadardı. Bu da bize EO nun en az rivastigmin kadar kognitif fonksiyon bozukluklarında etkili olduğunu göstermiştir. Mekamilaminle kombine edemediğimiz rivastigminin, nikotinik bir katkısının var olup olmadığı konusunda bizim bir yorumumuz yoktur.

Lökomotor aktivite sonucumuzda, total hareketleri değerlendirdiğimizde, Kontrol, EO 100mg/kg ve 300mg/kg grupları ile skopolamin ve mekamilaminin EO'nun her iki dozlu grupları ve skopolamin ve mekamilaminin rivastigminli grupları arasında istatistiksel açıdan bir farklılık bulunmamıştır. Bu da göstermektedir ki; skopolamin, mekamilamin ve EO nun bunlarla kombinasyon grupları; rivastigmin gibi motor ve motivasyonel fonksiyonlarda değişiklik oluşturmamıştır.

Hipokampusta asetilkolini değerlendirdiğimizde; hem skopolamin hem de mekamilamin gruplarında kontrole göre hipokampus homojenatlarında asetilkolin miktarlarının (pg/ml) anlamlı düzeyde azaldığı, ancak EO 100 ve 300mg/kg dozlarının kısmen yükselttiği ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, EO nun skopolamin ve mekamilamin ile tüm kombinasyonlarının ise kontrole yaklaştırdığı ancak kontrole göre asetilkolin düzeylerinin düşük kaldığı gözlenmiştir. Bu sonuçlara göre skopolamin ve mekemilamin gruplarında asetilkolin miktarlarında belirgin azalma gözlenirken de EO nun özellikle kombinasyon gruplarında gerçekten özellikle bellek açısından hem de bunu destekleyen hipokampus asetilkolin düzeyleri açısından rivastigmin gibi etki gösterdiğini gözlemledik.



## 6-SONUÇ

EO'nun bilinen etkisi yanısıra, özellikle bizim çalışmamızda antioksidan ve antiinflamatuvar etkili olması nedeniyle kognitif fonksiyonlarda da etkisini araştırdık. Kognitif fonksiyonlar öğrenme ve bellek(hafıza) ile ilgilidir. Yaptığımız bu çalışma sonucunda;

1-EO'nun 100 ve 300mg/kg dozlarının özellikle öğrenmede kontrole göre bir farkı olmadığı,

2-EO'nun bu dozların bozulmamış bellek ile ilgili herhangi bir katkısının olmadığı, ancak skopolamin (muskarinik-kolinerjik reseptör antagonisti) ve mekamilamin (nikotinik-kolinerjik reseptör antagonisti) ile bozulmuş belleği düzelttiği,

3-Skopolamin ve mekamilamin ile yapılan bellek bozulmalarının birbirine göre istatistiksel açıdan farkı olmadığı, her ikisinin de EO ile kombinasyonlarının belleği düzelttiği,

4-Skopolamin ve mekamilamin ile bozulmuş bellek için halen tedavide de kullanılan rivastigminin etkisi, EO100 ve 300mg/kg kadar olduğu, EO'nun bellek bozukluğu tedavisinde alternatif olabileceği, özellikle bilinen etkileri antiinflamatuvar ve antioksidan olmasının fazladan bir kazanç olacağını,

5-Hipokampus asetilkolin düzeylerinin de özellikle skopolamin ve mekamilaminle bozulmuş hafızada belirgin azaldığı, EO100,300mg/kg ile rivastigmin tedavi gruplarında ise arttığını, ancak kontrole göre düşük asetilkolin düzeyinde kaldığını,

6-EO'nun ve diğer tüm grupların lökomotor aktiviteyi bozmadığını söyleyebiliriz.

Sonuç; Çalışmasını yaptığımız EO'nun öğrenme ve bellek ile ilgili dozdan bağımsız etkisinin olduğu, öğrenmede belirgin bir fark yaratmaz iken bozulmuş hafızayı düzelttiği ve bu düzeltmeninde tedavide kullanılan rivastigmin kadar olduğu sonucuna varılmıştır. EO nun belleği düzeltici etkisi hem nikotinik hem de muskarinik kolinerjik bir etkidir.



## 7-KAYNAKLAR DİZİNİ

Albright TD, Kandel ER, Posner MI. Cognitive neuroscience. *Curr Opin Neurobiol.* 2000 Oct;10(5):612-24

Brandeis R, Brandys Y, Yehuda S.  
The use of the Morris Water Maze in the study of memory and learning. *Int J Neurosci.* 1989 Sep;48(1-2):29-69

Cahill-Smith S, Li JM. Oxidative stress, redox signalling and endothelial dysfunction in ageing-related neurodegenerative diseases: a role of NADPH oxidase 2. *Br J Clin Pharmacol.* 2014 Sep;78(3):441-53.

Calum Wilson, Matthew D. Lee, and John G. McCarron  
Acetylcholine released by endothelial cells facilitates flow-mediated dilatation *J Physiol.* 2016 Dec 15; 594(24): 7267–7307.  
Published online 2016 Dec 14. doi: 10.1113/JP272927

Caulfield MP, Birdsall NJ. International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Rev.* 1998 Jun;50(2):279-90.

Cesar, LT., Freitas Cabral, M., Maia, GA., de Figueiredo, RW., de Miranda, MR., de Sousa, PH., Brasil, IM., Gomes, CL. (2012). Effects of clarification on physicochemical characteristics, antioxidant capacity and quality attributes of açai (*Euterpe oleracea Mart.*) juice. *Advance journal of food science and technology*, 51(11):3293-300

Cesar, LT., de Freitas Cabral, M., Maia, GA., de Figueiredo, RW., de Miranda, MR. et al. (2014). Effects of clarification on physicochemical characteristics, antioxidant capacity and quality attributes of açai (*Euterpe oleracea Mart.*) juice. *Journal Food Science Technology.* 51(11), 3293-300.

## **KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)**

Cevik B, Solmaz V, Yigitturk G, Cavusoğlu T, Peker G, Erbas O. Neuroprotective effects of erythropoietin on Alzheimer's dementia model in rats Adv Clin Exp Med. 2017;26(1):23-29

Chambon C, Jatzke C, Wegener N, Gravius A, Danysz W. Using cholinergic M(1) receptor positive allosteric modulators to improve memory via enhancement of brain cholinergic communication. Eur J Pharmacol. 2012 Oct pii: S0014-2999(12)00857-6. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.10.011.

Dalmaz C, Introini-Collison IB, McGaugh JL. Noradrenergic and cholinergic interactions in the amygdala and the modulation of memory storage. Behav Brain Res. 1993 Dec 20;58(1-2):167-74.

Davies P, Maloney AJ. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. Lancet. 1976 Dec 25;2 (8000):1403.

De Bem GF, da Costa CA, de Oliveira PR, Cordeiro VS, Santos IB, de Carvalho LC, Souza MA, Ognibene DT, Daleprane JB, Sousa PJ, Resende AC, de Moura RS. Protective effect of *Euterpe oleracea Mart* (açai) extract on programmed changes in the adult rat offspring caused by maternal protein restriction during pregnancy. J Pharm Pharmacol. 2014 Sep;66(9):1328-38. doi: 10.1111/jphp.12258. Epub 2014

De Flora S, Ferguson LR. Overview of mechanisms of cancer chemopreventive agents. Mutat Res. 2005 Dec 11;591(1-2):8-15. Epub 2005 Aug 16.

Deb D, Bairy KL, Nayak V, Rao M, Comparative Effect of Lisinopril and Fosinopril in Mitigating Learning and Memory Deficit in Scopolamine-Induced Amnesic Rats. Adv Pharmacol Sci. 2015;2015:521718. doi: 10.1155/2015/521718. Epub 2015 Aug 2.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

D'Hooge R, De Deyn PP. Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. *Brain Research Reviews* 2001 36: 60-90.

Dere E, Kart-Teke E, Huston JP, De Souza Silva MA. The case for episodic memory in animals. *Neurosci Biobehav Rev.* 2006;30(8):1206-24. Epub 2006 Oct 31

Dias, MM., Noratto, G., Martino, HS., Arbizu, S., Peluzio Mdo, C., Talcott, S., Ramos, AM., Mertens-Talcott, SU.(2014). Pro-apoptotic activities of polyphenolics from açai (*Euterpe oleracea Martius*) in human SW-480 colon cancer cells. *Nutritional Cancer*,66(8),1394-405.

Elmegeed GA, Ahmed HH, Hashash MA, Abd-Elhalim MM, El-kady DS. Synthesis of novel steroidal curcumin derivatives as anti-Alzheimer's disease candidates: Evidences-based on in vivo study. *Steroids.* 2015 Sep;101:78-89. doi: 10.1016/j.steroids.2015.06.003. Epub 2015 Jun 13.

English JD, Sweatt JD.

A requirement for the mitogen-activated protein kinase cascade in hippocampal long term potentiation. *J Biol Chem.* 1997 Aug 1;272(31):19103-6.

Fragoso, MF., Prado, MG., Barbosa, L., Rocha, NS., Barbisan, LF. (2012). Inhibition of mouse urinary bladder carcinogenesis by açai fruit (*Euterpe oleracea Martius*) intake. *Plant Foods Human Nutritional*,67(3),235-41.

Fragoso, MF., Romualdo, GR., Ribeiro, DA., Barbisan, LF. (2013).

Açai (*Euterpe oleracea Mart.*) feeding attenuates dimethylhydrazine-induced rat colon carcinogenesis. *Food Chemistry Toxicol*, (58)68-76

## **KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)**

Gasparini L, Racchi M, Binetti G, Trabucchi M, Solerte SB, Alkon D, Etcheberrigaray R, Gibson G, Blass J, Paoletti R, Govoni S. Peripheral markers in testing pathophysiological hypotheses and diagnosing Alzheimer's disease. *FASEB J.* 1998 Jan;12(1):17-34.

Hake AM, Farlow MR. New concepts in the drug therapy of Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2001 Dec;2(12):1975-83.

Izquierdo I, Medina JH. Role of the amygdala, hippocampus and entorhinal cortex in memory consolidation and expression. *Braz J Med Biol Res.* 1993 Jun;26(6):573-89.

Javadi P, Rezayof A, Sardari M, Ghasemzadeh Z. Brain nicotinic acetylcholine receptors are involved in stress-induced potentiation of nicotine reward in rats. *J Psychopharmacol.* 2017 Jul;31(7):945-955. doi: 10.1177/0269881117707745. Epub 2017 May 25.

Jin X, Germann AL, Shin DJ, Akk G, Steinbach JH. Determination of the residues in the extracellular domain of the nicotinic  $\alpha$  subunit required for the actions of physostigmine on neuronal nicotinic receptors. 2017 Jun 19. pii: mol.117.108894. doi: 10.1124/mol.117.108894.

Karabeg, MM., Grauthoff, S., Kollert, SY., Weidner, M., Heiming, RS., Jansen, F., Popp, S., Kaiser, S., Lesch, KP., Sachser, N., Schmitt, AG., Lewejohann, L. (2013). 3,4,5-HTT Deficiency Affects Neuroplasticity and Increases Stress Sensitivity Resulting in Altered Spatial Learning Performance in the Morris Water Maze but Not in the Barnes Maze. *PLoS One*, 8(10)

Knopman DS. The initial recognition and diagnosis of dementia. *Am J Med.* 1998 Apr 27;104(4A):2S-12S; discussion 39S-42S.

Kumaran D, Hassabis D, Spiers HJ, Vann SD, Vargha-Khadem F, Maguire EA. Impaired spatial and non-spatial configural learning in patients with hippocampal pathology. *Neuropsychologia.* 2007 Sep 20;45(12):2699-711. Epub 2007 Apr 13.

## **KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)**

Levy JA, Chelune GJ. Cognitive-behavioral profiles of neurodegenerative dementias: beyond Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2007 Dec;20(4):227-38.

Luchicchi A, Bloem B, Viaña JN, Mansvelder HD, Role LW. Illuminating the role of cholinergic signaling in circuits of attention and emotionally salient behaviors. *Front Synaptic Neurosci.* 2014; 6:24.

Maehara S, Arakawa K, Hoshida K, Nagasue H, Chida N, Nakao K, Furusako S. *Eur J Pharmacol.* 2017 Jun 3. pii: S0014-2999(17)30397-7. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.06.002.

McNamara, Skeleton RW. Effects of intracranial infusions of chlordiazepoxide on spatial learning in the Morris water maze. I. Neuroanatomical specificity. *Behav Brain Res.* 1993 Dec 31;59(1-2):175-91.

Meneses A, Hong E. Mechanism of action of 8-OH-DPAT on learning and memory. *Pharmacol Biochem Behav.* 1994 Dec;49(4):1083-6.

Meng X, D'Arcy C. Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: a systematic review with meta-analyses and qualitative analyses. *PLoS One.* 2012;7(6):e38268. doi: 10.1371/journal.pone.0038268. Epub 2012 Jun 4.

Messer WS Jr, Bohnett M, Stibbe J.

Evidence for a preferential involvement of M1 muscarinic receptors in representational memory. *Neurosci Lett.* 1990 Aug 14;116(1-2):184-9.

Mineur YS, Obayemi A, Wigstrand MB, et al. (2013) Cholinergic signaling in the hippocampus regulates social stress resilience and anxiety- and depression-like behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110(9):3573–3578.

Murty VP, LaBar KS, Hamilton DA, Adcock RA.

Is all motivation good for learning? Dissociable influences of approach and avoidance motivation in declarative memory. *Learn Mem.* 2011 Oct 21;18(11):712-7. doi: 10.1101/lm.023549.111. Print 2011.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

Mutlu O, Ulak G, Belzung C.

Effects of nitric oxide synthase inhibitors 1-(2-trifluoromethylphenyl)-imidazole (TRIM) and 7-nitroindazole (7-NI) on learning and memory in mice. *Fundam Clin Pharmacol.* 2011 Jun;25(3):368-77. doi: 10.1111/j.1472-8206.2010.00851.x.

Mutlu O, Ulak G, Kokturk S, Komsuoglu Celikyurt I, Tanyeri P, Akar F, Erden F.

Effects of dragonfly (*Anax i.*) homeopathic remedy on learning, memory and cell morphology in mice. *Homeopathy.* 2016 Feb;105(1):96-101. doi: 10.1016/j.homp.2015.07.004. Epub 2015 Aug 24.

Moura RS, Ferreira TS, Lopes AA, Pires KM, Nesi RT, Resende AC, Souza PJ, Silva AJ, Borges RM, Porto LC, Valenca SS.

Effects of *Euterpe oleracea Mart.*(AÇAÍ) extract in acute lung inflammation induced by cigarette smoke in the mouse. *Phytomedicine.* 2012 Feb 15;19(3-4):262-9. doi: 10.1016/j.phymed.2011.11.004. Epub 2011 Dec 3.

Morgane PJ, Galler JR, Mokler DJ.

A review of systems and networks of the limbic forebrain/limbic midbrain. *Prog Neurobiol.* 2005 Feb;75(2):143-60.

Nathanson MN (2000) A multiplicity of muscarinic mechanisms: Enough signalling pathways to take your breath away. *Proc Natl Acad Sci.* 97, 6245-6247.

Nathanson NM (2001) Muscarinic acetylcholine receptors. *Encyclopedia of Life Sci.* 1-6, doi: 10.1038/npg.els.0000193.

Newman LA, Gold PE Attenuation in rats of impairments of memory by scopolamine, a muscarinic receptor antagonist, by mecamylamine, a nicotinic receptor antagonist. *Psychopharmacology (Berl).* 2016 Mar;233(5):925-32. doi: 10.1007/s00213-015-4174-9. Epub 2015 Dec 10

Parnavelas JG, Kelly W, Burnstock G. Ultrastructural localization of choline acetyltransferase in vascular endothelial cells in rat brain. *Nature.* 1985 Aug 22-28;316(6030):724-5.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

Pepcu G, Grazia Giovannini M. The Fate of the Brain Cholinergic Neurons in Neurodegenerative Diseases. Brain Res. 2017 Jun 23. pii: S0006-8993(17)30271-8. doi: 10.1016/j.brainres.2017.06.023.

Perry EK, Tomlinson BE, Blessed G, Bergmann K, Gibson PH, Perry RH. Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. Br Med J. 1978 Nov 25;2(6150):1457-9.

Pittenger C, Kandel ER. In search of general mechanisms for long-lasting plasticity: Aplysia and the hippocampus. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2003 Apr 29;358(1432):757-63.

Pirondi S, Kuteeva E, Giardino L, Ferraro L, Antonelli T, Bartfai T, Ogren SO, Hökfelt T, Calzà L. Behavioral and neurochemical studies on brain aging in galanin over expressing mice. Neuropeptides. 2005 Jun;39(3):305-12. Epub 2005 Mar 21.

Pohanka M. Inhibitors of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase meet immunity. Int J Mol Sci. 2014; 15(6):9809-25.

Pozo-Insfran, D., Percival, SS., Talcott, ST. (2006). Açai (*Euterpe oleracea Mart.*) polyphenolics in their glycoside and aglycone forms induce apoptosis of HL-60 leukemic cells. *J Agric Food Chemistry*, 1222-9

Ruch GA, Koelle GB. Effect of preganglionic application of vinblastine-impregnated silastic cuffs on acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase, and acetylcholine contents of cat superior cervical ganglion. Exp Neurol. 1976 Nov;53(2):475-87

Scarr E, Gibbons AS, Neo J, Udawela M, Dean B. Cholinergic connectivity: its implications for psychiatric disorders. Front Cell Neurosci. 2013 ; 7:55.

Silva DF, Vidal FC, Santos D, Costa MC, Morgado-Díaz JA, do Desterro Soares Brandão Nascimento M, de Moura RS. Cytotoxic effects of *Euterpe oleracea Mart.* in malignant cell lines. BMC Complement Altern Med. 2014 May 29;14:175. doi: 10.1186/1472-6882-14-175.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

Silva Santos, V., Almeida Teixeira, GH., Barbosa, F., Jr. (2014). Açai (*Euterpe oleracea Mart.*): a tropical fruit with high levels of essential minerals-especially manganese-and its contribution as a source of natural mineral supplementation. *J Toxicol Environ Health A*.(1-3):80-9.

Sonkusare S, Srinivasan K, Kaul C, Ramarao P. Effect of donepezil and lercanidipine on memory impairment induced by intracerebroventricular streptozotocin in rats. *Life Sci*. 2005 May 20;77(1):1-14.

Soztutara E, Colak E, Ulupinar E. Gender- and anxiety level-dependent effects of perinatal stress exposure on medial prefrontal cortex. *Exp Neurol*. 2016 Jan;275 Pt 2:274-84. doi:10.1016/j.expneurol.2015.06.005. Epub 2015 Jun 6.

Spada, PD., Dani, C., Bortolini, GV., Funchal, C., Henriques, JA., Salvador, M. (2009). Frozen fruit pulp of *Euterpe oleraceae Mart.* (Acai) prevents hydrogen peroxide-induced damage in the cerebral cortex, cerebellum, and hippocampus of rats. *Journal of Medical Food*,(5):1084-8).

Tayebati SK, Di Tullio MA, Amenta F. Effect of treatment with the cholinesterase inhibitor rivastigmine on vesicular acetylcholine transporter and choline acetyltransferase in rat brain. *Clin Exp Hypertens*. 2004 May;26(4):363-73.

Van, Kaiser B. Regulation of muscarinic acetylcholine receptor signaling. *Pharmacol Ther*. 2003 May;98(2):197-220.

Wani SA, Kumar P. Antioxidants and its Properties as Affected by Extrusion Process: A Review. *Recent Pat Food Nutr Agric*. 2015;7(2):108-14.

Warburton DM, Rusted JM. Cholinergic control of cognitive resources. *Neuropsychobiology*. 1993;28(1-2):43-6.

Waxman A, Chugani H, Seibyl J. Medical imaging in neurological disorders. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 2002 Sep-Oct;42(5 Suppl 1):S48-9.



## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

Wong DY, Musgrave IF, Harvey BS, Smid SD. Açai (*Euterpe oleracea Mart.*) berry extract exerts neuroprotective effects against  $\beta$ -amyloid exposure in vitro. *Neurosci Lett.* 2013 Nov 27;556:221-6. doi: 10.1016/j.neulet.2013.10.027. Epub 2013 Oct 22.

Xie, C., Kang, J., Li, Z., Schauss, A.G., Badger, T.M., Nagarajan, S., Wu, T., Wu, X.(2012).The açai flavonoid velutin is a potent anti-inflammatory agent: blockade of LPS-mediated TNF- $\alpha$  and IL-6 production through inhibiting NF- $\kappa$ B activation and MAPK pathway. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 23(9),1184-91.

Yamaguchi Y, Takeda K, Hino M. Combination effects of ZSET1446/ST101 with memantine on cognitive function and extracellular acetylcholine in the hippocampus. *J Pharmacol Sci.* 2013;123(4):347-55. Epub 2013 Nov 29.

Yamaguchi, K.K., Pereira, L.F., Lamarão, C.V, Lima, E.S. , Veiga Junior, V.F. (2015). Amazon acai : chemistry and biological activities: a review. *Food Chemistry* 179: 137-151

Yau JL, Noble J, Hibberd C, Rowe WB, Meaney MJ, Morris RG, Seckl JR. Chronic treatment with the antidepressant amitriptyline prevents impairments in water maze learning in aging rats. *J Neurosci.* 2002 Feb 15;22(4):1436-42.

Yu G and Sharp BM (2015) Basolateral amygdala and ventral hippocampus in stress-induced amplification of nicotine self-administration during reacquisition in rat. *Psychopharmacology (Berl)* 232:2741–2749.

Zapata-Sudo, G., da Silva, JS., Pereira, SL., Souza, PJ., de Moura, RS., Sudo, RT.(2014). Oral treatment with *Euterpe oleracea Mart.*(açai) extract improves cardiac dysfunction and exercise intolerance in rats subjected to myocardial infarction. *BMC complementary and alternative medicine*, 14-227.

## **KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)**

Zhou WL, Gao XB, Picciotto MR.

Acetylcholine Acts through Nicotinic Receptors to Enhance the Firing Rate of a Subset of Hypocretin Neurons in the Mouse Hypothalamus through Distinct Presynaptic and Postsynaptic Mechanisms. eNeuro. 2015 Jan-Feb;2(1). pii: e0052.

Bu çalışmamız Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi kapsamında desteklenmiştir.

BAP Proje-no:2016-1168.

## 8-ÖZGEÇMİŞ

### Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Cafer Yıldırım

Doğum Tarihi ve yeri: 11.08.1982 ve Sivrihisar

Uyruğu:Türkiye Cumhuriyeti

Medeni Durumu: Evli

İletişim adresleri : 0532 337 52 32/ y.cafer@gmail.com

Büyükdere mahallesi, çakmakçı sokak no:7/12 Odunpazarı ESKİŞEHİR

### Eğitim Durumu:

Mezun Olunan ilkokul Yunusemre İ.Ö.O.

Mezun Olunan İ.Ö.O. İkieylül İ.Ö.O.

Mezun Olunan Lise Öğretim Kurumu Prof.Dr.Orhan Oğuz Anadolu Lisesi

Mezun Olunan Öğretim Kurumu Fırat Üniversitesi

Mezun Olunan Bölüm/Ünvan: Veteriner Fakültesi/Veteriner Hekim

Diploma No: 053001364

Devam eden Öğretim Kurumu: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi

Fakülte/Enstitü: Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Bölüm: Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Doktora

Öğrenci No :521720131007

Yabancı dil puanı-YÖKDİL 72,5

Diller:İngilizce, Almanca

### Mesleki Deneyim:

Kurum/Kuruluş: Poliklinik,Klinisyen hekim

Yer-Tarih: Eskişehir-Sivrihisar (2006-2008).

Kurum: Tepebaşı Belediye Başkanlığı, Sağlık İşleri Müdürlüğü

Yer-Tarih: Eskişehir (2008-2010).

Kurum: Türk Kızılayı Eskişehir Şube Başkanlığı, Şube Müdürü/İlk Yardım Eğitim Merkezi Mesul Müdürü (2010-2017).

## **Üyesi olunan bilimsel kuruluşlar:**

Türk Farmakoloji Derneği,

Eskişehir-Bilecik Veteriner Hekimler Odası,

Türk Kızılayı,

Türkiye Odalar ve Borsalar Birliği Genç Girişimciler Kurulu,

Habitat Kalkınma ve Yönetişim Derneği,

Genç Akademi Gençlik ve Spor Kulübü Derneği

## **Yayınlar, ulusal ve uluslar arası Poster bildiriler**

1-Yirmi üçüncü Ulusal Farmakoloji Kongresi poster bildirisi, Ankara, 2015.

2-Otuzuncu CINP Dünya Nöropsikofarmakoloji kongresi poster bildirisi, Seul, Güney Kore, 2016.

3-CINP Depresyon direnç tedavisi tematik toplantısı poster bildirisi, Prag, Çekya, 2017.

## **Bilimsel Etkinlikler**

### **Projeler**

1)AB ve Türkiye Arasında Sivil Toplum Diyaloğu – IV Tüketicinin ve Sağlığın Korunması Hibe Programı-Hayat Kurtar Yaşamları Değiştir Projesi (TR2011/0135.15-03/012) nolu proje koordinatörü.

2) T.C.Avrupa Birliği Bakanlığı AB Eğitim ve Gençlik Programları Merkezi Başkanlığı Türk Kızılayı Eskişehir Şubesi Avrupa Gönüllü Hizmeti Yasal Temsilcisi (944598611/2015-169).

T.C.Avrupa Birliği Bakanlığı AB Eğitim ve Gençlik Programları Merkezi Başkanlığı Projelerinde Yasal temsilci olarak yürütülen Projeler;

3)TR-1.2-430-2008-R4-Yasal Temsilci-Sessizliğin Dansı,

4) TR-21-86-2012-R2 –Yasal Temsilci-Diyalog için Gönüllülük,

5) TR-21-150-2013-R3-Yasal Temsilci-Afet için Gençlik,

- 6)TR-21-35-2013-R1-Yasal temsilci-Yalnız Değilsiniz,
- 7) TR-21-114-2013-R2-Yasal Temsilci-Öğren Hayat Kurtar,
- 8) TR-31-E21-2013-R1-Yasal Temsilci-Sürdürülebilir Afet ve İlk Yardım İşbirliği,
- 9)2014-3-TR01-KA105-014489-Yasal Temsilci-Hareket Gönüllüleri,
- 10)2014-1-TR01-KA105-006947-Yasal Temsilci-Öğren Hayat Kurtar 2,
- 11)2015-1-TR01-KA347-015488-Yasal Temsilci-Bir Dokun Bin Yaşat,
- 12) 2015-1-TR01-KA105-015470-Yasal Temsilci-Diyalog için Gönüllülük,
- 13)2015-2-TR01-KA105-023395-Yasal Temsilci-Diyalog için Gönüllülük 2.
- 14)Eskişehir 2013 Türk Dünyası Kültür Başkenti Ajansı -Türk Kızılayı Türk Dünyası Kampı projesi (Toplam bütçe; 6138,000.000.00TL) proje koordinatörü.
- 15)BEBKA (Bursa Eskişehir Bilecik Kalkınma Ajansı)projesi-TR41-11-TD-02-021 Proje Koordinatörü.
- 16)Tübitak 1512 -Proje No:2150370 Proje başvuru sahibi.
- 17) T.C.Avrupa Birliği Bakanlığı AB Eğitim ve Gençlik Programları Merkezi Başkanlığı Türk Kızılayı Eskişehir Şubesi Eurodesk Yasal Temsilcisi(TR-026).
- 18)TCP/2013/227 Avrupa Birliği -Çek Cumhuriyeti iş birliği geliştirme programı.
- 19)TR-3.1-13-2004-R2-koordinatör.
- 20)TR-31-400-2006-R5-koordinatör.
- 21)TR-12-497-2007-R5-koordinatör.
- 22)TR-12-431-2008-R4-koordinatör.
- 23)TR-51-25-2009-R3-koordinatör.
- 24)TR-5.1-27-2010-R3-koordinatör.

25 TR-12-202-2011-R1-koordinatör.

26)2014-1-TR01-KA347-012002-koordinatör.

27)2016-1-TR01-KA204-034345-koordinatör.

28)Pregabalinin deneysel inflamasyon modelindeki antiinflamatuvar etkisi (Yardımcı Araştırmacı - Proje No: 2015-946).

29)Pregabalinin mide mukusu üzerine ve antioksidan parametrelere etkisi (Yardımcı Araştırmacı - Proje No: 2015-848).

30) Sıçanlarda *Euterpe oleracea*'nın öğrenme - bellek üzerindeki etkileri (Yardımcı Araştırmacı - Proje No 2016-1168).

### **Sözlü konferans ve seminerler**

T.C.İçişleri Bakanlığı 5393 no'lu yasanın 76. maddesi oluşturma komitesi üyesi.

2011 İtalya-Torino 'More Partners,More Quality' projesi konferansı.

2012 Hollanda-Amsterdam NEVISO Avrupa Birliği Gıda Güvenliği proje konferansı.

2014 Çek Cumhuriyeti Ulusal Ajansı Toplantısı, TCP/2013/227, Prag.

2015 İngiltere, " The Art of Weaving cultures" (EIAWC).

2016 Portekiz, Portekiz Türk Büyükçelçiliği, Portekiz Kızılhaçı, Saude de Portague ve AKTO kuruluşlarında konferanslar.

### **Kurslar ve Eğitim programları**

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası (Belge no:20-12) (07-18 Mayıs 2012).

Biotechnology innovation organization (6-9 Haziran 2016, San Francisco, California, USA).

Türkiye Binicilik Federasyonu Şifa Atları Atla Terapi Binicilik Eğitmeni Katılım sertifikası (11-14 Nisan 2017).

T.C.Ankara Valiliği İl Sağlık M¼d¼rl¼đ¼ ilkyardım Eğitmeni Sertifikası  
(Sertifika no:2007-1110)  
(19.11.2007-26.11.2007;G¼ncelleme:21.01.2021).

Hacettepe ¼niversitesi 5.Ulusal ilkyardım Sempozyumu (18 Eyl¼l 2014).

Uludağ ¼niversitesi Barınak Hekimliği Kursu Katılım belgesi (23-24 Nisan  
2008).

K¼c¼k ve Orta ¼lçekli işletmeleri Geliştirme ve Destekleme İdaresi  
Başkanlığı Uygulamalı Girişimcilik katılım belgesi  
(Katılım belgesi no:2013/0976)(08-17.07.2013).

T.C.Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel M¼d¼rl¼đ¼ Mesul  
M¼d¼r Sertifikası (Belge no:2877)(22-26 Mart 2010).

T.C.Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı Hayvancılık Genel M¼d¼rl¼đ¼  
Atlarda Suni Tohumlama kursu sertifikası (Belge no:2017/152)  
(27-31 Mart 2017).

Uluslararası Kızılay Kızıllaç komitesi ilkyardım kapasite g¼çlendirme  
Eğitim Programı (12-16 Aralık 2016).

Bursa Eskişehir Bilecik Kalkınma Ajansı Sosyal Yapı ¼zel ihtisas komisyonu  
katılım belgesi (14.05.2013).

Eskişehir Osmangazi ¼niversitesi Klinik Toksikoloji Kursu (6-8 Nisan  
2015).

Anadolu ¼niversitesi T¼BİTAK 1512 Teknogirişim programı katılım  
sertifikası (17 Ağustos-4 Eyl¼l 2015).

Avrupa Birliği Bakanlığı Eğitim ve Gençlik Programları Merkezi Başkanlığı  
Eylem 5.1 Eğitim programı katılımcısı (3-7 Nisan 2009, Ankara).