



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

**ŞİZOFRENİ HASTALIĞININ BİYOLOJİK BELİRTEÇLERİNDEN BİRİ OLAN  
BOZULMUŞ ÖN UYARAN ARACILI İNHİBİSYON (ÖUAI) TESTİ ÜZERİNE CDP-  
KOLİN'İN ETKİSİ**

**Gülşah USLU**

**(YÜKSEK LİSANS TEZİ)**

**BURSA-2013**



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

**ŞİZOFRENİ HASTALIĞININ BİYOLOJİK BELİRTEÇLERİNDEN BİRİ OLAN  
BOZULMUŞ ÖN UYARAN ARACILI İNHİBİSYON (ÖUAI) TESTİ ÜZERİNE CDP-  
KOLİN'İN ETKİSİ**

**Gülşah USLU**

**(YÜKSEK LİSANS TEZİ)**

**Danışman: Doç. Dr. Gökhan GÖKTALAY**

**BURSA-2013**

## İÇİNDEKİLER

<b>TÜRKÇE ÖZET</b> .....	III
<b>İNGİLİZCE ÖZET</b> .....	IV
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	3
2.1. CDP-Kolin.....	3
2.1.1.CDP-Kolin'in Yapısı ve Sentezi .....	3
2.1.2. CDP-Kolin'in Metabolizması.....	5
2.1.3. Dışarıdan Verilen CDP-Kolin'in Periferik Dokularda ve Beyin Dokusundaki Dağılımı.....	6
2.1.4 CDP-Kolin'in Metabolitleri.....	7
2.1.4.1. Kolin.....	7
2.1.4.2. Sitidin.....	7
2.1.5. CDP-Kolin'in Farmakolojik Etkileri.....	8
2.1.6. CDP-Kolin'in Kardiyovasküler ve Endokrin Sistem Üzerine Olan Etkileri.....	8
2.1.7. CDP-Kolin'in Diğer Etkileri .....	9
2.2. Şizofreni Hastalığı.....	9
2.2.1. Şizofreni ve Kolinerjik Sistem İlişkisi.....	10
2.2.2 Şizofrenide Nikotinic Reseptörlerin Rolü.....	11
2.2.3. Şizofrenide Muskarinic Reseptörlerin Rolü.....	13
2.2.4. Şizofreni ve Dopaminerjik Sistem İlişkisi.....	14
2.2.5. Şizofreni ve Glutamaterjik Sistem İlişkisi.....	15
2.3. Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon Fenomeni.....	15
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	17
3.1 Deney Hayvanları .....	17
3.2. Deneylerde Kullanılan İlaçlar ve Uygulanış Yolları .....	17
3.3. İntraserebroventriküler Kanülasyon İşlemi .....	18
3.4. Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon Testi .....	18
3.5. Deney Çalışma Planı.....	23
3.6. İstatistiksel Analiz.....	25
<b>4. BULGULAR</b> .....	26
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ</b> .....	38
<b>6. KAYNAKLAR</b> .....	42

<b>7. TEŞEKKÜR.....</b>	<b>55</b>
<b>8. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>56</b>

## ÖZET

Şizofreni hastalarında görülen önemli bir biyolojik belirteç ‘‘duysal-motor süzme fonksiyonunda bozulma’’ durumudur. İnsanlarda ve deney hayvanlarında bu belirteci test etmek için ön-uyaran aracılı inhibisyon (ÖUAİ) fenomeni kullanılmaktadır. Son yıllarda kolinerjik sistemin, özellikle  $\alpha 7$  nikotinic asetilkolin reseptörlerinin (nAChR) şizofreni etiolojisindeki rolünün anlaşılması üzerine bu reseptörler üzerinden yeni tedavi stratejileri geliştirilmektedir. Bu çalışma ile  $\alpha 7$  nAChR’lerine agonistik etkisi bulunan CDP-kolinin ÖUAİ fenomeni üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmada Sprague-Dawley erkek sıçanlar kullanıldı. Çalışma öncesinde bazal ÖUAİ değerleri ölçülerek homejen gruplar oluşturuldu. İlaçlar, tuzlu su içinde hazırlanarak intraperitoneal, subkutan ve merkezi yol ile enjekte edildi. İlk aşamada; CDP-kolin’in dört değişik dozu enjekte edilerek ÖUAİ etkisi incelendi. Daha sonra muskarinik antagonist olan skopolamin ve dopamin agonisti olan amfetamin subkutan olarak enjekte edilerek şizofreni hayvan modeli oluşturuldu ve arkasından CDP-kolin’in etkisi bu modeller üzerinde test edildi. Çalışmanın son bölümünde CDP-kolinin etki mekanizmasının araştırılması için nAChR antagonistleri mekamilamin ve metillikakonitin kullanılarak CDP-kolin’in düzeltici etkisine aracılık eden mekanizmalar araştırıldı.

CDP-kolin naiv sıçanlarda ÖUAİ üzerinde etki göstermedi. Skopolamin ve amfetaminin ÖUAİ üzerinde yaptığı bozulmayı CDP-kolin’in 250 mg/kg dozu geri çevirdi. CDP-kolin’in bu model üzerindeki etkisi mekamilamin’in 3 mg/kg dozu ile önlenirken periferik verilen metillikakonitin’in 2 ve 5 mg/kg dozları etkiyi değiştirmede. Fakat merkezi yoldan verilen metillikakonitin, CDP-kolin’in düzeltici etkisini bloke etti.

CDP-kolin şizofreni hastalığının biyolojik belirteçlerinden biri olan bozulmuş ÖUAİ fenomenini düzeltmektedir. Sonuçlar bu etkiden nikotinic reseptörlerin  $\alpha 7$  alt tipinin sorumlu olduğunu göstermektedir. CDP-kolin’in başta şizofreni olmak üzere ÖUAİ bozukluğu ile seyreden hastalıkların tedavisinde faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** ÖUAİ, CDP-kolin, Şizofreni,  $\alpha 7$  nAChR

## SUMMARY

### **EFFECT OF CDP-CHOLINE ON DISRUPTED PREPULSE INHIBITION (PPI) WHICH IS ONE OF THE BIOLOGICAL MARKERS OF SCHIZOPHRENIA**

Disruption of sensory motor gating has been shown the important biological phenomenon in patients with schizophrenia. The disruption of prepulse inhibition (PPI), a well characterized model for identifying sensory-motor gating deficits in schizophrenia and this phenomenon have been extremely used both experimental animals and humans. In recent years, therapeutic strategies have focused on enhancing the function of the cholinergic system especially  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptors to developing new treatments for schizophrenia. The purpose of this study is to test whether CDP-choline,  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor agonist has any effect on PPI.

In this study Sprague-Dawley male rats were used. Before the actual experiment, we measured baseline PPI values and rats assigned statistically same groups. All drugs were prepared in saline and administered subcutaneously, intraperitoneally and intracerebroventricularly. In the first experiment we tested four different doses of CDP-choline on PPI. Therefore, a muscarinic antagonist scopolamine and a dopamine agonist amphetamine were injected to make animal model of schizophrenia and effect of CDP-choline on these models were tested. At the end of the study we investigated the mechanism underlying to CDP-choline's effect and tested nicotinic antagonists' mecamylamine and methylicaconitine.

CDP-choline has no significant effect on PPI in naive rats. CDP-choline at the dose of 250 mg/kg inhibited disrupting effects of scopolamine and amphetamine on PPI. Administration 3 mg/kg dose of mecamylamine reversed the treating effect of CDP-choline on PPI. In cholinergic model, 2 and 5 mg/kg MLA did not change the effect of CDP-choline. However, administration of MLA intracerebroventricularly blocked the effect of CDP-choline on PPI.

CDP-choline improved disrupted PPI which is one of the biological markers of schizophrenia. Subunit of  $\alpha 7$  nAChR is responsible from the effect. CDP-choline can be potential candidates not only for the treatment of schizophrenia but also several diseases linked with disrupted PPI.

**Key Words:** PPI, CDP-choline, Schizophrenia,  $\alpha 7$  nACh

## 1. GİRİŞ

CDP-kolin ( sitidin-5'-difosfat kolin, sitidindifosfokolin, sitikolin) hücre membran fosfolipidlerinden fosfatidilkolin sentezinde bir ara ürün olarak ortaya çıkarak hız kısıtlayıcı basamakta rol oynayan ve endojen olarak vücutta meydana gelen nükleotid yapısında bir bileşiktir (1). Farklı deneysel ve klinik çalışmalar ile bu molekülün dışarıdan verildiği zaman, hücre ve membran fonksiyonları üzerinde yararlı fizyolojik etkileri olduğu gösterilmiştir. CDP-kolin ile yapılan klinik çalışmalarla çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda; Alzheimer hastalığı (2,3), serebrovasküler patolojiler (4,5), kafa travmaları (6,7); glokom (8) ve ambliyopi (9,10) gibi bazı göz hastalıklarında; öğrenme ve hafıza fonksiyonlarının iyileştirilmesinde (11,12) yararlı etkileri olduğu bildirilmiştir. CDP-kolin değişik ticari isimlerle çalışılmış, bazı Avrupa ülkeleri ile Japonya'da felç ve kafa travmalı hastalarda kullanımını onaylanmıştır.

CDP-kolin dışarıdan verildiğinde, hızla sitidin ve koline hidroliz edilir (13,14). Oral, parenteral veya serebral yolla uygulanan bileşiğin hidrolize edilmesinde hücre duvarında bulunan fosfodiesterazlar görev alır; önce sitidinmonofosfat ve fosfakolin ile ana metabolitleri olan kolin ve sitidine dönüşür ve bu moleküllerin plazmadaki miktarı artar (1). Bütün vücut dokularına dağılabilen kolin ve sitidin, kolaylıkla kan-beyin bariyerini geçer ve CDP-kolin'in birçok fizyolojik ve farmakolojik etkilerine aracılık ederler (1). CDP-kolin; kolinerjik bir ilaç olarak görev alarak plazma ve dokularda kolin seviyesini arttırarak asetilkolin (ACh) sentezini arttırmaktadır. CDP-kolin'in gerek kendi laboratuvarlarımızda gerek ise diğer laboratuvarlarda kardiyovasküler, metabolik ve endokrin, ağrı ve analjezi, nöron koruyucu etkileri yaygın bir şekilde araştırılmıştır (15-17,24,50). Bu araştırmaların çoğu CDP-kolin'in farmakolojik etkilerine kolinerjik reseptörlerin aracılık ettiğini göstermiştir.

Son yıllarda şizofreni hastalığı ve diğer nöropsikiyatrik hastalıkların tedavisinde kolinerjik sistemin önemi üzerinde durulmaktadır. Deney hayvanlarında oluşturulan şizofreni ve psikoz modelleri üzerine merkezi veya periferik yolla uygulanan kolinerjik agonistlerin ve antikolinesteraz etkili ilaçların belirgin olarak bu modeller üzerinde etkili bulunması kolinerjik sistemin önemini desteklemektedir (18-21,25). Yapılan araştırmalar, şizofreni hastalığının 12 endofenotipe ayrıldığını ve bunlardan birisinin ön uyarıcı aracılı inhibisyon bozukluğu olduğunu göstermektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar kolinerjik sistemin ön uyarıcı aracılı inhibisyon fenomeninin gerçekleşmesinde önemli rol aldığını göstermektedir. Bu fenomenin bozukluğu şizofreni hastalarının duyuşal-motor süzme fonksiyonlarında bozukluk meydana getirmekte ve şizofreninin pozitif semptomlarının oluşumuna ciddi

katkılar sağlamaktadır. Bu fenomenin kolinerjik sistemi modüle eden ajanlar ile tedavisi şizofreni hastalığının tedavisine yeni katkılar sağlamış ve yeni ilaç geliştirilmesi açısından önemli bir strateji oluşturmuştur.

Bu araştırmanın amacı; yaşam kalitesini etkileyen, geçmişten bugüne araştırmacıları yeni tedavi arayışına sürükleyen ve önemli sağlık sorunlarından biri olan şizofreni hastalığını deneysel olarak modellemek ve çeşitli farmakolojik etkileri daha önce detaylı olarak laboratuvarlarımızda araştırılan CDP-kolinin şizofreni modeli üzerindeki etkisini ve bu etkiden sorumlu mekanizmaları araştırmaktır.

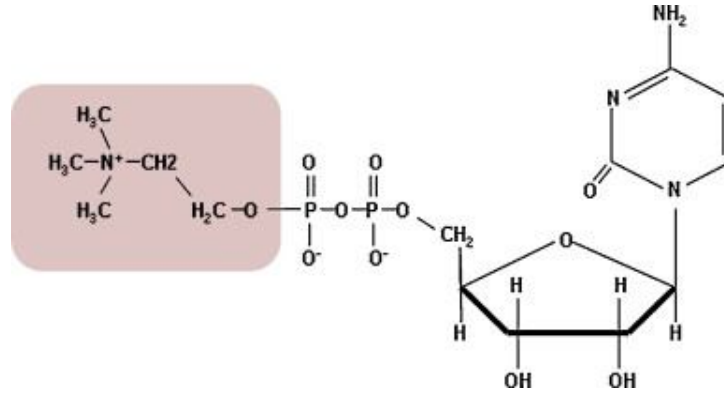


## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. CDP-kolin

#### 2.1.1. CDP-kolin'in Yapısı ve Sentezi

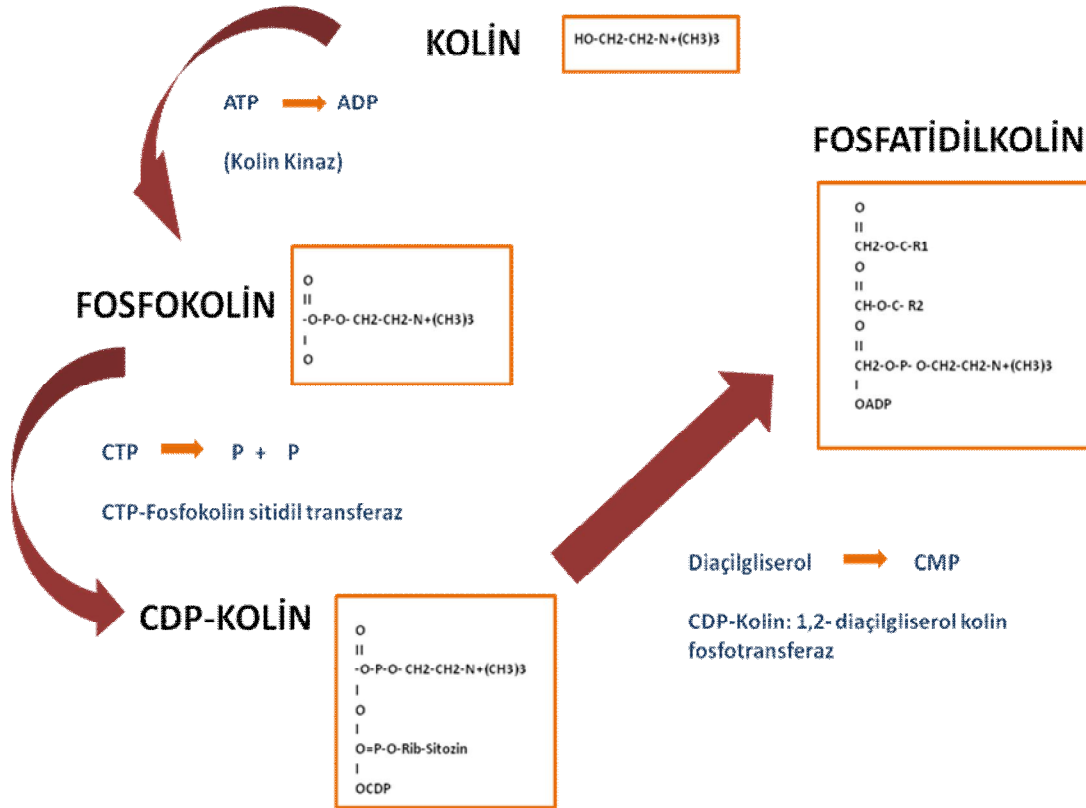
CDP-kolin ( $C_{14}H_{26}N_4O_{11}P_2$ ) hücre metabolizmasında önemli rol oynayan, vücutta endojen olarak üretilen, nükleotid yapısında, molekül ağırlığı 488.33 g/mol olan büyük ve polar bir bileşiktir (Şekil-1). Monosodyum tuzu beyaz, kristalize ve suda yüksek çözünürlüğe sahip bir moleküldür (1). CDP-kolin'in 50'den fazla ticari ismi bulunmakla birlikte, uluslararası alanda önerilen tescil edilmemiş ismi "Sitikolin"dir.



**Şekil-1:** CDP-kolin'in molekül yapısı

CDP-kolin; membran fosfolipidlerinden fosfatidilkolinin büyük bölümünün sentezinden sorumlu olan "Kennedy yolağında" bir ara ürün olarak sentezlenmektedir (1,29). Kennedy yolağı, Kennedy ve Weiss tarafından 1956'da tanımlanan sentez yolağı üç basamaklı olan ve hücre membranında kolinden fosfatidilkolin sentezlenmesinde sorumlu olan bir yoldur (30). Bu yolağın hız kısıtlayıcı basamağında CDP-kolin bir ara ürün olarak sentezlenir. Kennedy yolağının birinci basamağında kolin; kinaz enziminin katalizlediği geri

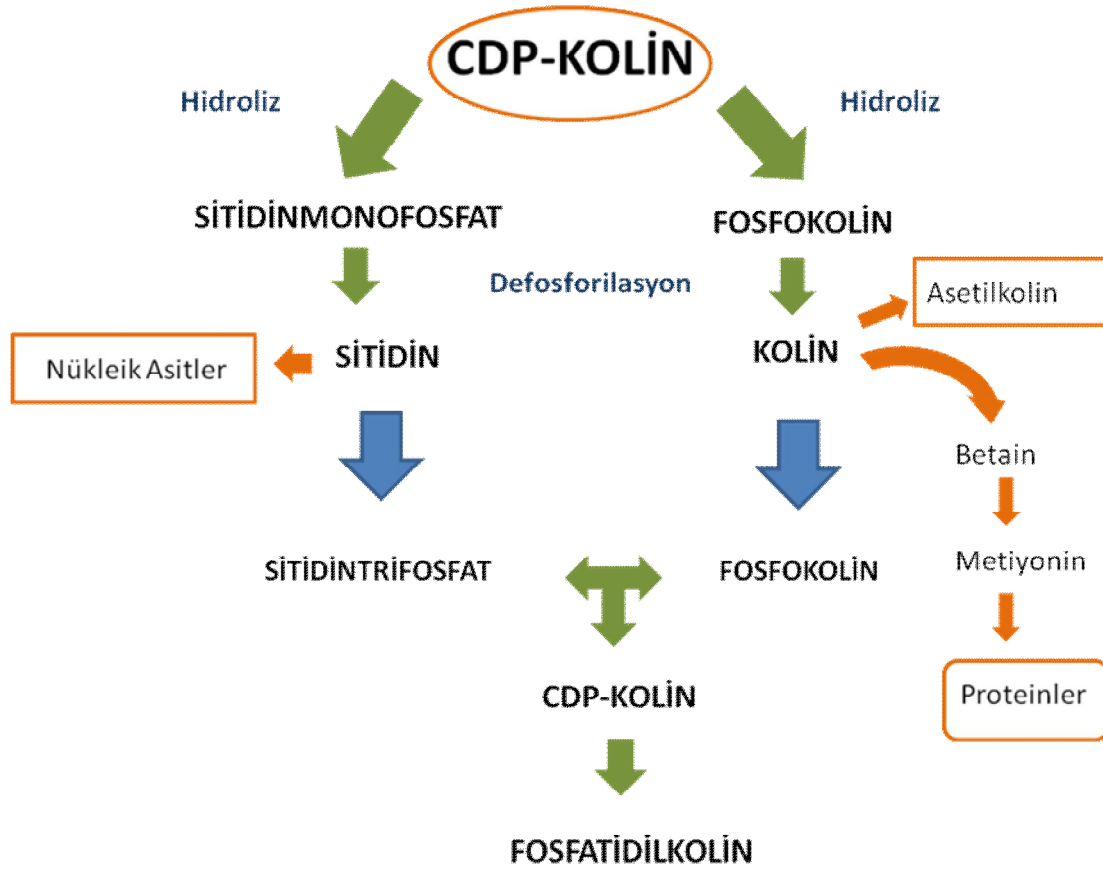
dönüştürülen bir reaksiyonla fosforile edilerek fosfokoline dönüşür. İkinci basamağında; fosfokolin sitidil transferaz (CCT) enzimi aracılığı ile fosfokolin ve sitidin-5'-trifosfat (CTP) reaksiyona girerek CDP-kolin'i oluşturur. Son olarak üçüncü basamakta da; 1-2-diaçilgliserol kolin fosfotransferaz enziminin katalizlediği bir reaksiyonla, CDP-kolin'in fosfokolin grubu olan sitidindifosfokolin, diaçilgliserole aktarılarak fosfatidilkolin sentezi gerçekleşir (31,32) (Şekil-2). Endojen CDP-kolin miktarını arttırmaya yönelik kolin, sitidin, orotik asit gibi ön maddelerin ya da doğrudan CDP-kolin verilmesiyle fosfatidilkolin sentezinde artış sağlanabilmektedir (13,33,34).



**Şekil- 2:** Kennedy yolağı aracılığı ile CDP-kolin sentezi; CMP: Sitidinmonofosfat, ATP:Adenozin trifosfat, ADP: Adenozin difosfat, Rib: Riboz, P: Fosfat grubu

### 2.1.2. CDP-kolin'in Metabolizması

İn vivo koşullarda CDP-kolin, hücre membranında bulunan fosfodiesterazlar tarafından hızla sitidinmonofosfat ve fosfokoline hidroliz edilir. Bu iki molekülün defosforilasyonu sonucunda sitidin ve kolin ortaya çıkar. Sitidin ve kolin hücre içine alınarak, hücre içinde CDP-kolin'in yeniden sentezlenmesini sağlarken aynı zamanda kendilerine ait etkilere de aracılık ederler (Şekil-3). Bir pirimidin nükleozidi olan sitidin, hücre içinde nükleik asitler ve proteinlerin yapısına katılır. Ayrıca sitidin, membran fosfatidilkolin yapısına kolin eklenmesini artırır (35). Kolin, fosforilasyon yolağı ile fosfatidilkolin ya da asetilasyon yolağına da girerek nörotransmitter asetilkolin sentezinde kullanılır.



Şekil-3: CDP-kolin'in metabolizması

### 2.1.3. Dışarıdan Verilen CDP-kolin'in Periferik Dokularda ve Beyin Dokusundaki Dağılımı

CDP-kolin oral yolla uygulanmasından sonra, molekül yapısı nedeniyle parçalanarak aktif metabolitlerine dönüşmektedir, çünkü molekül yapısı nedeniyle absorbe edilmesi güçtür. Oral yolla uygulanan CDP-kolin, parçalanarak hızla aktif metabolitleri olan kolin ve sitidine dönüşür.

Radyoizotop işaretli CDP-kolin oral yolla verilmesini takiben otuz dakika sonra midede büyük oranda CDP-kolin, barsakta ise daha çok kolin ve sitidin fraksiyonları olduğu gösterilmiştir (36). Sitikolin, intestinal mukozada kısa sürede kolin ve sitidin metabolitlerine ayrılmaktadır (37). Yapılan başka bir çalışmada, CDP-kolin uygulanmasından sonra sıçanlarda plazma kolin ve sitidin düzeylerinin, insanlarda ise plazma kolin ve üridin düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Buna göre, CDP-kolin metabolitlerinin sıçanlarda ve insanlarda farklılık gösterdiği bulunmuştur (38).

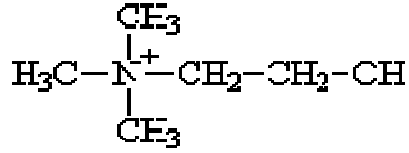
CDP-kolin'in büyük ve polar bir bileşik olması kan-beyin bariyerinden geçişini zorlaştırmaktadır ve periferik verilen total dozun yaklaşık %0.25'inin beyin dokusuna geçebildiği gösterilmiştir (39,40). Beyin dokusuna geçişini arttırmak amacıyla özel lipozomal formlarıda denenmiştir (106).

Dışarıdan verilen CDP-kolin, kolin ve sitidin olarak beyin dokusuna alınmakla birlikte beyinde endojen CDP-kolin sentezi başta olmak üzere, fosfolipid, nükleik asit ve proteinlerin sentezinde kullanılmaktadır (40). Farelerde <sup>14</sup>C işaretli CDP-kolin uygulamasından sonra; otoradyografik ve elektron mikroskopik yöntemlerle beyinleri incelendiğinde, radyoaktivitenin seçici olmaksızın hücre membranlarında (41), kolinerjik nöronlarda ve purkinje hücrelerinin subsellüler membranlarında yoğun olarak toplandığı görülmüştür (42). Ayrıca, intraserebroventriküler (i.s.v) yolla verilen CDP-kolin'in, hipotalamus ve lateral serebral ventrikülde kolin derişimini yükselttiği gösterilmiştir (43).

## 2.1.4. CDP-kolin'in Metabolitleri

### 2.1.4.1. Kolin

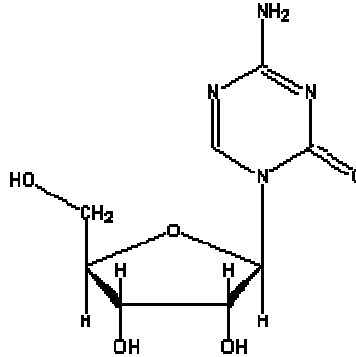
Asetilkolin'in ön maddesi olan kolin, tüm hücre membranlarında bulunan, molekül ağırlığı 105 g olan hidrofilik bir moleküldür. CDP-kolin'in ana metabolitlerinden biridir. Kolin, diyetle bulunması gereken temel gıdalardan olup beyin gelişimi ve fonksiyonu açısından önemli role sahiptir (44,45). Ayrıca yüksek konsantrasyonlarda kolin, hem muskarinik hemde nikotinik reseptörler üzerine direkt agonistik etki yaparak farmakolojik etkiler oluşturmaktadır (46). Son yıllarda yapılan çalışmalarda kolin'in özellikle  $\alpha 7$  nAChR alt-tipine tam agonistik etki yaptığı bulunmuştur (47).



Şekil-4: Kolin'in molekül yapısı

### 2.1.4.2. Sitidin

Sitidin bir primidin nükleozidir. CDP-kolin'in hem yıkım ürünlerinden biri, hem de sentezine katılan ön madde olan sitidinin, membran fosfatidilkolinine kolin eklenmesini artırarak membran fosfolipid sentezini artırdığı gösterilmiştir (33,35).



Şekil-5: Sitidin'in molekül yapısı

### **2.1.5. CDP-kolin'in Farmakolojik Etkileri**

CDP-kolin vücuda girdiğinde (oral, intravenöz, intraperitoneal ve intraserebrovasküler yoldan) metabolize olur ve dolaşımında ve beyinde kolin düzeylerinde artışına yol açar (13,51-53). Kolin düzeylerindeki bu artış ACh düzeyinde artış sağlamaktadır (14,43). Buna bağlı olarak kolinerjik aktivitede artış meydana gelmektedir (43,49,54,55). Bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğu CDP-kolin'in temel farmakolojik etkilerinde kolin ve asetilkolin artışının aracılık ettiğini göstermektedir.

CDP-kolin'in geri kalan bazı etkileri (membran ve nöron koruyucu) CDP-kolin sonrası artan kolinin, membran fosfolipidlerinden fosfatidilkolinin yapısına girmesi, ayrıca sitidinin hücre içinde CTP'ye dönüşüp ve membran fosfatidilkolin yapısına kolin katılımını arttırması ile ilişkili bulunmuştur (35). Oral CDP-kolin uygulamasının fosfolipaz A2 enziminin aktivasyonunu inhibe ederek fosfatidilkolin yıkımını azalttığı, dolayısıyla membran yapısında koruyucu rol üstlendiği ortaya konmuştur (56).

### **2.1.6. CDP-kolin'in Kardiyovasküler ve Endokrin Sistem Üzerine Olan Etkileri**

Kolinerjik sistem, kardiyovasküler sistemin özellikle direk olarak ya da nöroendokrin olarak uyarılmasında önemli role sahiptir. Beyinde kolinerjik aktivite artışı, kan basıncında artışa yol açmaktadır (57-59). Laboratuvarımızda yapılan çalışmalarda; CDP-kolin'in normal ve hipotansif hayvanlarda zamana ve doza bağlı olarak kan basıncını arttırdığı bulunmuştur (48,60). Deneysel miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarında, CDP-kolin'in kalbi koruyucu etkiye sahip olduğu ortaya konmuştur (61).

İnsan ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda CDP-kolin'in endokrin sistemi üzerinde etkili olduğu bulunmuştur. CDP-kolin, ACTH, GH, FSH, LH, vazopressin ve TSH'ın dolaşımdaki düzeylerini arttırmaktadır (14,43,55). Sıçanlara CDP-kolin'in i.p yolla uygulanması da serum insülin, plazma glukagon ve katekolamin düzeylerini yükseltmiştir (62).

### 2.1.7. CDP-kolin 'in Diğer Etkileri

CDP-kolin'in yukarıda sayılan etkileri dışında serebral iskemi ve hipoksi (148,149), kafa travmaları (146), nörojeneratif hastalıklar (Alzheimer ve demans gibi hastalıklar) (13), hafıza ve öğrenme bozukluklarında (11,12, 150,151) olumlu yönde etkileri mevcuttur. Aynı şekilde bölümümüzde yapılan çalışmalarda CDP-kolin'in analjezik aktivitesinin olduğu gösterilmiştir (15,16).

### 2.2. Şizofreni Hastalığı

Şizofreni; düşünce, algı ve duygulanım semptomlarının bulunduğu, kişinin uyum ve işlevsellik düzeyini belirgin olarak bozan, %1 sıklıkla görülen ve uzun süre tedavi gerektiren kronik bir nöropsikiyatrik hastalıktır. Şizofreni; beynin algı, bilişsel işlevler, düşünce ve duygulanım gibi beynin neredeyse tüm işlevlerinde sorun yaratarak karmaşık bir tablo ortaya çıkarır. Bunun sonucunda; şizofreni hastalarında halüsinasyonlar, bilişsel işlevlerde bozulma, katatonik semptomlar, düşünce bozuklukları ve delüzyonlar gibi beynin önemli işlevleri ile ilgili birçok belirti birlikte ortaya çıkmaktadır (63).

Hastalığın ilk olarak tanımlanması 1800'lü yılların ikinci yarısına rastlamaktadır. Şizofreni ilk olarak 1853 yılında Benedict Morel tarafından tanımlanarak Dementia Praecox (erken bunama) olarak adlandırılmış fakat 1911 yılında İsviçreli Eugen Bleuler yayınladığı "Dementia Praecox veya şizofrenililer grubu"adlı kitabında, hastalığın erken yaşlarda başlamasının ve bunamayla sonuçlanmasının zorunlu olmadığını vurgulamış, hastalığı tanımlamada bugün kullandığımız şizofreni (schizophrenia) terimini önermiştir (64). Şizofreni kelimesi yunanca ayırık veya bölünmüş anlamına gelen "şizo" ve akıl anlamına gelen "frenos" sözcüklerinin birleşiminden oluşur ve "akılın yarılması" anlamındadır (65).

Şizofreni temelleri doğum öncesi dönemde atılan, zaman içinde gelişen ve genellikle 20'li ve 30'lu yaşlarda başlayan ve bütün sosyal sınıflardaki insanlarda ortaya çıkan bir hastalıktır. Şizofrenide nörogelişimsel probleme genetik, çevresel ve sosyal faktörler katkıda bulunur. Bu durum hastalığın kesin tedavisini güçleştirmektedir (66,67). Şizofreninin seyri sırasında ortaya çıkan semptomlar pozitif, negatif ve kognitif bozukluklar olmak üzere üç ana grup halinde sınıflandırılmaktadır;

**Pozitif semptomlar:** Varsanı, sanrı, sürekli ağlama ya da gülme, kendini tanıyamamak, heyecan, aşırı derecede konuşma, anlatımda kopukluk, sese ve renklere aşırı duyarlılık gibi normalin üstünde görülen aşırı semptomlardır (68).

**Negatif semptomlar:** Yaşamdan zevk almama (anhedoni), konuşmada bozukluk, dış görünüşü önemsememe, sosyal yaşamdan çekilme, güçsüzlük gibi normalin altında seyreden semptomlardır (68).

**Kognitif bozukluklar:** Dikkat, algı, sözel bellek, çalışma belleği, karar alma yetisi, öğrenme, neden-sonuç ilişkileri kurma gibi bilişsel alanlarda bozulma ortaya çıkmasıdır (68).

Şizofreni heterojen bir hastalık olmasına rağmen hastalarda psikotik semptomlar düzeldikten sonra bile devam eden bilişsel bozukluklar görülmektedir. Pozitif ve negatif belirtilerinden daha çok kognitif bozukluklar hastalığın gidişatını etkilemektedir.

### **2.2.1. Şizofreni ve Kolinerjik Sistem İlişkisi**

Kolinerjik sistem; en önemli ve filogenetik olarak en eski sinir yollarından biridir. Kolinerjik nöronlar; santral ve periferik sinir sisteminde geniş dağılımı bulunmaktadır. Bu nöronların gangliyonlarında veya nöroefektör kavşaklarında bulunan akson uçlarından salınan ve sinaptik aşırımdan sorumlu olan nörotransmitteri asetilkolindir. Asetilkolin, kolin asetiltransferaz enzimi tarafından kolinin asetilasyonu sonucunda sentezlenen, muskarinik ve nikotinik olmak üzere iki tip reseptör üzerinde agonist etkiler aracılığı ile nöronal aktiviteyi modüle etmektedir (81).

Şizofreni tedavisinde, son yıllarda kolinerjik sistem ve reseptörleri üzerinden geliştirilen moleküller üzerinde durulmaktadır. Deney hayvanlarına değişik yollardan uygulanan kolinerjik agonistlerin ve antikolinesteraz etkili ilaçların belirgin bir düzelme göstermesi ve postmortem çalışmalar ile şizofreni beyinlerinde nikotinik ve muskarinik reseptör sayısında azalma olduğunu desteklemesi dikkatleri bu reseptörler üzerine çekmektedir (22,23). Kolinerjik modülasyonun aktivasyonu ile sağlanan düzeltici etkide muskarinik ve/veya nikotinik kolinerjik reseptörler rol oynamaktadır (86).

Beyinde kolinerjik sistem disfonksiyonunun birçok hastalığın (şizofreni, alzheimer, parkinson) patofizyolojisi ile karakterize olması ‘kolinerjik hipotezi’ ortaya çıkarmasına sebep olmuştur (82-85). İlk olarak bu hipotez 1982 yılında Bartus et. al. (97) tarafından sunulmuştur, kolinerjik sistemin işlevinin bozulması hafıza ve kognitif fonksiyonlarda bir bozulma oluşturduğu buda sağlıklı yaşlı bireyler ile demans hastalarında fark edilmiştir. Bu sistem, kognitif fonksiyonları, hafıza, düşünme ve konuşma dilini kullanma gibi pek çok alanı etkilemektedir. Yıllardır kullanılan antikolinerjik ilaçların özellikle skopolamin ve atropin’in psikoz durumu yani ‘antikolinerjik sendrom’ ortaya çıkarması, normal bireylerde psikoz



durumu meydana getirirken şizofreni hastalarında ise varolan semptomları arttırmaktadır (87-89). Aynı zamanda, asetilkolin sentezini sağlayan kolin asetiltransferaz (ChAT) enziminin şizofreni hastalarında bozulmuş olduğu buda yüksek kolin seviyesinden anlaşılmaktadır (90-92). Son yıllarda kolinerjik sistemin şizofreni hastalığında ve kognitif fonksiyonlardaki rolünün anlaşılması ile yeni tedavi stratejileri geliştirilmeye başlanmıştır. Şizofrenide kolinerjik sistem üzerinden hedeflenen tedavide, nikotinik ve muskarinik spesifik reseptör agonistleri ve non-selektif AChE inhibitörleri üzerine odaklanılmaktadır.

### 2.2.2. Şizofrenide Nikotinik Reseptörlerin Rolü

Nikotinik asetilkolin reseptörleri merkezi sinir sisteminde (MSS) ve periferik sinir sisteminde yaygın olarak dağılım gösteren ligand kapılı iyon kanallarıdır. Nikotinik reseptörler  $\alpha 2$ - $\alpha 10$ ,  $\beta 2$ - $\beta 4$  alt ünitelerini içermektedir. Memeli beyinde en sık  $\alpha 4\beta 2$  ve  $\alpha 7$  alt tipi bilinmektedir. Üç  $\alpha$  alt ünitesi ( $\alpha 2, \alpha 3, \alpha 4$ ) ile  $\beta$  alt ünitesi ( $\beta 2$  veya  $\beta 4$ ) kombinasyonunda fonksiyonel, heteromerik reseptörlerini oluşturduğu gösterilmiştir. Diğer alt ünitesi ( $\alpha 7, \alpha 8, \alpha 9$ ) fonksiyonel, homomerik reseptörleri oluşturmaktadır (93,94). Alt-ünitelerin birleşimi reseptörlerin ligand spesifikliğini, ligand affinitesini, katyon geçirgenliğini ve kanal kinetiğini belirlemektedir. Örneğin;  $\alpha$ -homomerler ve  $\alpha$ -heteromerler yüksek  $Ca^{2+}$  geçirgenliğine sahiptir. nAChR'leri, dinlenim durumunda iyonlara geçirgen değildir. Agonist ile aktive edildiğinde, Na, K ve Ca kanallarını geçirmekle beraber, ACh ile aktive edilip açıldığında Na kanalı gibi çalışır ve depolarizasyona yol açar (81).

Nöronal nikotinik reseptörler; Tourette sendromu, otizm, ağrı, Parkinson, Alzheimer hastalığı ve şizofreni gibi hastalıklarla ilişkisi nedeniyle önem kazanmaya başlamıştır. Ayrıca nikotinik reseptörler; dopamin, GABA, glutamat ve norepinefrin gibi birçok fizyolojik işlevlerde kritik önemi bulunan nörotransmitter salınımında ve dikkat, öğrenme, hafıza güçlendirme, duysal algılama, lokomotor aktiviteyi kontrol etme, ağrı, vücut sıcaklığını düzenleme gibi fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Aynı zamanda dopamin salınımı modüle ettiğinden motivasyon ve ödüllendirme merkezi ile ilgili işlevlerde de rol oynarlar (81).

Yapılmış olan çalışmalarda, şizofreni hastalarının hipokampuslerinde normal bireylere göre nikotinik reseptör sayısında azalma olduğu ve bununda hastalığın önemli belirteçlerinden biri olan duysal-motor süzme fonksiyonunda bozukluğa yol açtığı gösterilmiştir (95). Nikotinik reseptörlerdeki problemin bir başka yansıması da şizofreni hastalarının, normal popülasyona göre çok fazla sigara içmeleri ile açıklanabilmektedir. Şizofreni hastaları

psikotik semptomları ve duysal-süzme fonksiyonlarındaki bozulmayı hafifletmek amacıyla kendi kendilerini tedavi etme (self medication) arayışına girmektedirler. Her iki durum nikotik reseptörlerin şizofreni hastalığındaki önemini desteklemektedir (95,96). Yapılan postmortem çalışmalarında, şizofreni hastalarında özellikle hipokampus, frontal korteks ve talamusta  $\alpha 7$  nACh reseptör sayısında azalma olduğu bulunmuştur (99,100). Genetik çalışmalarda, 15. Kromozomun q13-q14 lokuslarında  $\alpha 7$  alt-birimini kodlayan CHRNA-7 gen'nin yer aldığı ve bu bölgedeki polimorfizm P50 duysal-süzme fonksiyonunun baskılanmasında bozulmaya yol açtığı, bunun yanında dikkati sürdürmemeye ve kognitif bozukluklar da bu anormalliklere eşlik etmektedir (27-101-102). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, duysal-motor süzme fonksiyonundaki bozulmanın hipokampüsteki  $\alpha 7$  nAChR yoğunluğundaki azalmaya bağlı olduğu ve bu azalmanın süzme fonksiyonunda bozulmaya yol açtığı gösterilmiştir (103-105).

$\alpha 7$  homomerik nACh reseptörleri yüksek Ca geçirgenliğine, hızlı aktivasyon kapasitesine ve desensitizasyon kinetiğine sahip olup  $\alpha$ -bungarotoksin ve metillikakonitin tarafından bloke edilmekte, kolin ve ACh agonistleri ile aktive edilmektedir (108-110).  $\alpha 7$  nAChR agonistleri kan-beyin bariyerini geçerek etkiyi başlatmaktadırlar (108). Fakat  $\alpha 7$  nAChR'leri uzun süre agoniste maruz kaldığında hızlı desensitizasyon özelliğinden dolayı antagonist gibi davranmaya başlarlar (107). Presinaptik  $\alpha 7$  reseptörleri aktive olduğu zaman kalsiyum, transmitter salınımını kolaylaştırmakta, postsinaptik hücre depolarize olmakta ve ikincil habercilerin aracılığı ile pek çok etkiyi başlatmaktadır.

Birçok hayvan ve insan çalışmalarında selektif  $\alpha 7$  nAChR agonistlerinin kognitif bozukluklarda ve P50 duysal-süzme fonksiyonunda düzelme sağlaması (112), bunun yanında  $\alpha 7$  nAChR'lerinin direk ve indirek olarak dopamin modülasyonunda rol alarak beyin bölgelerinde dopamin aktivasyonunun azalış ve artışını düzenlemesi üzerine olan etkileri bu reseptörlerin önemini desteklemiştir (108).  $\alpha 7$  nAChR'lerine özgül agonistlerin olumlu etkiler ortaya çıkarması ve bu reseptörleri uyarak hipokampus internöronlardan GABA salıverilmesini arttırmaları şizofreni tedavisi için yeni bir hedef olmaktadır (111).

$\alpha 7$  nAChR'lerinin bilişsel fonksiyonlar üzerinde odak merkezi haline gelmesi ve MATRICS araştırma komitesinin yeni ilaçlarda şizofreninin pozitif ve negatif semptomlarının yanında kognitif fonksiyonların düzeltilmesinin şart ve gerekli koşul olduğunu bildirmesi bu reseptörlere olan ilgiyi arttırmıştır (138). Son yıllarda bu reseptörler şizofreni tedavisinin önemli bir hedefi haline gelmiştir.

### 2.2.3. Şizofrenide Muskarinik Reseptörlerin Rolü

Muskarinik asetilkolin reseptörleri başta şizofreni olmak üzere çeşitli hastalıkların tedavisinde son yıllarda hedef reseptörlerden birisidir. Bu reseptörler dikkat, hafıza, öğrenme, motivasyon ve ödüllendirme gibi birçok önemli role sahiptir. Şizofreni patofizyolojisi ile bu reseptör anormallikleri arasında önemli kanıtlar bulunmuştur (113).

Muskarinik reseptörler G-protein kenetli reseptör ailesindedir. Bu reseptörler  $M_1$ ,  $M_2$ ,  $M_3$ ,  $M_4$ ,  $M_5$  olmak üzere beş alt-birimden oluşmaktadır ve nAChR'lerine göre daha yavaş aktive edilirler ve etkileri daha uzun sürmektedir (113). Yapılan araştırmalarda  $M_1$  ve  $M_4$  mAChR alt-tiplerinin şizofreni tedavisinde önemli rollere sahip olduğu bulunmuştur.  $M_1$  ve  $M_4$  mAChR alt-tipleri; selebral korteks, striatum ve hipokampüste yoğun olarak bulunmaktadır. Ayrıca  $M_4$  reseptörleri ortabeyinde de bulunarak dopaminerjik mekanizmayı düzenlemektedir (114). Genetik çalışmalar ile kontrol grubuna kıyasla şizofreni hastalarında prefrontal kortekste  $M_1$  (115,116) ve  $M_4$  (116), hipokampüste ise  $M_4$  mAChR sayısında önemli bir azalma olduğu  $M_1$  de ise kontrole kıyasla bir azalma bulunmuştur (117).

Muskarinik AChR'lerinin şizofrenideki rolünü ortaya çıkaran önemli bulgulardan birisi de antimuskarinik ilaçların 'antimuskarinik sendrom' adı verilen bir sendrom ortaya çıkarmasıdır (118). Antimuskarinik ajanların (atropin, skopolamin, ditran v.b.) bir çoğu özellikle yüksek dozlara çıkıldığında psikoz benzeri bir tablo oluşturarak halüsinasyon görülmesine, kognitif fonksiyonların ve duysal-motor süzme fonksiyonunun bozulmasına yol açmaktadır (119-121). Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda, Alzheimer hastalarına  $M_1/M_4$  mAChR agonisti olan ksanomelin verilmesinin hem psikotik semptomları azalttığı hem de kognitif fonksiyonları düzelttiği görülmüştür (122).

Muskarinik reseptör antagonistlerinden skopolamin, kognitif bozukluklara ve duysal-motor süzme fonksiyonunda bozulmaya neden olmasından dolayı şizofreni ve Alzheimer gibi hastalıklarda farmakolojik hayvan modeli oluşturmada kullanılmaktadır (125).

### 2.2.4. Şizofreni ve Dopaminerjik Sistem İlişkisi

Dopamin hipotezi bugüne kadar şizofreninin etyolojisinde en çok araştırılan hipotezdir. Dopamin salınımını arttıran ilaçların psikotik semptomlar ortaya çıkarması ve dopamin reseptör antagonisti olan antipsikotik ilaçların tedavide etkili olması hipotezi destekleyen temel bulgulardandır. Dopamin hipotezi temel olarak şizofreni hastalığının dopaminerjik

hiperaktiviteye bağlı olduğunu ve hastalıkta görülen temel semptomların bu hiperaktiviteden (zellikle VTA'da yer alan dopaminerjik nöronlardan) kaynaklandığını savunur (132).

Birçok hayvan modeli çalışmalarında; dopaminerjik aktivitesi bulunan amfetamin, apomorfin, kokain gibi ilaçların psikoz ortaya çıkarması bu hipotezi desteklemektedir. şizofreni patogenizinde; pozitif belirtilerden subkortikal alanda dopamin transmisyonu'nun artışı, negatif semptomlardan ve kognitif fonksiyonlardan kortikal bölgedeki dopaminerjik yetersizlik olduğu bulunmuştur (139). Sıçanlara amfetamin verildiğinde ortaya çıkan psikoz modeli şizofreniye benzerdir (135). Amfetamin ayrıca deney hayvanlarında şizofreniyi modellemede kullanılan UAI'nu bozmaktadır (133).

şizofreni etyopatogenezinde dopaminerjik ve kolinerjik sistem arasındaki etkileşimin önemi yapılan bazı çalışmalarla ortaya konması ve dopamin agonisti apomorfin ile bozulmuş UAI değerleri üzerinde M<sub>1</sub>/M<sub>4</sub> kolinerjik reseptör agonisti ksanomelinin etkili olması bu hipotezi desteklemektedir (121).

#### **2.2.5. şizofreni ve Glutamaterjik Sistem İlişkisi**

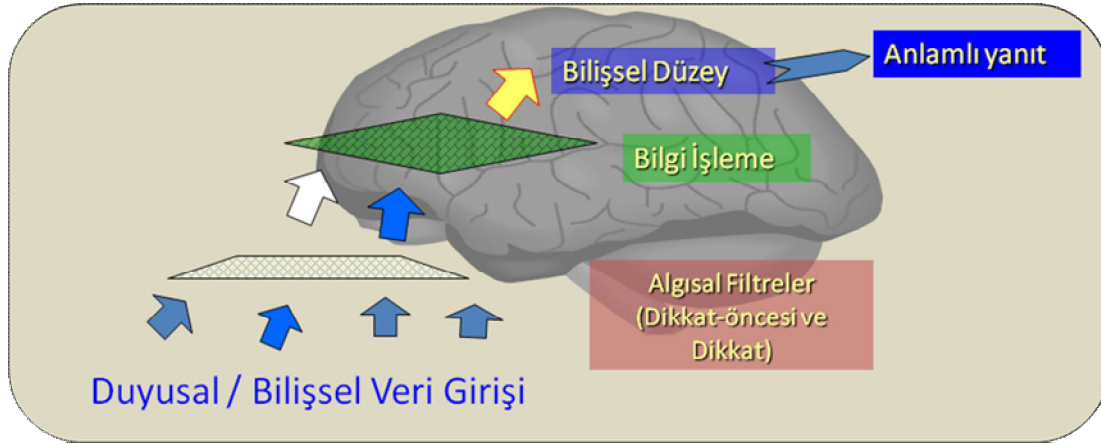
Glutamaterjik sistem; özellikle önemi yeni yeni anlaşılmaya başlayan şizofreni etyopatogenzinde rol oynayan önemli sistemlerden biridir. NMDA reseptör antagonistleri'nin insanlarda şizofreni benzeri bir psikoz hali yarattığı 1950'lerde fenisiklidin (PCP) verilen denekler üzerinde gözlemlenmiş olmasına rağmen, Lofge ve arkadaşlarının NMDA reseptör blokajının PCP'nin bozucu etkilerinin altında yatan neden olduğunu gösteren güçlü kanıtlar sunmasından sonra düşünülmüştür (140). Bugünkü literatür şizofreni ve glutamaterjik sistem ilişkisinde NMDA reseptörlerinin hipofonksiyonuna odaklanmıştır. NMDA reseptör antagonistlerinin psikotik semptomlarda ve kognitif fonksiyonlarda bozulma ortaya çıkarması bu bulguları desteklemiştir.

Fensiklidin, MK-801, ketamin gibi non-kompetatif NMDA reseptör antagonistleri kullanılarak UAI'nun bozulabildiği gösterilmiştir (141,142). NMDA reseptörlerinin şizofrenide etkili olmasından dolayı yeni ilaç geliştirmede NMDA reseptörleri önemli yer tutmaktadır.

### 2.3. Ön Uyararı Aracılı İnhibisyon Fenomeni

Şizofreni hastalarında görülen önemli bir özellik; “duysal-motor süzme fonksiyonunda bozulma” durumudur (69-71). Ön uyararı aracılı inhbisyon, irkilme refleksi oluşturacak kadar kuvvetli bir sesli, görsel ya da dokunsal uyararı öncesinde verilen daha düşük şiddette ve kısa sürede bir ön uyararın (prepulse) irkilme refleksinde azalmaya neden olmasdır (72,6,7). İrkilme refleksinin zayıf bir ön uyararı aracılığı ile inhbisyonu şizofrenik hayvan modeli çalışmalarında günümüzde kullanılan önemli ve yaygın deneysel metotlardan birisidir (74,75). Bu test, dışarıdan gelen uyararların işlenerek cevaba dönüştürülmesi sürecinde fizyolojik olarak gerçekleşen duysal-motor süzme fonksiyonunu yansıtmaktadır (73). Bu yöntemin esası; irkilme refleksini uyararı sesli bir uyarı (pulse) verilmeden önce deney hayvanına zayıf bir uyarı verilmesine (prepulse) ve daha sonra asıl uyarıya deney hayvanının yeterli bir irkilme refleksi ile karşılık verip veremediğinin ölçülmesine dayanmaktadır (72). Normal deneklerde daha zayıf bir uyarı ile öncelendiğinde asıl uyarıya verilen irkilme cevabı inhbite olmakta fakat şizofreni hastalarında daha zayıf bir ön uyarıyı izleyerek verilen asıl uyarıya karşı oluşan irkilme cevabının şiddetinin zayıflamadığı, değışmediğı ya da tam tersine arttığı tespit edilmektedir (10,76). ÖUAİ'nun bozulması, dışarıdan gelen uyararların işlenerek cevaba dönüştürülmesi ile ilgili filtre edici zihinsel işlevlerdeki sorunu yansıtmaktadır. Şizofrenide gözlenen bilişsel bozuklukların ortaya çıkmasındaki faktörlerden biri de süzme fonksiyonunun sağlıklı işlememesi sonucu ortaya çıkan aşırı duysal yükleme olduğu düşünülmektedir (77) (Şekil-6). ÖUAİ testi, başta şizofreni olmak üzere bipolar bozukluk, huntington hastalığı gibi diğeri nöropsikiyatrik hastalıkların değeriendirilmesinde de kullanılabilir (78,79).

Şizofreni hayvan modeli çalışmalarında, ÖUAİ'nun dopaminerjik agonist, glutamaterjik ya da muskarinik antagonistlerle bozulması günümüzde kullanılan en önemli yöntemlerdendir (76,80). Bu testin hem deney hayvanlarında hem de insanlarda ölçülebilir bir parametre olması önemini arttırmaktadır (63).



**Şekil-6:** Duyusal- motor süzme fonksiyonunun şekilsel gösterimi

Şizofrenide ÖUAİ modülasyonunda birçok nörotransmitter sistemi rol almaktadır. Kolinerjik sistemin, şizofreninin pozitif ve negatif semptomlarının yanında bilişsel fonksiyonlarda da kritik bir durumda bulunması bu alanda yoğun çalışma yapılmasına neden olmuştur. Bu çalışmanın amacı kolinerjik bir ajan olan CDP-kolin'in skopolamin ve amfetamin ile oluşturulan şizofreni hayvan modelindeki etkisi ve bu etkiye aracılık eden mekanizmaların araştırılması amaçlanmıştır.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Deneş Hayvanları**

Çalışmada deneş hayvanı olarak yetişkin (2-3 aylık), 250-350 g ağırlığında erkek Sprague-Dawley türü sıçanlar kullanıldı. Deneş hayvanları Uludağ Üniversitesi Deneş Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Çalışmaya başlanmadan önce Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneşleri Yerel Etik Kurulu onayı alındı (Tarihi: 13.09.2011; Karar No: 2011-10/05).

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Deneşsel Psikofarmakoloji Laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışmaya başlanmadan en az bir hafta önce hayvanlar deneş hayvanları yetiştirme merkezinden alınarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda bulunan 12 saat aydınlık-12 saat karanlık periyodun sağlandığı (ışıklı zaman dilimi: 07:00-19:00), sıcaklığın  $22\pm 2$  °C, bağıl nemin ise  $60\pm 5$ 'te sabit tutulduğu dinlendirme ve hayvan bakım odasında su ve yem alımı serbest bırakılarak barındırıldılar. Sıçanların sosyal etkileşimlerinin bozulmasının bu çalışmalar için önemli olduğu tesbit edildiğinden, deneş hayvanları merkezinden alındığı şekilde üçerli gruplar halinde aynı kafeslerde tutulmaları sağlandı.

#### **3.2. Deneşlerde Kullanılan İlaçlar ve Uygulanış Yolları**

Çalışmada Skopolamin, Mekamilamin, Metillicakonitin, CDP-kolin (sitikolin), Amfetamin (Sigma, St.Louis, MO, USA) kullanıldı. Deneşlerde kullanılan tüm ilaçlar tuzlu su (% 0.9 NaCl) içinde hazırlandı. İlaçlar intraperitonel (i.p) veya subkutan (s.c) olarak vücut ağırlığına göre 1 ml/kg olacak şekilde, introserebroventriküler (i.s.v) enjeksiyonlar ise kanül yardımıyla hesaplanan dozlarda 10 µl hacminde olacak şekilde hazırlandı.

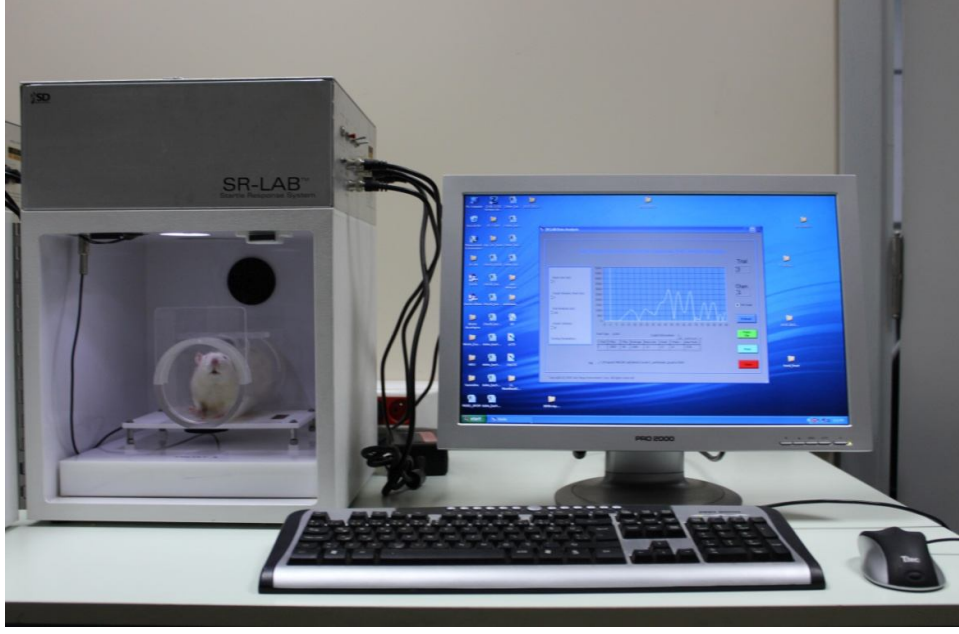
### 3.3. İntraserebroventriküler Kanülasyon İşlemi

İntraserebroventriküler kanülasyon işlemi sıçanlara eter anestezisi altında yapıldı. Cerrahi işleme başlanmadan önce sıçanların iki kulak arasından nazala kadar uzanan kafa derisi tıraş edildi, ardından işlem yapılacak bölgede insizyon yapıldı. Cilt ve cilt altı dokular geçilerek kafatasına ulaşıldı, buradaki fasyalar uzaklaştırılıp kanama kontrol altına alınarak, bregma açık bir şekilde görünür hale getirildi. Bregma giriş koordinatları Paxinos ve Watson (2005) beyin atlasından yararlanılarak belirlendi (Bregmaya göre A-1.0 mm; L-1.5 mm; V-4.5 mm) (134). Kafatası bölgesi steril bir bezle temizlendikten sonra; orta hattın 1.5 mm laterali ile bregmanın 1 mm arkasındaki giriş koordinatı işaretlenerek 0.8 mm çaplı matkap ucu ile zarar vermeden bir delik açıldı. Bu delikten 22G çelik iğneden kesilerek hazırlanmış el yapımı kanül, alt ucu kafatası yüzeyinden 4.5 mm kadar derinliğe inecek şekilde dik olarak yerleştirildi. Takılan kanülün sabitleştirilmesi için açılan deliğin simetrisinin alt tarafına bir vida takıldı. Kafatasının üst yüzeyi dişi akriliği ile kapatıldı. Kanülün deney gününe kadar tıkanmaması için kanüle tıpa takıldı. Cerrahi işlem bitiminde sıçanlar tekli olarak kafeslere yerleştirilerek deney gününe kadar yem ve su alımı serbest olacak şekilde bakım odalarında iyileşmeleri için bırakıldı. İntraserebroventriküler kanül takılmasını takip eden üç gün sonra; sıçanlar deneye alındı.

### 3.4. Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon Testi

Ön uyarıcı aracılı inhibisyon (ÖUAI) testi ölçümleri irkilme refleksi ölçüm cihazı aracılığı (SR-LAB, Startle Response System, San Diego Instruments) ile yapıldı (Şekil-7). Bu cihaz; dört adet kabin, bu kabinlerin bağlandığı bilgisayar ve yazılım programından oluşmaktadır. Kabinlerin içerisinde irkilme yanıtını oluşturmak üzere geniş ses aralığına sahip bir hoparlör vardır. Ayrıca hayvanların rahat hareket edebildiği ve irkilme yanıtını ölçmeye yarayan ses yalıtımlı kafesin içinde piezoelektrik sensörün üzerine yerleştirilmiş pleksiglas ünite (r = 8.8 cm, L= 25 cm) bulunmaktadır.





**Şekil-7:** İrkilme Refleksi Ölçüm Cihazı

Uyaran verilmesi ve irkilme refleksi ölçüm basamakları tamamen bilgisayar yazılımı tarafından kontrol edilmektedir. İrkilme refleksi cevapları sensörden bilgisayara iletilmekte ve ölçüm yazılım sayesinde hesaplanmaktadır. ÖUAİ testi ölçümlerine başlanmadan önce kabinlerin her birine ses ve titreşim kalibrasyonları yapıldı. Handling aşamasından sonra; testten bir gün önce ÖUAİ testi cihazına alışmaları için sıçanlar on beş dakikalık protokol ile cihazda tutularak sıçanların deney cihazına alışmaları sağlandı. Deney günü ÖUAİ testinin gerçekleştirilmesi için laboratuvara getirilen sıçanlara yaklaşık 35 dakika süren protokol ile bazal ölçüm testi uygulandı. Uyaran verilmesi ve irkilme refleksi ölçüm basamakları bir bilgisayar yazılımı tarafından kontrol edildi. Sıçanlar cihaza alınarak 5 dakika alışmaları için bekletildi. Bu sırada kafesler içinde 70 dB'lik bir bazal gürültü (arka alan sesi) uygulandı. Daha sonra 20 ms süreli ve 120 dB şiddetinde ani bir ses uyarısı verildi. Bu uyarı ortalama 15 sn. aralıklarla toplam beş kez tekrarlandı. Bu uygulama ile sıçanların ani sesli uyarana alışması sağlandıktan sonra:

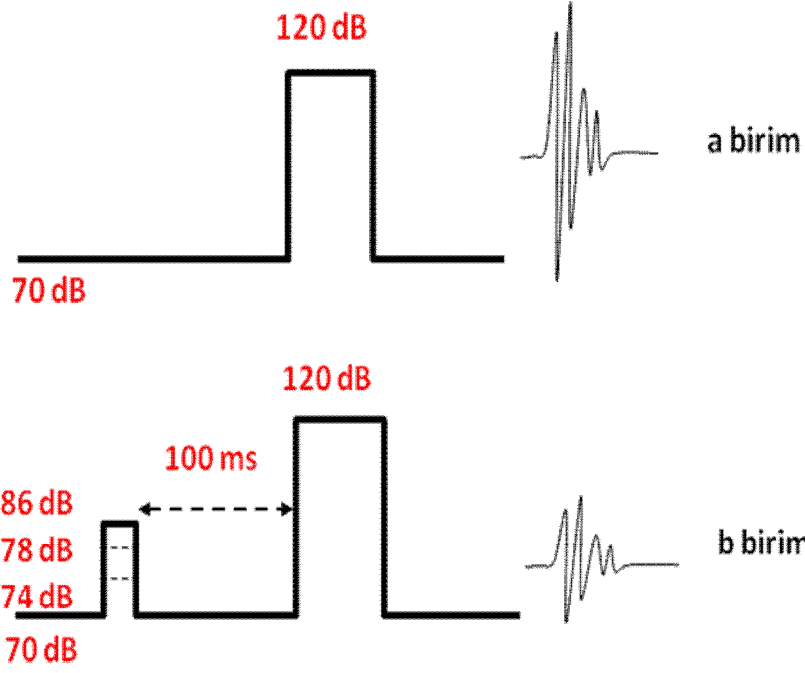
**I.** 40 ms süreli 120 dB şiddetinde sesli uyarı

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

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

**IV.** 20 ms süreli 86 dB şiddetinde ön uyarı takiben 100 ms sonra 40 ms süren 120 dB şiddetinde uyarı

Bu uyarılar arasında da gelişigüzel ve ortalaması 15 sn olan zaman aralıkları olacak şekilde ayarlandı (Şekil-2). Denemelerin sonunda irkilme şiddetindeki yüzde azalma (% PPI) aşağıdaki formülle hesaplandı:

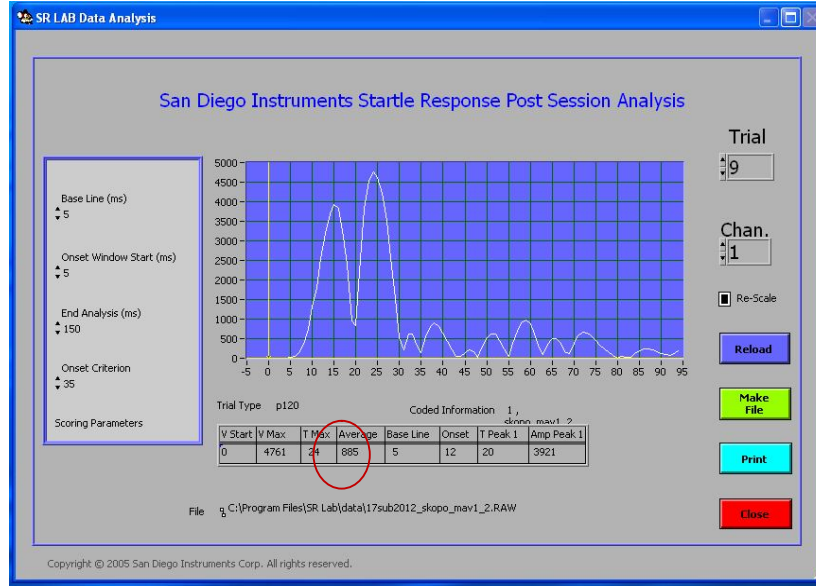


Ön Uyaranlı Denemelerdeki Ürkme Şiddetinin Ortalaması

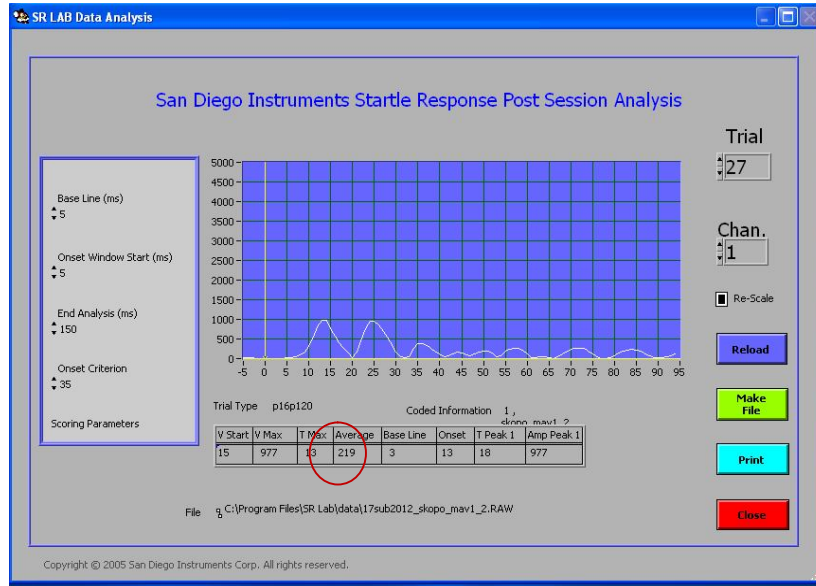
$$\% \text{ PPI} = 100 - \left( \frac{\text{Ön Uyaransız Denemelerdeki Ürkme Şiddetinin Ortalaması}}{\text{Ön Uyaranlı Denemelerdeki Ürkme Şiddetinin Ortalaması}} \right) \times 100$$

Her bir sıçan için ölçülen ÖUAİ değerleri Microsoft Excel programında yazılmış bir makro programı ile otomatik olarak hesaplandı.

A.



B.



Şekil-8: İrkilme şiddeti ölçümünün bilgisayar görüntüsü. A.120 dB'lik uyarana verilen irkilme yanıtı B. 86 dB ön uyarana var iken verilen irkilme yanıtı

### 3.5. Deneý Çalıřma Planı

Deneýlere handling ile başlandı; sıçanlar deneyden 5 gün önce deneyin yapılacağı psikofarmakoloji laboratuvarına getirilerek laboratuvar ortamına ve deneyi yapacak olan kişiye alışması sağlandı. Ardından, deneyden bir gün önce 15 dakika süren alıştırma periyodu uygulandı. Asıl test günü bazal ölçüm testi yapıldı. Bazal lm testi sonunda, UAİ değerleri hesaplanan deney hayvanlarından istatistiksel olarak anlamlı olmayan homojen gruplar oluşturuldu ve çalışmalara geçildi.

Çalışmanın ilk aşamasında CDP-kolin'in değişik dozlarının normal hayvanlar üzerine olan etkisini test etmek için, önceden homojen olarak gruplandırılan sıçanlara CDP-kolin 75-500 mg/kg doz aralığında intraperitonel olarak test cihazına yerleştirmeden 10 dakika önce enjekte edildi. Aynı Şekilde oluşturulan gruplardan birisine 10 dakika öncesinde tuzlu su enjekte edilerek kontrol grubu oluşturuldu. Sre bitiminde sıçanlar cihaza yerleştirildi ve UAİ lm gerçekleştirildi.

Çalışmanın ikinci aşamasında, kolinerjik sistemin UAİ değerlerine olan etkilerini test etmek için, muskarinik asetilkolin reseptör antagonisti olan skopolamin Şizofreni modeli oluşturmak için kullanıldı. Daha sonra bu model üzerinde CDP-kolin'in etkisi test edildi. Bu test için skopolamin, önceden UAİ değerlerine göre homojen olarak ayrılmış hayvanlara 30 dakika önce 0.4 mg/kg dozunda subkutan yol ile enjekte edildi ve 30 dakika sonunda hayvanlar test cihazına yerleştirildi.

Çalışmanın nc aşamasında, UAİ değerleri üzerinde skopolamin'in yapmış olduğu bozulma üzerinde CDP-kolin'in etkisi araştırıldı. Skopolamin testen 30 dakika önce, CDP-kolin testen 5 dakika önce uygulanarak hayvanlar UAİ testi cihazına yerleştirildi. Skopolamin 0.4 mg/kg dozunda subkutan olarak, CDP-kolin 50-500 mg/kg olmak üzere dört farklı dozu periton içine enjekte edildi. Bu alışma ile; CDP-kolinin farklı dozlarının kolinerjik sistem üzerinden oluşturulan model üzerindeki etkisi araştırıldı.

Çalışmanın dördüncü kısmında; skopolamin ile oluşturulmuş Şizofreni hayvan modelinde kolinerjik antagonistler kullanarak CDP-kolin'in düzeltici etkisine aracılık eden mekanizmalar araştırıldı. Bu amaç için; selektif olmayan nikotinik reseptör antagonisti mekamilamin (1-3 mg/kg) ve selektif  $\alpha 7$  nikotinik reseptör antagonisti metillikakonitin (2-5 mg/kg i.p.- 10  $\mu$ l i.s.v) kullanıldı. Çalışmada kullanılan antagonist dozları daha önce yapılan çalışmalara dayanılarak seçildi. İlk olarak, skopolamin 0.4 mg/kg cilt altına testen 30 dakika önce, mekamilamin (1-3 mg/kg) cilt altına testen 15 dakika önce, CDP-kolin'in 250 mg/kg

dozu periton içine testen 5 dakika önce enjekte edilerek, hayvanlar ÖUAİ testi cihazına yerleştirildi. Bu çalışmada, skopolamin ile oluşturulmuş şizofreni modelinde CDP-kolin'in düzeltici etkisi üzerine mekamilamin'in etkisi araştırıldı.

Diğer aşamada; skopolamin 0.4 mg/kg dozunda cilt altına testen 30 dakika önce, metillikakonitin (2-5 mg/kg) cilt altına testen 15 dakika önce, CDP-kolin 250 mg/kg dozunda periton içine testen 5 dakika önce enjekte edilerek, hayvanlar ÖUAİ testi cihazına yerleştirildi. Bu çalışma ile skopolamin ile oluşturulmuş şizofreni modelinde CDP-kolin'in düzeltici etkisi üzerine  $\alpha 7$  antagonisti olan metillikakonitin'in etkisi incelendi.

Üçüncü aşamada; intraserebroventriküler (i.s.v) olarak verilen metillikakonitin'in etkisine bakıldı. Skopolamin 0.4 mg/kg dozunda cilt altına testen 30 dakika önce, metillikakonitin (10  $\mu$ l) cilt altına testen 15 dakika önce, CDP-kolin 250 mg/kg dozunda periton içine testen 5 dakika önce enjekte edildi ve hayvanlar ÖUAİ testi cihazına yerleştirildi. Bu çalışma ile; skopolamin ile oluşturulmuş şizofreni modelinde CDP-kolin'in düzeltici etkisi üzerine santral olarak verilen metillikakonitin'in etkisi araştırıldı.

Çalışmanın beşinci kısmında; dopaminerjik sistem üzerinden oluşturulan şizofreni modelinde CDP-kolin'in etkisi ve nikotinik reseptörlerin bu etkideki rolü araştırıldı. İlk önce dopaminerjik agonist olan amfetamin'in şizofreni modeli oluşturup-oluşturmadığı test edildi. Amfetamin 4 mg/kg dozunda cilt altına testen 10 dakika önce enjekte edildi.

Amfetamin ile şizofreni modeli oluşturduktan sonra, CDP-kolin'in etkin olan 250 mg/kg dozu bu model üzerinde test edildi. Bunun için; amfetamin'in 4 mg/kg dozu cilt altına testen 10 dakika önce, CDP-kolin'in 250 mg/kg dozu periton içine testen 5 dakika önce enjekte edildi.

Daha sonraki aşamada; CDP-kolin'in dopaminerjik model üzerindeki etkisini araştırmak için nonspesifik nikotinik reseptör antagonisti olan mekamilamin kullanıldı. ÖUAİ değerlerine göre homojen olarak ayırdığımız gruplardan biri kontrol grubu seçildi. Bu amaç için; mekamilamin'in etkin olan 3 mg/kg dozu cilt altına testten 15 dakika önce, amfetamin 4 mg/kg cilt altına testten 10 dakika önce, CDP-kolin 250 mg/kg dozunda periton içine testten 5 dakika önce enjekte edilerek hayvanlar ÖUAİ testi cihazına yerleştirildi.

### **3.6. İstatistiksel Analiz**

Çalışmada istatistiksel analizler için SigmaPlot®(versiyon 11.0) programı kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmeler tek veya iki yönlü ANOVA kullanılarak yapıldı. Post-hoc analizi için Tukey testi kullanıldı. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değerinin 0.05'ten küçük olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ( \*\*\*p<0.001, \*\*p<0.01, \*p<0.05).

## 4. BULGULAR

### 4.1. ÖUAİ Değerlerine Göre Homojen Olarak Gruplandırılmış Sıçanların CDP-

#### Kolin'in Değişik Dozlarına Verdikleri Yanıtlar

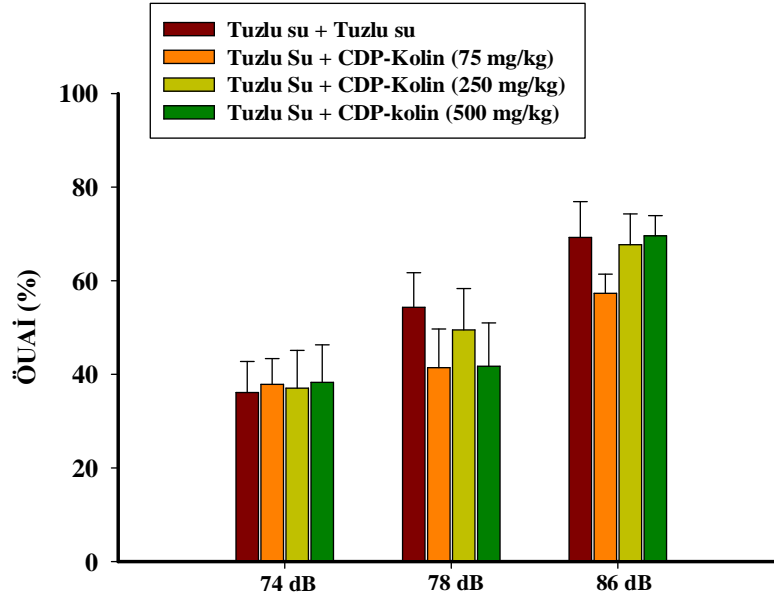
Çalışma başlangıcında, CDP-kolin'in üç değişik dozunun naiv sıçanlarda ÖUAİ değerleri üzerindeki doz-yanıt etkisi incelendi. Toplam 40 adet sıçan irkilme refleksi ölçüm cihazı ile bazal teste tabi tutularak, her bir sıçanın ÖUAİ değerleri hesaplandı. ÖUAİ hesaplanmasından sonra, sıçanlar irkilme refleksinin bazal +8 dB şiddetinde ön uyarın aracılı inhibisyon değerlerine göre istatistiksel olarak farklılık göstermeyen üç eşit homojen gruba ayrıldı.

Kontrol grubu ve CDP-kolin'in (75-500 mg/kg) normal sıçanlarda ÖUAİ değerleri üzerindeki etkileri karşılaştırıldı. Grafik A'da, normal sıçanlara CDP-kolin'in farklı dozlarının (75-500 mg/kg) verilmesi gruplar arasındaki ilişki bakımından ÖUAİ değerleri üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir yanıt oluşturmadı.

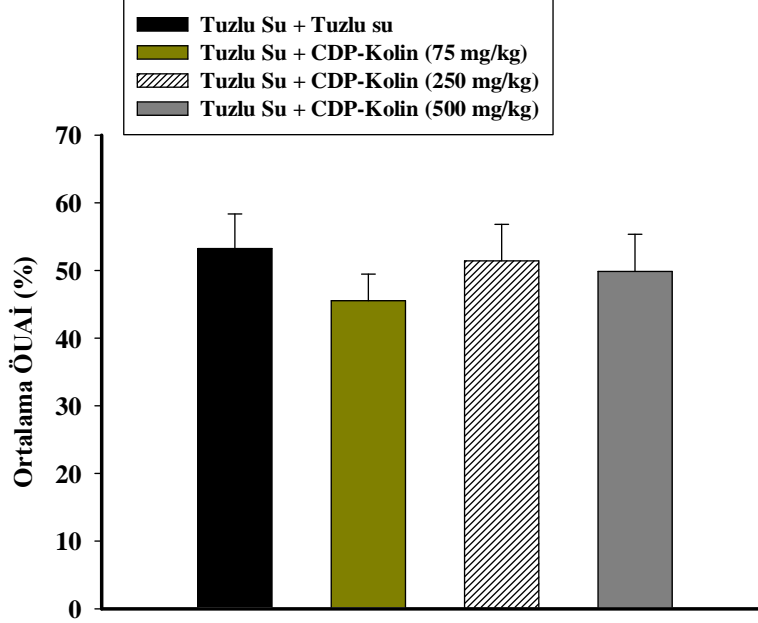
Grafik B'de ortalama ÖUAİ değerlerine bakıldığında CDP-kolin'in üç farklı dozu, tuzlu su grubuna kıyasla ÖUAİ değerleri üzerinde anlamlı bir yanıt oluşturmadı. Bu sonuçlara göre; CDP-kolin'in üç farklı dozu normal sıçanlarda ÖUAİ üzerinde anlamlı bir etki yapmadı.



A)



B)

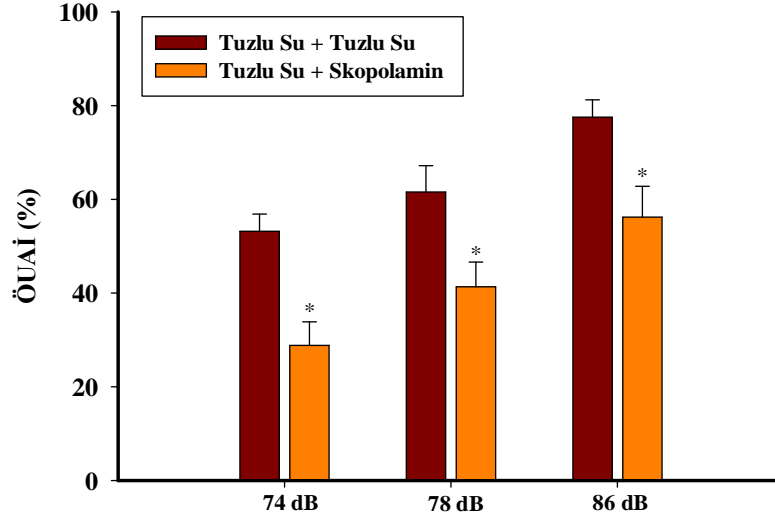


Şekil-9: CDP-Kolin'in üç farklı dozunun (75-500 mg/kg) normal sıçanlarda ön uyaran aracılı inhibisyon değerleri üzerine etkisi.

A. CDP-kolinin üç desibelde' de (+74, +78, +86) ÖUAI üzerine etkisi. B. CDP-kolinin üç farklı dozunun ortalama ÖUAI değerleri üzerine etkisi.

#### 4.2. ÖUAI Değerlerine Göre Homojen Olarak Gruplandırılmış Sıçanların Muskarinik Antagonist Olan Skopolamine Verdikleri Yanıtlar

Skopolaminin, ÖUAI değerlerine göre homojen olarak gruplandırılmış hayvanlarda etkisini araştırmak için 0.4 mg/kg dozu uygulandı. Skopolamin (0.4 mg/kg) üç desibelde de (+74,+78 ve +86) ÖUAI değerlerinde tuzlu su grubuna kıyasla anlamlı bir azalma yaptı ( $p<0.05$ ).



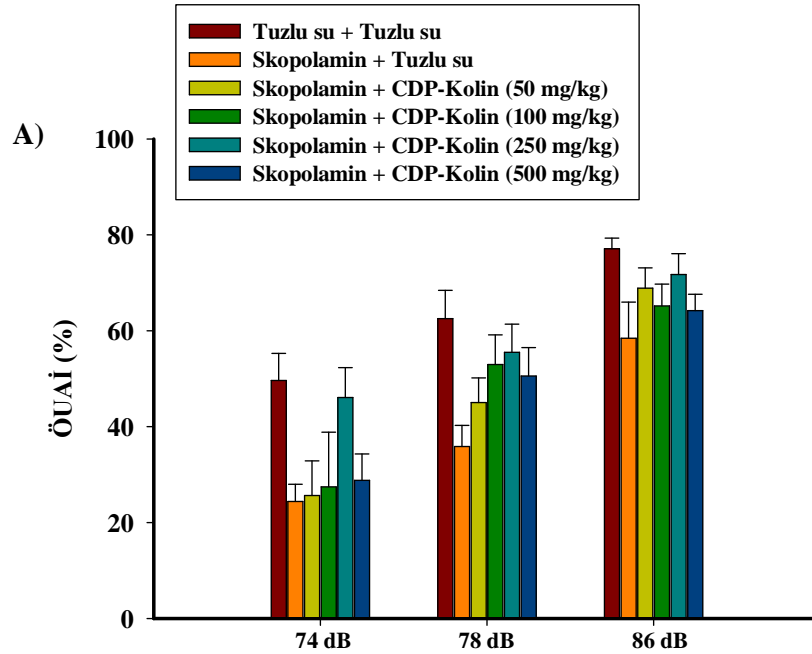
**Şekil-10: Muskarinik antagonist olan skopolamin'in (0.4 mg/kg) ön uyarıcı aracılı inhibisyon değerleri üzerine etkisi.**

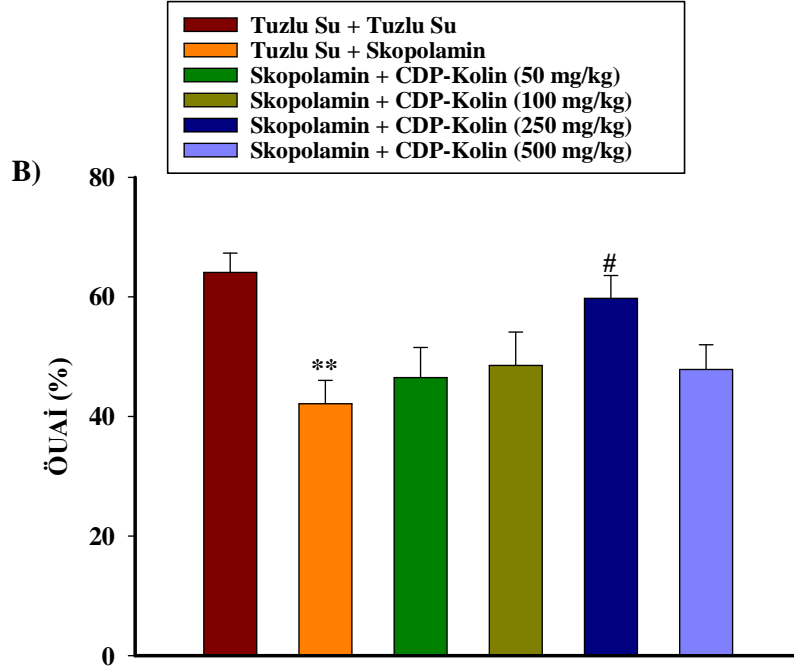
Skopolamin üç desibelde de (+74, +78, +86) ÖUAI değerleri üzerine etkisi.  $*p<0.001$  tuzlu su grubuna göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

### 4.3. Muskarinik Antagonist Olan Skopolamin ile Bozulmuş ÖUAI Değerleri Üzerine CDP-Kolin'in Farklı Dozlarının Etkisi

Skopolamin ile şizofreni modeli oluşturduktan sonra bu model üzerinde CDP-kolin'in dört farklı dozunun (50-500 mg/kg) etkisine baktık. CDP-kolin'in dört farklı dozu (50-500 mg/kg) verildiğinde skopolaminin ÖUAI değerlerinde yaptığı bozulmayı yalnızca CDP-kolinin 250 mg/kg dozu istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0.001$ ) bir şekilde geri çevirdi, kontrol grubu ve CDP-kolin'in 250 mg/kg dozu arasında bir istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı (Şekil-A).

CDP-kolin'in üç farklı dozu (50-100 ve 500 mg/kg) skopolamin'in ÖUAI'da yapmış olduğu bozulmayı anlamlı olarak geri çevirmedi (Şekil-B) sadece CDP-kolin'in 250 mg/kg dozu ÖUAI'daki bozulmayı anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak düzeltti.





**Şekil-11: Muskarinik antagonist olan skopolamin (0.4 mg/kg) ile bozulmuş ÖUAI değerleri üzerine CDP-kolin'in farklı dozlarının (50-500 mg/kg) etkisi.**

A. CDP-kolinin dört farklı dozunun üç desibelde de (+74,+78,+86) bozulmuş ÖUAI değerleri üzerine etkisi. B. CDP-kolinin dört farklı dozunun (50-500 mg/kg) bozulmuş ortalama ÖUAI değerleri üzerine etkisi. \*\* $p < 0.001$  Tuzlu Su+ Tuzlu su ve Skopolamin + Tuzlu Su arasındaki, # $p < 0.05$  Skopolamin + Tuzlu Su ve Skopolamin + CDP-Kolin (250 mg/kg) arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

#### **4.4. Kolinerjik Reseptör Antagonistleri ile Yapılan Ön Tedavinin CDP-Kolin'in Düzeltici Etkisine Rolü**

##### **4.4.1. CDP-Kolin'in Etkisinde Nikotinik Asetilkolin Reseptörlerinin Rolü:**

###### **Mekamilamin**

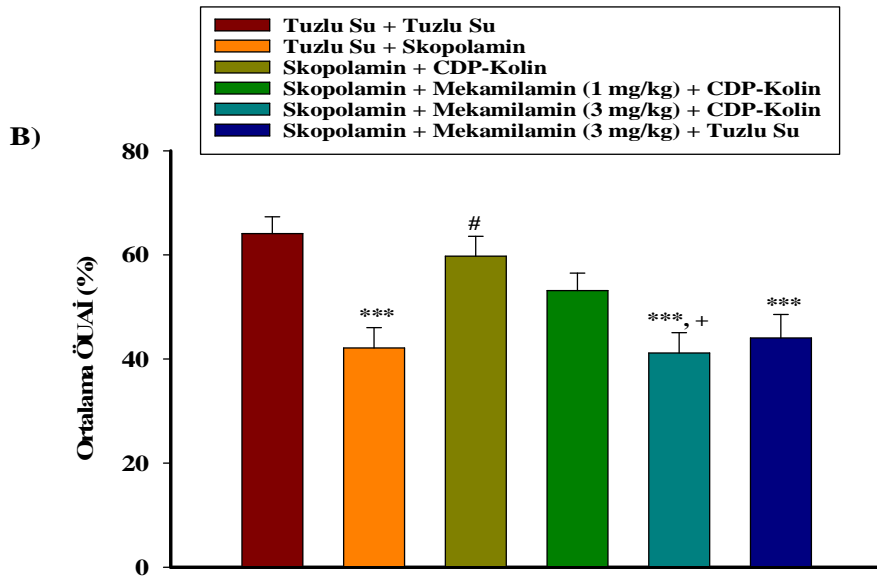
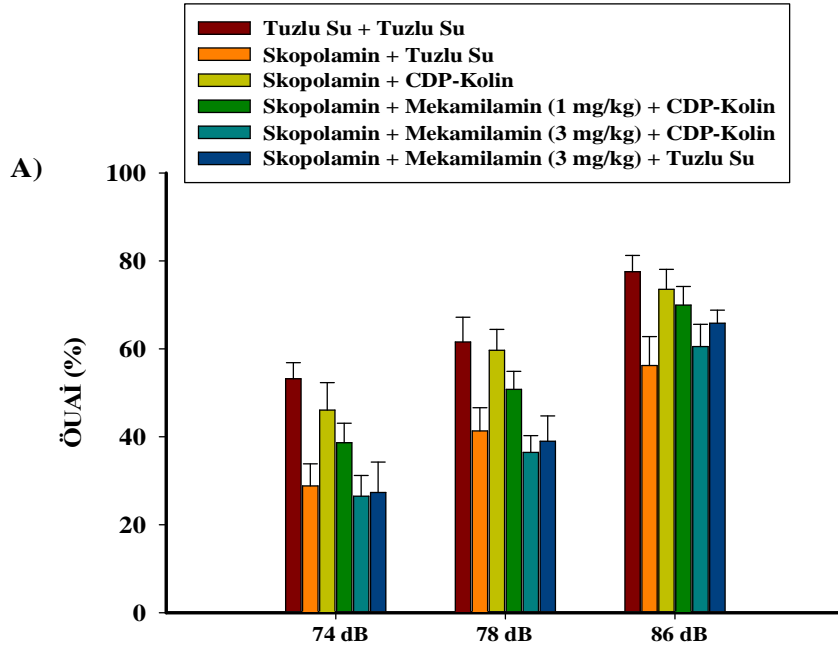
Sıçanlar ÖUAİ değerlerine göre homojen olarak gruplandırıldıktan sonraskopolamin (0.4 mg/kg) ardından mekamilamin (1 veya 3 mg/kg) ve en son olarak CDP-kolin (250 mg/kg) enjekte edilerek iki farklı dozun etkisi araştırıldı.

Ön tedavi ile verilen mekamilamin'in 3 mg/kg dozu skopolamin ile oluşturulan şizofreni modeli üzerinde CDP-kolin'in 250 mg/kg dozunun düzeltici etkisini bloke etmede istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0.001$ ) bulundu (Şekil-A). Mekamilamin'in 1 mg/kg dozuna bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Ortalama ÖUAİ değerlerine bakıldığında, mekamilamin'in 1 mg/kg dozunda ön tedavisi CDP-kolin'in etkisini bloke etmede istatistiksel olarak bir anlamlı bulunmadı (Şekil-B). Fakat ön tedavi ile verilen mekamilaminin 3 mg/kg dozu istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak CDP-kolin'in düzeltici etkisini bloke etti.

Mekamilamin'in etkisini test etmek amacıyla bir gruba sadece skopolamin ve mekamilamin'in etkin olan dozu 3 mg/kg, CDP-kolin yerine tuzlu su enjekte edildi. Test edilen kontrol grubu, tuzlu su ile kıyaslandığında istatistiksel bir anlamlı ( $p < 0.001$ ) bir yanıt oluşturdu, CDP-kolin 250 mg/kg ile kıyaslandığında da istatistiksel bir anlamlılık ( $p < 0.05$ ) bulundu. Mekamilamin 1 mg/kg ön tedavisi ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik bulunmadı.

Skopolamin ile bozulmuş ÖUAİ değerleri üzerine CDP-kolin'in düzeltici etkisi ön tedavi ile verilen mekamilamin'in 3 mg/kg dozu tarafından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde bloke edildi.



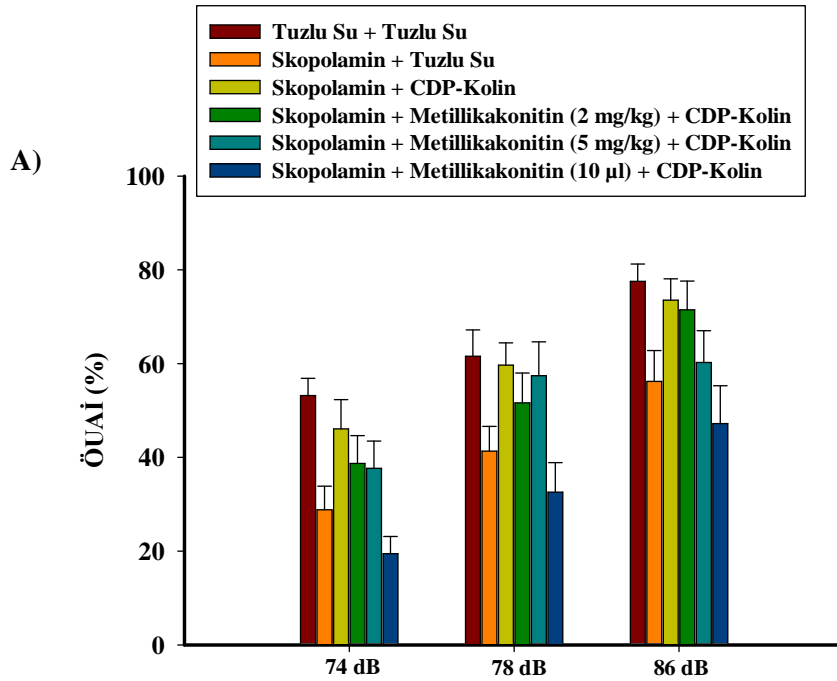
**Şekil-12: Muskarinik antagonist olan skopolamin ile oluşturulmuş şizofreni modelinde, CDP-kolin'in düzeltici etkisi üzerine ön tedavi ile verilen non-spesifik kolinerjik antagonist olan mekamilamin'in iki farklı dozunun etkisi**

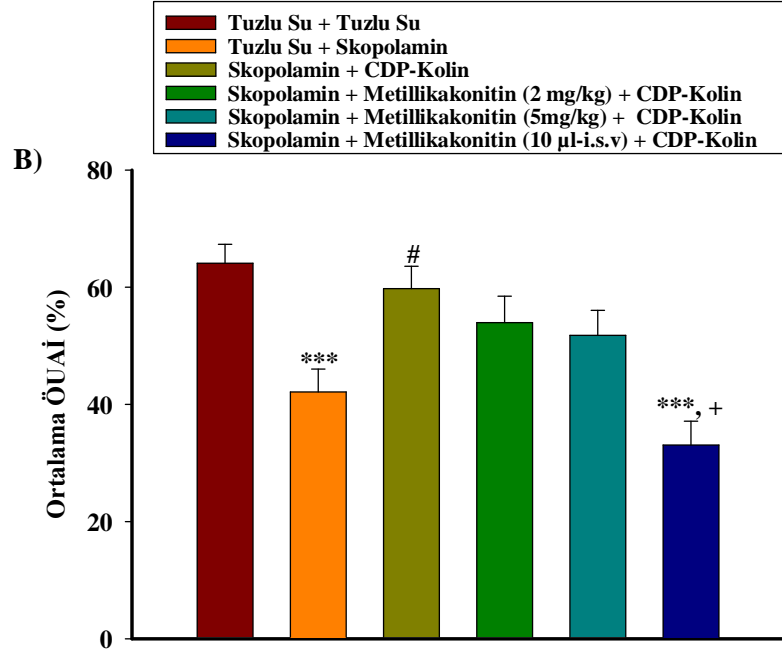
**A.** Skopolamin ile oluşturulmuş şizofreni modelinde CDP-kolin'in düzeltici etkisi üzerine mekamilamin'in iki farklı dozunun üç desibelde de (+74, +78, +86) ÖUAI değerleri üzerine etkisi. **B.** Skopolamin ile oluşturulmuş şizofreni modelinde CDP-kolin'in düzeltici etkisi üzerine mekamilamin'in iki farklı dozunun ortalama ÖUAI değerleri üzerine etkisi. \*\*\* $p < 0.001$  tuzlu su grubuna göre istatistiksel anlamlılığı, + $p < 0.05$  Skopolamin + CDP-Kolin ve Skopolamin + Mekamilamin (3 mg/kg) + CDP-Kolin arasındaki, # $p < 0.05$  Skopolamin + Tuzlu Su ve Skopolamin + CDP-Kolin arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir

#### 4.4.2. CDP-Kolin'in Etkisinde $\alpha 7$ Nikotinik Reseptörlerin Rolü: Metililkakonitin (MLA)

ÖUAİ değerlerine göre homojen olarak gruplandırılan sıçanlara metililkakonitin 2-5 mg/kg ve 10  $\mu$ l olmak üzere üç farklı doz ön tedavi olarak verildi. CDP-kolin'in düzeltici etkisi ön tedavi ile verilen metililkakonitinin 2-5 mg/kg olan iki farklı dozu bu etkiyi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde değiştirmede.

Diğer gruba merkezi yol ile verilen 10  $\mu$ l metililkakonitin, CDP-kolin'in yapmış olduğu düzeltici etkiyi istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0.001$ ) bir şekilde önledi. Sonuç olarak, skopolamin ile bozulmuş ÖUAİ değerleri üzerine CDP-kolin'in düzeltici etkisi mekamilamin'in 2 ve 5 mg/kg ile değişmezken merkezi yol ile verildiğinde etki anlamlı olarak bloke oldu.





**Şekil-13: Muskarinik antagonist olan skopolamin ile oluşturulmuş şizofreni modelinde, CDP-kolin'in düzeltici etkisi üzerine ön tedavi ile verilen spesifik  $\alpha 7$  reseptör antagonisti olan metillicakonitin farklı dozlarının etkisi**

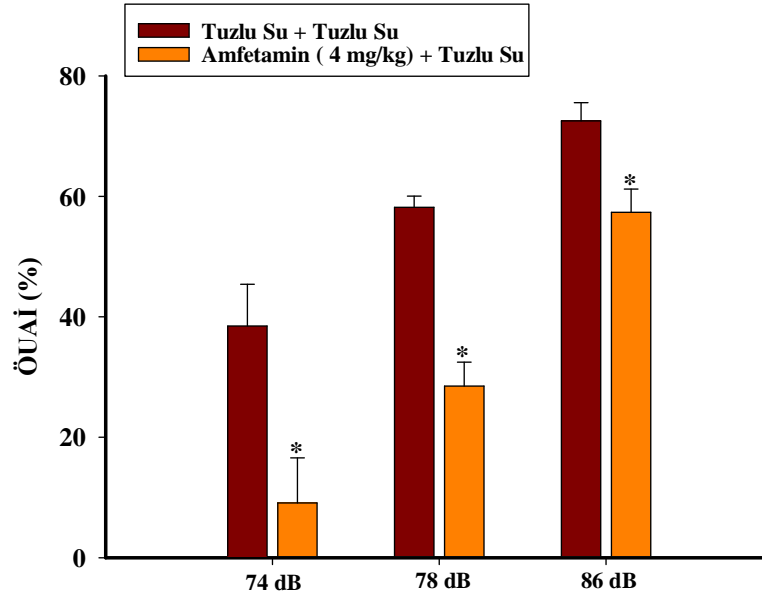
**A.** Skopolamin ile oluşturulmuş şizofreni modelinde CDP-kolin'in düzeltici etkisi üzerine ön tedavi ile verilen metillicakonitin üç farklı dozunun üç desibelde de (+74, +78, +86) ÖUAI değerleri üzerine etkisi. **B.** Skopolamin ile oluşturulmuş şizofreni modelinde CDP-kolin'in düzeltici etkisi üzerine ön tedavi ile verilen metillicakonitin üç farklı dozunun ortalama ÖUAI değerleri üzerine etkisi. \*\*\* $p < 0.001$  tuzlu su grubuna göre anlamlılık, + $p < 0.001$  Skopolamin + CDP-Kolin ile Skopolamin + Metillicakonitin (10 ml-i.s.v) + CDP-Kolin arasındaki, # $p < 0.05$  Skopolamin + Tuzlu Su ile Skopolamin + CDP-Kolin arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.



#### 4.5. Dopaminerjik Agonist Olan Amfetamin ile Bozulmuş ÖUAİ Değerleri Üzerine CDP-kolin'in Etkisi ve Bu Etkide Kolinерjik Reseptörlerin Rolü:

##### 4.5.1. ÖUAİ değerlerine göre homojen olarak gruplandırılmış sıçanların dopaminerjik agonist olan amfetamine verdikleri yanıtlar:

Amfetaminin ÖUAİ değerlerine olan etkisini değerlendirmek için homojen olarak gruplandırılmış sıçanlara 4 mg/kg dozunda amfetamin enjekte edildi. Amfetamin ÖUAİ değerlerinde tuzlu su grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0.001$ ) bir azalma yaptı.



**Şekil-14: Dopaminerjik agonist olan amfetaminin (4 mg/kg) ÖUAİ değerleri üzerine etkisi**

Amfetamin üç desibelde de (+74, +78, +86) ÖUAİ değerleri üzerine etkisi. \* $p < 0.001$  tuzlu su grubuna göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

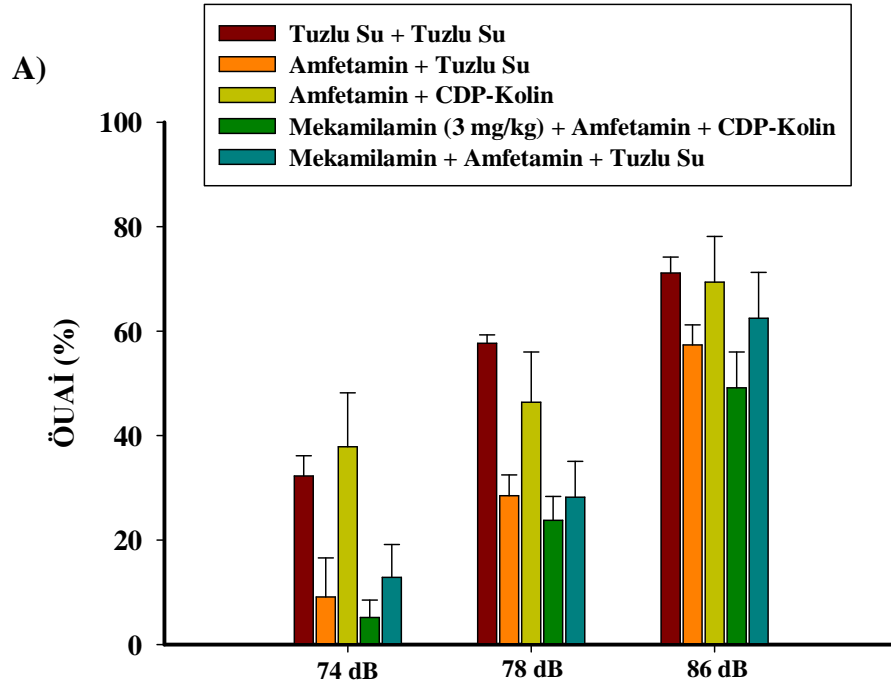
#### 4.5.2. Dopaminerjik agonist olan amfetamin ile bozulmuş ÖUAİ değerleri üzerine CDP-kolin'in etkisi

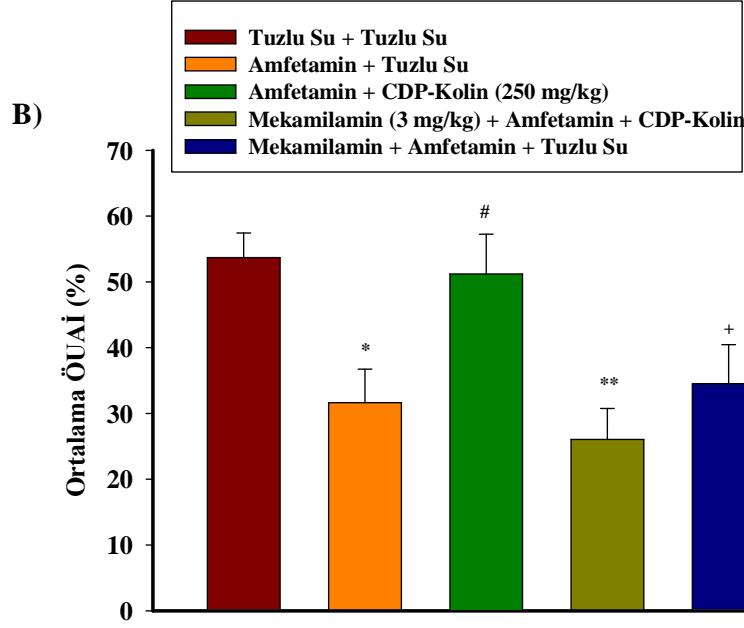
Amfetamin ile şizofreni hayvan modeli oluşturduktan sonra bu model üzerinde CDP-kolin'in etkin olan dozunu (250 mg/kg) test ettik. Amfetamin ile kombine edilen CDP-kolin'in etkin dozu istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme yaptı ( $p<0.001$ ).

Dopaminerjik sistem üzerinden oluşturulan şizofreni modelinde kolinerjik reseptörlerin etkisini araştırmak için non-spesifik nikotinik reseptör antagonisti olan mekamilaminin etkin dozu (3 mg/kg) ön tedavi ile verildi. Grafik A'da, ön tedavi ile verilen mekamilamin istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.001$ ) bir şekilde CDP-kolin'in düzeltici etkisini bloke etti. Kontrol grubu olarak test ettiğimiz grup, tedavi grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlılık ( $p<0.05$ ) oluşturdu.

Grafik B'de ortalama ÖUAİ değerlerine, mekamilaminin 3 mg/kg dozunda ön tedavisi CDP-kolin'in düzeltici etkisini istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.001$ ) bir şekilde bloke etti. Kontrol grubu olarak test edilen kombinasyon, tuzlu su grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlılık ( $p<0.05$ ) oluşturdu.

Sonuç olarak; amfetamin ÖUAİ değerlerinde anlamlı bir bozulma yapmış ve bu bozulma CDP-kolin'in etkin dozu tarafından geri çevrilmiş ve ön tedavi ile verilen mekamilamin bu etkiyi bloke etmiştir.





**Şekil-15: Dopaminerjik Agonist Olan Amfetamin ile Bozulmuş ÖUAI Değerleri Üzerine CDP-kolin'in Etkisi ve Bu Etkide Kolinерjik Reseptörlerin Rolü:**

**A.** Amfetamin ile oluşturulmuş şizofreni modelinde CDP-kolin'in düzeltici etkisi üzerine ön tedavi ile verilen mekamilaminin üç desibelde de ÖUAI değerleri üzerine etkisi. **B.** Amfetamin ile oluşturulmuş şizofreni modelinde CDP-kolin'in düzeltici etkisi üzerine ön tedavi ile verilen mekamilaminin ortalama ÖUAI değerleri üzerine etkisi. \* $p < 0.05$  Tuzlu su grubu ile Amfetamin + Tuzlu Su arasındaki, + $p < 0.05$  Amfetamin + CDP-kolin ile Amfetamin+ Tuzlu Su arasındaki, \*\* $p < 0.001$  Mekamilamin+ Amfetamin + CDP-Kolin ile Amfetamin + CDP-Kolin, + $p < 0.05$  Mekamilamin+ Amfetamin+ Tuzlu Su ile Amfetamin+ CDP-Kolin arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmadan elde edilen bulgular, ön uyarı aracılı inhibisyon testi kullanılarak değerlendirilen, farmakolojik ilaçlarla oluşturulan şizofreni modelinde periferden verilen CDP-kolin'in kontrol grubuna göre ÖUAİ değerlerinde anlamlı olarak düzelme yaptığını göstermiştir.

İrkilme refleksinin zayıf bir ön uyarı aracılığı ile inhibisyonu son yıllarda en geçerli şizofreni modeli olarak kabul edilmektedir. Dışarıdan gelen uyarıların işlenip anlamlı ve doğru olarak cevap verilmesi, beyinde duyuşal motor süzme fonksiyonu olarak değerlendirilir (73). Şizofreni hastalarında, duyuşal motor süzme fonksiyonunda bozulma olduğu düşünölmektedir. Deneysel olarak beynin bu duyuşal motor süzme fonksiyonunu yansıtabak bir takım belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Ön uyarı aracılı inhibisyon fenomenin'deki bozulmanın şizofrenide bozulmuş olan beynin duyuşal motor fonksiyonunu yansıttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (78,79). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, kolinerjik agonistlerin bozulmuş olan ÖUAİ değerleri üzerindeki düzeltici etkisi gösterilmiştir. ÖUAİ değerleri farmakolojik ajanlarla bozulmaktadır ve bu bozulma deneysel şizofreni modeli olarak kabul edilir (76-80).

Şizofrenide kolinerjik sistem hipotezi son zamanlarda üzerinde en fazla çalışma yapılan konulardandır. Yapılan çalışmalarda, şizofreni hastalarında skopolamin'in ÖUAİ'da bozulmaya yol açtığı aynı zamanda duyuşal-süzme fonksiyonunda da bozulma yaptığı ortaya çıkarılmıştır (18,19). Aynı zamanda tipik ya da atipik bir antipsikotiğin etkinliğini araştırmak için de ÖUAİ değerleri skopolamin ile bozularak şizofreni modellemesi oluşturulmaktadır (145). Yapılan çalışmalarda skopolaminle bozulan ÖUAİ değerleri, tipik antipsikotik olan haloperidolle düzeltilmiştir (145). Skopolamin'in ÖUAİ değerlerinde yapmış olduğu bu bozulma şizofrenide antimuskarinik model olarak gösterilmektedir. Barak (2009) yaptığı çalışmada, skopolamin'in ÖUAİ değerlerinde yaptığı bozulmanın orta beyindeki otoreseptörlerin inhibe olması, ventral tegmental alandaki ve substantia nigradaki dopaminerjik hücrelerde kolinerjik aktivitenin artmasına sebep olduğuna (126-128) böylelikle laterodorsal tegmental nukleus ve tegmental pedunculo pontine nukleus dan gelen kolinerjik afferentler VTA ve SN deki uyarılmayı arttırdığını açıklamıştır (126,129,130). Sonuç olarak; striatumdaki dopamin akımındaki artışa bağılı olarak duyuşal- süzme fonksiyonunda bozulma meydana gelmektedir (131). Bu çalışmada, ÖUAİ değerlerine göre homojen olarak gruplandırılan sıçanlarda, skopolamin etkisi test edildi, skopolamin ÖUAİ değerleri üzerinde anlamlı bir bozulma yaparak, şizofreni modeli oluşturdu (Şekil-10).

Dopaminerjik hiperaktivitenin şizofreniyle olan ilişkisi en iyi bilinen etiyolojik nedenlerden biridir. Çalışmamızda, ÖUAİ değerlerine göre homojen olarak gruplandırığımız sıçanların dopaminerjik sisteme verdikleri yanıtı görmek için dopamin salınımını arttıran amfetamin kullanıldı. Dopaminerjik hiperaktivite oluşturmak için en çok kullanılan yöntemlerden biri dopamin reseptör agonisti olan amfetamin ile ÖUAİ değerlerinde bozulma oluşturulması modelidir (152-154). Yapılan çalışmalarda, amfetamin'in farklı dozlarda ÖUAİ'da bozucu etki oluşturduğu gösterilmiştir (158). Dopamin salınımını arttırıcı etkisi bulunan amfetamin'in etkisi test edildi ve amfetamin ÖUAİ değerlerinde anlamlı bir azalma yaparak şizofreni modeli oluşturdu (Şekil-14).

Sıçanlarda dışarıdan uygulanan CDP-kolin 'in hızla hidrolize edilerek başlıca sitidin ve kolin'e ayrıştığı bilinmektedir (1). Dışarıdan verilen CDP-kolin'in beyin kolin ve ACh düzeylerini yükselttiği gösterilmiştir. Bütün vücut dokularına dağılabilen kolin ve sitidin kolaylıkla kan-beyin bariyerini geçmekte ve bu şekilde CDP-kolin birçok fizyolojik ve farmakolojik etkilere aracılık etmektedir (1). Yapılan son çalışmalarda, CDP-kolin'in çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda (2-5), öğrenme ve hafıza fonksiyonlarının iyileştirilmesinde (11,12) yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir. Ayrıca CDP-kolin'in kendi bölümümüzde daha önce yapılan çalışmalarında kardiyovasküler, metabolik ve endokrin, ağrı ve analjezi, nöron koruyucu etkileri araştırılmıştır (14, 24, 50, 54, 55). Bu araştırmalar, CDP-kolin'in farmakolojik etkilerine kolinerjik reseptörlerin özellikle  $\alpha 7$  nAChR alt tipinin aracılık ettiği düşünülmektedir (157). Birçok hayvan ve insan çalışmalarında selektif  $\alpha 7$  nAChR agonistlerinin kognitif bozukluklarda (107) ve duysal-süzme fonksiyonunda düzelme sağlaması (27,103) ve  $\alpha 7$  nAChR'lerine özgül agonistlerin olumlu etkiler ortaya çıkarması bu reseptörlerin önemini desteklemektedir.

Şizofrenide bozulmuş olan kolinerjik aktiviteyi düzeltmek için bir kolinerjik bir ilaç olan CDP-kolin'i kullandık. Çalışmamızda öncelikli olarak CDP-kolin'in değişik dozlarının ÖUAİ değerlerine göre homojen olarak gruplandırılan normal sıçanlarda doz-yanıt etkilerini inceledik. CDP-kolin'in test edilen üç değişik (75-250-500 mg/kg) dozları kontrol grubuna kıyasla ÖUAİ değerleri üzerinde anlamlı bir etki oluşturmadı (Şekil-9). Yapılmış olan çalışmalarda, direk olarak verilen muskarinik agonistlerin (pilocarbin, oksotremorin) ÖUAİ değerleri üzerinde bir etkisi bulunmamıştır (159). Bu sonuçlara göre; CDP-kolin'in normal sıçanlarda ÖUAİ üzerindeki etkisi olmadığı düşünülmektedir. Fakat skopolamin 0.4 mg/kg dozu ile oluşturulan şizofreni modelinde test edilen CDP-kolin'in dört değişik dozlarından (50-100-250-500 mg/kg) yalnızca CDP-kolin'in 250 mg/kg dozu ÖUAİ değerlerinde oluşan bozulmayı anlamlı olarak geri çevirdi (Şekil-11). CDP-kolin'in 500 mg/kg dozunda düzeltici

etki kayboldu, buda yüksek dozda toksik etki yaptığını düşündürmektedir. Buna paralel başka bir çalışmada, skopolamin ile oluşturulan şizofreni modeli üzerinde test edilen muskarinik reseptör agonisti olan oksotremorin ÖUAİ'daki bozulmayı düzeltmiştir (159). Daha sonra amfetamin ile oluşturulan model üzerinde CDP-kolin'in etkin olan 250 mg/kg dozu test edildi, CDP-kolin'in etkin olan dozu ÖUAİ'daki bozulmayı anlamlı olarak düzeltti (Şekil-15). Dopaminerjik sistem ve kolinerjik sistem arasındaki etkileşim arasındaki dengesizlik şizofreni patolojisinde önemli rol oynamaktadır (136, 155,156). Yapılan çalışmalarda, sıçanlara dopamin agonisti olan apormorfin enjekte edildiğinde ÖUAİ'lerinde bozulma olması ve bu bozulmanın M1/M4 'e agonist olan ksanomelinle geri döndürüldüğü gösterilmiştir (121,18). Bu çalışmada, dopaminerjik sistem üzerinden CDP-kolin'in etkili olması, şizofrenide kolinerjik sistemin önemini desteklemektedir.

CDP-kolin'in ÖUAİ değerleri üzerindeki bu etkisine aracılık eden nikotinik kolinerjik reseptör alt tiplerini belirlemek amacıyla nonspesifik kolinerjik reseptör antagonisti olan mekamilamin ve spesifik  $\alpha 7$  nACh reseptör antagonisti olan metillikakonitin kullanıldı. CDP-kolin'in, skopolamin ile bozulmuş ÖUAİ değerlerindeki düzeltici etkisi mekamilamin'in 3 mg/kg dozu tarafından bloke olur iken (Şekil-12) metillikakonitin periferden verilen 2 ve 5 mg/kg dozları CDP-kolin'in düzeltici etkisini bloke etmemiştir (Şekil-13). Fakat merkezi yol ile verilen metillikakonitin, CDP-kolin'in ÖUAİ değerleri üzerindeki düzeltici etkisini önlemiştir (Şekil-13). Elde edilen bulgular, şizofreni modelinde CDP-kolin'in düzeltici etkisinin mekamilamin ve santral yolla uygulanan metillikakonitin ile geri döndürülmüş olması söz konusu etkiye santral nikotinik kolinerjik reseptörlerin özellikle  $\alpha 7$  nAChR alt tipinin aracılık ettiğini düşündürmektedir. Buna ek olarak çalışmadan elde edilen sonuçlara göre; nikotinik reseptörler kadar belirgin olmamakla birlikte santral muskarinik reseptörlerin de CDP-kolin'in şizofreni modelindeki düzeltici etkisine aracılık edebildiği görülmektedir (Şekil-11).

Amfetamin ile bozulmuş ÖUAİ değerleri üzerinde CDP-kolin'in düzeltici etkisine aracılık eden nikotinik reseptörleri araştırmak için önceden denenen nonspesifik nACh reseptör antagonisti olan mekamilamin'in etkin dozu seçildi. Dopaminerjik sistemdeki CDP-kolin'in ÖUAİ'daki düzeltici etkisi ön tedavi ile verilen mekamilamin tarafından önlenmiştir (Şekil-15). Mekamilamin yalnız başına amfetamin ile kombine edildiğinde ÖUAİ değerleri üzerinde daha da bozucu etki göstermedi (Şekil-15). Bu bulgular; mekamilaminin dopaminerjik sistem üzerinden bir etki yapmadığı göstermektedir. Fakat bunun tam olarak desteklenmesi için ileri ve detaylı çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, bulgularımız ÖUAI değerlerine göre homojen olarak gruplandırılan sıçanların kolinerjik antagonist olan skopolamine ve dopamin agonisti olan amfetamine verdikleri yanıtlar ve bu yanıtlar üzerinde kolinerjik reseptör agonisti olan CDP-kolin'in etkisini göstermiştir. Bu alışmada CDP-kolin, şizofreni hastalığının biyolojik belirteçlerinden biri olan bozulmuş ÖUAI fenomenini düzeltebileceğini göstermektedir. kolinerjik sistem aktivasyonu aracılığı ile  $\alpha 7$  nACh reseptörlerinin uyarılması, CDP-kolin'in düzeltici etkisinde muhtemel mekanizma olarak görülmektedir. Konuyla ilişkin daha sonra yapılacak çalışmalar, başta şizofreni olmak üzere ÖUAI bozukluğu ile seyreden hastalıkların tedavisi ile ilgili araştırmalara ışık tutacaktır.

## 6. KAYNAKLAR

1. WEISS GB. Metabolism and actions of CDP-choline as an endogenous compound and administered exogenously as citicoline. *Life Sci.*, 56: 637-660, 1995.
2. AMENTA F, PARNETTI L, GALLAI V, WALLIN A. Treatment of cognitive dysfunction associated with Alzheimer's disease with cholinergic precursors. Ineffective treatments or inappropriate approaches? *Mech Ageing Dev.*, 122 (16): 2025-2040, 2001.
3. CACABELOS R, ALVAREZ A, FENANDEZNOVOA L, LOMBARDI VR. A. Pharmacogenomic approach to Alzheimer's disease. *Acta Neural. Scand.*, 176: 12-19, 2000.
4. CLARK WM, WECHSLER LR, SABOUNYIAN LA, SCHWIDERSKI UE. Citicoline Stroke Study Group. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology*, 57 (9): 1595- 1602, 2001.
5. KAKIHANA M, FUKUDA N, SUNO M, NAGAOKA A. Effects of CDP-choline on neurologic deficits and cerebral glucose metabolism in a rat model of cerebral ischemia. *Stroke*, 19 (2): 217-222, 1988.
6. LEVIN HS. Treatment of postconcussion symptoms with CDP-choline. *J Neurol. Sci.*, 103: 39-42, 1991.
7. CALATAYUD-MALDONADO V, CALATAYUD-PEREZ JB, ASO ESCARIO J. Effects of CDP-choline on the recovery of patients with head injury. *J Neurol Sci.*, 103 Suppl: 15-18, 1991.
8. GRIEB P, REJDAK R. Pharmacodynamics of citicholine relevant to the treatment of glaucoma. *J. Neurosci. Res.*, 67: 143-148, 2002.
9. CAMPOS EC, SCHIAVI C, BENEDETTI P, BOLZANI R, PORCIATTI V. Effect of citicoline on visual acuity in amblyopia: preliminary results. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*, 233(5): 307-312, 1995.
10. CAMPOS EC, BOLZANI R, SCHIAVI C, BALDI A, PORCIATTI V. Cytidin-5'-diphosphocholine enhances the effect of part-time occlusion in amblyopia. *Doc Ophthalmol.*, 93(3): 247-263, 1996-1997.
11. AGUT J, ORTIZ JA. Age-related changes in memory and their pharmacologic modulation. *Ann N Y Acad Sci.*, 640: 295-297, 1991.
12. TEATHER LA, WURTMAN RJ. Dietary cytidine (5')-diphosphocholine supplementation protects against development of memory deficits in aging rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 27(4): 711-717, 2003
13. LOPEZ-COVIELLA I, AGUT J, SAVCI V, ORTIZ JA, WURTMAN RJ. Evidence that 5'-cytidinediphosphocholine can affect brain phospholipid composition by increasing choline and cytidine plasma levels. *J. Neurochem.*, 65: 889-894, 1995.



14. SAVCI V, GOKTALAY G, CANSEV M, CAVUN S, YILMAZ MS, ULUS IH. Intravenously injected CDP-choline increases blood pressure and reverses hypotension in haemorrhagic shock: effect is mediated by central cholinergic activation. *Eur J Pharmacol.*, 468(2): 129-139, 2003.
15. HAMURTEKIN E, GURUN MS. The antinociceptive effect of centrally administered CDP-choline on acute pain models in rats: The involvement of cholinergic system. *Brain Research* 1117 (2006): 92-100.
16. HAMURTEKIN E, BAGDAS D, GURUN MS. Possible involvement of supraspinal opioid and GABA receptors in CDP-choline-induced antinociception in acute pain models in rats. *Neurosci Lett.*, 420(2): 116-121, 2007.
17. SAVCI V, GOKTALAY G, CANSEV M, CAVUN S, YILMAZ MS, ULUS IH. Intravenously injected CDP-choline increases blood pressure and reverses hypotension in haemorrhagic shock: effect is mediated by central cholinergic activation. *Eur J Pharmacol.*, 468(2): 129-139, 2003.
18. BODICK NC, OFFEN WW, LEVEY AI, CUTLER NR, GAUTHIER SG, SATLIN A, SHANNON HE, TOLLEFSON GD, RASMUSSEN K, BYMASTER FP, HURLEY DJ, POTTER WZ, PAUL SM (1997). Effects of xanomeline a selective muscarinic receptor agonist on cognitive function and behavioral symptoms in Alzheimer disease. *Arch. Neurol.*, 54, 465-473.
19. CONN PJ, TAMMINGA C, SCHOEPP DD, LINDSLEY C. (2008) Schizophrenia moving beyond monoamine antagonists. *Mol. Interv.*, 8, 99-107.
20. FRIEDMAN JI (2004) Cholinergic targets for cognitive enhancement in schizophrenia: focus on cholinesterase inhibitors and muscarinic agonists. *Psychopharmacology (Berl.)*, 174, 45-53
21. WYNN ZJ, CUMMINGS JL (2004) Cholinesterase inhibitor therapies and neuropsychiatric manifestations of Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 17, 100-108.
22. GUAN ZZ, ZHANG X, BLENNOW K AND NARDBERG A, 1999. Decreased protein level of nicotinic receptor alpha7 subunit in the frontal cortex from schizophrenic brain. *Neuroreport*. 10, 1779-1782.
23. CROOK JM, TOMASKOVIC-CROOK E, COPOLOV DL AND DEAN B, 2001. Low muscarinic receptor binding in prefrontal cortex from subjects with schizophrenia: a study of Broadmann's areas 8,9,10 and 46 and effects of neuroleptic drug treatment. *Am J Psychiatry*. 158, 918-925.
24. ARSLAN BY, ULUS IH, SAVCI V, KIRAN BK. Effects of intracerebroventricular injected choline on cardiovascular functions and sympathoadrenal activity. *JCardiovasc Pharmacol.*, 17(5): 814-821, 1991.
25. BARAK S, 2009. Modelling cholinergic aspects of schizophrenia: focus on the antimuscarinic syndrome. *Behav. Brain Res.*, 204, 335-351.

26. WALLACE LT, BALLARD MT, POUZET B, RIEDEL JW, WETTSTEIN GJ. Drug targets for cognitive enhancement in neuropsychiatric disorders. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 99 (2011), 130-145.
27. FREEDMAN R, COON H, MYLES-WORSLEY M, ORR-URTREGER A, OLINCY A, DAVIS A et al (1997). Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 94: 587-592.
28. GEYER M, KREBS-THOMSON K, BRAFF D, SWERDLOW N (2001). Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. *Psychopharmacology* 156: 117-154.
29. LAKHER MB, WURTMAN RJ. Molecular composition of the phosphatidylcholines produced by the phospholipid methylation pathway in rat brain in vivo. *Biochem J.*, 244(2): 325-330, 1987
30. KENNEDY EP, WEISS SB. The function of cytidine coenzymes in the biosynthesis of phospholipides. *J Biol Chem.*, 222(1): 193-214, 1956.
31. MILLER BE, HOOK GE. Regulation of phosphatidylcholine biosynthesis in activated alveolar type II cells. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 1 (2):127-136, 1989.
32. WIENTZEK M, MAN RY, CHOY PC. Choline glycerophospholipid biosynthesis in the guinea pig heart. *Biochem. Cell Biol.*, 65(10): 860-868, 1987.
33. SAVCI V, WURTMAN RJ. Effect of cytidine on membrane phospholipid synthesis in rat striatal slices. *J Neurochem.*, 64(1): 378-384, 1995.
34. HAINES DS, TOKMAKJIAN SD. Actions of dietary orotic acid on liver synthesis of phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine in rats. *Biochem Cell Biol.*, 65(2): 105-111, 1987.
35. G-COVIELLA IL, WURTMAN RJ. Enhancement by cytidine of membrane phospholipid synthesis. *J Neurochem.*, 59(1): 338-343, 1992.
36. YASHIMA K, TAKAMATSU M, OKUDA K. Intestinal absorption of cytidine diphosphate choline and its changes in the digestive tract. *J Nutr Sci Vitaminol.*, 21(1): 49-60, 1975.
37. DINSDALE JR, GRIFFITHS GK, ROWLANDS C, CASTELLO J, ORTIZ JA, MADDOCK J, AYLWARD M. Pharmacokinetics of [<sup>14</sup>C]-CDP-choline. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 33(7A): 1066-1070, 1983
38. WURTMAN RJ, REGAN M, ULUS IH, YU L. Effect of oral CDP-choline on plasma choline and uridine levels in humans. *Biochem. Pharmacol.*, 60: 989-992, 2000.
39. FRESTA M, WEHRLI E, PUGLISI G. Enhanced therapeutic effect of cytidine-5'-diphosphate choline when associated with GM1 containing small liposomes as demonstrated in a rat ischemia model. *Pharm Res.*, 12(11): 1769-1774, 1995.

40. GALLETTI P, DE ROSA M, COTTICELLI MG, MORANA A, VACCARO R, ZAPPIA V. Biochemical rationale for the use of CDPcholine in traumatic brain injury: pharmacokinetics of the orally administered drug. *J Neurol Sci.*, 103:19-25, 1991.
41. ROMERO A, SERRATOSA J, SACRISTAN A, ORTIZ JA. High-resolution autoradiography in mouse brain 24 h after radiolabelled CDP-choline administration. *Arzneimittelforschung*, 33(7A): 1056-1058, 1983.
42. ROMERO A, SERRATOSA J, SACRISTAN A, ORTIZ JA. High-resolution autoradiography in mouse brain and cerebellum 10 days after radiolabelled CDPcholine administration. *Arzneimittelforschung*, 33(7A): 1058-1060, 1983.
43. SAVCI V, CAVUN S, GOKTALAY G, ULUS IH. Cardiovascular effects of intracerebroventricularly injected CDP-choline in normotensive and hypotensive animals: the involvement of cholinergic system. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.*, 365(5): 388-398, 2002.
44. ZEISEL SH (1997). Choline: essential for brain development and function. *Adv Pediatr.*, 44:263-95
45. CERMAK JM, HOLLER T, JACKSON DA, BLUSZTAJN JK (1998). Prenatal availability of choline modifies development of the hippocampal cholinergic system. *FASEB J.*, 12(3):349-57
46. ULUS IH, MILLINGTON WR, BUYUKUYSAL RL, KIRAN BK (1988). Choline as an agonist: determination of its agonistic potency on cholinergic receptors. *Biochem. Pharmacol.*, 37: 2747-2755.
47. ALKONDON M, PEREIRA EF, CORTES WS, MAELICKE A, ALBUQUERQUE EX (1997). Choline is selective agonist of alpha7 nicotinic acetylcholine receptors in the rat brain neurons. *Eur. J. Neurosci.*, 9(12): 2734-42.
48. SAVCI V, GOKTALAY G, CANSEV M, CAVUN S, YILMAZ MS, ULUS IH (2003) Intravenously injected CDP-choline increases blood pressure and reverses hypotension in haemorrhagic shock: effect is mediated by central cholinergic activation. *Eur J Pharmacol.*, 468(2):129-139
49. HAUBRICH DR, WANG PF, CLODY DE, WEDEKING PW. Increase in rat brain acetylcholine induced by choline or deanol. *Life Sci.*, 17(6): 975-980, 1975.
50. YILMAZ MS, YALCIN M, SAVCI V. Cytidine 5'-diphosphocholine restores blood flow of superior mesenteric and renal arteries and prolongs survival time in haemorrhaged anaesthetized rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.*, 33(5-6): 415-420,2006.
51. BABB SM, APPELMANS KE, RENSHAW PF, WURTMAN RJ, COHEN BM. Differential effect of CDP-choline on brain cytosolic choline levels in younger and older subjects as measured by proton magnetic resonance spectroscopy. *Psychopharmacology*, 127(2): 88-94, 1996.
52. COHEN EL, WURTMAN RJ. Brain acetylcholine: increase after systemic choline administration. *Life Sci.*, 16(7): 1095-1102, 1975.

53. KOPPEN A, KLEIN J, HOLLER T, LOFFELHOLZ K. Synergistic effect of nicotinamide and choline administration on extracellular choline levels in the brain. *J Pharmacol Exp Ther.*, 266(2): 720-725, 1993.
54. CAVUN S, SAVCI V. CDP-choline increases plasma ACTH and potentiates the stimulated release of GH, TSH and LH: the cholinergic involvement. *Fundam Clin Pharmacol.*, 18(5): 513-523, 2004.
55. CAVUN S, SAVCI V, ULUS IH. Centrally injected CDP-choline increases plasma vasopressin levels by central cholinergic activation. *Fundam Clin Pharmacol.*, 18(1): 71-77, 2004.
56. PAPKE RL, BENCHERIF M, LIPPIELLO P. An evaluation of neuronal nicotinic acetylcholine receptor activation by quaternary nitrogen compounds indicates that choline is selective for the alpha 7 subtype. *Neurosci Lett.*, 213(3): 201-204, 1996.
57. ARSLAN BY, ULUS IH, SAVCI V, KIRAN BK. Effects of intracerebroventricular injected choline on cardiovascular functions and sympathoadrenal activity. *J Cardiovasc Pharmacol.*, 17(5): 814-821, 1991.
58. GUARINI S, TAGLIAVINI S, FERRARI W, BERTOLINI A. Reversal of haemorrhagic shock in rats by cholinomimetic drugs. *Br J Pharmacol.*, 98(1): 218-224, 1989.
59. ULUS IH, ARSLAN BY, SAVCI V, KIRAN BK. Restoration of blood pressure by choline treatment in rats made hypotensive by haemorrhage. *Br J Pharmacol.*, 116(2): 1911-1917, 1995.
60. SAVCI V, CAVUN S, GOKTALAY G, ULUS IH (2002) Cardiovascular effects of intracerebroventricularly injected CDP-choline in normotensive and hypotensive animals: the involvement of cholinergic system. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.*, 365(5):388-98
61. YILMAZ MS (2005). Sıçanda Deneysel Miyokardiyal İskemi-Reperfüzyon Modelinde CDP-kolin ve Metabolitlerinin Etkileri (Uzmanlık Tezi) Bursa: Uludag Üniversitesi
62. CANSEV M. CDP-Kolin'in Kardiyovasküler, Metabolik ve Nöroendokrin Etkileri, Tıpta Uzmanlık Tezi, Uludag Üniversitesi, Bursa, 2003.
63. KAYIR H. Deneysel şizofreni ile alkol ve nikotin bağımlılığı arasındaki ilişkinin nöropsikofarmakolojik temellerinin araştırılması. Doktora Tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Tıbbi Farmakoloji ABD, Ankara, 2007.
64. ÖZTÜRK MO (2001). Şizofreni, ruh sağlığı ve bozuklukları. Yenilenmiş 8. Basım, Ankara, Bölüm 16, 217-286. ISBN 975-503-017-4.
65. KUHN R (2004). Eugen Bleuler's concepts of psychopathology. *Hist. Psychiatry*, 15 (3): 361-6

66. STEFAN M, TRAVIS M, MURRAY RM (2002). An Atlas of schizophrenia. London, The parthenon publishing group.
67. UZBAY IT (2009) New pharmacological approaches in the treatment of schizophrenia. Turk J Psychiatr, 20:175-182
68. BOLBECKER RA AND SHEKHAR A. Muscarinic agonists and antagonists in schizophrenia. Recent therapeutic advances and future directions.
69. BRAFF DL, GEYER MA. Sensorimotor gating and schizophrenia, human and animal model studies. Arch Gen Psychiatry 1990, 47: 181-8.
70. BRAFF DL, GRILLON C, GEYER MA. Gating and habituation of startle reflex in schizophrenic patients. Arch Gen Psychiatry 1992, 49: 206-15.
71. BRAFF DL, GEYER MA, SWERDLOW NR. Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups and pharmacological studies. Psychopharmacology 2001, 156: 234-58.
72. GRAMHAN FK, PUTNAM LE, LEAVITT LA, 1975. Lead-stimulation effects of human cardiac orienting and blink reflexes. J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform. 104 (2), 175-182
73. UZBAY IT. Psikofarmakolojinin temelleri ve deneysel araştırma teknikleri, Çizgi tıp yayınevi, Ankara, 2004.
74. UZBAY IT. Şizofreni araştırmalarında kullanılan deneysel hayvan modelleri. Şizofreni-I, Ceylan ME, Çetin M (Ed.), III. Baskı, Yerküre tanıtım ve yayıncılık hizmetleri a.ş., İstanbul, 147-167, 2005.
75. GEYER MA, SWERDLOW NR. Measurement of startle response, Prepulse inhibition and Habituation. Current protocols in Neuroscience, John Wiley & Sons, Inc., On-Line ed., Unit 8.7.1, 2005.
76. GEYER MA, KREBS-THOMSON K, BRAFF DL, SWERDLOW NR (2001). Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. Psychopharmacology 156: 117-154.
77. GIAKOUMAKI SG. Cognitive and prepulse inhibition deficits in psychometrically high schizotypal subjects in the general population: relevance to schizophrenia research. J Int Neuropsychol Soc., 2012, 18 (4): 643-56
78. PERRY W, MINASSION A, FEITEL D AND ARK. (2001). Sensorimotor gating deficits in bipolar disorder patients with acute psychotic mania. Biol Psychiatry, 50: 418-424.
79. SWERDLOW NR, PAULSEN J, BRAFF DL AND ARK. (1995). Impaired prepulse inhibition of acoustic and tactile startle response in patients with Huntington's disease. Neurol Neurosurg Psychiatry, 58: 192-200.
80. KODA K, AGO Y, KAWASAKI T, HASMIMOTO H, BABA A, MATSUDA T. Galantamine and donepezil differently affect isolation rearing-induced deficits of prepulse inhibition in mice. Psychopharmacology (Berl), 2008, 196 (2): 293-301.

81. ANUVARBEKOVA A. Tavşan izole mide fundusunda kolinerjik aşırım üzerine nikotinin etkisi: Pirogallol ve antioksidanların etkisinin araştırılması, Gazi Üniversitesi Farmakoloji AD, Ankara, 2007.
82. ARAUJO JA, STUDZINSKI CM, MILGRAM NW. Further evidence for the cholinergic hypothesis of aging and dementia from the canine model of aging. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29(3): 411-22
83. ARENDT T, BIGL V, ARENDT A. Neurone loss in the nucleus basalis of Meynert in Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 1984; 65(1): 85-8.
84. BOSBOOM JL, STOFFERS D, WOLTERS E. The role of acetylcholine and dopamine in dementia and psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol Transm Suppl* 2003; 65:185-95
85. WHITEHOUSE PJ, PRICE DL, STRUBLE RG, CLARK AW, COYLE JT, DELON MR. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science* 1982; 215(4537):1237-9.
86. MAEHARA S, HIKICHI H, SATOW A, OKUDA S, OHTA H. Antipsychotic property of a muscarinic receptor agonist in animal models for schizophrenia. *Pharmacology, Biochemistry and behavior* 91(2008), 140-149.
87. NEUBAUER H, SUNDLAND DM, GERSHON S. Ditrane and its antagonists in a mixed psychiatric population. *J Nerv Ment Dis* 1966a, 142:265-77
88. PETERSON R. Scopolamine induced learning failures in man. *Psychopharmacology* 1977, 52: 283-9
89. RUSTED JM, WARBURTON DM. The effects of scopolamine on working memory in healthy young volunteers. *Psychopharmacology* 1988, 96:145-52.
90. MANCAMA D, MATA I, KERWIN RW, ARRANZ MJ (2007). Choline acetyltransferase variants and their influence in schizophrenia and olanzapine response. *Am J Med. Genet. Part B.*, 144B, 849-853.
91. BUSTILLO JR, ROWLAND LM, LAURIELLO J, PETROPOULOS H, HAMMOND R, HART B, BROOK WM (2002). High choline concentrations in the caudate nucleus in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 159, 130-133.
92. THEBERGE J, AL SEMAAN Y, DROST DJ, MALLA AK, NEUFELD RW, BARTHA R, MANCHANDA R, MENON R, DENSMORE M, SCHAEFER B, WILLIAMSON PC (2004). Duration of untreated psychosis vs. N-acetylaspartate and choline in first episode schizophrenia: A 1H magnetic resonance spectroscopy study at 4.0 Tesla. *Psychiatry Res.*, 131, 107-114.
93. WALLACE LT, BALLARD MT, POUZET B, RIEDEL JW, WETTSTEIN GJ. Drug targets for cognitive enhancement in neuropsychiatric disorders. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 99 (2011), 130-145.

94. BARAK S. Modelling cholinergic aspects of schizophrenia: Focus on the antimuscarinic syndrome. *Beh. Brain Res.*, 2009.
95. ADLER LE, HOFFER LD, WISER A. AND FREEDMAND R, 1993. Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry.* 150, 1856-1861.
96. KUMARI V AND POSTMA P, 2005. Nicotine use in schizophrenia: the self medication hypotheses. *Neurosci Biobehav Rev.*, 29, 1021-1034.
97. BARTUS RT, DEAN III RL, BEER B, LIPPA AS. The cholinergic hypothesis og geriatric memory dysfunction. *Science* 1982, 217: 408-17.
98. HANSEN RA, GARTLEHNER G, WEBB AP, MORGAN LC, MOORE CG, JONAS DE. Efficacy and safety of donepezil, galantamine and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta- analysis. *Clin Interv Aging* 2008, 3:211-25.
99. FREEDMAN R, HALL M, ADLER LE, LEONARD S. Evidence in postmortem brain tissue for decreased numbers of hippocampal nicotinic receptors in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1995; 38: 22-33
100. GUAN Z-Z, ZHANG X, BLENNOW K, NORDBERG A, 1999. Decreased protein level of nicotinic receptor  $\alpha 7$  subunit in the frontal cortex from schizophrenia brain. *Neuro. Report* 10, 1779-1782.
101. FREEDMAN R, LEONARD A, GAULT JM, HOPKINS J, CLONINGER CR, KAUFMANN CA, TSUANG MT, FARONE SV, MALASPINA D, SVRAKIC DM, SANDERS A, GEIMAN P, 2001. Linkage disequilibrium for schizophrenia at the chromosome 15q13-14 locus of the  $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptor subunit gene (CHRNA7). *Am. J. Med. Genet. (Neuropsychiatr. Genet.)* 105, 20-22.
102. LEONARD S, GAULT J, HOPKINS J, LOGEL J, VIANZON R, SHORT M, DREBING C, BERGER R, VENN D, SIROTA P, ZERBE G, OLINCY A, ROSS RG, ALDER LE, FREEDMAN R, 2002. Association of promoter variants in the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor subunit gene with and inhibitory deficit found in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 59, 1085-1096.
103. ADLER LE, OLINCY A, WALDO M, HARRIS JG, GRIFFITH J, STEVENS K, FLACH K, NAGAMOTO H, BICKFORD P, LEONARD S, FREEDMAN R, 1998. Schizophrenia, sensory gating and nicotinic receptors. *Schizophr. Bull.* 24, 198-202.
104. LEONARD S, ADAMS C, BREESE CR, ADLER LE, BICKFORD P, BYERLEY W, COON H, GRIFFITH JM, MILLER C, MYLES-WORSLEY M, 1996. Nicotine receptor function in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 22, 421-445.
105. STEVENS KE, FREEDMAN R, COLLINS AC, HALL M, LEONARD S, MARKS MJ, ROSE GM, 1996. Genetic correlation of hippocampal auditory evoked response and  $\alpha$ -bungarotoxin binding in inbred Mouse strains, vol. 15, pp. 152-162.

106. FRESTA M, WEHRLI E, PUGLISI G (1995). Enhanced therapeutic effect of cytidine-5'-diphosphate choline when associated with GM1 containing small liposomes as demonstrated in a rat ischemia model. *Pharm. Res. (United States)*, 12 (11): 1769-1774.
107. DEUTSCH SI, ROSSE RB, SCHWARTZ BL, WEIZMAN A, CHILTON M, ARNOLD DS, MASTROPAOLO J (2005). Therapeutic implications of a selective  $\alpha 7$  nicotinic receptor abnormality in schizophrenia. *Isr. J. Psychiatry Relat. Sci.* 42, 33-44
108. POHANKA M (2012). Alpha7 nicotinic acetylcholine receptor is a target in pharmacology and toxicology, *Int. J. Sci.* 13, 2219-2238.
109. CASTRO NG, ALBUQUERQUE EX (1995), Alpha- bungoratoxin- sensitive hippocampal nicotinic receptor channel has a high calcium permeability, *Biophys.*, 68 (2): 516-24
110. GRAY R, RAJAN AS, RADCLIFFE KA, YAKEHIRO M, DANI JA (1996). Hippocampal synaptic transmission enhanced by low concentrations of nicotine, *Nature* 24, 383 (6602): 713-6.
111. OLINCY A, STEVENS EK (2007). Treating schizophrenia symptoms with an  $\alpha 7$  nicotinic agonist, from mice to men, *Biochemical pharmacology* 74, 1192-1201.
112. SARTER M, LUSTIG C, TAYLOR FS (2010). Cholinergic contributions to the cognitive symptoms of schizophrenia and the viability of cholinergic treatments, *Neuropharmacology*, 1-10.
113. RAEDLER TJ, BYMASTER FP, TANDON R et al (2007). Towards a muscarinic hypothesis of schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 12: 232-246.
114. LANGMEAD CJ, AUSTIN NE, BRANCH CL (2008a). Characterization of a CNS penetrant, selective M1 muscarinic receptor agonist, 77-LH-28-1. *Br J Pharmacol*, 154: 1104-1115.
115. MANCAMA D, ARRANZ MJ, LANDAU S et al (2003). Reduced expression of the muscarinic 1 receptor cortical subtype in schizophrenia. *Am J Med. Genet. B. Neuropsychiatry Genet.*, 119B: 2-6.
116. DEAN B, MCLEOD M, KERIAKOUS D et al (2002). Decreased muscarinic 1 receptors in the dorsolateral prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 7: 1083-1091.
117. SCARR E, SUNDRAM S, KERIAKOUS D (2007). Altered hippocampal muscarinic M4, but not M1, receptor expression from subjects with schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 61: 1161-1170.
118. BOLDEN C, CUSACK B, RICHELSON E (1991). Clozapine is a potent and selective muscarinic antagonists at the five cloned human muscarinic acetylcholine receptors expressed in CHO-K1 cells, *Eur J Pharmacol*, 192: 205-206.



119. BYMASTER FP, FELDER C, AHMED S et al (2002). Muscarinic receptors as a target for drugs treating schizophrenia. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*, 1: 163-181.
120. JONES CK, EBERLE EL, SHAW DB et al (2005). Pharmacological interactions between the muscarinic cholinergic and dopaminergic systems in the modulation of prepulse inhibition in rats. *J Pharmacol Exp. Ther.*, 312: 1055-1063.
121. STANHOPE KJ, MIRZA NR, BICKERDIKE MJ et al (2001). The muscarinic receptor agonist xanomeline has an antipsychotic –like profile in the rat. *J pharmacol Exp. Ther.*, 299: 782-792.
122. BODICK NC, OFFEN WW, LEVEY AI et al (1997). Effects of xanomeline, a selective muscarinic receptor agonist, on cognitive function and behavioral symptoms in Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 54: 465-473.
123. FELDER CC, BYMASTER FP, WARD J et al (2000). Therapeutic opportunities for muscarinic receptors in the central nervous system. *J Med Chem.*, 43: 4333-4353.
124. CHRISTIE JE, SHERING A, FERGUSON J et al (1981). Physostigmine and arecoline: effects of intravenous infusions in Alzheimer presenile dementia. *Br J Psychiatry*, 138: 46-50.
125. BARAK S. Modelling cholinergic aspects of schizophrenia, focus on the antimuscarinic syndrome. *Behav Brain Res.*, 2009, 204: 335-51.
126. CHAPMAN CA, YEOMANS JS, BLAHA CD, BLACKBURN JR. Increased striatal dopamine efflux follows scopolamine administered systemically or to the tegmental pedunculo-pontine nucleus. *Neuroscience* 1997, 76: 177-86.
127. TZAVARA ET, BYMASTER FP, DAVIS RJ, WADE MR, PERRY KW WESS. M4 muscarinic receptors regulate the Dynamics of cholinergic and dopaminergic neurotransmission: relevance to the pathophysiology and treatment of related CNS pathologies. *FASEB J* 2004, 18: 1410-2.
128. YEOMANS JS. Role of tegmental cholinergic neurons in dopaminergic activation, antimuscarinic psychosis and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1995, 12: 3-16.
129. MESULAM M-M, MUFSON EJ, WAINER BH, LEVEY AI. Central cholinergic pathways in the rat: an overview based on an alternative nomenclature (Ch1-Ch6). *Neuroscience* 1983, 10: 1185-201.
130. WOOLF NJ, BUTCHER LL. Cholinergic systems of the rat brain, III projections from the pontomesencephalic tegmentum to the thalamus, tectum, basal ganglia and basal forebrain. *Brain Res Bull* 1986, 16: 603-37.
131. SWERDLOW NR, GEYER MA, BRAFF DL. Neural circuit regulation of prepulse inhibition of startle in the rat: current knowledge and future challenges. *Psychopharmacology (Berl)* 2001, 156: 194-215.

132. KEGELES LS, ABİ-DARGHAM A, ZEA-PONCE Y, RODENHİSER-HİLL J, MANN JJ, VAN HEERTUM RL, COOPER TB, CARLSSON A, LARUELLE M. Modulation of amphetamine-induced striatal dopamine release by ketamine in humans: implications for schizophrenia, *Biol Psychiatry*, 2000, 48 (7): 627-40.
133. MING LI, WEI HE, JING CHEN. Time course of prepulse inhibition disruption induced by dopamine agonists and NMDA antagonists: Effects of drug administration regimen. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 99 (2011) 509–518.
134. PAXINOS G, WATSON C 1986 *The rat brain in stereotaxic coordinates*, 2nd ed. San Diego: Academic Press, Inc.
135. BILGE U. Sertralinin deneysel psikoz modelleri üzerine etkileri, Doktora Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Farmakoloji ABD, 2008
136. DAVIS KL, HOLLISTER LE, BERGER PA, BARCHAS JD (1975). Cholinergic imbalance hypothesis of psychoses and movement disorders: strategies for evaluation, *Psychopharmacol Commun.*, 1: 533-543.
137. JANOWSKY DS, EL- YOUSEF MK, DAVIS JM (1973). Antagonistic effects of physostigmine and methylphenidate in man, *Am J Psychiatry*, 130: 1370-1376.
138. GREEN MF, KERN RS, HEATON RK. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS, *Schizophr Res* 2004, 72 (1): 41-51.
139. JOYCE JN. The dopamine hypothesis of schizophrenia: limbic interactions with serotonin and norepinephrine, *Psychopharmacology (Berl)*, 1993, 112 (1 Suppl): S16-34.
140. OLNEY JW, FARBER NB. NMDA antagonists as neurotherapeutic drugs, psychotogens, neurotoxins, and research tools for studying schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1995, 13 (4): 335-45.
141. CULM KE, HAMMER RP. Recovery of sensorimotor gating without G protein adaptation after repeated D2-like dopamine receptor agonist treatment in rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, 308 (2): 487-94.
142. MANSBACH RS, GEYER MA. Effects of phencyclidine and phencyclidine biologs on sensorimotor gating in the rat, *Neuropsychopharmacology* 1989, 2(4): 299-308.
143. SAKIMURA K, KUTSUWADA T, ITO I, MANABE T, TAKAYAMA C, KUSHIYA E, YAGI T, AIZAWA S, INOUE Y, SUGIYAMA H, MISHINA M (1995). Reduced hippocampal LTP and spatial learning in mice lacking NMDA receptor e1 subunit, *Nature*, 373, 151-155
144. SHIIGI Y AND CASEY DE (1999). Behavioral effects of ketamine, an NMDA glutamatergic antagonist, in non human primates, *Psychopharmacology*, 146, 67-72.
145. SINGER P, YEE K BENJAMIN (2012). Reversal of scopolamine-induced disruption of prepulse inhibition by clozapine in mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 107-114.

146. DIXON CE, MA X, MARION DW. Effects of CDP-choline treatment on neurobehavioral deficits after TBI and on hippocampal and neocortical acetylcholine release. *J Neurotrauma*, 14(3): 161-169, 1997.
147. BASKAYA MK, DOGAN A, RAO AM, DEMPSEY RJ. Neuroprotective effects of citicoline on brain edema and blood-brain barrier breakdown after traumatic brain injury. *J Neurosurg.*, 92(3): 448-452, 2000.
148. ADIBHATLA RM, HATCHER JF. Citicoline mechanisms and clinical efficacy in cerebral ischemia. *J Neurosci Res.*, 70(2): 133-139, 2002.
149. ADIBHATLA RM, HATCHER JF. Phospholipase A2, reactive oxygen species, and lipid peroxidation in cerebral ischemia. *Free Radic Biol Med.*, 40(3): 376-387, 2006.
150. BRUHWYLER J, LIEGEOIS JF, GECZY J. Facilitatory effects of chronically administered citicoline on learning and memory processes in the dog. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 22(1): 115-128, 1998.
151. SPIERS PA, MYERS D, HOCHANADEL GS, LIEBERMAN HR, WURTMAN RJ. Citicoline improves verbal memory in aging. *Arch Neurol.*, 53(5): 441-448, 1996.
152. TENN CC, FLETCHER PJ, KAPUR S. Amphetamine-sensitized animals show a sensorimotor gating and neurochemical abnormality similar to that of schizophrenia. *Schizophrenia Res* 2003; 64: 103-14.
153. COHEN BD, ROSENBAUM G, LUBY ED, GOTTLIEB JS. Comparison of phencyclidine hydrochloride (Sernyl) with other drugs. *Arch Gen Psychiatry* 1962;6:395-401.
154. LUBY ED, COHEN RC, ROSENBAUM B, GOTTLIEB JS, KELLY R. Study of a new schizophrenomimetic drug: Sernyl. *Arch Neurol Psychiatry* 1959; 81:363-9.
155. GRAYBIEL AM. Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends Neurosci* 1990;13:244-54.
156. DI CHIARA G, MORELLI M, CONSOLO S. Modulatory functions of neurotransmitters in the striatum: Ach/dopamine/NMDA interactions. *Trends Neurosci* 1994; 17:228-33.
157. DEUTSCH SI, ROSSE RB, SCHWARTZ BL, SCHOOLER NR, GASKINS BL, LONG KD, MASTROPAOLO J. Effects of CDP-choline and the combination of CDP-choline and galantamine differ in an animal model of schizophrenia: Development of a selective  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor agonists strategy. *European Neuropsychopharmacology* (2008) 18: 147-151.
158. FRANCOIS L, DOUGLAS AL, RON MS. Cholinergic depletion in the nucleus accumbens: Effects on amphetamine response and sensorimotor gating. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 35 (2011): 501-509.
159. JONES CK and SHANNON HE (2000b). Muscarinic cholinergic modulation of prepulse inhibition of the acoustic startle reflex. *J Pharmacol Exp. Ther.* 294:1017-1023.

## 7. TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince desteğini, bilgisini esirgemeyen tez danışmanım Doç.Dr.Gökhan GÖKTALAY'a, bölüm başkanımız sayın Prof.Dr.R.Levent BÜYÜKUYSAL'a, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr.Vahide SAVCI, Prof.Dr.M. Sibel GÜRÜN, Prof. Dr. Sinan ÇAVUN, Doç. Dr. Mehmet CANSEV, Doç. Dr. Sertaç YILMAZ, beraber çalıştığım ve yardımlarını gördüğüm anabilim dalının tüm araştırma görevlileri, doktora ve yüksek lisans öğrencilerine ve son olarak da bu eğitim sürecinde bana destek olan aileme çok teşekkür ederim.

## **8. ÖZGEÇMİŞ**

1987 yılında Bursa'da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Bursa'da tamamladım. 2010 yılında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesinden mezun oldum. 2010 yılından beri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine devam etmekteyim.