



**N-METHYL-D-ASPARTAT RESEPTÖR BLOKAJI  
KARŞISINDA RESVERATROL VE N-  
ASETİLSİSTEİN KOMBİNASYONUNUN  
KORUYUCU ETKİSİ**

**AZİZ AHMET GÜNDOĞAR**

**ANATOMİ ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
DOÇ. DR. MURAT SIRRI AKOSMAN  
TEZ NO: 2020-001**

**2019-AFYONKARAHİSAR**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**N-METHYL-D-ASPARTAT RESEPTÖR BLOKAJİ KARŞISINDA  
RESVERATROL VE N-ASETİLSİSTEİN KOMBİNASYONUNUN  
KORUYUCU ETKİSİ**

**AZİZ AHMET GÜNDOĞAR**

**ANATOMİ ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
DOÇ. DR. MURAT SIRRI AKOSMAN**

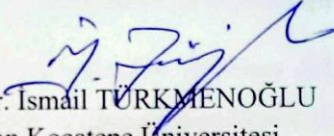
**Bu Tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Ve Projeleri  
Koordinasyon Birimi Tarafından 18.Sağ.Bil.32 Proje Numarası İle  
Desteklenmiştir.**

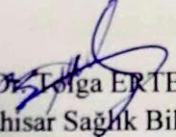
**TEZ NO: 2020-001**

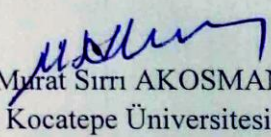
**2019-AFYONKARAHİSAR**

KABUL ve ONAY

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Veteriner Anatomi Yüksek Lisans Programı  
çerçevesinde yürütülmüş bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından  
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.  
Tez Savunma Tarihi: 07/01/2020

  
Prof. Dr. İsmail TÜRKMENOĞLU  
Afyon Kocatepe Üniversitesi  
Jüri Başkanı

  
Prof. Dr. Lolga ERTEKİN  
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Jüri Üyesi

  
Doç. Dr. Murat Sırrı AKOSMAN  
Afyon Kocatepe Üniversitesi  
Jüri Üyesi

Veteriner Anatomi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Aziz Ahmet GÜNDOĞAR'ın "N-methyl-d-aspartat Reseptör Blokajı Karşısında Resveratrol ve N-asetilsistein Kombinasyonun Koruyucu Etkisi" başlıklı tezi ..... günü saat ..... 'da Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Esmâ KOZAN  
Enstitü Müdürü

## ÖNSÖZ

Lokomotor hiperaktivite şizofreni gibi bazı sinirsel hastalıkların semptomu olarak ortaya çıkan önemli bir rahatsızlıktır. Bununla birlikte lokomotor aktivite testleri bazı ilaçların psikostimülan etkileri sonucunda oluşan spontan davranışların değerlendirilmesinde de sıkça kullanılan bir yöntemdir. MK-801 isimli kimyasal lokomotor hiperaktivite yaptığı için deney hayvanlarında şizofreni gibi sinirsel hastalıkların modellenmesinde kullanılmaktadır. Sunulan bu çalışmada da deney hayvanı üzerinde MK-801 ile lokomotor hiperaktivite hedeflenerek koruyucu amaçlı, güncel ve önemli antioksidanlar olan resveratrol ve n-asetilsistein kombinasyonlarının etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamın her safhasıyla yakından ilgilenen değerli hocam Doç. Dr. Murat Sırrı AKOSMAN'a, ilaç solüsyonlarının hazırlanmasında yardımcı olan Dr. Öğr. Üyesi Ruhi TÜRKMEN hocama, elde ettiğimiz verilerin istatistiki değerlendirilmesini sağlayan Doç. Dr. İbrahim KILIÇ hocama ve araştırmaya mali yönden destekleyen Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığına teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Aziz Ahmet GÜNDOĞAR

## ÖZET

### **N-Methyl-D-Aspartat Reseptör Blokajı Karşısında Resveratrol ve N-Asetilsistein Kombinasyonunun Koruyucu Etkisi**

N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) reseptörleri glutamaterjik sisteminin en önemli faktörlerindedir. NMDA reseptör hipofonksiyonu şizofreni semptomlarından da olan lokomotor hiperaktiviteye sebep olur. Bu reseptörün hipofonksiyonuna aynı zamanda onun bir antagonisti olan MK-801’inde sebep olduğu deney hayvanları üzerinde gözlemlenmiştir. Sunulan bu çalışmada fareler üzerinde MK-801 kullanılarak lokomotor hiperaktivite oluşturulması hedeflenmiş ve oluşan hiperaktiviteye karşı koruyucu olarak resveratrol ve n-asetilsistein antioksidan kombinasyonunun en düşük etkin dozu araştırılmıştır. Bu amaçla 84 adet dişi fare alınmış, fareler gruplarda eşit sayıda olacak şekilde 14 eşit gruba ayrılmıştır. Koruyucu amaçlı olarak verilen antioksidan kombinasyonu 8 grupta resveratrol (50, 40, 20 ve 10mg/kg- intraperitoneal (i.p.)) ve n-asetilsistein (100, 80, 40 ve 20mg/kg-i.p.) sırasıyla kombin yapılarak tatbik edilmiştir. İlacın vücutta akut ve subakut etkisini gözlemleyebilmek için oluşturulan bu 8 grubun 4’ü akut (1 gün) ve 4’ü de subakut (4 gün) olarak belirlenmiştir. Diğer gruplarda kontrol (10ml/kg FTS-i.p.), MK-801 (1mg/kg-i.p.), clozapine (pozitif kontrol (5mg/kg-i.p.)), clozapine (5mg/kg-i.p.)+MK-801 (1mg/kg-i.p.), resveratrol (50mg/kg-i.p.) ve n-asetilsistein (100mg/kg-i.p.) olarak belirlenmiştir. İlaç enjeksiyonlarından sonra fareler açık alan testine tabi tutulmuş, 10 dk boyunca kameraya kaydedilmiş ve katettikleri mesafe ölçülmüştür. Elde edilen bulgulara göre farelerde akut uygulamalarda antioksidan kombinasyonlarının lokomotor hiperaktivite üzerinde daha etkin olduğu, subakut durumlarda ise daha az koruyucu etki gösterdiği tespit edilmiştir. Resveratrol ve n-asetilsisteinin MK-801’in akut uygulamalarında daha düşük dozlarda bile etkin olduğu gözlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Hiperaktivite, MK-801, N-Asetilsistein, Resveratrol, Şizofreni.

## SUMMARY

### **The Protective Effect of Combination of the Resveratrol Plus N-Acetylcysteine Against the Blockade of the N-Methyl-D-Aspartate Receptor**

N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptors are the most important factor of the glutamatergic system. The hypofunction of this receptor causes locomotor hyperactivity such as schizophrenia. The animal experiments revealed that the MK-801- antagonist of the NMDA receptors, also occur the hypofunction of this receptor. In the present study, it was aimed that to find the effective lower dose of the combined antioxidants such as resveratrol and n-acetylcysteine (NAC) against the locomotor hyperactivity induced with the MK-801. For this aim, the 84 female mice were divided into 14 groups, equally. The drugs resveratrol (50, 40, 20 and 10mg/kg-intraperitoneally (i.p.)) and NAC (100, 80, 40 and 20mg/kg-i.p.), were combined, respectively. These combined doses were administered to the acute (1 day) and subacute (4 days) groups. Beside the combined drug groups, control (physiological saline administered 10ml/kg, i.p.), MK-801 (1mg/kg-i.p.), clozapine (5mg/kg-i.p.), clozapine (positive control- 5mg/kg-i.p) + MK-801 (1mg/kg-i.p.), resveratrol (50mg/kg-i.p.) and NAC (100mg/kg-i.p.) groups were also designed. After the drug administrations, the travelled distance of the animals were recorded with the video camera in the open field test device for 10 minutes. According to the findings, in the acute groups the drug combination was successful on the locomotor hyperactivity than the subacute. The drug combination is also successful even at the lower dose.

**Keywords:** Hyperactivity, MK-801, N- acetylcysteine, Resveratrol, Schizophrenia.

## İÇİNDEKİLER

<b>KABUL VE ONAY SAYFASI.....</b>	<b>ii</b>
<b>ÖNSÖZ.....</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>iv</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER .....</b>	<b>vi</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR.....</b>	<b>vii</b>
<b>ŞEKİLLER .....</b>	<b>viii</b>
<b>TABLolar.....</b>	<b>ix</b>
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
1.1. Şizofreni Hastalığı .....	1
1.2. MK-801 .....	2
1.3. Resveratrol.....	3
1.4. N-asetilsistein .....	5
1.5. Açık Alan Testi .....	6
<b>2. MATERYAL VE METOD.....</b>	<b>7</b>
2.1. Fareler.....	7
2.2. Gruplar ve Uygulamalar .....	7
2.3. Açık Alan Testi .....	8
2.4. İstatistik .....	9
<b>3. BULGULAR.....</b>	<b>10</b>
<b>4. TARTIŞMA.....</b>	<b>13</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>18</b>
<b>BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ.....</b>	<b>24</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>FTS</b>	: Fosfat Tamponlu Serum
<b>İ.P.</b>	: İntra Peritoneal
<b>KG</b>	: Kilogram
<b>LSD</b>	: Least Significant Differences
<b>MG</b>	: Miligram
<b>ML</b>	: Mililitre
<b>NAS</b>	: N- Asetilsistein
<b>NMDA</b>	: N-Methyl – D-Aspartat
<b>SPSS</b>	: Statistical Package For The Social Sciences
<b>WNT</b>	: Winglees İnt-1

## ŞEKİLLER

### Sayfa

Şekil 1.1: Açık alan test düzeneği ..... 6

Şekil 2.1: Açık alan deney düzeneğinde teste tutulan bir fare ..... 9



**TABLolar****Sayfa**

Tablo 3.1. Artan lokomotor aktivitenin gruplara göre karşılaştırılmasına ilişkin varyans analizi sonuçları .....	10
--	----



## 1. GİRİŞ

Sinir sistemi canlının tüm sistemlerini ve fonksiyonlarını kontrol eden, içeriden ve dışarıdan gelen uyarılara karşı yanıt oluşturan ve böylece tüm vücudu koordine eden bir sistemdir. Sinir sisteminin başlıca yönetim merkezi beyindir. Beyin çıplak gözle incelendiğinde iki tip bölgeden oluştuğu gözlenir. Bu bölgeler gri ve beyaz madde adındaki bölgelerdir. Gri madde rengini orada bulunan sinir hücrelerinin gövdelerinden ve dentritlerden almaktadır. Beyaz maddeye rengini verense aksonların etrafını saran miyelin tabakasıdır. Beyaz maddede aksonlardan başka glial hücrelerde bulunmaktadır. Bir glial hücre tipi olan oligodentrosit, merkezi sinir sisteminde miyelin tabakasının yapımından sorumludur. Miyelin tabakasında görülebilecek bozukluklar aksonlarda taşınan iletinin bozulmasına ve böylece çeşitli sinirsel rahatsızlıklardan motorik sistemde ki zafiyete kadar pek çok rahatsızlığa sebep olabilmektedir (Boggs, 2006; Matute ve Ransom, 2012).

### 1.1. Şizofreni Hastalığı

Hastanın yaşam kalitesini ve çevresini olumsuz etkileyen sinirsel hastalıklar, tedavi sürecinde de oldukça önemli ekonomik yük getirir. Bu hastalıklardan birisi olan şizofreni hastalığı, çok şiddetli, kronik ve anormal beyin fonksiyonlarına bağlı olarak altüst olmuş sosyal davranışlarla kendini gösteren bir akıl hastalığıdır (Kruk-Slomka ve ark., 2016; Lewis ve Lieberman, 2000). Dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini etkileyen şizofreni hastalığında hasta doğru düzgün düşünemez ve yaşadığı sanrılarla beraber kavramsal eksikliklerinde ortaya çıktığı görülür (Afifi ve Bergman, 2005; Greenstein ve Greenstein, 2000).

Şizofreni hastalığının beyindeki çeşitli sorunların bir yansıması olduğu düşünülmektedir (Carey, 2002). Bu sorunlar toplam beyin hacmi, gri ve beyaz madde hacminde azalmalar, ventriküllerde büyümeler, beyinde yaygın hücre kaybı, sinir hücrelerinde atrofi, apoptoz ve sinir hücre yoğunluklarında görülen değişikliklerdir (Elfaki ve ark., 2013; Pearlson ve Marsh, 1999; Xiu ve ark., 2014, 2015). Şizofreni hastalarının beyinleri üzerinde yapılan mikroskobik incelemelerde, beyin korteksinde sinaps iletim bozuklukları, sinir hücrelerinin boyutunda, dentrit diken yoğunluğunda ve dentrit uzunluğunda küçülmeler olduğu saptanmıştır. Beyin beyaz maddesinde yer

alan oligodentrositlerde disfonksiyon ve buna bağlı olarak miyelin tabakasında küçülme görülmüştür (Xiu ve ark., 2014).

Şizofreni hastalığında aynı zamanda nörotransmitter madde salınımında da anormallikler olduğu göze çarpar. Şizofreni hastalığının beyinde nasıl olduğuyla ilgili çeşitli hipotezler vardır ve biyokimyasal olarak iki büyük nörotransmitter konsepti son yıllarda önemli hale gelmiŐtir. Bu iki nörotransmitter hipotezinden eski olanı dopaminle ilgili olandır. Bu teoriye göre subkortikal alanda aşırı dopamin salınımı őizofrenide görülen prefrontal korteks disfonksiyonları ve bilişsel bozukluklara yol açmaktadır. Bu tezdten yola çıkararak üretilen dopamin reseptör bloker ilaçları şizofreni hastalığında yıllarca kullanılmıştır. Daha güncel olan diğer teoriyse glutamat teorisidir. Bu teoriye göre glutamatın bağlandığı reseptörler olan NMDA reseptörlerinin hipofonksiyonu psikoza ve prefrontal alanda kognitif sorunlara sebep olmaktadır (McArthur, 2012). Şizofreninin patofizyolojisinde NMDA reseptörünün olduğu kadar oksidatif stresinde etkisi vardır. Glutamat sinyal disfonksiyonu ve oksidatif stres düzensizliği şizofreninin baŐlangıç safhasında oldukça önemlidir. Oksidatif stres ve glutamat disfonksiyonunun kapalı bir döngü içerisinde birbirlerini etkileyerek şizofreni hastalığının patogenezi üzerinde etkisi olduğu düşünülmektedir. alıŐmalar şizofreni hastalarının anormal antioksidan savunma sistemlerinin olduğunu saptamıŐtır ve artan oksidatif stresin őizofrenide olduğu gibi makromoleküllerin hücresel tahribatına yol açtığına dair bulgular vardır (Lin ve Lane, 2019).

alıŐmalar bloke olmuş NMDA reseptörlerinin beyin kabuğunda ortaya çıkan glutamatu değerlendiremediği için hücreler arası bölgede aşırı miktarda biriken glutamatın şizofreni hastalığının ortaya çıkmasına sebep olduğunu saptamıŐtır (Javitt, 2007; Kruk-Slomka ve ark., 2016; Moghaddam ve ark., 1997). Şizofreni hastalığının belirtileri aynı zamanda NMDA reseptörlerinin antagonistleri vücuda uygulandığı zamanda ortaya çıkmaktadır (Javitt, 2007; Kruk-Slomka ve ark., 2016).

## **1.2. MK-801**

MK-801 isimli kimyasal NMDA antagonisti olan nörotoksik bir ajandır. MK-801 aynı zamanda şizofreni hastalığının deney hayvanları üzerinde modellenmesinde de kullanılmaktadır (Kruk-Slomka ve ark., 2016; Xiu ve ark., 2014, 2015; Yu ve ark.,

2011). MK-801, Wnt sinyal yolağını bozmak suretiyle şizofreni hastalığını indükler (Yu ve ark., 2011). Bu yolak yetişkin homeostazisinin bazı noktalarında görevlidir. Bu noktalar hücre proliferasyonu, sağ kalım, kendi kendini yenileme ve farklılaşma gibi süreçlerdir. Bu yolağın keşfinden sonra bu yolağa ait fonksiyon bozuklukları diyabet, kanser ve sinirsel (şizofreni gibi) pek çok hastalıkla ilişkilendirilmiştir (Altınok ve Sunguroğlu, 2016; Yu ve ark., 2011).

MK-801'in sebep olduğu oksidatif stresle ilgili olarak iki farklı hipotez vardır. Bunlardan birincisine göre, MK-801'le hipofonksiyona uğratılan NMDA reseptörüne, ortama salınan glutamat bağlanamadığı için hücreler arası boşlukta aşırı miktarda glutamat birikmeye ve buna bağlı olarak bozulan glutamaterjik sistem dengesi oksidatif stresin oluşmasına ve sinirlerin tahribine yol açar (Genius ve ark., 2013; Ozyurt ve ark., 2007). İkinci hipoteze göre de MK-801, beyinde niktik oksit üretimini artırır, artan nitrik oksit üretimi glikoz kullanımını artırır ve bu da glikoz metabolizmasını etkiler. Oluşan bu dengesizlik oksidatif strese ve buna bağlı hücre ölümlerine sebep olur (Kuroda ve ark., 2015).

Yapılan çalışmalarda MK-801 enjekte edilen farelerin beyinlerinde oligodentrositlerin disfonksiyonu ve buna bağlı olarak miyelin kılıf üretilememesi, miyelinli sinir liflerinin boylarında kısalma ve çaplarında küçülme gibi çeşitli demiyelinizasyon sorunlarına bağlı olarak toplam beyaz madde hacminde belirgin oranda bir düşüşe sebep olduğu saptanmıştır (Xiu ve ark., 2014, 2015).

Şizofreni hastalığında semptomlar pozitif, negatif ve kognitif olmak üzere 3 grupta toplanmaktadır (Lewis ve Lieberman, 2000). Lokomotor sistemde aşırı hareketlilik ise şizofreni hastalığının pozitif semptomları arasında bulunan davranış modeline girmektedir. (Xiu ve ark., 2015). MK-801'in çeşitli dozlarında deney hayvanlarında lokomotor aktivitede artış olduğu gözlenmiştir (Yu ve ark., 2011; Xiu ve ark., 2014; 2015).

### **1.3. Resveratrol**

Resveratrol özellikle üzüm ve yer fıstığında bolca bulunan doğal, organik bir bileşiktir (Zortea ve ark., 2016). Resveratrol çeşitli zararlı etkenlere karşı gıda katkı maddesi olarak biyoteknolojik ve kimyasal yolla da üretilebilir (Giovinazzo ve

Grieco, 2015). Beyin dokusu bol miktarda lipid içermesi, yüksek miktarda oksijen tüketmesinden dolayı, oksidatif strese etkilenme olasılığı yüksektir (Rege ve ark., 2013; Venturini ve ark., 2010). Resveratrolünde kan-beyin bariyerini geçmesinden dolayı beyin üzerinde koruyucu ve antioksidan enzim düzeylerini artırıcı etkisi vardır (Bastianetto ve ark., 2014; Venturini ve ark., 2010).

Resveratrol toksikolojide uzun yıllardan beri üzerinde çalışılan nöroprotektif bir antioksidandır (Bastianetto ve ark., 2014). MK-801'e benzer şekilde Wnt sinyal yolağı üzerinden etki göstermektedir (Chen ve ark., 2012; Zhou ve ark., 2009; Zortea ve ark., 2016). Resveratrol reaktif oksijen (ROS) ve nitrojen türlerine ve onlarla etkileşime giren biyomoleküllerin reaksiyonu sonucu ortaya çıkan ikincil organik radikallere karşı oldukça etkin bir savunma ajanıdır. Resveratrol, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, hemioksijenaz, glutatyon peroksidaz gibi hücrede oksidasyon-azaltan dengenin sürdürülmesinden sorumlu enzimlerin salgılanmasını artırır. Ayrıca ksantin oksidaz gibi ROS üretiminde etkin rol oynayan enzimlerin aktivitesini de azaltır. Resveratrol, reaktif oksijen ve nitrojen türleri gibi serbest radikallerin süpürülmesinde ve hücre zarında şekillenen lipid peroksidasyonun baskılanmasında da önemli bir rol oynar. Vücudun reaktif oksijen türlerinin uzaklaştırılmasına karşı diğer hücrelerde olduğu kadar sinir hücrelerinden de salgılanan SOD ve katalaz gibi enzimlerin aktivasyonunda da yardımcı rol oynar. Sağlıklı ratlarda resveratrol enjeksiyonlarının beyinde endojen antioksidan enzim salınımını artırdığı görülmüştür. Hipokampus bölgesine uygulanan aşırı miktarda glutamatın yol açtığı oksidatif strese karşıda mitokondrial süperoksit dismutaz ve salınımını arttırmıştır (Gerszon ve ark., 2014).

Resveratrolün yaşlılıkta ortaya çıkabilecek çeşitli rahatsızlıklardan olan makula dejenerasyonu, inme ve bunama gibi çeşitli bilişsel sorunları düzelttiği ve hafızayı güçlendirdiği bilinmektedir (Bastianetto ve ark., 2014). Yaşlı ratlarda resveratrol uygulamasının nöronlarda plastisiteyi artırdığı, dentrit uzunluğuna ve yoğunluğuna olumlu etki ettiği daha önceden bulunmuştur (Montserrat Hernández-Hernández ve ark., 2016). Yani ilerleyen yaşa bağlı olarak görülen sinir dejenerasyonlarında resveratrolün koruyucu olarak bir etkinliği vardır (Montserrat Hernández-Hernández ve ark., 2016). Bununla birlikte resveratrolün Alzheimer, Parkinson gibi hastalıklarla, beyni etkileyen çeşitli toksinlerin oluşturduğu nörodejenerasyonlarda nöroprotektif

etkili olduğu ortaya konmuştur (Giovinazzo ve Grieco 2015; Jeon ve ark., 2012; Pasinetti ve ark., 2015; Rege ve ark., 2013;).

Tüm bu faydalı özelliklerinin yanında resveratrolün bazı olumsuz etkileri de son yıllarda bildirilmeye başlanmıştır. Örneğin multiple sclerosis hastalığında, miyelin kılıf oluşumunu engellemiş, sinir sistemini korumamış, klinik bulguları şiddetlendirmiş ve iyileşmeyi de geciktirmiştir (Sato ve ark., 2013; Verbeek ve ark., 2005). Resveratrol kaynaklarının bol bulunduğu bölgelerde yaşayan insanlar üzerinde yapılan uzun süreli araştırmalarda ise resveratrolün yangı iyileşmesi, kardiyovasküler hastalıklar, uzun yaşam ve kanser gibi öngörülebilir tüm ölüm çeşitlerine kadar bir etkisinin olmadığını ortaya çıkmıştır (Semba ve ark., 2014). Tüm bunlarla birlikte resveratrol, iyileştirici amaçlı olarak şizofrenili bireylere uygulanmış ancak herhangi bir sonuç alınamamıştır (Zortea ve ark., 2016).

#### **1.4. N-asetilsistein**

N-asetilsistein (NAS), kuvvetli bir antioksidan maddedir (Dean ve ark., 2011; Scalley ve Conner, 1978;). Aslında uzun yıllardır parasetamol zehirlenmelerinde kullanıldığı bilinmektedir (Dean ve ark., 2011). Reaktif oksijen türleri hücrede DNA, protein ve lipidlerin oksidasyonuna sebep olarak yaralanmasına ve hatta ölmesine sebep olurlar. Bir antioksidan olarak NAS, serbest radikaller artarak hücreleri tahrip etmeden önce onları nötralize eder. Bunu da sistein/glutasyon oranlarını arttırarak yapar. Hücrelerde, serbest radikallerce yıkıma uğratılmış olan glutasyon gibi antioksidanların yenilenmesini sağlar (Tardiolo ve ark., 2018). Çünkü NAS glutasyon üretiminin ön maddesidir (Turkmen ve ark., 2019). Böylece endojen antioksidan savunma mekanizmasını artırır ve serbest radikalleri yıkıma uğratar. Bu aktiviteler nörodejeneratif hastalıkların başlangıcında da görülür (Tardiolo ve ark., 2018).

Yıllar geçtikçe ve NAS'ın etki mekanizmaları ortaya çıkartıldıkça klinikte üzerinde yapılan denemelerin sayısında da artış olmuştur (Dean ve ark., 2011). Alzheimer gibi çeşitli akıl hastalıklarında kan-beyin bariyerini kolayca geçmesinden ve etkili olmasından dolayı sinirsel hastalıklarda üzerinde fazlaca durulmaya başlanmıştır (Adair ve ark., 2001; Dean ve ark., 2004; Dean ve ark., 2011; Farr ve ark., 2003). NAS'ın demiyelinizasyona karşı iyileştirici ve koruyucu etkilerinin

olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (Jatana ve ark., 2006; Hichor ve ark., 2018; Mirzakhani ve ark., 2016; Zaki ve ark., 2018).

alışmalar NAS uygulamalarının şizofreni hastalığının psikopatolojisini önemli ölçüde düzelttiğini göstermiştir (Line ve Lane 2009). şizofreni hastalığında sinyal yolaklarının bozulmasına karşı NAS, beyinde bulunan NMDA reseptör yanıtlarını glutamata karşı güçlendirmektedir (Ogita ve ark., 1986; Varga ve ark., 1997; Himi ve ark., 2003; Janaky ve ark., 2007). Bununla birlikte NAS'ın şizofrenin başta negatif olmak üzere diğer semptomlarına da iyi geldiği insanlar üzerinde yapılan denemelerde bildirilmiştir (Bulut ve ark., 2009).

### 1.5. Açık Alan Testi

Hayvan davranışlarını değerlendirme testlerinden birisi olan açık alan testi lokomotor hiperaktivite derecesinin belirlenmesinde kullanılan bir testtir. Locomotor aktivite testleri çeşitli akıl hastalıkları modellerinde ve bazı ilaçların psikostimülan etkileri sonucunda oluşan spontan davranışların değerlendirilmesinde de sıkça kullanılan bir yöntemdir (Pınar ve ark., 2015). Sunulan bu çalışmada farelere MK-801 enjekte edilerek lokomotor hiperaktivite oluşturulmaya çalışılmış, resveratrol ve NAS kombinasyonlarının indüklenen lokomotor hiperaktivite üzerinde ki etkileri açık alan testinde farelerin katettiği mesafe ölçülerek anlaşılmaya çalışılmıştır. Resveratrol ve NAS kombinasyonları yüksek dozdan düşük doza doğru yapılmış ve böylece daha etkin olabilecek düşük dozun bulunması amaçlanmıştır. Deney hayvanı olarak dişi fareler seçilmiştir. Bu seçimi yapmanın sebebi daha önceki çalışmalarda dişilerin ilaca karşı daha duyarlı olduğu belirtildiği içindir.



**şekil 1.1:** Açık alan test düzeneği.

## 2. MATERYAL VE METOD

### 2.1. Fareler

Sunulan bu projede 84 adet dişi BALB/C faresi kullanıldı. Fareler Afyon Kocatepe Üniversitesi Deneş Hayvanları ünitesinden temin edildi ve aynı ünite de bakıldı. Deneşin yapılabilmesi için gerekli izinler Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Deneşleri Yerel Etik Kurulundan (AKUHADYEK-55–18) alındı.

Deneş e başlamadan önce fareler bir hafta boyunca karantinada tutuldular. Deneş esnasında enjeksiyonlar yapılırken fareler pleksiglas kafelere yerleştirilerek 12/12 saat aydınlık/karanlık döngüsünde ve 20-22°C sıcaklığa sahip odalarda bakıldılar. Hayvanların ticari pelet fare yemi ve çeşme suyuna ad libitum olarak ulaşmaları sağlandı.

### 2.2. Gruplar ve Uygulamalar

Çalışmada kullanılan 84 adet dişi fare grup başına 6 fare olmak üzere eşit olarak 14 farklı gruba bölündü. Dozlar ilgili çalışmalardan faydalanılarak belirlendi (Atalay ve ark., 2016; Fukami et al., 2004). Gruplar aşağıdaki şekilde oluşturuldu:

1. Grup: Kontrol grubu fareler. Bu gruptaki farelere intraperitoneal (ip) yolla 10ml/kg FTS verildi (MK-801 ve clozapine fizyolojik tuzlu suda çözdürüldüğü için).
2. Grup: Clozapine 5mg/kg i.p.,
3. Grup: MK-801 (1 mg/kg-i.p.),
4. Grup: Clozapine (5 mg/kg)+MK-801 (1mg/kg) i.p., (pozitif kontrol)
5. Grup: Resveratrol (50 mg/kg-i.p.),
6. Grup: N-asetilsistein (100mg/kg-i.p.),
7. Grup: Resveratrol (50mg/kg-i.p.)+N-asetilsistein (100mg/kg-i.p.)+ MK-801 (1 mg/kg-i.p.)-akut,
8. Grup: Resveratrol (40mg/kg-i.p.)+N-asetilsistein (80mg/kg-i.p.) + MK-801 (1 mg/kg-i.p.)-akut,
9. Grup: Resveratrol (20mg/kg-i.p.)+N-asetilsistein (40mg/kg-i.p.) + MK-801 (1 mg/kg-i.p.)-akut,

10. Grup: Resveratrol (10mg/kg-i.p.)+N-asetilsistein (20mg/kg-i.p.) + MK-801 (1 mg/kg-i.p.)-akut,
11. Grup: Resveratrol (50mg/kg-i.p.)+N-asetilsistein (100mg/kg-i.p.) + MK-801 (1 mg/kg-i.p.)-subakut,
12. Grup: Resveratrol (40mg/kg-i.p.)+N-asetilsistein (80mg/kg-i.p.) + MK-801 (1 mg/kg-i.p.)-subakut,
13. Grup: Resveratrol (20mg/kg-i.p.)+N-asetilsistein (40mg/kg-i.p.) + MK-801 (1 mg/kg-i.p.)-subakut,
14. Grup: Resveratrol (10mg/kg-i.p.)+N-asetilsistein (20mg/kg-i.p.) + MK-801 (1 mg/kg-i.p.)-subakut.

Deneye başlandığı gün 1,2,3,5,6. gruplara sabah saatlerinde enjeksiyonlar uygulandı ve yarım saat sonra açık alan testine tabi tutuldular. 4. gruptaki farelere sabah önce clozapine öğleden sonra MK-801 verildi ve yarım saat bekleddikten sonra açık alan testine alındılar. 7,8,9 ve 10. gruplara sabah önce resveratrol ve NAS kombini, öğleden sonra ise MK-801 verilip yarım saat beklendi ve açık alan testine tabii tutuldu. 11,12,13 ve 14. gruplara da dört gün boyunca sabahları resveratrol+NAS kombinasyonu öğleden sonra da MK-801 enjekte edildi ve dördüncü günün sonunda öğleden sonra son MK-801 enjeksiyonundan sonra yarım saat beklenip açık alan testine tabii tutuldular.

### **2.3. Açık Alan Testi**

Açık alan test düzeneği, 60cmx60cmx24cm boyutlarında çevresi yüksek duvarlarla çevrilmiş düz bir alandan oluşmuştur. Düzeneğin tabanı 36 eşit kareye bölünmüştür ve hayvan deney düzeneğine bırakıldıktan sonra video kameraya kaydedilip geçtiği kareler sayılarak katettiği mesafe ölçülür ve lokomotor aktivite derecesi belirlenir (Akıllıoğlu ve ark., 2012; Al-Amin ve ark., 2000; Furuie ve ark., 2013; Kim ve ark., 2014; Kocahan ve ark., 2012; Xiu ve ark., 2014; 2015).

Açık alan testine tabii tutulan fareler lokomotor aktivitelerinin ölçümü için öncelikle deney düzeneğinin merkezine bırakıldılar. 10 dakika boyunca farelerin hareketleri video kameraya kaydedildi. Açık alan deney düzeneği içinde farelerin katettikleri mesafe daha sonra video kamera görüntüleri izlenip değerlendirildi ve istatistiki işleme tabii tutuldular.



**Şekil 2.1:** Açık alan deney düzeneğinde teste tutulan bir fare.

#### **2.4. İstatistik**

Araştırmada elde edilen veriler SPSS 21.0 for Windows paket programında analiz edildi. Lokomotor aktivitenin gruplara göre karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (one-way anova) kullanıldı. Grupların ikili karşılaştırılmasında ise çoklu karşılaştırma testlerinden LSD testinden yararlandı. Çalışmada bazı gruplara ilişkin verilerin normal dağılım göstermemesinden dolayı grupların karşılaştırılmasında varyans analizinin non-parametrik karşılığı kruskal-wallis testide uygulanmıştır. Her iki analiz için de 0,05 düzeyi çalışma için istatistiki önemlilik kriteri olarak alındı.

### 3. BULGULAR

Farelerde MK-801 enjeksiyonlarından yarım saat sonra lokomotor aktivitenin arttığı tespit edildi. Artan lokomotor aktivitenin gruplara göre karşılaştırılmasına ilişkin varyans analizi sonuçları aşağıdaki tabloda görülmektedir (Tablo 3.1):

**Tablo 3.1.** Artan lokomotor aktivitenin gruplara göre karşılaştırılmasına ilişkin varyans analizi sonuçları.

Kare	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	P <sub>1</sub> ; P <sub>2</sub>
1. Grup	114	257	178,67 c	53,519	21,849	0,000* 0,000*
2. Grup	85	292	175,50 c	71,268	29,095	
3. Grup	305	1077	514,17 a	300,126	122,526	
4. Grup	76	460	229,17 c	130,797	53,398	
5. Grup	9	250	144,33 c	100,881	41,185	
6. Grup	38	224	128,17 c	68,467	27,952	
7. Grup	94	545	300,67 bc	178,763	72,980	
8. Grup	245	381	300,17 bc	49,584	20,243	
9. Grup	47	377	208,33 c	122,569	50,038	
10. Grup	46	391	264,17 c	129,359	52,811	
11. Grup	174	552	365,67 ab	136,907	55,892	
12. Grup	120	517	344,00 ab	159,825	65,248	
13. Grup	144	696	428,83 ab	216,831	88,521	
14. Grup	356	762	504,33 a	167,977	68,576	

Tablo 3.1: \*P<0,05; a, b, c: farklı harfleri içeren gruplar arasındaki farklar önemlidir (P<0,05).

P<sub>1</sub>: tek yönlü varyans analizi için önemlilik düzeyi

P<sub>2</sub>: Kruskal-wallis testi için önemlilik

1. grup kontrol,
2. grup Clozapine,
3. grup MK-801,
4. grup Clozapine+MK-801,
5. grup resveratrol (res),
6. grup n-asetilsistein (nas),
7. grup res. (50mg/kg-i.p.)+nas (100mg/kg-i.p.)+ MK-801 (1 mg/kg-i.p.)-akut,
8. grup res (40mg/kg-i.p.)+nas (80mg/kg-i.p.) + MK-801 (1 mg/kg-i.p.)-akut,
9. grup res. (20mg/kg-i.p.)+ nas (40mg/kg-i.p.) + MK-801 (1 mg/kg-i.p.)-akut,
10. grup res (10mg/kg-i.p.)+nas (20mg/kg-i.p.) + MK-801 (1 mg/kg-i.p.)-akut,
11. grup res. (50mg/kg-i.p.)+nas (100mg/kg-i.p.) + MK-801 (1 mg/kg-i.p.)-subakut,
12. grup res. (40mg/kg-i.p.)+nas (80mg/kg-i.p.) + MK-801 (1 mg/kg-i.p.)-subakut,
13. grup res. (20mg/kg-i.p.)+nas (40mg/kg-i.p.) + MK-801 (1 mg/kg-i.p.)-subakut,
14. grup res. (10mg/kg-i.p.)+ nas (20mg/kg-i.p.) + MK-801 (1 mg/kg-i.p.)-subakut.

Sonuçlara kısaca bakılacak olursa, istatistiksel olarak çoklu karşılaştırma testi (LSD) sonuçlarına göre 3. grup yani sadece MK-801 verilen grupla 11, 12, 13 ve 14. gruplar arasında lokomotor aktivite bakımından anlamlı farklılık bulunamamıştır ( $p>0,05$ ). Yani MK-801'in subakut uygulamalarında antioksidan kombinasyonunun koruyucu etkisinin daha az olduğu gözlemlenmiştir. Pozitif kontrol olarak MK-801 ve clozapine verilen gruptaysa clozapinin MK-801'in etkilerini engellediği görülmektedir ( $p<0,05$ ). Yani clozapine koruyucu olarak işe yarar bir özellik göstermiştir. Diğer gruplarla 3. grup arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ). İlacın akut uygulamalarında antioksidan kombinasyonunun daha başarılı olduğu göze çarpmıştır ( $p<0,05$ ).

Yukarıdaki veriler biraz açılmak istenirse yapılan istatistiksel analiz sonuçlarına göre, lokomotor hiperaktivite durumunun gruplara göre anlamlı farklılık gösterdiği tespit edildi. Kontrol grubuyla (Grup 1) karşılaştırıldığında sadece MK-801 (Grup 3) verilen grubun arasında belirgin oranda bir hareketlilik farkı vardı ( $p<0,05$ ). MK-801 istatistiksel olarak hayvanın lokomotor aktivitesini arttırmıştı.

Pozitif kontrol amaçlı olarak sadece clozapine verilen grupta (Grup 2) hayvanların hareketlerinin kontrol grubuna (Grup 1) yakın olduğu gözlemlendi ( $p>0,05$ ). Clozapine'nin farelerin lokomotor hareketleri üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştı. Grup 3'le karşılaştırıldığında farelerin hareketlerindeki artışın istatistiksel olarak belirgin olduğu saptandı ( $p<0,05$ ).

Sadece resveratrol ve NAS verilen gruplarda (5. ve 6. gruplar) kontrol grubuyla karşılaştırıldığında (Grup 1) lokomotor aktivite açısından istatistiksel fark olmadığı gözlemlendi ( $p>0,05$ ). 5. ve 6. gruplar da hayvanların hareketlerinin biraz daha azalma eğiliminde olmasına rağmen Grup 1'le karşılaştırıldığı zaman belirgin bir fark olmadığı gözlemlendi ( $p>0,05$ ). Grup 3 ile bu iki grup karşılaştırıldığında hareketlerindeki artış istatistiksel olarak farklı bulundu ( $p<0,05$ ).

4. grupta akut uygulanan MK-801'le beraber koruyucu olarak clozapine uygulandığı zaman, clozapinin MK-801'in artırmış olduğu lokomotor aktivite üzerinde belirgin bir baskılayıcılığının olduğu gözlemlendi ( $p<0,05$ ).

İlacın akut uygulamalarının gerçekleştirildiği 7, 8, 9 ve 10. gruplarda MK-801'le artma eğiliminde olan lokomotor aktivitenin antioksidan kombinasyonu

kullanılarak kontrol grubuna yakın bir seviyeye doğru çekildiği gözlemlendi ( $p<0,05$ ). Antioksidan ilaç kombinasyonunun yüksek uygulandığı 7. ve 8. gruplarda lokomotor aktivite değerleri, MK-801'in yalnız uygulandığı grup 3'ten istatistiksel olarak farklı olsa da ( $p<0,05$ ) yine de tam olarak kontrol grubuna da yaklaşmadığı görülmektedir. Bu durumda antioksidan kombinasyonunun yüksek dozlarının bir noktaya kadar işe yaradığı düşünülebilir. Antioksidan kombinasyonunun akut olarak daha düşük dozlarda uygulandığı 9 ve 10. gruplardaysa kombinasyonun lokomotor aktivite değerlerini kontrol grubu seviyesine doğru oldukça yaklaştırdığı görülmektedir. Bunlardan özellikle antioksidan kombinasyonunun daha düşük dozda uygulandığı 9. grubun değerlerinin kontrol grubu düzeyine doğru oldukça yaklaşmış olduğu göze çarpmaktadır. Burada MK-801 isimli ilacın akut uygulamalarında antioksidan kombinasyonunun düşük dozlarda dahi yararlı bir etki gösterdiği istatistiksel olarak saptanmıştır.

İlacın subakut olarak verildiği 11, 12, 13 ve 14. gruplarda ise antioksidan kombinasyonunun etkisi incelendiğinde, lokomotor hiperaktivite üzerinde etkisinin olmadığı, bununla birlikte yüksek doz uygulanmış olan 11, 12 ve 13. gruplarda nispeten daha iyi bir sonuç alınırken, dozu en düşük grup olan 14. grubun değerininse sadece MK-801 verilmiş olan 3. grubun verilerine oldukça yakın olduğu görülmüştür. Yani kombinasyonun en düşük dozunun 4 gün boyunca gerçekleştirilen subakut uygulamalar karşısında etkisinin zayıf kaldığı görülmüştür ( $p>0,05$ ). Bu dört grupla 3. grup arasında istatistiki fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

İlaçların akut olarak uygulandığı gruplar olan 7, 8, 9 ve 10. gruplarla subakut olarak uygulandığı 11, 12, 13 ve 14. gruplar karşılaştırıldığında ise antioksidan kombinasyonunun etkisinin akut gruplarda daha fazla olduğu subakut gruplarda ise daha düşük olduğu gözlenmiştir. Antioksidanların etkisinin ilacın tek gün verilmesiyle dört gün verilmesi arasında ki farkın MK-801'in vücuttaki birikimi arttıkça lokomotor hiperaktivite etkisinin daha güçlü bir şekilde ortaya çıkma eğiliminden dolayı olabilir.

#### 4. TARTIŞMA

Şizofreni hastalığı ciddi bir psikiyatrik rahatsızlıktır. Şiddetli ve kronik bir akıl hastalığı olan şizofreni hastalığında 3 farklı tip semptom olduğu göze çarpar: bunlar pozitif, negatif ve kognitif semptomlardır (Lewis ve Lieberman, 2000). Lokomotor hiperaktivite pozitif semptomlar kapsamına girmektedir (Xiu ve ark., 2015). Glutamaterjik sistemde yer alan NMDA reseptörleri duyu ve motor sistemlerde fonksiyonel işlevleri olan ve sinaptik faaliyetleri düzenleyen reseptörlerdir. NMDA reseptörlerindeki fonksiyon bozuklukları çok sayıda psikiyatrik hastalıklara sebebiyet vermektedir. Bu hastalıklardan biriside giriş bölümünde bahsedildiği üzere şizofreni hastalığıdır. NMDA reseptörlerinin şizofreni hastalığındaki önemi günümüzde artık iyice anlaşılmaya başlanmıştır (Javitt 2007; Kruk-Slomka ve ark., 2016). NMDA reseptör fonksiyon kaybı olan farelerde şizofreniye benzer şekilde davranış bozuklukları ortaya çıkmaktadır (Xiu ve ark., 2015; Kruk-Slomka ve ark., 2016). NMDA reseptör antagonistlerinin şizofreniye benzer şekilde lokomotor hiperaktiviteye sebep olduğu daha önceki çalışmalarda ortaya çıkartılmıştır (Javitt 2007; Kruk-Slomka ve ark., 2016). Reseptör fonksiyonundaki azalmayla lokomotor aktivitenin artışı arasında bir bağlantı vardır (Xiu ve ark., 2014; 2015). NMDA reseptörlerinin antagonistlerinden olan MK-801'de güncel olarak şizofreni hayvan modellerinde kullanılan etkili bir kimyasaldır (Xiu ve ark., 2014; 2015). MK-801 aracılığıyla lokomotor hiperaktivite gibi şizofreninin çeşitli semptomları ortaya çıkartılmaktadır (Xiu ve ark., 2014; 2015). Sunulan bu çalışmada da MK-801 uygulanmış farelerde kontrol grubu farelere oranla oldukça yüksek bir motorik aktivite olduğu göze çarpmıştır. Artan motorik aktivite karşısında önemli ve güncel antioksidanlardan olan resveratrol ve NAS kombinasyonları denenmiş ve akut MK-801 alımlarında bu aktivite karşısında etkin oldukları göze çarpmıştır.

Son yıllarda araştırmacılar MK-801'le oluşturulan deneysel şizofreni modelinde caffeic acid phenethyl ester CAPE (Ozyurt ve ark., 2007a), omega 3 yağ asidi (Ozyurt ve ark., 2007b), ve melatonin (Ozyurt ve ark., 2014), gibi çeşitli antioksidanlar aracılığıyla, MK-801 ile oluşturulan nörotoksisitenin azaltıldığı vurgulanmıştır. İlgili çalışmalarda, MK-801 ile deneysel şizofreni oluşturulan

hayvanlarda yukarıda adı geçen antioksidanlar aracılığıyla oksidatif stres ve beyinde görülen histopatolojik bulguların azaltıldığı vurgulanmıştır. MK-801'in gerçekten de NMDA reseptörlerinin antagonisti olmasının yanında beyin üzerinde şizofreni hastalığında olduğu gibi çeşitli histopatolojik oluşumlara da sebebiyet verdiği bildirilmiştir. MK-801 beyin çeşitli bölgelerinde vakuol oluşumlarına ve ayrıca myelin kılıf oluşumunda da bozulmalara yol açmaktadır (Xiu ve ark., 2014, 2015). NMDA reseptör fonksiyonlarındaki bozulmaların şizofreni hastalığında rolü olduğu ortaya çıktığından beri araştırmacılar bu konu üzerinde çalışmalarını sıklaştırmışlardır. Örneğin gerçekleştirilen bu çalışmalardan birinde farelere MK-801 14 gün boyunca 1 mg/kg i.p. yolla verilmiştir. İlacın bu uygulanmasını takiben şizofreni hastalığının belirtilerinin deneysel olarak ortaya çıktığı görülmüştür. Araştırmacılar fare beyinlerinde demiyelizasyon, miyelinli sinir hücrelerinin boyunda azalma ve çaplarında küçülme olduğunu saptamışlardır. Yine şizofreninin belirtisi olarak deney grubu farelerin kontrol gruplarına göre şizofreni hastalığında olduğu gibi lokomotor aktivitede artış olduğu kaydedilmiştir (Xiu ve ark., 2014, 2015).

Fareler üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise egzersizin NMDA reseptör fonksiyonu üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Egzersiz, sinirsel hastalıklarda ilaç kullanmadan yapılan tedaviye yönelik bir yaklaşımdır. Bununla ilgili yapılan bir araştırma da araştırmacılar, MK-801 vererek lokomotor hiperaktiviteye sebep olmuşlardır. Bu çalışma 14 gün boyunca sürmüş ve MK-801 0,6mg/kg dozunda i.p. yolla verilmiştir. MK-801 verilen bir grubun kafesine de fare tekerleği koymuşlar ve hayvanların istedikleri zaman bu tekerleğe ulaşmalarına olanak sağlamışlardır. Gerçekleştirilen araştırma neticesinde fare kafeslerine koyulan fare tekerleğinin lokomotor hiperaktivitenin sadece MK-801 verilen gruba oranla oldukça azaldığı ve kontrol grubu seviyelerine indiği göze çarpmıştır. Yani fiziksel egzersizlerin NMDA reseptör fonksiyonunu artırdığını ve şizofreni benzeri belirtileri iyileştirdiğini bulmuşlardır (Kim ve ark., 2014).

Yeni doğanlarda ventral hipokampüste görülen lezyonların şizofreni benzeri semptomları ortaya çıkardığı bilinmektedir. Bu konu üzerinde yapılan çalışmalarla şizofreninin altında yatan nedenlerin daha iyi ortaya konacağı düşünülmektedir. Yeni doğmuş ratların beyinlerinin hipokampus bölgelerinde lezyonlar oluşturulmuş ve

ileriki haftalarda yapılan MK-801 uygulamasının motor aktiviteyi kontrol grubuna oranla oldukça artırdığı tespit edilmiştir. Antidopaminerjik ilaçlardan olan haloperidol ve clozapine uygulamalarının da MK-801'le ortaya çıkan lokomotor hiperaktivite üzerinde azaltıcı etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Yani lezyonlu ratların kontrollere göre MK-801 uygulamalarına karşı daha hassas olduğu görülürken, antidopaminerjik ilaçların MK-801'in davranış bozukluğu etkilerini engelleme üzerinde daha fazla etkisi olduğu göze çarpmaktadır (Al-Amin ve ark., 2000).

Yeni doğanlar üzerinde gerçekleştirilen başka bir çalışmada ise doğumdan sonra annelerinden ayrılan ratlar 7 günlükten 28 günlük oluncaya kadar günde iki sefer 0,4 mg/kg MK-801 derialtına enjekte edilmiştir. Hayvanlar 14-16 haftalık olunca da ratlar açık alan testine tabi tutulmuşlardır. Açık alan testinden önce ratlara akut olarak i.p. yolla 0,2 mg/kg MK-801 enjeksiyonu yapılmıştır. Akut MK-801 uygulamasının yanında ratlara muscarinic asetilkolin reseptör antagonisti olan scopolamine de 0,4 ve 2 mg/kg i.p. yolla enjekte edilmiştir. Sonuç olarak akut MK-801 enjekte edilen ratların akut fizyolojik tuzlu su verilen rat grubuna göre çok daha fazla hareketli olduğu bununla birlikte akut scopolamine verilen ratlarda da lokomotor aktivitenin arttığı gözlenmiştir. Bulgular sonucunda seçici yeni doğan NMDA reseptör blokajında kolinerjik ve glutamaterjik taşınımında değişiklikler olduğu ve bununla şizofreni hastalığının da görülen davranış bozukluklarının temeli olabileceği belirtilmiştir (Furuie ve ark., 2013).

Kafein uygulamalarının farelerde deneysel olarak oluşturulan lokomotor hiperaktivite üzerinde olumlu etkilerinin olduğu göze çarpmaktadır. Şöyle ki farelerde 0,25 mg/kg i.p. MK-801 dozuyla indüklenmiş olan lokomotor hiperaktivite karşısında kafeinin belli dozlarda etkisinin olduğu göze çarpmaktadır. Kafein uygulamasının, yaklaşık 1 hafta sonra MK-801'le indüklenen lokomotor hiperaktivite etkilerini tamamıyla ortadan kaldırdığı belirtilmektedir (de Oliveira ve ark., 2005).

Fareler üzerinde MK-801 kullanılarak indüklenen şizofreni benzeri semptomların üzerinde yapılan araştırmalar neticesinde galfimya bitkisinin de olumlu etkisinin olduğu bildirilmiştir. 0,5 mg/kg dozunda 28 gün boyunca farelere

MK-801 verilmiş ve farelerde şizofreninin pozitif semptomlarının ortaya çıkması sağlanmıştır. Pozitif semptomlar karşısında galfimya bitkisi ekstraktı farelere verilmiş ve farelerden olumlu geri dönüşler alınmıştır (Santillan-Urquiiza ve ark., 2019).

Beyinde bulunan ve nöroprotektif etkisi olan 1-Methyl- 1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline isimli endojen bileşenin dopaminerjik aktivitede önemli rolü vardır. 0,3 mg/kg i.p. MK-801'le indüklenen şizofreni semptomları karşısında bu bileşenin hafıza bozukluğu gibi negatif semptomlar üzerinde işe yaramadığı sadece lokomotor hiperaktiviteye karşı olumlu etki gösterdiği tespit edilmiştir (Pietraszek ve ark., 2009).

Yukarıda bahsedilenlere ek olarak sunulan bu çalışmada MK-801 tarafından oluşturulan lokomotor hiperaktivite karşısında pozitif kontrol olarak clozapine isimli kimyasal kullanılmıştır. Atipik anti-psikotik bir ilaç olan clozapine, anksiyete kaynaklı ruhsal bozukluklar ve şizofreni hastalığında da kullanılmaktadır. Şizofreni hastalığının semptomları karşısında clozapine'nin etkin bir rolü vardır. Clozapine'nin MK-801'in lokomotor aktivite üzerindeki etkisi yeni doğanlar üzerinde adult farelerde olduğu kadar etkin değildir. MK-801'le indüklenen lokomotor hiperaktivite üzerinde clozapine'nin inhibitör etkisi olduğu bildirilmiştir (Pınar ve ark., 2015, Gattaz ve ark., 1994, Gururajan ve ark., 2012). Sunulan bu çalışma da da clozapinin MK-801'in etkilerini azalttığı gözlenmiştir.

Resveratrolün ise direkt olmasa da NMDA yoluyla eksitotoksosite oluşturulduğunda koruyucu etkisinin olduğu, yine metamphetamine ve kokainle oluşturulan deneysel lokomotor hiperaktivite üzerinde de 20 ve 40 mg/kg akut dozlarında etkisinin olmadığı, tekrarlayan enjeksiyonlarda ise metamphetamine karşı lokomotor hiperaktivite üzerinde etkili iken kokaine karşı etkisiz olduğu göze çarpmıştır (Miller ve ark., 2013).

Resveratrolün şizofreni hastası insanların diyetlerine 1 ay boyunca eklendiği çalışmada ise resveratrolün şizofreni semptomlarına karşı olumlu herhangi bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Araştırmacılar daha önce resveratrolün şizofreni hastalığına karşı bu tip bir çalışma da denenmediğini belirtmişlerdir. Çalışmada şizofreni tanısı konmuş yaşları değişken 19 erkekte oluşan iki grup kurulmuş ve bu

gruplara resveratrol (200mg) ve placebo (200mg) bir ay boyunca tatbik edilmiştir. Bir aylık denemenin sonucunda her iki gruba da hafıza, dikkat konsantrasyon vb. çeşitli psikolojik tanı testleri uygulamışlar fakat placebo uygulanan grupla resveratrol uygulanan grup arasında herhangi bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir (Zortea ve ark., 2016).

NAS'ın da glutamaterjik disfonksiyona karşı iyileştirici etkisinin bulunduğu bildirilmiştir. Bunların yanında resveratrol ve NAS kombinasyonunun ratlarda cohlea da şekillenen ototoksisiteye karşı olumlu etkilerinin olduğu rapor edilmiştir. 10 mg/kg resveratrolle, 400 mg/kg NAS kombinasyonunun ratlara 5 gün boyunca uygulanmasının ototoksisitede aminoglikositlerin ikincil etkilerine üzerinde azaltıcı etkisinin olduğu bulunmuştur (Garcia ve ark., 2017).

Sonuç olarak sunulan bu çalışmada MK-801 kullanılarak farelerde lokomotor hiperaktivite oluşturulmaya çalışılmış ve başarılı olunmuştur. Pozitif kontrol olarak kullanılan clozapinin de farelerde MK-801'in etkisini inhibe ettiği göze çarpmaktadır. Koruyucu antioksidan kombinasyonu olarak resveratrol ve NAS'ın akut MK-801 enjeksiyonları karşısında düşük dozlarda bile etkin olduğu, 4 gün boyunca tekrarlayan subakut enjeksiyonlarda ise kombinasyonun etkisinin daha zayıf olduğu ve daha az koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır.

## KAYNAKLAR

- ADAIR, J. C., KNOEFEL, J. E., MORGAN, N. (2001). Controlled trial of N-acetylcysteine for patients with probable Alzheimer's disease. *Neurology*. Oct 23; **57**(8):1515-7.
- AFIFI, A. K. and BERGMAN, R. A. (2005). Functional neuroanatomy: Text and atlas. McGraw-Hill, USA. pp: 301
- AKILLIOGLU K., MELIK, E. B., MELIK, E., KOCAHAN, S. (2012) The investigation of neonatal MK-801 administration and physical environmental enrichment on emotional and cognitive functions in adult Balb/c mice. *Pharmacol Biochem Behav.* **102**(3):407–414. doi:10.1016/j.pbb.2012.06.006
- AL-AMIN, H. A., WEINBERGER, D. R., LIPSKA, B. K. (2000). Exaggerated MK-801-induced motor hyperactivity in rats with the neonatal lesion of the ventral hippocampus. *Behavioural Pharmacology*. **11**: 269-278.
- ALTINOK, B., SUNGUROĞLU, A. (2016). WNT Sinyal Yolağı ve Kanser. *Ankara Sağlık Hizmetleri Dergisi*, Cilt 15, Sayı 2, 27-38.
- ATALAY, T., GULSEN, İ., COLCIMEN, N., ALP, H. H., SOSUNCU, E., ALACA, İ., AK, H., RAĞBETLİ, M. Ç. (2016). Resveratrol Treatment Prevents Hippocampal Neurodegeneration in a Rodent Model of Traumatic Brain Injury. *Turk Neurosurg.* 1-7. Received: 19.02.2016 / Accepted: 25.05.2016. Published Online: 03.08.2016. Original Investigation. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.17249-16.2
- BASTIANETTO, S., MÉNARD, C., QUIRION, R. (2015). Neuroprotective action of resveratrol. *Biochim Biophys Acta*. Jun; 1852 (6): 1195-201. doi: 10.1016/j.bbadis.2014.09.011. Epub Oct 2.
- BOGGS, J. M. (2006). Myelin basic protein: a multifunctional protein. *Cell. Mol. Life Sci.* 63 1945–1961.
- BULUT, M., SAVAŞ, H. A., ALTINDAĞ, A., VİRİT, O., DALKILIÇ, A. (2009). Beneficial effects of N-acetylcysteine in treatment resistant schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*. **10** (4 Pt 2): 626-8. doi: 10.1080/156229709031444004.
- CAREY, J. (2002). Brain facts- A primer on the brain and nervous system. The Society for neuroscience, Washington, DC USA. pp: 39-40
- CHEN, H. J., HSU, L. S., SHIA, Y.T., LIN, M. W., LIN, C. M. (2012). The  $\beta$ -catenin/TCF complex as a novel target of resveratrol in the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. *Biochem Pharmacol.* Nov 1; **84** (9):1143-53. doi: 10.1016/j.bcp.2012.08.011. Epub Aug 19.
- de OLIVEIRA, R. V., DALL'IGNA, O. P., TORT, A. B., SCHUH, J. F., NETO, P. F., SANTOS GOMES, M. W., SOUZA, D. O., LARA, D. R. (2005). Effect of subchronic caffeine treatment on MK-801-induced changes in locomotion, cognition and ataxia in mice. *Behav Pharmacol.* 2005 Mar; **16** (2):79-84.
- DEAN, O., GIORLANDO, F., BERK, M. (2011). N-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action. *J Psychiatry Neurosci.* Mar; **36** (2):78-86. doi: 10.1503/jpn.100057.
- DEAN, O., van den BUUSE, M., COPOLOV, D., BERK, M., BUSH, A. (2004), N-acetylcysteine treatment inhibits depletion of brain glutathione levels in rats : implications for schizophrenia, *International journal of neuropsychopharmacology*, vol.7, no. Supplement 2, pp. S.262.

- ELFAKI, A., ELFAKI, A., OSMAN, T., SAHIN, B., ELSHEIKH, A., MOHAMED, A., HAMDOUN, A., MOHAMMED, A. (2013). Stereological Evaluation of Brain Magnetic Resonance Images of Schizophrenic Patients. *Image Anal Stereol*, **32** (3):145-153.
- FARR, S. A., POON, H. F., DOGRUKOL-AK, D., DRAKE, J., BANKS, W. A., EYERMAN, E., BUTTERFIELD, D. A., MORLEY, J. E. (2003). The antioxidants alpha-lipoic acid and N-acetylcysteine reverse memory impairment and brain oxidative stress in aged SAMP8 mice. *J Neurochem*. Mar; **84** (5):1173-83.
- FUKAMI, G. HASHIMOTO, K., KOIKE, K., OKAMURA, N., SHIMIZU, E., IYO, M. (2004). Effect of antioxidant N-acetyl-L-cysteine on behavioral changes and neurotoxicity in rats after administration of methamphetamine. *Brain Research*. 1016 (2004) 90-95.
- FURUIE, H., YAMADA, K., ICHITANI, Y. (2013). MK-801-induced and scopolamine-induced hyperactivity in rats neonatally treated chronically with MK-801. *Behavioural Pharmacology*. **24** :678-683.
- GARCIA-ALCÁNTARA, F., MURILLO-CUESTA, S., PULIDO, S., BERMÚDEZ-MUÑOZ, J. M., MARTINEZ-VEGA, R., MILO, M., VARELA-NIETO, I., RIVERA, T. (2017). The expression of oxidative stress response genes is modulated by a combination of resveratrol and N-acetylcysteine to ameliorate ototoxicity in the rat cochlea. *Hear Res*. 358: 10-21.
- GATTAZ, W. F., SCHUMMER, B., BEHRENS, S. (1994) Effects of zotepine, haloperidol and clozapine on MK-801-induced stereotypy and locomotion in rats. *J Neural Transm Gen Sect.*; **96** (3):227-32.
- GENIUS, J., GEIGER, J., DOLZER, A.-L., BENNINGHOFF, J., GIEGLING, I., HARTMANN, A. M., MEILLER, H.-J., RUJESCU, D. (2013). Glutamatergic Dysbalance and Oxidative Stress in *In Vivo* and *In Vitro* Models of Psychosis Based on Chronic NMDA Receptor Antagonism. *PLOS ONE*. www.plosone.org. July 2013. Volume 8. Issue 7. 1-9. e59395
- GERSZON, J., RODACKA, A., PUCHALA, M. (2014). Antioxidant Properties of Resveratrol and Its Protective Effects In Neurodegenerative Diseases. *Advances in Cell Biology*. Vol. 4, ISSUE 2/2014 (19-117).
- GIOVINAZZO, G., GRIECO, F. (2015). Functional Properties of Grape and Wine Polyphenols. *Plant Foods Hum Nutr*. Dec; **70** (4): 454-62. doi: 10.1007/s11130-015-0518-1.
- GREENSTEIN, B. and GREENSTEIN, A. (2000). Color atlas of neuroscience-Neuroanatomy and neurophysiology. Thieme Stuttgart · New York, pp: 366-370
- GURURAJAN, A., TAYLOR, D., & MALONE, D. T. (2012). Cannabidiol and clozapine reverse MK-801-induced deficits in social interaction and hyperactivity in Sprague-Dawley rats. *Journal of Psychopharmacology*, **26** (10), 1317-1332. <https://doi.org/10.1177/0269881112441865>
- HICHOR, M., SUNDARAM, V. K., EID, S. A., ABDEL-RASSOUL, R., PETIT, P. X., BORDERIE, D., BASTIN, J., EID, A. A., MANUEL, M., GRENIER, J., MASSAAD, C. (2018). Liver X Receptor exerts a protective effect against the oxidative stress in the peripheral nerve. *Sci Rep*. Feb 6; **8** (1):2524. doi: 10.1038/s41598-018-20980-3.
- HIMI, T., IKEDA, M., YASUHARA, T., MUROTA, S. I. (2003). Oxidative neuronal death caused by glutamate uptake inhibition in cultured hippocampal neurons. *J Neurosci Res*. Mar 1; **71** (5): 679-88.

- JANÁKY, R., DOHOVICS, R., SARANSAARI, P., OJA, S. S. (2007). Modulation of [3H] dopamine release by glutathione in mouse striatal slices. *Neurochem Res.* Aug; **32** (8): 1357-64. Epub 2007 Mar 31.
- JATANA, M., SINGH, I., SINGH, A. K., JENKINS, D. (2006). Combination of systemic hypothermia and N-acetylcysteine attenuates hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Pediatr Res.* May; **59** (5): 684-9.
- JAVITT, D. C. (2007). Glutamate and schizophrenia: phencyclidine, N-methyl-D-aspartate receptors, and dopamine-glutamate interactions. *Int Rev Neurobiol.*; 78:69-108.
- JEON, B. T., JEONG, E. A., SHIN, H. J., LEE, Y., LEE, D. H., KIM, H. J., et al. (2012). Resveratrol attenuates obesity-associated peripheral and central inflammation and improves memory deficit in mice fed a high-fat diet. *Diabetes.* **61** (6):1444–54. doi:10.2337/db11-1498.
- KIM, T. W., KANG, H. S., PARK, J. K., LEE, S. J., BAEK, S. B., KIM, C. J. (2014). Voluntary wheel running ameliorates symptoms of MK-801-induced schizophrenia in mice. *Molecular medicine reports* 10: 2924-2930
- KOCAHAN, S., BABAR, E., MELIK, E., AKILLIOGLU K., (2012) The effect of the interaction between N-methyl-D-aspartate receptor blockade and growth environment during the last maturation period of the nervous system on anxiety-related behaviour in adulthood in the rat. *Neurochemical Journal*, Vol. **6**, No. 3, pp. 194–201.
- KURODA, K., SUZUMURA, K., SHIRAKAWA, T., HIRAISHI, T., NAKAHARA, Y., FUSHIKI, H., HONDA, S., NARAOKA, H., MIYOSHI, S. and AOKI, Y. (2015). Investigation of Mechanisms for MK-801-Induced Neurotoxicity Utilizing Metabolomic Approach. *Toxicological Sciences*, **146** (2), 2015, 20-353. OXFORD, SOT, Ovy ± loxicology. www.toxsci.oxfordjournals.org.
- KRUK-SLOMKA, M., BUDZYNSKA, B., SLOMKA, T., BANASZKIEWICZ, I., BIALA, G. (2016). The Influence of the CB1 Receptor Ligands on the Schizophrenia-Like Effects in Mice Induced by MK-801. *Neurotox Res.* Nov; **30** (4): 658-676.
- LEWIS, D. A. and LIEBERMAN, J. A. (2000). Catching up on Schizophrenia: Natural History and Neurobiology. *Neuron.* Nov; **28** (2): 325-34.
- LIN, C.-H. and LANE, H.-Y. (2019). Early Identification and Intervention of Schizophrenia: Insight From Hypotheses of Glutamate Dysfunction and Oxidative Stress. *Jr frontiers in Psychiatry*. REVIEW published: 27 February 2019. Volume 10. 1-9. Article 93. doi: 10.3389/fpsy.2019.00093.
- McARTHUR, R. (Ed.) (2012). Translational Neuroimaging 1st Edititon Tools for CNS Drug Discovery, Development and Treatment, View on ScienceDirect. p.464.
- MATUTE, C. and RANSOM, B. R. (2012). Roles of white matter in central nervous system pathophysiologies. *ASN neuro*, **4** (2), e00079. doi:10.1042/AN20110060
- MILLER, D. K., OELRICHS, C. E., SAGE, A. S., SUN, G. Y., SIMONYI, A. (2013). Repeated resveratrol treatment attenuatesmethamphetamine-induced hyperactivity and [3H] dopamineoverflow in rodents. *Neurosci Lett* 2013 Oct **4**; 554:53-8. Epub 2013 Sep 4.
- MIRZAKHANI, N., FARSHID, A. A., TAMADDONFARD, E., IMANI, M. (2016). Study of the effects of n-acetylcysteine on functional, biochemical and ultrastructural evaluations of crushed sciatic nerve in the rat. *J Urmia Univ Med Sci.* **27** (4): 266-276.
- MOGHADDAM, B., ADAMS, B., VERMA, A., DALY, D. (1997). Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from

- NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *J Neurosci.* Apr 15; **17** (8):2921-7.
- MONSERRAT HERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ, E., SERRANO-GARCÍA, C., ANTONIO VÁZQUEZ-ROQUE, R., DIAZ, A., MONROY, E. RODRIGUEZ-MORENO, A., FLORÁN, B., FLORES, G. (2016). Chronic administration of resveratrol prevents morphological changes in prefrontal cortex and hippocampus of aged rats. *Synapse.* May; **70** (5): 206-17. doi: 10.1002/syn.21888. Epub Feb 19.
- OGITA, K., KITAGO, T., NAKAMUTA, H., FUKUDA, Y., KOIDA, M., OGAWA, Y., YONEDA, Y. (1986). Glutathione-induced inhibition of Na<sup>+</sup>-independent and -dependent bindings of L-[<sup>3</sup>H]glutamate in rat brain. *Life Sci.*; **39**: 2411–8.
- OZYURT, B., OZYURT, H., AKPOLAT, N. et al., (2007a). Oxidative stress in prefrontal cortex of rat exposed to MK-801 and protective effects of CAPE. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **31**(4) 832-838. DOI: 10.1016/j.pnpbp. 01.029.
- OZYURT, B., SARSILMAZ, M. AKPOLAT, N. et al., (2007b). The protective effects of omega - 3 fatty acids against MK-801-induced neurotoxicity in prefrontal cortex of rat, *Neurochemistry International*. **50** (1) 196-202. DOI: 10.1016/j.neuint.2006.08.002
- OZYURT, H., OZYURT, B., SARSILMAZ, M. et al., (2014). Potential role of some oxidant/antioxidant status parameters in prefrontal cortex of rat brain in an experimental psychosis model and the protective effects of melatonin”. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. **18** (15) pp: 2137-2144.
- PASINETTI, G. M., WANG, J., HO, L., ZHAO, W., DUBNER, L. (2015). Roles of resveratrol and other grape-derived polyphenols in Alzheimer’s disease prevention and treatment. *Biochim Biophys Acta* **1852** (6): 1202–8. doi: 10.1016/j.bbadis..10.006
- PEARLSON, G. D., MARSH, L. (1999). Structural brain imaging in schizophrenia: A selective review. *Biol Psychiatry*, **46**: 627–649.
- PINAR, N., AKILLIOĞLU, K., SEFİL, F., ALP, H., SAGİR, M., ACET, A. (2015). Effect of clozapine on locomotor activity and anxiety-related behavior in the neonatal mice administered MK-801. *Bosn J Basic Med Sci.* Aug 11; **15** (3):74-9.
- PIETRASZEK, M., MICHALUK, J., ROMAŃSKA, I. et al. (2009). 1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline Antagonizes a Rise in Brain Dopamine Metabolism, Glutamate Release in Frontal Cortex and Locomotor Hyperactivity Produced by MK-801 but not the Disruptions of Prepulse Inhibition, and Impairment of Working Memory in Rat. *Neurotox Res* 16, 390 doi:10.1007/s12640-009-9097-y
- REGE, S. D., KUMAR, S., WILSON, D. N., TAMURA, L., GEETHA, T., MATHEWS, S. T. et al. (2013). Resveratrol protects the brain of obese mice from oxidative damage. *Oxid Med Cell Longev* 419092. doi:10.1155/2013/419092
- SANTILLÁN-URQUIZA, M. A., HERRERA-RUIZ, M., ZAMILPA, A. et al., (2019). “Galphimia glauca and Natural Galphimines Block Schizophrenia-Like Symptoms Induced with Apomorphine and MK-801 in Mice,” Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, vol. 2019, Article ID 8404258, 11 pages. <https://doi.org/10.1155/2019/8404258>.
- SATO, F., MARTINEZ, N. E., SHAHID, M., ROSE, J. W., CARLSON, N. G., & TSUNODA, I. (2013). Resveratrol exacerbates both autoimmune and viral models of multiple sclerosis. *The American Journal of Pathology*. **183**, 1390–1396.

- SCALLEY, R. D., CONNER, C. S. (1978). Acetaminophen poisoning: a case report of the use of acetylcysteine. *Am J Hosp Pharm.* 1978 Aug; **35** (8): 964-7.
- SEMBA, R. D., FERRUCCI, L., BARTALI, B. et al., (2014). Resveratrol Levels and All-Cause Mortality in Older Community Dwelling Adults. *JAMA Intern Med.* **174** (7): 1077–1084. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.1582.
- TARDIOLO, G., BRAMANTI, P. and MAZZON, E. (2018). Overview on the Effects of N Acetylcysteine in Neurodegenerative Diseases. MDPI. *Molecules* 2018, 23, 3305; doi:10.3390/molecules23123305. www.mdpi.com/journal/molecules. 1-20.
- TÜRKMEN, R., BIRDANE, Y. O., DEMIREL, H. H., YAVUZ, H., KABU, M. ve İNCE, S. (2019). Antioxidant and cytoprotective effects of N-acetylcysteine against subchronic oral glyphosate-based herbicide-induced oxidative stress in rats. *Environmental Science and Pollution Research* (2019) 26:11427-11437. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-04585-5>.
- VARGA, V., JENEI, Z., JANÁKY, R., SARANSAARI, P., OJA, S. S. (1997). Glutathione is an endogenous ligand of rat brain N-methyl-D-aspartate (NMDA) and 2-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate (AMPA) receptors. *Neurochem Res.* Sep; **22** (9):1165-71.
- VENTURINI, C. D., MERLO, S., SOUTO, A. A., FERNANDES, M. D. A. C., GOMEZ, R., RHODEN, C. R. (2010). Resveratrol and red wine function as antioxidants in the nervous system without cellular proliferative effects during experimental diabetes. *Oxid Med Cell Longev*; **3**(6):434-41.
- VERBEEK, R. van TOL, E. A., & van NOORT, J. M. (2005). Oral flavonoids delay recovery from experimental autoimmune encephalomyelitis in SJL mice. *Biochemical Pharmacology.* **70**, 220–228.
- YU, J., QI, D., XING, M., LI, R., JIANG, K., PENG, Y., CUI, D. (2011). MK-801 induces schizophrenic behaviors through downregulating Wnt signaling pathways in male mice. *Brain Res.* Apr 18; **1385**: 281-92. doi: 10.1016/j.brainres. 02.039. Epub Feb 19.
- XIU, Y., KONG, X. R., ZHANG, L., QIU, X., CHAO, F. L., PENG, C., GAO, Y., HUANG, C. X., WANG, S. R., TANG, Y. (2014). White matter injuries induced by MK-801 in a mouse model of schizophrenia based on NMDA antagonism. *Anat Rec (Hoboken).* Aug; **297** (8):1498-507. doi: 10.1002/ar.22942.
- XIU, Y., KONG, X. R., ZHANG, L., QIU, X., GAO, Y., HUANG, C. X., CHAO, F. L., WANG, S. R., TANG, Y. (2015). The Myelinated Fiber Loss in the Corpus Callosum of Mouse Model of Schizophrenia Induced by MK-801. *J Psychiatr Res.* Apr; **63**: 132-40. doi: 10.1016/j.jpsychires. 02.013. Epub 2015 Feb 25.
- ZAKI, S. M., MOHAMED, E. A., MOTAWIE, A. G., ABDEL FATTAH, S. (2018). N-acetylcysteine versus progesterone on the cisplatin-induced peripheral neurotoxicity. *Folia Morphol (Warsz).* **77** (2):234-245. doi: 10.5603/FM.a2017.0090. Epub 2017 Oct 24.
- ZORTEA, K., FRANCO, V. C., GUIMARÃES, P., BELMONTE de-ABREU, P. S. (2016). Resveratrol Supplementation Did Not Improve Cognition in Patients with Schizophrenia: Results from a Randomized Clinical Trial. *Front Psychiatry.* Sep 16; **7**:159.
- ZHOU, H., SHANG, L., LI, X., ZHANG, X., GAO, G., GUO, C., CHEN, B., LIU, Q., GONG, Y., SHAO, C. (2009). Resveratrol augments the canonical Wnt signaling pathway in promoting osteoblastic differentiation of multipotent mesenchymal cells.

*Exp Cell Res.* Oct 15; **315** (17):2953-62. doi: 10.1016/j.yexcr.07.030. Epub 2009 Aug 6.



## BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bilimsel Yayın Etiği İlkeleri ve Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü Afyon Kocatepe Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı **beyan ederim.**

...../01/2020

AZİZ AHMET GÜNDOĞAR