

**T.C.**  
**GENELKURMAY BAŐKANLIĐI**  
**GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ**  
**HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ**  
**RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI SERVİS ŐEFLİĐİ**

**SUBKRONİK MK-801 UYGULAMASI İLE ŞİZOFRENİ MODELİ OLUŞTURULMUŞ**  
**SIÇANLARDA AGMATİN'İN TERAPÖTİK ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Alparslan Asil BUDAKLI**

Tbp.Yzb.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi  
Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Komutanlığı'nın  
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ŐefliĐi

**UZMANLIK TEZİ**

İSTANBUL

2015

**T.C.**  
**GENELKURMAY BAŐKANLIĐI**  
**GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ**  
**HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ**  
**RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI SERVİS őEFLİĐİ**

**SUBKRONİK MK-801 UYGULAMASI İLE şİZOFRENİ MODELİ OLUşTURULMUş**  
**SIÇANLARDA AGMATİN'İN TERAPÖTİK ETKİNLİĞİNİN ARAşTIRILMASI**

**Alparslan Asil BUDAKLI**

Tbp.Yzb.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi  
Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Komutanlığı'nın  
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları őefliĐi

**UZMANLIK TEZİ**

İSTANBUL

2015

GATA Askeri Tıp Fakóltesi Dekanlığına;

“ Subkronik MK-801 Uygulaması İle Şizofreni Modeli Oluşturulmuş Sıçanlarda Agmatin’in Terapötik Etkinliği’nin Araştırılması” konulu bu çalışma, jürimiz tarafından Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Servisi’nde uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

**İMZA**

**Tez Danışmanı:** Doç. Dz. Tbp. Alb. M. Alpay ATEŞ

**Başkan:** Prof. Hv. Tbp. Alb. Cengiz BAŞOĞLU

**Üye:** Prof. Tbp. Kd.Alb. Servet EBRİNÇ

**Üye:** Doç. Dz. Tbp. Alb. M. Alpay ATEŞ

**ONAY:**

Tbp. Yzb. Alparslan Asil BUDAKLI’nın 19.01.2015 tarihinde savunduğı bu tez Akademi Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görölmüş ve kabul edilmiştir.

Hayati BİLGİÇ  
Prof.Dz.Tbp. Tümamiral  
GATA K. Bil. Yrd.  
Askeri Tıp Fakóltesi  
Dekani

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilim insanı olma yolundaki meraklarımı, deneysel uygulamalar konusundaki motivasyonumu sürekli destekleyen, bana yol gösteren Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Servisi Şefi Prof. Dr. Cengiz BAŞOĞLU ve tez danışmanım Doç. Dr. Mehmet Alpay ATEŞ hocalarım başta olmak üzere, örnek aldığım değerli hocalarım Prof. Dr. Mesut ÇETİN, Prof. Dr. Servet EBRİNÇ, Prof. Dr. Ümit Başar SEMİZ, Doç. Dr. Ayhan ALGÜL, Doç. Dr. Hakan BALIBEY, Doç. Dr. Recep TÜTÜNCÜ'ye teşekkürlerimi arz ederim.

Tez çalışmamın her aşamasında desteğini hep hissettiğim, bilimsel görüş ve yaklaşım konusunda çok şey öğrendiğim Doç. Dr. Hüseyin GÜNAY'a,

Araştırma sürecinde bilimsel katkılarını, maddi ve manevi desteğini esirgemeyen Marmara Üniversitesi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Feyza ARICIOĞLU hocam ile kendilerinin kıymetli asistanları Gökhan ÜNAL ve Ceren ŞAHİN'e,

Uzmanlık eğitimim sırasında her birinden çok şey öğrendiğim, samimi dostluklar kurduğum, uzman hekim olma yolunda beraber yürüdüğümüz doktor arkadaşlarım ile kliniğimizin değerli hemşire hanımları ve yardımcı personellerine,

Laboratuvar uygulamalarındaki destekleriyle Biyokimya Servisi Öğretim Üyeleri, Prof.Dr. Mustafa GÜLTEPE, Doç.Dr. Osman Metin İPÇİOĞLU'na,

Nöroloji rotasyonu sırasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Fatih ÖZDAĞ ile Doç. Dr. Mehmet Güney ŞENOL'a,

Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde her türlü desteği sağlayan başta Merkez Sorumlusu Uzm.Vet.Göksel NURSOY ile görevli personeller Vet.Hek.Muhammet ARTAN, Sami GÜRSOY ve Mustafa YILMAZ'a ,

Bugünlere gelmemde büyük emekler sarf eden anneme, babama ve ablalarım,

Meslek yaşamımın her anında yanımda olan ve beni destekleyen hayat arkadaşım, sevgili eşim Meyse YILMAZ BUDAKLI ve uzmanlık eğitimimin son bölümünde ailemize katılarak dünyamızı bambaşka yapan biricik oğlumuz Ali Barış BUDAKLI'ya sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Alparslan Asil BUDAKLI

## ÖZET

**Amaç:** Şizofrenide negatif belirtilerin ve bilişsel kayıpların tedavisi uzun dönemde hastalığın seyri açısından önemlidir. Birinci ve ikinci kuşak antipsikotik ilaçlar pozitif belirtilerin tedavisinde oldukça etkilidir. Negatif ve bilişsel belirtilere yönelik İkinci kuşak antipsikotiklere ilaveten tedavi güçlendirme stratejileri de dahil olmak üzere tüm tedavi yaklaşımlarına rağmen negatif belirtiler ve bilişsel kayıplara etkinlikleri kısıtlıdır. Bu nedenle deneysel hayvan modelleri ve klinik araştırmalarda da birçok molekül denenmektedir. Bu çalışmada subkronik MK-801 uygulaması ile şizofreni modeli oluşturulmuş sıçanlarda değişen dozlarda agmatin uygulamasının Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyona ve öğrenme, bellek fonksiyonlarına olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Metod:** Sıçanlarda subkronik şizofreni modeli oluşturmak amacıyla; 7 gün boyunca periton içine 0.3 mg/kg MK-801 uygulandı. Gruplara 8-14. günler arası MK-801 uygulamasından 20 dakika önce agmatin uygulandı. 14. Gün son enjeksiyondan 20 dakika sonra tüm sıçanlar ÖUAİ test protokolüne alındı. Öğrenme ve bellek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde 8 kollu ışınal labirent testi kullanılmıştır. Sıçanlar 15-28. günler arasında 8 kollu ışınal labirent test protokolüne alındı ve son gün labirent performansları kaydedilerek değerlendirildi.

**Bulgular:** ÖUAİ değerlendirilmesinde kontrol grubu ile diğer gruplar arasında 86 DB ön uyaranda akustik irkilme refleksi inhibisyonu yönünden fark bulundu. Diğer ön uyarılarda (74 dB, 78 dB) gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. 8 kollu ışınal labirent test değerlendirilmesinde; düşük doz agmatinin (20 mg/kg/gün) öğrenme ve bellek fonksiyonlarına olumlu etki gösterirken, dozu arttıkça öğrenme ve bellek fonksiyonlarında bozulmanın derecesinin de arttığı saptanmıştır.

**Sonuç:** Bu sonuçlardan hareketle MK-801 ile şizofreni modeli oluşturulmuş sıçanlarda, agmatinin değişen dozlarda ÖUAİ testindeki bozulmayı geri getirememesine rağmen, düşük dozlarda öğrenme ve bellek fonksiyonlarına olumlu etkisinin olabileceği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** MK-801, şizofreni, agmatin, tedavi, negatif semptomlar, bilişsel semptomlar

## SUMMARY

### EFFECTS OF AGMATINE IN SCHIZOPHRENIA RAT MODELS WITH MK-801 SUBCHRONIC ADMINISTRATION

**Objective:** Treatment of negative symptoms and cognitive deficits in schizophrenia is essential for the prognosis of this disorder. First and second generation antipsychotic drugs are effective in the treatment of positive symptoms. On the other hand, current therapeutic approaches including second generation antipsychotics are not effective for the treatment of negative symptoms and cognitive deficits. Thus, after treatment of positive symptoms, treatment augmentation approaches are applied for negative symptoms and cognitive deficits. A variety of molecules are on trial in clinical researches and experimental animal models. In this study, the effect of different dosages of agmatine administration on disruption of prepulse inhibition, learning, memory functions in a Rat model of schizophrenia induced by subchronic MK-801 application is aimed.

**Methods:** MK-801 is administered as intraperitoneal 0.3mg/kg daily injections for 7 days in order to make subchronic schizophrenic models in mice. In between 8th and 14th days, agmatine is administered 20 minutes before MK-801 administration. Twenty minutes after the last injection in the 14th day, all the rats are taken into PPI test protocol. 8-arm radial arm maze is used in order to measure learning and memory functions. Between 15th and 28th days, the rats are taken to 8-arm radial arm maze protocol and labyrinth performances of all are recorded.

**Results:** In the PPI evaluation, significant difference in acoustic startle reflexes has been found between control group and other groups when 86 dB prepulse intensity was used. There was no significant differences when other prepulse intensities (74 dB, 78 dB) was used. While lower doses of agmatine (20mg/kg/day) was improving learning and memory functions in 8-arm radial arm maze test, it was causing a decrease in these functions in higher doses.

**Conclusions:** According to the results of this study, it is suggested that while different doses of agmatine does not effect PPI test in a rat model of schizophrenia induced by subchronic MK-801, in lower doses it might have an improving effect on learning and memory functions.

**Keywords:** MK-801, schizophrenia, treatment, negative symptoms, cognitive symptoms

# İÇİNDEKİLER

|                                                                                               |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| ONAY SAYFASI .....                                                                            | i    |
| TEŞEKKÜR.....                                                                                 | ii   |
| ÖZET.....                                                                                     | iii  |
| SUMMARY .....                                                                                 | iv   |
| EFFECTS OF AGMATINE IN SCHIZOPRENIA RAT MODELS WITH MK-801<br>SUBCHRONIC ADMINISTRATION ..... | iv   |
| İÇİNDEKİLER .....                                                                             | v    |
| ŞEKİLLER DİZİNİ.....                                                                          | vii  |
| TABLolar DİZİNİ .....                                                                         | viii |
| GRAFİKLER DİZİNİ .....                                                                        | ix   |
| RESİMLER DİZİNİ.....                                                                          | x    |
| SİMGELER VE KISALTMALAR.....                                                                  | xi   |
| 1. GİRİŞ.....                                                                                 | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                                                       | 5    |
| 2.1. Şizofreni .....                                                                          | 5    |
| 2.1.1. Şizofreni Tarihçesi ve Epidemiyoloji.....                                              | 5    |
| 2.1.2. DSM-5 ve Yenilikleri.....                                                              | 6    |
| 2.1.3. Şizofreni ve Beyin Bölgeleri .....                                                     | 6    |
| 2.2. Şizofreni ve Nörotransmitter Sistemleri.....                                             | 7    |
| 2.2.1. Dopamin ve Şizofreni .....                                                             | 8    |
| 2.2.2. Dopamin Metabolizması .....                                                            | 9    |
| 2.2.3. Serotonin ve Şizofreni.....                                                            | 11   |
| 2.2.4. Glutamat ve şizofreni .....                                                            | 12   |
| 2.3. AGMATİN .....                                                                            | 16   |
| 2.3.1. Sentez ve Salınım:.....                                                                | 17   |
| 2.3.2. Yıkım ve Geri Alınım: .....                                                            | 17   |
| 2.3.3. Agmatinin reseptör etkileşimleri.....                                                  | 19   |
| 2.4. Öğrenme ve Bellek .....                                                                  | 22   |
| 2.4.1. Bellek .....                                                                           | 23   |
| 2.4.2. Şizofrenide Öğrenme ve Bellek .....                                                    | 26   |
| 3. YÖNTEM .....                                                                               | 27   |

|        |                                                   |    |
|--------|---------------------------------------------------|----|
| 3.1.   | Deney Hayvanları.....                             | 27 |
| 3.2.   | Kimyasallar .....                                 | 27 |
| 3.3.   | Deney Grupları ve Prosedür .....                  | 28 |
| 3.4.   | Uygulanan Testler ve Testlerin Yöntemleri .....   | 29 |
| 3.4.1. | Ön Uyaran Aracılı İnhibisyon.....                 | 29 |
| 3.4.2. | Sekiz kollu Işınsal Labirent Testi.....           | 33 |
| 3.4.3. | İstatiksel Analiz.....                            | 36 |
| 4.     | BULGULAR.....                                     | 37 |
| 4.1.   | Ön Uyaran Aracılı İnhibisyon Testi Sonuçları..... | 38 |
| 4.2.   | Sekiz Kollu Işınsal Labirent Test Sonuçları.....  | 40 |
| 5.     | TARTIŞMA .....                                    | 46 |
| 6.     | SONUÇLAR;.....                                    | 55 |
| 7.     | KAYNAKLAR .....                                   | 56 |



## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                                               |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 2.1 Şizofrenide ana semptomlar ve ilgili beyin bölgeleri .....                          | 7  |
| Şekil 2.2 Dopamin Sentezi ve Metabolizması .....                                              | 8  |
| Şekil 2.3 Beyinde Ana Dopaminerjik Yolaklar .....                                             | 10 |
| Şekil 2.4 Glutamat sinaptik salınımı ve geri alımı .....                                      | 13 |
| Şekil 2.5. Glutamat reseptörleri .....                                                        | 14 |
| Şekil 2.6 Beyinde ana glutamaterjik yolaklar .....                                            | 15 |
| Şekil 2.7. Agmatin sentez ve yıkımı .....                                                     | 18 |
| Şekil 2.8. Agmatinin sinaptik aralıkta salınımı ve geri alımı.....                            | 22 |
| Şekil 2.9. Zamansal yönden belleğin şematize edilmesi.....                                    | 24 |
| Şekil 2.10. İçerik yönünden belleğin alt tipleri .....                                        | 25 |
| Şekil 3.1. Ön Uyaran Aracılı İnhibisyon test düzeneğinin şematize edilmesi.....               | 30 |
| Şekil 3.2. Zayıf bir ön uyaran ile irkilme şiddetinin baskılanmasının şematize edilmesi ..... | 32 |

## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 4.1. Değişkenlerin gruplar arası karşılaştırması.....                                                                  | 37 |
| Tablo 4.2. 86 dB zayıf ön uyaranla irkilme refleksi inhibisyon yüzdelerinin gruplar arası ikili karşılaştırılması .....      | 39 |
| Tablo 4.3. Deneklerin labirent testinde yaptıkları uzun süreli bellek hatalarının gruplar arası ikili karşılaştırılması..... | 43 |
| Tablo 4.4. Deneklerin labirent testinde yaptıkları kısa süreli bellek hatalarının gruplar arası ikili karşılaştırılması..... | 44 |
| Tablo 4.5. Deneklerin labirent testini bitirme sürelerinin (saniye) gruplar arası ikili karşılaştırılması .....              | 45 |

## GRAFİKLER DİZİNİ

|                                                                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Grafik 4.1. 86 dB zayıf ön uyaran ile irkilme inhibisyon yüzdelerinin gruplar arası karşılaştırılması .....              | 38 |
| Grafik 4.2. Labirent testinde deneklerin yaptıkları uzun süreli bellek hataların gruplar arası karşılaştırılması.....    | 41 |
| Grafik 4.3. Deneklerin labirent testinde yaptıkları kısa süreli bellek hatalarının gruplar arası karşılaştırılması ..... | 42 |
| Grafik 4.4. Deneklerin labirent testini bitirme süreleri (saniye) açısında grupların karşılaştırılması .....             | 42 |

## RESİMLER DİZİNİ

|                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------|----|
| Resim 3.1. ÖUAİ Test cihazının kabin görünümü.....                    | 30 |
| Resim 3.2. Sekiz kollu ışınsal labirent test odasının görünümü .....  | 34 |
| Resim 3.3. Sekiz kollu ışınsal labirentin test öncesi görüntüsü ..... | 35 |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|        |                                                                |
|--------|----------------------------------------------------------------|
| 5-HT   | : Serotonin                                                    |
| ADC:   | : Arjinin Dekarboksilaz                                        |
| AGM    | : Agmatin                                                      |
| AMPA   | : $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid |
| ARG    | : Arjinin                                                      |
| COMT   | : Katekolamin O-Metil Transferaz                               |
| DFMA   | : Difloro Metil Arjinin                                        |
| DFMO   | : Difloro Metil Ornitin                                        |
| DHPR   | : Dihidro Pteridin Redüktaz                                    |
| DLPFC  | : Dorso lateral Prefrontal Korteks                             |
| DOPAC  | : Dihidroksifenil Asetik Asit                                  |
| DSM-5  | : The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders    |
| EAAT   | : Uyarıcı Aminoasit Taşıyıcısı                                 |
| eNOS   | : Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz                               |
| GATA   | : Gülhane Askeri Tıp Akademisi                                 |
| HADYEK | : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu                           |
| IR     | : İmidazolin Reseptörü                                         |
| iNOS   | : İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz                           |
| KSTK   | : Kortiko-Striato-Talamo-Kortikal (Döngü)                      |
| L-DOPA | : 3,4-Dihidroksi-L- <u>Fenilalanin</u>                         |
| LSD    | : Lizerjik Asit Dietilamid                                     |
| MAO    | : Mono Amino Oksidaz,                                          |
| mGluR  | : Metabotropik Glutamat Reseptörü                              |
| MHPG   | : 3-Metoksi-4-Hidroksifenil glikol                             |
| MK-801 | : Dizosilpin                                                   |
| nAch   | : Nikotinik Asetilkolin reseptörleri                           |
| NMDA   | : N-Metil D-Aspartat                                           |
| nNOS   | : Nöronal Nitrik Oksit Sentaz                                  |
| NO     | : Nitrik Oksit                                                 |
| NOS    | : Nitrik Oksit Sentaz                                          |
| ODC    | : Ornitin Dekarboksilaz                                        |
| ÖUAİ   | : Ön Uyarın Aracılı İnhibisyon                                 |

|       |                                               |
|-------|-----------------------------------------------|
| PCD   | : Pterin Karbinolamin Dehidrataz              |
| pCPA  | : Para-Klorofenilalanin                       |
| PNMT  | : Fenil Etonalamin N-Metil Transferaz         |
| SNAT  | : Özel Nöral Aminoasit Taşıyıcısı             |
| SPSS  | : Statistical Package for the Social Sciences |
| SSS   | : Santral Sinir Sistemi                       |
| vGluT | : Veziküler Glutamat Taşıyıcısı               |
| VTA   | : Ventral Tegmental Alan                      |

# 1. GİRİŞ

Şizofreni, dünya nüfusunun yaklaşık %1 inde yaşam boyu görülebilen bir hastalık olup yeti yitimine neden olan önemli bir ruh sağlığı problemidir. Şizofreni genetik temelleri olan nörobiyolojik bir hastalık tablosudur. Ebeveynlerinden birinde şizofreni öyküsü olan kişilerin %10'u, ebeveynlerinden ikisinde de şizofreni olması durumunda ise neredeyse %50'si hayatlarının bir döneminde şizofreni tanısı alırlar (1, 2). Şizofreni tanısında temel olarak üç ana başlık göze çarpmaktadır. Bunlar; sanrı ve varsanılardan oluşan pozitif belirtiler, duygulanımda küntlük, avolüsyon, sosyal içe çekilme şeklindeki negatif belirtiler ile dezorganize konuşma ya da davranış veya katatoni şeklindeki bozulmalardır. Şizofreni A tanı kriterleri bu temel üç ana başlık altında toplansa da şizofrenide dikkat ve bilgi işleme, işlem ve görsel bellek, problem çözme yetisi, sözel öğrenme, sosyal bilişte bozulma şeklinde birçok bilişsel kayıp söz konusudur. Şizofrenik bireylerdeki bilişsel işlev bozuklukları, mesleki ve sosyal işlevsellik kayıplarından sorumlu tutulmaktadır. Bununla birlikte hastalığın nörobiyolojisi net olmayıp halen nörogörüntüleme, nöropatolojik, biyokimyasal ve genetik çalışmalar devam etmektedir (3-7).

Şizofreni tedavisinde kullanılan antipsikotiklerin ilki olan klorpromazinin 1950 yıllarında keşfedilmesiyle tedavide yeni bir dönem başlamıştır (8). Şizofreni tedavisinde psikofarmakolojik olarak antipsikotik ilaçlar kullanılmaktadır. Dopamin hipotezinin ortaya atılması sonrasında antidopaminerjik etkili ilaçlar (nöroleptikler) üretilmeye başlanmıştır. Antipsikotik ilaçlar temel olarak klasik (tipik) ve 2. Kuşak (atipik) antipsikotikler olarak ikiye ayrılır. Tipik antipsikotikler temel olarak şizofreninin pozitif belirtilerine etkili iken, atipik antipsikotikler pozitif belirtilerin yanı sıra negatif belirtilere etki etmektedir. Bilişsel işlev bozukluklarına etkileri açısından antipsikotikler karşılaştırıldığında ise atipik antipsikotiklerin tipik antipsikotiklere oranla bilişsel işlev bozukluklarına görece daha etkilidirler. Ancak bu tedaviye rağmen sağlıklı bireylere göre bilişsel işlev kaybı önemli ölçüde devam etmektedir (9, 10).

Şizofreni tedavisinde tedavi hedefleri akut ve kronik olarak ikiye ayrılacak olursa, akut dönem alevlenen pozitif belirtilerin sağaltımı, kronik dönem ise akut

alevlenmenin önlenmesi ve negatif belirtilere yönelik hem terapötik hem de koruyucu sağaltımın planlanmasını kapsamaktadır. Şizofreni de akut sağaltım sonrası, negatif belirtilerin devam etmesi hasta, aile ve klinisyen ekseninde önemli bir sorun haline gelmektedir. Özellikle pozitif belirtiler birinci kuşaklar gibi etkinlik gösteren ikinci kuşak antipsikotiklerin negatif belirtilerde birinci kuşaklara göre daha etkin olsa da, bu etkinlik yetersiz kalabilmektedir. Akut alevlenmeden sonra aloji, avolüsyon, sosyal içe çekilme, özbakımda azalma, kognitif fonksiyonlarda kayıp şeklinde devam eden klinik tablo, yeti yitiminin süregenleşmesine, aile yüklülüğünün artmasına, klinisyen ile terapötik bağın zayıflamasına kadar giden bir süreç neden olabilir. Bu nedenler doğrultusunda şizofrenide negatif belirtiler ve kognitif fonksiyon kayıplarına yönelik yeni tedavi yaklaşımları üzerinde durulmaktadır (11-14).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda negatif semptomlar ve kognitif fonksiyonlar üzerine etkinlik konusunda bazı antipsikotikler arasındaki farklılıklar daha net tanımlanmaktadır (15, 16). Bununla birlikte negatif ve kognitif semptomlara yönelik antipsikotik tedaviler dışında da literatürde birçok tedavi çalışması bulunmaktadır. Bu çalışmalar genel hatlarıyla bir antipsikotik ajana ikinci bir tedavi eklenmesi şeklindedir. Çalışmalarda uygulanan ekleme tedaviler genel hatlarıyla; antidepresanlar (17-19), glutamaterjik ajanlar (15, 20), psikososyal tedaviler (21), psikofarmakolojik tedavi endikasyonu olmayan diğer ilaçlar (22, 23) şeklinde özetlenebilir. Fusar-Poli ve ark. tarafından yapılan bir meta-analiz çalışma sonucunda negatif semptomlara yönelik tedavilerle ilgili literatür bilgileri derlenmiştir. Çoğu tedavi ile ilgili olarak olumlu istatistik veriler bulunsa da, klinisyenlerin sıklıkla reçete etmesine rağmen halen üzerinde şizofreninin negatif semptomlarına yönelik plasebo karşılaştırmalı randomize kontrollü çalışma yapılmamış olan klopazin de dahil olmak üzere, hiçbir tedavi modelinin hastalığın uzun dönem tedavisinde tam olarak etkinliği olmadığını ifade etmişlerdir (24). Bu nedenle şizofrenide uzun dönemde hastalığın gidişatında önemli yeri olan negatif ve kognitif semptomların tedavisinde yeni tedavi yöntemlerine ve molekküllerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Şizofrenide tedavilerin geliştirilebilmesi amacıyla, tedavide kullanılabilme potansiyeli olan kimyasal maddeler ya da başka endikasyonlarla kullanılan jenerik molekküller öncelikle hayvan çalışmalarında denenmektedir. Bu çalışmalar kısaca; çeşitli yöntemlerle deney hayvanlarında şizofreni modeli oluşturmak, sonrasında bu



kimyasal ya da jenerik ilaçları uygulamak ya da bu molekülleri jenerik bir antipsikotikle karşılaştırma esasına dayanmaktadır.

Deney hayvanlarında şizofreni modeli olarak kullanılan yöntemlerden bir tanesi de dopaminerjik etkili amfetamin, apomorfin, glutamaterjik etkili ketamin, fensiklidin ve MK-801 gibi kimyasallarla oluşan farmakolojik modellerdir (2, 25-27) Krystal ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, disosiyatif anestezi olarak kullanılan, aynı zamanda non-kompetitif NMDA reseptör antagonisti olan ketaminin, sağlıklı kişilerde psikozun pozitif, negatif ve kognitif semptomlarını taklit eden bir tablo oluşturduğu sonucuna ulaşmaları sonrası NMDA reseptör antagonistlerinin şizofreni modellerinde denenmesi hız kazanmıştır (28). MK-801 kullanılan deney hayvanlarında antipsikotik tedavilerin etkinliklerinin bakıldığı kısıtlı çalışma ve çok az olumlu sonuç bulunmaktadır (28-30). Geniş reseptör ağına sahip oldukları bilinen klopazin ve olanzapinin MK-801 ile oluşturulan modellerde başarılı olduğuna yönelik çalışmalar bulunmaktadır (31, 32). Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon (ÖUAI) yanında şizofreni modellenmesinde negatif ve kognitif belirtilerin de oluşturulması önem kazanmaktadır ve bunun için farmakolojik ajanlardan sıklıkla NMDA reseptör antagonistleri kullanılmaktadır.

Şizofreni modellerinde gerek modelin oluştuğunu gösteren gerekse de terapötik, destekleyici ya da toksikolojik etkiler birçok test ile monitörize edilebilmektedir. Şizofreninin akut – kronik ayrımının yanı sıra sendrom olarak şizofreninin birçok farklı yönüne, özgün testler yapılmaktadır. Örneğin, akut pozitif belirtilerin ortada olduğu şizofreni modelinde Ön uyarıcı aracılı inhibisyon (ÖUAI), şizofreninin bilişsel defisitlerini değerlendirmek için açık alan testi, pasif sakınma testi, lokomotor aktivite testi, uzaysal öğrenme ve bellekle ilgili olarak, Morris'in su tankı deneyi, sekiz kollu ışınal labirent testi kullanılmaktadır (2).

Son yıllarda nöropsikiyatrik çalışmalarda, bilinen nörotransmitterler dışında yeni bir molekülden söz edilmektedir. Bu molekül L-Arjininin dekarboksilasyonu ile ortaya çıkan agmatindir. Agmatin sinaptozomlarda sentez edildikten sonra kalsiyum bağımlı olarak sinaptik aralığa salınır, enzimatik parçalanma ve geri alım yoluyla tekrar presinaptik alanda sinaptozomlarda depolanır. Agmatin  $\alpha$ -2 adrenerjik, imidazolin, nikotinerjik, serotoninerjik 5 HT-3 reseptörleri, NMDA ile etkileşmektedir. Diğer yandan agmatin; Nitrik Oksit Sentaz (NOS) enzim inhibisyonu yapmaktadır. Bu enzim ile arjininden Nitrik oksit (NO) ile sitrülün sentezlenemez. NO

dönüşümünün azalması nöroprotektif etki göstermektedir. Bu etkileri ile agmatinin yeni bir nörotransmitter/nöromodülatör olarak değerlendirilebileceği öngörülmektedir (33).

Agmatinin nöropsikiyatrik etkileri üzerine yapılan araştırmalar 1990'lı yılların ikinci yarısında hız kazanmıştır. Bu çalışmalardan psikiyatrik hastalıklara yönelik olanlar; anksiyete, depresyon, alkol madde bağımlılığı ve yoksunluğu, şizofreni üzerine yoğunlaşmıştır. Şizofrenide agmatinin rolü üzerine yapılan çalışmaların sonuçları açısından literatürde çelişkili veriler bulunmaktadır. Agmatinin yüksek dozlarda tek başına verildiğinde ÖUAİ'yi inhibe ettiği sonucuna ulaşılmasının yanı sıra agmatinin düşük dozlarda fensiklidinin ÖUAİ'yi bozucu etkisini hafiflettiği gösterilmiştir (34-44). ÖUAİ üzerine etkilerinin yanı sıra birçok nöropsikiyatrik hastalık modelinde agmatinin öğrenme ve bellek fonksiyonları üzerine etkisi araştırılmıştır (45-48). Agmatin tedavisinin doza bağımlı olarak skopolamin ile bozulan öğrenme ve bellek bozukluğuna olumlu etkide bulunması (43), öğrenme ve bellek bozukluğu olan başka nöropsikiyatrik hastalıklarda da etkin olabileceğini düşündürmektedir. Bu yönde yapılan çalışmalarda agmatinin birçok olumlu etkisi ortaya konmuştur (43, 46, 49, 50) Biz bu çalışmamızda subkronik MK-801 uygulanmasıyla şizofreni modeli oluşturulmuş sıçanlarda agmatinin değişik dozlarda ÖUAİ fenomeni ile öğrenme ve bellek fonksiyonları üzerine etkilerini araştırmayı amaçlamaktayız.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Şizofreni

#### 2.1.1. Şizofreni Tarihçesi ve Epidemiyoloji

Şizofreni genellikle gençlik yıllarında genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan, sanrı ve varsanı gibi pozitif belirtiler; duygulanımda sığılaşma, sosyal izolasyon, aloji, avolüsyon ve düşünce içeriğinde fakirleşme gibi negatif belirtiler; dikkatte, bellekte, yürütücü işlevlerde bozulma gibi bilişsel belirtilerle giden; duygu, düşünce, algılama ve davranışı etkileyen; farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilen bir ruh sağlığı sorunudur.

Hastalığın, araştırılmaya ve tedavi edilmeye değer, tıbbi bir durum olduğuna karar verilmesi 1800'li yılların ikinci yarısına rastlamaktadır. Şizofreni ilk olarak 1853 yılında Benedict Morel tarafından tanımlanarak Dementia Praecox (erken bunama) olarak adlandırılmış fakat 1911 yılında İsviçreli bilim adamı Eugen Bleuler yayınladığı "Dementia Praecox veya şizofrenililer grubu" isimli kitapta hastalığın erken yaşlarda başlamasının ve bunamayla sonuçlanmasının zorunlu olmadığını vurgulamış, hastalığı tanımlamada bugün kullandığımız şizofreni (schizophrenia) terimini önermiştir (51).

Şizofreni kelimesinin günümüzdeki kullanılan şekli; Yunanca ayrılmış ya da parçalanmış anlamındaki "şizo" (*schizein*, Yunanca: σχίζειν) ve akıl anlamına gelen "frenos" (*phrēn, phren-* Yunanca: φρήν, φρεν-) sözcüklerinin birleşmesiyle oluşmuştur (52).

Dünya Sağlık Örgütü 2011 yılı verilerine göre tüm Dünya'da 21 Milyondan fazla insanın şizofreniden etkilendiği ve bu kişiler içerisindeki her iki kişiden birinin uygun tedaviyi alamadığı belirtilmiştir (53). Şizofreni tüm toplumun yaklaşık % 1'inde görülür. Genellikle gençlik yıllarında başlar, kadınlardaki başlangıç yaşı erkeklere göre ortalama 5 yıl daha ileridir. Şizofreninin ilk atağı erkeklere göre kadınlarda menopoza döneminde ikinci bir tepe yapar. Kardeşinde şizofreni olanlarda

şizofreni riski sekiz kat, anne ya da babasında şizofreni olanlarda ise risk on iki kat fazla görülmektedir. Şizofreninin hem biyolojik hem de sosyolojik yönünü anlama açısından ikiz ve evlat edinme çalışmaları yapılmıştır. İkiz çalışmalarından edinilen ortak sonuç, tek yumurta ikizlerinde hastalık görülme yaygınlığının çift yumurta ikizlerinden çok daha yüksek olduğu şeklindedir. Tienari ve arkadaşları tarafından Finlandiya’da yapılan evlat edinme çalışmasında ise biyolojik anne ve/veya babasında şizofreni olan ve başkalarına evlat olarak verilen çocuklardaki şizofreni oranı, öz anne ve/veya babasında şizofreni olmayan ve evlat edinilerek başka bir ailede yetişen kişilere göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur (54-56). Tedavi gören hastaların yaklaşık %90’ı 15-55 yaşları arasındadır (57). Şizofreni remisyon ve atak dönemleri ile seyrederek. Hastaların çok küçük bir kısmı tam remisyona girer. Sürengen ve tekrarlayan gidişatından dolayı şizofreni, iş gücü kaybı, bakım veren ihtiyacı gibi birçok sosyolojik ve ekonomik problemi de beraberinde getirmektedir.

#### **2.1.2. DSM-5 ve Yenilikleri**

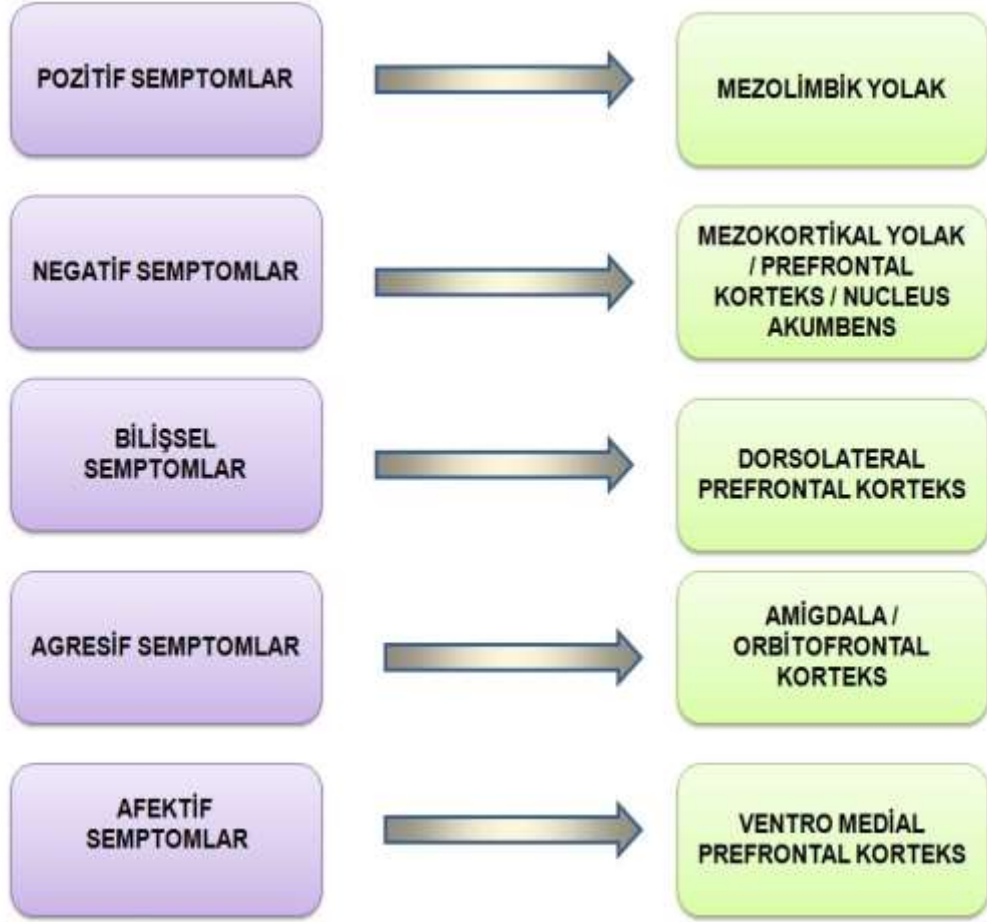
- a) Önceki tanı kriterlerinde yer alan Paranoid ve katatonik tip DSM-5 de tanımlanmamıştır.
- b) Katatoni, önceki tanı sistemlerinde yer aldığı şekilde artık şizofreni ile direkt olarak ilişkilendirilmemektedir.
- c) Schneider’in birinci sıra belirtilerine özel tedaviler önerilmemektedir.
- d) Şizoafektif bozukluk ile şizofreni daha belirgin kriterle birbirlerinden ayrılmıştır.

#### **2.1.3. Şizofreni ve Beyin Bölgeleri**

Şizofreni, bir kısmı tanı sistemlerinde yer almasa da klinik olarak 5 ana semptom kümesinde değerlendirilir. Her bir semptom farklı beyin bölgeleri ile ilişkilendirilmektedir (58) (Şekil 2.1) Bu semptomlar;

- i. Pozitif semptomlar
- ii. Negatif semptomlar
- iii. Bilişsel semptomlar
- iv. Agresif semptomlar
- v. Afektif semptomlar

**Şekil 2.1** Şizofrenide ana semptomlar ve ilgili beyin bölgeleri.



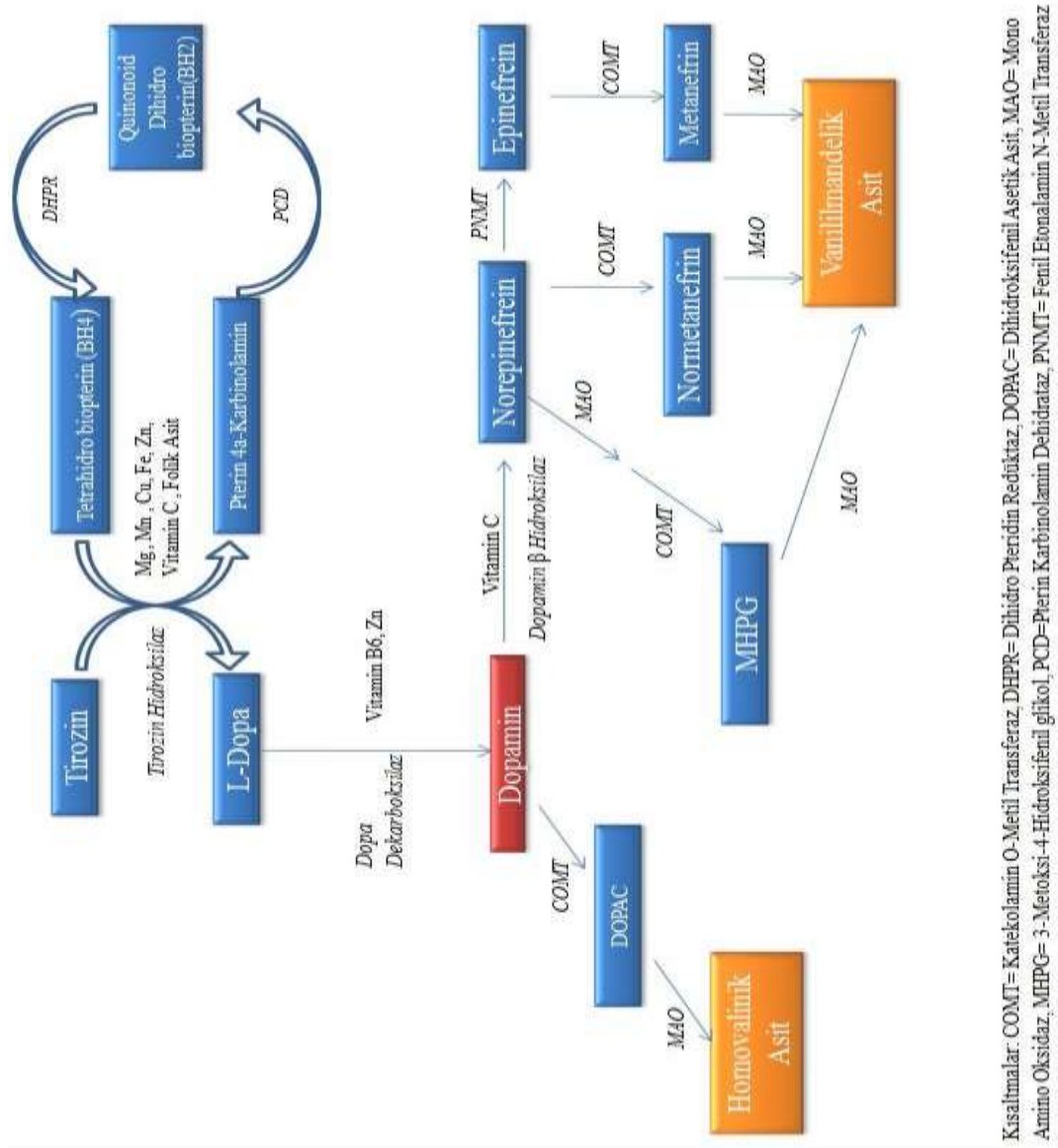
## 2.2. Şizofreni ve Nörotransmitter Sistemleri

Şizofrenide patofizyolojik ve terapötik yaklaşım açısından birçok nörotransmitter sistemi üzerinde durulmaktadır. Bu nörotransmitterler; dopamin, gaba, glutamat, asetilkolin ve serotoninidir. Bu nörotransmitter sistemlerindeki değişiklikler şizofreni fizyopatolojisinde önemli yer oynamaktadır. Sistemlerdeki olası değişiklikler; o nörotransmitterin biyoyararlanımı, kan beyin bariyerini geçebilirliği, sentezi, depolanması, etkilediği beyin bölgesi, presinaptik, postsinaptik etkileşimler, reseptör tipleri, reseptörde oluşturduğu etkiyle sinyal yollarındaki aktivitesi, geri alımı ve yıkılması şeklinde özetlenebilir (59).

### 2.2.1. Dopamin ve Şizofreni

Dopamin, insan vücudunda monoamin nörotransmitter ve hormon olarak önemli fonksiyonlarda görev almaktadır. Dopaminin sadece epinefrin, norepinefrin prekürsörü olmadığını, kendi başına bir nörotransmitter olduğunu, kan-beyin bariyerini geçebilen dopamin prekürsörü olan L-DOPA'nın Parkinson tedavisindeki etkinliğini bulmasıyla İsveç'li bilim adamı Arvid Carlsson 2000 yılında Nobel Fizyoloji ve Tıp ödülünü kazanmıştır.

Şekil 2.2 Dopamin Sentezi ve Metabolizması



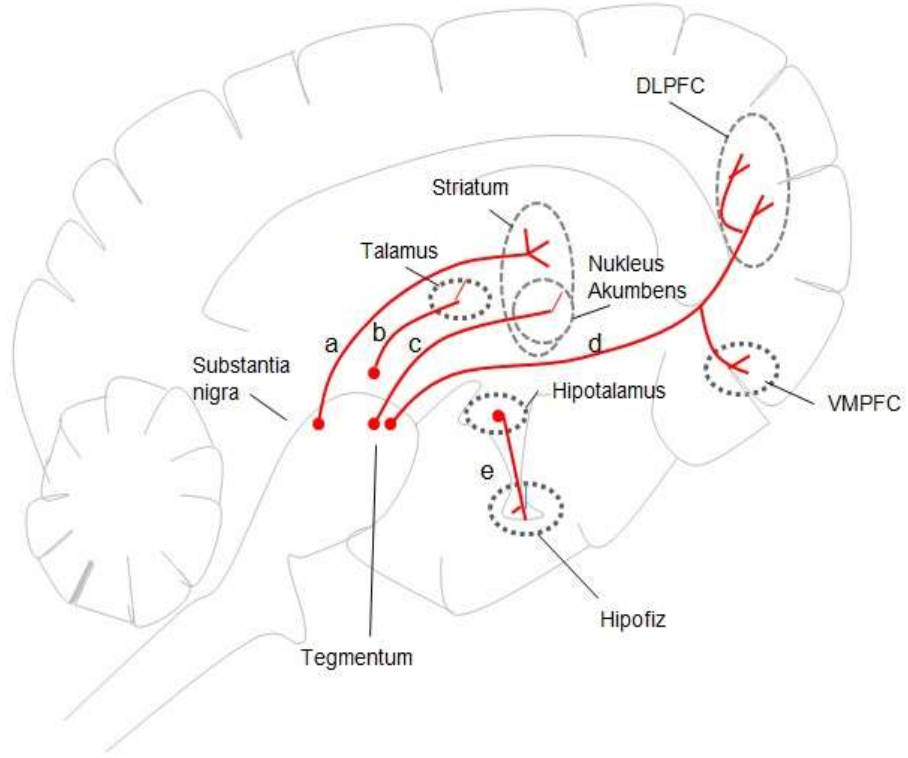
### 2.2.2. Dopamin Metabolizması

Dopamin nöroendokrin olarak; prolaktin salınımını inhibe etmektedir. Hipotalamusun arkuat nukleus bölgesinde sentezlenen dopamin, eminence media aracılığıyla hipotalamo-hipofizer portal sisteme salıverilir ve ön hipofizden prolaktin salıverilmesini inhibe eder.

Dopamin nörotransmitter olarak beyinde birçok işlev görmektedir. Beyinde dopaminerjik nöronal projeksiyonlar 5 ana grupta tanımlanmıştır (Şekil 2.3).

- A. Nigrostriatal yolak: Substantia Nigradan, Striatuma uzanan bu nöronlar motor hareketlerden sorumludur.
- B. Talamik Yolak: Birçok projeksiyon içermektedir, uyku uyanıklık döngüsü bu işlevlerden biridir
- C. Mezolimbik yolak: Ventral Tegmental alandan limbik alanlara uzanır. Sanrı ve varsanı gibi şizofreninin pozitif belirtileriyle ilgilidir.
- D. Mezokortikal yolak: Ventral Tegmental alandan dorsolateral prefrontal kortekse uzanan bu nöronlarda dopaminerjik aktivitenin azalmasıyla şizofreninin negatif belirtileri ortaya çıkmaktadır.
- E. Tuberoinfundibular yolak: Hipotalamustan hipofize uzanır. Plazma prolaktin seviyesi kontrol edilir. Yoğun antidopaminerjik tedavilerde prolaktin artmasının sebebi buradaki nöronal projeksiyonlardır (59)

**Şekil 2.3** Beyinde Ana Dopaminerjik Yolaklar



Dopaminerjik nöron projeksiyonları : a) Nigrostriatal yolak, b) Talamik yolak, c) Mezolimik yolak, d) Mezokortikal yolak, e) Tuberoinfundibuler yolak  
Kısaltmalar: DLPFK: Dorsolateral Prefrontal Korteks, VMPFK: Venteromedial Prefrontal Korteks

Dopamin reseptörleri D1 ve D2 reseptör ailesi olmak üzere iki grup altında toplanmıştır:

**D1 reseptör ailesi**, D1 ve D5 reseptörlerini içermekte olup korteks ve striatuma yoğunlaşmıştır. Adenilat siklazı aktive ederler.

**D2 reseptör ailesi** ise D2, D3 ve D4 reseptörlerini içermekte olup limbik ve striatal bölgede yoğundur. Adenilat siklazı inhibe ederler.



### 2.2.3. Serotonin ve Şizofreni

Serotonin, triptofan aminoasidinden sentezlenen aminoasit yapılı bir nörotransmitterdir. Serotoninin vücutta birçok reseptörü ve beyinde birçok projeksiyonu vardır. Bu çeşitlilik serotonin etkinliğini netleştirmeyi güçleştirmektedir.

Serotonin SSS' de en fazla Raphe nuklesunda bulunmaktadır. Serotoninle ilgili 1950'lerde ilk olarak 5-HT<sub>1</sub> ve 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerinin varlığından bahsedilmiştir. Günümüzde ise 7 serotonin reseptör ailesi ve 15 serotonin reseptörü tanımlanmıştır. Serotonin-şizofreni ilişkisi çavdar mantarından sentezlenen yarı-sentetik bir halüsinojen olan Lizerjik asit dietilamid (LSD)in etkileri sonrası gündeme gelmiştir. LSD bilinen en güçlü halisünojendir. LSD özellikle yoğun görsel halüsinasyonlara neden olmakta ancak şizofreninin diğer belirtilerine neden olmamaktadır. Endojen Serotoninin hızlıca sinaptik aralığı boşaltılmasını sağlayan ajanlar olan para-klorofenilalanin(pCPA) ve fenfluraminin şizofreninin negatif belirtilerine ve negatif belirtili şizofreni benzeri klinik tablosu olan "çocukluk otizm"ine de etkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarla beraber serotoninergic etkinin şizofreninin negatif belirtilerine etkinliği üzerinde araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. Dopaminin mezokortikal yolakta azalması ve noradrenalin azalmasıyla şizofreninin negatif belirtileri beraberlik gösterdiği bilgisinin ışığında, 5-HT<sub>2A</sub> ile negatif belirtiler arasındaki ilişki kabaca iki şekilde anlatılabilir. i) 5-HT<sub>2A</sub> reseptörlerinin aktive olmasıyla dopamin ve noradrenalin salınımı azalmaktadır. ii) 5-HT<sub>2A</sub> reseptörlerinin aktive olmasıyla mezokortikal yolaktan dopamin, locus coeruleustan noradrenalin, prefrontal korteksten glutamat salınımı artar (60-64).

Halen klinik kullanımda olan ikinci kuşak antipsikotikler, yaptıkları 5-HT<sub>2</sub> antagonizması ile şizofrenide negatif belirtilere ve afektif semptomlara olumlu etkisinin yanı sıra daha az ekstrapiramidal yan etki profili ile klasik antipsikotiklere üstünlük sağlamaktadır (65).

#### **2.2.4. Glutamat ve şizofreni**

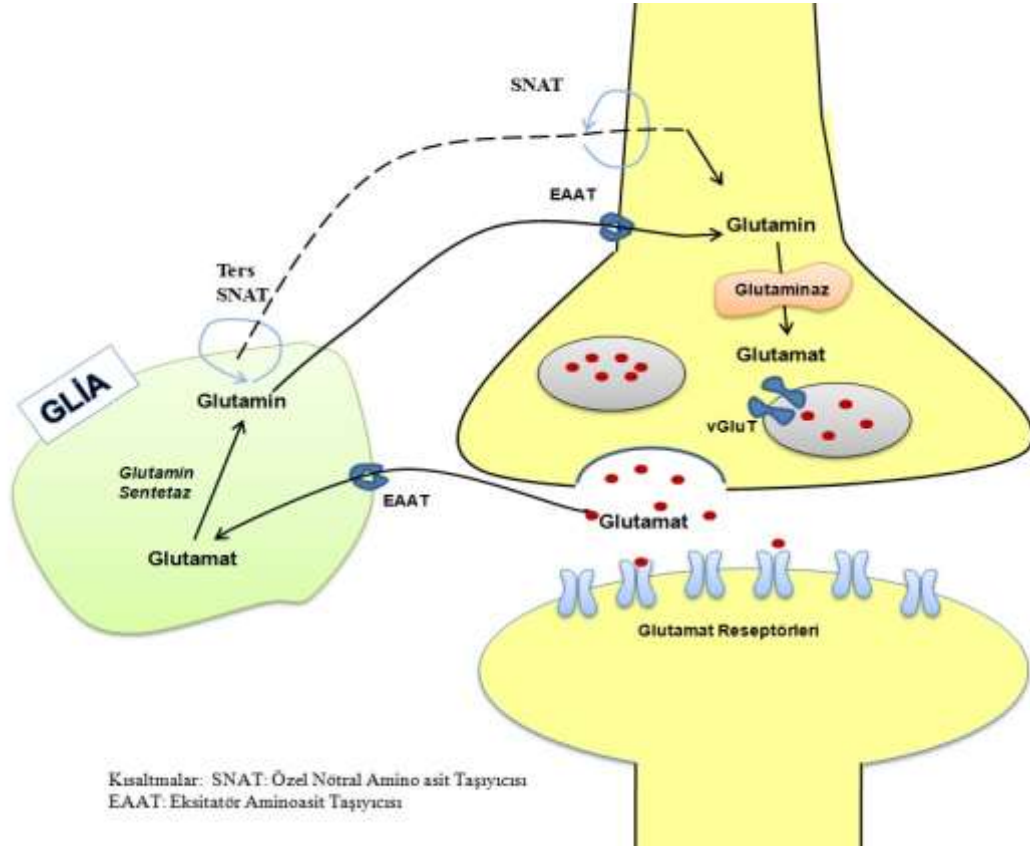
Glutamat SSS'nin hemen hemen tüm nöronlarının eksitatör nörotransmitteri olup aynı zamanda beyinde en çok bulunan serbest aminoasididir. Ayrıca Bu özelliklerinden dolayı "beynin ana şalteri" de denmektedir (66). Glutamaterjik yollar ile dopaminerjik yollar etkileşim halindedir. Bu nedenle glutamatın sentezi, reseptörleri, yıkımı önem arz etmektedir (66, 67) .

##### **2.2.4.1. Glutamat Sentezi**

Glutamat, diğer adıyla glutamik asit, presinaptik veziküllerde depolanır ve gerektiğinde salınır, bu aktivite sonrasında sinaptik aralıkta biriken glutamatın işlevi sona erdiğinde, glial hücrelere alınır, glial hücrelere alımı uyarıcı aminoasit taşıyıcısı tarafından gerçekleşir (EAAT). Glial hücrelere alınan glutamat, glutamin sentetaz enzimi ile glutamine dönüşür. Gliadan özel nöral aminoasit taşıyıcısı (SNAT) ile iki aşamada presinaptik nörona geçer. Presinaptik bölgede mitokondrial enzim olan glutaminaz ile tekrar glutamat oluşur ve veziküler glutamat taşıyıcısı ile (vGluT) ile tekrar presinaptik vezikülde depolanır(Şekil 2.4).

Glutamat bazı özgül reseptörlerini ancak bir ko-transmitter sayesinde aktive edebilir, bu ko-transmitterler D-serin ve glisin'dir. Bu ko-transmitterler büyük oranda glial hücrelerde sentezlenirler. Bunlardan D-serin aynı zamanda depolanır, özgül taşıyıcılarla gliadan çıkarak post-sinaptik reseptöre giderek glutamatın özgül reseptörünü aktive etmesini sağlarlar. D-serin, glial hücre içerisinde L-serinden rasemaz enzimi ile oluşur.

**Şekil 2.4** Glutamat sinaptik salınımı ve geri alımı



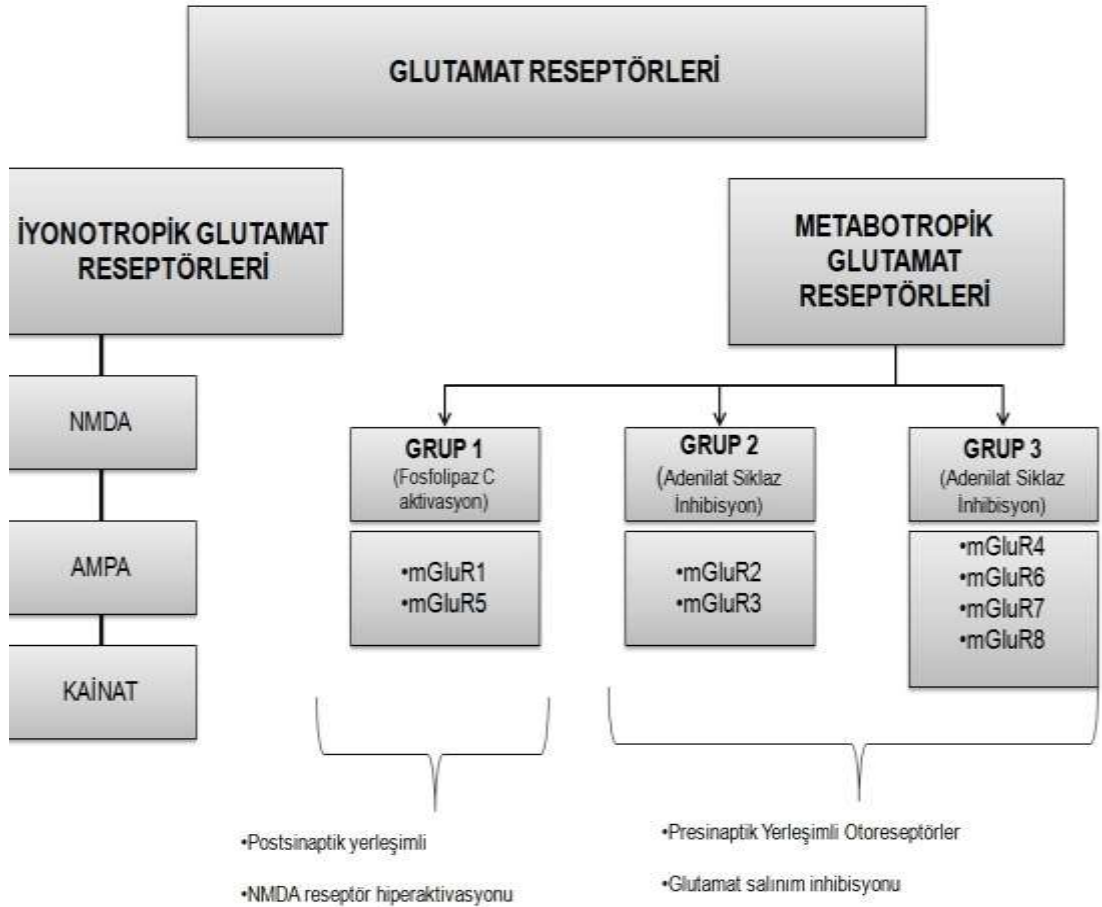
#### 2.2.4.2. Glutamat reseptörleri

Glutamat reseptörleri temel olarak metabotropik ve iyonotropik olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar (Şekil 2.5) Metabotropik reseptörler 3 ana grupta incelenir bunlar; Grup 1 ( mGluR1, mGluR5), Grup 2 (mGluR2, mGluR3), Grup 3 (mGluR4, mGluR6, mGluR7, mGluR8) şeklinde tanımlanmıştır(Şekil 2.5).

Bu grupların en önemli işlevleri NMDA reseptör aktivitesini düzenlemektir. Grup1 metabotropik reseptörler postsinaptik yerleşimli olup, aktive olmasıyla NMDA hiperaktivasyonu yapar. Grup 2 ve Grup 3 metabotropik reseptörler ise, presinaptik yerleşimlidir, aktive olmalarıyla sinaptik aralığa glutamat salınımı azalır. Glutamat salınımı azalınca NMDA hiperaktivasyonunun önüne geçilerek nöronal hasar modüle edilebilir. Nöroprotektif bir tedavi eğer metabotropik reseptörler olacaksa hedef aktivite; Grup 1 reseptör antagonizması, Grup 2 ve 3 reseptör agonizması olmalıdır (68)

İyonotropik reseptörler içerisinde en önemlisi NMDA reseptörleridir. AMPA ve Kainat reseptörlerine non-NMDA reseptörleri de denmektedir (69) İstirahat halinde postsinaptik nöronda ile kapalı olan NMDA  $Ca^{+2}$  kanalları açıldığında etkinleşir. NMDA reseptör aktivasyonu ile nörodejeneratif hastalıklar arasında bağ olduğu gösterilmiştir. Alzheimer hastalığında NMDA reseptör antagonisti olan memantin kullanılmaktadır. İstirahat halinde NMDA reseptörleri ekstrasellüler  $Mg^{+2}$ ,  $Zn^{+2}$  etkisiyle bir miktar sodyum ve kalsiyum hücre içine geçer ve potasyum hücre dışına çıkar. Kabaca NMDA ve fonksiyonu şu şekilde özetlenebilir. Eksitasyon, beynin temel işlevlerinden öğrenme ve bellek için önemliyken aşırı eksitasyon nörodejeneratif hasar yol açar. NMDA antagonizması ya da hipofonksiyonu ise aşırı inhibisyona ve buna bağlı olarak glutamaterjik ateşleyici etkinin diğer nörotransmitter yolları üzerinden çeşitli nöropsikiyatrik bozukluklara neden olabilir (70, 71).

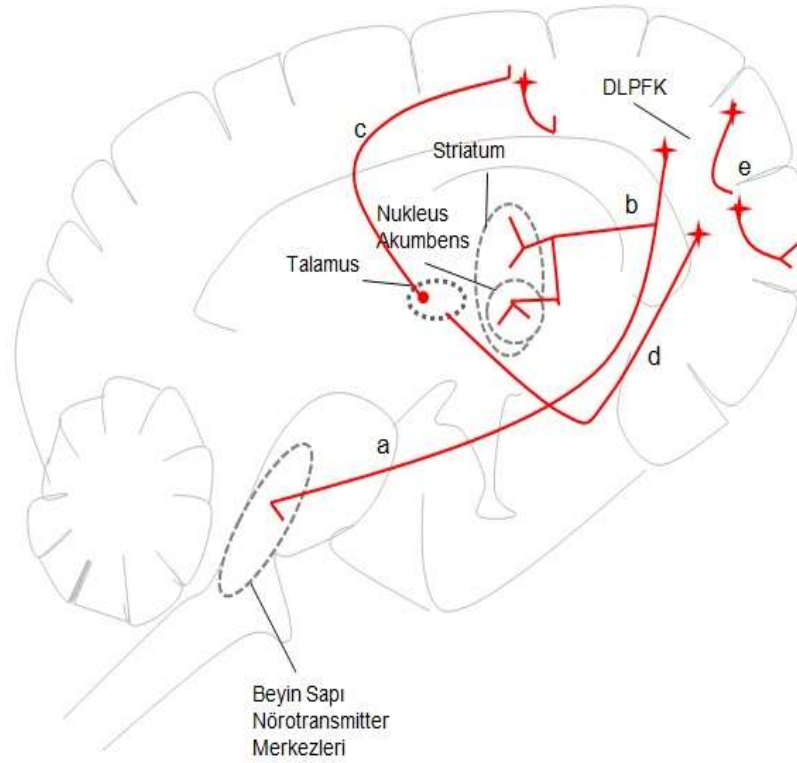
**Şekil 2.5.** Glutamat reseptörleri



#### 2.2.4.3. Glutamaterjik Yolaklar

Glutamat beynin ana eksitator nörotransmitteridir ve neredeyse tüm nöronlar üzerine etkindir. Glutamaterjik projeksiyonlar açısından ise 5 ana yolak şizofreni ile ilişkilendirilmiştir (Şekil 2.6).

Şekil 2.6 Beyinde ana glutamaterjik yolaklar



Beyindeki Şizofreni ile ilgili 5 Ana Glutamaterjik Yolak: a) Korteks-beyin sapı yolağı, b) Kortiko-striatal yolak c) Talamo-kortikal yolak, d) Kortiko-talamik yolak, e) Kortiko-kortikal yolak  
Kısaltmalar: DLPFK: Dorsolateral Prefrontal Korteks

*Korteks-beyin sapı yolağı* şizofreninin pozitif belirtileri yönünden önemlidir. Bu yolak VTA alanda GABA internöronları aracılığıyla mezolimbik dopaminerjik projeksiyonları inhibe eder. Korteks-beyin sapı yolak hipofonksiyonu şizofreni pozitif belirtilerine neden olmaktadır (72). *Kortiko-striatal yolak* talamusa projeksiyon yapar ve buradaki nöronlar duysal kapı görevi görürler. Beynin, yönetici işlevler, dikkat, duygulanım, dürtüsellik ve motor aktivite işlevlerinden

sorumlu Kortiko-striato-talamlo-kortikal (KSTK) döngüsünün ilk bölümünü oluşturur. *Talamo-kortikal yolak*, burada talamustan kortekse fazla bilgi gidişi sınırlandırılmaktadır (talamokortikal filtre), KSTK'nın son bölümünü oluşturur. *Kortiko-Talamik yolak*, kortikal duyuşal girdilerin talamusta filtre edilmesini ve tekrar kortekse gönderilirken düzenlenmesinde görev alır. *Kotriko-kortikal yolak*, kortikal nöronlar arası "haberleşme" den sorumlu olan devrelerden biridir. Bu yolak korteksin etkin haberleşmesi, bilgi işleme süreci içerisindeki düzenin ve verimlilikten sorumludur (Şekil 2.6) (73)

### 2.3. AGMATİN

Arjinin birçok fizyolojik etkinlik için önemli bir yarı-esansiyel amino asittir. Arjininin metabolizasyonuna yönelik ilk çalışmalarda iki ana yolak üzerinde duruldu. Bunlardan ilki; Nitrik Oksit Sentaz (NOS) aracılığıyla Nitrik Oksit(NO) ve Sitrülin sentezi iken diğeri ise Ornitin Dekarboksilaz (ODC) ile üre siklusuna girecek olan ornitin sentezidir (74).

Arjinin metabolizmasına yönelik yapılan çalışmalar üçüncü bir metabolite odaklanılmayı sağlamıştır. Bu molekül arjininden Arjinin Dekarboksilaz(ADC) aracılığıyla sentezlenen katyonik bir amin olan agmatindir (75).

Agmatin, ilk olarak 1910 yılında Alman Nobel ödüllü bilim adamı Albrecht Kossel tarafından ringa balığının sperminden izole edilerek tanımlanmıştır (76). Aslında uzun yıllar boyunca bakteri ve bitki hücrelerinde tanımlanan agmatinin fonksiyonel önemi bilinmemekte, memeli hücrelerinde sentezlenmediği düşünölmekteydi.

Antihipertansif olarak bilinen klonidin  $\alpha$ -2 adrenerjik ve imidazolin reseptörlerine bağlanmaktadır. 1990'lı yılların ortalarında yapılan çalışmalarda memeli beyinde spektroskopik yöntemle klonidini bağlandığı bölgeden uzaklaştıran ve 'clonidine displacing substance' olarak tanımlanan agmatin tespit edildi (77, 78).

Agmatin, vücut dokularından özellikle mide, aort, jejunum, kolon, dalak ve akciğerde yaygın olarak bulunmaktadır (75). Agmatin ayrıca santral sinir sisteminde de sentezlenmektedir ve santral sinir sistemi bölgelerine göre dağılımı farklılık göstermektedir. Agmatin sentezi santral sinir sisteminde en yoğun olarak pons, medulla oblongata, prefrontal korteks ve hipotalamusta bulunurken, cerebellum ve spinal korda daha az bulunmaktadır (79, 80).

### 2.3.1. Sentez ve Salınım:

Agmatin; yarı-esansiyel bir aminoasit olan L-Arjininden ADC enzimi ile sentezlenir (Şekil 2.7). ADC memelilerde hücre membranı ve mitokondri dış membranında aktivite göstermektedir (81, 82).

ADC aynı zamanda Ornitin Dekarboksilaz (ODC) gibi ornitini de substrat olarak kullanır. Bu özelliği ile birçok araştırmacı tarafından aynı enzimler olarak tanımlanmaktadır (77). ODC inhibitörlerinden olan diflorometilornitin(DFMO),mitokondri membran ADC'sini inhibe etmez. Yine bir ODC inhibitörü olan diflorometilarjinin(DFMA)'in memeli ADC üzerine inhibe edici etkisi bulunmamaktadır. Memeli hücrelerinde  $Mg^{+2}$  ADC aktivitesini arttırırken  $Ca^{+2}$  ise inhibe etmektedir. Diğer iyonların ADC aktivitesi üzerine herhangi bir etkisi bulunmamaktadır (79, 80, 83).

ADC vasküler düz kas hücreleri ve endotel dokusunda depolanırken sadece endotel dokusundan eksprese edilmiştir. Bu da agmatinin endotel dokusunda sentezlendiği ve depolanmak üzere vasküler düz kas hücrelerine taşındığını göstermektedir. ADC aktivitesi glial hücrelerde ve sinaptozomlarda da gösterilmiştir. Glial hücrelerde sentezlenen agmatin glial nöronal havuzlar arasında transfer edilmektedir. ADC diğer nörotransmitterler gibi sinaptozomlardan  $Ca^{+2}$  bağımlı olarak salınmaktadır (77, 80, 84, 85).

### 2.3.2. Yıkım ve Geri Alınım:

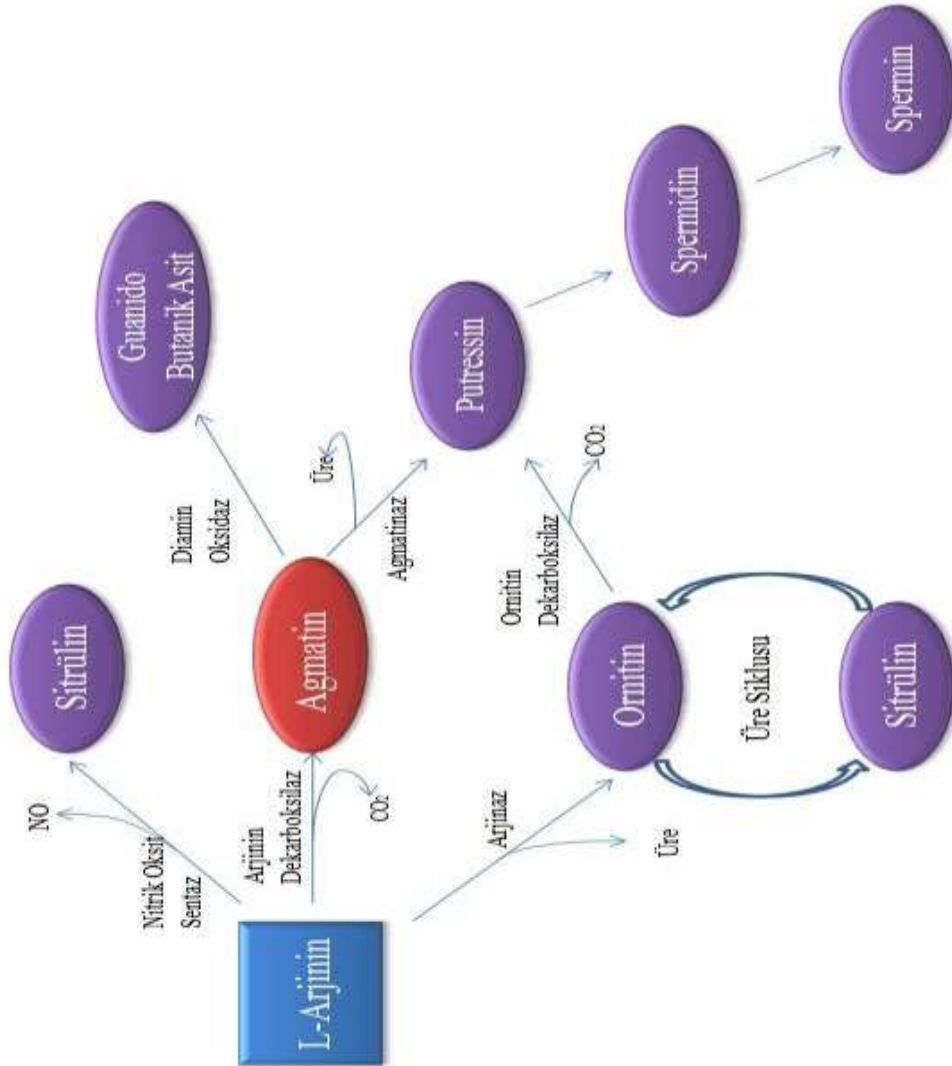
Agmatinin beyindeki inaktivasyonu nörotransmitterler gibi yıkım ve geri alım şeklinde gerçekleşmektedir.

Agmatin , agmatinaz enziminin katalizlediği reaksiyonla üre ve putressine hidrolize olur (86). Putressin ise poliaminler olan putressin ve spemidine yıkılır. Agmatinaz beyinde hipotalamus ve hipokampusta yoğun olarak bulunurken, korteks ve striatumda daha az oranda bulunmaktadır. Agmatin başta karaciğer ve diğer periferik dokularda diamino oksidaz enzimi ile guanido butanoik asite okside olur (87, 88). Agmatinin düşük afiniteli olsa da arjinaza substrat olması agmatinaz ve

arjinaz enzimlerinin aynı enzim olduğunu gündeme getirmiştir. Ancak iki önemli noktada bu iki enzim birbirinden ayrılmaktadır. İlki agmatinaz hücre membranı ve mitokondri dış membranında bulunurken arjinaz çözünmüş formda sitozolde yer alır. İkinci fark ise  $Mn^{+2}$  ile arjinaz aktive olurken agmatinaz inhibe olur (87, 89).

Agmatin geri alımı yoluyla tekrar sinaptozomlara döner. Bu geri alım diğer nörotransmitterlerden farklı olmaktadır. Bir Na-K ATPaz inhibitörü olan oubain ile agmatin aktivitesi etkilenmemektedir. Seçici olmayan  $Ca^{+2}$  kanal blokörleri ile sinaptozomlara transport olan agmatin miktarının azalması muhtemel  $Ca^{+2}$  ile ilişkili bir geri alımı düşündürmektedir (90).

**Şekil 2.7.** Agmatin sentez ve yıkımı





### 2.3.3. Agmatinin reseptör etkileşimleri

Agmatin; İmidazolin ( $I_1$ ,  $I_2$ ,  $I_3$ , non- $I_1$ - $I_2$ ) ve  $\alpha 2$ -adrenerjik reseptörlerin tüm alt tiplerine yüksek afinite ile bağlanır. Diğer adrenerjik reseptörler olan  $\alpha 1$ -adrenerjik ve  $\beta$ -adrenerjik reseptörlere bağlanmamaktadır (80, 91). Agmatin ayrıca ligand bağımlı katyon kanalları, kolinerjik nikotinik ve serotoninerjik 5HT-3 reseptörlerine bağlanır (79, 84, 87, 92, 93) (Şekil 2.8).

Agmatin klonidinin  $\alpha$ -2 reseptör agonist etkisini inhibe etmektedir. Ancak agmatinin yüksek dozlarında bu inhibe edici etkisinin ortadan kalktığı gözlenmiştir. Agmatin imidazolin reseptörlerinin tüm alt birimlerine yüksek afinite ile bağlanır.

Agmatin ligant bağımlı iyon kanalları içeren reseptörleri de etkiler. Bu reseptörler kolinerjik nikotinik, serotonerjik 5HT-3 ve NMDA reseptör bölgeleridir (87).

#### 2.3.3.1. $\alpha$ -2 Adrenerjik reseptörler

$\alpha$ -2 adrenerjik reseptörler presinaptik otoresptör olarak görev yaparlar. İnhibitör niteliktedir.  $\alpha$ -2 adrenerjik reseptör aktivasyonu ile noradrenerjik etki dolayısıyla sempatik aktivite baskılanarak, kan basıncında, kalp atım sayısı artışı şeklinde periferik, sedasyon, anksiyolitik etki gibi santral etkiler görülür. İnhibisyonunda ise noradrenerjik aktivite artar, antidepresan etki görülür. Agmatinin  $\alpha$ -2 adrenerjik reseptörlere olan etkisi, 1994 yılında yapılan bir çalışmada antihipertansif olarak kullanılan klonidini bağlandığı bölgeden uzaklaştırmasıyla gösterilmiştir (94).

#### 2.3.3.2. Ligand Bağımlı Katyon Kanalları

İmidazolin reseptörleri, alfa-2 adrenerjik reseptörlerden bağımsız olarak klonidin ile hipotansif etkinin ortaya çıkması üzerine keşfedilmiştir. Bu etki medulla spinalisin ventral lateral medulla bölgesinde yerleşik nucleus dorsalis lateralisteki nörona aktivite sonucu olduğu ortaya konmuştur. İmidazolin reseptörlerinin temel olarak 3 alt tipi bulunmaktadır. i)  $I_1$  (imidazolin 1) reseptörleri sempatik aktivite ile artmış kan basıncının kontrolünde rol oynamaktadır, ii)  $I_2$  (imidazolin 2) reseptörleri MAO enziminin allasterik bağlanma bölgesidir, iii)  $I_3$  (imidazolin 3) ise pankreas  $\beta$  adacık hücrelerinden insülin salınımını regüle eder (95, 96).

I<sub>1</sub> reseptörleri en fazla beyin sapı olmak üzere, striatum, pallidum, gyrus dentatus, amygdala ve substantia nigra da yoğun olarak bulunmaktadır. Burada bulunan nöronların membran dış yüzeyinde lokalize olarak bulunmaktadır (97-99).

I<sub>2</sub> reseptörleri prefrontal korteks de dahil olmak üzere beyin ve periferde lokalizedir. Mitokondri membranında bulunur (98, 100, 101).

Agmatin imidazolin reseptörlerinin endojen ligandır ve tüm alt tiplerine yüksek afiniteyle agonistik etki eder. Agmatinin imidazolin reseptörleri üzerinden etkisinden yola çıkarak Opiyat yoksunlukta, akut-kronik ağrıda, depresyon ve anksiyetede etkinliği üzerine yapılan birçok çalışma bulunmaktadır (34, 40, 41, 102-105).

NMDA reseptörleri farklı olarak hem ligand hem de voltaj kapılı özelliktedir. Agmatin NMDA reseptörlerinin guanido gruplarına bağlanarak etki gösterir. Sıçan hipokampal nöronları üzerinde agmatin ve analogu olan arkainle yapılan bir çalışmada NMDA reseptörlerinin voltaj kapılı alt tiplerinde blokaj oluşturulduğu ancak alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolepropionik asit (AMPA) ve Kainat akımlarını değiştirmediği gösterilmiştir. Agmatin, NMDA reseptörlerinin guanidino bölgesine bağlanır, agmatin metaboliti olan putressin de ve sperminin de guanidino grubu olmadığından agmatine benzer NMDA reseptör antagonistik etkileri yoktur (79, 106),

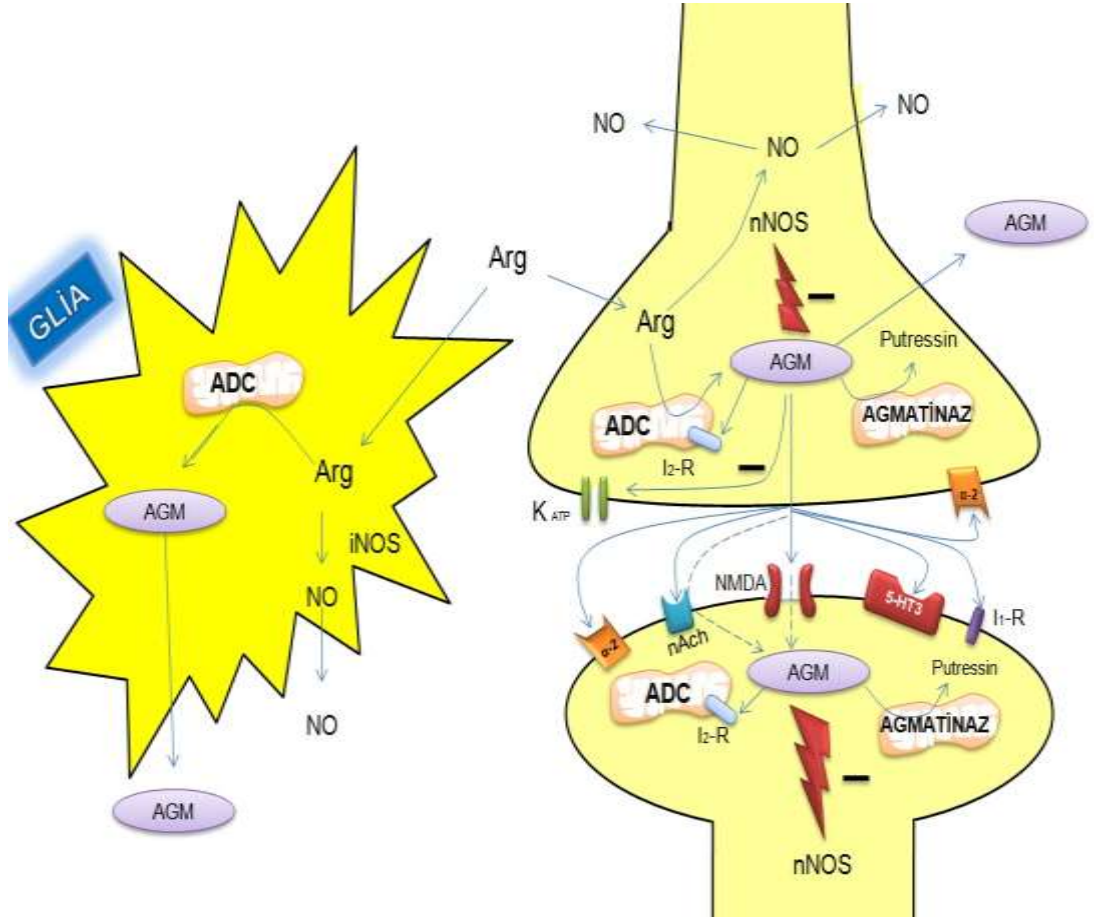
#### **2.3.3.3. Nitrik Oksit**

L-Arjinin'den L-Sitrulin oluşum reaksiyonunu katalizleyen enzimi olan Nitrik oksit Sintaz(NOS), L-Arjinin'in guanidinum bölgesine bağlanarak etki göstermektedir. Bu reaksiyonda L-Arjinin, NOS ile oksidatif reaksiyona girer, sonuçta NO ve L-Sitrülin oluşur. NOS'un izoformları olan NOS-I, NOS-II ve NOS-III sırasıyla Beyin, Makrofaj ve Endotel dokusunda bulunmaktadır. Beyin dokusunda bulunan NOS'a "nöronal" nNOS, makrofaj dokusunda bulunana "indüklenebilir" iNOS ve vasküler yapıların endotel kısmında bulunana ise eNOS denir. NOS isoformlarından eNOS ve nNOS, NO üretimi için Ca<sup>+2</sup> kalmodulin bağımlıdır ancak iNOS'un böyle bir özelliği bulunmamaktadır (107).

Beyin dokusunda iNOS özellikle mikroglialarda yüksek düzeyde eksprese edilmektedir. İskemi, toksik ya da travmatik birçok nöronal hasarda aktive olan mikroglialardan NO, Tnf- $\alpha$ , interlökin-1 $\beta$ , NO gibi proinflamatuvar moleküller serbestleşir ve mikroglial aktivite sonucu olan fagositoz ile sonlanır (108-110). Lipopolisakkaritlerle (bakteri ya da yüksek miktarda endojen kaynaklı) uyarılan mikroglialar sitotoksik etki gösterirler.

Agmatin NOS enzim inhibisyonu yapmaktadır. Agmatin, NOS'a L-arjinin'den daha düşük afinite ile bağlandığından inhibisyonu da eşit konsantrasyonlarda sınırlı kalmaktadır. Agmatin nNOS ve iNOS aktivitelerinde tam inhibisyon sağlanırken, eNOS'u ancak %60 oranında inhibe edebilmektedir (111, 112). Azalmış NOS aktivitesi ile L-Arjininden L-Sitrülin dönüşümü ve bu reaksiyonun diğer ürünü olan NO sentezi de azalmaktadır. Nöronlara karşı toksik olduğu bilinen NO seviyesi, yüksek agmatin konsantrasyonlarında azalır. Böylece agmatinin NO'nun toksik etkilerine karşı nöron koruyucu özelliğinden söz edilir (112). In vitro ve in vivo olarak yapılan bir çalışmada kemirgen BV2 mikroglia hücre kültüründe ve A.Cerebri Media'nın oklüzyonu ile oluşturulan serebral iskemi modelinde agmatinin etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada yüksek doz agmatinin hücre kültüründe mikroglia aktivitesini ve sıçan beyninde iNOS ekspresyonu kaynaklı hücresel hasarı azalttığı gösterilmiştir (109).

**Şekil 2.8.** Agmatinin sinaptik aralıkta salınımı ve geri alımı



Kısaltmalar: ADC: Arjinin Dekarboksilaz, AGM: Agmatin, ARG: Arjinin, NO: Nitrik Oksit, NOS: Nitrik Oksid Sentaz, I<sub>1</sub>-R : İmidazolinin 3 alt grubundan 2. Olandır, I<sub>2</sub>-R: İmidazolin 1 alt tipinin reseptör bağlantısı, nACH: Nikotinik Asetilkolin reseptörleri, 5-HT<sub>3</sub> : Serotonin 3 reseptörleri.

## 2.4. Öğrenme ve Bellek

Öğrenme ve belleğe olan gereksinim aslında yaşamın devamına olan gereksinimdir. Beyin bizim “zihin” olarak tanımlanan kavramın sorumlu temel organıdır. Zihnin temelinde; algılama, yorumlama, hissetme, düşünme, öğrenme, bellek gibi canlılığın temel işlevleri yatmaktadır. Zihnin en temel parçalarından biri bellektir. Bellek olmasaydı insanlar sadece basit refleksleri ve belirli stereotipik davranışlara sahip canlılar olurdu. En temel düşünce ve davranışlarda dahi bellek işlevleri kullanılmaktadır. Öğrenme, belleğin yaşamsal gerekliliği, işlevlerinin birçok

hastalıkta etkileniyor olması ve gizemi araştırmacıların fazlasıyla ilgisini çekmektedir (113).

Anksiyete bozuklukları, şizofreni, depresyon, bipolar bozukluk gibi psikiyatrik hastalıklarda kognitif fonksiyonlar arasında sayılan öğrenme ve bellek bozuklukları sıklıkla görülür.

#### **2.4.1. Bellek**

Bellek temel olarak; bilginin duyu organları yoluyla alınması, santral sinir sistemine iletilmesi, burada anlamlandırılarak kodlanması, depolanması ve gerektiğinde geri çağırılması süreçlerinden oluşmaktadır. Bellek zamansal ve içerik yönünden iki ana grupta incelenmektedir.

##### **2.4.1.1. Zamansal Yönden Bellek**

Belleğin zamansal yönden sınıflandırılması, 19. yüzyılda Hering, Ebbinghaus ve ardından Atkinson ve Shiffrin tarafından yapılmıştır. Bellek fonksiyonları zamansal olarak duyu bellek, çok kısa süreli (anlık), kısa süreli ve uzun süreli bellek olarak dört başlıkta incelenir (114, 115).

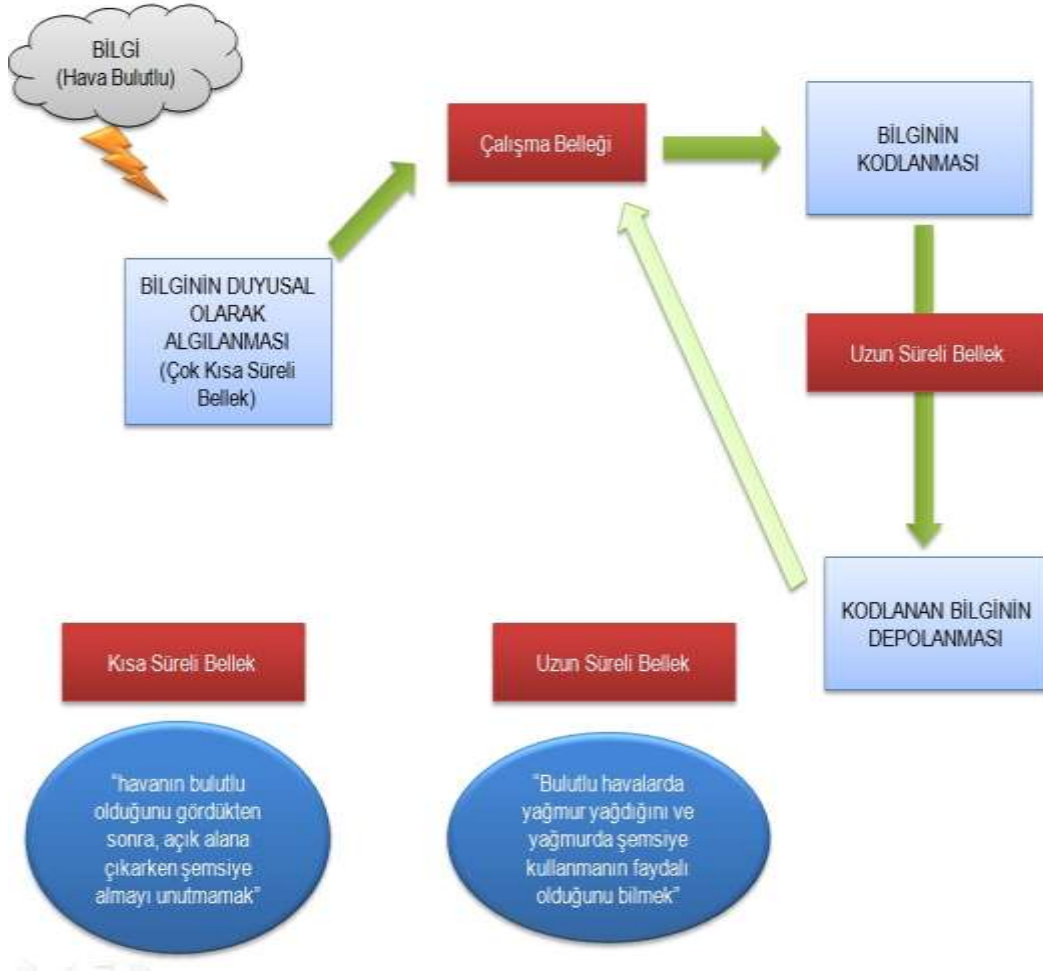
**Duyusal Bellek;** duyu kanallardaki girdiye dayanan bilginin milisaniyeler içinde depolanması şeklinde tanımlanır. Buradaki bellek duyu hücrelerindeki değişikliklerdir.

**Çok Kısa Süreli Bellek;** duyu girdilerin SSS’de anlamlandırılmasıyla saniyeler süren bellektir.

**Kısa Süreli Bellek;** çalışma belleğinin (working memory) göstergesidir, yaklaşık 10 öğenin hafızada tutulduğu ve birkaç dakika süren bellek şeklindedir. Kısa süreli bellek; duyu organlarından gelen bilginin algısal, yüzeysel kodlanması ve dikkatle ilişkilidir.

**Uzun Süreli Bellek;** birkaç dakika ya da uzun yıllar sürebilen, kısa süreli bellekten farklı beyin bölgesinin kontrolünde, daha derin semantik (anlamsal) kodlamalardan oluşan, gerektiğinde geri çağırılmak üzere bilgilerin depolandığı bellektir (114, 116) (Şekil 2.9).

**Şekil 2.9.** Zamansal yönden belleğin şematize edilmesi



#### 2.4.1.2. İçerik Yönünden Bellek

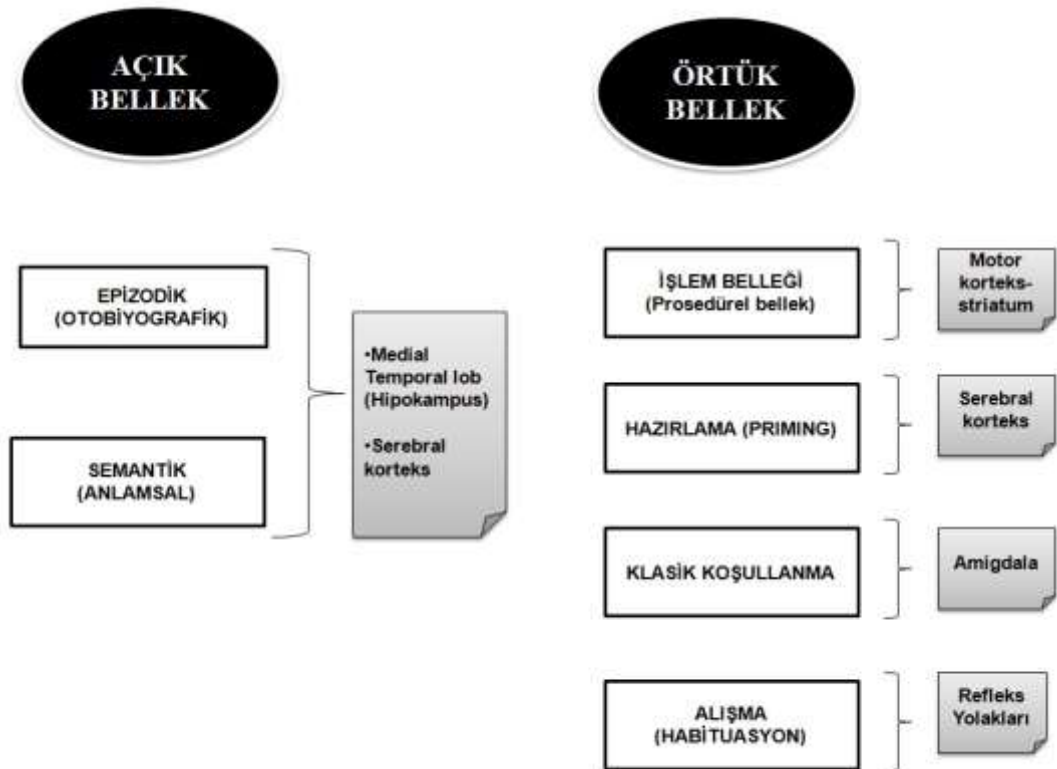
İçerik yönünden bellek açık (explicit, declarative) ve örtük (implicit, nondeclarative) olarak ikiye ayrılır (Şekil 2.10). Kabaca açık bellek bilinç aracılığıyla, akılda tutma gerektirirken, kişinin kendisiyle ilgili bilgileri içerirken, örtük bellek bilinç gerektiren bir süreç dışında, indirek depolama yoluyla, belli başlı işlemlere yönelik daha hızlı ve daha iyi performans gösterilmesiyle gerçekleşir.

Açık bellek kendi içerisinde epizodik (otobiyografik) ve semantik(anlamsal) bellek olarak ikiye ayrılır. Epizodik bellek olayların sözel kavramlarından çok kişinin yaşantılarıyla öğrendiği, yer- zaman kavramını içeren aktif bir çabayla hatırlamayı gerektiren bilgidir. Semantik (anlamsal) bellek ise sözel anlamların rol aldığı ve herkesçe bilinen genel gerçeklerle ilgili bilgileri içerir. Semantik bellek yaşamsal tecrübelerden uzak olduğundan çok aktif bir hatırlanma sürecinden çok “bilinen” bilgileri içerir. Bu tanımlamaların bir bilgiyi epizodik ya da semantik yaptığı

düşünülmemelidir. Bir bilgi; bir olayla ilgili genel gerçeklerin (semantik), yer-zaman kavramlarının, yaşamsal tecrübelerin, bağlantılı olayların(epizodik) da eklenmesiyle kompakt bir hal alır. Bu nedenle bellek türleri için yapılan bu tanımlama ve sınıflamalar, “bilginin sahibi olan bellek alt türünü” kesin olarak ayırmanın aksine birbiriyle kesişen bir bütünü anlamamızı kolaylaştırmaktadır (114, 116, 117).

Örtük bellek, bilinç dışında olan, “nasıl” olduğu öğrenilen ancak günlük yaşamda kullanılırken hatırlanma süreci içermeyen, kişinin herhangi bir “geri çağırma” işlevine başvurmadığı, bilinçdışı kullandığı “beceriler”e ait bilgileri içerir. Örneğin araba kullanmak, öğrenilir, ancak bir süre sonra “nasıl yapılacağı” konusunda bilinç düzeyine getirme, aktif hatırlama çabası gerektirmez. Örtük bellek ana gruba ayrılır. Bunlar; işlem belleği, hazırlama, koşullanma, alışma(habitüasyon)’dır.

**Şekil 2.10.** İçerik yönünden belleğin alt tipleri



#### **2.4.1.3. Bellek ve Anatomik Bölgeler**

Anatomik bölge olarak çalışma belleği dorsolateral prefrontal korteks, frontoparyetal korteks ile ilişkilendirilir.

Uzun süreli bellek ise hipokampus ile ilişkilendirilmiştir. Anatomik bölgeler bilgilerin direk depolandığı yer anlamını taşımamaktadır. Ancak bir bilginin kısa süreli bellekte saklanması sonra uzun süreli belleğe aktarılması bu bölgeler aracılığıyla olur. Kısaca bilgi temel olarak beyinde farklı anatomik bölgelerde (örneğin görsel bir objenin oksipital lobda görme assosiasyon alanı çevresinde depolanması) depolansa da bilginin bu noktaya kadar gelmesi ve gerektiğinde geri çağırılması kısa ve uzun süreli bellek merkezleri aracılığıyla olmaktadır. Örneğin Hipokampusun bilateral lezyonlarında yeni bilgilerin öğrenilmesi kaybolurken (anterograd amnezi) önceden depolanmış bilgiler kısmen korunmaya devam eder (118). Açık bellekle ilgili temel anatomik yapı hipokampus ve diğer limbik sistem yapılarıdır. Örtük bellekte ise koşullanma (amigdala) dışında kalanlarda temel duyu ve motor kortekslerin yer aldığı limbik dışı yapılar etkilidir (114, 116).

#### **2.4.2. Şizofrenide Öğrenme ve Bellek**

Şizofrenide öğrenme ve bellek fonksiyonları yoğun şekilde etkilenmektedir. Öğrenme ve bellek etkilenmesi tıbbi ve sosyolojik yönden birçok negatif olguyu içerisinde barındırmaktadır.

Öğrenme ve bellek üzerine yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarında derin kodlama ve hafıza performansının etkilendiği sonucuna ulaşılmıştır. Aynı çalışmaya göre yüzeysel kodlama, derin kodlamaya göre daha iyi seviyede çalışmakta ve açık bellek etkilenirken örtük bellekte işlev kaybı mevcuttur (119). Şizofreni hastaları yapılan çalışmalarda genel olarak otobiyografik, sözel, çalışan bellek ve bilgiyi işleme hızında sorunlar gösterirken, örtük bellek göstergelerinden olan yapay dilbilgisi öğrenme işlevinde sorun yaşamamışlardır (120). Açık bellek işlevlerinin değerlendirildiği bir çalışmada şizofreni hastalarında açık bellek sorunlarının depresif belirtilerle ilişkili olabileceği sonucuna ulaşılmıştır (116, 120, 121).



### 3. YÖNTEM

#### 3.1. Deney Hayvanları

Çalışmaya deney hayvanı olarak Wistar Hannover cinsi, erkek, 8-12 haftalık, 250-300 gram ağırlıkta, doğum tarihleri arasında en fazla 10 gün olan 50 sıçan dahil edildi. Çalışma GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Deneysel Uygulama ve Araştırma Laboratuvarında Ağustos-Eylül 2014 ayları arasında gerçekleştirildi.

Çalışma GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK) tarafından 24.07.2014 tarih ve 2014-18 sayılı kararı ile “Etik İlkelere Uygun” bulunarak onaylanmıştır.

Davranış deneyleri ve ilaç uygulamaları 12 saat aydınlık-12 saat karanlık periyodunun sağlandığı (08:00-20:00, aydınlık), sıcaklığın  $22 \pm 2$  °C, bağıl nemin ise  $\%60 \pm 5$ 'te sabit tutulduğu, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Deneysel Uygulama ve Araştırma Laboratuvarında yapıldı.

#### 3.2. Kimyasallar

Şizofreni modeli oluşturmak amacıyla non-kompetitif NMDA Reseptör Antagonisti (+)-MK 801 Maleate (Dizocilpine) (Abcam, Cambridge, UK) kullanıldı. MK-801 serum fizyolojik içerisinde 0.3 mg/kg olacak şekilde çözülüp ve 14 gün boyunca cilt altına enjekte edildi. Bu uygulamanın 8. Gününden itibaren agmatin sülfat (Sigma, USA) serum fizyolojik içerisinde çözülüp, gruplara 20 mg/kg, 40 mg/kg, 80 mg/kg olacak şekilde 7 gün boyunca periton içine uygulandı. Tüm kimyasal maddeler hazırlandıktan sonra enjekte edilene kadar geçen sürede karanlık ortamda bekletildi.

Serum Fizyolojik ve diğer tüm kimyasal maddeler 1ml volüm oluşturacak şekilde her gün aynı saatlerde (15.00-17.00 arası) uygulanmıştır.

### 3.3. Deney Grupları ve Prosedür

Bu çalışmanın 50 hayvan ile yapılması planlanmıştır. Çalışma prosedürü ilk 14 günü kimyasalların uygulanması, ikinci 14 günü ise davranış deneylerinin uygulanması şeklinde düzenlenmiştir.

İlk olarak hayvanlar 10'arlı 5 gruba ayrıldı. Gruplar; Kontrol, MK-801, Agmatin 20, Agmatin 40, Agmatin 80 şeklinde isimlendirildi.

Deney başlangıcında hayvanların araştırmacıya alışmaları amacıyla 3 gün süreyle 2-3 dk. handling yapıldı.

Hayvanlar ilaç uygulamaları öncesinde ÖUAİ protokolüne alındı. Bazal ölçüm testi sonunda, tüm hayvanların 20 g. üzerinde irkilme yanıtı verdikleri değerlendirildi ve 1 gün sonra ilaç uygulamalarına geçildi. Böylece sıçanların işitme engelli olmadıkları da tespit edilmiş oldu.

Kontrol (n=10) grubuna 14 gün boyunca 1 ml. izotonik %0,9'luk NaCl periton içine enjekte edildi.

Kontrol grubu dışında kalan hayvanlara (n=40) şizofreni modeli oluşturmak amacıyla ilk 7 gün boyunca MK-801 0.3 mg/kg dozunda cilt altına uygulandı.

8. Günden itibaren kontrol grubu dışında kalan hayvanların; deney prosedürleri aşağıdaki şekilde sürdürüldü:

- I. MK-801 grubuna; 8-14. günler arasında 1 ml. İzotonik %0,9 NaCl intraperitoneal uygulamasından 20 dakika sonra 0.3 mg/kg MK-801 uygulandı.
- II. Agmatin 20 mg. grubuna; 8-14. günler arasında Agmatin Sülfat 20 mg/kg intraperitoneal uygulamasından 20 dakika sonra 0.3 mg/kg MK-801 uygulandı.
- III. Agmatin 40 mg. grubuna; 8-14. günler arasında Agmatin Sülfat 40 mg/kg intraperitoneal uygulamasından 20 dakika sonra 0.3 mg/kg MK-801 uygulandı.

IV. Agmatin 80 mg. grubuna; 8-14. günler arasında Agmatin Sülfat 80 mg/kg intraperitoneal uygulamasından 20 dakika sonra 0.3 mg/kg MK-801 uygulandı.

Tüm gruplara 14. Günde MK-801 enjeksiyonundan 20 dk. sonra Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon test protokolü uygulandı.

ÖUAİ protokolü uygulanması sonrasında tüm hayvanlar Sekiz kollu Işınsal Labirent test düzeneği protokolüne alındı.

8 kollu ışınsal labirent test düzeneğinin 14. Gününde hayvanların labirent düzeneğindeki performansları protokole uygun olarak skorlandı ve video kayıtları alındı.

### **3.4. Uygulanan Testler ve Testlerin Yöntemleri**

#### **3.4.1. Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon**

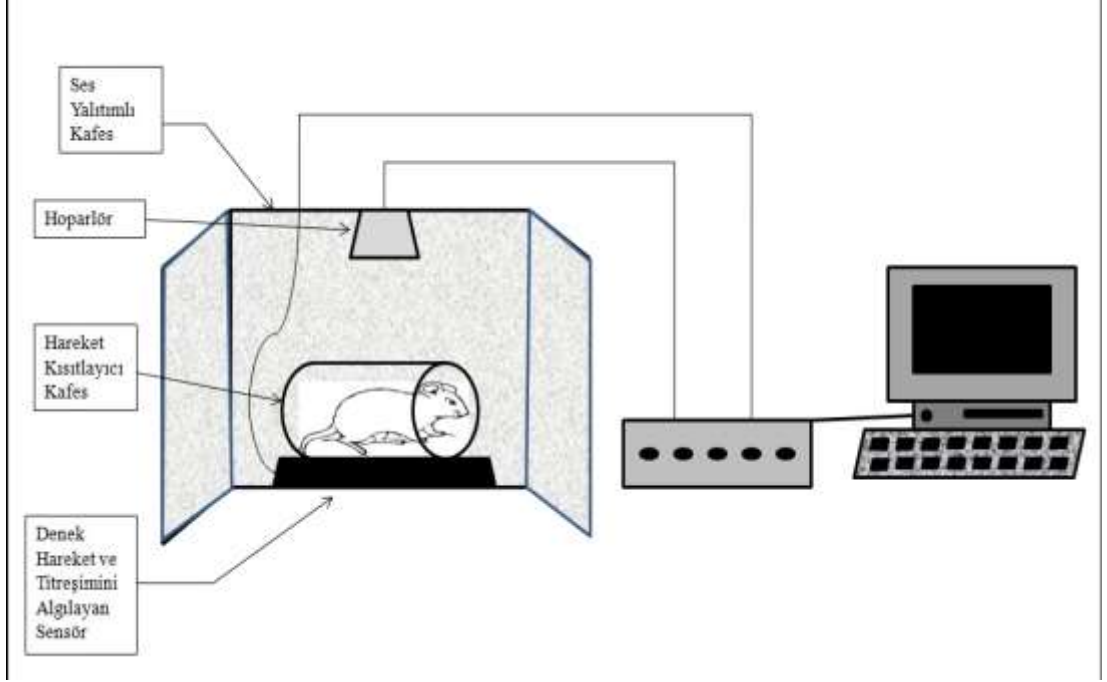
Bu test; yüksek bir ses ile ortaya çıkan irkilme yanıtının daha zayıf bir ön uyarıcı ses ile baskılanması (Prepulse inhibition of the startle reflex-Ppi) prensibine göre çalışmaktadır. Sağlıklı deneklerde, yüksek ses öncesi verilen zayıf uyarıcıyla aynı irkilme yanıtının baskılanması beklenir. Şizofreni hastalarında zayıf ön uyarıcı ile bu irkilme yanıtı baskılanmaz hatta hem zayıf ön uyarıcı hem de sonrasında gelen yüksek ses ile daha şiddetli bir irkilme yanıtı ortaya çıkabilir (122, 123).

Bu fonksiyon beyinde kortiko-striato-talamo-kortikal beyin devresi içerisinde yer alan, algılanan tüm uyarıcıların filtre edilip, yüksek kortikal alanlarda karmaşaya yol açmaması için süzüldüğü yer olan talamo-kortikal hatta sorun olduğunu göstermektedir.

ÖUAİ testi yüksek ses ile ortaya çıkan irkilme yanıtını ölçen bir cihaz (SR-LAB, Startle Response System, San Diego Instruments) ile yapıldı (Resim 2.1). Bu cihaz; iki adet kabin, bu kabinlerin bağlandığı yazılımsal ses/yanıt ölçüm ayrıştırıcı ara ünite, bilgisayar ve yazılım programından oluşmaktadır. Her bir kabinin içerisinde irkilme yanıtını oluşturmak üzere geniş ses aralığına sahip hoparlör vardır. Ses yalıtımlı bu kafeslerin içinde, hayvanların rahat hareket edebildiği ve irkilme yanıtını ölçmeye yarayan piezoelektrik sensörün üzerine yerleştirilmiş, içi boş

silindirik pleksiglas ünite (genişlik = 8.8 cm, uzunluk= 25 cm) bulunmaktadır( Şekil 3.1, Resim 2.1)

**Şekil 3.1.** Ön Uyaran Aracılı İnhibisyon test düzeneğinin şematize edilmesi



**Resim 3.1.** ÖUAİ Test cihazının kabin görünümü



ÖUAİ test düzeneğinde bazal gürültünün devamlığı, irkilme yanıtı verecek ses oluşturulması, irkilme yanıtının ölçülmesi, ön uyarı verilmesi bilgisayar yazılımı aracılığıyla olmaktadır. İrkilme yanıtları program tarafından gruplanarak ham veri elde edilmektedir.

ÖUAİ testi ölçümlerine başlanmadan önce kabinlerin her birine ses ve titreşim kalibrasyonları yapıldı. Ses şiddeti ve irkilme yanıtı algılayıcılarının kalibrasyonları üretici firmadan temin edilen desibelmetre ve titreşim yayıcı aparat ile yapılmıştır. Yapılan planlamaya göre bazal gürültü 70 dB, ön uyarı şiddetleri bazal gürültünün sırasıyla 4 dB, 8dB, 16 dB üzerinde olacak şekilde, irkilme uyarısı ise 120 dB olarak kalibre edilmiştir.

ÖUAİ test protokol günü hayvanlar testin yapılacağı bölümden ayrı bir odada tutuldu. Test yapılacak olan hayvanlar ikiye ayrılmış halde test odasına alındı ve 14. Gün enjeksiyonları yapıldı. Son enjeksiyondan 20 dk sonra ÖUAİ protokolü uygulanmak üzere kabinlere yerleştirildi. ÖUAİ test protokolüne göre; hayvanlara ilk olarak 300 saniye süreyle 70 dB bazal gürültü (arka alan sesi) verildi, sonrasında gelişigüzel aralıklarla 5 adet 120 dB irkilme sesi verildi, sonrasında cihazın randomize ettiği şekilde aşağıdaki şekilde test protokolü 8 kez tekrar edildi.

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

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

şiddetinde uyarı verilmesi

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

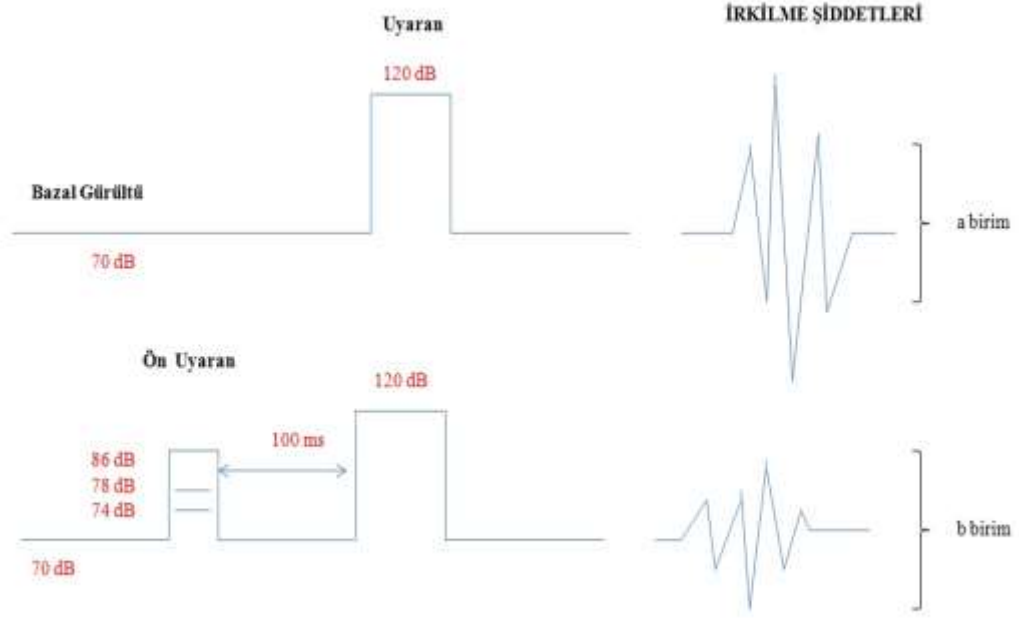
**IV.** 20 ms süreli 86 dB şiddetinde ön uyarı takiben 100 ms sonra 40 ms süren 120 dB şiddetinde uyarı verilmesi

**V.** Sadece arka alan sesi (Sadece arka alan sesi varken yapılan titreşim ölçümü, hayvanın kafes içerisindeki doğal hareketlerinin kontrol edilmesi içindir) kaydedilmesi (Şekil 3.2)

**VI.** Son olarak 5 kez 120 dB uyarı verilerek protokol sonlandırıldı.

ÖUAİ test protokolü yaklaşık 25 dakika sürmektedir ve toplam 50 adımdan oluşmaktadır

Şekil 3.2. Zayıf bir ön uyarın ile irkilme şiddetinin baskılanmasının şematize edilmesi



Her adım arasındaki sürenin cihaz tarafından 15-25 saniye (ort. 20 saniye) olacak şekilde randomize etmesi sağlandı. Böylece irkilme gibi korku yanıtı oluşturacak bir sesin, sürekli farklı süre aralıklarında uygulanarak hayvanların belli bir süre sonra uyarın geleceğinin öğrenmesi ve buna bağlı olarak irkilme yanıtının bloke olması önlenmiştir.

ÖUAİ test protokolü sonucunda alınan irkilme yanıtları formülle değerlendirilir ve yüzde(%) cinsinden bir inhibisyon değeri çıkar. Yüzde inhibisyon değerleri aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır:

$$\% \text{ ÖUAİ} = 1 - \frac{(\text{Ön Uyarın ile ortaya çıkan irkilme yanıtı ortalaması})}{(\text{Ön Uyarın yokken ortaya çıkan irkilme yanıtı ortalaması})} \times 100$$

Her bir sıçan için ölçülen ÖUAİ değerleri Microsoft Excel programında % ÖUAİ formülü için yazılmış bir makro programı ile otomatik olarak hesaplandı. ÖUAİ nin engellenmesi, duyuşal-motor filtreleme işlevinin ortadan kalkması, şizofreni modeli olarak değerlendirildi.

#### **3.4.2. Sekiz kollu Işınsal Labirent Testi**

Öğrenme bellek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde deneysel hayvan modellerinde kullanılan temel testler; Pasif sakınma, aktif sakınma ve kaçma, yükseltilmiş artı labirent testi, T labirent – Y labirent testi, Barnes Labirenti, ( kollu ışınsal labirent testi, Morris'in su tankı testleridir.

Sekiz kollu ışınsal labirent testi uzaysal belleğin değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntemlerden biridir. Bu testte mekansal bellek, çalışma belleği ve uzun süreli bellek fonksiyonları değerlendirilir (124-126).

Bu test; uzaysal referans ve çalışma belleğinin değerlendirilmesi amacıyla uygulanmıştır. Labirent, pleksiglastan 20 cm duvar yüksekliği ve en uç iki nokta mesafesi en fazla 45 cm olan sekizgen bir merkezi platformdan giyotin kapılarla ayrılmış, 45 er derecelik açılarla yerleştirilmiş 87 cm uzunlukta olan en uç noktasından 1 cm proksimalinde 1 cm<sup>2</sup> genişlik, 0.5 cm derinlikte kuyucukları olan kollardan oluşmaktadır. Giyotin kapıdan kollara girince 10 cm boyunca 10 cm yüksekliğinde bariyer bulunmaktadır. Labirent çevresinde bulunan duvarların üçünde farklı renk ve geometride şekiller bulunurken son duvarda herhangi bir şekil bulunmamaktadır (şekil2.2).

**Resim 3.2.** Sekiz kollu ışınsal labirent test odasının görünümü



Test protokolü toplam 14 gün sürmüştür. Oda ısı ve nemi sabit olarak tutuldu. Ortamda tek ışık kaynağı olması için dışarıdan gelebilecek ışık ve ani ses değişikliklerinden dolayı oda çevresine ses ve ışık geçirmeyen izolasyon malzemesi yerleştirildi. Ortam ses düzeyi günde 3 kez desibelmetre ile ölçüldü  $55 \pm 5$  dB olarak kaydedildi.

Ödül yemi olarak sıçanların labirent performanslarını etkilemeyecek şekilde kokusuz olan,  $<1 \text{ cm}^2$  olan çikolatalı kahvaltılık gevreği kullanıldı (Şekil 2.3). Kullanılan ödül yeminin hem genişlik bakımından hem de yükseklik bakımından kolların uç kısmında bulunan kuyucuklardan taşmamasına dikkat edilmiştir.



**Resim 3.3.** Sekiz kollu ışınsal labirentin test öncesi görüntüsü



\* Ödül bulunan kollar ve kolların uç kısımlardaki kuyucuklardaki ödül yemleri görülmektedir.

Test protokolü; ilk gün tüm hayvanların ağırlıkları tartıldı ve Microsoft Excel’de ilk “ağırlık x %85” hesaplaması formülize edilerek her hayvan için kaybedecekleri maksimum kilo miktarı hesaplandı. Çalışma boyunca tüm hayvanlar belirli periyotlarda sabah saatlerinde (08.00-12.00) tartıldı. Tartı tekrarları sürecinde vücut ağırlığının % 15’i üzerinde ağırlık kaybeden sıçanlar çalışma dışı bırakıldı.

- a) 1. ve 2. günlerde labirentin tüm kapıları kapalıyken, sıçanlar sırayla 5 dakika süreyle adaptasyon amacıyla merkezi platforma konuldu. Sıçanlarına labirent platformuna ve beraberinde ödüle alışabilmeleri için platforma yem parçaları kondu.
- b) 3. günden itibaren hayvanlar günde 12-16 saat süreyle aç bırakılmaya başlandı. Su miktarı sınırsız bırakıldı. 3.-9. günlerde içine ödül konulması planlanan 4 kol açık bırakıldı, ödül yemi olmayan kollar bu süreçte kapalı

bırakıldı. 3. günden 9. güne gittikçe ödül yemi sıçanların bir önceki gün performansına göre biraz daha uzağa alındı.

- c) 10-11-12-13. günlerde sıçanlar kolların en uç kısmında bulunan kuyucuklara saklandı ve 8 kol da açıldı. Her bir hayvan için bu süreçler kayıt altına alındı.
- d) 14. günde tüm hayvanlar aynı sırayla deney düzeneğine alındı ve labirentteki kalış süresi maksimum 10 dakika ile sınırlandı. Test süresince i) ödül olan kollara ödül aldıktan sonraki giriş sayıları, kısa süreli bellek hatası, ii) ödül olmayan kollara giriş sayıları uzun süreli bellek hatası, iii) labirentte toplam kalış süresi veri olarak kaydedilmiştir. 14. gündeki labirent testleri kamera yardımı ile kayıt altına alındı. Her bir sıçanın labirentte maksimum kalış süresi 10 dk. ile kısıtlandı.

### **3.4.3. İstatiksel Analiz**

İstatistiksel analiz amacıyla IBM SPSS Versiyon 22.0 paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, ortanca (en küçük-en büyük) olarak verildi.. Karşılaştırma yapılan sürekli değişkenler normal dağılım göstermediğinden dolayı, gruplar arası karşılaştırma Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. Gruplar arası istatistiksel anlamlı fark bulunan durumlarda, farkın hangi grup veya gruplardan kaynaklandığını saptamak için ikili karşılaştırmalarda (post hoc) Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanıldı. İstatiksel anlamlılık için Tip-1 hata düzeyi %5 olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmayı oluşturan hayvanlar Wistar Hannover cinsi, 8-12 haftalık, 250-300 gram ağırlıkta, doğum tarihleri arasında en fazla 10 gün olan 50 erkek sıçanlardı. Deney öncesi ÖUAİ protokolünde ön uyarı olmaksızın 120 dB şiddetindeki uyarıya 20 g. üzerinde irkilme yanıtı veren hayvanlar çalışmaya alındı. Çalışma süresince kontrol grubundan 2 hayvan, MK-801 grubundan 1 hayvan enjeksiyon uygulamaları devam ederken sağlık durumları nedeniyle danışman veteriner hekiminin önerisiyle çalışma dışında bırakıldı.

Gruplarda sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Grupların normal dağılıma uymaması üzerine gruplar arası karşılaştırma Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. Sonuçlar Tablo 3.1.'de verilmiştir.

**Tablo 4.1.** Değişkenlerin gruplar arası karşılaştırması

|                          | <b>Bazal +16 (86 dB)</b><br><b>İrkilme yanıt</b><br><b>yüzdeleri</b><br>ORTANCA<br>(Çeyrekler açıklığı<br>%25-%75) | <b>Uzun Süreli Bellek</b><br><b>Hatası</b><br>ORTANCA<br>(Çeyrekler açıklığı<br>%25-%75) | <b>Kısa Süreli Bellek</b><br><b>Hatası</b><br>ORTANCA<br>(Çeyrekler açıklığı<br>%25-%75) | <b>Labirent</b><br><b>Tamamlama Süresi</b><br><b>(sn)</b><br>ORTANCA<br>(Çeyrekler açıklığı<br>%25-%75) |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| KONTROL                  | 57,19<br>(28.51 / 73.01)                                                                                           | 3<br>(0-9)                                                                               | 1<br>(0-2)                                                                               | 172.50<br>(90-260)                                                                                      |
| MK-801                   | -26,8001<br>(-121,91 / 7,60)                                                                                       | 9<br>(3-9)                                                                               | 3<br>(1-3)                                                                               | 600<br>(220-600)                                                                                        |
| MK-801+ Agm.<br>20 mg/kg | -32,4221<br>(-38.35 / 8.62)                                                                                        | 3,50<br>(0-9)                                                                            | 1,00<br>(0-3)                                                                            | 210,00<br>(51-600)                                                                                      |
| MK-801+ Agm.<br>40 mg/kg | -49,9553<br>(-142,73 / 24.83)                                                                                      | 9<br>(2-9)                                                                               | 3<br>(0-3)                                                                               | 600<br>(60-600)                                                                                         |
| MK-801+ Agm.<br>80 mg/kg | -35,0371<br>(-137,28 / 44,31)                                                                                      | 9<br>(0-9)                                                                               | 3<br>(3-3)                                                                               | 600,00<br>(240-600)                                                                                     |
| P                        | <0.001**                                                                                                           | 0.002*                                                                                   | < 0.001**                                                                                | <0.001**                                                                                                |

\* p<0.05, \*\* p<0.001, Kruskal –Wallis testi

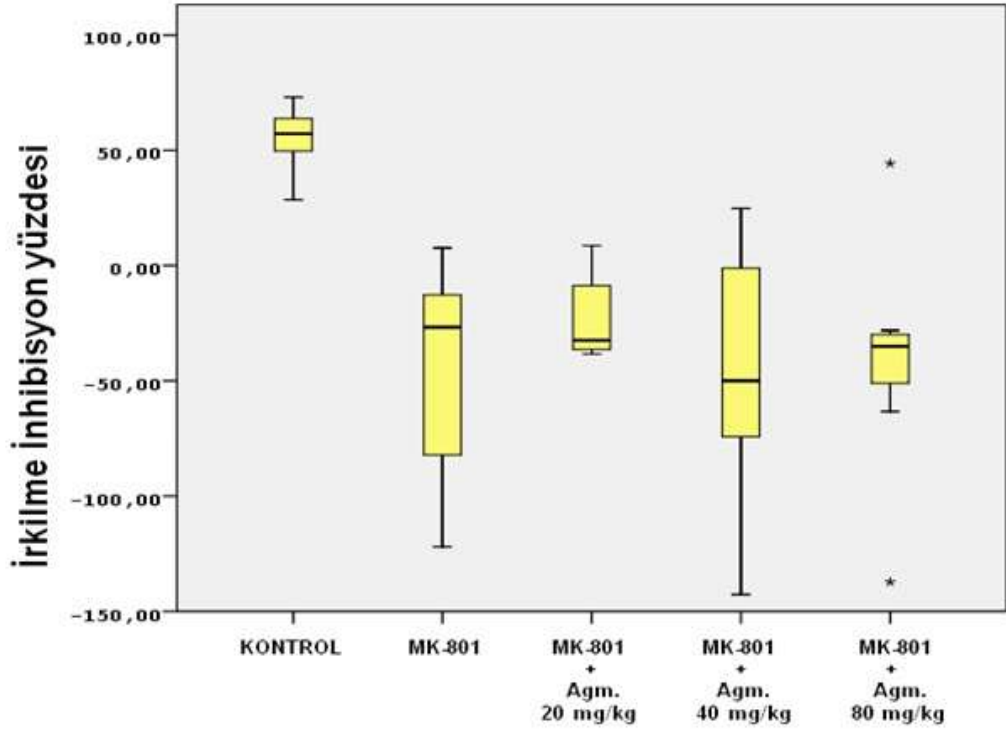
ÖUAİ, Uzun süreli bellek, Kısa süreli bellek ve labirent tamamlama süreleri açısından tespit gruplar arasındaki farkın nereden kaynaklandığı aşağıda irdelenmiştir.

#### 4.1. Ön Uyarı Aracılı İnhibisyon Testi Sonuçları

Yukarıda bahsedilen nedenler sonucu ÖUAİ testine toplam 47 hayvan alınmıştır. ÖUAİ test protokolü sonuçlarının istatistiksel olarak değerlendirilmesi amacıyla normal dağılım göstermeyen grupları karşılaştırmak için Kruskal-Wallis testi yapıldı. Kruskal-Wallis testi sonucuna göre;

- i) 74 dB zayıf ön uyarı sonrası kaydedilen irkilme şiddet yüzde oranlarına göre gruplar arası anlamlı fark bulunamamıştır ( $p=0.686$ ).
- ii) 78 dB zayıf ön uyarı sonrası kaydedilen irkilme şiddet yüzde oranlarına göre gruplar arası anlamlı fark bulunamamıştır ( $p=0.052$ ).
- iii) 86 dB zayıf ön uyarı sonrası kaydedilen irkilme şiddet yüzde oranlarına göre gruplar arası anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0.001$ ) (Grafik 3.1).

**Grafik 4.1.** 86 dB zayıf ön uyarı ile irkilme inhibisyon yüzdelerinin gruplar arası karşılaştırılması



iv) 86 dB zayıf ön uyaran sonrası kaydedilen irkilme şiddet yüzde oranlarındaki anlamlı farkın hangi gruplardan kaynaklandığını bulmak için Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi kullanılarak gruplar ikili olarak karşılaştırılmıştır (Tablo 3.2). Bu testin sonucuna göre;

i) Kontrol grubu ile MK-801 grubu arasında 86 dB zayıf ön uyaranı sonrası kaydedilen irkilme şiddet yüzde oranlarına göre; gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0.01$ ). MK-801 grubunda kontrol grubuna göre; irkilme refleksi oluşmuştur.

**Tablo 4.2.** 86 dB zayıf ön uyaranla irkilme refleksi inhibisyon yüzdelерinin gruplar arası ikili karşılaştırılması

| <b>Bazal +16<br/>(86 dB)</b> | KONTROL  | MK-801 | MK-801+<br>Agm. 20<br>mg/kg/gün | MK-801+<br>Agm. 40<br>mg/kg/gün | MK-801+<br>Agm. 80<br>mg/kg/gün |
|------------------------------|----------|--------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| KONTROL                      |          |        |                                 |                                 |                                 |
| MK-801                       | 0,01*    |        |                                 |                                 |                                 |
| MK-801+<br>Agm. 20<br>mg/kg  | <0,001** | 0.462  |                                 |                                 |                                 |
| MK-801+<br>Agm. 40<br>mg/kg  | <0,001** | 0.935  | 0.256                           |                                 |                                 |
| MK-801+<br>Agm. 80<br>mg/kg  | 0.01*    | 0.683  | 0.256                           | 0.705                           |                                 |

(\*  $p<0.05$  , \*\*  $p<0.001$ ) Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi

ii) Kontrol grubu ile MK-801+Agmatin 20 grubu arasında 86 dB zayıf ön uyarı sonrası kaydedilen irkilme şiddet yüzde oranlarına göre gruplar arası anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0.001$ ). “MK-801+Agmatin 20” grubunda kontrol grubuna göre; irkilme refleksi oluşmuştur.

iii) Kontrol grubu ile MK-801 +Agmatin 40 grubu arasında 86 dB zayıf ön uyarı sonrası kaydedilen irkilme şiddet yüzde oranlarına göre gruplar arası anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0.001$ ). “MK-801+Agmatin 40” grubunda kontrol grubuna göre; irkilme refleksi oluşmuştur.

iv) Kontrol grubu ile MK-801+ Agmatin80 grubu arasında 86 dB zayıf ön uyarı sonrası kaydedilen irkilme şiddet yüzde oranlarına göre gruplar arası anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0,01$ ) “MK-801+Agmatin 80” grubunda kontrol grubuna göre; irkilme refleksi oluşmuştur.

v) Kontrol grubu dışında kalan gruplar arasında 86 dB zayıf ön uyarı sonrası kaydedilen irkilme şiddet yüzde oranlarına göre gruplar arası anlamlı fark bulunmamıştır.

#### **4.2. Sekiz Kollu Işınsal Labirent Test Sonuçları**

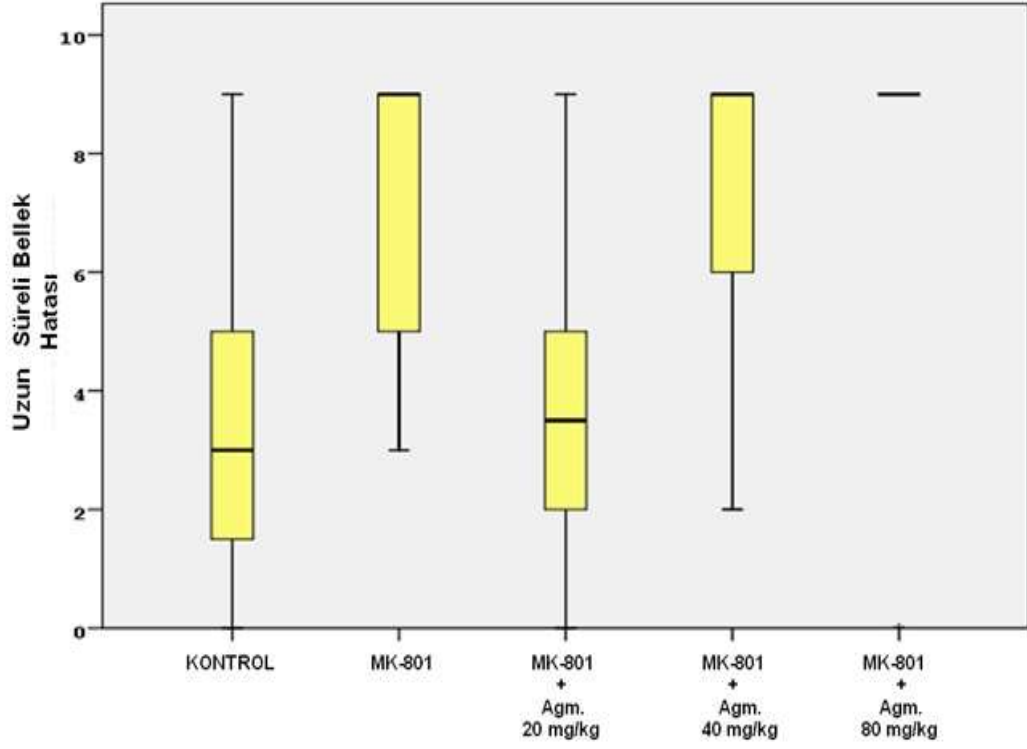
ÖUAİ test prosedürü sonrası hayvanlar 14 gün süreyle 8 Kollu ışınsal labirent test düzeneğinde öğrenme sürecine alındı. Son gün hayvanların labirenti tamamlama/tamamlayamama süreleri, uzun süreli bellek hata sayıları, kısa süreli bellek hata sayıları değerlendirildi.

8 kollu ışınsal labirent test sonuçları normal dağılım göstermediğinden grupları karşılaştırmak için Kruskal-Wallis testi yapıldı. Kruskal-Wallis testi sonucuna göre ;

I. Uzun süreli bellek hata sayılarının karşılaştırılmasında gruplar arasında

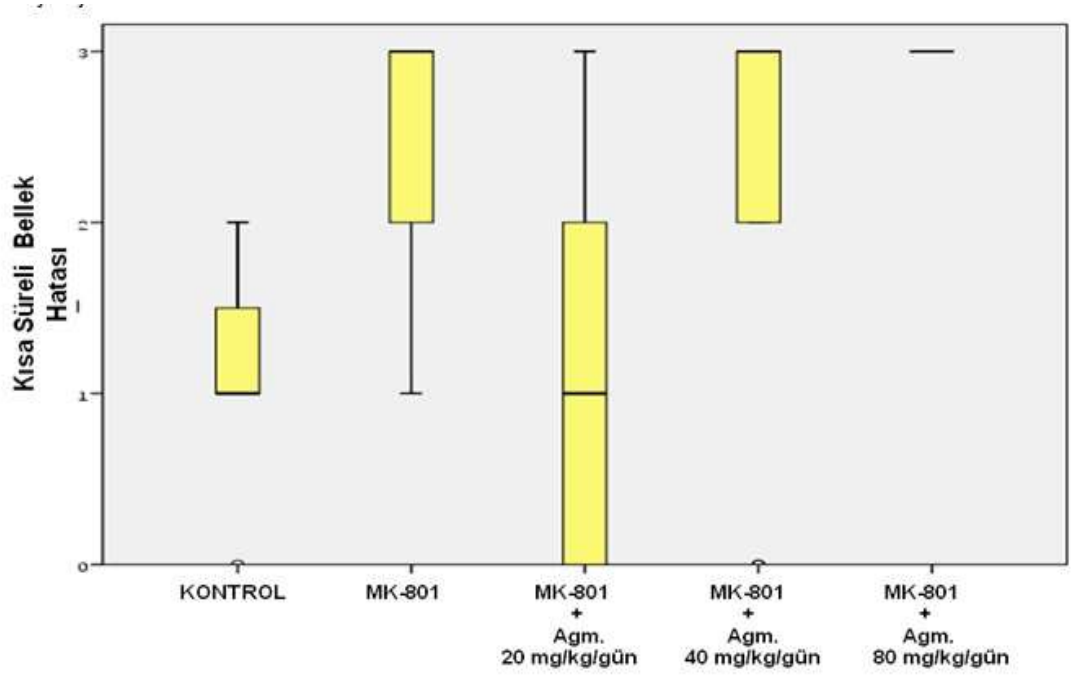
anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0.002$ ) (Grafik 3.2.) .

**Grafik 4.2.** Labirent testinde deneklerin yaptıkları uzun süreli bellek hataların gruplar arası karşılaştırılması



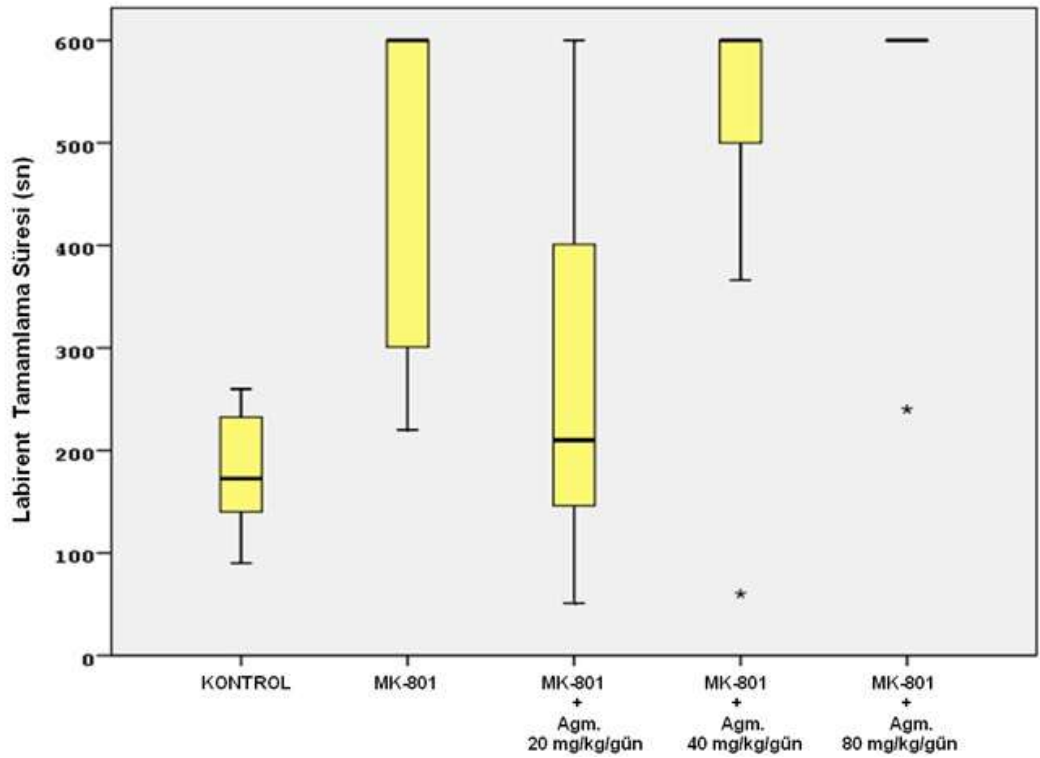
II. Kısa süreli bellek hata sayılarının karşılaştırılmasında gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0.001$ ) (Grafik 3.3) .

**Grafik 4.3.** Deneklerin labirent testinde yaptıkları kısa süreli bellek hatalarının gruplar arası karşılaştırılması



i) Labirent tamamlama sürelerinin karşılaştırılmasında gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0.001$ ) (Grafik 3.4) .

**Grafik 4.4.** Deneklerin labirent testini bitirme süreleri (saniye) açısından grupların karşılaştırılması





Uzun süreli bellek hatası, kısa süreli bellek hatası, labirent tamamlama sürelerinde gruplar arasındaki anlamlı farkların hangi gruplardan kaynaklandığını bulmak için Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanılarak gruplar ikili olarak karşılaştırılmıştır (Tablo 3.3).

i) Uzun süreli bellek hatası yönünden; sadece MK-801 + Agmatin 20 mg/kg uygulanan grup ile MK-801 + Agmatin 80 mg/kg uygulanan grup arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0.040$ ). Yani “MK-801+Agmatin 80mg/kg” uygulanan sıçanlar, “MK-801+ Agmatin 20mg/kg” uygulananlara göre daha fazla “uzun süreli bellek hatası” yapmışlardır. Diğer gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 3.3). Özellikle kontrol grubu ile MK-801+ Agmatin 20 mg/kg gruplarının grafiksel incelenmesinde uzun süreli bellek hatası yönünden benzerlik görünse de kontrol grubu ile Agmatin 80 mg/kg grubu arasındaki fark istatistiki olarak anlamlılık kazanmamıştır ( $p=0.06$ ).

**Tablo 4.3.** Deneklerin labirent testinde yaptıkları uzun süreli bellek hatalarının gruplar arası ikili karşılaştırılması

| <i>Uzun<br/>Süreli Bellek<br/>Hatası</i> | KONTROL | MK-801 | MK-801+<br>Agm. 20<br>mg/kg | MK-801+<br>Agm. 40<br>mg/kg | MK-801+<br>Agm. 80<br>mg/kg |
|------------------------------------------|---------|--------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| KONTROL                                  |         |        |                             |                             |                             |
| MK-801                                   | 0.200   |        |                             |                             |                             |
| MK-801+<br>Agm. 20<br>mg/kg              | 0.787   | 0.140  |                             |                             |                             |
| MK-801+<br>Agm. 40<br>mg/kg              | 0.190   | 0.856  | 0.160                       |                             |                             |
| MK-801+<br>Agm. 80<br>mg/kg              | 0.060   | 0.155  | 0.040*                      | 0.197                       |                             |

(\*  $p<0.05$  , \*\*  $p<0.001$ ) Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi

ii) Kısa süreli bellek hatası yönünden; Kontrol grubu ve Agmatin 20 mg/kg ile Agmatin 80 mg/kg uygulanan grup arasında anlamlı fark bulunmuştur (Sırasıyla;  $p<0.001$  ,  $p<0.01$ ) (Tablo 3.4). Agmatin 80 mg/kg uygulanan gruptaki sıçanlar daha fazla kısa süreli bellek hatası yapmışlardır. Diğer gruplar arasında istatistiki açıdan anlamlı farklılık bulunmamıştır.

**Tablo 4.4.** Deneklerin labirent testinde yaptıkları kısa süreli bellek hatalarının gruplar arası ikili karşılaştırılması

| <i>Kısa Süreli Bellek Hatası</i> | KONTROL  | MK-801 | MK-801+ Agm. 20 mg/kg | MK-801+ Agm. 40 mg/kg | MK-801+ Agm. 80 mg/kg |
|----------------------------------|----------|--------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| KONTROL                          |          |        |                       |                       |                       |
| MK-801                           | 0.110    |        |                       |                       |                       |
| MK-801+ Agm. 20 mg/kg            | 0.926    | 0.420  |                       |                       |                       |
| MK-801+ Agm. 40 mg/kg            | 0.260    | 0.740  | 0.530                 |                       |                       |
| MK-801+ Agm. 80 mg/kg            | <0.001** | 0.220  | 0.01*                 | 0.680                 |                       |

(\*  $p<0.05$  , \*\*  $p<0.001$ ) Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi

iii) Labirent tamamlama süreleri yönünden; Kontrol grubu ile MK-801 grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur( $p=0.020$ ), yine kontrol grubu ile MK-801+ Agmatin 40 mg/kg grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur( $p=0.040$ ), benzer şekilde kontrol grubu ile MK-801 + Agmatin 80 mg/kg grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur( $p< 0.001$ ). Ayrıca Agmatin 20 mg/kg grubu ile Agmatin 80 mg/kg grupları arasında da anlamlı fark bulunmuştur(  $p=0.010$ ) (Tablo 3.5). Diğer gruplar arasında istatistiki açıdan fark bulunamamıştır.

**Tablo 4.5.** Deneklerin labirent testini bitirme sürelerinin (saniye) gruplar arası ikili karşılaştırılması

| <i>Labirent Tamamlama Süresi (sn)</i> | KONTROL  | MK-801 | MK-801+Agm. 20 mg/kg | MK-801+ Agm. 40 mg/kg | MK-801+ Agm. 80 mg/kg |
|---------------------------------------|----------|--------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| KONTROL                               |          |        |                      |                       |                       |
| MK-801                                | 0.020*   |        |                      |                       |                       |
| MK-801+ Agm. 20 mg/kg                 | 0.593    | 0.080  |                      |                       |                       |
| MK-801+ Agm. 40 mg/kg                 | 0.040*   | 0.650  | 0.110                |                       |                       |
| MK-801+ Agm. 80 mg/kg                 | <0.001** | 0.103  | 0.01*                | 0.164                 |                       |

(\*  $p<0.05$  , \*\*  $p<0.001$ ) Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi

## 5. TARTIŞMA

Biz bu çalışmamızda;MK-801 ile ÖUAİnu bozarak şizofreni modeli oluştuğunu, MK-801 ile şizofreni oluşturulmuş sıçanların “labirenti tamamlama sürelerinin” sağlıklı sıçanlara göre daha uzun olduğunu, yine bu sıçanlara Agmatin 20mg/kg verildiğinde “labirenti tamamlama süresi” nin kontrol grubuyla benzer olacak şekilde düzeldiğini, Agmatin 40mg/kg ve Agmatin 80mg/kg verilen gruplardaki sıçanların kognitif test performanslarının agmatinin doz artışıyla birlikte giderek bozulduğunu saptadık.

Psikiyatrinin en önemli hastalıklarından olan şizofreni tedavisine yönelik olarak birçok molekül denenmektedir. Bir sendrom olarak şizofrenide klinisyenler; pozitif belirtilerin yatıştırılmasının yanı sıra, negatif ve kognitif belirtilerin sağaltımında kombine tedavilere daha çok ihtiyaç duymaktadırlar. Çünkü negatif semptomlar ve kognitif bozuklukların sağaltımı şizofreni tedavisinde hastalığın gidişatını önemli ölçüde etkilemektedir (127, 128)

Şizofrenide negatif semptomlar, ilk olarak şizofreninin temel taşlarını tanımlayan Kreapelin ve Bleuler tarafından üzerinde durulmuştur (129, 130). Kreapelin negatif semptomları istemli hareketlerin azalması, duygusal apati ve işlevsellik kaybı olarak yorumlamıştır (130)Günümüzde negatif semptomların ve kognitif fonksiyon kaybının iyi tedavi edilememesi şizofreni tedavisindeki önemli eksikliklerden biridir . Hastalığın olumsuz gidişatının yordayıcısı olan negatif belirtiler ve kognitif defisitlerin iyileştirilmesi uzun dönem şizofreni tedavisinin hedeflerindendir (15, 16, 19, 131). Halen kullanılan birinci kuşak ve ikinci kuşak antipsikotiklerin etki profili şizofreninin bu boyuttan tedavisi açısından sınırlı kalmaktadır (15, 19, 132).

Şizofreni hastalığının ortaya çıkışını, devam eden sürecini anlama, yeni tedaviler geliştirme ve bu geliştirilen tedavilerin yan etkilerini anlamaya yönelik hayvan modelleri kullanılmaktadır. Hayvan modellerinden hiçbirisi şizofreniyi tam olarak modellemese de mümkün olduğunca şizofreniye benzer klinik tablolar oluşturmaktadır. Şizofreni araştırmalarında kullanılan hayvan modelleri; genetik, gelişimsel, lezyon ve farmakolojik modeller olarak 4’e ayrılmaktadır (26). Şizofreni modeli oluşturmak amacıyla en sık farmakolojik yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemler uygulanması ekonomik ve hızlı, genel olarak psikotik belirtilerin oluşturulabildiği modellerdir. Literatürde en çok kullanılan farmakolojik ajanlar amfetamin, dopamimnerjik ajan olan apomorfine ve glutamaterjik etkili olan ketamin, fensiklidin ve MK-801’dir (26). Biz bu çalışmamızda MK\_801 ile sıçanlarda

şizofreni modeli oluşturduk. Zaten günümüzde deney hayvanlarında şizofreni modeli oluşturmak amacıyla non-kompetitif NMDA reseptör antagonistlerinden MK-801 ve fensiklidin sıklıkla kullanıldığı bilinmektedir. Farmakolojik modellerde uygulanan molekülün hangi reseptör sistemi üzerinden etki ettiği çalışmanın metodolojisi açısından önemlidir. Genel olarak yapılan çalışmalarda şizofreni modeli oluşturmada kullanılacak kimyasal ile etkinliği denenecek kimyasal molekülün reseptör profilleri benzerlik göstermektedir. Bu hem şizofreni modeli oluşturma sürecinde hem de denenecek bir kimyasalın, reseptör profili bilinen jenerik bir molekül ile karşılaştırılmasında önemlidir (31, 133-135). Şizofreninin hangi farmakolojik yöntem ile modelleneyeceği, eğer metodolojide araştırılacak bir kimyasal var ise bu kimyasalın reseptörel aktivitesi göz önünde bulundurularak belirlenmelidir. Örneğin, dopaminerjik yollardan şizofreni modeli oluşturan apomorfinin irkilme refleksi inhibisyonunu bozucu etkisi yine dopaminerjik etkinliği olan antipsikotiklerce geri çevrilebilmektedir. Bir çalışmada non-selektif dopamin agonisti olan apomorfine ile bozulan ÖUAİ'nin, dopaminerjik ve serotoninerjik etkili haloperidol, ketiapin ve klozapin gibi antipsikotiklerce geri çevrilebildiği saptanmıştır. Aynı çalışmada, dopamin ve serotonin dışı sistemler üzerinden etkinlik gösteren agmatinin yüksek dozlarında (160 mg/kg) bozulan ÖUAİ'nin bu antipsikotiklerce geri çevrilemediği, ÖUAİ bozulmasının devam ettiği saptanmıştır (134). Palsson ve ark. farelerde yaptıkları bir çalışmada, NMDA antagonizması ile ÖUAİ bozulması yapan fensiklidinin etkisini agmatinin düşük dozunda (20 mg/kg) engellendiği gösterilmiştir (42). Biz de çalışmamızda MK\_801 ile şizofreni oluşturulmuş sıçanlara düşük doz (20mg/kg) agmatin vererek bozulan kognitif fonksiyonların kısmen düzeldiğini saptamamıza rağmen bozulan ÖUAİ'nin tekrar düzelmediğini bulduk. Bunun nedeni olarak Palssonun sıçanlara sadece tek doz MK-801 vermesiyle ilişkili olabileceğini değerlendirdik. Çünkü biz çalışmamızda gruplara 14 gün boyunca MK-801 verdik ve bu sürecin son 7 gününde agmatin uyguladık. Bizim çalışmamızın Palssonun çalışmasına göre diğer bir üstünlüğü de davranış testleri ile çalışmamızı desteklemiş olmamızdır.

MK-801 kullanılan deney hayvanlarında antipsikotik tedavilerin etkinliklerinin bakıldığı kısıtlı çalışma ve çok az olumlu sonuç bulunmaktadır (28-30). Geniş reseptör ağına sahip oldukları bilinen klozapin ve olanzapinin MK-801 ile oluşturulan modellerde başarılı olduğuna yönelik çalışmalar da bulunmaktadır (31, 32). ÖUAİ yanında şizofreni modellenmesinde negatif ve kognitif belirtilerin de oluşturulması önem kazanmaktadır ve bunun için farmakolojik ajanlardan sıklıkla NMDA reseptör antagonistleri kullanılmaktadır.

Biz de çalışmamızda şizofreni modeli oluşturmak amacıyla MK-801'i tekrarlayan dozlarda uyguladık ve tüm ön uyaranlarda (74 dB, 78dB ve 86 dB)'de

komplet ÖUAİ bozulmasını tespit ettik. Bulgularımızın literatür ile uyumlu olduğunu gördük.

Ön Uyarıcı aracılı inhibisyon, temel olarak şizofreni model oluşturulması, oluşan bu modelde tedaviyle geriletilebildiğinin gösterilmesi yönünden önemli bir testtir. ÖUAİ ile şizofreninin pozitif belirtilerinin modellendiği düşünülmektedir (136).

Bizim çalışmamızda; ÖUAİ protokolü uygulanan sıçanların gruplar arası değerlendirilme sonucunda; kontrol grubunda bazal +16 dB zayıf ön uyarıcı ile irkilme refleksi diğer gruplara göre anlamlı derecede fark oluşturacak şekilde baskılanmıştır. Bazal +8 dB ön uyarıcı ile irkilme refleksinin kontrol grubu ile diğer gruplar arasında istatistiki yönden anlamlı fark olmasa da bu grafiksel incelemesinde kontrol grubuyla diğer gruplar arasında dikkat çekici bir fark söz konusudur. Bazal+8 dB ön uyarıcıda kontrol grubundaki ÖUAİ irkilme inhibisyon yüzdesi, diğer gruplara göre daha fazlaydı ancak istatistiksel analizde bu farkın sınırdan anlamsız olduğu görüldü ( $p=0.052$ , kruskal-Wallis).

ÖUAİ test protokolünde, laboratuvar ortamında değişken dış seslerin baskılanabilmesi amacıyla bazal değer (beyaz gürültü)  $70\pm 2$  dB olarak belirlenmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda ve prosedürlerde bazal değer 65 dB olarak planlanması tavsiye edilmiştir (137). Daha yüksek bazal değerlerin, bazal +4, bazal +8 gibi ön uyarıcılarla irkilme refleksinin baskılanma yanıtında azalmaya neden olacağın belirtilmektedir (137, 138). Diğer yandan 70 dB  $\pm 2$  aralıkta birçok çalışma yapılmış ve düşük ön uyarıcılarda yeterli inhibisyon sağlandığı gösterilmiştir (139). Al-Amin ve Schwarzkopf'un yapmış oldukları bir çalışmada, MK-801'in değişen dozlarında ÖUAİ'ye etkisi karşılaştırılmıştır (140). Bu çalışmada bazal değer olarak 70 dB alınmış ve MK-801 0.2 mg/kg dan itibaren bazal +5 dB, bazal +10dB ve bazal +15dB ön uyarıcıların hepsinde irkilme refleksi inhibisyonunun bozulduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda MK-801 uygulanan grupta ise bazal+4, bazal+8 ve bazal +16'da irkilme refleksi inhibisyonunun ortadan kalkmasıyla irkilme şiddeti artmıştır.

Kontrol grubunun bazal +4 dB, +8dB, +16dB ortanca değerlerine bakıldığında inhibisyonun giderek arttığı görülmekte ancak bu durum diğer gruplarda

inhibisyonun bozularak devam ettiği şeklindedir. ÖUAİ protokolüne alınan deneğin duyusal-motor süzme fonksiyonu bozulmamışsa ön uyarın şiddeti arttıkça irkilme refleksi inhibisyon refleksi artmaktadır, yani irkilme daha fazla inhibe edilmektedir. Bu bilginin tam tersine eğer ÖUAİ protokolüne alınan bir deneyin duyusal-motor süzme fonksiyonu bozulmuşsa, zayıf ön uyarın şiddeti arttıkça irkilme refleksi inhibisyonunun giderek azalması, yani deneğin test sırasında düzenekte ön uyarın şiddetiyle eş olarak daha fazla irkilmesi beklenir.

ÖUAİ prosedürü uyguladığımız MK-801 grubunda ise sırasıyla bazal +4dB, bazal +8, bazal +16 dB zayıf ön uyarın ile irkilme refleksi inhibisyonun olmadığı aksine irkilmenin reflekslenin artması bizim çalışmamızda MK-801 ile literatürle uyumlu, başarılı bir şizofreni modelini oluşturduğumuzu göstermektedir (30, 140).

Agmatin, arjinin dekarboksilaz enzimi tarafından L-Arjininden sentezlenen yarı esansiyel aminoasittir. Vücutta birçok organda endojen olarak sentezlenen agmatin molekülü, santral sinir sisteminde en yoğun olarak pons, medulla oblongata, prefrontal korteks ve hipotalamusta bulunurken, cerebellum ve spinal korda daha az bulunmaktadır (79, 80). Agmatin, beyinde lokal olarak sentezlenmesi, nöronal depolanmasının olması, akson uçlarında veziküller içerisinde bulunması ve sinaptozomlardan salınması, selektif re-uptake'e uğraması ve sinaptozomlarda enzimatik olarak yıkılması, santral verildiğinde sistemik etkilerinin saptanmasıyla nörotransmitter kriterlerine uyumlu davranış göstermektedir (77, 81, 85, 90, 141-143). Agmatin , agmatinaz enziminin katalizlediği reaksiyonla üre ve putressine hidrolize olur (86) . Putressin ise poliaminler olan putressin ve spremidine yıkılır. Agmatinaz beyinde hipotalamus ve hipokampusta yoğun olarak bulunurken, korteks ve striatumda daha az oranda bulunmaktadır. Agmatin geniş reseptör profili ve NOS enzim inhisiyonu etkisiyle öğrenme ve bellek fonksiyolarına yönelik olumlu katkılarının olabileceği fikri gündeme gelmiştir. Agmatinin öğrenme ve bellek ile ilgili beyin bölgeleri hipokampus (CA1,CA2/3 ve gryrus dentatus alt bölgeleri) entorhinal korteks ve prefrontal korteks olarak tanımlanmıştır. Agmatinin kognitif fonksiyonlara etkinliğine bakılan ilk çalışmalarda agmatinin hipokampal uzun dönem belleği olumsuz etkilediği ve sıçanlarda amnezi oluşturduğu sonucuna ulaşılmıştır (144). İlerleyen çalışmalarda agmatinin bellek fonksiyonlarını güçlendirici etkisi olduğu gösterilmiştir (145).

Agmatinin psikolojik modeller ve ağrı modelleri başta olmak üzere santral sinir sisteminde birçok etkisinin olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (34, 39-41, 79, 104, 105, 146-149). Streptozosin ile öğrenme ve bellek bozukluğu oluşturulmuş sıçanlarda agmatinin kognitif fonksiyonlara yönelik etkisinin araştırıldığı çalışmalarda, agmatinin hem kognitif fonksiyonlara olumlu katkı sağladığı hem de nöronal hasarı önlediği sonucuna ulaşılmıştır (150, 151).

Agmatinin nöronal hasardan koruma etkisi glial nNOS aktivitesini azaltması ve gaz mediatör olarak nöronal hasardan sorumlu NO oluşumunu inhibe etmesiyle oluştuğu düşünülmektedir. Agmatinin hücrel hasardan koruyucu etkinliği sadece nöronal değil diğer vücut bölgelerinde de gösterilmiştir. Son yıllarda agmatinin NOS inhibitör özelliği başta olmak üzere, imidazolin reseptörleri afinitesi ile etkinliği pulmoner, kardiyovasküler, gastroenterolojik, hepatolojik modellerde gösterilmeye başlanmıştır (152-158). Uzbay ve ark. tarafından yapılan çalışmada agmatinin 160 mg/kg gibi yüksek dozlarda şizofreninin pozitif belirtilerinin belirteci olarak kabul edilen ÖUAİ bozulması yapması bu konuya ilgiyi arttırmıştır. Biz bu bilgiyi çalışma verilerimizle kıyasladığımızda agmatinin etkisinin dozla ilişkili olabileceği şeklinde değerlendirdik. Örneğin Alzheimer tedavisinde kullanılan memantin de bir non-kompetitif NMDA reseptör antagonistidir. Nakaya ve ark. memantin ÖUAİ üzerine etkilerinin araştırdıkları bir çalışmalarında; memantin 20 mg/kg gibi yüksek dozlarda ÖUAİ bozucu etkisini görmüşler ve aynı çalışmanın ikinci aşamasında şizofreni modeli oluşturmak amacıyla memantin vermişlerdir (159). Ancak memantin insanlarda maksimum yasal kullanım dozu günlük 20 mg. PO. dur. Bu hayvanlarda yüksek dozaj anlamına gelse de hayvan çalışmalarında 1 mg/kg, 5 mg/kg ve 20 mg/kg gibi doz aralığında memantin terapötik etkinliğinden bahsedilmektedir (160-163). Memantin örneğinden özetle; bir kimyasal ÖUAİ bozucu etki gösterse de hayvan çalışmaları ve insan tedavilerinde faydaları görülebilmektedir. ÖUAİ testinin modellemelerde önemli bir belirteç olmasının yanında, tanı koydurucu özelliği bulunmamaktadır. Gilad ve ark. literatürde ilk kez yapılan bir çalışmada ise günlük 2.67 g. oral agmatin sülfat verilen kişilerde 5 yıl sonunda herhangi bir yan etki görülmediği bildirilmiştir (164).



Glutamat reseptörleri içerisinde öğrenme ve bellek fonksiyonları yönünden en önemli yeri NMDA reseptörleri tutmaktadır (165). Non-kompetitif NMDA reseptör antagonisti olan MK-801, sekiz kollu ışınsal labirent testinde uzun süreli bellek başta olmak üzere kısa süreli bellek fonksiyonlarını ve labirent test performansını bozmaktadır (166-168).

Çalışmamızda kontrol grubu ile diğer grupların karşılaştırılmasında bazal + 16dB ÖUAİ irkilme refleks yüzdelerinde anlamlı farklılık saptamış ve MK-801 alan tüm gruplarda ÖUAİ'nun bozularak şizofreni modeli oluştuğu ve bu bozulmanın agmatinin değişen dozlarıyla düzeltilemediği sonucuna ulaşılmıştır. Biz bu aşamadan sonra subkronik MK-801 uygulaması ile şizofreni modeli oluşturulmuş, tedavi olarak değişik dozlarda agmatin uygulanmış sıçanlarda kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde, uzaysal öğrenme ve bellek testlerinden biri olan 8 kollu ışınsal labirent testini kullandık.

Bizim çalışmamızda kognitif fonksiyonların 8 kollu ışınsal labirent testi ile değerlendirilmesinde; kontrol grubu ile agmatin 20 mg/kg grubu arasında uzun süreli bellek, kısa süreli bellek ve labirent tamamlama süreleri yönünden istatistiki olarak anlamlı fark bulunmazken, kontrol grubu ile diğer grupların labirent tamamlama süresi yönünden anlamlı fark saptanmıştır. Labirent tamamlama süresi yüksek olan gruplar, ortalama olarak uzun süreli bellek ve kısa süreli bellek yönünden de kontrol ve MK-801 grubuna göre daha fazla hata yapsalar da bu fark istatistiki karşılık bulmamıştır. Bu sonuçtan hareketle özellikle kontrol grubu ve agmatin 20 mg/kg grubunun uzun süreli bellek, kısa süreli bellek ve labirent tamamlama süresi bakımından aralarında fark bulunamaması, agmatinin düşük doz kognitif fonksiyonlara etkinliği görüşünü desteklemektedir. Bulgularımıza benzer şekilde Bozkurt ve ark. tarafından agmatinin kognitif fonksiyonlara olan etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, hem skopolaminle hem de stresle bozulan öğrenme ve bellek fonksiyonlarında agmatin 40 mg/kg tedavisinin anlamlı derecede düzelme sağladığı ileri sürülmüştür (126).

Kontrol grubu agmatin 20 mg/kg grubu ile agmatin 80 mg/kg grubu karşılaştırıldığında kısa süreli bellek hatasında anlamlı fark görülmektedir. Agmatin 80 mg/kg grubu, hem kontrol grubundan hem de agmatin 20 mg/kg grubuna göre istatistiki olarak anlamlı şekilde daha fazla kısa süreli bellek hatası olduğunu

saptadık. Biz bu sonucu şu şekilde açıkladık; Kısa süreli bellek (working memory), prefrontal korteksin yürütücü işlev fonksiyonunu yansıtan önemli bir parametredir. Bu parametrede, kontrol ve agmatin 20 mg/kg grubuna göre agmatin 80 mg/kg grubunda anlamlı olarak fazla hata görülmesi, agmatinin doza bağlı olarak prefrontal korteks fonksiyonlarında bozulmaya yol açtığını düşündürmektedir. MK-801 subkronik uygulaması ile tüm bellek fonksiyonlarında bozulma beklerken bu üç parametrenin sadece agmatin 80 mg/kg grubunda anlamlı düzeye ulaşması şizofreni modeli oluşturduğumuz MK-801 ve agmatinin reseptör profillerinin işlevlerini görmemiz açısından önemlidir. Agmatin 80 mg/kg gibi yüksek dozlardan itibaren NMDA reseptör antagonisti gibi davranmaktadır. Non-kompetitif NMDA antagonisti olan MK-801 ile beraber verildiğinde beraber additif etki gösterip öğrenme ve bellek üzerine olumsuz etkide bulunmuş olabilirler.

Agmatin 80 mg/kg grubunun Agmatin 20 mg/kg grubuyla karşılaştırıldığında uzun, kısa süreli bellek ve labirent tamamlama sürelerinde anlamlı farklar söz konusudur. Agmatin 80 mg/kg alan gruptaki sıçanlar labirent testinde Agmatin 20 mg/kg alan gruba göre daha fazla uzun-kısa bellek hatası yapıp labirenti daha uzun sürede tamamlamışlardı. Agmatin 20 mg/kg, agmatin 40 mg/kg ve agmatin 80 mg/kg gruplarının kognitif fonksiyonlara etkisinin incelenmesinde, MK-801 grubundaki kognitif bozulmanın agmatin 20 mg/kg grubunda kısmen geri çevrildiği ancak agmatin dozu 40 mg/kg ve 80 mg/kg a gidildikçe, doza bağlı olarak kognitif fonksiyonlarda bozulma görüldüğü söylenebilir. Bu bozulma agmatin 80 mg/kg grubunda diğer gruptaki sıçanlara göre çok daha fazla anlamlıydı. Bu bulgudan hareketle agmatinin öğrenme ve bellek üzerinden olumlu etkilerini sadece NMDA reseptörleri üzerinden yapmadığı, imidazolin, alfa-adrenerjik, muskarinik ve kolinerjik reseptörler ve NOS enzim inhibisyonu etkinliğinin de devrede olabileceğini ya da yüksek dozlardan itibaren NMDA reseptör antagonizmasının şiddetlenerek bellek bozukluğuna yol açabileceğini düşünmekteyiz. ÖUAİ irkilme refleksi yüzdeleri karşılaştırılmalarında anlamlı farklar olmamasına rağmen, bu üç grubun kognitif fonksiyonlarının değerlendirilmesi sonucu agmatin 20 mg/kg grubu lehine anlamlı farklar oluşması şizofreni modellerinde değerlendirmelerin çok yönlü yapılması gerektiği fikrini desteklemektedir. Çünkü ÖUAİ irkilme refleksi bilindiği sadece şizofreniye özel bir test değildir. ÖUAİ'nun şizofreni dışında Huntington

hastalığı, Tourette sendromu, obsesif kompulsif bozukluk, post travmatik stres bozukluğu ve panik bozukluk'ta da bozulduğu gösterilmiştir (169-174).

Agmatin 20 mg/kg, agmatin 40 mg/kg ve agmatin 80 mg/kg gruplarının kognitif fonksiyonlara etkisinin grafiksel olarak incelenmesinde, MK-801 grubundaki kognitif bozulmanın agmatin 20 mg/kg grubunda kısmen geri çevrildiği ancak agmatin dozu 40 mg/kg ve 80 mg/kg a gidildikçe, doza bağlı olarak kognitif fonksiyonlarda bozulma görülmektedir. ÖUAİ irkilme refleks yüzdeleri karşılaştırılmalarında anlamlı farklar olmamasına rağmen, bu üç grubun kognitif fonksiyonlarının değerlendirilmesi sonucu agmatin 20 mg/kg grubu lehine anlamlı farklar oluşması şizofreni modellerinde değerlendirmelerin çok yönlü yapılması gerektiği fikrini desteklemektedir.

Subkronik 7 gün MK-801 uygulanması sonrasında, 7 gün daha MK-801 0.3 mg/kg ile agmatin değişik dozlarda 3 grup (sırasıyla 20 mg/kg, 40 mg/kg, 80 mg/kg) sıçana uygulandı. Agmatin alan grupların hepsinde ÖUAİ prosedüründe inhibisyon ortadan kalkmıştır. Bu da Agmatinin değişken dozlarında MK-801'in zayıf bir ön uyaran ile irkilme refleks inhibisyonunu geri çeviremediği sonucunu beraberinde getirmektedir.

Bu sonucun yorumlanmasında reseptörel aktivite ile ilaç dozu karşılaştırması yapılacak olursa. NMDA reseptör antagonizması yapan bir ajan olan MK-801 glutamaterjik yollardan şizofreni modeli oluşturmaktadır. Agmatin ise yüksek dozlarda NMDA antagonizması yaparken, daha düşük dozlarda bu etkinliği azalmaktadır. NMDA antagonizması yanında imidazolin, alfa-2 adrenerjik, nikotinik ve muskarinik reseptör aktivitesinin yanında başta glial nNOS olmak üzere NOS inhibisyonu yapmasıyla sadece beyinde değil tüm vücutta aktif olması, agmatini üzerinde araştırılmaların yapılmasını gerektirecek bir molekül haline getirmektedir. Bizim çalışmamızda agmatin; uygulanan hiçbir dozunda (sırasıyla 20 mg/kg, 40 mg/kg, 80 mg/kg), MK-801'in ÖUAİ'yi bozucu etkisini geri çevirememiştir. Subkronik 7 gün boyunca MK-801 uygulanması ve MK-801 dozunun 0.3 mg/kg olması agmatinin beklenen etkisini engelleyebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın çeşitli kısıtlılıkları vardır. Öncelikle belirtmek isterim ki; deney hayvanları laboratuvarında ilk kez davranış testleri yapıldı ve PPI cihazı ilk kez bu çalışmada kullanıldı. Ancak öncesinde ÖUAİ cihazının kalibrasyonları yapılmıştı.

Sıçanların 8 kollu labirent testi performansları ve ÖUAİ test sonuçları literatür ile karşılaştırıldığında daha iyi beklenebilirdi. Bu süreçte 8 kollu labirent testinin ilaç uygulamaları öncesine alınması deneyin sonuçlarını değiştirir gibi görünse de literatürde MK-801 uygulanması sonrası kognitif fonksiyonlara etkinin 3 hafta daha devam ettiği gösterilmiştir. Labirent testlerinde MK-801’idiğer yandan agmatin uygulanması sırasında kontrol grubuna olan istatistikî yakınlığı bu nedenle ortaya çıkmış olabilir. ÖUAİ test sonuçlarını etkileyecek olası faktörler ise, sıçanların testten birkaç gün önce test için 200 metre mesafede başka bir ortama taşınmaları (minimum adaptasyon süresi 30 saat), MK-801 dozunun ÖUAİ testi için 0.3 mg/kg gibi orta-yüksek bir doz kullanılması sayılabilir. Ayrıca 7 günlük subkronik MK-801 uygulanması sonrasında ara verilmeksizin agmatin uygulanmaya başlanması ve bu sırada MK-801 verilmeye devam edilmesi çalışmayı zorlaştıran faktörler arasında değerlendirilebilir. Genel olarak kontrol grubundan 2 hayvanın, MK-801 grubundan ise 1 hayvanın sağlık nedenleriyle veteriner hekim önerisiyle çalışma dışında bırakılması çalışma sonuçlarında anlamlı farkların oluşmamasına katkıda bulunmuş olabilir

## 6. SONUÇLAR;

- 1- ÖUAİ testinde kontrol grubu ile diğer gruplar arasındaki irkilme refleksi inhibisyonu bakımından bazal+16 dB’de anlamlı fark vardır.
- 2- ÖUAİ testinde agmatinin değişen dozlarda, MK-801 ile oluşturulmuş şizofreni modelinde irkilme refleksi inhibisyonunu geri çevirici etkisi olmamıştır.
- 3- 8 kollu ışınsal labirent testinde kontrol grubu ile MK-801, Agmatin 40 mg/kg, Agmatin 80 mg/kg grupları arasında labirent bitirme süreleri açısından anlamlı fark bulunmuş olup, kontrol grubundaki sıçanlar labirent testini daha hızlı tamamlamışlardır.
- 4- 8 kollu ışınsal labirent testinde kontrol grubu ile agmatin 80 mg/kg grubu arasında labirent tamamlama süresine ek olarak kısa süreli bellek hatası yönünden anlamlı fark bulunmuş olup, agmatin 80 mg/kg grubunun kontrol grubuna göre daha fazla kısa süreli bellek hatası yaptığı sonucuna ulaşılmıştır.
- 5- 8 kollu ışınsal labirent testinde agmatin 20 mg/kg ile agmatin 80 mg/kg grupları arasında labirent tamamlama süresine ek olarak hem “uzun süreli bellek” hem de “kısa süreli bellek” açısından anlamlı fark bulunmuş olup, agmatin 80 mg/kg grubunun daha fazla hata yaptığı saptanmıştır
- 6- 8 kollu ışınsal labirent testinde kontrol grubu ile agmatin 20 mg/kg grupları arasında “uzun süreli bellek”, “kısa süreli bellek” ve “labirent tamamlama süre”leri açısından anlamlı fark bulunmamış olup, agmatinin 20 mg/kg dozunda kognitif fonksiyonlara olumlu etki gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Gottesman II. Schizophrenia epigenesis: past, present, and future. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1994;90(s384):26-33.
2. Rung JP, Carlsson A, Ryden Markinhulta K, Carlsson ML. (+)-MK-801 induced social withdrawal in rats; a model for negative symptoms of schizophrenia. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2005;29(5):827-32.
3. Lee FH, Kaidanovich-Beilin O, Roder JC, Woodgett JR, Wong AH. Genetic inactivation of *GSK3 $\alpha$*  rescues spine deficits in *Disc1*-L100P mutant mice. *Schizophrenia research*. 2011;129(1):74-9.
4. DeLisi L, Kahn R, Malaspina D, Owen MJ, Heckers S, Tandon R, et al. Impact of genomics and connectomics approaches on schizophrenia research. *Schizophrenia Research*. 2014;153:S1.
5. Tomasik J, Rahmoune H, Guest PC, Bahn S. Neuroimmune biomarkers in schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2014.
6. Tybura P, Trzeřniowska-Drukała B, Bienkowski P, Beszlej A, Frydecka D, Mierzejewski P, et al. Pharmacogenetics of adverse events in schizophrenia treatment: Comparison study of ziprasidone, olanzapine and perazine. *Psychiatry Research*. 2014.
7. Vincenzi B, Stock S, Borba CP, Cleary SM, Oppenheim CE, Petruzzzi LJ, et al. A randomized placebo-controlled pilot study of pravastatin as an adjunctive therapy in schizophrenia patients: Effect on inflammation, psychopathology, cognition and lipid metabolism. *Schizophrenia research*. 2014;159(2):395-403.
8. Turner T. Chlorpromazine: unlocking psychosis. *Bmj*. 2007;334 Suppl 1:s7.
9. Wyatt RJ. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 1991;17(2):325.
10. Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff DI, Geisler SH, Szymanski SR. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *The American journal of psychiatry*. 1992.
11. Özcan Y, Özişık RI, Ünal S, Özcan ME. Risperidonun şizofreninin pozitif ve negatif belirtileri ve bellek işlevi üzerine etkisi. *Bull Clin Psychopharmacol*. 2000;10:182-8.
12. Gülseren L. şizofreni ve aile: güçlükler, yükler, duygular, gereksinimler. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2002;13(2):143-51.
13. Çakır S. şizofreni ve Kognitif Bozukluklar. *Klinik Psikiyatri*. 2008;11:9-16.
14. Gülseren L, Çam B, Karakoç B, Yiğit T, Danacı A, Çubukçuoğlu Z, et al. şizofrenide ailenin yükünü etkileyen etmenler. *Türk Psikiyatri Derg*. 2010;21:203-12.
15. Buchanan RW. Persistent negative symptoms in schizophrenia: an overview. *Schizophrenia bulletin*. 2007;33(4):1013-22.

16. Désaméricq G, Schurhoff F, Meary A, Szöke A, Macquin-Mavier I, Bachoud-Lévi AC, et al. Long-term neurocognitive effects of antipsychotics in schizophrenia: a network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(2):127-34.
17. Hinkelmann K, Yassouridis A, Kellner M, Jahn H, Wiedemann K, Raedler TJ. No Effects of Antidepressants on Negative Symptoms in Schizophrenia. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2013;33(5):686-90.
18. Cho SJ, Yook K, Kim B, Choi TK, Lee KS, Kim YW, et al. Mirtazapine augmentation enhances cognitive and reduces negative symptoms in schizophrenia patients treated with risperidone: A randomized controlled trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2011;35(1):208-11.
19. Buchanan RW, Weiner E, Kelly DL, Gold JM, Keller WR, Waltz JA, et al. Rasagiline in the Treatment of the Persistent Negative Symptoms of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2014.
20. Javitt D. Current and Emergent Treatments for Symptoms and Neurocognitive Impairment in Schizophrenia. *Curr Treat Options Psych*. 2014;1(2):107-20.
21. Elis O, Caponigro JM, Kring AM. Psychosocial treatments for negative symptoms in schizophrenia: Current practices and future directions. *Clinical Psychology Review*. 2013;33(8):914-28.
22. Akhondzadeh S, Ghayyoumi R, Rezaei F, Salehi B, Modabbernia A-H, Maroufi A, et al. Sildenafil adjunctive therapy to risperidone in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Psychopharmacology*. 2011;213(4):809-15.
23. Chaudhry IB, Hallak J, Husain N, Minhas F, Stirling J, Richardson P, et al. Minocycline benefits negative symptoms in early schizophrenia: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial in patients on standard treatment. *Journal of psychopharmacology*. 2012;26(9):1185-93.
24. Fusar-Poli P, Papanastasiou E, Stahl D, Rocchetti M, Carpenter W, Shergill S, et al. Treatments of Negative Symptoms in Schizophrenia: Meta-Analysis of 168 Randomized Placebo-Controlled Trials. *Schizophrenia Bulletin*. 2014.
25. Beninger RJ, Beuk J, Banasikowski TJ, van Adel M, Boivin GA, Reynolds JN. Subchronic phencyclidine in rats: alterations in locomotor activity, maze performance, and GABAA receptor binding. *Behavioural pharmacology*. 2010;21(1):1-10.
26. Jones C, Watson D, Fone K. Animal models of schizophrenia. *British journal of pharmacology*. 2011;164(4):1162-94.
27. Lipska BK, Weinberger DR. Delayed effects of neonatal hippocampal damage on haloperidol-induced catalepsy and apomorphine-induced stereotypic behaviors in the rat. *Developmental Brain Research*. 1993;75(2):213-22.
28. Braun I, Genius J, Grunze H, Bender A, Möller H-J, Rujescu D. Alterations of hippocampal and prefrontal GABAergic interneurons in an animal model of psychosis induced by NMDA receptor antagonism. *Schizophrenia research*. 2007;97(1):254-63.

29. Bast T, Zhang W, Feldon J, White IM. Effects of MK801 and neuroleptics on prepulse inhibition: re-examination in two strains of rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2000;67(3):647-58.
30. Hoffman DC, Donovan H, Cassella JV. The effects of haloperidol and clozapine on the disruption of sensorimotor gating induced by the noncompetitive glutamate antagonist MK-801. *Psychopharmacology*. 1993;111(3):339-44.
31. Bubeníková V, Votava M, Horáček J, Páleníček T, Dockery C. The effect of zotepine, risperidone, clozapine and olanzapine on MK-801-disrupted sensorimotor gating. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2005;80(4):591-6.
32. Levin ED, Caldwell DP, Perraut C. Clozapine treatment reverses dizocilpine-induced deficits of pre-pulse inhibition of tactile startle response. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2007;86(3):597-605.
33. Aricioglu F. Agmatinin nöropsikiyatrideki yeri ve önemi. *RCHP*. 2009;3-1:7-19.
34. Aricioglu-Kartal F, Uzbay IT. Inhibitory effect of agmatine on naloxone-precipitated abstinence syndrome in morphine dependent rats. *Life sciences*. 1997;61(18):1775-81.
35. Ozden O, Kayir H, Ozturk Y, Uzbay T. Agmatine blocks ethanol-induced locomotor hyperactivity in male mice. *European journal of pharmacology*. 2011;659(1):26-9.
36. Uzbay T, Goktalay G, Kayir H, Eker SS, Sarandol A, Oral S, et al. Increased plasma agmatine levels in patients with schizophrenia. *Journal of psychiatric research*. 2013;47(8):1054-60.
37. Uzbay T, Kose A, Kayir H, Ulusoy G, Celik T. Sex-related effects of agmatine on caffeine-induced locomotor activity in Swiss Webster mice. *European journal of pharmacology*. 2010;630(1-3):69-73.
38. Yesilyurt O, Uzbay IT. Agmatine potentiates the analgesic effect of morphine by an  $\alpha(2)$ -adrenoceptor-mediated mechanism in mice. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2001;25(1):98-103.
39. Aricioglu F, Kan B, Yillar O, Korcegez E, Berkman K. Effect of agmatine on electrically and chemically induced seizures in mice. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003;1009:141-6.
40. Aricioglu F, Means A, Regunathan S. Effect of agmatine on the development of morphine dependence in rats: potential role of cAMP system. *European journal of pharmacology*. 2004;504(3):191-7.
41. Aricioglu-Kartal F, Regunathan S. Effect of chronic morphine treatment on the biosynthesis of agmatine in rat brain and other tissues. *Life sciences*. 2002;71(14):1695-701.
42. Palsson E, Fejgin K, Wass C, Klamer D. Agmatine attenuates the disruptive effects of phencyclidine on prepulse inhibition. *European journal of pharmacology*. 2008;590(1-3):212-6.



43. Utkan T, Gocmez SS, Regunathan S, Aricioglu F. Agmatine, a metabolite of L-arginine, reverses scopolamine-induced learning and memory impairment in rats. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 2012;102(4):578-84.
44. Yananli H, Goren MZ, Berkman K, Aricioglu F. Effect of agmatine on brain L-citrulline production during morphine withdrawal in rats: a microdialysis study in nucleus accumbens. *Brain research*. 2007;1132(1):51-8.
45. Niewiadomska G, Baksalerska-Pazera M, Riedel G. The septo-hippocampal system, learning and recovery of function. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2009;33(5):791-805.
46. Leitch B, Shevtsova O, Reusch K, Bergin DH, Liu P. Spatial learning-induced increase in agmatine levels at hippocampal CA1 synapses. *Synapse*. 2011;65(2):146-53.
47. Rastegar K, Roosta H, Zarifkar A, Rafati A, Moosavi M. The Effect of Intra-CA1 Agmatine Microinjection on Water Maze Learning and Memory in Rat. *Iranian Red Crescent medical journal*. 2011;13(5):316-22.
48. Seo S, Liu P, Leitch B. Spatial learning-induced accumulation of agmatine and glutamate at hippocampal CA1 synaptic terminals. *Neuroscience*. 2011;192:28-36.
49. Liu P, Collie ND, Chary S, Jing Y, Zhang H. Spatial learning results in elevated agmatine levels in the rat brain. *Hippocampus*. 2008;18(11):1094-8.
50. Zhu MY, Wang WP, Bissette G. Neuroprotective effects of agmatine against cell damage caused by glucocorticoids in cultured rat hippocampal neurons. *Neuroscience*. 2006;141(4):2019-27.
51. Buchanan RW, Carpenter WT. Şizofreni Kavramı. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbok of Psychiatry, Volum II*, (8th ed) (çev ed H Aydın, A Bozkurt) Günes Kitabevi, Ankara. p. 1329-45.
52. Kuhn R. Eugen Bleuler's concepts of psychopathology. *History of psychiatry*. 2004;15(59 Pt 3):361-6.
53. Organization WH. Schizophrenia 2011. Available from: [http://www.who.int/mental\\_health/management/schizophrenia/en/](http://www.who.int/mental_health/management/schizophrenia/en/).
54. Tienari P, Sorri A, Lahti I, Naarala M, Wahlberg KE, Pohjola J, et al. Interaction of genetic and psychosocial factors in schizophrenia. *Acta psychiatrica Scandinavica Supplementum*. 1985;319:19-30.
55. Tienari P, Sorri A, Lahti I, Naarala M, Wahlberg KE, Ronkko T, et al. The Finnish adoptive family study of schizophrenia. *The Yale journal of biology and medicine*. 1985;58(3):227-37.
56. Öztürk MO. Şizofreni, Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Ankara: Tuna Matbaacılık San. ve Tic. A.Ş; 2008. 281 p.
57. Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *The Lancet*. 2004;363(9426):2063-72.
58. Stahl MS. Essential Psychopharmacology Online 2008. Available from: [https://stahlonline.cambridge.org/essential\\_4th\\_chapter.jsf?page=chapter4\\_summary.htm&name=Chapter%204&title=Summary](https://stahlonline.cambridge.org/essential_4th_chapter.jsf?page=chapter4_summary.htm&name=Chapter%204&title=Summary).

59. Ertugrul A. Şizofreninin Nörobiyolojisi. In: Yüksel N, editor. Temel Psikofarmakoloji. 1. Baskı. Ankara(2010). p. 354.
60. Willner P, Hale AS, Argyropoulos S. Dopaminergic mechanism of antidepressant action in depressed patients. *Journal of affective disorders*. 2005;86(1):37-45.
61. Selçuk Kırılı NY. Şizofrenide Serotonin Hipotezi ve Serotonerjik Ajanlar. *Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*. 2012;5:46-51.
62. Yavaşcı EÖ, Akkaya C. Şizofrenide Serotonin Rolü. *Current Approaches in Psychiatry/Psikiyatride Guncel Yaklasimler*. 2012;4(2).
63. Geller E, Ritvo ER, Freeman BJ, Yuwiler A. Preliminary observations on the effect of fenfluramine on blood serotonin and symptoms in three autistic boys. *The New England journal of medicine*. 1982;307(3):165-9.
64. Sadock B. Kaplan & Sadock Klinik Psikiyatri. 9. Baskıdan alınmış Türkçe baskı, Ankara: Güneş Kitabevi. 2005.
65. Tuğlular I. “Atipik Antipsikotik” Kavramı ve Şizofreninin İlaçla Tedavisinde Yeni Ufuklar. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 1999;9(1).
66. Zhou Y, Danbolt NC. Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. *Journal of neural transmission*. 2014;121(8):799-817.
67. Petroff OA. Book Review: GABA and glutamate in the human brain. *The Neuroscientist*. 2002;8(6):562-73.
68. Bruno V, Battaglia G, Copani A, D'Onofrio M, Di Iorio P, De Blasi A, et al. Metabotropic glutamate receptor subtypes as targets for neuroprotective drugs. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2001;21(9):1013-33.
69. Koh J-Y, Goldberg MP, Hartley DM, Choi DW. Non-NMDA receptor-mediated neurotoxicity in cortical culture. *The Journal of neuroscience*. 1990;10(2):693-705.
70. Olney J, Labruyere J, Price M. Pathological changes induced in cerebrocortical neurons by phencyclidine and related drugs. *Science*. 1989;244(4910):1360-2.
71. Cull-Candy S, Brickley S, Farrant M. NMDA receptor subunits: diversity, development and disease. *Current Opinion in Neurobiology*. 2001;11(3):327-35.
72. Stahl SM. Beyond the dopamine hypothesis to the NMDA glutamate receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. *CNS spectrums*. 2007;12(4):265.
73. Stahl SM. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi: Nörobilimsel ve Pratik Uygulamalar. In: Uzbay ITc, editor. *Psikoz ve Şizofreni*. Cambridge University Press: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2012. p. 247-325.
74. Lortie MJ, Novotny WF, Peterson OW, Vallon V, Malvey K, Mendonca M, et al. Agmatine, a bioactive metabolite of arginine. Production, degradation, and functional effects in the kidney of the rat. *The Journal of clinical investigation*. 1996;97(2):413-20.
75. Raasch W, Regunathan S, Li G, Reis DJ. Agmatine is widely and unequally distributed in rat organs. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1995;763:330-4.

76. Kossel A. Über das Agmatin. Hoppe-Seyler' s Zeitschrift für physiologische Chemie. 1910;66(3):257-61.
77. Reis DJ, Regunathan S. Is agmatine a novel neurotransmitter in brain? Trends in pharmacological sciences. 2000;21(5):187-93.
78. Li G, Regunathan S, Barrow CJ, Eshraghi J, Cooper R, Reis DJ. Agmatine: an endogenous clonidine-displacing substance in the brain. Science. 1994;263(5149):966-9.
79. Gumru S, Sahin C, Aricioglu F. A review on agmatine as a novel neurotransmitterneuromodulator. Journal of Marmara University Institute of Health Sciences. 2013:1.
80. Aricioglu F. Sinir Sisteminin Fonksiyonlarını Modüle Edebilen Yeni Bir Madde: Agmatin. Sahibi/Owner.27.
81. Li G, Regunathan S, Reis DJ. Agmatine is synthesized by a mitochondrial arginine decarboxylase in rat brain. Annals of the New York Academy of Sciences. 1995;763:325-9.
82. Reis DJ, Regunathan S. Agmatine: an endogenous ligand at imidazoline receptors may be a novel neurotransmitter in brain. Journal of the autonomic nervous system. 1998;72(2-3):80-5.
83. Regunathan S, Reis D. Characterization of arginine decarboxylase in rat brain and liver. Journal of neurochemistry. 2000;74(5):2201-8.
84. Reis DJ, Regunathan S. Agmatine: a novel neurotransmitter? Advances in pharmacology. 1998;42:645-9.
85. Reis DJ, Regunathan S. Agmatine: an endogenous ligand at imidazoline receptors is a novel neurotransmitter. Annals of the New York Academy of Sciences. 1999;881:65-80.
86. Satishchandran C, Boyle SM. Purification and properties of agmatine ureohydrolyase, a putrescine biosynthetic enzyme in Escherichia coli. Journal of bacteriology. 1986;165(3):843-8.
87. Halaris A, Plietz J. Agmatine : metabolic pathway and spectrum of activity in brain. CNS drugs. 2007;21(11):885-900.
88. Sastre M, Regunathan S, Galea E, Reis DJ. Agmatinase activity in rat brain: a metabolic pathway for the degradation of agmatine. Journal of neurochemistry. 1996;67(4):1761-5.
89. Reczkowski RS, Ash DE. Rat liver arginase: kinetic mechanism, alternate substrates, and inhibitors. Archives of biochemistry and biophysics. 1994;312(1):31-7.
90. Sastre M, Regunathan S, Reis DJ. Uptake of agmatine into rat brain synaptosomes: possible role of cation channels. Journal of neurochemistry. 1997;69(6):2421-6.
91. Molderings G, Menzel S, Kathmann M, Schlicker E, Göthert M. Dual interaction of agmatine with the rat  $\alpha$ 2D-adrenoceptor: competitive antagonism and allosteric activation. British journal of pharmacology. 2000;130(7):1706-12.

92. Piletz JE, Chikkala DN, Ernsberger P. Comparison of the properties of agmatine and endogenous clonidine-displacing substance at imidazoline and alpha-2 adrenergic receptors. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1995;272(2):581-7.
93. Pinthong D, Wright IK, Hanmer C, Millns P, Mason R, Kendall DA, et al. Agmatine recognizes alpha 2-adrenoceptor binding sites but neither activates nor inhibits alpha 2-adrenoceptors. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 1995;351(1):10-6.
94. Li G, Regunathan S, Barrow CJ, Eshraghi J, Cooper R, Reis DJ. Agmatine: an endogenous clonidine-displacing substance in the brain. *Science*. 1994;263(5149):966-9.
95. Bousquet P. Imidazoline receptors: from basic concepts to recent developments. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 1995;26:S1-6.
96. Head G, Mayorov D. Imidazoline receptors, novel agents and therapeutic potential. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Cardiovascular & Hematological Agents)*. 2006;4(1):17-32.
97. De Vos H, Bricca G, De Keyser J, De Backer J-P, Bousquet P, Vauquelin G. Imidazoline receptors, non-adrenergic idazoxan binding sites and  $\alpha_2$ -adrenoceptors in the human central nervous system. *Neuroscience*. 1994;59(3):589-98.
98. Holt A. Imidazoline binding sites on receptors and enzymes: Emerging targets for novel antidepressant drugs? *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2003;28(6):409.
99. Regunathan S, Reis D. Imidazoline receptors and their endogenous ligands. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 1996;36(1):511-44.
100. Khan Z, Ferguson C, Jones R. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia*. 1999;54(2):146-65.
101. Regunathan S, Meeley MP, Reis DJ. Expression of non-adrenergic imidazoline sites in chromaffin cells and mitochondrial membranes of bovine adrenal medulla. *Biochemical pharmacology*. 1993;45(8):1667-75.
102. Li J, Li X, Pei G, Qin BY. Analgesic effect of agmatine and its enhancement on morphine analgesia in mice and rats. *Zhongguo yao li xue bao = Acta pharmacologica Sinica*. 1999;20(1):81-5.
103. Ruiz-Durantez E, Llorente J, Ulibarri I, Pineda J, Ugedo L. Agmatine-morphine interaction on nociception in mice. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003;1009:133-6.
104. Aricioglu F, Korcegez E, Bozkurt A, Ozyalcin S. Effect of agmatine on acute and mononeuropathic pain. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003;1009:106-15.
105. Aricioglu F, Regunathan S. Agmatine attenuates stress- and lipopolysaccharide-induced fever in rats. *Physiology & behavior*. 2005;85(3):370-5.

106. Yang XC, Reis DJ. Agmatine selectively blocks the N-methyl-D-aspartate subclass of glutamate receptor channels in rat hippocampal neurons. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1999;288(2):544-9.
107. Çekmen MB, Turgut M, Türköz Y, Aygün AD, Gözükara EM. Nitrik Oksit (NO) ve Nitrik Oksit Sentaz (NOS)'ın Fizyolojik ve Patolojik Özellikleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*. 2001;10(4):226-35.
108. Boje KM, Arora PK. Microglial-produced nitric oxide and reactive nitrogen oxides mediate neuronal cell death. *Brain research*. 1992;587(2):250-6.
109. Ahn SK, Hong S, Park YM, Lee WT, Park KA, Lee JE. Effects of agmatine on hypoxic microglia and activity of nitric oxide synthase. *Brain research*. 2011;1373:48-54.
110. Ahn SK, Hong S, Park YM, Choi JY, Lee WT, Park KA, et al. Protective effects of agmatine on lipopolysaccharide-injured microglia and inducible nitric oxide synthase activity. *Life sciences*. 2012;91(25-26):1345-50.
111. Galea E, Regunathan S, Eliopoulos V, Feinstein DL, Reis DJ. Inhibition of mammalian nitric oxide synthases by agmatine, an endogenous polyamine formed by decarboxylation of arginine. *The Biochemical journal*. 1996;316 ( Pt 1):247-9.
112. Abe K, Abe Y, Saito H. Agmatine suppresses nitric oxide production in microglia. *Brain research*. 2000;872(1-2):141-8.
113. Dietrich A. The cognitive neuroscience of creativity. *Psychonomic bulletin & review*. 2004;11(6):1011-26.
114. Mesulam M. *Principles of behavioral and cognitive neurology*: Oxford University Press; 2000. 257-93 p.
115. Özen NE, Rezaki M. Prefrontal Korteks: bellek işlevi ve bunama ile ilişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2007;18:262-9.
116. Karabekiroğlu K, Gırmaz A, Berkem M. Psikiyatrik bozukluklarda bellek sorunları. *Anadolu Psikiyatri Derg*. 2005;6:188-96.
117. Erdoğan S. İleriye Dönük Bellek Bozukluğu. *Current Approaches in Psychiatry/Psikiyatride Guncel Yaklaşımlar*. 2010;2(2).
118. Ozan H. *Ozan Anatomi*. 1 ed. Ankara: Nobel Matbaacılık; 2004. 375 p.
119. Brebion G, Amador X, Smith MJ, Gorman JM. Mechanisms underlying memory impairment in schizophrenia. *Psychological Medicine*. 1997;27(02):383-93.
120. Danion J-M, Meulemans T, Kauffmann-Muller F, Vermaat H. Intact implicit learning in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2001;158(6):944-8.
121. Brebion G, Smith MJ, Amador X, Malaspina D, Gorman JM. Clinical correlates of memory in schizophrenia: differential links between depression, positive and negative symptoms, and two types of memory impairment. *American Journal of Psychiatry*. 1997;154(11):1538-43.
122. Uzbay I. Şizofreni araştırmalarında kullanılan deneysel hayvan modelleri. In: ceylan ME, Cetin M, editors. *Şizofreni-1*. 3 ed. İstanbul: Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri A.Ş.; 2005. p. 147-67.
123. Uzbay IT. *Psikofarmakolojinin Temelleri ve Deneysel Araştırma Teknikleri*. Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi; 2004.

124. Tarragon E, Lopez L, Ros-Bernal F, Yuste J, Ortiz-Cullera V, Martin E, et al. The Radial Arm Maze (RAM) for the Evaluation of Working and Reference Memory Deficits in the Diurnal Rodent *Octodon degus*. *Measuring Behavior* 2012. 2012:98.
125. Wenk GL. Assessment of spatial memory using the radial arm maze and Morris water maze. *Current protocols in neuroscience*. 2004;8.5 A. 1-8.5 A. 12.
126. Bozkurt NI, Utkan T, Arıcıoğlu F. Investigating the effect of agmatine on cognitive functions. *Journal of Marmara University Institute of Health Sciences*. 2011;1(1):8-16.
127. Harvey PD, Green MF, Keefe RS, Velligan DI. Cognitive functioning in schizophrenia: a consensus statement on its role in the definition and evaluation of effective treatments for the illness. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2004.
128. Fervaha G, Foussias G, Agid O, Remington G. Impact of primary negative symptoms on functional outcomes in schizophrenia. *European Psychiatry*. 2014;29(7):449-55.
129. Bleuler E. *Dementia praecox or the group of schizophrenias*. 1950.
130. Kraepelin E. *Dementia praecox and paraphrenia*: Krieger Publishing Company; 1971 (1919).
131. Milev P, Ho B-C, Arndt S, Andreasen NC. Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *American Journal of Psychiatry*. 2005;162(3):495-506.
132. Keefe RS, Bilder RM, Davis SM, Harvey PD, Palmer BW, Gold JM, et al. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Archives of general psychiatry*. 2007;64(6):633-47.
133. Zhang M, Ballard ME, Unger LV, Haupt A, Gross G, Decker MW, et al. Effects of antipsychotics and selective D3 antagonists on PPI deficits induced by PD 128907 and apomorphine. *Behavioural Brain Research*. 2007;182(1):1-11.
134. Uzbay T, Kayir H, Goktalay G, Yildirim M. Agmatine disrupts prepulse inhibition of acoustic startle reflex in rats. *Journal of psychopharmacology*. 2010;24(6):923-9.
135. Swerdlow NR, Geyer MA. Clozapine and haloperidol in an animal model of sensorimotor gating deficits in schizophrenia. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1993;44(3):741-4.
136. Geyer MA, Krebs-Thomson K, Braff DL, Swerdlow NR. Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. *Psychopharmacology*. 2001;156(2-3):117-54.
137. Geyer MA, Swerdlow NR. Measurement of Startle Response, Prepulse Inhibition, and Habituation. *Current Protocols in Neuroscience*: John Wiley & Sons, Inc.; 2001.
138. Geyer MA, Wilkinson LS, Humby T, Robbins TW. Isolation rearing of rats produces a deficit in prepulse inhibition of acoustic startle similar to that in schizophrenia. *Biological psychiatry*. 1993;34(6):361-72.

139. Oral S, Goktalay G. Şizofreni Hastalığının Biyolojik Belirteçlerinden Olan Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon Testine (ÖUAI) Göre Gruplandırılmış Sıçanların Dizosilpin (MK-801)'e Verdikleri Yanıt Farklılıkları. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi e-ISSN: 2146-443X. 2013;2(1):5-10.
140. Al-Amin HA, Schwarzkopf SB. Effects of the PCP analog dizocilpine on sensory gating: potential relevance to clinical subtypes of schizophrenia. *Biological psychiatry*. 1996;40(8):744-54.
141. Glavin GB, Carlisle MA, Smyth DD. Agmatine, an endogenous imidazoline receptor agonist, increases gastric secretion and worsens experimental gastric mucosal injury in rats. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1995;274(2):741-4.
142. Regunathan S, Feinstein DL, Raasch W, Reis DJ. Agmatine (decarboxylated arginine) is synthesized and stored in astrocytes. *Neuroreport*. 1995;6(14):1897-900.
143. Reis DJ, Yang XC, Milner TA. Agmatine containing axon terminals in rat hippocampus form synapses on pyramidal cells. *Neuroscience letters*. 1998;250(3):185-8.
144. Stewart LS, McKay BE. Acquisition deficit and time-dependent retrograde amnesia for contextual fear conditioning in agmatine-treated rats. *Behavioural pharmacology*. 2000;11(1):93-7.
145. Arteni NS, Lavinsky D, Rodrigues AL, Frison VB, Netto CA. Agmatine facilitates memory of an inhibitory avoidance task in adult rats. *Neurobiology of learning and memory*. 2002;78(2):465-9.
146. Aricioglu F, Altunbas H. Is agmatine an endogenous anxiolytic/antidepressant agent? *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003;1009:136-40.
147. Aricioglu F, Ercil E, Dulger G. Agmatine inhibits naloxone-induced contractions in morphine-dependent Guinea pig ileum. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003;1009:147-51.
148. Aricioglu F, Regunathan S, Piletz JE. Is agmatine an endogenous factor against stress? *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003;1009:127-32.
149. Wei XL, Su RB, Wu N, Lu XQ, Zheng JQ, Li J. Agmatine inhibits morphine-induced locomotion sensitization and morphine-induced changes in striatal dopamine and metabolites in rats. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2007;17(12):790-9.
150. Song J, Hur BE, Bokara KK, Yang W, Cho HJ, Park KA, et al. Agmatine Improves Cognitive Dysfunction and Prevents Cell Death in a Streptozotocin-Induced Alzheimer Rat Model. *Yonsei medical journal*. 2014;55(3):689-99.
151. Yalabık MŞ, Şehirli Ö, Utkan T, Arıcıoğlu F. Effects of agmatine in streptozotocine induced experimental alzheimer model. *Journal of Marmara University Institute of Health Sciences*. 2013;3(3):145-53.
152. Zadori ZS, Toth VE, Feher A, Philipp K, Nemeth J, Gyires K. Evidence for the gastric cytoprotective effect of centrally injected agmatine. *Brain research bulletin*. 2014;108C:51-9.

153. Maltsev AV, Kokoz YM, Evdokimovskii EV, Pimenov OY, Reyes S, Alekseev AE. Alpha-2 adrenoceptors and imidazoline receptors in cardiomyocytes mediate counterbalancing effect of agmatine on NO synthesis and intracellular calcium handling. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2014;68:66-74.
154. Li X, Liu Z, Jin H, Fan X, Yang X, Tang W, et al. Agmatine protects against zymosan-induced acute lung injury in mice by inhibiting NF-kappaB-mediated inflammatory response. *BioMed research international*. 2014;2014:583736.
155. El-Awady MS, Suddek GM. Agmatine ameliorates atherosclerosis progression and endothelial dysfunction in high cholesterol-fed rabbits. *The Journal of pharmacy and pharmacology*. 2014;66(6):835-43.
156. El-Agamy DS, Makled MN, Gamil NM. Protective effects of agmatine against D-galactosamine and lipopolysaccharide-induced fulminant hepatic failure in mice. *Inflammopharmacology*. 2014;22(3):187-94.
157. El-Agamy D, Sharawy M, Ammar E. Agmatine attenuates silica-induced pulmonary fibrosis. *Human & experimental toxicology*. 2014;33(6):650-60.
158. Bennet D, Kim S. Effects of agmatine and resveratrol on RGC-5 cell behavior under light stimulation. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2014;38(1):84-97.
159. Nakaya K, Nakagawasai O, Arai Y, Onogi H, Sato A, Niiijima F, et al. Pharmacological characterizations of memantine-induced disruption of prepulse inhibition of the acoustic startle response in mice: Involvement of dopamine D2 and 5-HT2A receptors. *Behavioural Brain Research*. 2011;218(1):165-73.
160. Ferris SH. Evaluation of memantine for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2003;4(12):2305-13.
161. Lagrèze WA, Knörle R, Bach M, Feuerstein TJ. Memantine is neuroprotective in a rat model of pressure-induced retinal ischemia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1998;39(6):1063-6.
162. Sahiner M, Erken G, Kursunluoglu R, Genc O, SAHİNER T. Memantine Improves Learning In Kindled Rats. *Journal of Neurological Sciences (Turkish)*. 2011;28(3):322-9.
163. Vorwerk CK, Lipton SA, Zurakowski D, Hyman BT, Sabel BA, Dreyer EB. Chronic low-dose glutamate is toxic to retinal ganglion cells. Toxicity blocked by memantine. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1996;37(8):1618-24.
164. Gilad GM, Gilad VH. Long-term (5 years), high daily dosage of dietary agmatine-evidence of safety: a case report. *Journal of medicinal food*. 2014;17(11):1256-9.
165. Riedel G, Platt B, Micheau J. Glutamate receptor function in learning and memory. *Behavioural Brain Research*. 2003;140(1-2):1-47.
166. Butelman ER. The effect of NMDA antagonists in the radial arm maze task with an interposed delay. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1990;35(3):533-6.
167. Enomoto T, Ishibashi T, Tokuda K, Ishiyama T, Toma S, Ito A. Lurasidone reverses MK-801-induced impairment of learning and memory in the Morris water



maze and radial-arm maze tests in rats. *Behavioural brain research*. 2008;186(2):197-207.

168. Ward L, Mason S, Abraham W. Effects of the NMDA antagonists CPP and MK-801 on radial arm maze performance in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1990;35(4):785-90.

169. Butler RW, Braff DL, Rausch JL, Jenkins MA, Sprock J, Geyer MA. Physiological evidence of exaggerated startle response in a subgroup of Vietnam veterans with combat-related PTSD. *Am J Psychiatry*. 1990;147(10):1308-12.

170. Castellanos FX, Fine EJ, Kaysen D, Marsh WL, Rapoport JL, Hallett M. Sensorimotor gating in boys with Tourette's syndrome and ADHD: Preliminary results. *Biological psychiatry*. 1996;39(1):33-41.

171. Ludewig S, Ludewig K, Geyer MA, Hell D, Vollenweider FX. Prepulse inhibition deficits in patients with panic disorder. *Depression and Anxiety*. 2002;15(2):55-60.

172. Swerdlow NR, Benbow C, Zisook S, Geyer MA, Braff D. A preliminary assessment of sensorimotor gating in patients with obsessive compulsive disorder. *Biological psychiatry*. 1993;33(4):298-301.

173. Swerdlow NR, Paulsen J, Braff DL, Butters N, Geyer MA, Swenson MR. Impaired prepulse inhibition of acoustic and tactile startle response in patients with Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1995;58(2):192-200.

174. Perry W, Minassian A, Feifel D, Braff DL. Sensorimotor gating deficits in bipolar disorder patients with acute psychotic mania. *Biological psychiatry*. 2001;50(6):418-24.