


FARELERDE SKOPOLAMİNLE BOZULMUŞ ÖĞRENME VE BELLEK ÜZERİNE NÖROTENSİN AGONİSTİ PD149163'ÜN ETKİSİ

The Effects of Neurotensin Agonist PD149163 on Scopolamine-Induced Learning and Memory Impairment in Mice

Ruhan Deniz TOPUZ¹  Oktay KAYA² 
^{1,2}Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Edirne

Geliş Tarihi / Received: 23.11.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 07.04.2021

ÖZ

Nörotensin (NT), santral sinir sisteminde nöromodülatör, nörotransmitter ve nörohormon olarak görev yapan bir tridekapeptittir. NT; vücut sıcaklığının düzenlenmesi, ağrı, motor aktivite, öğrenme ve bellek yaplanması gibi fizyolojik süreçlerde rol oynar. Bu çalışmada NT agonisti PD149163'ün akut ve kronik kullanımının skopolaminle oluşturulmuş bellek bozukluğu üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlandı. Bu çalışma Trakya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik kurulundan 2019.02.01 karar no ile onaylanmıştır. Çalışmada toplam 32 adet Balb/c türü erişkin erkek fare 4 gruba ayrıldı. Öğrenme ve bellek fonksiyonları Morris su labirenti testinde değerlendirildi. 7 gün boyunca skopolamin (1 mg/kg i.p.) uygulandıktan sonra akut ve kronik (7 gün, 4 mg/kg, i.p) PD149163 tedavisinin öğrenme ve bellek bozukluğunu geri döndürüp döndürmediği incelendi. Çalışmada yüzme eğitimlerinden elde edilen veriler, tekrarlayan ölçümler iki yönlü varyans analizi (ANOVA) ile analiz edildi. Probe verileri tek yönlü varyans analizi ile değerlendirildi. Kronik PD149163 uygulamasının Morris su labirenti testinde ne öğrenme fazında ne de bellek fazında iyileştirici bir etkisi olmadı. Akut PD149163 uygulamasının skopolaminle oluşturulmuş bellek bozukluğu üzerine herhangi bir etkisi olmadı. Çalışmamızda NT agonistinin skopolaminle oluşturulan öğrenme ve bellek bozukluğunda düzeltici etkisi görülmemiştir. NT reseptörleri yeni ilaç hedefleri olarak değerlendirilmelerine karşın bu alanda yapılacak çok fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

Anahtar kelimeler: Bellek, Hipokampus, Nörotensin, Öğrenme.

ABSTRACT

Neurotensin (NT) is a tridecapeptide that acts as a neuromodulator, neurotransmitter and neurohormone in the central nervous system. NT plays a role in physiological processes such as regulation of body temperature, pain, motor activity, learning and memory formation. In this study, it has been planned to investigate the effects of acute and chronic usage of NT agonist PD149163 on scopolamine induced learning and memory impairment. This study has been approved by Trakya University Animal Experiments Local Ethics Committee with the decision number 2019.02.01. In the study, a total of 32 male Balb/c mice were divided into 4 groups. Learning and memory functions were evaluated in the Morris water maze test. After 7 days of scopolamine (1 mg / kg i.p.) administration, it was examined whether acute and chronic (4mg/kg, i.p, 7 day) PD149163 improved learning and memory impairment. In the study, the data from swimming trainings were analyzed with repeated measures two-way variance analysis (ANOVA). Probe data were evaluated by using one-way variance analysis. Chronic PD149163 had no effect in either the learning phase or the retention phase in the Morris water maze test. Acute PD149163 had no effect on scopolamine-induced memory impairment. In our study, no curative effect of NT agonist in scopolamine-induced memory impairment has been observed. Although NT receptors are considered as new drug targets, we think that a large number of studies are needed in this field.

Keywords: Hippocampus, Learning, Memory, Neurotensin.

GİRİŞ

Alzheimer hastalığı çağımızın en önemli demans nedeni olup tıbbi bakım ihtiyacı ve tedavi maliyetlerinin önde gelen nedenlerinden biridir. Dünya genelinde demanslı hasta sayısının giderek artacağı bildirilmektedir. Demansın çoğunlukla 60 yaşından büyük insanlarda meydana gelmesi ve yaşam süresinin artması, hasta sayısının hızla artmasına yol açmaktadır. Tüm bu sebeplerle hastalığın tedavisine odaklanan araştırmalarda yoğun bir artış ortaya çıkmıştır (Yiannopoulou ve Papageorgiou, 2013).

Nörotensin (NT), ilk kez 1973 yılında Carraway ve Leeman tarafından sıgır hipotalamusundan izole edilen endojen bir peptiddir (Carraway ve Leeman, 1973). NT, 13 amino asitli bir peptid olup nörotransmitter, nöromodülatör ve nörohormon olarak işlev gördüğü düşünülmektedir (Boules, Fredrickson, ve Richelson, 2006). Gastrointestinal, kardiyovasküler, solunum ve endokrin sistemler üzerinde etkisi olduğu bilinen NT ayrıca santral ve periferik sinir sisteminde de önemli rol oynamaktadır (Lénárd vd., 2018).

Endojen NT'nin dopamin ve glutamat gibi santral sinir sisteminde yaygın olarak bulunan nörotransmitterlerin regülasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir. Ayrıca NT'in ön hipofiz hormonlarının sekresyonu, termoregülasyon, motor aktivite, korku koşullanma, ödül-ceza süreçleri ile öğrenme ve bellek yapılanmasında da etkili olduğu bilinmektedir. (Boules vd., 2006; Feng, J. Wang, Dong, Y. Y. Wang, ve Li, 2015; Ferraro vd., 2008; Lénárd vd., 2018; St-Gelais, Jomphe, ve Trudeau, 2006; Yamada, E. Wada, Amano, K. Wada, ve Sekiguchi, 2010). NT'in santral sinir sisteminde özellikle dopaminerjik sistem ile yakın ilişki içinde olduğunun bulunmasından sonra şizofreni, Parkinson gibi hastalıkların oluşmasında ve tedavisinde rol alabileceği hipotezi doğmuştur. Yapılan çalışmalarda da NT'nin antipsikotik etkisi olduğu ve bellek fonksiyonları üzerinde de iyileştirici etkileri olduğu gösterilmiştir (Ferraro vd., 2008; Kinkead ve Nemeroff, 2006).

Nörotensinin etkilerine aracılık eden, daha çok araştırılmış üç tip reseptörü (NTS1, NTS2, NTS3) bulunmaktadır. NTS1, NT'ye yüksek afinite gösteren ancak histamin H1 reseptör antagonisti levokobastine duyarısız olan reseptör; NTS2, NT'ye düşük afinite gösteren buna karşın levokobastine duyarlı olan reseptör; NTS3 ise intrasellüler yerleşimli olan NT reseptörüdür. NTS1 ve NTS2 her ikisi de G proteini ile kenetli 7 transmembranal segmentli reseptörlerdir. NTS3 ise G proteini ile kenetli değildir ve membranı bir kez geçen transmembranal reseptördür. NTS3, g95/sortilin proteini ile belirgin homoloji gösterdiği için NTS3/sortilin şeklinde tanımlanmıştır (Ouyang vd., 2017; Kleczkowska ve Lipkowski, 2013; Mazella vd., 1996; Mazella vd., 1998). NTS1 santral sinir sisteminde hipokampus, sub.nigra,

ventral tegmental alan, amigdala, piriform korteks ve serebellar korteksde eksprese edilir (Kleczkowska ve Lipkowski, 2013). PD149163, NTS1'in oldukça selektif bir agonistidir (Hillhouse ve Prus, 2013; Petrie vd., 2004).

Nörotensin reseptörleri arasında, en yaygın olarak çalışılan NTS1, bilinen nörotensin etkilerinin çoğuna aracılık eder ve terapötik hedef potansiyeli taşımaktadır. Santral sinir sisteminde, oldukça fazla bölgede NT içeren nöral ağ bulunmaktadır. Bu nöral ağlardan en önemlilerinden biri de hipokampus ile singular ve frontal korteks arasındaki NT içeren liflerdir (St-Gelais vd., 2006). Hipokampus uzaysal öğrenme ve bellek yapılanmasında önemli bir rol oynamaktadır (Kosaki, Lin, Horne, Pearce, ve Gilroy, 2014; Saygın ve Öztürk, 2015).

Bu çalışmada hipokampüste bulunan nöral ağlarda yer alan nörotensinin skopolamin ile oluşturulan uzaysal öğrenme ve bellek bozukluğunda iyileştirici bir etkisi olabilir mi sorusuna cevap aramak amacıyla NST1 agonisti PD149163'ün Morris su labirenti etkisini incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hayvanlar ve Etik

Bu araştırma için Trakya Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik kurulundan 28.02.2019 tarih ve 2019.02.01 karar no ile etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmada 20-30 g ağırlığında 32 adet erkek Balb/c fare kullanıldı. Gruplardaki hayvan sayısı % 80 güç ve % 95 güven aralığı ile hesaplanarak belirlendi. Denekler, su ve yemlerine rahatça erişebilecek şekilde barındırıldılar; ortam ısısı $22\pm 1^{\circ}\text{C}$ olacak şekilde sabit tutuldu. Bu çalışmada uygulanan davranış deneyleri 'İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzu ve Hayvan Etiği Evrensel İlkeleri'ne uygun olarak gerçekleştirildi. Davranış deneyleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda yapıldı.

Deney düzeni ve gruplar

Çalışmada her grupta 8 hayvan olmak üzere toplam 32 hayvan 4 gruba ayrılmıştır.

Grup 1: (kontrol grubu) davranış deneylerinden 30 dk önce 7 gün boyunca skopolamin çözücüsü ve PD149163 çözücüsü enjekte edildi.

Grup 2: (kronik skopolamin grubu) 7 gün boyunca yüzme eğitiminden 30 dk önce skopolamin (1 mg/kg) ve PD149163 çözücüsü uygulandı.

Grup 3: (kronik skopolamin+ kronik PD149163) 7 gün boyunca eğitimlerden önce skopolamin ve PD149163 (4 mg/kg) enjeksiyonu yapıldı.

Grup 4: (kronik skopolamin+akut PD149163) 7 gün süreyle skopolamin ve çözücü enjeksiyonu yapıldıktan sonra 7. gün probe testinden önce PD149163 yapıldı.

Uygulanan ilaç dozları daha önceki yayınlara uygun olarak (skopolamin 1mg/kg ve PD149163 4mg/kg) seçildi (Harrison, Hosseini, Dawes, Weaver, ve May, 2009; Keiser, Matazel, Esser, Feifel, ve Prus, 2014; Lim vd., 2016). PD149163'ün sadece tek doz (4mg/kg) kullanılması çalışmamızda kısıtlayıcı olarak düşünülebilir. Ancak bu dozu seçmemizdeki temel neden gene anabilim dalımız bünyesinde yapılan bir tez çalışmasında PD149163 3 farklı dozda (0.25, 1, 4 mg/kg) kullanıldı ve PD149163'ün sadece 4 mg/kg dozda ipuçlu korku koşullama testinde geri çağırmaı arttırdığı görüldü. Bu nedenle bu projede de sadece bu dozdaki etkinin incelenmesi tercih edildi (Akbaş, 2019).

Nörotensin reseptör agonisti PD149163 (Sigma-PZ0175) ve skopolamin (Tocris-1414) kullanıldı. Çözücü olarak distile su kullanıldı. Vücut ağırlığı başına enjeksiyon hacimleri 0,1 ml/10 g olarak hesaplandı.

Morris su labirenti

Morris su labirenti düzeneği; çapı 1,2 metre, derinliği 43 cm olan daire şeklinde bir havuz ve su yüzeyinin 2 cm altında saklı bulunan bir platformdan oluşur. Platform, eğitim yüzdürmelerinin (*trial*) yapıldığı günlerde sabit bir noktaya yerleştirildi, bellek testinin (*probe, retention*) yapıldığı gün ise havuzdan çıkarıldı. Tankın içindeki su, platformun görülmemesi için siyah opak boya ile boyandı. Deneyin yapıldığı laboratuvar dışarıdan ışık almayacak şekilde ayarlandı ve deney süresince içerisi sabit bir ışık kaynağıyla aydınlatıldı. Deneyin yapıldığı laboratuvarın duvarlarına ipucu oluşturabilecek farklı işaretler asıldı. Bütün farelere, kendi deney günlerinden bir gün önce alıştırmaya yüzmesi yaptırıldı. (Karaman, Kizilay-Ozfidan, Karadag, ve Ulugol, 2013)

Deneyin eğitim yüzdürmelerinde (*trial*) fareler her gün, günde 5 kez farklı yönlerden olmak üzere 6 gün boyunca havuza bırakıldı ve 60 saniye içinde saklı platformu bulmaları için yüzdürüldü. Fareler platformu bulduktan sonra platform üzerinde yaklaşık 15 saniye kalmaları sağlandıktan sonra havuzdan alındılar. 60 saniye içinde platformu bulamayan farelere yardım edilerek platformun yeri öğretildi ve yaklaşık 15 saniye platform üzerinde kaldıktan sonra dışarı alındılar. Bellek testinde (*probe*) platform havuzdan çıkarıldı ve fareler daha önce suya hiç bırakılmadıkları bir yönden havuza bırakıldı ve 60 saniye boyunca yüzdüler.

Tüm yüzme eğitimleri havuzun merkezi hizasında tavana yerleştirilen bir video kamera ile bilgisayara aktarıldı ve Ethovision XT 11,5 (Noldus, Hollanda) yazılımı kullanılarak analiz

edildi. Eğitim yüzmelerinden; toplam yüzülen mesafe, platforma ulaşana kadar geçen süre, platforma ortalama uzaklık, ve tigmotaksi parametreleri hesaplandı. Probe yüzmelerinde ise hedef kadrana ulaşana kadar geçen süre, hedef kadranda geçirilen süre, platformun olması gereken alana ortalama uzaklık ve toplam yüzülen mesafe verileri hesaplandı.

İstatistiksel analiz

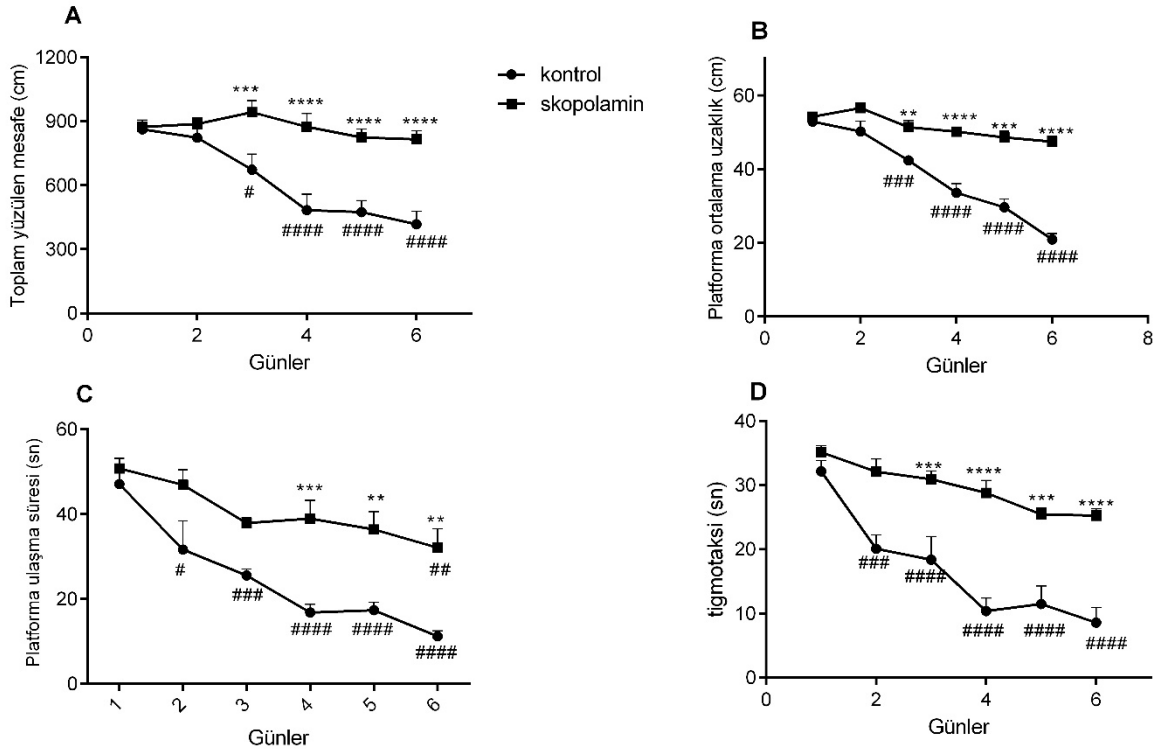
Verilerin sunulmasında tanımlayıcı istatistiksel analiz kullanıldı. Yüzme eğitimlerinden elde edilen verilerin analizinde, tekrarlayan ölçümler iki yönlü analiz varyans (ANOVA) ve *post hoc Bonferroni* testleri kullanıldı. Probe verileri ise tek yönlü varyans analizi ve *post hoc Bonferroni* testiyle analiz edildi. Morris su labirenti verileri sunulurken grafiklerdeki dikey çizgiler standart hatayı göstermektedir.

BULGULAR

Fareler, havuzdaki gizli platformun yerini öğrenebilmeleri için 6 gün boyunca her gün, günde 5 kez farklı yönlerden havuza bırakılarak yüzdürüldü. Bir günde tamamlanan 5 yüzme sonucu elde edilen verilerin ortalamaları hesaplandı. Bulunan ortalama değerler günlük bloklar olarak kullanıldı. Altı gün boyunca yapılan eğitim yüzmelerinden (*trial*) elde edilen sonuçlarla öğrenme eğrileri elde edildi. Yedinci günde platform havuzdan çıkarılarak fareler 60 saniye yüzdürüldü (*probe test, retention*). Probe günü verileri, hayvanların uzun süreli uzaysal bellek oluşumlarını değerlendirmek üzere kullanıldı.

Skopolaminin uzaysal öğrenme üzerine etkileri

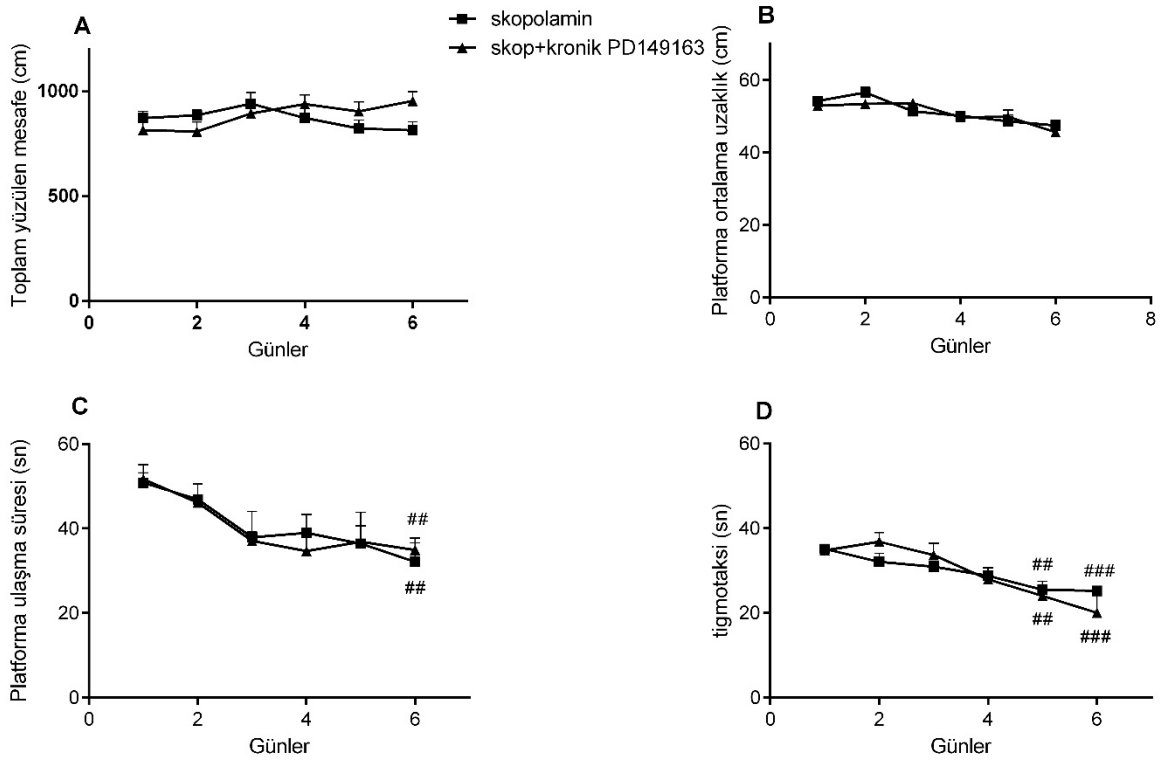
Toplam yüzülen mesafe, platforma ortalama uzaklık, platforma erişme süresi ve tigmotaksi parametrelerinin tümünde kontrol grubunda birinci gün değerine karşı istatistiksel olarak anlamlı azalma vardı ve azalma 6. günde en belirgindi ($p<0.0001$). Skopolamin alan grupta (Grup 2) ise sadece platforma erişme süresinde 1. gün değerine karşı 6. günde istatistiksel azalma vardı ($p<0.01$). Toplam yüzülen mesafe, platforma ortalama uzaklık ve tigmotaksi verilerinde günler içinde bir değişim görülmedi. Skopolamin grubuyla (Grup 2) kontrol grubu karşılaştırıldığında her 4 parametre için de istatistiksel anlamlı fark vardı. Bu durum kontrol grubunun normal olarak öğrendiği ancak skopolaminin uzaysal öğrenmeyi bozduğu yönünde yorumlanabilir (Şekil 1).



Şekil 1: Skopolaminin Uzaysal Öğrenme Üzerine Etkileri: A- Toplam Yüzülen Mesafe B-Platforma Ortalama Uzaklık, C- Platforma Erişme Süresi, D-Tigmotaksi. (#: p<0.05; ##: p<0.01; ###: p<0.001; ####: p<0.0001; birinci gün değerine karşı. **:p<0.01; ***: p<0.001; ****: p<0.0001; kontrol grubunun aynı gün değerine karşı. Her grup için n=8, iki yönlü varyans analiz ANOVA, *post hoc* Bonferroni. Grafiklerdeki dikey çizgiler standart hatayı göstermektedir).

Kronik PD149163 uygulamasının skopolaminle bozulmuş uzaysal öğrenme üzerine etkisi

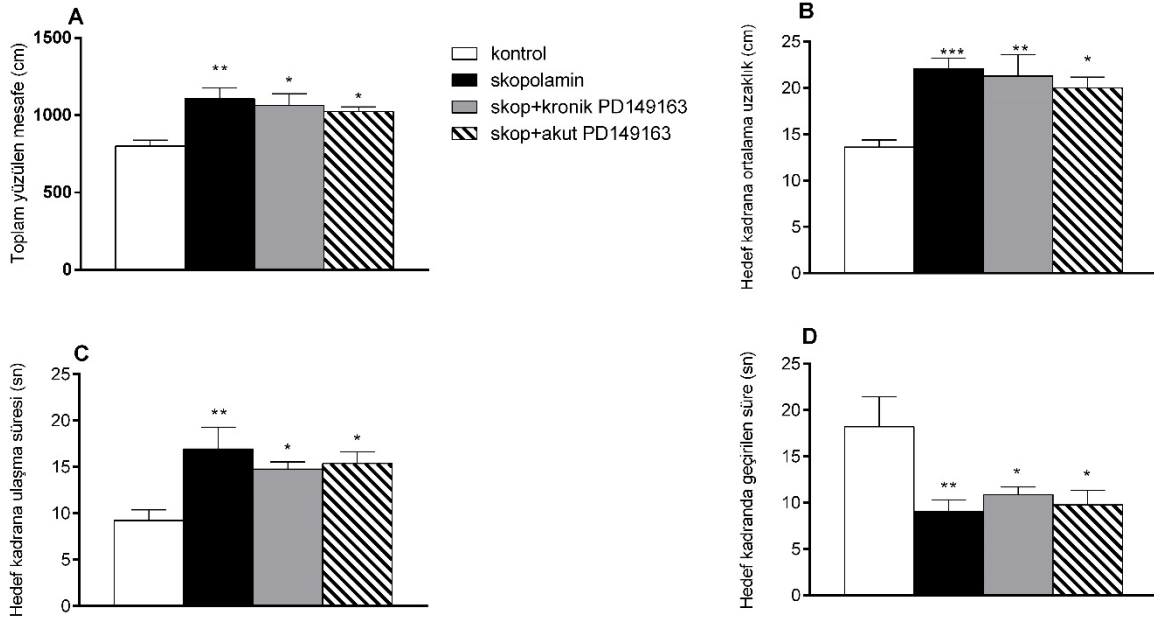
Toplam yüzülen mesafe, platforma ortalama uzaklık, platforma erişme süresi ve tigmotaksi parametrelerinin hiç birinde kronik PD149163 uygulanan grupta skopolamin grubuna göre istatistiksel anlamlı fark yoktu (Şekil 2).



Şekil 2: Skopolaminle Bozulmuş Uzaysal Öğrenme Üzerine Kronik PD149163'ün Etkileri: A- Toplam Yürütülen Mesafe B-Platforma Ortalama Uzaklık, C- Platforma Erişme Süresi, D-Tigmotaksi. (##: $p<0.01$; ###: $p<0.001$; birinci gün değerine karşı. Her grup için $n=8$, iki yönlü varyans analiz ANOVA, *post hoc* Bonferroni. Grafiklerdeki dikey çizgiler standart hatayı göstermektedir).

Akut ve kronik PD149163 uygulamasının skopolaminle bozulmuş uzun dönem bellek yapılanması üzerine etkisi

Skopolamin uygulanan grupta kontrol grubuna göre toplam yürütülen mesafe ($p<0.01$), hedef kadrana ulaşılan süre ($p<0.01$), hedef kadranda geçirilen süre ($p<0.01$) ve hedef kadrana ortalama uzaklık ($p<0.001$) parametrelerinde fark görüldü. Kronik ve akut PD149163 uygulamasının skopolaminle bozulmuş uzun dönem bellek yapılanması üzerine toplam yürütülen mesafe, hedef kadrana ulaşılan süre, hedef kadranda geçirilen süre ve hedef kadrana ortalama uzaklık parametrelerinde istatistiksel anlamlı bir etkisi olmadı (Şekil 3).



Şekil 3: Akut ve Kronik PD 149163'ün Skopolaminle Bozulmuş Uzun Dönem Bellek Üzerine Etkileri A- Toplam Yürütülen Mesafe, B-Platforma Ortalama Uzaklık, C-Hedef Kadrana Ulaşma Süresi, D-Hedef Kadranda Geçirilen Süre. (*:p<0.05; **:p<0.01; ***: p<0.001; kontrol grubuna karşı. Her grup için n=8, tek yönlü varyans analiz ANOVA, *post hoc* Bonferroni. Grafiklerdeki dikey çizgiler standart hatayı göstermektedir).

TARTIŞMA

İnsanlarda ortalama yaşam süresinin artması yaşa bağlı demans süreçlerinin ve Alzheimer hastalığının görülme sıklığını giderek arttırmaktadır. Alzheimer ve diğer demans nedenlerine yönelik tedavi arayışları sinirbilim alanında oldukça dikkat çekmektedir. Biz de bu çalışmamızda skopolaminle oluşturulmuş öğrenme ve bellek bozukluğunda nörotensin agonisti, PD149163'ün iyileştirici bir etkisi olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Bu çalışmada NT reseptör agonisti PD149163'nin uzaysal öğrenme ve bellek üzerine etkileri Morris su labirentinde incelendi. Morris su labirenti, su dolu bir havuz içinde deney hayvanının çevresel ipuçları ile gizli platformu bulmasına ve bunu havuzdan çıkış yolu olarak öğrenmesi prensibine dayanır. Morris su labirenti uzaysal öğrenme ve bellek yapılanmasını değerlendirmede yaygın olarak kullanılan; hipokampal sinaptik plastisite ve glutamat NMDA reseptör fonksiyonu ile yakından ilişkilidir (Vorhees ve Williams, 2006).

Santral sinir sisteminde NT içeren nöronlar ve projeksiyonları oldukça yaygın dağılım göstermektedir. Hipotalamus, amigdala, hipokampus, korteks, ventral tegmental alan, stria terminalis gibi birçok bölge arasında diğer nörotransmitterlerle birlikte ya da tek başına NT içeren projeksiyonlar olduğu bilinmektedir. NT bu projeksiyonlarda GABA, glutamat, asetilkolin ve P maddesi ile birlikte rol oynar (Lénárd vd., 2018). Ayrıca yapılan birçok çalışma NT'nin özellikle dopamin reseptörü 2 (D2) ile limbik ve striatal alanlarda iletişimi

olduğunu bildirmiştir (Ferraro vd., 2008; Kleczkowska ve Lipkowski, 2013). Endojen NT'nin bütün bu bağlantıları nedeniyle nöroleptik bir madde olarak tanımlandığı gibi ön hipofiz hormonlarının sekresyonu, gastrointestinal sistem motilitesi, termoregülasyon, nosisepsiyon, kas gevşemesi, motor aktivite, öğrenme ve bellek yapılanmasında da rolü olduğu bildirilmektedir (Azmi, Norman, Spicer, ve Bennett, 2006; Kinkead ve Nemeroff, 2006; Kleczkowska ve Lipkowski, 2013; Tyler-McMahon, Boules, ve Richelson, 2000).

Jansen ve ark. (Jansen, Faull, Dragunow, ve Synek, 1990) Alzheimer hastalarında hipokampüste NT bağlayan alanlarda azalma olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde Alzheimer hastalarına ait postmortem beyin dokularında yapılan bir çalışmada, temporal lobda NTS1 ve NTS2 mRNA'larının azaldığı, bu azalmanın Alzheimer hastalığının patofizyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmüştür (Gahete vd., 2010).

Bu bilgiler ışığında biz de çalışmamızda skopolaminle bozulmuş uzaysal öğrenme ve bellek modelinde, Morris su labirentinde NTS1 agonisti PD149163'ün akut ve kronik uygulanmasının iyileştirici bir etkisi olup olmadığını inceledik. Kronik uygulanan PD149163'ün Morris su labirenti testinde öğrenme fazında kullanılan toplam yürülen mesafe, platforma ortalama uzaklık, platforma erişme süresi ya da tigmotaksi parametrelerinde iyileştirici bir etkisi olmadığı görüldü. Aynı şekilde bellek yapılanmasını değerlendirdiğimiz 7. günde de toplam yürülen mesafe, platforma ortalama uzaklık, hedef kadrana ulaşma süresi, ve hedef kadranda geçirilen süre açısından ne kronik ne de akut PD149163 uygulamasının iyileştirici bir etkisi olmadı. Güncel literatürde PD149163'ün skopolaminle bozulmuş öğrenme ve bellek modelinde Morris su labirenti kullanılarak yapılmış başka bir çalışmaya rastlayamadık.

Nörotensinin beyinde yaygın olarak dağılım gösteren iki reseptörü bulunmaktadır. Öğrenme ve bellek davranışlarına ise daha çok NTS1'in aracılık ettiği birçok çalışmada gösterilmiş durumdadır (László vd., 2018; Saiyasit, Srietchwande, N. Chattipakorn, ve S. C. Chattipakorn, 2018; Tirado-Santiago, Lazaro-Munoz, Rodriguez-Gonzalez, ve Maldonado-Vlaar, 2006). NT'nin birçok etkisi NTS1 antagonist olan SR48692 ile bloke edilebilmektedir (Gully vd., 1993). NTS1 antagonisti SR48692 uygulanan sıçanlarda daha fazla işler bellek hatası olduğu gösterilmiştir (Tirado-Santiago vd., 2006).

László ve ark. (László vd., 2010) amigdalaya NT ve NTS1 antagonisti mikroenjeksiyonu yaptıkları çalışmalarında Morris su labirentin'de NT'nin uzaysal öğrenmeyi kolaylaştırdığı ve bu etkinin NTS1 antagonisti tarafından bloke edildiğini göstermişlerdir. Aynı çalışmacılar amigdalaya NT mikroenjeksiyonu yaparak pasif sakınmayı NTS1 aracılığıyla arttırdığını da göstermişlerdir (László vd., 2012). Yine László ve ark

(László vd., 2018) nörotensinin amigdaladaki etkilerinde dopaminerjik sistemin rolü olup olmadığı inceledikleri çalışmalarında D1 ve D2 reseptörlerinin blokajının nörotensinin etkilerini inhibe ettiğini göstermişlerdir. Yine sıçanların entorinal korteksine NT ve NTS1 agonisti PD149163 enjeksiyonunun Barnes labirent testinde uzaysal öğrenmeyi artırdığı gösterilmiştir (Xiao vd., 2014).

Azmi ve ark (Azmi vd., 2006) nesne tanıma testinde, skopolamin ile belleği bozulmuş sıçanlarda NT analogu PD149163 ve NT antagonisti SR142948A'nın etkilerini test etmişlerdir. Bu çalışmada intraserebroventriküler PD149163 enjeksiyonu, skopolaminle oluşan bellek bozukluğunu geri döndürmüş ve PD149163'ün bu etkisi NT antagonisti SR142948A tarafından doza bağımlı olarak inhibe edilmiştir. PD149163 beyne geçebilen bir NTS1 agonisti olmasına rağmen intraperitoneal yolla uyguladığımızda bellek bozukluğunu düzeltici etkisini çalışmamızda göremememiz hayvan türündeki farklılığa ve bellek testinin farklılığına bağlı olabilir.

SONUÇ

Nörotensinin öğrenme ve bellek yapılanması, ödül, korku ve ağrı mekanizmalarındaki rolünü açıklamaya yönelik pek çok çalışma bulunmaktadır. Ancak hala fizyolojik ve patolojik süreçlerdeki önemini gösteren çalışmalara gerek duyulmaktadır. NT reseptörleri yeni ilaç hedefleri olarak değerlendirilmelerine karşın bu alanda yapılacak çok fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

- Akbaş, S. (2019). Nörotensinin farelerde ipuçlu ve bağlamsal korku koşullanma üzerine etkisi. (Yayınlanmamış yüksek lisans tezi). Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Edirne.
- Azmi, N., Norman, C., Spicer, C. H., Bennett, G. W. (2006). Effects of a neurotensin analogue (PD149163) and antagonist (SR142948A) on the scopolamine-induced deficits in a novel object discrimination task. *Behavioural Pharmacology*, 17(4), 357-362.
- Boules, M., Fredrickson, P., Richelson, E. (2006). Bioactive analogs of neurotensin: focus on CNS effects. *Peptides*, 27(10), 2523-2533.
- Carraway, R., Leeman, S. E. (1973). The isolation of a new hypotensive peptide, neurotensin, from bovine hypothalamus. *J Biol Chem*, 248(19), 6854-6861.
- Feng, Y. P., Wang, J., Dong, Y. L., Wang, Y. Y., Li, Y. Q. (2015). The roles of neurotensin and its analogues in pain. *Curr Pharm Des*, 21(7), 840-848.
- Ferraro, L., Tomasini, M. C., Mazza, R., Fuxe, K., Fournier, J., Tanganelli, S., Antonelli, T. (2008). Neurotensin receptors as modulators of glutamatergic transmission. *Brain Res Rev*, 58(2), 365-373.

- Gahete, M. D., Rubio, A., Cordoba-Chacon, J., Gracia-Navarro, F., Kineman, R. D., Avila, J., . . . Castano, J. P. (2010). Expression of the ghrelin and neurotensin systems is altered in the temporal lobe of Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis*, 22(3), 819-828.
- Gully, D., Canton, M., Boigegrain, R., Jeanjean, F., Molimard, J. C., Poncelet, M., . . . Brouard A. (1993). Biochemical and pharmacological profile of a potent and selective nonpeptide antagonist of the neurotensin receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 90(1), 65-69.
- Harrison, F. E., Hosseini, A. H., Dawes, S. M., Weaver, S., May, J. M. (2009). Ascorbic acid attenuates scopolamine-induced spatial learning deficits in the water maze. *Behav Brain Res*, 205(2), 550-558.
- Hillhouse, T. M., Prus, A. J. (2013). Effects of the neurotensin NTS₁ receptor agonist PD149163 on visual signal detection in rats. *Eur J Pharmacol*, 721(1-3), 201-207.
- Jansen, K. L., Faull, R. L., Dragunow, M., Synek, B. L. (1990). Alzheimer's disease: changes in hippocampal N-methyl-D-aspartate, quisqualate, neurotensin, adenosine, benzodiazepine, serotonin and opioid receptors--an autoradiographic study. *Neuroscience*, 39(3), 613-627.
- Karaman, I., Kizilay-Ozfidan, G., Karadag. C. H., Ulugol, A. (2013). Lack of effect of ceftriaxone, a GLT-1 transporter activator, on spatial memory in mice. *Pharmacol Biochem Behav*, 108, 61-65.
- Keiser, A. A., Matazel, K. S., Esser, M. K., Feifel, D., Prus, A. J. (2014). Systemic administration of the neurotensin NTS(1)-receptor agonist PD149163 improves performance on a memory task in naturally deficient male brown Norway rats. *Exp Clin Psychopharmacol*, 22(6), 541-547.
- Kinkead, B., Nemeroff, C. B. (2006). Novel treatments of schizophrenia: targeting the neurotensin system. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 5(2), 205-218.
- Kleczkowska, P., Lipkowski, A. W. (2013). Neurotensin and neurotensin receptors: characteristic, structure-activity relationship and pain modulation--a review. *Eur J Pharmacol*, 716(1-3), 54-60.
- Kosaki, Y., Lin, T. C., Horne, M. R., Pearce, J. M., Gilroy, K. E. (2014). The role of the hippocampus in passive and active spatial learning. *Hippocampus*, 24(12), 1633-1652.
- László, K., Tóth, K., Kertes, E., Péczely, L., Ollmann, T., Lénárd, L. (2010). Effects of neurotensin in amygdaloid spatial learning mechanisms. *Behav Brain Res*, 210(2), 280-283.
- László, K., Tóth, K., Kertes, E., Péczely, L., Ollmann, T., Madarassy-Szücs, A., Lénárd, L. (2012). The role of neurotensin in passive avoidance learning in the rat central nucleus of amygdala. *Behavioural brain research*, 226(2), 597-600.
- László, K., Péczely, L., Kovács, A., Zagoracz, O., Ollmann, T., Kertes, E., Kállai, V., . . . Lénárd, L. (2018). The role of intraamygdaloid neurotensin and dopamine interaction in conditioned place preference. *Behavioural brain research*, 344, 85-90.
- Lénárd, L., László, K., Kertes, E., Ollmann, T., Peczely, L., Kovacs, A., . . . Karadi, Z. (2018). Substance P and neurotensin in the limbic system: Their roles in reinforcement and memory consolidation. *Neurosci Biobehav Rev*, 85, 1-20.
- Lim, D. W., Son, H. J., Um, M. Y., Kim, I. H., Han, D., Cho, S., Lee, C. H. (2016). Enhanced cognitive effects of demethoxycurcumin, a natural derivative of curcumin on scopolamine-induced memory impairment in mice. *Molecules*, 21(8), 1022.
- Mazella, J., Botto, J. M., Guillemare, E., Coppola, T., Sarret, P., Vincent, J. P. (1996). Structure, functional expression, and cerebral localization of the levocabastine-sensitive neurotensin/neuromedin N receptor from mouse brain. *J Neurosci*, Sep 15, 16(18), 5613-5620.
- Mazella, J., Zsuzger, N., Navarro, V., Chabry, J., Kaghad, M., Caput, D., . . . Vincent, J. P. (1998). The 100-kDa neurotensin receptor is gp95/sortilin, a non-G-protein-coupled receptor. *J Biol Chem*, 273(41), 26273-26276.

- Ouyang, Q., Zhou, J., Yang, W., Cui, H., Xu, M., Yi, L. (2017). *Oncogenic role of neurotensin and neurotensin receptors in various cancers. Clinical and experimental pharmacology & physiology, 44(8), 841–846.*
- Petrie, K. A., Bubser, M., Casey, C. D., Davis, M. D., Roth, B. L., Deutch, A. Y. (2004). *The neurotensin agonist PD149163 increases Fos expression in the prefrontal cortex of the rat. Neuropsychopharmacology, 29(10), 1878-1888.*
- Saiyasit, N., Srietchwande, J., Chattipakorn, N., Chattipakorn, S. C. (2018). *Potential roles of neurotensin on cognition in conditions of obese-insulin resistance. Neuropeptides, 72, 12–22.*
- Saygın M., Öztürk Ö. (2015). *Investigation of the effects of sleep disorders on the hippocampal mediated learning and memory in rats. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 6(1), 47-48.*
- St-Gelais, F., Jomphe, C., Trudeau, L. E. (2006). *The role of neurotensin in central nervous system pathophysiology: what is the evidence? J Psychiatry Neurosci, 31(4), 229-245.*
- Tirado-Santiago, G., Lazaro-Munoz, G., Rodriguez-Gonzalez, V., Maldonado-Vlaar, C. S. (2006). *Microinfusions of neurotensin antagonist SR 48692 within the nucleus accumbens core impair spatial learning in rats. Behav Neurosci, 120(5), 1093-1102.*
- Tyler-McMahon, B. M., Boules, M., Richelson, E. (2000). *Neurotensin: peptide for the next millennium. Regul Pept, 93(1-3), 125-136.*
- Vorhees, C. V., Williams, M. T. (2006). *Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. Nat Protoc, 1(2), 848-858.*
- Xiao, Z., Cilz, N. I., Kurada, L., Hu, B., Yang, C., Wada, E., . . . Lei, S. (2014). *Activation of neurotensin receptor 1 facilitates neuronal excitability and spatial learning and memory in the entorhinal cortex: beneficial actions in an Alzheimer's disease model. J Neurosci, 34(20), 7027-7042.*
- Yamada, D., Wada, E., Amano, T., Wada, K., Sekiguchi, M. (2010). *Lack of neurotensin type 1 receptor facilitates contextual fear memory depending on the memory strength. Pharmacol Biochem Behav, 96(3), 363-369.*
- Yiannopoulou, K. G., Papageorgiou, S. G. (2013). *Current and future treatments for Alzheimer's disease. Ther Adv Neurol Disord, 6(1), 19-33.*