



**T. C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**CDP-KOLİN'İN MERKEZİ KARDİYOVASKÜLER VE SOLUNUM  
DÜZENLENMESİNDEKİ ROLÜ: ETKİDE MERKEZİ PROSTAGLANDİNERJİK  
SİSTEMİN ARACILIĞI**

**Bora Burak TOPUZ**

**(YÜKSEK LİSANS TEZİ)**

**Bursa-2013**



T. C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

CDP-KOLİN'İN MERKEZİ KARDİYOVASKÜLER VE SOLUNUM  
DÜZENLENMESİNDEKİ ROLÜ: ETKİDE MERKEZİ PROSTAGLANDİNERJİK  
SİSTEMİN ARACILIĞI

Bora Burak TOPUZ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

Danışman: Prof. Dr. Murat YALÇIN

İkinci Danışman: Prof. Dr. Sikha SAHA

Bursa-2013

## İÇİNDEKİLER

TÜRKÇE ÖZET.....	II
İNGİLİZCE ÖZET.....	IV
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ ve YÖNTEM.....	20
BULGULAR.....	25
TARTIŞMA ve SONUÇ.....	42
KAYNAKLAR.....	46
TEŞEKKÜR.....	69
ÖZGEÇMİŞ.....	70

## ÖZET

Sitidin-5'-difosfatkolin (CDP-kolin), membran fosfatidilkolinin ara ürünü olan ve endojen olarak sentezlenen bir mononükleotiddir. Son yıllarda merkezi veya periferik yollarla uygulanan CDP-kolin'in kardiyovasküler sistem üzerinde pressör bir etki oluşturduğu ve bu etkilerine kolinerjik sistemin aracılık ettiği gösterilmiştir. Merkezi prostaglandinerjik sistemde normatansif sıçanlarda merkezi prostaglandinerjik reseptörleri ve kısmende merkezi kolinerjik nikotonik reseptörleri aktive ederek pressör ve bradikardik bir yanıtı neden olmaktadır. Bu çalışmada ise normatansif sıçanlarda merkezi olarak enjekte edilen ve bir kolin donörü olan CDP-kolin'in kardiyovasküler ve solunum sistemi üzerine etkilerini ve CDP-kolin tarafından indüklenen bu etkilerde merkezi prostaglandinerjik sistemin aracılığını belirlemek amaçlanmıştır.

Çalışmada erkek Sprague-Dawley cinsi sıçanlar kullandı. Serebral yan ventriküle (s.y.v.) enjekte edilen CDP-kolin (0.5, 1 and 2 µmol) zamana ve doza bağlı olarak kardiyovasküler sistem üzerinde pressör ve bradikardik etkiye neden olurken, normatansif sıçanların solunum sayısı, tidal volümü ve dakika solunum volümünde artışa neden oldu. Yine merkezi olarak enjekte edilen CDP-kolin posterior hipotalamustan yapılan mikrodializ çalışmasına göre posterior hipotalamik ekstrasellüler total prostaglandin konsantrasyonunda % 62'lik bir artış oluşturdu. Ayrıca fosfolipaz A<sub>2</sub> (FLA<sub>2</sub>) inhibitörü, mepakrin (250 µg; s.y.v.), fosfolipaz C (FLC) inhibitörü, neomisin (250 µg; s.y.v.) ve seçici olmayan siklooksijenaz (COX) inhibitörü, ibuprofen (200 µg; s.y.v.) ile yapılan ön tedavi CDP-kolin'in oluşturduğu kardiyovasküler ve solunum etkilerini tamamen engellerken, tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) sentez inhibitörü, furegrelate (250 µg; s.y.v.) ile yapılan ön tedavi ise CDP-kolin'in oluşturduğu kardiyovasküler ve solunum etkilerini azalttı.

Sonuç olarak, elde edilen bulgular merkezi olarak uygulanan CDP-kolin'in kardiyovasküler sistem üzerine bradikardik ve pressör bir yanıt, solunum sistemi üzerine ise solunum sayısı, tidal volüm ve dakika solunum volümünde arttırıcı bir etki oluşturduğunu göstermektedir. Ayrıca elde edilen bulgulara göre CDP-kolin tarafından indüklenen kardiyovasküler ve solunum sistemi üzerine olan etkilerde, merkezi prostaglandinerjik sistemin aracılığı vardır.

**Anahtar Kelimeler:** CDP-kolin, prostaglandin sentezi, fosfolipaz A<sub>2</sub> – C, COX 1 – 2, mikrodiyaliz, kan basıncı, kalp hızı, tidal volüm, dakika ventilasyon, solunum sayısı.

## SUMMARY

### **The Role of CDP-choline in The Central Regulation of Cardiovascular and Respiratory System: Involvement of The Central Prostaglandinergic System**

Cytidine-5'-diphosphocholine (CDP-choline) is an endogenously synthesized mononucleotide and intermediate product of membrane phosphatidylcholine. Recently it was demonstrated that centrally or peripherally administered CDP-choline caused pressor effect and cholinergic system mediated these effects of it. Also central prostaglandinergic system leads to pressor and bradycardic response by activating totally central prostaglandinergic receptors and partly central cholinergic nicotinic receptors in normotensive rats. The main object of the present study was to determine the effect of centrally injected CDP-choline on cardiorespiratory system and the mediation of the central prostaglandinergic system on CDP-choline, as a choline donor, -induced cardiorespiratory effects in normotensive rats.

Experiments were carried out in male Sprague Dawley rats. Intracerebroventricularly (i.c.v.) injected CDP-choline (0.5, 1 and 2  $\mu\text{mol}$ ) caused dose- and time-dependent pressor and bradycardic effect on cardiovascular system and increased respiratory rates, tidal volume and minute ventilation of normotensive rats. Also centrally injected CDP-choline accompanied by 62 % increase in extracellular total prostaglandin concentration in the posterior hypothalamus, as shown in microdialysis studies. Moreover, phospholipase A<sub>2</sub> inhibitor mepacrine (250  $\mu\text{g}$ ; i.c.v.), phospholipase C inhibitor neomycine (250  $\mu\text{g}$ ; i.c.v.) and nonselective COX inhibitor ibuprofen (200  $\mu\text{g}$ ; i.c.v.) almost completely and thromboxane A<sub>2</sub> synthesis inhibitor furegrelate (250  $\mu\text{g}$ ; i.c.v.) decreased CDP-choline-evoked cardiorespiratory effects.

In conclusion, results show that centrally administered CDP-choline evokes pressor and bradycardic response on cardiovascular system and increases respiratory rates, tidal volume and minute ventilation in normotensive rats. Moreover, according to our findings, there is an involvement of the central prostaglandinergic system in CDP-choline-induced cardiorespiratory responses.

**Key Words:** CDP-choline, prostaglandin synthesis, phospholipase A<sub>2</sub> – C, COX 1 – 2, microdialysis, blood pressure, heart rate, tidal volume, minute ventilation, respiratory frequency.

## GİRİŞ

Sitidin-5'-difoskokolin (CDP-kolin) hücre membranlarının yapısal fosfolipitlerin sentezinde yer alan biyosentez yolağında temel aracı molekül olup özellikle fosfatidilkolinin sentezinde önemli bir mononükleotittir. CDP-kolin dışardan verildiğinde, hücre membranındaki fosfodiesterazlar tarafından sitidin monofosfat ve foskokoline hızlı bir şekilde hidrolize olup ardından sitidin ve koline defosforile olur (1,2). Kolin ve sitidinin her ikisinde kan-beyin bariyerini geçer ve kendilerine ait metabolik fonksiyonlara etkin bir biçimde katılarak (3,4) CDP-kolin'in yer aldığı birçok fizyolojik ve farmakolojik etkilere aracılık ederler (3).

CDP-kolin ile ilgili yapılan klinik çalışmalarda CDP-kolin'in birçok yararlı etkilerinin olduğu görülmüştür. Serebrovasküler patolojiler (5-8), Alzheimer hastalığı (9-11), kafa travmaları (12,13), glokom (14), ambliyopi (15,16), öğrenme ve hafıza gelişiminde (17,18) CDP-kolin'in olumlu etkileri gösterilmiştir. Serebral iskemi kaynaklı kafa travması modellerinde nöral koruyucu etkisi olduğu belirtilmiştir (19). Ayrıca CDP-kolin apoptotik hücre ölümünde yer alan kaspazların aktivasyonunu azalttığı (20) ve bu sayede nöral koruyucu etki gösterdiği rapor edilmiştir. CDP-kolin'in miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarını engellediği de yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (21).

CDP-kolin merkezi ve periferel yoldan verildiğinde arteriyel kan basıncını artırır (22,23). Normatansif hayvanlara uygulanmasıyla artan arteriyel kan basıncında artış nikotini merkezli kolinerjik reseptörlerin aktivasyonu sayesinde gerçekleşir. CDP-kolin'in arteriyel kan basıncı üzerinde yaptığı bu pressör etkiye karşılık kalp üzerinde biradikardik bir etki meydana gelir (23). Posterior hipotalamus kardiyovasküler düzenlemede çok önemli bir yere sahiptir ve kardiyovasküler düzenlemede rol oynayan birçok nörotransmitter ve nöromodülatör madde içerir.

Kolin, bir nörotransmitter olan asetilkolin başta olmak üzere membran fosfolipitlerinden fosfatidilkolinin ön maddesidir ve CDP-kolin uygulaması fosfatidilkolin seviyesinde artış meydana getirir (24). Kolin donörü olan CDP-kolin'in beyin ekstrasellüler kolin seviyelerinde (25-27) ve hipotalamik kolin seviyelerinde (27) artış meydana getirdiği gösterilmiştir. Ayrıca kolinerjik nörotransmitter ve kolinerjik nörotransmisyonu arttıran asetilkolinin biyosentezinde yer aldığı (28), posterior hipotalamusta histamin seviyelerinde artış meydana getirerek hemorajik şoktaki hayvanların yaşama oranını arttırdığı, bu etkiye H<sub>1</sub> reseptörlerinin aracılık ettiği (29) ve

beyinde dopamin salınımını arttırdığı daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (30). Ayrıca CDP-kolin'in birçok endokrin etkileri mevcuttur. Arteriyel kan basıncı üzerinde meydana gelen pressör etki hem normotansif hem de hipotansif koşullarda plazmadaki vazopressin ve adrenalindeki artışa aracılık eder (22). Plazma adrenokortikotropik hormon (ACTH) miktarında da artışta neden olan CDP-kolin bu etkileri beyin kolin düzeylerini dolayısıyla kolinerjik nörotransmisyonu artırarak yapmaktadır. Bu da kolin gerilim inhibitörü olan Hemikolinium-3 (HC-3) ön tedavisi ile yapılan çalışmada CDP-kolin'in kolin donörü olarak rol oynadığı ve merkezi sinir sisteminin kolin transmisyonu ile arteriyel kan basıncının arttığı gösterilmiştir (23).

Birçok çalışmada kolinerjik agonistler tarafından kolinerjik reseptörlerin aktivasyonunda artış olduğu gösterilmiştir. Bu kolinerjik agonistlerin araşidonik asit (A.A.) sentezini aktive etmesi sonucu prostaglandinlerin sentezinde de artışa neden olduğu dolayısıyla bu kolinerjik ajanların etkilerinin düzenlenmesinde prostaglandinlerin rol oynayabileceği rapor edilmiştir (31-34). Bununla beraber CDP-kolin'in iskemide fosfolipid kaybını azalttığı ve serbest yağ asitlerinde artışa neden olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (1,2,35,36).

CDP-kolin'in solunum üzerine etkileriyle ilgili yapılan çalışmada, CDP-kolin'in solunum frekansı, dinamik akciğer uyumluluğu ve ekspiratori akciğer direnci üzerine kısmen faydalı etkisi olduğu gösterilmiştir (37). İlacın kardiyovasküler ve diğer etkileri üzerine yapılmış bu kadar çalışma varken solunum üzerine yapılan çalışmalar yok denecek kadar azdır.

Bu raporların ışığı altında çalışmada, merkezi olarak uygulanan CDP-kolin'in normotansif sıçanların kardiyovasküler ve solunum parametreleri üzerine etkileri ve bu etkilerde merkezi prostaglandinerjik sistemin aracılığının gösterilmesi amaçlanmıştır.

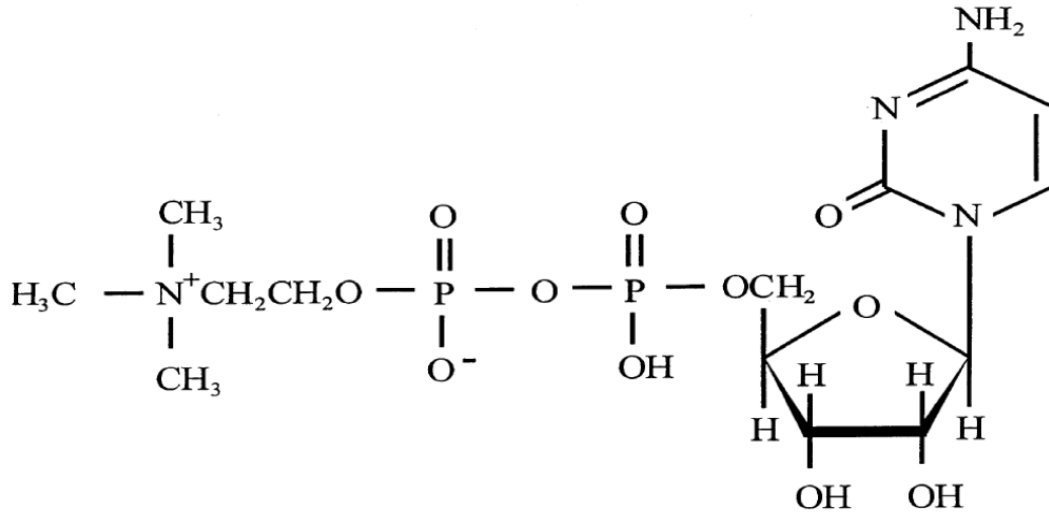


## GENEL BİLGİLER

### CDP-kolin'in Genel Özellikleri

#### CDP-kolin'in yapısı

CDP-kolin veya sitikolin riboz, sitosin, pirofosfat ve kolinden oluşan (3) bir mononükleotiddir. CDP-kolin hücre membranının yapısal fosfolipitlerinin sentezinde yer alan ve fosfatidilkolin sentezinde hız sınırlayıcı basamakların formasyonunda temel olan aracı bir moleküldür (28). Difosfat köprüsüyle bağlanmış sitidin ve kolin olmak üzere iki temel kısımdan oluşur (Şekil 1). Molekül ağırlığı 488,33 g/mol olup yüksek derecede nem çekme ve polar molekül olması nedeniyle kolayca suda çözünme özelliğine sahiptir. Görünüşte beyaz, kristalize ve süngerimsi bir yapıya sahip monosodyum tuzudur.

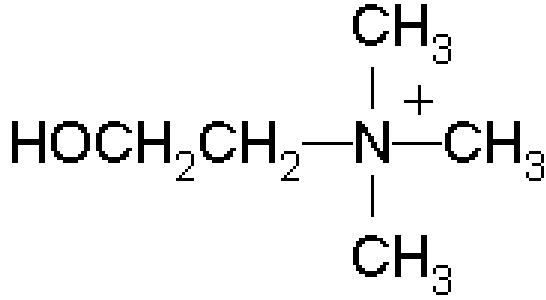


Şekil-1: CDP-kolin'in moleküler yapısı

#### CDP-kolin'in metabolizması

Kolin, CDP-kolin'in metabolizmasında ve sentezlenmesinde yer alan temel bir besin maddesi olup, çoğu beslenme yoluyla dışarıdan sağlanır. Bir çeşit B vitamini olarak nitelendirilebilen kolin, kuarterner bir bazdır (Şekil 2). Kolin balıkta, yumurtada, soya

fasulyesinde, hububatlarda, kabuklu yemişlerde, sebzelerde ve yağsız ette bulunur. Ayrıca anne sütünde de kolin vardır. Kolin dışarıdan diyet yoluyla alındığında kan beyin bariyerini kolayca geçer, beyin gelişimi ve fonksiyonu yönünden çok önemlidir (38-40). Kolin, bir nörotransmitter olan asetilkolin başta olmak üzere membran fosfolipitlerinden fosfatidilkolin, sfingomyelin ve plazmalojenlerin ön maddesidir (41).



Şekil-2: Kolin'in moleküler yapısı

Kolinin hücre dışına taşınması, CDP-kolin ve kolin metabolizması ile bağlantılı olarak düzenlenen önemli bir süreçtir. Kolin taşıyıcılarının en önemli rolü ekstrasellüler bölgeden kolinin geri alınımı olmasının yanı sıra, kolini mitokondriye yönlendirip burada betaine indirgememesini ve sentezlenmesini sağlamaktır. Yüksek ökaryotlarda kolinin membrandan geçişi üç tip taşıyıcı tarafından düzenlenir. Bunlar organik katyon taşıyıcıları, nöronlardaki asetilkolin sentezi ile alakalı olan yüksek afiniteli kolin taşıyıcıları ve kolin taşıyıcı benzeri proteinlerdir. Kolinin vücuttaki ana kaynağı fosfatidilkolindir ve buradan birkaç yolla sentezlenebilir. Bu sentez başlıca karaciğer ve böbrekte meydana gelirken beyin nöronlarında da gerçekleşir (42,43).

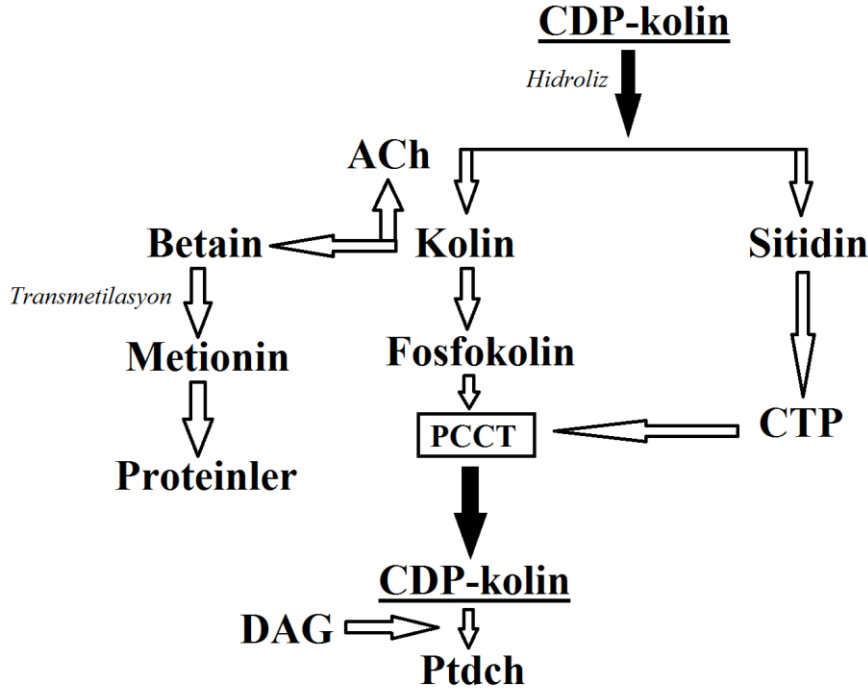
Fosfolipitler bütün uniselüler ve multiselüler membran sistemlerinin fonksiyonel ve yapısal devamında yer alır. Fosfatidilkolin ökaryot membranlarda ve seçkin prokaryotlarda en çok bulunan fosfolipittir. Fosfatidilkolinin biyosentezinde bir aracı endojen olarak sentezlenen CDP-kolin'in sentezi Kennedy Yolağı olarak isimlendirilen bir yolak üzerinden gerçekleşir (35). Bu sentez yolağı üç basamaktan oluşur. İlk olarak, kolinin kolin kinaz enzimi tarafından katalizlendiği reaksiyonda fosforile olması sonucu fosfokoline dönüşür. İkinci basamakta, fosfokolin ile sitidin-5'- trifosfat, fosfokolinsitidiltransferaz enzimi aracılığı ile geri dönüşlü bir reaksiyona girerek CDP-

kolin'i oluşturur. Son olarak CDP-kolin, 1,2-diaçilgliserol (DAG) kolinfosfotransferaz enzimi aracılığıyla diaçilgliserole aktarılması sonucu fosfatidilkolin sentezlenir (25-27,44-46) (Şekil 3). Kennedy yolağı fosfatidilkolin sentezinde tek yol olmamasına karşın sentez edilen fosfatidilkolinin büyük bir kısmından sorumlu olan yoldur (3). Bu yolağın dışında fosfatidilkolinin sentez edilmesinde az da olsa yer alan karaciğerde meydana gelen 'fosfatidiletanolamin metilasyonu' yolu ve fosfatidilserin ile fosfatidiletanolamindeki serin ve etalonamin gruplarının serbest kolin ile yer değiştirmesiyle meydana gelen 'baz değişim yolağı' vardır. CDP-kolin'den in vivo koşullarda fosfatidilkolin sentezi boyunca kolin monofosfat fosfatidilkolinin yapısına katılır ve sitidin 5'-monofosfat (CMP) salınır. CMP, RNA veya DNA sentezinde deoksiribonükleotid olarak kullanılabilir. CDP-kolin'in metaboliti olan kolin, nörotransmitter madde asetilkoline veya metyonin ve S-adenosyl-L-metyoninin sentezinde metil grubu kaynağı olarak görev yapan betaine metabolize olur (Şekil 3).

CDP-kolin dışarıdan verildiğinde, hücre duvarındaki fosfodiesteraz tarafından sitidin monofosfat ve fosfokoline hızlı bir şekilde hidrolize olur, ardından sitidin ve koline defosforile olur (1,2). Kolin ve sitidin her ikisinde kan-beyin bariyerini geçer ve nükleik asitlerin, proteinlerin ve asetikolinin formasyonu gibi kritik metabolik fonksiyonlara etkin bir biçimde katılırlar (3,4) ve hücreler tarafından alınıp CDP-kolin'in yeniden sentezlenmesinin de yer aldığı intrasellüler reaksiyonlar için kullanılırlar (3,4,22,47).

### **CDP-kolin'in etki mekanizması ve kullanım alanları**

Oral, intravenöz veya intramusküler olarak verilen CDP-kolin'in yararlı bileşiklerinin vücutta emilimi çok iyi bir şekilde gerçekleşir. Buna bağlı olarak kolinerjik ve ilgili sistemlerin fonksiyonları üzerindeki etkilerinde %90'dan fazla biyoyararlanım gösterir (48). Buna paralel olarak, yapılan farmakokinetik çalışmalar oral yoldan alınan CDP-kolin'in çok düşük bir dozunun vücut dışına atıldığı (49) ve gastrointestinal sistemde absorpsiyonun tama yakın olduğunu göstermiştir (50). CDP-kolin'in oral uygulaması insan ve sıçanda farklılık arz eder. Uygulama sonrası sıçanlarda plazma kolin ve sitidin düzeylerinin arttığı (47,50) insanlarda ise plazma kolin ve üridin seviyelerinin arttığı (2) saptanmıştır. CDP-kolin metabolitlerinin ajanın uygulanmasından 30 dakika sonra beyine ulaştığı görülmüştür (21).



**Şekil-3:** CDP-kolin'in metabolizması. ACh; asetilkolin, PCCT; fosfokolinsitidiltransferaz, CTP; sitidin trifosfokolin, DAG; diaçilgliserol, Ptdch; fosfatidilkolin.

CDP-kolin, kolin donörü olarak membran fosfolipidlerinin ve kolinerjik nörotransmitter asetilkolinin biyosentezinde yer alır (28). Fareler üzerinde yapılan çalışmada <sup>14</sup>C işaretli CDP-kolin uygulamasından sonra beyin çıkarılıp incelendiğinde radyoaktivitenin seçici olmaksızın hücre membranlarında (51), kolinerjik nöronlarda ve purkinje hücrelerinin subsellüler membranlarında yoğunlaştığı görülmüştür (52). CDP-kolin'in s.y.v uygulamasından sonra, serebrospinal sıvıda, beyin ekstrasellüler kolin seviyelerinde (25-27) ve hipotalamik kolin seviyelerinde artış meydana geldiği gösterilmiştir (10).

Kolinerjik innervasyona sahip olan hipotalamo hipofizer sistem bu özelliği nedeniyle CDP-kolin'in endokrin sistem üzerindeki etkileri araştırılmış birçok çalışma yapılmıştır. İnsanda intravenöz yolla uygulanan CDP-kolin kanda büyüme hormonu (GH) seviyesini yükseltirken prolaktin seviyesinde ise azalma meydana getirmiştir (53,54). CDP-kolin normal koşullarda sıçanların s.y.v.'üne verildiğinde ACTH hormon seviyesini arttırdığı, uyarılmış koşullarda ise tiroid uyarıcı hormon, luteinizan hormon ve GH seviyelerinde artış meydana getirdiği gösterilmiştir (55). CDP-kolin'in plazma katekolamin, serum insülin, plazma glukagon seviyelerini arttırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (22,23,57,58).

Anterior hipotalamus bölgesinden salınan vazopressinin, kolin ve CDP-kolin uygulamalarına cevap olarak plazmadaki vazopressinin doza ve zamana bağlı olarak arttığı gözlenmiştir (57). Kolin alınımlarını blokörü HC-3 ile ön tedavi yapıldığında CDP-kolin'in vazopressin seviyesi üzerinde oluşturduğu bu cevap ortadan kalkar. Buda bize vazopressin hormonunun salınımının nöral kontrolünün merkezi kolinerjik nöronların yer almasından başka CDP-kolin'in kolin donörü olarak rol aldığına ayrıca göstermektedir. CDP-kolin'in hidrolizinde oluşan diğer metaboliti sitidinin plazma vazopressin düzeyleri üzerinde bir etkisi yoktur (57).

Merkezi olarak CDP-kolin'in uygulanmasıyla, posterior hipotalamusta ekstrasellüler histamin miktarı arttığı ve yapılan çalışmada hemorajik şok oluşturulmuş sıçanlarda CDP-kolin'in hemorajik şoku geri döndürücü etkiye sahip olduğu ve bu etkiyi H<sub>1</sub> histaminerjik reseptörünün aracılığıyla ortaya koyduğu gösterilmiştir (29). Ayrıca CDP-kolin'in hemorajik şok modelinde yaşamsal öneme sahip olan superior mezenterik ve renal arterlerdeki kan akımını düzenleyerek yaşama oranını arttırdığı gösterilmiştir (59). CDP-kolin'in enflamasyon ağrı modelinde analjeziyi alfa-7 nikotinik asetilkolin reseptörlerinin ( $\alpha 7$ -nAChR) aktivasyonu aracılığı ile azalttığı gösterilmiştir (60,61). CDP-kolin'in hayvanlar üzerindeki şizofreni modelinde ve insanlarda  $\alpha 7$ -nAChR agonisti olarak şizofreni tedavisinde kullanımı üzerinde çalışmalar yapılmaktadır (62,63). CDP-kolin'in intraperitoneal (i.p.) uygulanması sonucunda meydana gelen ortalama arteriyel kan basıncı artışı; intravenöz (i.v.) olarak aynı doz uygulanan CDP-kolin'in yarattığı arteriyel kan basıncı artışından daha fazla ve daha uzun sürelidir. Bu iki uygulama arasındaki diğer bir fark, CDP-kolin'in i.p. uygulamasında arteriyel kan basıncına cevap olarak kalp hızında bradikardik bir etki görülürken, i.v. uygulamada böyle bir etki söz konusu olmamasıdır. Sonuç olarak, CDP-kolin'in değişik yollarla uygulanmasına karşı arteriyel kan basıncında ve kalp hızında farklı cevaplar meydana gelebilir (23). Bundan farklı olarak CDP-kolin'in sağlıklı insanlara günde iki kere olmak üzere beş gün boyunca verilmesi arteriyel kan basıncını ve kalp hızını değiştirmemiştir (64). Bunun nedeni, oral yolla verilen doz, çalışmalarda farmakolojik dozdan daha düşük kullanılmasından ileri gelmektedir (47,65).

Birçok araştırmacı felç, travmatik beyin tahribatı ve Alzheimer hastalığının yer aldığı nörolojik hasar ya da durumlar için CDP-kolin'in kullanımını incelemiştir. CDP-kolin'in potansiyel faydaları, merkezi ve periferik sinir sisteminde asetilkolin seviyelerinde artış meydana getirmesi ve nöral tamiri sağlamasıdır. CDP-kolin'in terapötik etkide birçok potansiyel noktalarına sahip olması bu ilacı teoride uygun tedavi aracı haline getirmektedir. Buna rağmen bazı klinik durumlarda CDP-kolin tedavisinin faydalı olmadığı görülmüştür

(66). CDP-kolin uygulamasında nadir olarak görülen olumsuz etkiler; baş ağrısı, tinnitus, insomnia, görme problemleri, anksiyete, huysuz bacak sendromu, ayak ödemi ve baş dönmesidir (67).

CDP-kolin biyolojik aktivite olarak hafıza gelişiminde rol oynadığı iddia edilmiştir (68). Yapılan klinik çalışmalar bu hipotezin doğruluğu ile ilgili ipuçları vermiştir (69,70). Hafif bilişsel bozukluğa sahip hastalarda ilacın bilişsel bozunumunu geciktirici bir ajan olarak rol oynaması mevcut bir öneridir (71). Ayrıca CDP-kolin'in uygulamasında membran hasarı kaynaklı nöral ölümlerin şekillendiği merkezi sinir sistemi hasarları gibi hastalık durumlarında fayda sağladığı düşünülmektedir (72).

CDP-kolin hücre membranlarında stabilizatör fonksiyonda görev alır ve serbest radikallerin varlığını azaltıcı etkiye sahiptir (73). Özellikle beyinde dopamin nörotransmitterlerinin salınımını stimüle edici rolü olduğuna dair bulgular vardır (30).

Serebral iskemi durumu kontrolsüz bir şekilde iyonların hücre membranından sızmasına, membran depolarizasyonuna ve glutamat/dopamin salınımına neden olur (74). Glutamat salınımı ve onun reseptörlerinin stimülasyonu fosfolipaz aktivasyonuna, fosfolipit hidrolizine ve araşidonik asit (A.A.) salınımına neden olur (67) ve sonuç olarak apoptotik veya nekrotik hücre ölümü şekillenir (75). Apoptotik hücre ölümüne kaspazların aktivasyonu aracılık eder. CDP-kolin fokal serebral iskemi sonrasında, pro-kaspazların, kaspaz-3'ün ve nükleer DNA'nın fragmentasyonunu azaltır (20). CDP-kolin ayrıca fokal serebral iskemi sonrası kalsiyum kanal blokörü nimodipin ile kombine edildiğinde infarktüsü düşürerek antiapoptotik Bcl-2 sentezlenmesini artırır (76). CDP-kolin ön tedavisi in vivo fokal serebral iskemi modelinde (77) şekillenen eksitotoksik ölümü engeller. Diğer bazı klinik çalışmalarda fosfatidilkolin sentezinde artış meydana getirdiği (24), kardiyolip ve sfingomiyelin seviyelerini koruduğu (78), glutatyon sentezini ve glutatyon reduktaz aktivitesini arttırdığı (79), fosfolipaz aktivitesini (28), ve iskemi kaynaklı oluşan hidroksil radikallerini azalttığı (4), Na/K ATPaz aktivitesini düzenlediği (80), yukarıda belirtildiği gibi prokaspazların ve kaspaz-3'ün ekspresyonunu azalttığı böylece nöral koruyucu etki sağladığı gösterilmiştir (19).

CDP-kolin'in i.v. yolla uygulanmasının ayrıca kısa dönem miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarını engellediği de rapor edilmiştir (21). CDP-kolin'in buradaki koruyucu etkisine merkezi muskarinik reseptörler ve vagal yolakların aktivasyonunun aracılık ettiği gösterilmiştir (21).

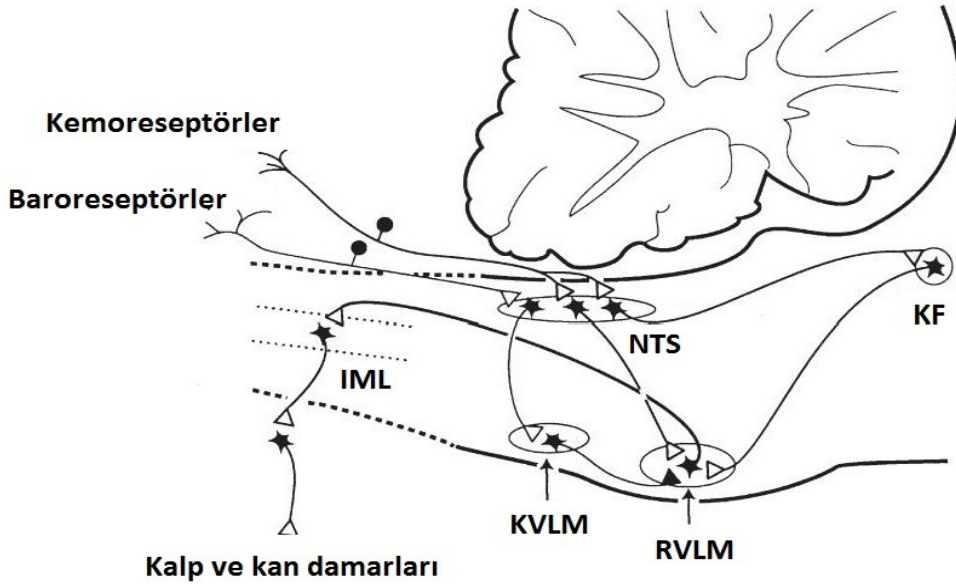
## **CDP-kolin'in Kardiyorespiratuar Etkileri**

### **CDP-kolin'in kardiovasküler etkileri**

Kardiyovasküler sistemin temel amacı yeterli kan ve plazma akışını tüm organ ve dokulara sağlamaktır. Bu görev içinde, akciğerlerde karbondioksidin uzaklaştırılması ve oksijenin alınması, renal, adrenal ve hipofiz bez hormonları gibi bölgesel ve sistemik hormonların hedef doku ve hücrelere ulaştırılması, metabolik artıkların böbreklerden atılması ve bu aktivitelerin sonucu olarak normal elektrolit ve sıvı dengesinin sağlanması yer alır. Vasküler sistem içerisinde kanın dolaşımı sırasında basıncın belli bir düzeyde sabit tutulması gerekir ki bu dokulara kanın yeterli perfüzyonunun sağlanması için gereklidir. Kan basıncı, kanın damar çeperine uygulamış olduğu basınç olup periferik arteriyel direnç ve kalp debisi düzeyleri tarafından belirlenir. Bunu sağlayan temel prensipler kalp atımı, damarların elastikiyeti, çevresel direnç ve kanın varlığıdır (81). Kan damarlarının bazal tonusunun devamı için sempatik sinir sisteminden perifere doğru bir uyarım söz konusudur.

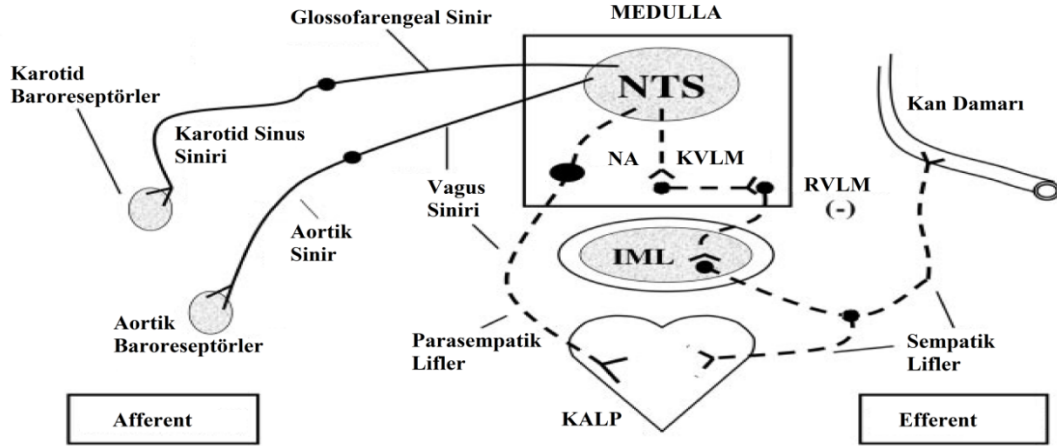
Kardiyovasküler sistemin kontrolü merkezi ve periferik olarak sağlanır ve bu iki sistem birbiriyle uyum içinde çalışırlar. Kardiyovasküler ve solunum sisteminin otonomik kontrolünde yer alan ana mekanizmalar suprameduller düzeylerde bulunurlar (82). Basınca ve kimyasal cevaba duyarlı sensör sistemleri olan baro ve kemoreseptörler kardiyovasküler düzenlemede yer alırlar. Baroreseptörler, basınçtaki değişikliğe duyarlı gerim reseptörleridir. Yüksek basınç reseptörleri arkus aorta ve sinüs karotikusda bulunur. Düşük basınç reseptörlerinin ise atriumlar ve pulmoner dolaşımında bulunduğu bilinmektedir (83). Kemoreseptörler CO<sub>2</sub>'deki değişimlere çok hassastırlar (84) ve aynı şekilde arkus aorta ve sinüs karotikusta lokalize olmuşlardır. Baro ve kemoreseptörlerden çıkan uyarılar nervus vagus ve nervus glossofaringeus aracılığı ile beyin sapında yerleşik olan nükleus traktus solitarius (NTS) bölgesine ulaşır sinaps yaparlar (84-86) (Şekil 4). NTS, nükleus intermediolateral spinal kolonuna (IML) sinir lifi göndermektedir (87) ve IML'ye preempatik nöronlardan gelen efferentler, düz kas damarları ve miyokarda kadar uzanır (Şekil 5). NTS, akut strese aracılık eden kardiyovasküler cevaplarda da önemli rol oynar ve bu yönü ile NTS, ön beyin bölgeleri ve hipotalamusu da içeren beynin yüksek merkezlerinden gelen uyarımları alır. NTS'de ilgili reseptörler aracılığı ile alınan uyarılara karşı oluşan uygun cevaplar doğrultusunda buradan çıkan uyarılar, başta hipotalamus olmak üzere beynin çeşitli bölgelerine iletilerek kardiyovasküler ve solunum sisteminin

düzenlenmesi sağlanır (82,85,88,89). Bu beyin bölgelerinde kardiyovasküler ve solunumun düzenlenmesinde görev alan nöromodülatör ve nörotransmitter maddeler bulunmaktadır. Merkezi sinir sisteminin uyarıcı sinapslarının çoğunda nörotransmitter olarak glutamatın salınımı gerçekleşir. NTS'a ulaşan baro ve kemoreseptör afferentlerinden nörotransmitter olarak glutamatın salınımı ile sinaptik iletim sağlanır (83). Kardiyovasküler ve solunum sisteminin veya bu iki sistemi birbirinden ayıramayacağımız için kardiyorespiratuar sistemin merkezi kontrolünün düzenlenmesinde beyin sapında bazı yollar şekil 4-5 te gösterilmiştir. Şekilde bir promotör nükleus olan Rostral Ventrolateral Medulla (RVLM), IML'de preganglionik sempatik nöronlara uyarıcı etki gönderen başlıca bölgedir. Bir depressör promotör nükleus olan Kaudal Ventrolateral Medulla (KVLM) kan basıncının düzenlenmesinde RVLM'ye tonik inhibitör ve uyarıcı ileti sağlar (90,91).



**Şekil-4:** Kardiyovasküler sistemin merkezi düzenlenmesinde yer alan bölgelerin baroreseptör ve kemoreseptörlerden aldığı uyarımların beyin sapındaki yol haritası. IML, spinal kordun intermediolateral hücre kolonu; KF, pontaki Kölliker-Fuse nükleusu; NTS, nükleus traktus solitarius; RVLM, rostral ventrolateral medulla; KVLM, kaudal ventrolateral medulla.





**Şekil-5:** Afferent ve efferent baroreseptör yolları. NTS, nükleus traktus solitarius; KVLM, Kaudal ventrolateral medulla; RVLM, rostral ventrolateral medulla; IML, intermediolateral gri kolon; NA, nükleus ambiguus. Kan basıncında düşüş ile baroreseptörlerin ateşleme oranında da azalma meydana gelir. Bu afferent sinyalin azalması NTS'den KVLM'ya ve KVLM'dan RVLM'ya nöral uyarımı ortadald kaldırır. KVLM'daki nöronlar inhibitör neurotransmitter  $\gamma$ -aminobutyric asidi (GABA) salgılar. Dolayısıyla KVLM sinyalindeki azalma RVLM'nin inhibisyonunun ortadan kalkmasına sempatik ateşlemenin IML gri kolon aracılığıyla artmasına neden olur. Bu da damarlarda sempatik tonusun ve kalp hızının artmasını sağlar. Ayrıca vagus aracılıklı parasempatik çıkışta bir azalma da kalp hızının artması yönünde etki yaratır.

Sonrasında, NTS'deki nöronlar RVLM'deki nöronları inhibe edecek olan KVLM'deki inhibitör nöronları aktive ederler. Kısaca NTS bu depressör ve pressör bölgeler arasında kan basıncının duruma göre düzenlenebilmesi için ana şalter görevi üstlenmektedir. Diğer promotor nükleus olan ve sempatik sinir aktivitesini önemli bir şekilde etkilediği ortaya konan Paraventrikular Nükleus (PVN) anatomik olarak magnosellüler ve parvosellüler nöronlar olarak iki alt üniteye ayrılır (92). Magnosellüler nöronlar arka hipofize kadar uzanır ve vazopressinin ve oksitosinin kan dolaşımına verilmesinden sorumludur. Parvosellüler nöronlar ise merkezi sinir sistemi içinde kardiyovasküler düzenleme için önemli otonomik alanlarında içermek üzere çeşitli beyin bölgelerine sinir lifleri gönderirler. Bu sistem içinde parvosellüler nöronların uzandığı bölgelerden biri sempatik preganglionik motor nöronların bulunduğu IML'yi doğrudan, RVLM'yı da dolaylı olarak innerve etmektedir (93,94). Ayrıca PVN'un, RVLM'yı ve IML'u hem doğrudan hemde dolaylı yoldan kollateraller aracılığı ile innerve ettiği belirtilmiştir (94). Bununla beraber arteriyel basıncın kontrolünün, değindiğimiz merkezi ve periferik nöral mekanizmalar dışında lokal vasküler faktörler, hormonların kısa ve uzun süreli etkileri ve böbrekler aracılığı ile sağlandığı bilinmektedir (81).

Kolinerjik sistemin kardiyovasküler düzenlemedeki rolü büyüktür (95-97). Endojen CDP-kolin miktarını arttırmak amaçlı kolin, sitidin ve oratik asit ön tedavileri veya CDP-kolin'in dışarıdan doğrudan verilmesiyle fosfatidilkolin sentezi artmaktadır (98-100). Asetilkolinin öncü maddesi olan kolinin kan dolaşımında artmasına sonucu asetilkolinin sentezi (101) ile, salınımı (102) artar ve buna bağlı olarak ta kolinerjik nöral geçiş artar (95,102). Beyinde kolinerjik aktivitenin artışıda kan basıncını artırır (95-97).

CDP-kolin'in egzojen olarak uygulanması normatansif durumda arteriyel kan basıncını artırır (22,23) ve hemorajik şok durumunda hipotansiyonu düzenler (59). Normatansif koşullarda, arteriyel kan basıncındaki artışın presinaptik kolinerjik mekanizmaların aktivasyonu aracılığı ile merkezi muskarinik ve nikotinik kolinerjik reseptörlerin aktivasyonu sayesinde gerçekleştiği görülmektedir. Hipotansif koşulda, sadece nikotinik kolinerjik reseptörlerin aktivasyonu pressör etkide yer alırlar. Hem normatansif hem de hipotansif koşullarda plazmada vasopressin ve adrenalin düzeylerindeki yükselme CDP-kolin'in pressör etkisine aracılık eder (22). Normatansif hayvanlarda, kolin ve CDP-kolin aynı dozda s.y.v.'e verildiğinde her ikisi içinde benzer pressör etki görülürken, sitidin aynı pressör etkiyi yaratmaz. Hipotansif durumda ise CDP-kolin ve kolinin s.y.v. uygulamaları hipotansiyonu düzeltirken sitidin az fakat saline göre anlamlı bir etki yaratarak arteriyel kan basıncını artırır. Pressör etkiye yanıt olarak kolin ve CDP-kolin uygulamalarında, kalp hızında bradikardik etki şekillenir. CDP-kolin'in başlattığı bradikardik etki pressör etkisine göre daha uzun sürer. Sitidin'in s.y.v.'e uygulanması sonucunda kalp hızında artış meydana gelir; bu da bize yüksek dozda CDP-kolin uygulamasında ilk etapta görülen kalp hızındaki artışı açıklamaktadır.

Merkezi CDP-kolin uygulamasında CDP-kolin ilk önce hidrolize olur sonra beyin dokusuna difüze olur ve arteriyel kan basıncını arttırması kısmi olarak merkezi kolin konsantrasyonundaki artışla ilgilidir. HC-3 ön tedavisi CDP-kolinin pressör etkisini ortadan kaldırmıştır; bu da CDP-kolin'in arteriyel kan basıncı üzerindeki pressör etkisinin merkezi sinir sisteminde kolin transmisyonu ile alakalı olduğunu göstermiştir. Hipotalamik ekstrasellüler kolin seviyeleri CDP-kolin'in arteriyel kan basıncı etkileri ile paralellik göstererek hipotansif aşamada aynı doz CDP-kolin uygulamasından sonra hipotalamik ekstrasellüler kolin seviyesi normal aşamaya göre daha fazla ve daha uzun sürelidir. Hipotansiyon, asetilkolin sentezlemek için gerekli kolini ve kolinerjik nöron ateşleme oranını artırır. Kalp hızı temelde merkezi muskarinik reseptörlerin aktivasyonu ile kontrol edilir (23).

## **CDP-kolin'in solunum etkileri**

Solunum sisteminin görevi canlı organizmanın dış ortam ile arasındaki gaz alışverişini sağlamak olup, karbon taşıyan moleküllerin oksidasyonu ile enerjinin temel kaynağının sağlanmasıdır. Bu gaz alışverişinin sağlanmasında akciğerler ve akciğerlere hava götüren yollar yer alır. Alınan havadaki oksijen akciğerdeki alveoller ile kılcal damarlardan kana geçerek kanı oksijenlendirir. Bu şekilde oksijen, dolaşımında ilgili doku ve organlara ulaşır. Solunum, doğumdan ölüme kadar devam eden yaşamsal bir davranıştır, organların durumuna göre aralıklı olarak devam eder ve merkezi sinir sistemi tarafından kontrol edilir (81). Solunum sırasında merkezi solunum reseptörlerinden gelen uyarımlar her soluk arasında tamamen durdurularak solunumun devamlılığı sağlanır.

Asetilkolin, solunumun nöral kontrolünde önemli rol oynamaktadır (103-116). Beynin nöral kontrolünde, CO<sub>2</sub> veya pH değişimlerini algılamasında ve ventilasyonun düzenlenmesinde yer alır (117-123). Uyku apnesi gibi solunum kontrolüyle ilgili nörolojik hastalıklarda kolinerjik sistemdeki bozulmanın yer aldığı gösterilmiştir (115, 124-128). Anestezi altındaki hayvanlara ACh'in lateral veya üçüncü ventrikül yoluyla verilmesiyle genelde solunumda geçici depresyon fakat bazı durumlarda ise solunumda hızlanma görülmüştür (103).

Kardiyovasküler sistemde olduğu gibi, ventrolateral medullada bir nükleuslar kolonu mevcuttur ve bunlar normal solunum aktivitesi için gereklidir. Basitçe, değişik motor çıkışlarında fazik solunum aktivitesi inspirasyon ve ekspirasyon verme fazında ateşlenen nöronların popülasyonu ile gerçekleşir. İspirasyon ve ekspirasyon fazına göre bu aktif nöronlar inhibitör veya uyarıcı olabilirler, bu onların nörotransmitterine ve aktif oldukları inspirasyon veya ekspirasyonun fazına bağlıdır. Anahtar nöron popülasyonları Bo<sup>+</sup> tzingler ve pre-Bo<sup>+</sup> tzingler'dir (129-131). Ventrolateral medulla solunum sistemi için önemli olan tek beyin sapı bölgesi olmayabilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, fasiyel nükleusun kaudal kutuplarının arasındaki orta hattın kimyasal uyarımının güçlü bir şekilde solunumu inhibe ettiği ve bunun kan basıncında çok küçük bir etkisi olduğu gösterilmiştir (88,89).

Solunum sisteminin düzenlenmesinde de yer alan RVLM (131,132) ve KVLM'deki (133) barosensör nöronları merkezi olarak kontrol edilir. RVLM'nin dışındaki medullar nükleuslar da solunum kontrolünde rol alırlar. Özellikle, orta hattaki serotonin nöronları (135,136) ve noradrenerjik nöronlar (137) kemoreseptör aktivasyonundaki değişimlere

verilen cevapta ve kardiyovasküler ve solunum düzenleyici bölgelere uyarımın geçişinde önemli rol oynayabilmektedirler.

CDP-kolin'in solunum düzenlenmesinde kolin fosfotransferaz yolağı üzerinden lesitinin akciğer surfaktanı sentezinde kilit molekül olarak rol aldığı bilinmektedir. CDP-kolin'in i.p. yolla uygulanması yeni doğmuş prematüre tavşan yavrularında solunum frekansının, dinamik akciğer uyumluluğunun ve ekspiratori akciğer direncinin üzerine kısmen faydalı etkisi vardır (37). Bununla birlikte CDP-kolin'in merkezi uygulamasının solunum düzenlenmesinde nasıl bir etkisi olduğu bilinmemektedir.

## **Prostaglandinler**

Prostaglandinler karbon zincirinin ortasında bir siklopentan halkası bulunan eikozanoidlerdir. Prostaglandinler ve  $TXA_2$  prostanoid olarak isimlendirilirler. Fosfolipaz'lar tarafından bir 20 karbonlu doymamış yağ asidi olan A.A.'in plazma membranından salınımı COX olarak isimlendirilen enzimlerin aracılığıyla meydana gelir (Şekil 6). Prostaglandinler, A.A.'ten türetilen intersellüler ve intrasellüler habercilerin bir ailesidir. Bu araçlar, düz kas tonusu ve vasküler permeabilite üzerinde geniş bir etkiye sahiptirler. In vivo olarak 4 adet biyoaktif prostaglandin sentez edilir. Bunlar, prostaglandin ( $PGD_2$ ),  $PGE_2$ ,  $PGF_{2\alpha}$  ve Prostatiklin ( $PGI_2$ )'dir. Prostaglandinler tüm vücutta bulunduğu gibi merkezi sinir sisteminde de bulunurlar (138).

Her hücre tipinde en azından bir veya iki tanesi dominant olarak bulunur. Otokrin ve parakrin lipid araçları olarak görev yaparlar ve aynı zamanda vücutta lokal homeostazisin sağlanmasında görevlidirler. Enflamasyona cevap olarak prostaglandinlerin profil ve seviyeleri büyük oranda değişiklik gösterir. Prostaglandinlerin sentezi enflamasyon olmayan dokuda çok düşük seviyedeysen akut bir enflamasyonda aniden artar ve bu, lökositlerin ortama gelmesinden ve immün hücrelerin infiltrasyonundan önce gerçekleşir. Farklı durumlar için PG'ler farklı yanıtlar meydana getirirler. Örnek olarak  $PGD_2$  ve  $TXA_2$  düz kas kontraksiyonuna neden olurken,  $PGI_2$  gevşemeye neden olur (139-142).

$PGE_2$ , prostaglandinler içerisinde en çok üretilendir. Fizyolojik koşullar altında  $PGE_2$  immün cevapların düzenlemesi, kan basıncı, gastrointestinal ve döllenme gibi birçok biyolojik fonksiyonda önemli bir araçtır. Düzensiz  $PGE_2$  sentezi veya yıkımı geniş ölçüde patolojik durumlarla alakalıdır (37). Enflamasyon durumunda  $PGE_2$  enflamasyonun klasik işaretleri olan kızarma, şişme ve acı süreçlerinin hepsinde yer alır (82). Kızarıklık ve ödem artan kan akışının  $PGE_2$  aracılıklı olarak arteriyel dilatasyonda ve

mikrovasküler permeabilitede artış sonucu enflame dokuya ilerlemesiyle gerçekleşir (82). Acı ise PGE<sub>2</sub>'nin spinal kord ve beyindeki merkezi bölgeleri ve periferal sensör nöronları üzerinde aktivitesi ile gerçekleşir (37). PGE<sub>2</sub> lokal olarak bir veya daha fazla akraba olan EP1-EP4 (143) reseptörlere bağlanarak çalışır (Şekil 7). PGE<sub>2</sub> bakteriyellipopolisakkarit (LPS) ile yapılan nöroenflamasyonda toksik etkiye neden olur ve bu lezyonlara veya acı transmisyonunda artışa sebebiyet verir. Fakat PGE<sub>2</sub>'nin anti-inflamatuar özelliği de mevcuttur. PGE<sub>2</sub>, bradikinin ile yapılan nöral korumayı, LPS'in blokajını ve ATP'nin yaptığı sitokin sentezini sağlar (144,145). PGE<sub>2</sub> anti-inflamatuar ve nöral koruyucu etkisini mikrogial EP2 ve EP4 reseptörlerinin aracılığıyla gerçekleştirir (146).

PGI<sub>2</sub> en önemli prostanooidlerden biri olup kardiyovasküler homeostazisin sağlanmasında rol alır. Vasküler hücreler, vasküler düz kas hücreleri (VSMC) ve endotelial progenitor hücreler (EPC) PGI<sub>2</sub>'nin ana kaynaklarıdır (20). PGI<sub>2</sub> güçlü bir vazodilatör olmakla birlikte trombosit agregasyon, lökosit adhezyon ve VSMC proliferasyon inhibitörüdür (145). PGI<sub>2</sub> ayrıca anti-mitogeniktir ve VSMC'de DNA sentezini inhibe eder (147). PGI<sub>2</sub>'in bu etkileri spesifik IP reseptörleri tarafından düzenlenir (Şekil 7). Bu reseptörler böbreklerde, karaciğerde, akciğerde, trombositlerde, kalpte ve aortada bulunur (148).

PGF<sub>2α</sub> reseptörü olan FP aracılığıyla aktivasyon gösterir. FP intrasellüler serbest kalsiyum konsantrasyonunu arttırmak için Gq ile birleşir. PGF<sub>2α</sub> temelde COX 1 tarafından dişi üreme sisteminden sağlanır ve ovulasyon, luteoliz, uterin düz kas kontraksiyonunda ve doğumun başlamasında önemli bir rol üstlenir (85,94). Son çalışmalar PGF<sub>2α</sub>'nin, renal fonksiyonda (149), arterlerin kontraksiyonunda (147), miyokardiyal yetmezlikte (85,94), beyin hasarlarında (150) ve ağrıda (151) önemli rol oynadığını göstermiştir (93).

PGD<sub>2</sub> temel bir eikozanoidtir ve hem merkezi sinir sisteminde hem de periferal dokularda sentezlenir. PGD<sub>2</sub> homeostaziste ve enflamasyonda fonksiyonel olarak (81) ve beyinde, merkezi sinir sistemi aktivitelerinin ve uykunun düzenlenmesinde yer alır (152,153). Periferal dokularda PGD<sub>2</sub> çoğunlukla mast hücreleri tarafından bunun yanında az da olsa lökositler tarafından da sentezlenirler (154,155,156).

TXA<sub>2</sub> yarı ömrü 20 saniye olan biyolojik olarak aktive edilmiş A.A. metabolitlerinden biridir. Tromboksan sentez (TXA) ile prostaglandin G/H sentez (PGH<sub>2</sub>) enzimleri tarafından sentez edilir ve enzimatik olmayan reaksiyonla biyolojik olarak inaktif olan TXB<sub>2</sub>'ye indirgenir. TXA<sub>2</sub> baskın olarak trombosit COX 1'den türevlenir fakat aynı zamanda makrofaj COX 2 diğer hücre tiplerinden de sentezlenebilir (157,158). TXA<sub>2</sub>

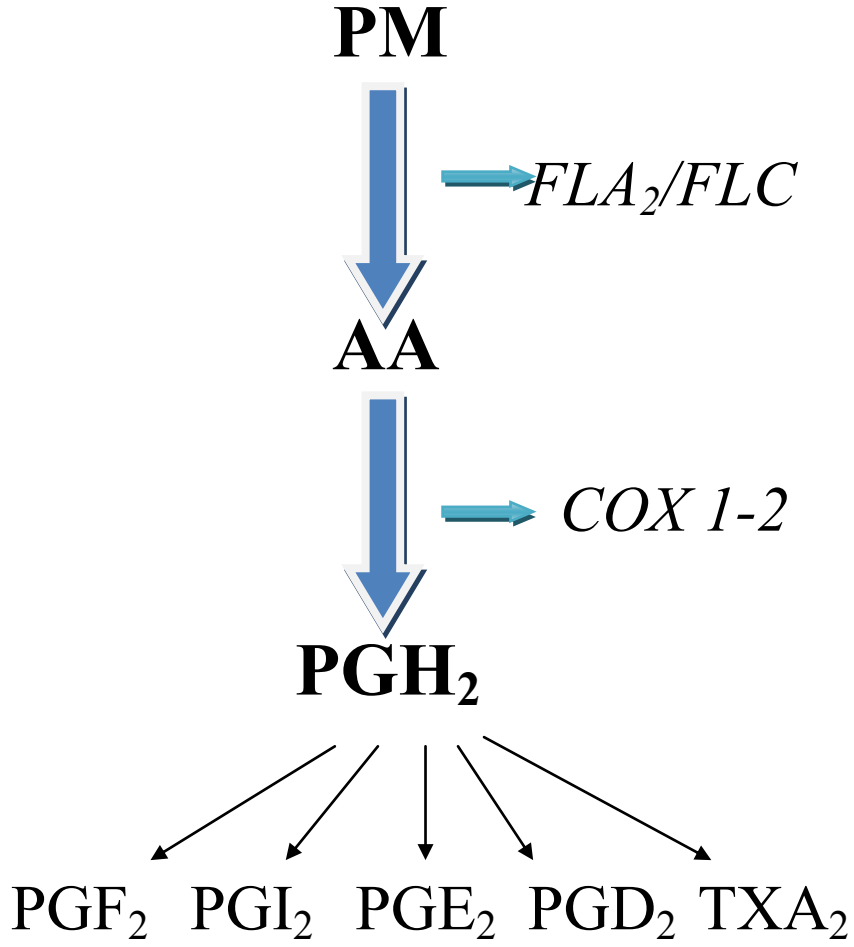
aktivitesi prensipte Gq, G<sub>12/13</sub> ve çoklu küçük G proteinleriyle birleşen TX reseptör aracılıklı olarak çalışır (159). TXA<sub>2</sub>'in kardiyovasküler düzenlemede önemli beyin bölgelerindeki lokalizasyonu (160) ve TXA<sub>2</sub> reseptörünün beyin sapındaki ekspresyonu (161) gösterilmiştir. TXA<sub>2</sub> birçok doku ve hücrede çeşitli etkiler ortaya koyar (162). Bu etkiler kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde TXA<sub>2</sub>'nin tipik etkisi olan düz kasların kasılması ve trombositlerin agregasyonunda önemli rol oynarlar (163,164). Diğer çalışmalarda TXA<sub>2</sub>'nin kardiyovasküler (165), nöroendokrin (146,165,166) ve davranışsal aktiviteler (167) gibi merkezi düzenlemede birçok fonksiyonda nöromodülatör veya nöromediatör olarak görev yaptığı rapor edilmiştir.

Prostanoidlerin sentezi şekil 6'da görüldüğü gibi COX aktivitelerine dayanır. Bifonksiyonel enzimler COX ve peroksidaz aktivitesini içerir. COX 1 ve COX 2 denen iki izoform mevcuttur (153). COX 1 temel olarak bütün hücrelerde bulunur ve prostanoidlerin dominant kaynağıdır. COX 1 gastrik epitelyum hücreler koruma ve homeostazis gibi iç düzenleme görevi yapar (168). COX 2 ise enflamasyon, hormon ve büyüme faktörlerinde etki gösterir. Bununla beraber kanser gibi proliferasyon hastalıklarında ve enflamasyonda prostanoid formasyonu için en önemli kaynaktır (168). Ayrıca her iki enzim oto düzenlemede, homeostatik prostanoidlerin oluşmasında ve prostanoidlerin enflamasyonda sentezlenmesinde görev alırlar.

PGH<sub>2</sub>, her iki COX izoformundan oluşabilir ayrıca PGH<sub>2</sub> spesifik izomeraz ve PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub> ve TXA<sub>2</sub>'yi üreten sentez enzimlerinin serileri için ortak bir substrattır. COX 1 tercihen TXA, prostaglandin F sentez ve sitosolik prostaglandin E sentez (PGES) izomerleri ile birleşir. COX 2 ise prostaglandin I sentez ve mikrozomal PGES izomerlerini tercih eder (169).

Prostaglandinlerin sentez profili enflamasyonun gerçekleştiği bölgelerdeki hücrelerde, bu enzimlerin sentezlenmelerindeki farklar ile belirlenir. Örneğin mast hücreleri baskın olarak PGD<sub>2</sub> sentezlerken makrofajlar PGE<sub>2</sub> ve TXA<sub>2</sub> sentez ederler (170). Makrofajlar dinlenme halindeyken PGE<sub>2</sub> fazlalığında TXA<sub>2</sub> sentezlerken, bu oranın değişimi lipopolisakkarit aktivasyonunu artırır ve PGE<sub>2</sub>'nin sentezi artar (170).

Fosfatidilkolin membranın temel yapısı olmanın yanısıra fosfatidler, DAG, A.A. gibi biyoaktif lipidlerin kaynağıdır (171). Fosfatidilkolin, FLC(147), fosfolipaz D (FLD) (148) veya FLA<sub>2</sub> (172) tarafından hidrolize edilebilir (173,174). FLA<sub>2</sub> izomerleri memeli hücrelerinde birçok formda bulunur (28,80). Kalsiyumdan bağımsız sitosolik



**Şekil-6:** PM (Plazma membran); FLC (Fosfolipaz C); FLA<sub>2</sub> (Fosfolipaz A<sub>2</sub>); A.A. (Araşidonik asit); PG (Prostaglandin); COX (Siklooksijenaz); TXA<sub>2</sub> (Tromboksan A<sub>2</sub>). Prostaglandinler A.A.'den sentezlenirler ve bu COX 1-2 aracılığıyla gerçekleşir. PGH<sub>2</sub> spesifik terminal sentez enzimleri aracılığıyla PGD<sub>2</sub> PGE<sub>2</sub> PGF<sub>2</sub> PGI<sub>2</sub> ve TXA<sub>2</sub>'yi meydana getirir.

FLA<sub>2</sub>, salgılayıcı FLA<sub>2</sub> izoformları düşük molekül ağırlığına sahiptirler ve aktiviteleri için milimolar düzeyde Ca<sup>2+</sup> konsantrasyonu gerekir. FLA<sub>2</sub> membranda ve mitokondrial fraksiyonda aktivite ile geçici serebral iskemiye ve nöral hasara sebep olur (28,46,66). FLA<sub>2</sub> aktivitesinin büyük kısmının optimum aktivite göstermesi için mM Ca<sub>2</sub><sup>+</sup> aktivitesi gerekir (46,66).

CDP-kolin uygulaması önemli derecede FLA<sub>2</sub> aktivitesini membran ve mitokondrial fraksiyonu düşürür. In vitro olarak CDP-kolin ve bileşenleri sitidin ve kolinin FLA<sub>2</sub> üzerinde etkileri yoktur ve dolayısıyla CDP-kolin FLA<sub>2</sub> inhibitörü değildir (28). Çünkü

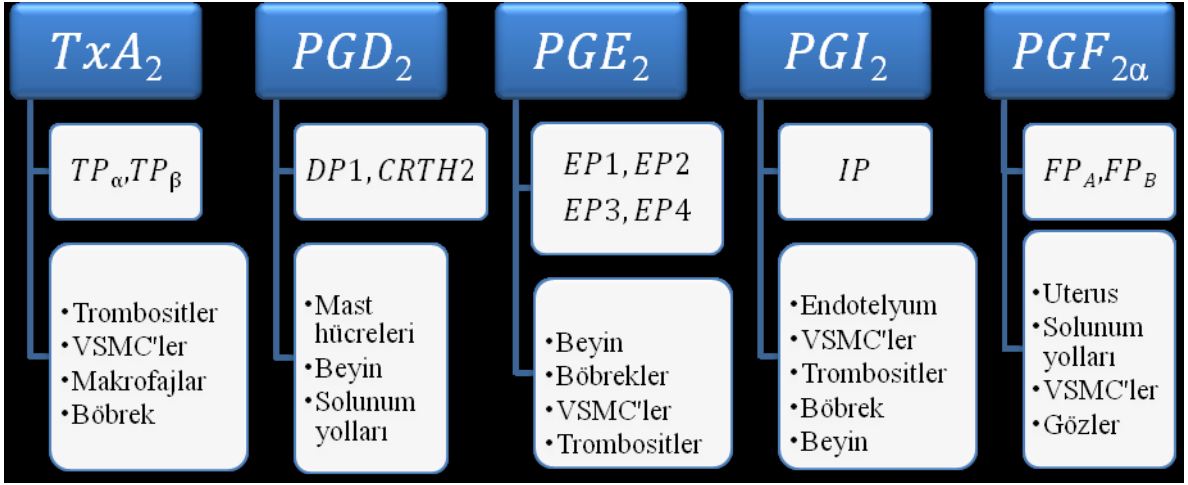
CDP-kolin FLA<sub>2</sub>'yi direk olarak inhibe etmez, dolaylı olarak sFLA<sub>2</sub> aktivasyonunu engeller. Bu bulgular daha önce yapılan çalışmalarla uygunluk göstermektedir ve bu çalışmalarda CDP-kolin'in fokal ve global geçici serebral iskemide fosfolipid kaybını azalttığı ve A.A. dahil serbest yağ asitlerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (1,2,35,66).

Arı venomundan elde edilen FLA<sub>2</sub> aktivatörü melitin ile yapılan çalışmalarda, melitin meydana getirdiği pressör etkilerde TXA<sub>2</sub> ve nikotinik kolinerjik reseptörlerin kısmi olarak yer aldığı gösterilmiştir (160). Yine melitinle yapılan çalışmalarda, TXA<sub>2</sub>, FLA<sub>2</sub> ve COX inhibitörlerinin melitinden önce ön tedavi ile uygulanmalarında, melitin pressör etkisi TXA<sub>2</sub> için kısmen ortadan kalkarken, diğerlerinde etki tamamen bloke olmuştur ki bu da bize A.A. üzerinden TXA<sub>2</sub> ve diğer prostaglandinlerin sentezinin arttığını göstermektedir. Buna paralel başka bir çalışmada da, A.A.'in merkezi etkisinde yine COX' un tamamen, TXA<sub>2</sub>'ninde kısmen yer aldığı gösterilmiştir (29,175).

Birçok çalışmada kolinerjik aktivasyonun asetilkolin, karbakol veya nikotin gibi kolinerjik agonistler tarafından kolinerjik reseptörlerin aktivasyonunda artış gösterilmiş ve bu kolinerjik agonistlerin A.A. sentezini aktive etmesi sonucu prostaglandinlerin sentezinde de artışa neden olduğu dolayısıyla bu kolinerjik ajanların etkilerinin düzenlenmesinde prostaglandinlerin rol oynayabileceği rapor edilmiştir (31-34). Asetilkolinin egzojen olarak uygulandığı bir çalışmada domuz yavrularının parietal korteksinde prostanoid sentezinin büyük miktarda arttığı gösterilmiştir (31). Vasküler endotelial hücrelerin asetilkolin ile stimülasyonu fosfolipazların aktivitesine ve membran fosfolipitlerinden salınan A.A.'in stimülasyonuna neden olur (85,151). Beyinde (33), astrositom hücrelerinde (175) veya HEK 292 hücrelerinde (34) kolinerjik agonistler tarafından muskarinik asetilkolin reseptörlerinin aktivasyonu A.A.'in katalizlediği FLA<sub>2</sub>'de artışa ve COX'un aktivitesinin stimülasyonu ile PGE<sub>2</sub> sentezinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Son çalışmalarda sıçan mikroglia kültüründe nikotinin,  $\alpha$ 7-nAChR'in aktivasyonu ile COX 2 ve PGE<sub>2</sub> sentezinin arttığı gösterilmiştir (32).

Yapılan çalışmada merkezi olarak verilen melitin, FLA<sub>2</sub> aktivatörünün (160,176-180), A.A.'in (178,181,182) ve TXA<sub>2</sub>'nin (183-186) hem normal hemde hipotansif koşullarda pressör kardiyovasküler etki oluşturduğu gösterilmiştir. Merkezi TXA<sub>2</sub> reseptörleri (181,182,185) ve merkezi kolinerjik (160,176,180,184-186) veya histaminerjik (66,176,180) sistemler, merkezi enjekte edilen melitin, A.A. ve TXA<sub>2</sub>'nin bu etkilerine kısmi olarak aracılık eder. Normotansif hayvanlarda periferik olarak enjekte edilen FLA<sub>2</sub> aktivatörü melitin'in COX yolağı aktivasyonuna neden olarak pressör ve taşikardik etkiye neden olduğu da bilinmektedir (176).





**Şekil-7:** Prostanoidlerin biyosentezsel yolağında prostaglandin ve  $TXA_2$  reseptörleri ve buldukları bölgeler. VSMC, Vasküler düz kas hücreler; CRTH2/DP1,  $PGD_2$  reseptörleri; EP1 (E prostanoid reseptör 1), EP2, EP3, ve EP4,  $PGE_2$  reseptörleri; FP, iki izoformu  $FP_A$  ve  $FP_B$ , ( $PGF_{2\alpha}$  reseptörleri); IP,  $PGI_2$  reseptörü; TP, iki ek izoformu  $TP_{\alpha}$  ve  $TP_{\beta}$ , TX reseptörü.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Genel

Çalışmada 230-280 g ağırlığında erkek Sprague Dawley ırkı 80 adet sıçan kullanıldı. Sıçanlar Uludağ Üniversitesi Deneysel Hayvanları Yetiştirme, Uygulama ve Araştırma Merkezinden sağlandı. Sıçanlar, laboratuvar ortamına alışmaları için çalışmalardan bir hafta önce deney hayvanları merkezinden alındı ve her kafeste üç hayvan olacak şekilde yem ve su alımları serbest bırakılarak bakıldılar. Hayvanların bulunduğu odanın ısı 20-25 °C, nemi % 60-70 olacak şekilde bu değerlerde sabit tutuldu. Oda 12 saat karanlık ve 12 saat aydınlık (08.00 – 20.00 saatleri arası aydınlık) olacak şekilde aydınlatıldı.

Çalışmadaki tüm cerrahi ve deneysel işlemler, Uludağ Üniversitesi Hayvan Bakımı ve Kullanımı Etik Komitesi tarafından 10.05.2011 tarihinde 2011-05/12 karar no ile onaylandı.

### Genel Deneysel ve Cerrahi İşlemler

Sıçanlar ketamin/ksilazin karışımı (70/10 mg/kg; kas içi) ile anestezi edildi. Kardiyovasküler parametreleri kayıt edebilmek için, sıçanların sol karotid arterleri, içi heparinli (100 U/ml) % 0,9 tuzlu su ile doldurulmuş kateter (PE60) ile kateterize edildi. Kateterizasyon işleminden sonra kateter deri altından geçirilerek hayvanların ense bölgesinden çıkartıldı. Solunum parametrelerinin kaydı için sıçanların trakealarına kanül yerleştirildi. Bu amaçla hayvanların trakeaları diseksiyonla açıldı ve trakeaların orta hattına açılan küçük bir delikten kanül trakea içine hafifçe sokuldu. Solunum verileri kaydedilirken kanülün sabit kalması için kanül uygun bir şekilde kaslara dikilerek tutturuldu.

Kafa tüyleri traş edilen anestezi altındaki sıçanların kafatası stereotaksik alete yerleştirildi. Serabral yan ventriküle (s.y.v.) ilaç enjeksiyonları için klavuz kanül ve posterior hipotalamustan mikrodiyaliz çalışması için 18 kDa molekül ağırlığındaki maddelerin geçişine izin veren 2 mm uzunluğundaki membrana sahip olan problar Paxinos ve Watson'ın sıçan stereotaksik koordinatlarını gösteren atlası göre sıçanların kafatasına yerleştirildi. S.y.v'ye klavuz kanül yerleştirmek için kafatası üzerinde bregma referans alınarak bu noktanın 0,8 mm posterioru 1,5 mm laterali 1 mm'lik matkap ucuyla delindi ve 22 Gauge paslanmaz çelik iğneden yapılan 4,2 mm uzunluğundaki klavuz kanül açılan

delikten sokuldu. İlaç enjeksiyonları için kafatasına açılan deliğe yerleştirilen kılavuz kanül dışı akriliğiyle kafatasına sabitlendi. Mikrodiyaliz çalışması için, el yapımı mikrodiyaliz problemleri (Burçin Altınbaş tarafından yapıldı) kullanıldı. Problemleri yerleştirmek için, bregmanın 3,6 mm posterioru, 0,5 mm laterali yine 1 mm'lik matkap ucuyla delindi. Problemler, kafatasından 9.0 mm vertikale ilerletilerek kafatasına yerleştirildi ve dışı akriliği ile sabitlendi. Cerrahi işlemleri takiben deneylere başlanmadan önce 20 dakika sıçanların stabilizasyonu için beklendi.

### **Kan Basıncı ve Solunum Ölçümleri**

Cerrahi işlemler tamamlandıktan sonra anestezi altındaki sıçanlar, beden ısılarını 37 °C'de sabit tutmak amacıyla içinden sıcak su geçen platformun üzerine alındı. Solunum parametrelerinin kaydı için sıçanlara takılan trakeal kanül solunum parametrelerini ölçen transdüzör (SS40L, BIOPAC Systems Inc.) ve kardiyovasküler kayıt için de arteriyel kateter, basınç transdüzörüne (BPT 300, BIOPAC Systems Inc., California, USA) bağlanarak sıçanların solunum ve kardiyovasküler parametrelerinin ölçümleri yapıldı. Sıçanlar, deneye başlamadan önce cerrahi işlem sonrası stabilizasyon için 20 dakika beklendi ve sonrasında hayvanlara ilaç uygulamaları yapıldı. Kan basıncı, kalp hızı, solunum sayısı, tidal volüm ve dakika solunum volümü kayıtları MP 35 sistemi, Acqknowledge programı (BIOPAC System Inc., CA. ABD ) kullanılarak kaydedildi. Kan basıncı, ortalama kan basıncı olarak (mm Hg), kalp hızı ise kan basıncı sinyaline göre program tarafından hesaplandı ve dakika kalp atım sayısı (atım/dak) olarak değerlendirildi. Tidal volüm mililitre (ml) olarak, solunum sayısı, tidal volüm sinyaline göre program tarafından hesaplandı ve dakika solunum sayısı (solunum/dak) olarak değerlendirildi. Dakika solunum volümü ise tidal volümün solunum sayısına çarpılması ile hesaplanarak bulundu (ml/dak).

### **Mikrodiyaliz Çalışması**

Stabilizasyon süresinden sonra sıçanların kafasına yerleştirilerek sabitlenen mikrodiyaliz probu, perfüzyon pompasına bağlandı. Perfüzyon sıvısı için yapay beyin omurilik sıvısı 120 mmol/l NaCl, 1.3 mmol/l CaCl<sub>2</sub>, 1.2 mmol/l MgSO<sub>4</sub>, 1.2 mmol/l NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 3.5 mmol/l KCl, 25 mmol/l NaHCO<sub>3</sub> ve 10 mmol/l glikoz kompozisyonunda hazırlanarak pH'ı 7.4'e getirildi. Perfüzyon pompası dakikada 2,5 µl perfüzyat

pompalayacak şekilde ayarlandı. İlaç enjeksiyonundan önce ve sonra 20'şer dakika aralıklarla diyaliz örnekleri toplam 50 µl olacak şekilde toplandı.

### **Prostaglandin konsantrasyonunun ölçülmesi**

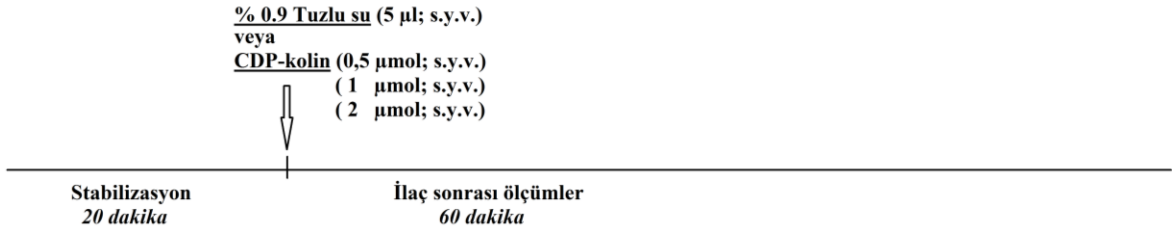
Beynin posterior hipotalamik bölgesinden mikrodiyaliz çalışması ile toplanan diyalizatlar total prostaglandin konsantrasyonunu belirlemek için kullanıldı. Total prostaglandin konsantrasyonu ticari olarak bulunan Prostaglandin Screening Enzyme Immunoassay Kit (Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI, ABD) kullanılarak ELISA yöntemi ile kit prosedürüne göre ölçüldü.

### **S.y.v.'e ilaç enjeksiyonları**

S.y.v.'e ilaç enjeksiyonları için 28 G paslanmaz çelik iğneden hazırlanan kafatasından itibaren 4.5 mm'lik derinliğe ulaşan mikroenjeksiyon kanülünün, kılavuz kanül içine yerleştirilmesi ile yapıldı. Mikroenjeksiyon kanülü, polietilen kateter (PE 20) ile bağlantılı idi. Mikroenjeksiyon kanülü % 0,9 tuzlu su veya % 0,9 tuzlu suda çözülmüş uygun doz ilaç ile dolduruldu ve polietilen kanüle bağlandı. İlaç uygulamaları için enjeksiyon kanülü kılavuz kanül içine yerleştirildi ve ilaçlar 5 µl hacimde uygulandı. Arzu edilen maddenin enjekte edildiğini görüntülemek amacıyla mikroenjeksiyon kanülüne bağlı kateter verilmek istenen madde ile doldurulurken içinde ufak bir hava kabarcığı bırakıldı ve enjeksiyon esnasında bu hava kabarcığının hareketi takip edilerek istenilen hacimdeki sıvının verilip verilmediği kontrol edildi.

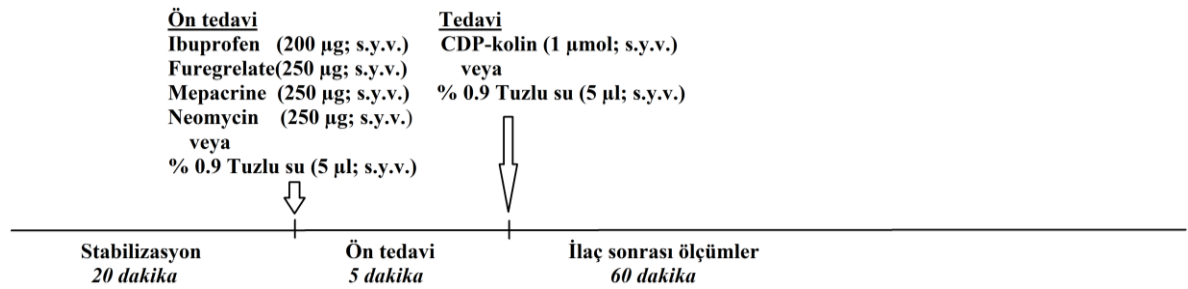
### **DeneySEL Protokol**

Bu çalışmada ilk olarak CDP-kolin'in merkezi (s.y.v.) olarak uygulanmasının kardiyovasküler ve solunum parametrelerine etkisi doz-zamana bağlı olarak incelendi. Bunun için 0.5, 1 ve 2 µmol dozlardaki CDP-kolin veya 5 µl % 0,9 tuzlu su anestezi altındaki hayvanların s.y.v.'üne enjekte edildi. Kardiyovasküler ve solunum parametreleri enjeksiyon sonrasında 60 dakika boyunca kaydedildi (Şekil 8).



**Şekil-8:** CDP-kolin'in farklı dozlarda uygulanmasının deney şeması.

İkinci olarak, CDP-kolin'in kardiyovasküler ve solunum etkilerinde merkezi prostaglandinerjik sistemin aracılığı incelendi. Bu amaçla, CDP-kolin (1 µmol; s.y.v.) veya % 0,9 tuzlu su (5 µl; s.y.v.) uygulamasından 5 dakika önce, FLA<sub>2</sub> inhibitörü, mepakrin (250 µg; s.y.v.), FLC inhibitörü, neomisin (250 µg; s.y.v.), seçici olmayan COX inhibitörü, ibuprofen (200 µg; s.y.v.), ve TXA<sub>2</sub> sentez inhibitörü furegrelate (250 µg; s.y.v.) veya % 0,9 tuzlu su (5 µl; s.y.v.) ön tedavileri yapıldı. CDP-kolin (1 µmol; s.y.v.) veya % 0,9 tuzlu su (5 µl; s.y.v.) enjeksiyonundan sonra 60 dakika boyunca kardiyovasküler ve solunum parametreleri kaydedildi (Şekil 9).



**Şekil-9:** CDP-kolin uygulanmasından (s.y.v.) önce ön tedavi uygulamasının (s.y.v.) deney şeması.

Son olarak mikrodializ çalışması ile, CDP-kolin'in posterior hipotalamus ekstraselüler prostaglandin seviyesi üzerine etkisini belirlemek için CDP-kolin (1µmol; s.y.v.) anestezi altındaki sıçanların s.y.v.'üne verilerek solunum ve kardiyovasküler düzenlemede çok önemli bir bölge olan posterior hipotalamus bölgesinden diyalizatlar toplandı. Diyalizat örnekleri CDP-kolin (1µmol; s.y.v.) veya tuzlu su (5µl; s.y.v.) uygulamasından sonra devam eden 60 dakika içinde toplandı. Deneyin sonunda yüksek doz pentotal verilerek hayvanlar sakrifiye edildi.

## **İlaçlar**

Kullanılan ilaçlar: CDP-kolin, mepakrin, neomisin, ibuprofen, furegrelate (Sigma-Aldrich Co. Deisenhofen, Almanya'dan temin edildi). Bütün ilaçlar deneyin yapılacağı gün taze olarak % 0,9 tuzlu su içinde çözülerek hazırlandı. Tüm ilaçlar % 0,9 tuzlu su içinde hazırlandığından kontrol amaçlı olarak deneylerde % 0,9 tuzlu su kullanıldı.

## **İstatistiksel değerlendirme**

Veriler, 5 – 7 sıçanın 'ortalama  $\pm$  standart hatası' şeklinde verildi ya da gösterildi. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü tekrarlanan RM-ANOVA'yı takiben, *Bonferroni* test ile ikili karşılaştırmalar ise *Student' t* testi ile yapıldı. p'nin 0,05'den küçük olduğu değerler istatistiki olarak anlamlı sayıldı.

## BULGULAR

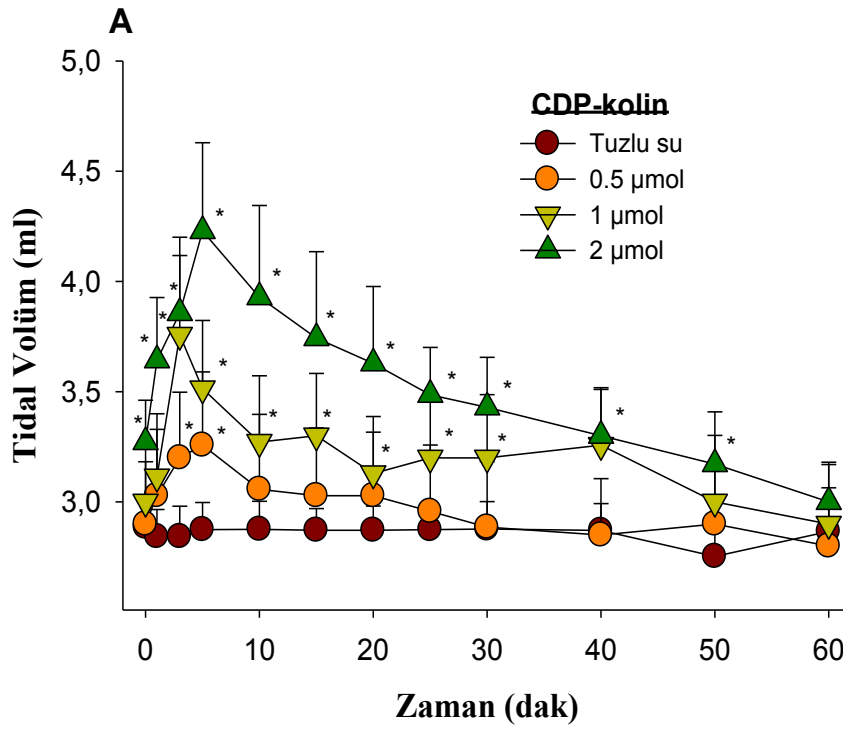
### Merkezi olarak uygulanan CDP-kolin'in solunum etkileri

Anestezi altındaki sıçanlara merkezi olarak uygulanan CDP-kolin'in solunum parametreleri üzerine olan etkisini belirlemek için değişik dozlarda CDP-kolin (0.5, 1 ve 2  $\mu\text{mol}/5 \mu\text{l}$ ; s.y.v.) veya kontrol amaçlı tuzlu su (5 $\mu\text{l}$ ; s.y.v.) hayvanlara enjekte edildi. İlaç veya tuzlu su enjekte edilmeden önce hayvanların tidal volüm, solunum sayısı ve dakika solunum volümü sırasıyla  $3.02 \pm 0.09 \text{ ml}$ ,  $69.8 \pm 1.8 \text{ solunum/dak}$  ve  $210.4 \pm 6.3 \text{ ml/dak}$  olarak ölçüldü (n=20). CDP-kolin, doza ve zamana bağlı olarak tidal volüm, solunum sayısı ve dakika solunum volümünde artış meydana getirdi (Şekil 10 A, B, C). CDP-kolin'in solunum parametrelerine etkisi enjeksiyondan hemen sonra başladı ve 5 dakika içinde en yüksek etki gözlemlendi (Şekil 10 A,B,C). İlacın etkisi 30 dakika boyunca devam etti (Şekil 10 A,B,C). Enjeksiyondan 5 dakika sonra, 0,5, 1 ve 2  $\mu\text{mol}$  dozlarında enjekte edilen CDP-kolin tidal volümde yaklaşık olarak 0,36, 0,52 ve 0,96 ml (Şekil 10 A), solunum sayısında yaklaşık 4,8, 5,2 ve 6,4 solunum/dak (Şekil 10 B) ve dakika solunum volümünde 41.9, 57.6 ve 94.2 ml/dak artışa (Şekil 10 C) neden oldu. Varyans analizine göre, CDP-kolin'in tidal volüm etkisi doz,  $f(3,24) = 4.2$ ;  $p < 0.001$ , zaman,  $f(12,184) = 7.3$ ;  $p < 0.001$ , doz-zaman ilişkisi  $f(30,184) = 1.2$ ;  $p < 0.001$ ; solunum sayısına etkisi doz,  $f(3,24) = 4.2$ ;  $p < 0.001$ , zaman,  $f(12,184) = 7.3$ ;  $p < 0.001$ , doz-zaman ilişkisi,  $f(30,184) = 1.2$ ;  $p < 0.001$ ; dakika solunum volümüne etkisi, doz  $f(3,24) = 4.2$ ;  $p < 0.001$ , zaman,  $f(12,184) = 7.3$ ;  $p < 0.001$ , doz-zaman ilişkisi  $f(30,184) = 1.2$ ;  $p < 0.001$  istatistiksel olarak doğrulandı.

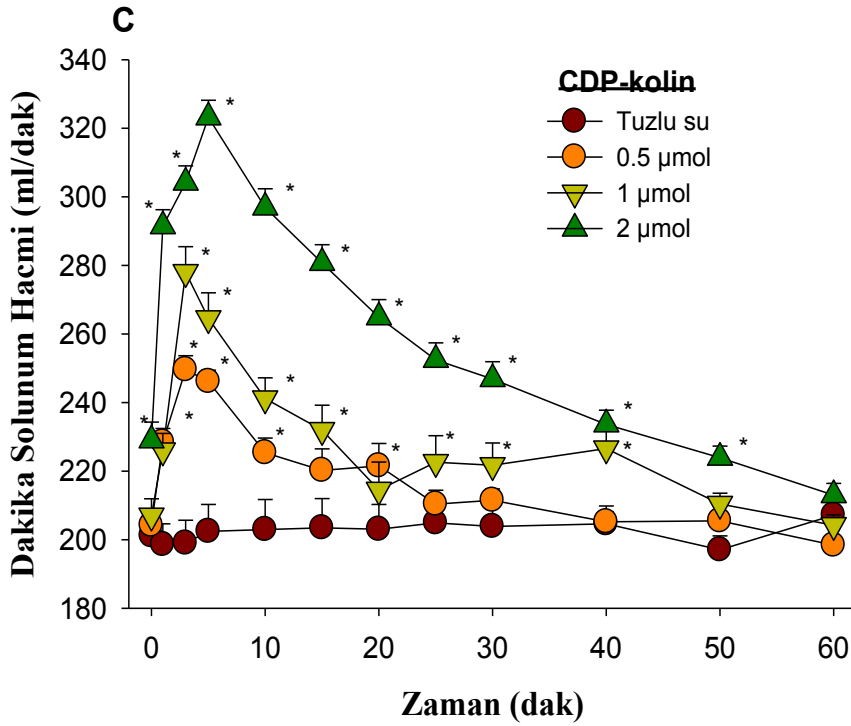
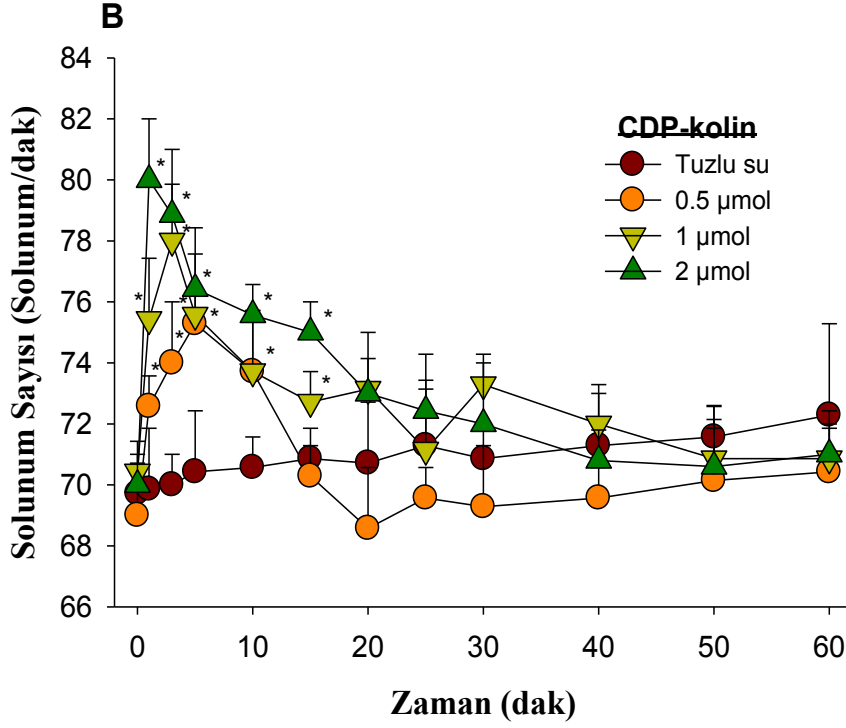
### Merkezi olarak uygulanan CDP-kolinin kardiyovasküler etkileri

Anestezi altındaki sıçanlara merkezi olarak uygulanan CDP-kolin'in kardiyovasküler parametreler üzerine etkisini göstermek için değişik dozlarda CDP-kolin (0.5, 1 ve 2  $\mu\text{mol}/5 \mu\text{l}$ ; s.y.v.) veya kontrol amaçlı tuzlu su (5 $\mu\text{l}$ ; s.y.v.) hayvanlara enjekte edildi. CDP-kolin ortalama kan basıncında hızlı ve doza bağlı bir artış meydana getirdi (Şekil 11A). CDP-kolin'in 0,5 ve 1  $\mu\text{mol}$  dozları arteriyel basınçta sırasıyla  $27.86 \pm 3.23 \text{ mm Hg}$  ve  $46.29 \pm 4.71 \text{ mm Hg}$  artışa neden oldu. CDP-kolin'in 2  $\mu\text{mol}$  enjeksiyonundan sonra arteriyel basınçtaki artış büyüklüğü 1  $\mu\text{mol}$  CDP-kolin enjekte edilmiş sıçandan daha

yüksek ve uzun süreli olarak görüldü (Şekil 11A). 0,5 -1 µmol CDP-kolin'in pressör etkisi 5 dakika içinde maksimuma ulaştı ve enjeksiyondan 25 dakika sonra kontrol seviyesindeki değere geri döndü (Şekil 11A). Varyans analizine göre, CDP-kolin'in kan basıncı etkisi doz,  $f(3,24) = 4.2$ ;  $p < 0.001$ , zaman,  $f(12,184) = 7.3$ ;  $p < 0.001$ , doz-zaman ilişkisi,  $f(30,184) = 1.2$ ;  $p < 0.001$  istatistiksel olarak doğrulandı. CDP-kolin'in ortalama kan basıncı üzerine yaptığı pressör etkiye cevap olarak kalp hızında bradikardik etkisi doz,  $f(3,24) = 37.3$ ;  $p < 0.001$ , zaman,  $f(12,184) = 7.3$ ;  $p < 0.001$ , doz-zaman ilişkisi,  $f(30,184) = 4.5$ ;  $p < 0.001$  istatistiksel olarak doğrulandı (Şekil 11B). Kalp hızında maksimum düşüş yaklaşık olarak  $20,4 \pm 3$  atım/dak olarak kaydedildi ve bu düşüş 1µmol CDP-kolin'in enjeksiyonundan sonraki 5 dakika içinde gerçekleşti (Şekil 11B). Bradikardik etki 0,5 – 2 µmol CDP-kolin'in enjeksiyonundan sonra 25-30 dakika arasında devam etti (Şekil 11B).

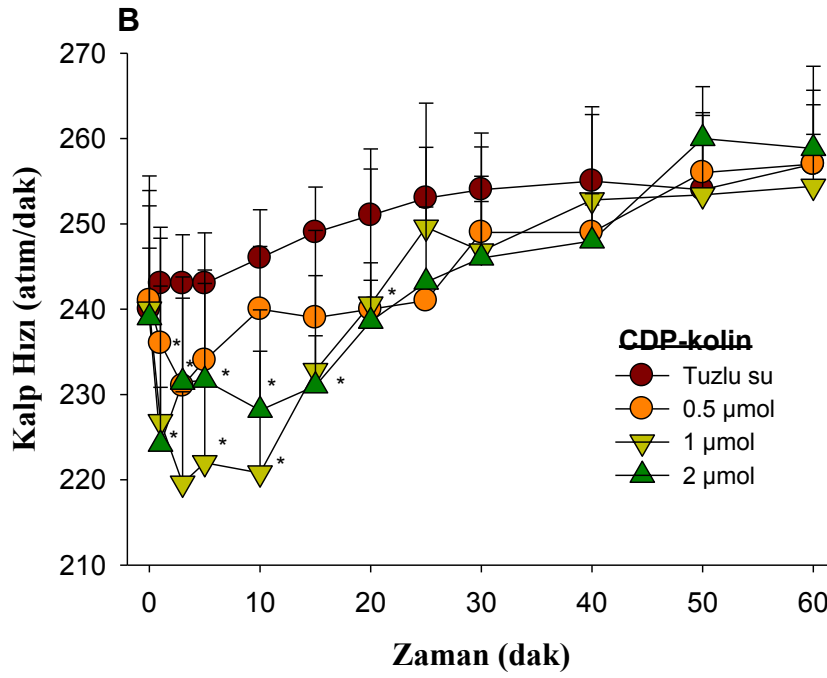
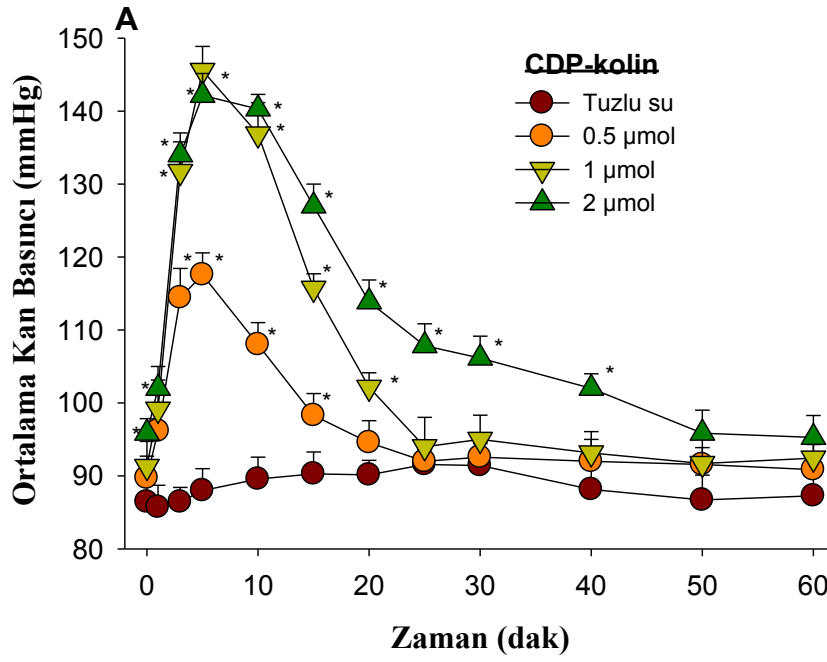






**Şekil-10: Merkezi olarak enjekte edilen CDP-kolin'in solunum parametrelerine etkisi.**

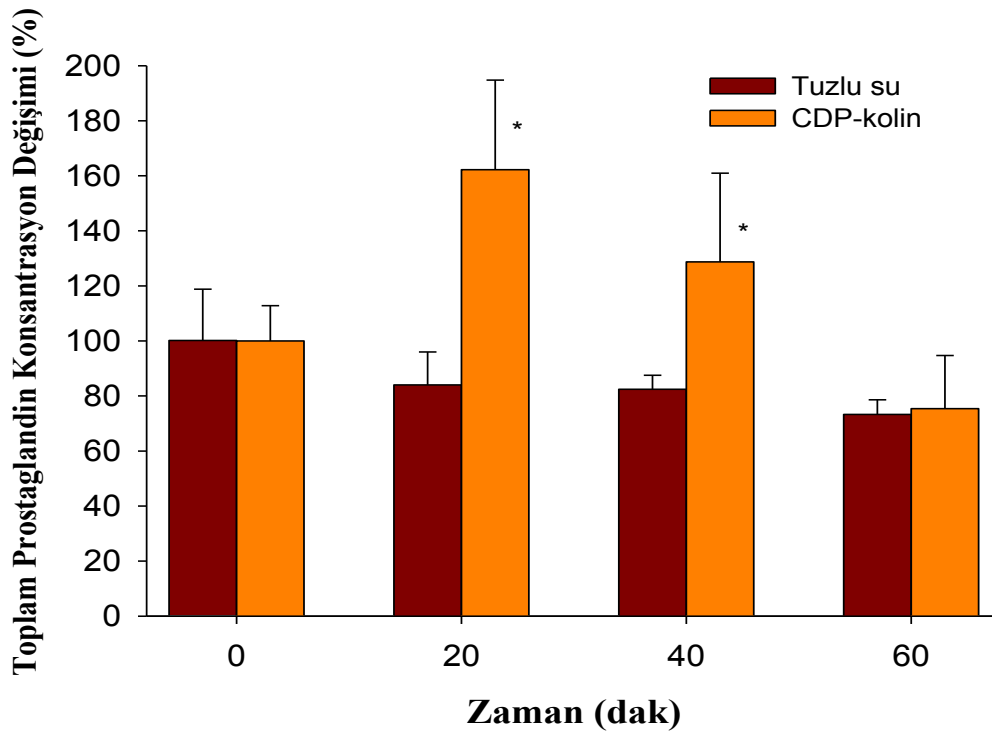
Stabilizasyon periyodunun sonunda sıçanların kontrol tidal volüm (A), solunum sayısı (B) ve dakika solunum volümü (C) değerleri alındıktan sonra 0,5, 1 ve 2 µmol CDP-kolin veya % 0,9 tuzlu su sıçanların s.y.v.'ne enjekte edildi ve solunum parametreleri devam eden 60 dakika boyunca kaydedildi. Değerler 5 sıçanın "ortalama ± standart hatası" şeklinde verilmiştir. İstatistikî değerlendirmeler iki yönlü tekrarlanan RM-ANOVA'yı takiben *Bonferroni* test ile yapıldı. p'nin 0,05'den küçük olduğu değerler istatistikî olarak anlamlı sayıldı.



**Şekil-11: Merkezi olarak enjekte edilen CDP-kolin'in kardiyovasküler parametrelere etkisi**  
 Stabilizasyon periyodunun sonunda sıçanların kontrol olarak ortalama kan basıncı (A) ve kalp hızı (B) değerleri alındıktan sonra 0.5, 1 ve 2 µmol CDP-kolin veya % 0,9 tuzlu su sıçanların s.y.v.'ne enjekte edildi ve kardiyovasküler parametreler devam eden 60 dakika boyunca kaydedildi. Değerler 5 sıçanın "ortalama ± standart hatası" şeklinde verilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü tekrarlanan RM-ANOVA'yı takiben, *Bonferroni* test ile yapıldı. p'nin 0,05'den küçük olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı sayıldı.

## Merkezi olarak enjekte edilen CDP-kolin'in posterior hipotalamusta ekstraselülertotal prostaglandin konsantrasyonu üzerine etkisi

Mikrodiyaliz çalışması ile, solunum ve kardiyovasküler düzenleme için önemli olan ve prostaglandinerjik nöronların yoğun olarak bulunduğu posterior hipotalamus bölgesinde, merkezi olarak uygulanan CDP-kolin'in ekstraselüler prostaglandinerjik konsantrasyonu üzerine etkisi araştırıldı. Mikrodiyaliz yöntemi ile posterior hipotalamustan toplanan diyalizatlardan Prostaglandin Screening Enzyme Immunoassay Kit kullanılarak ELISA yöntemi ile ekstraselüler total prostaglandin konsantrasyonu ölçüldü. Bazal değer  $19,2 \pm 1,9$  pg olarak bulundu. CDP-kolin'in ( $1\mu\text{mol}/5\ \mu\text{l}$ ; s.y.v.) enjeksiyonu posterior hipotalamik ekstraselüler total prostaglandin konsantrasyonunda artışa neden oldu (Şekil 12). Merkezi olarak CDP-kolin'in enjeksiyonundan 20 dakika sonra % 62.2, 40 dakika sonra artış yaklaşık % 28.7 olarak görüldü (Şekil 12). CDP-kolin uygulamasından 60 dakika sonra posterior hipotalamustaki total prostaglandin konsantrasyonu kontrol grubunda posterior hipotalamusta ölçülen prostaglandin miktarı ile neredeyse aynı olarak ölçüldü (Şekil 12).



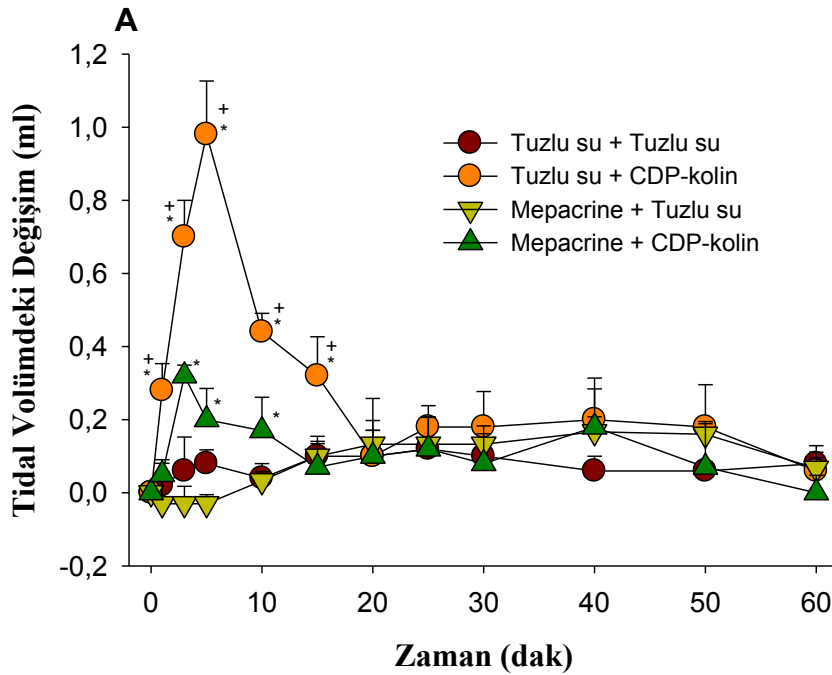
Şekil-12: Merkezi olarak enjekte edilen CDP-kolin'in ekstraselüler prostaglandinerjik konsantrasyona etkisi

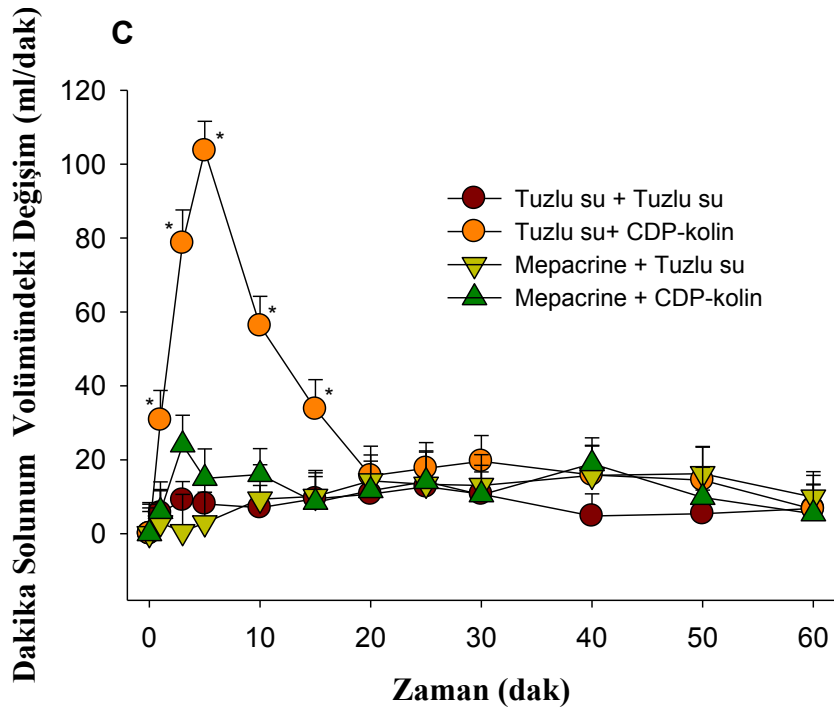
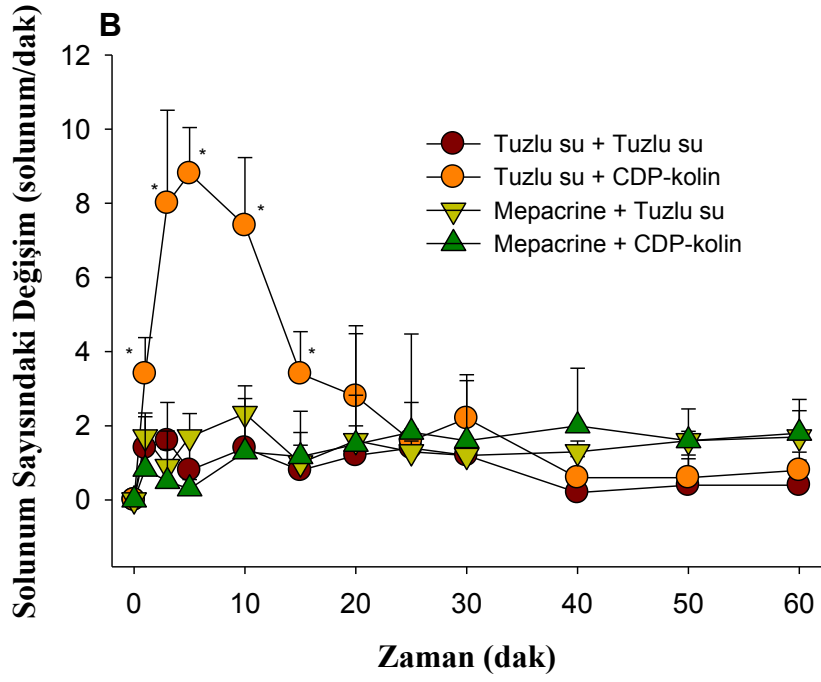
Şiçanların s.y.v.'üne CDP-kolin ( $1\mu\text{mol}$ ) veya % 0,9 tuzlu suyun enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyondan önce ve sonra 20'er dakika aralıklarla diyaliz örnekleri toplam  $50\ \mu\text{l}$  olacak şekilde toplandı. Toplanan örneklerden toplam prostaglandin konsantrasyonu Prostaglandin Screening Enzyme Immunoassay Kit (Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI, ABD) kullanılarak ELISA yöntemi ile ölçüldü. Değerler 7 şiçanın "ortalama  $\pm$

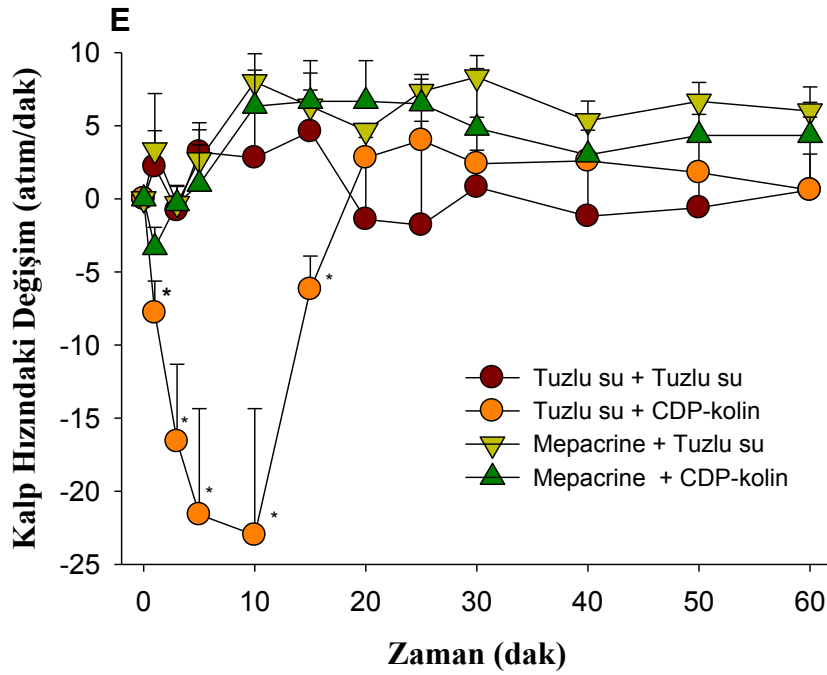
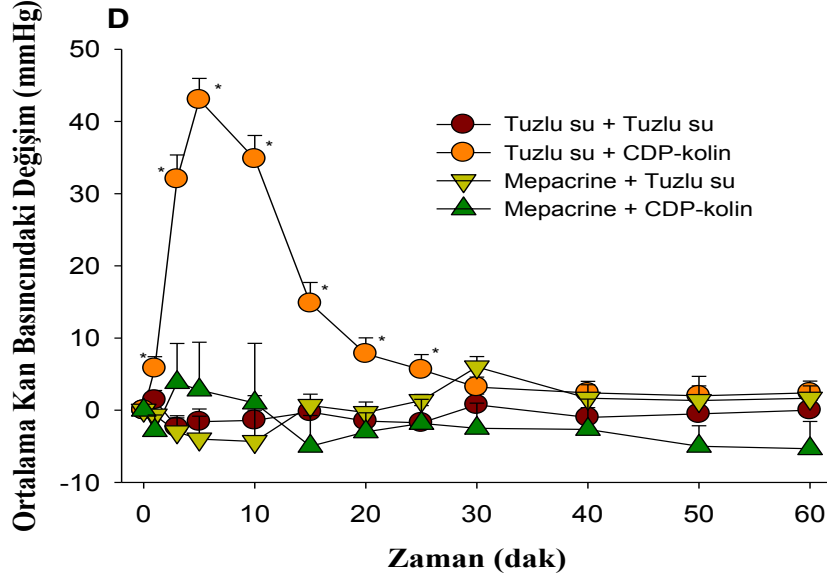
standart hatası” şeklinde verilmiştir. İstatistiki değerlendirmeler *standart t* testi ile yapıldı. p’nin 0,05’den küçük olduğu değerler istatistiki olarak anlamlı sayıldı.

### CDP-kolin’in solunum ve kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerinde merkezi FLA<sub>2</sub> enziminin aracılığı

Merkezi yolla uygulanan CDP-kolin’in solunum ve kardiyovasküler sistem üzerinde meydana getirdiği etkilerde FLA<sub>2</sub> enziminin aracılığını incelemek için FLA<sub>2</sub> inhibitörü mepakrin kullanıldı. Anestezi altındaki sıçanlara CDP-kolin (1µmol/5µl; s.y.v.) uygulamasından 5 dakika önce mepakrin (250 µg/5µl; s.y.v.) ön tedavisi yapıldı. Mepakrin ön tedavisi, merkezi olarak uygulanan CDP-kolin’in solunum sayısı, dakika solunum volümü, ortalama arteriyel kan basıncı ve kalp hızı üzerine etkilerini tamamen ortadan kaldırırken, tidal volüm üzerinde meydana getirdiği etkiyi kısmen engelledi (Şekil 13 A, B, C, D, E).





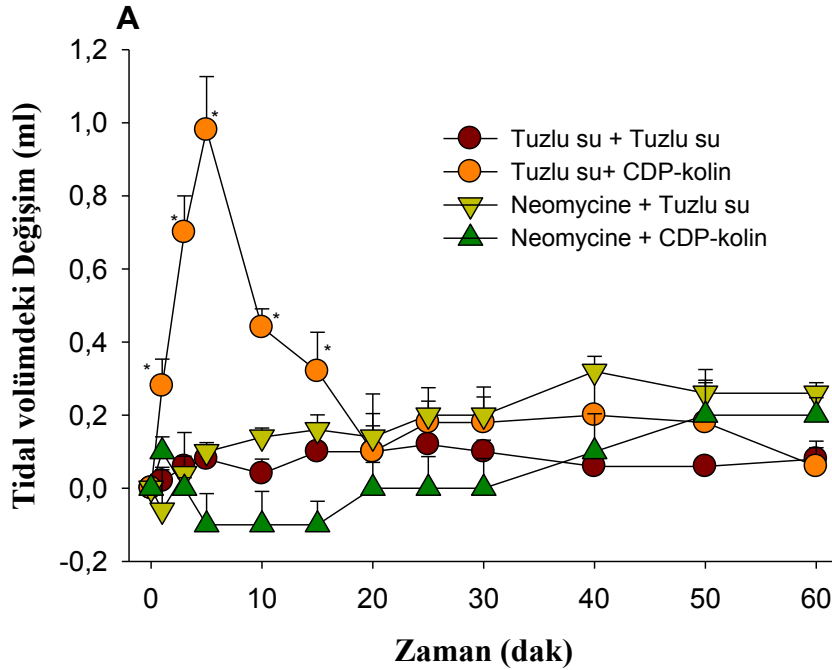


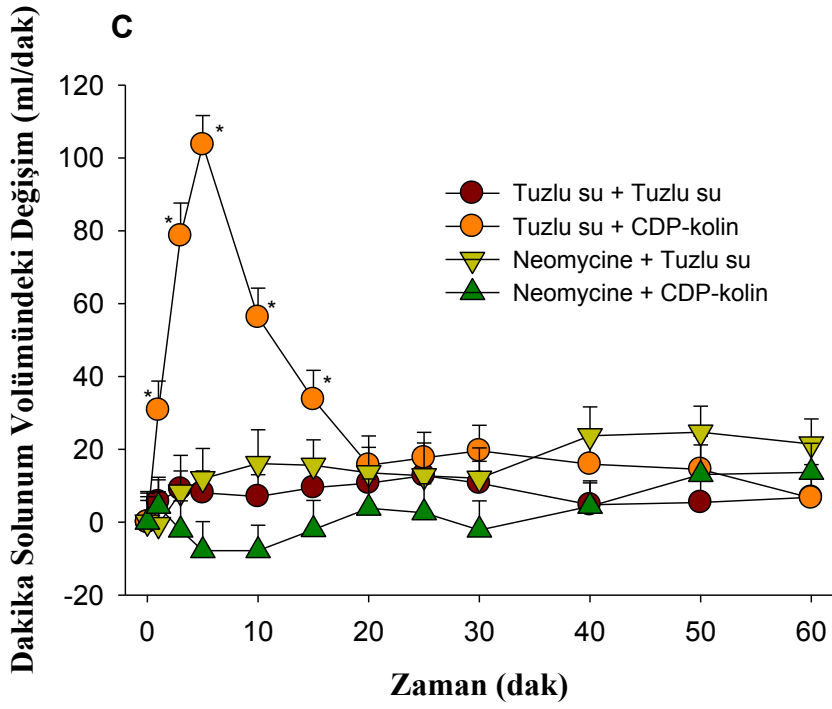
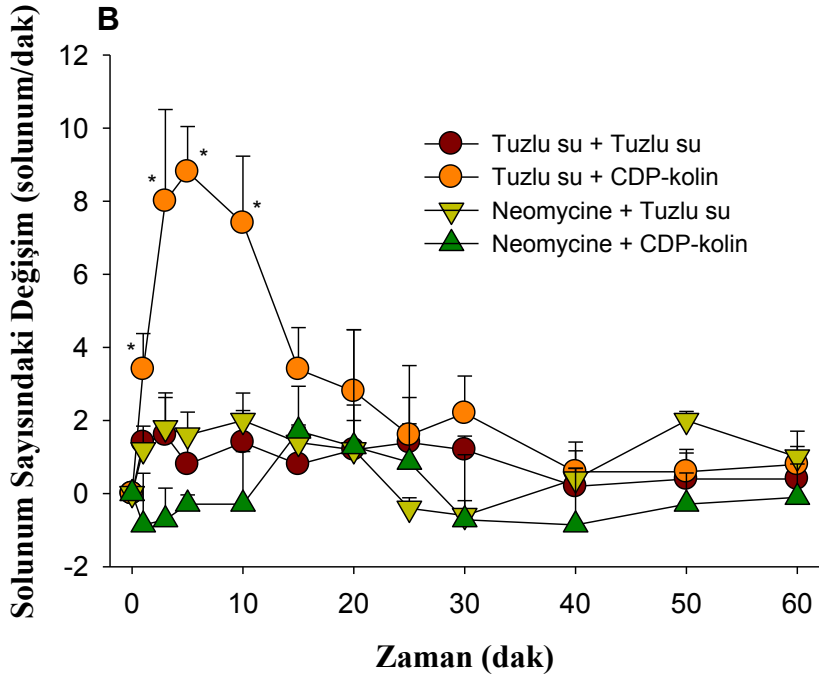
**Şekil-13: Mepacrin ön tedavisinin CDP-kolin'in oluşturduğu kardiyovasküler ve solunum etkilerindeki aracılığı**

Stabilizasyon periyodunun sonunda mepacrin (250µg) veya % 0,9 tuzlu su sıçanların s.y.v'ne enjekte edilerek ön tedavileri yapıldı. Ön tedaviden 5 dakika sonra sıçanların s.y.v.'ne 1 µmol CDP-kolin veya % 0,9 tuzlu su enjekte edildi. Kardiyovasküler ve solunum parametreleri CDP-kolin veya tuzlu su tedavisinden sonra 60 dakika boyunca kaydedildi. Değerler 5 sıçanın "ortalama ± standart hatası" şeklinde verilmiştir. İstatistiki değerlendirmeler iki yönlü tekrarlanan RM-ANOVA'yı takiben, *Bonferroni* test ile yapıldı. p'nin 0,05'den küçük olduğu değerler istatistiki olarak anlamlı sayıldı.

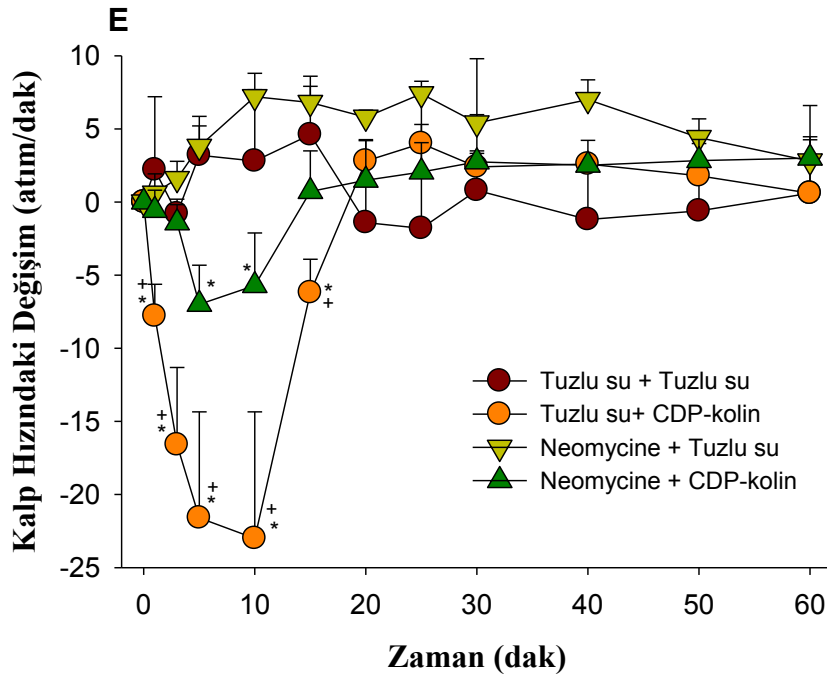
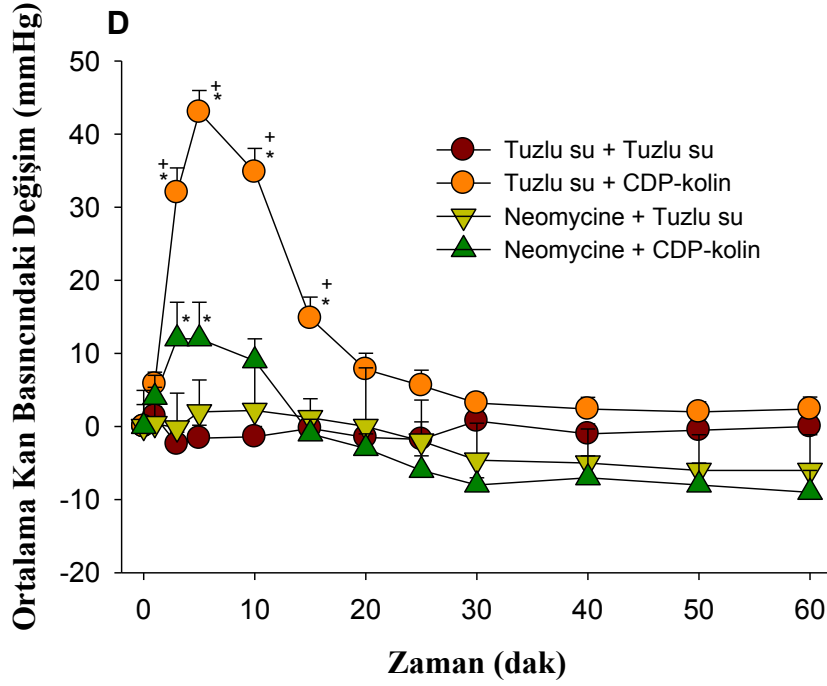
## CDP-kolin'in solunum ve kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerinde merkezi FLC enziminin aracılığı

Merkezi yolla uygulanan CDP-kolin'in solunum ve kardiyovasküler sistem üzerine oluşturduğu etkilerde FLC enziminin aracılığını incelemek için FLC inhibitörü neomisin kullanıldı. Anestezi altındaki sıçanlara CDP-kolin (1 $\mu$ mol/5 $\mu$ l; s.y.v.) uygulamasından 5 dakika önce neomisin (250  $\mu$ g/5 $\mu$ l; s.y.v.) ön tedavisi uygulandı. Neomisin ön tedavisi CDP-kolin'in oluşturduğu, tidal volüm, solunum sayısı ve dakikadaki solunum volümündeki artışı ortadan kaldırırken, pressör ve bradikardik etkisini kısmen engelleyebildi (Şekil 14 A, B, C, D, E).







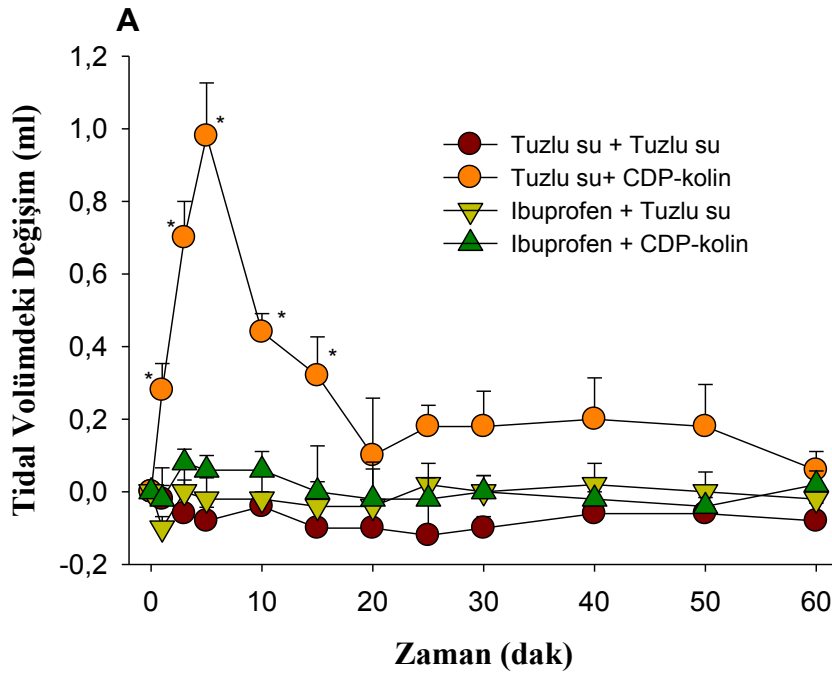


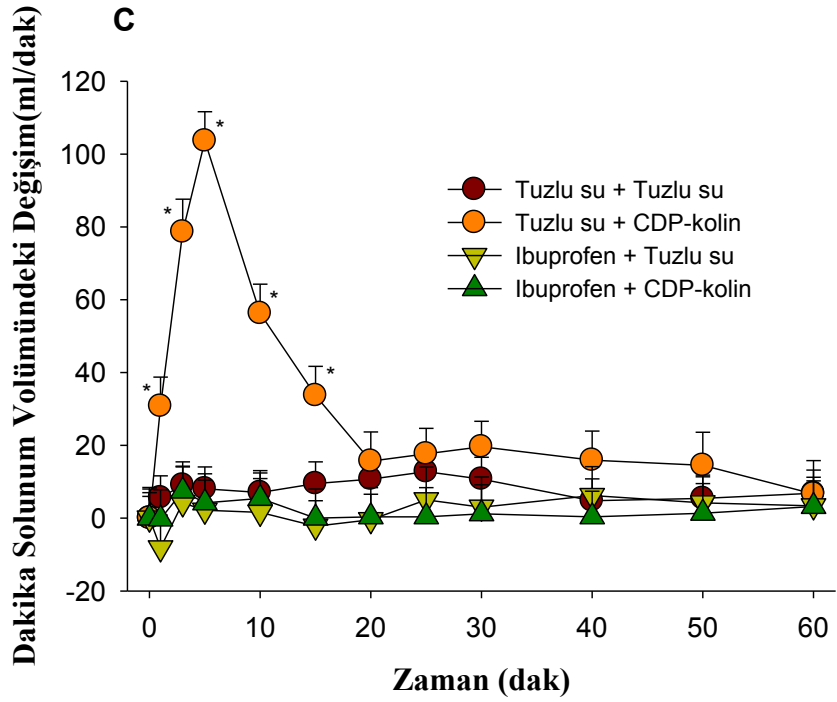
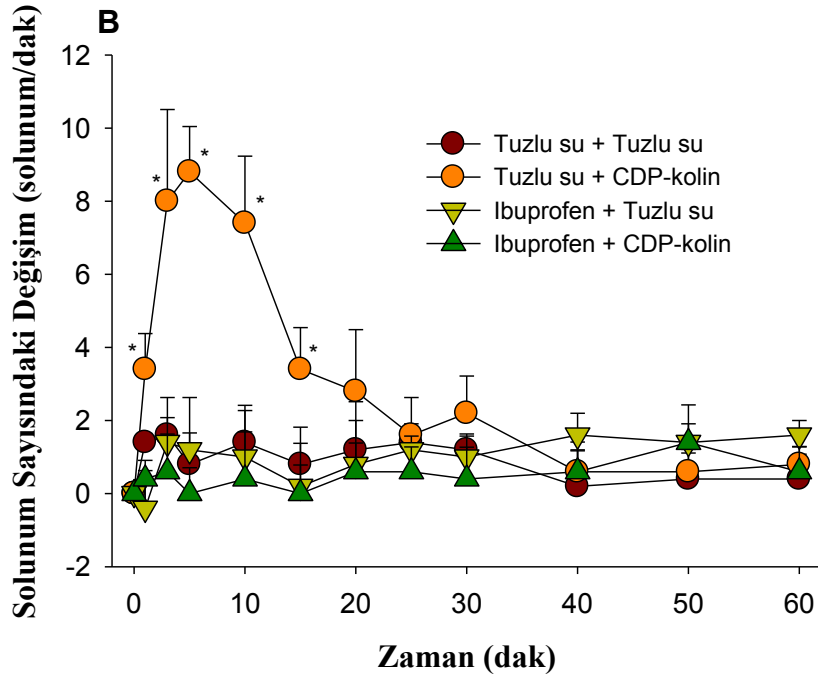
**Şekil-14: Neomisin ön tedavisinin CDP-kolin'in oluşturduğu kardiyovasküler ve solunum etkilerindeki aracılığı**

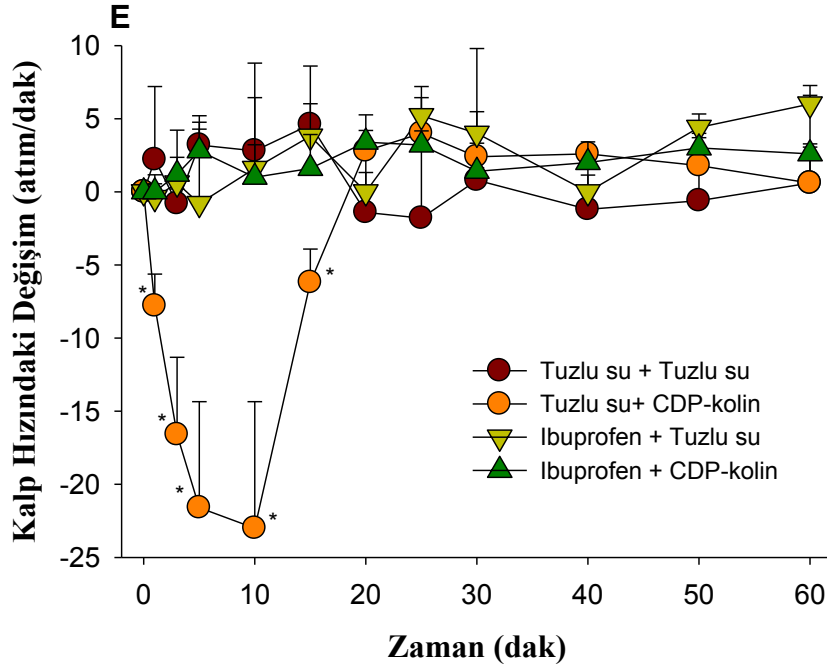
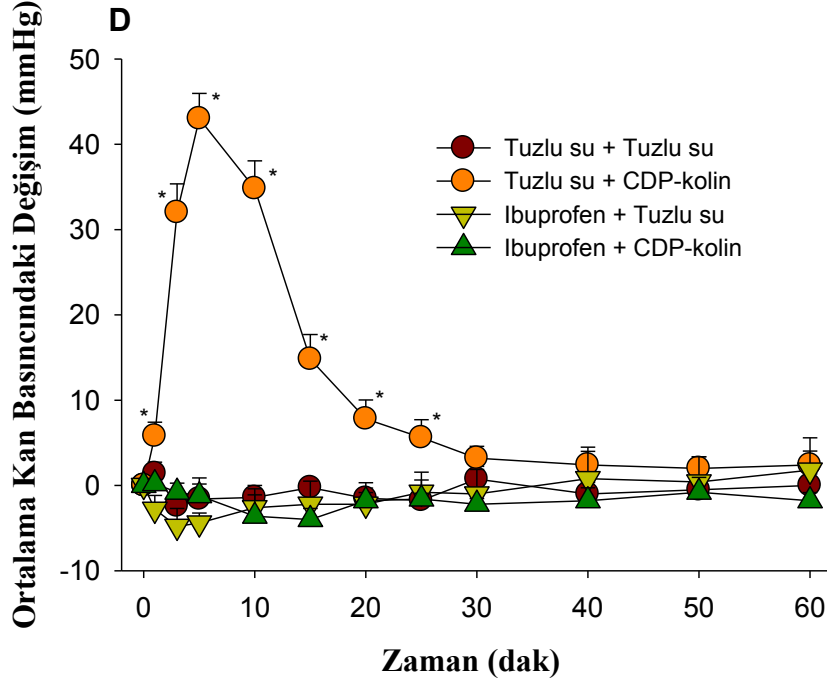
Stabilizasyon periyodunun sonunda neomisin (250 $\mu$ g) veya % 0,9 tuzlu su sıçanların s.y.v'ne enjekte edilerek ön tedavileri yapıldı. Ön tedaviden 5 dakika sonra sıçanların s.y.v.'ne 1  $\mu$ mol CDP-kolin veya % 0,9 tuzlu su enjekte edildi. Kardiyovasküler ve solunum parametreleri CDP-kolin veya tuzlu su tedavisinden sonra 60 dakika boyunca kaydedildi. Değerler 5 sıçanın "ortalama  $\pm$  standart hatası" şeklinde verilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü tekrarlanan RM-ANOVA'yı takiben, *Bonferroni* test ile yapıldı. p'nin 0,05'den küçük olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı sayıldı.

## CDP-kolin'in solunum ve kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerinde merkezi COX yolağının aracılığı

Merkezi olarak enjekte edilen CDP-kolin'in solunum ve kardiyovasküler etkilerinde merkezi COX yolağının aracılığını araştırmak için anestezi altındaki sıçanlara CDP-kolin (1µmol/5µl; s.y.v.) uygulamasından 5 dakika önce seçici olmayan COX inhibitörü ibuprofen (200 µg; s.y.v.) ön tedavisi uygulandı. Ibuprofen ön tedavisi kardiyovasküler ve solunum parametreleri üzerine CDP-kolin'in meydana getirdiği etkileri tamamen bloke etti (Şekil 15 A, B, C, D, E).





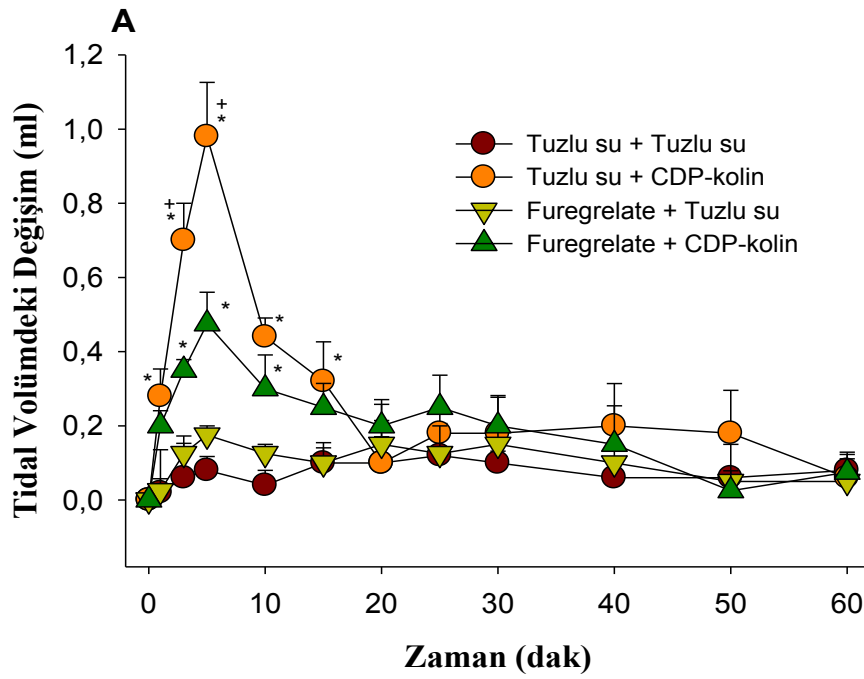


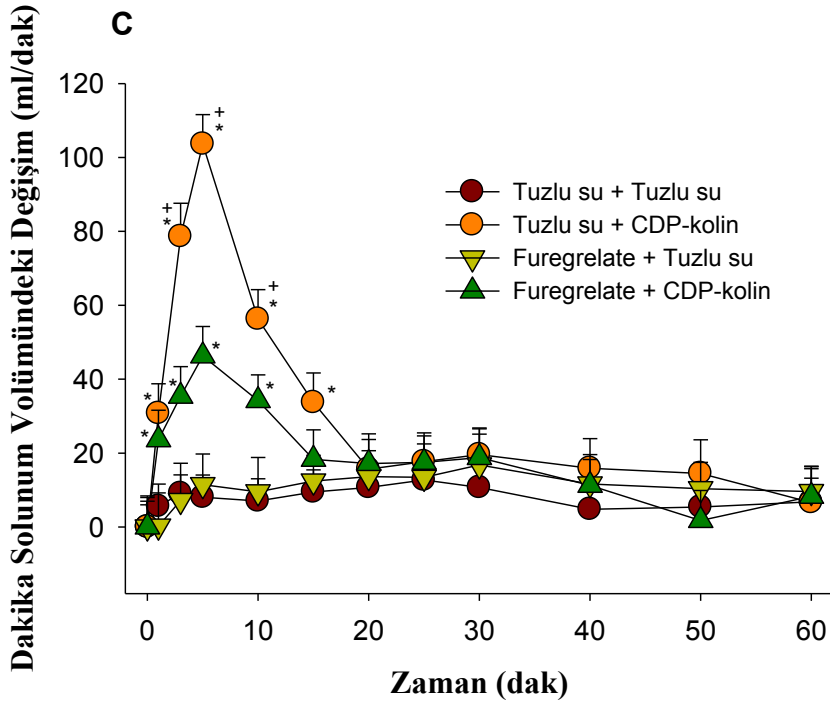
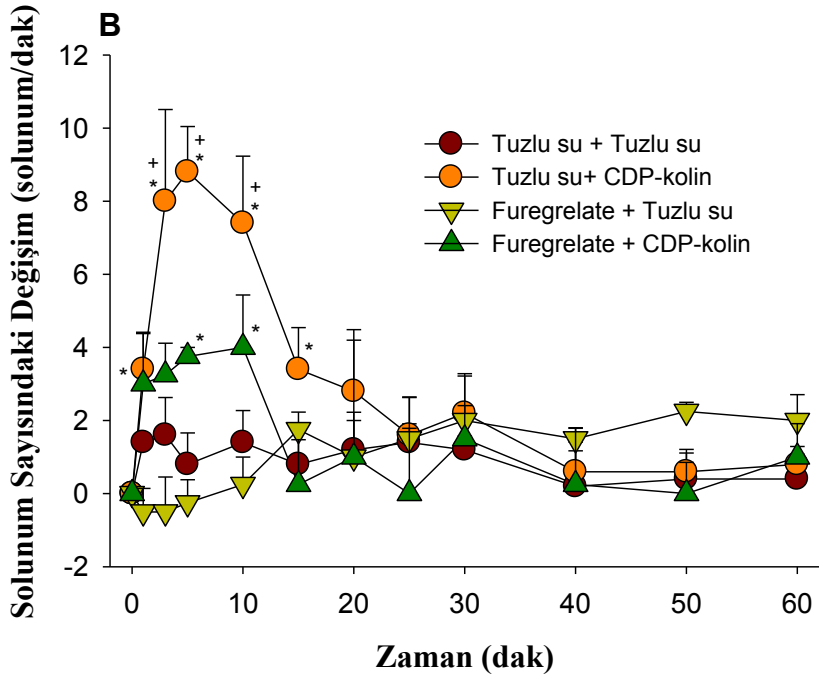
**Şekil-15: Ibuprofen ön tedavisinin CDP-kolin'in oluşturduğu kardiyovasküler ve solunum etkilerindeki aracılığı**

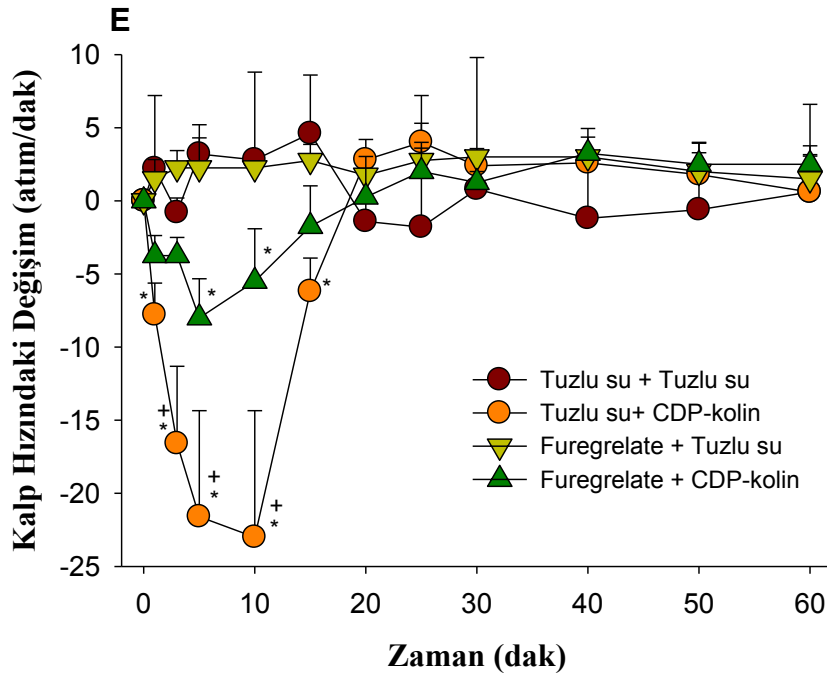
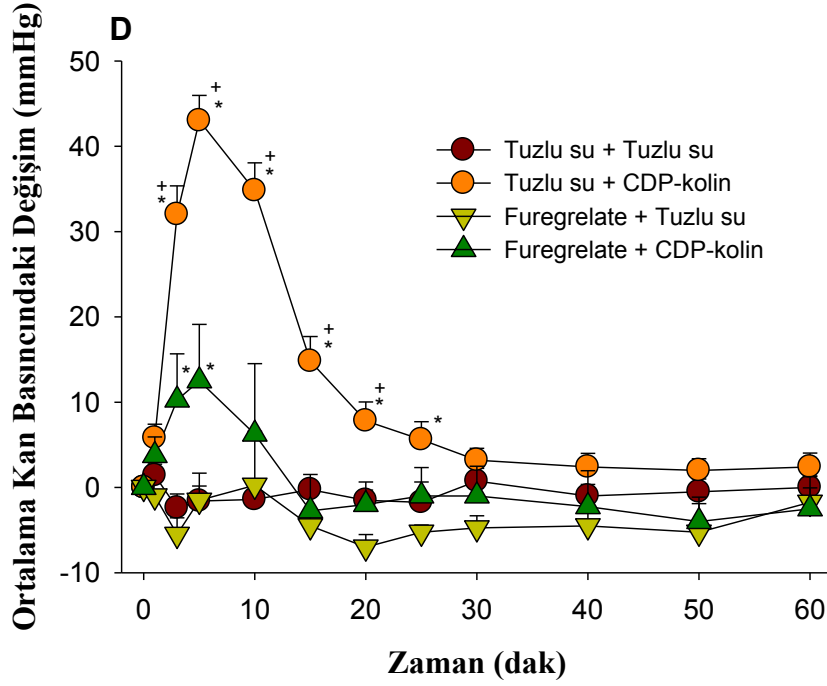
Stabilizasyon periyodunun sonunda ibuprofen (200 µg) veya % 0,9 tuzlu su sıçanların s.y.v'ne enjekte edilerek ön tedavileri yapıldı. Ön tedaviden 5 dakika sonra sıçanların s.y.v.'ne 1 µmol CDP-kolin veya % 0,9 tuzlu su enjekte edildi. Kardiyovasküler ve solunum parametreleri CDP-kolin veya tuzlu su tedavisinden sonra 60 dakika boyunca kaydedildi. Değerler 5 sıçanın "ortalama ± standart hatası" şeklinde verilmiştir. İstatistiki değerlendirmeler iki yönlü tekrarlanan RM-ANOVA'yı takiben, *Bonferroni* test ile yapıldı. p'nin 0,05'den küçük olduğu değerler istatistiki olarak anlamlı sayıldı.

## CDP-kolin'in solunum ve kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerinde merkezi TXA<sub>2</sub>'nin aracılığı

Merkezi olarak enjekte edilen CDP-kolin'in solunum ve kardiyovasküler etkilerinde merkezi TXA<sub>2</sub>'nin aracılığını araştırmak için anestezi altındaki sıçanlara CDP-kolin (1µmol/5µl; s.y.v.) uygulamasından 5 dakika önce TXA<sub>2</sub> sentez inhibitörü furegrelate (250µg; s.y.v.) ön tedavisi uygulandı. Furegrelate ön tedavisi kardiyovasküler ve solunum parametreleri üzerine CDP-kolin'in meydana getirdiği etkileri kısmen bloke etti (Şekil 16 A, B, C, D, E).







**Şekil-16: Furegrelate ön tedavisinin CDP-kolin'in oluşturduğu kardiyovasküler ve solunum etkilerindeki aracılığı**

Stabilizasyon periyodunun sonunda ibuprofen (250µg) veya % 0,9 tuzlu su sıçanların s.y.v'ne enjekte edilerek ön tedavileri yapıldı. Ön tedaviden 5 dakika sonra sıçanların s.y.v.'ne 1 µmol CDP-kolin veya % 0,9 tuzlu su enjekte edildi. Kardiyovasküler ve solunum parametreleri CDP-kolin veya tuzlu su tedavisinden sonra 60 dakika boyunca kaydedildi. Değerler 5 sıçanın "ortalama ± standart hatası" şeklinde verilmiştir. İstatistiki değerlendirmeler iki yönlü tekrarlanan RM-ANOVA'yı takiben, *Bonferroni* test ile yapıldı. p'nin 0,05'den küçük olduğu değerler istatistiki olarak anlamlı sayıldı.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmanın sonuçları CDP-kolin'in merkezi olarak uygulanmasının anestezi altındaki sıçanlarda kardiyovasküler sistem üzerinde pressör ve bradikardik etkiye neden olduğunu, solunum sistemi üzerinde ise hiperventilasyon yanıtı oluşturduğunu göstermektedir. CDP-kolin'in bu etkileri, FLA<sub>2</sub> inhibitörü, mepakrin, FLC inhibitörü, neomisin ve seçici olmayan COX inhibitörü, ibuprofen, ön tedavisi ile tamamen, TXA<sub>2</sub> sentez inhibitörü, furegrelate, ön tedavisiyle ise kısmen bloke edilmiştir. Ayrıca, CDP-kolin'in merkezi olarak uygulanması posterior hipotalamustaki ekstrasellüler total prostaglandin konsantrasyonunda artışa neden olmuştur.

CDP-kolin'in pressör ve bradikardik etkileri hızlı ve kısa süreli olarak gelişti. Etki ilk dakikalar içinde başladı, 5-10. dakikalar arasında en yüksek seviyesine ulaştı ve etki 30-40 dakika sürdü. CDP-kolin'in s.y.v. enjeksiyonundan sonra kan basıncında doza bağlı olarak yaklaşık olarak 28-47 mmHg'lık bir artış ve kalp hızında 10-20 atım/dak'lık bir düşüş gözlemlendi. Bu sonuçlar daha önce elde edilen uyanık normatansif sıçanlara merkezi olarak uygulanan CDP-kolin'in kardiyovasküler etkileri ile uyumluluk göstermektedir (22). Bu çalışmada ilk olarak s.y.v.'ye enjekte edilen CDP-kolin'in, anestezi altındaki hayvanların solunum parametreleri üzerine etkileri araştırıldı. CDP-kolin'in solunum parametreleri üzerine etkileri kardiyovasküler etkilerine benzer şekilde enjeksiyondan sonra ilk dakikalar içinde başladı ve etki 30-40 dakika kadar sürdü. CDP-kolin'in bu etkisi de doza ve zamana bağlı olarak gelişti. Önceki çalışmalarda CDP-kolin'in merkezi kolinerjik transmisyonu etkileyerek birçok kardiyovasküler ve endokrin etkiler ortaya koyduğu gösterilmiştir (23,24,56,57). CDP-kolin normatansif hayvanlarda kan basıncını artırır (22,23) ve hemorajik şok durumunda kan basıncını artırarak hipotansiyonu geri döndürür (59). Ayrıca CDP-kolin'in birçok hipofiz bezi hormonunun plazma seviyeleri üzerine artırıcı etki ettiği gösterilmiştir (56,57). CDP-kolin'in bu etkileri merkezi nikotinik ve/veya muskarinik mekanizmaların aktivasyonu aracılığı ile gerçekleşir. Ek olarak, kolinerjik nöronların ve kolinerjik reseptörlerin, merkezi ve periferik kemosensitiviteyi de içine alan birçok solunum düzenlenmesi yolağında görev aldığı ve/veya katkıda bulunduğu gösterilmiştir (205). Bu raporlar ve çalışmada elde ettiğimiz bulgular CDP-kolin'in kardiyorespiratuar sistemin merkezi düzenlenmesinde rol oynayabileceği fikriyle uygunluk göstermektedir.

Bu çalışmamızda ayrıca bir ilk olarak, mikrodializ ve hemodinamik çalışmalar kullanılarak CDP-kolin aracılıklı kardiyorespiratuar aktivasyonda prostaglandinerjik



sistemin bir aracılığı olduğunu da gösterdik. CDP-kolin'in merkezi enjeksiyonu ile kardiyovasküler ve solunum düzenlemesi için çok önemli olan posterior hipotalamusta ekstraselüler total prostaglandin konsantrasyonunda % 62'lik bir artış meydana geldi. Posterior hipotalamus yüksek yoğunlukta kolinerjik nöronların (206) ve TXA<sub>2</sub> dahil olmak üzere prostaglandinlerin (232) bulunduğu bir beyin alanı olması nedeniyle mikrodiyaliz çalışması için tercih edildi. Maksimum total prostaglandin konsantrasyonunun artışı CDP-kolin'in oluşturduğu kardiyorespiratuar etkinin maksimum değerine ulaştığı enjeksiyonun ilk 20 dakikasında gözlemlendi. Mepakrin ön tedavileriyle FLA<sub>2</sub>, neomisin ön tedavisiyle FLC ve ibuprofen ön tedavisiyle COX inhibisyonu tamamen, furegrelate ön tedavisiyle, TXA<sub>2</sub> sentezinin engellenmesi ise kısmen merkezi olarak uygulanan CDP-kolin'in kardiyorespiratuar etkilerini ortadan kaldırdı.

CDP-kolin birbirine difosfat köprüsüyle bağlanmış sitidin ve kolinden oluşur ve bir temel fosfolipid olan fosfotidilkolinin Kennedy Yolağı aracılığıyla sentezlenmesinde başlıca aracı moleküldür. CDP-kolin egzozen olarak verildiğinde hidrolize olur ve sitidin ve kolin olarak emilir (207). CDP-kolin CTP'den ve fosfokolinden CTP-fosfokolinsitidiltransferaz enzimi aracılığıyla yeniden sentezlenir (25-27,44-46). Fosfokolin A.A. dahil olmak üzere serbest yağ asitleri sentezleyen FLC (208), FLD (209) ve FLA<sub>2</sub> (172) tarafından hidrolize edilir. COX enzimlerinin aracılık ettiği A.A. metabolizması önemli bir prostaglandin kaynağıdır (210). Fokal ve geçici serebral iskemiden sonra CDP-kolin'in fosfolipid kaybını azalttığı, A.A. da dahil olmak üzere serbest yağ asitlerini arttırdığı rapor edilmiştir (78,211,212). Fosfolipazlar medial septumda kolinerjik teta dalgalanmasının ve kolinerjik teta ritminin kontrolüne aracılık ederler ve anksiyetenin baskılanmasında kritik rol oynamaktadırlar (213). Bu bilgiler çalışmada elde edilen bulgularla örtüşmektedir. Çünkü çalışmada, CDP-kolin hipotalamustaki ekstraselüler total prostaglandin konsantrasyonunda artışa neden olduğu bulunmuştur. Ayrıca FLA<sub>2</sub>, FLC ve COX'ların inhibisyonu, CDP-kolin'in oluşturduğu kardiyorespiratuar etkileri engellemektedir. Kolinerjik muskarinik reseptörlerin, nöronların hücre membranlarında G-protein reseptör komplekslerine dönüşen asetilkolin reseptörleri olduğu bilinmektedir. Birçok G-protein alt ünitesi ikincil mesajcı olarak nöronlarda, fosfolipazların sentezini artırarak nöron içi düzenlemeye aracılık etmektedir (214).

Prostaglandinler merkezi sinir sisteminde, sinaptik sinyalizasyon, nöronal uyarılma, nörotransmitter salınımı, nosisepsiyon, nöronal gen ekspresyonu, serebral kan akımı, uyku-uyanma döngüsü, açlık (215), iyon kanalları modülasyonu ve ayrıca protein kinaz A,

protein kinaz C ve protein NADPH oksidaz (216) enzimlerinin nöronal aktivitenin düzenlenmesinde yer alan fizyolojik ve patolojik süreçlerde görev alırlar (217-219). Buna ek olarak FLA<sub>2</sub> aktivitesiyle fosfolipidlerden salınan A.A.'in nöroenflamasyonda yer aldığı rapor edilmiştir (220). Önceki çalışmalarda, s.y.v.'e enjekte edilen A.A.'in, periferel sempato-adrenerjik, vazopressinerjik ve renin-anjiyotensin sistemi aktive ederek kan basıncını artırdığı gösterilmiştir (182,221). S.y.v.'e uygulanan FLA<sub>2</sub> (117,186,222) ve PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub> (223-225) ve PGF<sub>2 $\alpha$</sub> 'nin (226) ortalama kan basıncını artırdığı da rapor edilmiştir. A.A. ürünleri olarak prostaglandinler merkezi sinir sisteminde sentezlenirler ve kardiyovasküler sistemin düzenlenmesinde önemli fonksiyona sahiptirler (227-231). Yine önceki raporlarda beyinde TXA<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> ve PGF<sub>2 $\alpha$</sub> 'nin hemoraji veya serebral hipoperfüzyon sonrası hızlı bir şekilde artırdığı gösterilmiştir (184,227,228,230). Merkezi olarak enjekte edilen A.A.'in bir COX ürünü olan TXA<sub>2</sub>, normal koşullarda kan basıncını artırdığı (183,232) hemorajik şok durumunda hipotansiyonu geri döndürdüğü rapor edilmiştir (180,183,184). Ayrıca FLA<sub>2</sub> aktivatörü melitinin s.y.v.'e uygulanması da hem normal (183,231) hem de hipotansif koşulda (180,184) kan basıncını artırır ve hipotansiyonu geri döndürür.

Bu çalışmanın sonuçları, bir nörotransmitter madde olan asetilkolinin biyosentezinde kolin donörü olarak görev alan CDP-kolin'in (67) merkezi enjeksiyonuna cevap olarak oluşan kardiyorespiratuar yanıtı merkezi prostaglandinerjik sistemin aracılık ettiğini göstermektedir. Daha önceki çalışmalar merkezi olarak enjekte edilen TXA<sub>2</sub>'nin normotansif hayvanlarda güçlü kardiyovasküler etkiler gösterdiğini ve  $\alpha$ 7nAChRs başta olmak üzere merkezi nikotinik kolinerjik reseptörlerin aktivasyonu ile hipotalamik asetilkolin ve kolin seviyelerinde artışa neden olduğunu rapor etmektedir (232). Buna ek olarak, FLA<sub>2</sub> aktivatörü melitinin merkezi (222) ve periferel (176) enjeksiyonu da özellikle  $\alpha$ 7nAChRs olmak üzere merkezi kolinerjik nikotinik reseptörlerin aktivitesi ile pressör cevaba neden olduğunda rapor edilmiştir. Bu raporlar prostaglandinerjik sistemin kolinerjik sistemi aktive etmesine bağlı merkezi kolinerjik ve prostaglandinerjik sistemler arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Bu çalışmanın sonuçları ise kolinerjik sistemin prostaglandinerjik sistemi aktive etmesine bağlı olarak merkezi kolinerjik ve prostaglandinerjik sistemler arasındaki ilişkiyi göstermesi nedeniyle önceki raporları doğrulamaktadır.

Sonuç olarak, CDP-kolin'in s.y.v.'e uygulanması anestezisi altındaki hayvanlarda hiperventilasyona, pressör ve bradikardik bir kardiyorespiratuar etkiye neden olmaktadır. Ayrıca elde edilen bulgular merkezi kardiyorespiratuar düzenlemede kolinerjik ve prostaglandinerjik sistemin birbirleri ile ilişki içinde olduğunu göstermektedir. Çünkü bir

kolin donörü olan CDP-kolin posterior hipotalamik total prostaglandin konsantrasyonu artırmakta ve merkezi FLA<sub>2</sub> ve FLC aktivasyonunu ve takiben COX yolağının aktivasyonu CDP-kolin'in merkezi enjeksiyonuna alınan kardiyorespiratuar etkiye aracılık etmektedir.

## KAYNAKLAR

1. LOPEZ G.-COVIELLA I, AGUT J, VON BORSTEL R, WURTMAN RJ. Metabolism of cytidine (5V)-diphosphocholine (CDP-choline) following oral and intravenous administration to the human and the rat. *Neurochemistry International*, 11: 293– 297, 1987.
2. WURTMAN RJ, REGAN M, ULUS I, YU L. Effect of oral cdp-choline on plasma choline and uridine levels in humans. *Biochemical Pharmacology*, 60: 989-92, 2000.
3. WEISS GB. Metabolism and actions of cdp-choline as an endogenous compound and administered exogenously as citicoline. *Life Science*,56: 637-60, 1995.
4. DIXON CE, MA X, MARION DW. Effects of cdp-choline treatment on neurobehavioral deficits after tbi and on hippocampal and neocortical acetylcholine release. *Journal of Neurotrauma*,14: 161-9, 1997
5. CLARK WM, WECHSLER LR, SABOUNJIAN LA, SCHWIDERSKI UE. A phase iii randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology*,57: 1595-602, 2001.
6. DAVALOS A, CASTILLO J, ALVAREZ-SABIN J, SECADES JJ, MERCADAL J, LOPEZ S, COBO E, WARACH S, SHERMAN D, CLARK WM, LOZANO R. Oral citicoline in acute ischemic stroke: An individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke*, 33: 2850-7, 2002.
7. D'ORLANDO KJ, SANDAGE BW, JR. Citicoline (cdp-choline): Mechanisms of action and effects in ischemic brain injury. *Neurological Research*, 17: 281-4, 1995.
8. KAKIHANA M, FUKUDA N, SUNO M, NAGAOKA A. Effects of cdp-choline on neurologic deficits and cerebral glucose metabolism in a rat model of cerebral ischemia. *Stroke*, 19: 217-22, 1988.
9. AMENTA F, PARNETTI L, GALLAI V, WALLIN A. Treatment of cognitive dysfunction associated with alzheimer's disease with cholinergic precursors. Ineffective treatments or inappropriate approaches? *Mechanisms of Ageing and Development*, 122: 2025-40, 2001.
10. CAAMANO J, GOMEZ MJ, FRANCO A, CACABELOS R. Effects of cdp-choline on cognition and cerebral hemodynamics in patients with alzheimer's

- disease. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 16: 211-8, 1994.
11. CACABELOS R, ALVAREZ A, FENANDEZ-NOVOA L, LOMBARDI VR. A pharmacogenomic approach to alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 176: 12-9, 2000.
  12. LEVIN HS. Treatment of postconcussional symptoms with cdp-choline. *J Neurological Sciences*, 103 Suppl: S39-42, 1991.
  13. CALATAYUD MALDONADO V, CALATAYUD PEREZ JB, ASO ESCARIO J. Effects of cdp-choline on the recovery of patients with head injury. *J Neurological Sciences*, 103 Suppl: S15-8, 1991.
  14. GRIEB P, REJDAK R. Pharmacodynamics of citicoline relevant to the treatment of glaucoma. *The Journal of Neuroscience Research*, 67: 143-8, 2002.
  15. CAMPOS EC, SCHIAVI C, BENEDETTI P, BOLZANI R, PORCIATTI V. Effect of citicoline on visual acuity in amblyopia: Preliminary results. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 233: 307-12, 1995.
  16. CAMPOS EC, BOLZANI R, SCHIAVI C, BALDI A, PORCIATTI V. Cytidin-5'-diphosphocholine enhances the effect of part-time occlusion in amblyopia. *Documenta Ophthalmologica*, 93: 247-63, 1996.
  17. AGUT J, ORTIZ JA. Age-related changes in memory and their pharmacologic modulation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 640: 295-7, 1991.
  18. TEATHER LA, WURTMAN RJ. Dietary cytidine (5')-diphosphocholine supplementation protects against development of memory deficits in aging rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 27: 711-7, 2003.
  19. MAEJIMA S, KATAYAMA Y. Neurosurgical trauma in japan. *World Journal of Surgery*, 25: 1205-9, 2001.
  20. KRUPINSKI J, FERRER I, BARRACHINA M, SECADES JJ, MERCADAL J, LOZANO R. Cdp-choline reduces pro-caspase and cleaved caspase-3 expression, nuclear DNA fragmentation, and specific parp-cleaved products of caspase activation following middle cerebral artery occlusion in the rat. *Neuropharmacology*, 42: 846-54, 2002.
  21. YILMAZ MS, COSKUN C, YALCIN M, SAVCI V. Cdp-choline prevents cardiac arrhythmias and lethality induced by short-term myocardial ischemia-reperfusion injury in the rat: Involvement of central muscarinic cholinergic mechanisms. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 378: 293-301, 2008.

22. SAVCI V, CAVUN S, GOKTALAY G, ULUS IH. Cardiovascular effects of intracerebroventricularly injected cdp-choline in normotensive and hypotensive animals: The involvement of cholinergic system. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 365: 388-98, 2002.
23. SAVCI V, GOKTALAY G, CANSEV M, CAVUN S, YILMAZ MS, ULUS IH. Intravenously injected cdp-choline increases blood pressure and reverses hypotension in haemorrhagic shock: Effect is mediated by central cholinergic activation. *European Journal of Pharmacology*, 468: 129-39, 2003.
24. RAO AM, HATCHER JF, DEMPSEY RJ. Cdp-choline: Neuroprotection in transient forebrain ischemia of gerbils. *Journal of Neuroscience Research*, 58: 697-705, 1999.
25. SUNDLER R, AKESSON B. Biosynthesis of phosphatidylethanolamines and phosphatidylcholines from ethanolamine and choline in rat liver. *Biochemical Journal*, 146: 309-15, 1975.
26. TOMAKJIAN S, HAINES DS, POSSMAYER F. Pulmonary phosphatidilcholine biosynthesis. Alteration in the pool sizes of choline and choline derivatives in rabbit fetal lung during development. *Biochimica et Biophysica Acta*, 663 (2): 557-568, 1981.
27. VAN HEUSDEN GP, VAN DEN BOSCH H. Utilization of disaturated and unsaturated phosphatidylcholine and diacylglycerols by cholinephosphotransferase in rat lung microsomes. *Biochimica et Biophysica Acta*, 711: 361-8, 1982.
28. SECADES JJ, LORENZO JL. Citicoline: Pharmacological and clinical review, 2006 update. *Methods & Findings in Experimental & Clinical Pharmacology*, 28 Suppl B: 1-56, 2006.
29. JOCHEM J, SAVCI V, FILIZ N, RYBUS-KALINOWSKA B, FOGEL WA, YALCIN M. Involvement of the histaminergic system in cytidine 5'-diphosphocholine-induced reversal of critical haemorrhagic hypotension in rats. *Journal of physiology and pharmacology*, 61: 37-43.
30. FONLUPT P, MARTINET M, PACHECO H. Effect of CDP-choline on dopamine metabolism in central nervous system. Elsevier Science, New York, 169-77, 1985.
31. BUSIJA DW, WAGERLE LC, POURCYROUS M, LEFFLER CW. Acetylcholine dramatically increases prostanoid synthesis in piglet parietal cortex. *Brain Research*, 439: 122-6, 1988.

32. DE SIMONE R, AJMONE-CAT MA, CARNEVALE D, MINGHETTI L.  
Activation of alpha7 nicotinic acetylcholine receptor by nicotine selectively up-regulates cyclooxygenase-2 and prostaglandin e2 in rat microglial cultures. *Journal of Neuroinflammation*, 2: 4, 2005.
33. ORMAN B, REINA S, BORDA E, STERIN-BORDA L. Signal transduction underlying carbachol-induced pge2 generation and cox-1 mrna expression of rat brain. *Neuropharmacology*, 48: 757-65, 2005.
34. SHUTTLEWORTH TJ, THOMPSON JL. Muscarinic receptor activation of arachidonate-mediated ca2+ entry in hek293 cells is independent of phospholipase c. *J Biological Chemistry*, 273: 32636-43, 1998.
35. FERNANDEZ-MURRAY JP, MCMASTER CR. Glycerophosphocholine catabolism as a new route for choline formation for phosphatidylcholine synthesis by the kennedy pathway. *Jornal of Biological Chemistry*, 280: 38290-6, 2005.
36. CANSEV M, YILMAZ MS, ILCOL YO, HAMURTEKIN E, ULUS IH.  
Cardiovascular effects of cdp-choline and its metabolites: Involvement of peripheral autonomic nervous system. *European Journal of Pharmacology*, 577: 129-42, 2007.
37. LACHMANN B, GROSSMANN G, MALMQVIST E, NILSSON R, ROBERTSON B. The effect of cytidine diphosphate choline on in vivo lung mechanics in premature newborn rabbits. *Resuscitation*, 8: 43-52, 1980.
38. CERMAK JM, HOLLER T, JACKSON DA, BLUSZTAJN JK. Prenatal availability of choline modifies development of the hippocampal cholinergic system. *FASEB JOURNAL*, 12: 349-57, 1998.
39. ZEISEL SH. Choline: Essential for brain development and function. *Advances in Pediatrics*, 44: 263-95, 1997.
40. ZEISEL SH. Nutritional importance of choline for brain development. *The Journal of the American College of Nutrition*, 23: 621S-626S, 2004.
41. BLUSZTAJN JK. Choline, a vital amine. *Science*, 281: 794-5, 1998.
42. BLUSZTAJN JK, WURTMAN RJ. Choline and cholinergic neurons. *Science*, 221: 614-20, 1983.
43. ZEISEL SH. Formation of unesterified choline by rat brain. *Biochimica et Biophysica Acta*, 835: 331-43, 1985.
44. TOBACK FG. Phosphatidylcholine metabolism during renal growth and regeneration. *American Journal of Physiology*, 246: F249-59, 1984.

45. WIENTZEK M, MAN RY, CHOY PC. Choline glycerophospholipid biosynthesis in the guinea pig heart. *Biochemistry and Cell Biology*, 65: 860-8, 1987.
46. MILLER BE, HOO KG. Regulation of phosphatidylcholine biosynthesis in activated alveolar type ii cells. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 1: 127-36, 1989.
47. LOPEZ-COVIELLA I, AGUT J, SAVCI V, ORTIZ JA, WURTMAN RJ. Evidence that 5'-cytidinediphosphocholine can affect brain phospholipid composition by increasing choline and cytidine plasma levels. *Journal of Neurochemistry*, 65: 889-94, 1995.
48. CHO HJ, KIM YJ. Efficacy and safety of oral citicoline in acute ischemic stroke: Drug surveillance study in 4,191 cases. *Methods & Findings in Experimental & Clinical Pharmacology*, 31: 171-6, 2009.
49. AGUT J, FONT E, SACRISTAN A, ORTIZ JA. Bioavailability of methyl-14c cdp-choline by oral route. *Arzneimittelforschung*, 33: 1045-7, 1983.
50. PARONI R, CIGHETTI G, DEL PUPPO M, KIENLE MG. Evidence for a different metabolic behaviour of cytidine diphosphate choline after oral and intravenous administration to rats. *Pharmacological Research Communications*, 17: 805-29, 1985.
51. GALLETTI P, DE ROSA M, COTTICELLI MG, MORANA A, VACCARO R, ZAPPIA V. Biochemical rationale for the use of cdpcholine in traumatic brain injury: Pharmacokinetics of the orally administered drug. *Journal of Neurological Sciences*, 103 Suppl: S19-25, 1991.
52. ROMERO A, SERRATOSA J, SACRISTAN A, ORTIZ JA. High-resolution autoradiography in mouse brain and cerebellum 10 days after radiolabelled cdp-choline administration. *Arzneimittelforschung*, 33: 1058-60, 1983.
53. ROMERO A, SERRATOSA J, SACRISTAN A, ORTIZ JA. High-resolution autoradiography in mouse brain 24 h after radiolabelled cdp-choline administration. *Arzneimittelforschung*, 33: 1056-8, 1983.
54. CEDA GP, CERESINI G, DENTI L, MAGNANI D, MARCHINI L, VALENTI G, HOFFMAN AR. Effects of cytidine 5'-diphosphocholine administration on basal and growth hormone-releasing hormone-induced growth hormone secretion in elderly subjects. *Acta Endocrinologica (Copenhagen)*, 124: 516-20, 1991.



55. MATSUOKA T, KAWANAKA M, NAGAI K. Effect of cytidine diphosphate choline on growth hormone and prolactin secretion in man. *Endocrinol Jpn*, 25: 55-7, 1978.
56. CAVUN S, SAVCI V. Cdp-choline increases plasma acth and potentiates the stimulated release of gh, tsh and lh: The cholinergic involvement. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 18: 513-23, 2004.
57. CAVUN S, SAVCI V, ULUS IH. Centrally injected cdp-choline increases plasma vasopressin levels by central cholinergic activation. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 18: 71-7, 2004.
58. CANSEV M. CDP-kolin'in Kardiyovasküler, Metabolik ve Nöroendokrin Etkileri, Tıpta Uzmanlık Tezi, Uludağ Üniversitesi, Bursa, 2003.
59. YILMAZ MS, YALCIN M, SAVCI V. Cytidine 5'- diphosphocholine restores the blood flow of superior mesenteric and renal artery, prolongs the survival time in haemorrhaged anaesthetised rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 33: 415-420, 2006.
60. GURUN MS, PARKER R, EISENACH JC, VINCLER M. The effect of peripherally administered cdp-choline in an acute inflammatory pain model: The role of alpha7 nicotinic acetylcholine receptor. *Anesthesia & Analgesia*, 108: 1680-7, 2009.
61. BAGDAS D, SONAT FA, HAMURTEKIN E, SONAL S, GURUN MS. The antihyperalgesic effect of cytidine-5'-diphosphate-choline in neuropathic and inflammatory pain models. *Behavioural Pharmacology*, 22: 589-98.
62. DEUTSCH SI, ROSSE RB, SCHWARTZ BL, SCHOOLER NR, GASKINS BL, LONG KD, MASTROPAOLO J. Effects of cdp-choline and the combination of cdp-choline and galantamine differ in an animal model of schizophrenia: Development of a selective alpha7 nicotinic acetylcholine receptor agonist strategy. *European Neuropsychopharmacology*, 18: 147-51, 2008.
63. DEUTSCH SI, SCHWARTZ BL, SCHOOLER NR, ROSSE RB, MASTROPAOLO J, GASKINS B. First administration of cytidine diphosphocholine and galantamine in schizophrenia: A sustained alpha7 nicotinic agonist strategy. *Clinical Neuropharmacology*, 31: 34-9, 2008.
64. DINSDALE JR, GRIFFITHS GK, CASTELLO J, MADDOCK J, ORTIZ JA, AYLWARD M. Cdp-choline: Repeated oral dose tolerance studies in adult healthy volunteers. *Arzneimittelforschung*, 33: 1061-5, 1983.

65. CANSEV M, YILMAZ MS, ILCOL YO, HAMURTEKIN E, ULUS IH. Cardiovascular effects of cdp-choline and its metabolites: Involvement of peripheral autonomic nervous system. *European Journal of Pharmacology*, 577: 129-42, 2007.
66. ARENTH PM, RUSSELL KC, RICKER JH, ZAFONTE RD. Cdp-choline as a biological supplement during neurorecovery: A focused review. *American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation*, 3: S123-31, 2011.
67. ADIBHATLA RM, HATCHER JF, DEMPSEY RJ. Citicoline: Neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia. *Journal of Neurochemistry*, 80: 12-23, 2002.
68. MCDANIEL MA, MAIER SF, EINSTEIN GO. "Brain-specific" Nutrients: A memory cure? *Nutrition*, 19: 957-75, 2003.
69. AGNOLI A, BRUNO G, FIORAVANTI M. Therapeutic approach to senile memory impairment: a double-blind clinical trial with CDP-choline. Boston, Birkhauser, 649-54, 1986.
70. SPIERS PA, MYERS D, HOCHANADEL GS, LIEBERMAN HR, WURTMAN RJ. Citicoline improves verbal memory in aging. *Arch Neurol*, 53: 441-8, 1996.
71. ABAD-SANTOS F, NOVALBOS-REINA J, GALLEGOS-SANDIN S, GARCIA AG. [treatment of mild cognitive impairment: Value of citicoline]. *Neurological Review*, 35: 675-82, 2002.
72. KENNEDY EP, WEISS SB. The function of cytidine coenzymes in the biosynthesis of phospholipides. *Journal of Biological Chemistry*, 222: 193-214, 1956.
73. ZWEIFLER RM. Membrane stabilizer: Citicoline. *Current Medical Research and Opinion*, 18 Suppl 2: s14-7, 2002.
74. TER HORST GJ AND KORF J (eds.). Cerebral ischemia: From pharmacology to modern techniques and clinical implications. Value of almitrine-raubasin (duxil duxaril). International symposium, hangzhou, people's republic of china, may 14, 1994. *European Neurology*, 35 Suppl 1: 1-46, 1995.
75. MATTSON MP, CULMSEE C, YU ZF. Apoptotic and antiapoptotic mechanisms in stroke. *Cell and Tissue Research*, 301: 173-87, 2000.
76. SOBRADO M, LOPEZ MG, CARCELLER F, GARCIA AG, RODA JM. Combined nimodipine and citicoline reduce infarct size, attenuate apoptosis and increase bcl-2 expression after focal cerebral ischemia. *Neuroscience*, 118: 107-13, 2003.

77. HURTADO O, MORO MA, CARDENAS A, SANCHEZ V, FERNANDEZ-TOME P, LEZA JC, LORENZO P, SECADES JJ, LOZANO R, DAVALOS A, CASTILLO J, LIZASOAIN I. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: Effects on glutamate transport. *Neurobiology of Disease*, 18: 336-45, 2005.
78. RAO AM, HATCHER JF, DEMPSEY RJ. Lipid alterations in transient forebrain ischemia: Possible new mechanisms of cdp-choline neuroprotection. *Journal of Neurochemistry*, 75: 2528-35, 2000.
79. ADIBHATLA RM, HATCHER JF, DEMPSEY RJ. Effects of citicoline on phospholipid and glutathione levels in transient cerebral ischemia. *Stroke*, 32: 2376-81, 2001.
80. PLATARAS C, TSAKIRIS S, ANGELOGIANNI P. Effect of cdp-choline on brain acetylcholinesterase and na (+), k(+)-atpase in adult rats. *Clinical Biochemistry*, 33: 351-7, 2000.
81. GUYTON AC. *Textbook of medical physiology (Tıbbi fizyoloji)*. Çeviren: ÇAVUŞOĞLU HA, cilt 2, 8. baskı, Nobel Yayınevi, İstanbul, sayfa 1101-1108, 1998.
82. SINGEWALD N, PHILIPPU A. Involvement of biogenic amines and amino acids in the central regulation of cardiovascular homeostasis. *Trends in Pharmacological Sciences*, 17: 356-63, 1996.
83. OLUFSEN M, TRAN H, OTTESEN J. Modeling cerebral blood flow control during posture change from sitting to standing. *Cardiovascular Engineering*, 4 (1): 47-58, 2004.
84. STORNETTA RL, SPIROVSKI D, MOREIRA TS, TAKAKURA AC, WEST GH, GWILT JM, PILOWSKY PM, GUYENET PG. Galanin is a selective marker of the retrotrapezoid nucleus in rats. *Journal of Comparative Neurology*, 512: 373-83, 2009.
85. DAMPNEY RA, COLEMAN MJ, FONTES MA, HIROOKA Y, HORIUCHI J, LI YW, POLSON JW, POTTS PD, TAGAWA T. Central mechanisms underlying short- and long-term regulation of the cardiovascular system. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 29: 261-8, 2002.
86. AVERILL DB, DIZ DI. Angiotensin peptides and baroreflex control of sympathetic outflow: Pathways and mechanisms of the medulla oblongata. *Brain Research Bulletin*, 51: 119-28, 2000.

87. ZANUTTO BS, VALENTINUZZI ME, SEGURA ET. Neural set point for the control of arterial pressure: Role of the nucleus tractus solitarius. *BioMedical Engineering Online*, 9: 4, 2010.
88. DAMPNEY RA, POLSON JW, POTTS PD, HIROOKA Y, HORIUCHI J. Functional organization of brain pathways subserving the baroreceptor reflex: Studies in conscious animals using immediate early gene expression. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 23: 597-616, 2003.
89. DAMPNEY RA, HORIUCHI J, KILLINGER S, SHERIFF MJ, TAN PS, MCDOWALL LM. Long-term regulation of arterial blood pressure by hypothalamic nuclei: Some critical questions. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 32: 419-25, 2005.
90. ITO S, SVED AF. Blockade of angiotensin receptors in rat rostral ventrolateral medulla removes excitatory vasomotor tone. *American Journal of Physiology*, 270: R1317-23, 1996.
91. LIPSKI J, KANJHAN R, KRUSZEWSKA B, RONG W. Properties of presympathetic neurones in the rostral ventrolateral medulla in the rat: An intracellular study 'In vivo'. *The Journal of Physiology*, 490 (Pt 3): 729-44, 1996.
92. ROSS CA, RUGGIERO DA, PARK DH, JOH TH, SVED AF, FERNANDEZ-PARDAL J, SAAVEDRA JM, REIS DJ. Tonic vasomotor control by the rostral ventrolateral medulla: Effect of electrical or chemical stimulation of the area containing c1 adrenaline neurons on arterial pressure, heart rate, and plasma catecholamines and vasopressin. *The Journal of Neuroscience*, 4: 474-94, 1984.
93. SWANSON LW, SAWCHENKO PE. Hypothalamic integration: Organization of the paraventricular and supraoptic nuclei. *Annual Review of Neuroscience*, 6: 269-324, 1983.
94. PYNER S. Neurochemistry of the paraventricular nucleus of the hypothalamus: Implications for cardiovascular regulation. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 38: 197-208, 2009.
95. ARSLAN BY, ULUS IH, SAVCI V, KIRAN BK. Effects of intracerebroventricular injected choline on cardiovascular functions and sympathoadrenal activity. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 17: 814-21, 1991.

96. GUARINI S, TAGLIAVINI S, FERRARI W, BERTOLINI A. Reversal of haemorrhagic shock in rats by cholinomimetic drugs. *British Journal of Pharmacology*, 98: 218-24, 1989.
97. ULUS IH, ARSLAN BY, SAVCI V, KIRAN BK. Restoration of blood pressure by choline treatment in rats made hypotensive by haemorrhage. *British Journal of Pharmacology*, 116: 1911-7, 1995.
98. LOPEZ G-COVIELLA I, AGUT J, SAVCI V, ORTIZ JA, WURTMAN RJ. Evidence that 5'-cytidinediphosphocholine can affect brain composition by increasing choline and cytidine plasma levels. *Journal of Neurochemistry*, 65: 889–894, 1995.
99. HAINES DS, TOKMAKJIAN SD. Actions of dietary orotic acid on liver synthesis of phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine in rats. *Biochemistry and Cell Biology*, 65: 105-11, 1987.
100. COHEN EL, WURTMAN RJ. Brain acetylcholine: Increase after systemic choline administration. *Life Science*, 16: 1095-102, 1975.
101. ULUS IH, WURTMAN RJ, MAURON C, BLUSZTAJN JK. Choline increases acetylcholine release and protects against the stimulation-induced decrease in phosphatide levels within membranes of rat corpus striatum. *Brain Research*, 484: 217-27, 1989.
102. ULUS IH, HIRSCH MJ, WURTMAN RJ. Trans-synaptic induction of adrenomedullary tyrosine hydroxylase activity by choline: Evidence that choline administration can increase cholinergic transmission. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 74: 798-800, 1977.
103. DIKSHIT BB. Action of acetylcholine on the brain and its occurrence therein. *The Journal of Physiology*, 80: 409–21, 1934.
104. GESELL R, HANSEN E, WORZNIAK J. Humoral intermediation of nerve cell activation in the central nervous system. *American Journal of Physiology*, 138: 776–91, 1943.
105. METZ B. Correlation between respiratory re-ex and acetylcholine content of pons and medulla. *American Journal of Physiology*, 202: 80–2, 1962.
106. WIEMER W. On the effect of acetylcholine on respiration. IV. Effect following injection into the cisterna pontis, cisterna cerebellomedullaris, lateral ventricles and cerebrospinal fluid. *Pflügers Archiv*, 276: 568–78, 1963.

107. BRIMBLECOMBE RW. Drugs acting on central cholinergic mechanisms and affecting respiration. In: Widdicombe JG editor. International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics Section 104: respiratory Pharmacology. Oxford: Pergamon Press, 175–84, 1981.
108. MURAKOSHI T, SUZUE T, TAMAI S. A pharmacological study on respiratory rhythm in the isolated brainstem-spinal cord preparation of the newborn rat. *British Journal of Pharmacology*, 86: 95–104, 1985.
109. GILLIS RA, WALTON DP, QUEST JA, NAMATH IJ, HAMOSH P, DRETCHEN KL. Cardiorespiratory effects produced by activation of cholinergic muscarinic receptors on the ventral surface of the medulla. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 247: 765–73, 1988.
110. NATTIE EE, LI A. Ventral medulla sites of muscarinic receptor subtypes involved in cardiorespiratory control. *Journal of Applied Physiology*, 69: 33–41, 1990.
111. BURTON MD, NOURI K, BAICHOO S, SAMUELS-TOYLOY N, KAZEMI H. Ventilatory output and acetylcholine: perturbations in release and muscarinic receptor activation. *Journal of Applied Physiology*, 77: 2275–84, 1994.
112. BURTON MD, NOURI M, KAZEMI H. Acetylcholine and central respiratory control: perturbations of acetylcholine synthesis in the isolated brainstem of the neonatal rat. *Brain Research*, 670:39–47, 1995.
113. HAJI A, FURUICHI S, TAKEDA R. Effects on iontophoretically applied acetylcholine on membrane potential and synaptic activity of bulbar respiratory neurones in decerebrate cats. *Neuropharmacology*, 35: 195–203, 1996.
114. SHAO XM, FELDMAN JL. Acetylcholine modulates respiratory pattern: effects mediated by M3-like receptors in preBötzingercomplex inspiratory neurons. *Journal of Neurophysiology*, 83: 1243–52, 2000.
115. BELLINGHAM MC, FUNK GD. Cholinergic modulation of respiratory brainstem neurons and its function in sleep-wake state determination. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 27: 132–7, 2000.
116. BOUDINOT E, CHAMPAGNAT J, FOUTZ AS. M(1)/M(3) and M(2)/M(4) muscarinic receptor double-knockout mice present distinct respiratory phenotypes. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 161:54–61, 2008.

117. DEV NB, LOESCHCKE HH. A cholinergic mechanism involved in the respiratory chemosensitivity of the medulla oblongata in the cat. *P-ugers Archive*, 379: 29–36, 1979.
118. FUKUDA Y, LOESCHCKE HH. A cholinergic mechanism involved in the neuronal excitation by H<sup>+</sup> in the respiratory chemosensitive structures of the ventral medulla oblongata of rats in vitro. *P-ugers Archive*, 379: 125–35, 1979.
119. HAXHIU MA, MITRA J, VAN LUNTEREN E, BRUCE EN, CHERNIACK NS. Hypoglossal and phrenic responses to cholinergic agents applied to ventral medullary surface. *American Journal of Physiology*, 247: R939–44, 1984.
120. NATTIE EE, WOOD J, MEGA A, GORITSKI W. Rostral ventrolateral medulla muscarinic receptor involvement in central ventilatory chemosensitivity. *Journal of Applied Physiology*, 66: 1462–70, 1989.
121. MONTEAU R, MORIN D, HILAIRE G. Acetylcholine and central chemosensitivity: in vitro study in the newborn rat. *Respir Physiol*, 81: 241–53, 1990.
122. BURTON MD, JOHNSON DC, KAZEMI H. The central respiratory effects of acetylcholine vary with CSF pH. *Journal of Auton Nervous System*, 62: 27–32, 1997.
123. BOUDINOT E, EMERY MJ, MOUISEL E, CHATONNET A, CHAMPAGNAT J, ESCOURROU P, *et al.* Increased ventilation and CO<sub>2</sub> chemosensitivity in acetylcholinesterase knockout mice. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 140: 231–41, 2004.
124. KINNEY HC, FILIANO JJ, SLEEPER LA, MANDELL F, VALDES-DAPENA M, WHITE WF. Decreased muscarinic receptor binding in the arcuate nucleus in sudden infant death syndrome. *Science*, 269: 1446–50, 1995.
125. DUNCAN JR, PATERSON DS, KINNEY HC. The development of nicotinic receptors in the human medulla oblongata: interrelationship with the serotonergic system. *Autonomic Neuroscience*, 144: 61–75, 2008.
126. LYDIC R, DOUGLAS CL, BAGHDOYAN HA. Microinjection of neostigmine into the pontine reticular formation of C57BL/6J mouse enhances rapid eye movement sleep and depresses breathing. *Sleep*, 25: 835–41, 2002.
127. GILMAN S, CHERVIN RD, KOEPPE RA, CONSENS FB, LITTLE R, AN H, *et al.* Obstructive sleep apnea is related to a thalamic cholinergic deficit in MSA. *Neurology*, 61: 35–9, 2003.

128. BENARROCH EE, SCHMEICHEL AM, PARISI JE. Depletion of cholinergic neurons of the medullary arcuate nucleus in multiple system atrophy. *Autonomic Neuroscience*, 87: 293–9, 2001.
129. SMITH JC, ELLENBERGER HH, BALLANYI K, RICHTER DW & FELDMAN. JL Pre-Bötzinger complex: a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. *Science*, 254: 726–729, 1991.
130. SUN QJ, GOODCHILD AK, CHALMERS JP & PILOWSKY PM. The pre-Bötzinger complex and phase-spanning neurons in the adult rat. *Brain Research*, 809: 204–213, 1998.
131. KOSHIYA N & SMITH JC. Neuronal pacemaker for breathing visualized in vitro. *Nature*, 400: 360–363, 1999.
132. HASELTON JR & GUYENET PG. Central respiratory modulation of medullary sympathoexcitatory neurons in rat. *American Journal of Physiology*, 256: R739–R750, 1989.
133. MIYAWAKI T, PILOWSKY P, SUN QJ, MINSON J, SUZUKI S, ARNOLD A L, LLEWELLYN-SMITH I & CHALMERS J. Central inspiration increases barosensitivity of neurons in rat rostral ventrolateral medulla. *American Journal of Physiology*, 268: R909–R918, 1995.
134. MANDEL DA & SCHREIHOFER AM. Central respiratory modulation of barosensitive neurons in rat caudal ventrolateral medulla. *The Journal of Physiology*, 572: 881–896, 2006.
135. SEVERSON CA, WANG W, PIERIBONE VA, DOHLE CI & RICHERSON GB. Midbrain serotonergic neurons are central pH chemoreceptors. *Nature Neuroscience*, 6: 1139–1140, 2003.
136. RICHERSON GB. Serotonergic neurons as carbon dioxide sensors that maintain pH homeostasis. *Nat. Rev. Neurosci.* 5: 449–461, 2004.
137. LI A & NATTIE E. Catecholamine neurons in rats modulate sleep, breathing, central chemoreception and breathing variability. *The Journal of Physiology*. 570: 385–396, 2006.
138. MOLLOY GY, RATTRAY M, WILLIAMS RJ. Genes encoding multiple forms of phospholipase a2 are expressed in rat brain. *Neuroscience Letters*, 258: 139–42, 1998.
139. PETERS-GOLDEN M. *Lung Macrophages and Dendritic Cells in Health and Disease*. New York, Marcel Dekker Inc, 151–182, 1997.



140. VANE JR, BAKHLE YS, BOTTING RM. Cyclooxygenases 1 and 2. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 38: 97-120, 1998.
141. DUBOIS RN, ABRAMSON SB, CROFFORD L, GUPTA RA, SIMON LS, VAN DE PUTTE LB, LIPSKY PE. Cyclooxygenase in biology and disease. *Faseb Journal*, 12: 1063-73, 1998.
142. BJORKMAN DJ. The effect of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on prostaglandins. *American Journal of Medicine*, 105: 8S-12S, 1998.
143. KONG DL, PROUGH DS, WHITLEY JM, TAYLOR C, VINES S, DEAL DD, DEWITT DS. Hemorrhage and intracranial hypertension in combination increase cerebral production of thromboxane a<sub>2</sub>. *Critical Care Medicine*, 19: 532-8, 1991.
144. TER HORST GJ, AND KORF J (eds.). *Clinical pharmacology of cerebral ischemia*. New Jersey, Humana, 1997.
145. MATTSON MP. Apoptotic and anti-apoptotic synaptic signaling mechanisms. *Brain Pathology*, 10: 300-12, 2000.
146. TONG H, LAKHDIR F, WOOD CE. Endogenous prostanoids modulate the acth and avp responses to hypotension in late-gestation fetal sheep. *American Journal of Physiology*, 275: R735-41, 1998.
147. LI Y, MAHER P, SCHUBERT D. Phosphatidylcholine-specific phospholipase c regulates glutamate-induced nerve cell death. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95: 7748-53, 1998.
148. KLEIN J, CHALIFA V, LISCOVITCH M, LOFFELHOLZ K. Role of phospholipase d activation in nervous system physiology and pathophysiology. *Journal of Neurochemistry*, 65: 1445-55, 1995.
149. ROSS CA, RUGGIERO DA, PARK DH, JOH TH, SVED AF, FERNANDEZ-PARDAL J, SAAVEDRA JM, REIS DJ. Tonic vasomotor control by the rostral ventrolateral medulla: Effect of electrical or chemical stimulation of the area containing c1 adrenaline neurons on arterial pressure, heart rate, and plasma catecholamines and vasopressin. *The Journal of Neuroscience*, 4: 474-94, 1984.
150. TANG X, EDWARDS EM, HOLMES BB, FALCK JR, CAMPBELL WB. Role of phospholipase c and diacylglyceride lipase pathway in arachidonic acid release and acetylcholine-induced vascular relaxation in rabbit aorta. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 290: H37-45, 2006.
151. TANG X, HOLMES BB, NITHIPATIKOM K, HILLARD CJ, KUHN H, CAMPBELL WB. Reticulocyte 15-lipoxygenase-i is important in acetylcholine-

- induced endothelium-dependent vasorelaxation in rabbit aorta. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 26: 78-84, 2006.
152. DEMİRALP T, KAYSERİLİOĞLU A, YİĞİT R, DİRESKENELİ GS, AYDIN Z. Kardiyopulmoner ve kan fizyolojisi. Savaş ciltevi, Tayf ofset, 2011.
153. SMITH WL, DEWITT DL, GARAVITO RM. Cyclooxygenases: Structural, cellular, and molecular biology. *Annual Review of Biochemistry*, 69: 145-82, 2000.
154. LEWIS RA, SOTER NA, DIAMOND PT, AUSTEN KF, OATES JA, ROBERTS LJ II. Prostaglandin D<sub>2</sub> generation after activation of rat and human mast cells with anti-IgE. *The Journal of Immunology*, 129:1627–1631, 1982.
155. URADE Y, UJIHARA M, HORIGUCHI Y, IKAI K, HAYAISHI O. The major source of endogenous prostaglandin D<sub>2</sub> production is likely antigen presenting cells. Localization of glutathione requiring prostaglandin D synthetase in histiocytes, dendritic, and Kupffer cells in various rat tissues. *The Journal of Immunology*, 143: 2982–2989, 1989.
156. TANAKA K, OGAWA K, SUGAMURA K, NAKAMURA M, TAKANO S, NAGATA K. Differential production of prostaglandin D<sub>2</sub> by human helper T cell subsets. *The Journal of Immunology*, 164:2277–2280, 2000.
157. FUNK CD, FITZGERALD GA. Cox-2 inhibitors and cardiovascular risk. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 50: 470-9, 2007.
158. FELETOU M, VANHOUTTE PM. Endothelium-dependent hyperpolarization of vascular smooth muscle cells. *Acta Pharmacologica Sinica*, 21: 1-18, 2000.
159. FELETOU M, VANHOUTTE PM, VERBEUREN TJ. The thromboxane/endoperoxide receptor (tp): The common villain. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 55: 317-32, 2010.
160. NAMBA T, SUGIMOTO Y, HIRATA M, HAYASHI Y, HONDA A, WATABE A, NEGISHI M, ICHIKAWA A, NARUMIYA S. Mouse thromboxane a<sub>2</sub> receptor: Cdna cloning, expression and northern blot analysis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 184: 1197-203, 1992.
161. SHEN RF, TAI HH. Thromboxanes: Synthase and receptors. *Journal of Biomedical Science*, 5: 153-72, 1998.
162. HUSTED D, UPSHAW J, GRIDLEY KE, WOOD CE. Cellular localization of thromboxane synthase in ovine spinal cord and hindbrain. *Brain Research*, 971: 107-15, 2003.

163. PAARLBERG KM, DE JONG CL, VAN GEIJN HP, VAN KAMP GJ, HEINEN AG, DEKKER GA. Vasoactive mediators in pregnancy-induced hypertensive disorders: A longitudinal study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 179: 1559-64, 1998.
164. REILLY M, FITZGERALD GA. Cellular activation by thromboxane a<sub>2</sub> and other eicosanoids. *European Heart Journal*, 14 Suppl K: 88-93, 1993.
165. WOOD CE, CUDD TA, KANE C, ENGELKE K. Fetal acth and blood pressure responses to thromboxane mimetic u-46619. *American Journal of Physiology*, 265: R858-62, 1993.
166. MURAKAMI Y, OKADA S, NISHIHARA M, YOKOTANI K. Roles of brain prostaglandin e<sub>2</sub> and thromboxane a<sub>2</sub> in the activation of the central sympatho-adrenomedullary outflow in rats. *European Journal of Pharmacology*, 452: 289-94, 2002.
167. JOHNSON RW, CURTIS SE, DANTZER R, KELLEY KW. Central and peripheral prostaglandins are involved in sickness behavior in birds. *Physiology & Behavior*, 53: 127-31, 1993.
168. DUBOIS RN, ABRAMSON SB, CROFFORD L, GUPTA RA, SIMON LS, VAN DE PUTTE LB, LIPSKY PE. Cyclooxygenase in biology and disease. *Faseb Journal*, 12: 1063-73, 1998.
169. SMYTH EM, GROSSER T, WANG M, YU Y, FITZGERALD GA. Prostanoids in health and disease. *The Journal of Lipid Research*, 50 Suppl: S423-8, 2009.
170. TILLEY SL, COFFMAN TM, KOLLER BH. Mixed messages: Modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes. *Journal of Clinical Investigation*, 108: 15-23, 2001.
171. CUI Z, HOUWELING M. Phosphatidylcholine and cell death. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1585: 87-96, 2002.
172. SIX DA, DENNIS EA. The expanding superfamily of phospholipase a<sub>2</sub> enzymes: Classification and characterization. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1488: 1-19, 2000.
173. EXTON JH. Phosphatidylcholine breakdown and signal transduction. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1212: 26-42, 1994.
174. TRONCHERE H, RECORD M, TERCE F, CHAP H. Phosphatidylcholine cycle and regulation of phosphatidylcholine biosynthesis by enzyme translocation. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1212: 137-51, 1994.

175. WALL SJ, YASUDA RP, LI M, WOLFE BB. Development of an antiserum against m3 muscarinic receptors: Distribution of m3 receptors in rat tissues and clonal cell lines. *Molecular Pharmacology*, 40: 783-9, 1991.
176. YALCIN M, AYDIN C, SAVCI V. Cardiovascular effect of peripheral injected melittin in normotensive conscious rats: Mediation of the central cholinergic system. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 81: 341-7, 2009.
177. YALCIN M, SAVCI V. Cardiovascular effects of centrally injected melittin in hemorrhaged hypotensive rats: The investigation of peripheral mechanisms. *Neuropeptides*, 41: 465-75, 2007.
178. YALCIN M, AYDIN C. The role of the central arachidonic acid-thromboxane a2 cascade in cardiovascular regulation during hemorrhagic shock in rats. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 85: 61-6, 2011.
179. ALTINBAS B, TOPUZ BB, YILMAZ MS, AYDIN C, SAVCI V, JOCHEM J, AYDIN S, YALCIN M. The mediation of the central histaminergic system in the pressor effect of intracerebroventricularly injected melittin, a phospholipase a2 activator, in normotensive rats. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 87: 153-8.
180. YALCIN M, AK F, ERTURK M. The role of the central thromboxane a2 in cardiovascular effects of a phospholipase a2 activator melittin administered intracerebroventricularly in normotensive conscious rats. *Neuropeptides*, 40: 207-12, 2006.
181. YALCIN M, AK F, ERTURK M. The role of the central thromboxane a2 in cardiovascular effects of a phospholipase a2 activator melittin administered intracerebroventricularly in normotensive conscious rats. *Neuropeptides*, 40: 207-12, 2006.
182. YALCIN M. Central mechanism underlying pressor and bradycardic effect of intracerebroventricularly injected arachidonic acid. *Can Journal of physiology and pharmacology*, 89: 127-33, 2011.
183. YALCIN M, SAVCI V. Restoration of blood pressure by centrally injected u-46619, a thromboxane a (2) analog, in hemorrhaged hypotensive rats: Investigation of different brain areas. *Pharmacology*, 70: 177-87, 2004.
184. YALCIN M, CAVUN S, YILMAZ MS, CENGIZ F, SAVCI V. Involvement of brain thromboxane a in hypotension induced by haemorrhage in rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 32: 960-7, 2005.

185. YALCIN M, CAVUN S, YILMAZ MS, SAVCI V. The involvement of central cholinergic system in the pressor effect of intracerebroventricularly injected u-46619, a thromboxane a<sub>2</sub> analog, in conscious normotensive rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 372: 31-40, 2005.
186. YALCIN M, CAVUN S, YILMAZ MS, SAVCI V. Activation of the central cholinergic system mediates the reversal of hypotension by centrally administrated u-46619, a thromboxane a<sub>2</sub> analog, in hemorrhaged rats. *Brain Research*, 1118: 43-51, 2006.
187. SVED AF, ITO S, SVED JC. Brainstem mechanisms of hypertension: Role of the rostral ventrolateral medulla. *Current Hypertension Reports*, 5: 262-8, 2003.
188. PIRES W, WANNER SP, LA GUARDIA RB, RODRIGUES LO, SILVEIRA SA, COIMBRA CC, MARUBAYASHI U, LIMA NR. Intracerebroventricular physostigmine enhances blood pressure and heat loss in running rats. *Journal of physiology and pharmacology*, 58: 3-17, 2007.
189. BAZZANI C, BERTOLINI A, RICIGLIANO GM, CAINAZZO MM, BALUGANI A, GUARINI S. The reversal of experimental hemorrhagic shock induced by nicotine and dimethylphenylpiperazinium is adrenal-dependent. *Resuscitation*, 31: 145-50, 1996.
190. SINGEWALD N, GUO L, PHILIPPU A. Release of endogenous gaba in the posterior hypothalamus of the conscious rat; effects of drugs and experimentally induced blood pressure changes. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 347: 402-6, 1993.
191. FINCH L, HICKS PE. Involvement of hypothalamic histamine-receptors in the central cardiovascular actions of histamine. *Neuropharmacology*, 16: 211-8, 1977.
192. IWASE M, KANAMARU M, HOMMA I. Posterior hypothalamic control of rabbit tracheal tension and involvement of central histaminergic neurons. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 53: 69-76, 1995.
193. BUCCAFUSCO JJ. The role of central cholinergic neurons in the regulation of blood pressure and in experimental hypertension. *Pharmacological Reviews*, 48: 179-211, 1996.
194. HAGIWARA Y, KUBO T. Cholinergic systems in the posterior hypothalamic nucleus are involved in blood pressure decrease-induced excitation of anterior hypothalamic area neurons in rats. *Neuroscience Letters*, 390: 61-5, 2005.

195. SINGEWALD N, CHEN F, GUO LJ, PHILIPPU A. Ionic and haemodynamic changes influence the release of the excitatory amino acid glutamate in the posterior hypothalamus. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 352: 620-25, 1995.
196. SPENCER SE, SAWYER WB, LOEWY AD. L-glutamate mapping of cardioresponsive areas in the rat posterior hypothalamus. *Brain Research*, 511: 149-57, 1990.
197. GEROVA M, MASANOVA C, PAVLASEK J. Inhibition of NO synthase in the posterior hypothalamus increases blood pressure in the rat. *Physiological Research*, 44: 131-134, 1995.
198. HASHIGUCHI H, YE SH, ROSS-CISNEROS F, ALEXANDER N. Central nitric oxide donors attenuate cardiovascular and central norepinephrine responses to stress. *American Journal of Physiology*, 272: R1447-53, 1997.
199. BAHIG R, NEMETALLAH<sup>2</sup>, RONALD E. HOWELL<sup>3</sup> and LEGRANDE C. ELLIS<sup>4</sup> Department of Biology Utah State University Logan, Utah 84322 and Fur Breeders Agricultural Cooperative Midvale, Utah 84047. *Biology of Reproduction*, 28: 632-635, 1983.
200. YILMAZ MS, YALCIN M, SAVCI V. Cytidine 5'-diphosphocholine restores the blood flow of superior mesenteric and renal artery, prolongs the survival time in haemorrhaged anaesthetised rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 33: 415-420, 2006.
201. GURUN MS, PARKER R, EISENACH JC, VINCLER M. The effect of peripherally administered CDP-choline in an acute inflammatory pain model: the role of alpha7 nicotinic acetylcholine receptor. *Anesthesia & Analgesia*, 108(5):1680-7, 2009.
202. BAGDAS D, SONAT FA, HAMURTEKIN E, SONAL S, GURUN MS. The antihyperalgesic effect of cytidine-5'-diphosphate-choline in neuropathic and inflammatory pain models. *Behavioural Pharmacology*, 22(5-6): 589-98, 2011.
203. DEUTSCH SI, ROSSE RB, SCHWARTZ BL, SCHOOLER NR, GASKINS BL, LONG KD, MASTROPAOLO J. Effects of CDP-choline and the combination of CDP-choline and galantamine differ in an animal model of schizophrenia:

- development of a selective alpha7 nicotinic acetylcholine receptor agonist strategy. *European Neuropsychopharmacology*, 18(2): 147-51, 2008a.
204. Deutsch SI, Schwartz BL, Schooler NR, Rosse RB, Mastropaolo J, Gaskins B. First administration of cytidine diphosphocholine and galantamine in schizophrenia: a sustained alpha7 nicotinic agonist strategy. *Clinical Neuropharmacology*, 31(1):34-9, 2008b.
205. BOUDINOT E, YAMADA M, WESS J, CHAMPAGNAT J, FOUTZ AS. Ventilatory pattern and chemosensitivity in M1 and M3 muscarinic receptor knockout mice. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 139 (3): 237-45, 2004.
206. RAO ZR, YAMANO M, WANAKA A, TATEHATA T, SHIOSAKA S, TOHYAMA M. Distribution of cholinergic neurons and fibers in the hypothalamus of the rat using choline acetyltransferase as a marker. *Neuroscience*, 20 (3): 923-34, 1987.
207. SECADES JJ. CDP-choline: Update and review of its pharmacology and clinical use. *Methods & Findings in Experimental & Clinical Pharmacology*, 24 (Supp B):1-53, 2002.
208. LI YH, MAHER P, SCHUBERT D. Phosphatidylcholine-specific phospholipase C regulates glutamate-induced nerve cell death. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95: 7748-7753, 1998.
209. KLEIN J, CHALIFA V, LISCOVITCH M, LOFFELHOLZ K. Role of phospholipase D activation in nervous system physiology and pathophysiology. *Journal of Neurochemistry*, 65: 1445-1455, 1995.
210. AKHLAQ, A.F., LLOYD, A.H. Brain phospholipase A<sub>2</sub>: Perspective on the History. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 71: 161-169, 2004.

211. RAO AM, HATCHER JF, DEMPSEY RJ. Does CDP-choline modulate phospholipase activities after transient forebrain ischemia? *Brain Research*, 893: 268–272, 2001.
212. ADIBHATLA RM, HATCHER JF, DEMPSEY RJ. Effects of citicoline on phospholipid and glutathione levels in transient cerebral ischemia. *Stroke*, 32: 2376–2381, 2001.
213. SHIN J, GIREESH G, KIM SW, KIM DS, LEE S, KIM YS, WATANABE M, SHIN HS. Phospholipase C beta 4 in the medial septum controls cholinergic theta oscillations and anxiety behaviors. *The Journal of Neuroscience*, 29 (49): 15375-85, 2009.
214. EGLIN RM. Muscarinic receptor subtypes in neuronal and non-neuronal cholinergic function. *Autonomic and Autacoid Pharmacology*, 26 (3): 219–33, 2006.
215. BOSETTI F. Arachidonic acid metabolism in brain physiology and pathology: lessons from genetically altered mouse models. *Journal of Neurochemistry*, 102 (3): 577-86, 2007.
216. KATSUKI H, OKUDA S. Arachidonic acid as a neurotoxic and neurotrophic substance. *Progress in Neurobiology*, 46 (6): 607-36, 1995.
217. MURAKAMI Y, OKADA S, NISHIHARA M, YOKOTANI K. Roles of brain prostaglandin E2 and thromboxane A2 in the activation of the central sympatho-adrenomedullary outflow in rats. *European Journal of Pharmacology*, 452 (3): 289-94, 2002.
218. YOKOTANI K, WANG M, MURAKAMI Y, OKADA S, AND HIRATA M.. Brain phospholipase A2-arachidonic acid cascade is involved in the activation of central sympatho-adrenomedullary outflow in rats. *European Journal of Pharmacology*, 398 (3): 341–347, 2000.



219. YOKOTANI K, MURAKAMI Y, OKADA S, HIRATA M. Role of brain arachidonic acid cascade on central CRF1 receptor-mediated activation of sympatho-adrenomedullary outflow in rats. *European Journal of Pharmacology*, 419 (2-3): 183-9, 2001.
220. CHILTON FH, FONTEH AN, SURETTE ME, TRIGGIANI M, WINKLER JD. Control of arachidonate levels within inflammatory cells. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1299 (1): 1-15, 1996.
221. AYDIN C, YALCIN M. Peripheral mechanisms involved in the pressor and bradycardic effects of centrally administered arachidonic acid. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 78: 361-368, 2008.
222. YALCIN M, ERTURK M.: The involvement of the central cholinergic system in the pressor and bradycardic effects of centrally administered melittin in normotensive conscious rats. *Neuropeptides*, 41: 103-110, 2007.
223. ARIUMI H, TAKANO Y, MASUMI A, TAKAHASHI S, HIRABARA Y, HONDA K, et al. Roles of the central prostaglandin EP3 receptors in cardiovascular regulation in rats. *Neuroscience Letters*, 324: 61–64, 2002.
224. SIREN AL. Central cardiovascular and thermal effects of prostaglandin E2 in rats. *Acta Physiologica. Scandinavian*, 116: 229–234, 1982
225. SIREN AL. Central cardiovascular and thermal effects of prostaglandin D2 in rats. *Prostaglandins, leukotrienes, and medicine*, 8: 349–359, 1982.
226. SIREN AL. Differences in the central actions of arachidonic acid and prostaglandin F2  $\alpha$  between spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Life Science*, 30: 503–513, 1982.
227. BUCCI MN, BLACK KL, HOFF JT. Arachidonic acid metabolite production following focal cerebral ischemia: time course and effect of meclofenamate. *Surgical Neurology*, 33 (1): 12-4, 1990.
228. LEFFLER CW, BUSIJA DW. Prostanoids in cortical subarachnoid cerebrospinal fluid and pial arterial diameter in newborn pigs. *Circulation Research*, 57 (5): 689-94, 1985.
229. LEFFLER CW, BUSIJA DW, BEASLEY DG, FLETCHER AM. Maintenance of cerebral circulation during hemorrhagic hypotension in newborn pigs: role of prostanoids. *Circulation Research*, 59 (5): 562-7, 1986.

230. MENT LR, STEWART WB, DUNCAN CC, COLE J, PITT BR. Beagle puppy model of perinatal cerebral infarction. Acute changes in regional cerebral prostaglandins during hemorrhagic hypotension. *Journal of Neurosurgery*, 63(6): 899-904, 1985.
231. RAHMAN M, WRIGHT JT JR, DOUGLAS JG. The role of the cytochrome P450-dependent metabolites of arachidonic acid in blood pressure regulation and renal function: a review. *American Journal of Hypertension*, 10 (3): 356-65, 1997.
232. YALCIN M, CAVUN S, YILMAZ MS, SAVCI V. The involvement of central cholinergic system in the pressor effect of intracerebroventricularly injected U-46619, a thromboxane A2 analog, in conscious normotensive rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 372: 31-40, 2005

## TEŞEKKÜR

Tezimin belirlenme aşamasından başlayarak her basamakta benden yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Murat YALÇIN' a, çiftlikteki fizyoloji laboratuvarında tez deneylerimi yaparken bana yardım eden bazen de ilginç ama güzel maceralar yaşadığım arkadaşım Burçin ALTINBAŞ'a, tezimin yazım aşamasında beni motive eden ve tez ile ilgili çıktıları çoğu zaman onun bilgisayarından aldığım Nilay SEYİDOĞLUN'a, tezimi bir an önce bitirmemi isteyen ve bana psikolojik anlamda çok destek veren Yrd. Doç. Füsun Ak SONAT'a, bölümde bana ders veren vizyonumu genişleten diğer hocalarım Prof. Dr. Nurten GALİP, Prof. Dr. Fahrünisa CENGİZ ve Prof. Dr. Cenk AYDIN'a, ne kadar sıkıysa da deneylerimin verilerini girmemde bana yardım eden tarihçi kuzenim Saliha İÇMEN'e, yüksek lisans eğitimim boyunca her anlamda yanımda olan ve bana baktığı kahve fallarıyla geleceğimi şekillendiren Sabire PEKER'e ve tezimin son aşamalarında bana destek veren Adem ALEMDAR'a teşekkürü bir borç bilirim.

Bu günlere gelmemdeki manevi ve maddi destekleri nedeniyle annem Nerzan TOPUZ ve babam Hüseyin Hüsnu TOPUZ'a, kardeşlerim Banu Buket DARENDELİ, Berna Burcu KALYONCU ve en önemlisi biricik yeğenim Bartu DARENDELİ'ye sonsuz teşekkürler...

## ÖZGEÇMİŞ

24 Mayıs 1986 yılında İnegöl'de doğdum. İlkokulu Cumhuriyet İlkokulu'nda, ilköğretim eğitimimi Pilot Sanayi İlköğretim okulunda tamamladım. Lise eğitimimi Bursa Kız Lisesinde tamamlayıp 2004 yılında mezun oldum. Mezuniyetimden bir sene sonra Uludağ Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölüm'üne girmeye hak kazandım. Lisans eğitimimin son yılında Erasmus Programı ile Almanya, Giessen Üniversitesi'nde eğitim gördüm. Biyoloji Bölümü'nden 2010 güz yarıyılında mezun oldum. Aynı senenin Eylül ayında Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji A.B.D'nda yüksek lisans eğitimime başladım ve eğitimim süresince birçok bilimsel çalışmada yer aldım. Yüksek lisans eğitimimin ilk yılında İngiltere, Leeds Ünivesitesi'nde üç ay staj gördüm ve 2013 Ağustos ayında yüksek lisanstan mezun oldum.

